

CONGRESSO INTERNAZIONALE

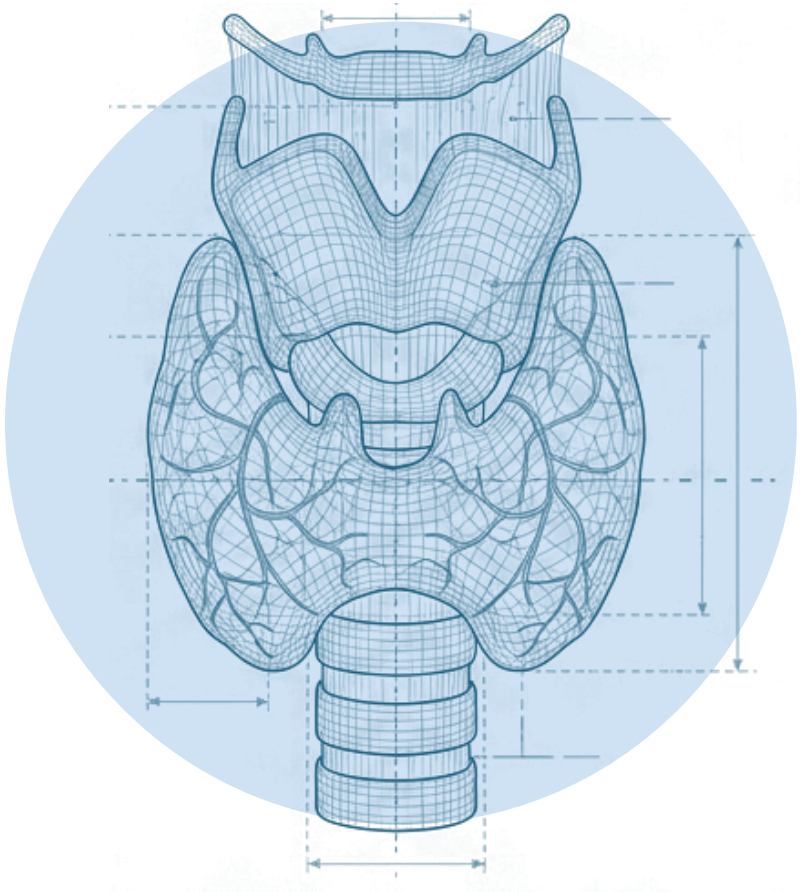
Lo splendore dell'umano: custodire la fertilità, curare l'infertilità

In occasione del 25° della Fondazione ISI-Paolo VI e del 50° del Centro per la Regolazione Naturale della Fertilità

Università Cattolica del Sacro Cuore · Roma, 16–18 ottobre 2026

Tiroide e infertilità femminile: oltre i falsi miti

Dalle soglie ereditate all'evidenza randomizzata



Salvatore Raia

UOC Medicina interna, Endocrinologia e Diabetologia

UNIVERSITÀ CATTOLICA del Sacro Cuore

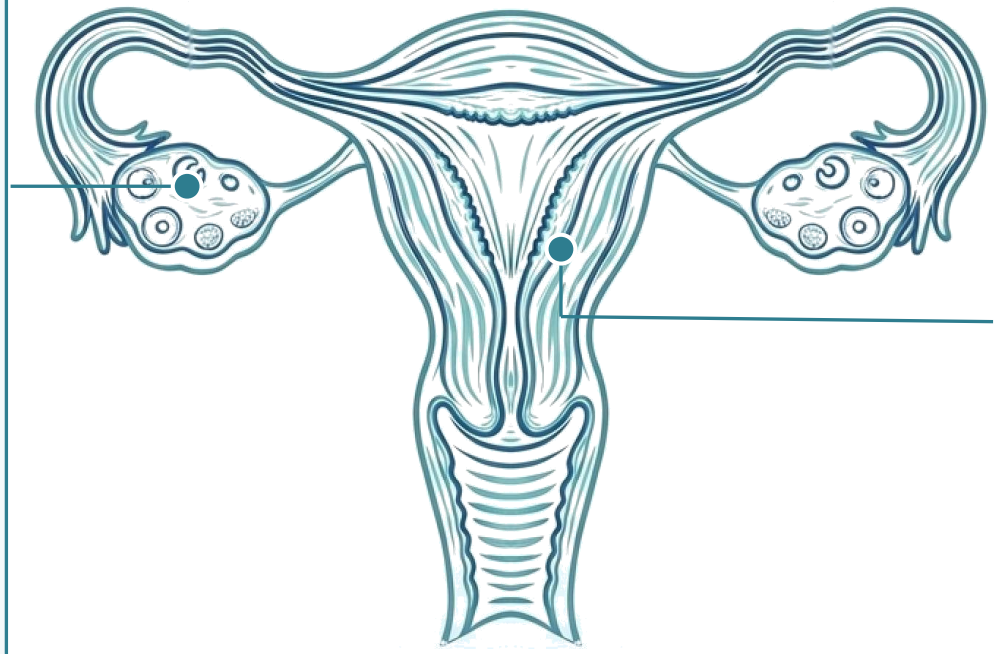
ISTITUTO SCIENTIFICO INTERNAZIONALE PAOLO VI
DI RICERCA SULLA FERTILITÀ ED INFERTILITÀ UMANA
PER UNA PROCREAZIONE RESPONSABILE

Gemelli
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore

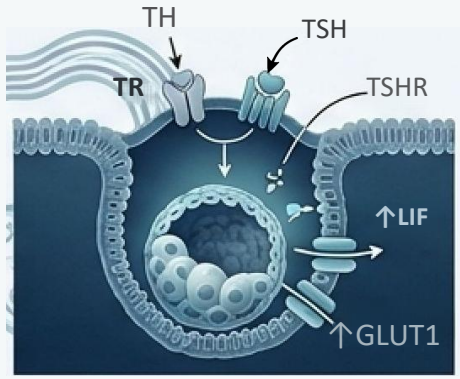
Ormoni tiroidei e apparato riproduttivo femminile

Ovaio

- Sinergia diretta con l'FSH per la sopravvivenza delle cellule della granulosa
- Stimolazione dell'aromatasi e della 3β-HSD per la conversione degli androgeni in estrogeni
- Regolazione delle metalloproteinasi (MMP-2, -3, -14) per la vascolarizzazione luteale e l'ovulazione
- Antigeni condivisi tra oocita e tiroide. Zona pellucida: bersaglio di AbTg e AbTPO

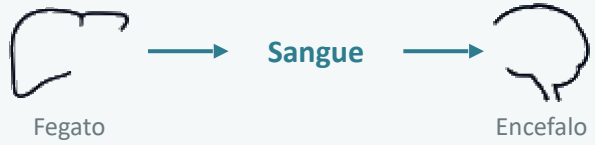


Endometrio e impianto



- Picco di TR e TSHR nella fase secretoria-recettiva
- TSH e TH sovraregolano LIF, cruciale per l'impianto
- Modulazione di GLUT1 e delle citochine antinfiammatorie (IL-4, IL-10)

Regolazione sistemica



SHBG

Gli ormoni tiroidei ne regolano la produzione epatica: le alterazioni modificano la frazione libera di estradiolo e testosterone.

Asse TRH–prolattina

L'ipotiroidismo aumenta il TRH, con iperprolattinemia e inibizione della pulsatilità del GnRH (anovulazione).

EVOLUZIONE DELLA SOGLIA DEL TSH

IL 2,5 COME SOGLIA · 2011–2021

2011

ATA

TARGET

TSH < 2,5

Obiettivo preconcezionale nelle donne già in levotiroxina; stesso valore come limite del I trimestre

2015

ASRM

TARGET IN INFERTILITÀ

TSH < 2,5

Trasferimento al preconcezionale e alla PMA

2017

ATA

TARGET NELLA PMA

TSH < 2,5

Subclinico in IVF/ICSI: trattare.

Come limite gravidico decade (range locali 0- 4,0)

2021

ETA

SOGLIA DA INTERPRETARE CON TAI

2,5–4,0 / > 4,0

Fra 2,5 e 4,0 con TAI: levotiroxina caso per caso. Oltre 4,0: levotiroxina raccomandata

Nasce come limite di riferimento del I trimestre, non come soglia biologica dimostrata di infertilità.

Come limite gravidico l'ATA lo abbandona già nel 2017, per sovradiagnosi.

Stagnaro-Green A et al., 2011 · ASRM Practice Committee 2015 e 2024 · Alexander EK et al., 2017 · Poppe K et al., 2021 · Korevaar TIM et al., 2026

Le conseguenze di un’estrapolazione

Sul piano clinico

- Riclassificazione come patologiche di pazienti eutiroidee
- Avvio di terapia sostitutiva cronica su valori normali
- Differimento dei percorsi di fertilità

Sul piano dell’evidenza

- Un percentile trattato come soglia di malattia: il 95% dei soggetti sani ha TSH < 2,5
- Soglia mai validata rispetto a esiti clinici
- **Otto meta-analisi fondate su tre soli studi randomizzati**

Il valore di 2,5 mIU/L non ha mai rappresentato un criterio diagnostico di patologia

ASRM, Fertil Steril 2024;121:765–82 · ATA 2017 e 2026

Impianto metodologico

The American Society for Reproductive Medicine, Washington, D.C.

Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

The American Society for Reproductive Medicine, Washington, D.C.

Fertil Steril® 2024;121:765-82. ©2024

THYROID
Volume 36, Number 5, 2026
American Thyroid Association
DOI: 10.1177/10507256261445624

GUIDELINES AND STATEMENTS

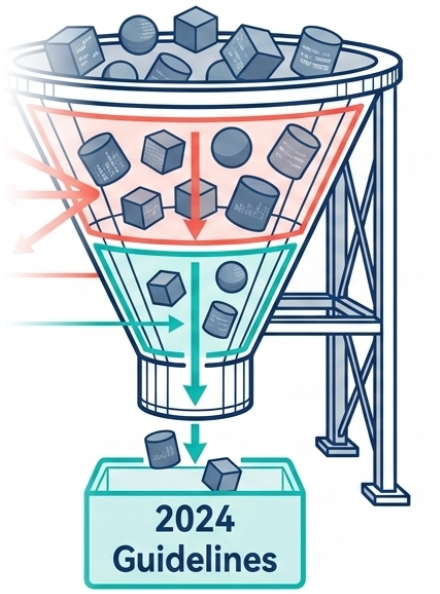
American Thyroid Association 2026 Guidelines for Thyroid Disease in Preconception, Pregnancy, and Postpartum

Tim I.M. Korevaar,[1,2,*] Angela M. Leung,[3,4,*] Erik K. Alexander,[5] Sofie Bliddal,[6,7] Kristien Boelaert,[8] Gabriela Brenta,[9] Roger Chou,[10] Rima Dhillon-Smith,[11,12] Chrysoula Dosiou,[13] Jennifer L. Eaton,[14] Haixia Guan,[15] Sarah J. Kilpatrick,[16] Bente J. Lasserre,[17,18] Sun Y. Lee,[19] Spyridoula Maraka,[20,21] Kara D. Meister,[22,23] Lilah F. Morris-Wiseman,[24] Caroline T. Nguyen,[25] Elizabeth N. Pearce,[19] and Zhongyan Shan[26]

ASRM 2024

Fertil Steril 2024;121:765–82

- PICO: 498 studi valutati, 87 inclusi
- Esclusi i report di comitati di esperti
- Non copre la poliabortività
- Screening dell'integrità dei dati



Criteri di selezione dell'evidenza, ASRM 2024

ATA 2026

Thyroid 2026;36(5):481–544

- Aggiorna le linee guida 2017, metodo GRADE
- Avallato da 12 società: ESHRE, ETA, ESE, ACOG
- Sezione E dedicata all'infertilità
- Due flowchart operative

Ipotiroidismo subclinico preconcezionale

Studi in gran parte di bassa qualità metodologica — popolazione generale, non trattata

Studio	Qualità	Risultato
Sintesi ATA 2026 **Metanalisi/revisioni**	**Mista, anche bassa**	**Probabilità di concepimento lievemente ridotta: –1,4/–4,5% assoluto**

PROBABILITÀ DI CONCEPIMENTO

↓ da 1,4% a 4,5%

Riduzione in termini di differenza assoluta di probabilità di concepimento, per TSH aumentato ma <10 mU/L

Dati simili anche nelle donne sottoposte a PMA

RISCHIO DI ABORTO SPONTANEO

↑ da 0,4% a 0,7%

Aumento in termini di differenza assoluta di rischio di aborto spontaneo, per TSH aumentato ma <10 mU/L

Dati simili anche nelle donne sottoposte a PMA

In sintesi: gli effetti assoluti sono modesti e derivano da evidenze eterogenee e di qualità limitata; non giustificano, di per sé, un abbassamento generalizzato della soglia di trattamento

L’ipotiroidismo subclinico è associato all’infertilità?

ASRM Practice Committee, Fertil Steril 2024;121:765-82 (p. 770) · SCH = ipotiroidismo subclinico · 5 studi retrospettivi

Studio	Disegno · qualità	Popolazione	Risultato
Abalovich 2007 rif. 40	Retrospettivo · bassa	244 donne infertili vs 155 fertili	**Possibile associazione** SCH 13,9% vs 3,9% (P < .002)
Arojoki 2000 rif. 7	Retrospettivo · bassa	Donne infertili finlandesi	**Descrittivo** TSH anomalo nel 4% (12 donne); 6,3% se disfunzione ovulatoria, 1,5% se fattore maschile
Lincoln 1999 rif. 41	Retrospettivo · intermedia	704 donne in trattamento per infertilità	**Descrittivo** TSH alterato in 16 (2,3%), trattate con LT4; 11/16 con disfunzione ovulatoria
Karakis 2021 rif. 28	Retrospettivo · bassa	Donne in IUI; TSH 2,5-4,5 vs < 2,5 mUI/L	**Nessuna associazione** Nessuna differenza in gravidanza e nati vivi
Feldthusen 2015 rif. 42	Trasversale · bassa	> 11.000 donne danesi	**Associazione nei modelli aggiustati** OR 0,71 figli, 0,75 gravidanze; P = .09 non aggiustato

CONCLUSIONE ASRM

Evidenza debole: nessuna associazione dimostrata tra SCH e infertilità

TSH e T4 solo se segni o sintomi (anche cicli irregolari), non in tutte le infertili

Evidenza C

Raccomandazione debole

Levotiroxina nell'SCH: tasso di gravidanza

Studio	Disegno e popolazione	Risultato	Qualità (ASRM)
Rao 2018 Metanalisi di RCT	4 RCT, 787 donne con SCH o autoimmunità in IVF	Gravidanza clinica RR 1,46 (0,86–2,48); nati vivi RR 2,05 (0,98–4,38): non significativi	**Alta**
Velkeniers 2013 Metanalisi di RCT	3 RCT, 220 donne con SCH in PMA	Nessuna differenza nella gravidanza clinica	**Bassa**
Akhtar 2019 e altre 2 Revisioni sistematiche	Akhtar (Cochrane), Masata 2016, Vissenberg 2012	Nessuna associazione con la gravidanza clinica	**1 bassa, 2 intermedie**
Altre 2 metanalisi RCT e coorti	SCH trattato vs non trattato; autori non indicati dall'ASRM	Beneficio nel complesso, ma non nei soli RCT	**Intermedia**
Kim 2011 RCT	64 donne con SCH in IVF/ICSI	Gravidanza clinica 17/32 vs 12/32; impianto 27% vs 15% (ATA)	**Intermedia**
Abdel Rahman 2010 RCT	35 donne per braccio, SCH in IVF	Gravidanza 100% vs 28% nel ricalcolo dell'editore: dati incoerenti	**Esclusa**
3 RCT citati da ATA RCT	Eutiroidee TPOAb+ con infertilità o aborti (non SCH)	Nessun miglioramento di fertilità ed esiti di gravidanza	**Alta (secondo ATA)**
Sintesi ATA 2026 Linea guida	Infertilità o PMA con SCH persistente prima del concepimento	Levotiroxina può essere iniziata, anche per prevenire l'ipotiroidismo manifesto	**Non specificata**

SINTESI – Messaggio chiave

- Evidenze eterogenee e di bassa qualità: i benefici dipendono da pochi studi piccoli o da un RCT escluso per integrità dei dati
- Nessun beneficio consolidato della levotiroxina sul tasso di gravidanza nell'SCH
- L'ATA 2026 consente la levotiroxina nell'SCH persistente, soprattutto per prevenire l'ipotiroidismo manifesto

VERDETTO

Nessuna prova di un aumento delle gravidanze con LT4

ASRM: non trattare per migliorare le gravidanze (evidenza B); ATA: decisione individualizzata, in base al contesto clinico e al rischio di ipotiroidismo manifesto.

Risultato: **verde** nessun effetto · **arancio** effetto o rischio aumentato · **viola** misto · **grigio** escluso

Fonti: ASRM, Fertil Steril 2024; ATA 2026, Thyroid 2026

Ipotiroidismo subclinico e aborto: rischio ed effetto della levotiroxina

IL RISCHIO DI ABORTO NELL'SCH

Studio	Risultato	Qualità
Zhang 2017 / Zhao 2018 Metanalisi · > 20.000 · TSH > 2,5	Nessun aumento del rischio (spesso senza la vera definizione di SCH)	**Intermedia**
Plowden 2016 Prospettico · > 1.200 · TSH > 2,5	Nessun aumento del rischio di aborto nel I trimestre	**Intermedia**
Liu 2014 Prospettico · 3.315 · SCH vero	Lieve aumento (7,1% vs 2,2%), con incidenza totale inferiore all'atteso	**Intermedia**
Chen 2017 / Li 2020 Coorti retrospettive · > 230.000	Esiti misti; TSH 2,5–4,0 non associato ad aborto	**Bassa**
Sintesi ATA 2026 Metanalisi e revisioni · TSH < 10	Lieve aumento: +0,4/+0,7% assoluto	**Mista**

LEVOTIROXINA: ABORTO E NATI VIVI

Studio	Risultato	Qualità
Rao 2018 Metanalisi · 4 RCT in IVF · 787	Aborto RR 0,51; nessun beneficio senza lo studio escluso	**Alta**
Velkeniers 2013 Metanalisi · 3 RCT in PMA · 220	Nati vivi RR 2,76; nessun effetto senza lo studio escluso	**Bassa**
Kim 2011 RCT in IVF/ICSI · 64	Nati vivi 53,1% vs 25,0% (p = 0,04); aborti 0 vs 4 (p = 0,11)	**Intermedia**
Negro 2005 RCT · TPOAb+, non SCH · 72	Aborto 33% vs 52%; nati vivi 37% vs 23% (p = 0,24)	**Alta**
Abdel Rahman 2010 RCT in IVF · 70	Dati incoerenti: escluso da ASRM e Cochrane	**Esclusa**

SINTESI – Messaggio chiave

- ASRM Con TSH 2,5–4,0 il rischio di aborto non aumenta
- ATA oltre il limite superiore l'aumento è lieve (+0,4/+0,7%)
- Gli RCT di alta qualità non mostrano meno aborti né più nati vivi con levotiroxina, anche nelle eutiroidee TPOAb+

VERDETTO **Beneficio non dimostrato.**

ASRM: non trattare l'SCH per ridurre gli aborti o aumentare i nati vivi (evidenza B).

Risultato: **verde** nessun effetto · **arancio** effetto o rischio aumentato · **viola** misto · **grigio** escluso

Fonti: ASRM, Fertil Steril 2024; ATA 2026, Thyroid 2026

TPOAb positive: astensione terapeutica e monitoraggio

Il dosaggio degli anticorpi anti-TPO è utile nelle donne con infertilità o con anamnesi di aborti ricorrenti?

3–6 mesi

Intervallo di rivalutazione del TSH in fase preconcezionale

7–9%

Progressione a ipotiroidismo subclinico o conclamato a 12 mesi

4% e 18%

Ipotiroidismo conclamato e subclinico in gravidanza nelle TPOAb+ (0,4% e 3,2% nelle negative)

SINTESI – Messaggio chiave

- Il titolo si riduce fino al 60% in gravidanza per immunotolleranza: fino al 16% delle positive risulta negativa nel III trimestre
- Titolo prossimo alla soglia di positività: stessa sorveglianza delle positive
- Nelle TPOAb+ eutiroidee la levotiroxina non migliora gli esiti (TABLET, POSTAL, T4LIFE)

VERDETTO

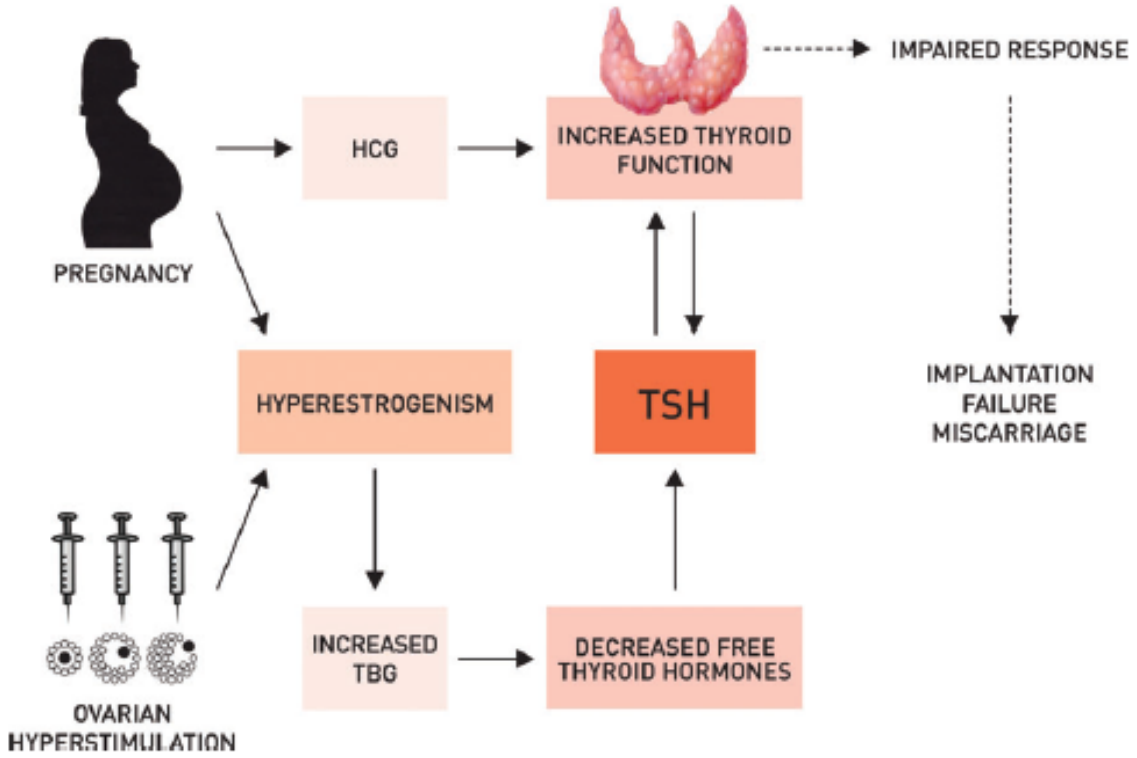
Sì, ma a fini prognostici. Il dosaggio dei TPOAb non orienta la terapia: orienta la frequenza dei controlli e il counselling sulla tiroidite post-partum.

ATA 2026, sezioni E e F · formulazione condizionale: buona pratica, non raccomandazione forte

Stimolazione ovarica e adattamento della richiesta ormonale

+1,50

mU/L · incremento medio del TSH nelle donne ipotiroidee in trattamento sostitutivo sottoposte a stimolazione ovarica. L'incremento persiste in gravidanza.



- Estrogeni → ↑ TBG e ↑ attività deiodinasi 3 → maggiore richiesta
- Necessario un adeguamento posologico più precoce o più ampio

ATA 2026, sezioni C, D ed E

THYROID · Volume 36, Number 5, 2026 · American Thyroid Association · DOI 10.1177/10507256261445624

GUIDELINES AND STATEMENTS

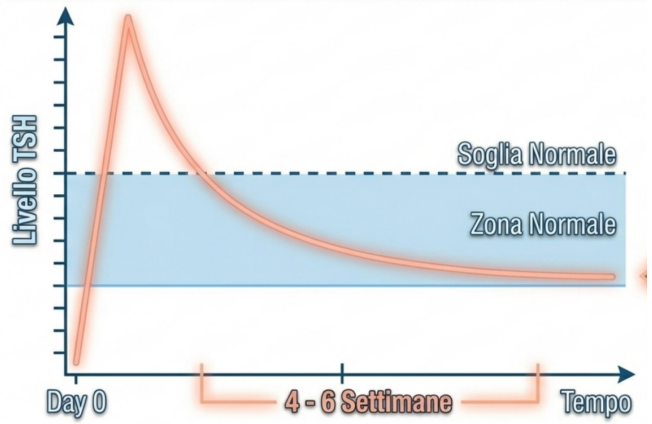
American Thyroid Association 2026 Guidelines for Thyroid Disease in Preconception, Pregnancy, and Postpartum

Korevaar TIM, Leung AM, Alexander EK, Bliddal S, Boelaert K, Brenta G, Chou R, Dhillon-Smith R, Dosiou C, Eaton JL, Guan H, Kilpatrick SJ, Lasserre BJ, Lee SY, Maraka S, Meister KD, Morris-Wiseman LF, Nguyen CT, Pearce EN, Shan Z

NOVITÀ

TSH nella donna infertile	Indicazione ATA 2026
TSH > 10 mU/L	**LT4 raccomandata**, come nella popolazione generale
TSH > 6 mU/L	È ragionevole considerare **LT4 subito**, senza attendere la conferma; lo stesso vale con TPOAb positivi o vincoli temporali
TSH sopra il range ma < 6 mU/L	**Ripetere TSH e FT4 dopo 4–6 settimane (80% si normalizza)**: se il subclinico persiste, LT4 può essere iniziata
TSH 2,5–4 mU/L (range normale)	**NON** è di per sé indicazione a LT4
TPOAb+ eutiroidea	**NON trattare** con LT4 per la sola positività anticorpale TSH ogni 3–6 mesi

Nelle donne infertili, l'ipotiroidismo subclinico viene gestito in modo molto più simile alla popolazione generale.



Korevaar TIM et al., Thyroid 2026;36(5):481–544, sezione E

ATA 2026 e ASRM 2024: analogie e divergenze

ANALOGIE

- = **Diagnosi sui range del laboratorio**, come nella popolazione generale; 4,12 mIU/L se manca un limite per età (ASRM).
- = **Il 2,5 non è un criterio diagnostico:** un TSH 2,5–4 entro il range non aumenta l'aborto (ASRM) né incide sugli esiti (ATA).
- = **Nessuno screening universale:** TSH su fattori di rischio (ATA) o su segni e sintomi, cicli irregolari inclusi (ASRM).
- = **Gravidanza:** limiti per laboratorio e trimestre;
  In loro assenza 0,1–4,0 (ATA) o −0,5 dal limite nel I trimestre (ASRM).

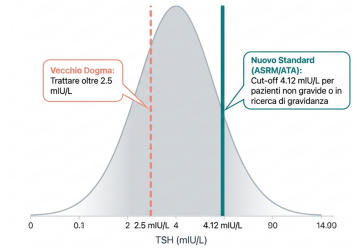
DIVERGENZE

Tema	ATA 2026	ASRM 2024
Ipotiroidismo subclinico nella donna che cerca gravidanza	Confermare a 4–6 settimane; **levotiroxina se persiste**, subito se TSH > 6, TPOAb+ o vincoli temporali	**Nessuna levotiroxina** (evidenza B) se asintomatiche
Peso dell'associazione con gli esiti	Effetti assoluti modesti ma considerati: concepimento −1,4/−4,5%, aborto +0,4/+0,7%	Nessuna associazione con l'aborto (B); evidenza insufficiente per l'infertilità (C)
Dosaggio dei TPOAb	Individualizzato, a fini prognostici e di sorveglianza	Non di routine; considerabile nella poliabortività (C)
Tiroxina in gravidanza	fT4 con metodo analogico, rivalutato	TSH con T4 totale

Korevaar TIM et al., Thyroid 2026;36(5):481–544 · ASRM Practice Committee, Fertil Steril 2024;121:765–82

EVOLUZIONE DELLA SOGLIA DEL TSH

2,5 mU/L: da cut-off a target



IL 2,5 COME SOGLIA · 2011–2021

2011
ATA

TARGET

TSH < 2,5

Obiettivo preconcezionale nelle donne già in levotiroxina; stesso valore come limite del I trimestre

2015
ASRM

TARGET IN INFERTILITÀ

TSH < 2,5

Trasferimento al preconcezionale e alla PMA; per 2,5–4,0 evidenza giudicata insufficiente

2017
ATA

TARGET NELLA PMA

TSH < 2,5

Subclinico in IVF/ICSI: trattare. Come limite gravidico decade (range locali o 4,0)

2021
ETA

SOGLIA DA INTERPRETARE CON LA TAI

2,5–4,0 / > 4,0

Fra 2,5 e 4,0 con TAI: levotiroxina caso per caso. Oltre 4,0: levotiroxina raccomandata

SPARTIACQUE

IL 2,5 SUPERATO · 2024–2026

2024
ASRM

REVISIONE

2,5 superato

Diagnosi sul limite del laboratorio **(4,12 senza limite per età)**

2026
ATA

NON PIÙ CUT-OFF DIAGNOSTICO

Range locali

Approccio individualizzato; 0,5–2,5 solo come margine in chi è già in levotiroxina

Nasce come limite di riferimento del I trimestre, non come soglia biologica dimostrata di infertilità. Come limite gravidico l'ATA lo abbandona già nel 2017, per sovradiagnosi.

Oggi: range locali e contesto clinico. Il 2,5 resta solo come margine in chi è già in levotiroxina.

Stagnaro-Green A et al., 2011 · ASRM Practice Committee 2015 e 2024 · Alexander EK et al., 2017 · Poppe K et al., 2021 · Korevaar TIM et al., 2026

Ipotirodismo nella donna infertile:
le linee guida negli anni oscillano da un estremo all'altro

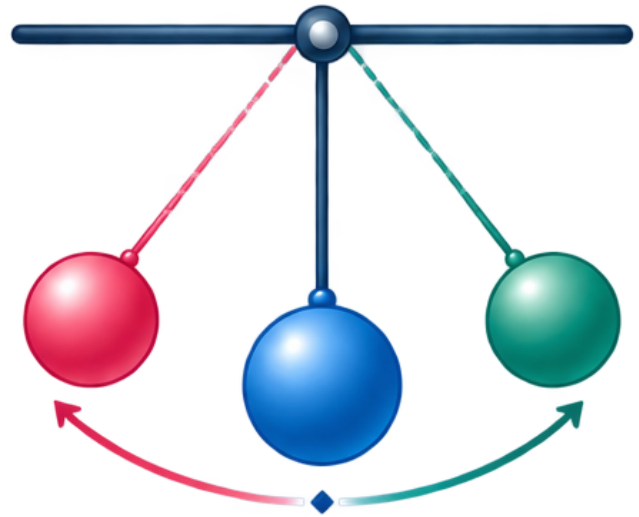
Stessi obiettivi, ma cutoff di trattamento molto diversi

LINEE GUIDA PIÙ "PRUDENTI"
(cutoff più alti)

- Trattamento solo in caso di TSH marcatamente elevato
- Soglia TSH spesso > 4–10 mIU/L
- Maggiore attenzione al sovratrattamento

Rischio: *sottovalutare un ipotiroidismo lieve ma clinicamente rilevante nella donna infertile*

MENO TRATTAMENTO ←



La verità sta nel mezzo?

→ **PIÙ TRATTAMENTO**

LINEE GUIDA PIÙ "AGGRESSIVE"
(cutoff più bassi)

- Trattamento già con TSH > 2,5 mIU/L
- Maggiore enfasi su anti-TPO positivi
- Approccio più precoce

Rischio: *trattare molte donne senza un reale beneficio, con possibili effetti collaterali e costi inutili*



Serve una diagnosi tailored, personalizzata sulla singola paziente

Non un unico cutoff, ma una valutazione integrata di:

- **Quadro clinico e anamnestico** (infertilità, sintomi, storia riproduttiva)
- **Parametri classici** (TSH, FT4, anti-TPO)
- **Diagnostica molecolare** (polimorfismi, profilo autoimmunitario, espressione genica, biomarcatori)
- **Caratteristiche individuali** (età, riserva ovarica, comorbilità)

→ **Il trattamento più efficace è quello su misura**

La zona grigia (TSH 2,5–4,0): il ruolo dell'ecografia tiroidea tradizionale e AI

Con anticorpi negativi, l'ecografia può documentare l'autoimmunità e orientare la decisione

ECOGRAFIA

- **Ipoecogenicità diffusa** ed ecostruttura disomogenea: segni di tiroidite autoimmune
- **Utile con TPOAb negativi:** può rivelare un'autoimmunità non evidente alla sierologia
- **Valore prognostico:** l'ipoecogenicità identifica chi tende a evolvere verso l'ipotiroidismo

TSH 2,5–4,0 mU/L · TPOAb negativi

TgAb; se non disponibili, criteri ecografici

di autoimmunità · nota all'algoritmo ETA 2021

Autoimmunità sierologica o ecografica

Levotiroxina caso per caso, 25 µg, target < 2,5, in decisione condivisa

Nessun segno di autoimmunità

Nessun trattamento; rivalutare il TSH

INTELLIGENZA ARTIFICIALE

- **HTNet**: deep learning su 106.513 immagini di 17.934 pazienti
- **AUC 0,905**; più accurato (83% vs 80%) e sensibile (83% vs 68%) dei radiologi
- **Con i marcatori sierologici** AUC fino a 0,949: lettura più standardizzata, meno operatore-dipendente

SINTESI – Messaggio chiave

- Nella zona grigia l'ecografia aggiunge informazione dove la sierologia è negativa: documenta l'autoimmunità e il rischio di progressione
- L'IA promette una lettura più riproducibile, ma va ancora validata in questo contesto

VERDETTO

Con autoimmunità documentata, anche ecografica, e TSH 2,5–4,0 la levotiroxina può essere considerata caso per caso: suggerimento debole dell'ETA 2021. ATA 2026 e ASRM 2024 non lo raccomandano. Vedremo se il prossimo aggiornamento ETA lo formalizzerà.

Fonti: Poppe K et al., Eur Thyroid J 2021 (ETA) · Marcocci C et al., J Clin Endocrinol Metab 1991 · Zhang Q et al., Nat Commun 2022;13:3759

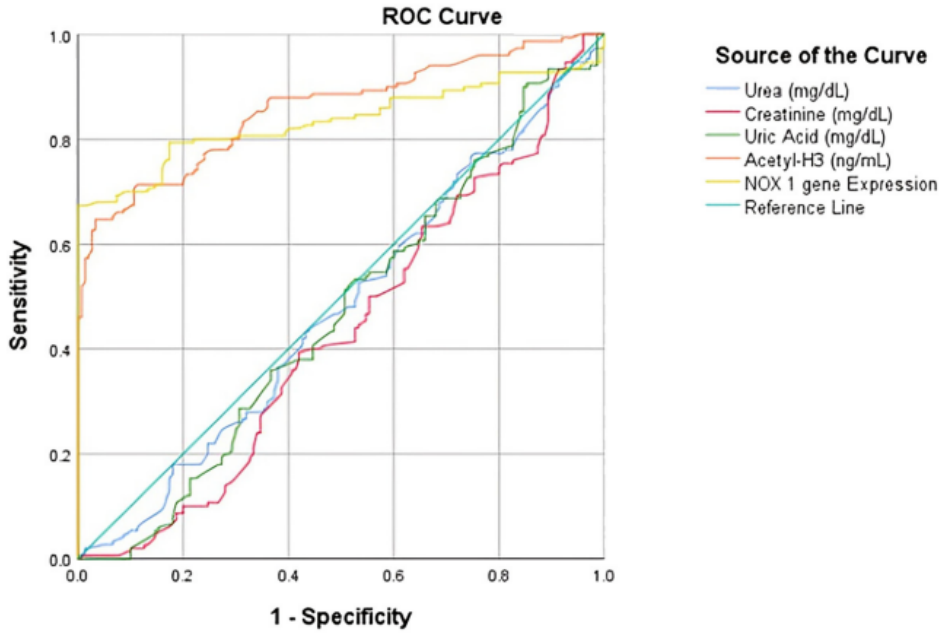
Prospettive future: Marker sierici di infertilità e Funzione Tiroidea

DE GRUYTER Horm Mol Biol Clin Invest 2026; 47(1): 17–25

Original Article

Jineesh Valluvanga Chalil, Anbalagan Gnanavel*, Sundaresan Saravana Kumar, Kesavi Durairaj, Jisha Anjali Madhavan Pillai, Jayasudha Edatholath, Priyanka Krishnan, Nitha Nellikuzhimalayil Parameswaran, Viji Krishnan and Dinesh Roy Divakaran*

NOX1 gene expression and hormonal alteration in hypothyroidism-associated female infertility



Variable	Cases (Mean ± SD)	Controls (Mean ± SD)	Shapiro p (cases)
Follicle-stimulating hormone (FSH, mIU/mL)	19.9 ± 7.5	12.0 ± 4.6	<0.01
Luteinizing hormone (LH, mIU/mL)	20.0 ± 7.6	13.8 ± 4.9	<0.01
Prolactin (PRL, ng/mL)	21.9 ± 8.4	15.2 ± 4.0	<0.01
NOX1 gene expression (2^−ΔΔCt)	1.9 ± 0.9	1.0 ± 0.2	<0.01
Triiodothyronine (T3, ng/dL)	56.0 ± 12.4	119.3 ± 22.8	<0.01
Tetraiodothyronine (T4, µg/dL)	2.9 ± 1.0	8.5 ± 2.0	<0.01
Thyroid stimulating hormone (TSH, µIU/mL)	15.4 ± 6.6	2.3 ± 0.9	<0.01

Nota di lettura: la colonna «Shapiro p» è un test di normalità, non un confronto tra gruppi. Le pazienti hanno un ipotiroidismo franco (TSH medio 15,4 vs 2,3 µUI/mL): studio preliminare.

Figure 2: ROC curve for NOX1 gene expression.

Chalil JV et al., Horm Mol Biol Clin Invest 2026;47(1):17–25

Conclusione





Grazie per l'attenzione

Salvatore Raia

UOC Medicina interna, Endocrinologia e Diabetologia

SERATA DI MUSICA E TESTIMONIANZE

In occasione del 25° della Fondazione ISI-Paolo VI
e del 50° del Centro per la Regolazione Naturale della Fertilità



"A Song of Life"
La bellezza della fecondità umana

Sabato 17 ottobre 2026

ore 21.00, Auditorium Università Cattolica del Sacro Cuore
Largo Francesco Vito, 1

UNIVERSITÀ CATTOLICA del Sacro Cuore

ISTITUTO SCIENTIFICO INTERNAZIONALE PAOLO VI
DI RICERCA SULLA FERTILITÀ ED INFERTILITÀ UMANA
PER UNA PROCREAZIONE RESPONSABILE

Gemelli
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore

MATERIALE AGGIUNTIVO

Approfondimenti per la discussione

- Levotiroxina nelle donne eutiroidee TPOAb positive
- Ipotiroidismo subclinico e complicanze ostetriche
- Levotiroxina nell’SCH: complicanze ostetriche
- Integrità dei dati e propagazione dell’errore nelle meta-analisi
- Funzione tiroidea gestazionale subottimale e microstruttura cerebrale

Slide di riserva, da mostrare solo in caso di domande

Levotiroxina nelle donne eutiroidee TPOAb positive

Trial	Popolazione	n	Intervento	Esito primario
TABLET NEJM 2019 (TSH 0.44 – 3.63 mlUI/L)	TPOAb+ eutiroidee con aborto o infertilità	952	LT4 50 mcg/die fissi dal preconcepimento	Nessun aumento dei nati vivi
POSTAL JAMA 2017 (TSH 0.5 – 4.78 mlUI/L)	TPOAb+ eutiroidee in FIVET/ICSI	600	LT4 25–50 mcg/die secondo TSH	Nessuna riduzione dell'aborto
T4LIFE Lancet D&E 2022 (TSH range non univoco)	TPOAb+ eutiroidee con ≥2 aborti	187	LT4 0,5–1,0 mcg/kg dal preconcepimento	Nati vivi 50% vs 48% RR 1,03 (0,77–1,38)

Nessun fattore risulta modificatore di effetto: né il TSH superiore a 2,5, né il numero di aborti pregressi, né l'età, né il titolo anticorpale.
Il rischio associato alla positività anticorpale non appare mediato dalla disponibilità di ormone tiroideo.

Dhillon-Smith NEJM 2019;380:1316 · Wang JAMA 2017;318:2190 · van Dijk Lancet Diabetes Endocrinol 2022;10:322

APPROFONDIMENTO

Ipotiroidismo subclinico e complicanze ostetriche

Studio	Disegno e popolazione	Risultato	Qualità (ASRM)
Maraka 2016 Metanalisi	SCH in gravidanza vs eutiroidee; circa metà degli studi non rispetta la definizione di SCH	Distacco di placenta RR 2,14; PROM RR 1,43; morte neonatale RR 2,58	**Intermedia**
van den Boogaard 2011 Metanalisi	SCH in gravidanza precoce; pretermine legato agli anticorpi	Preeclampsia OR 1,7; mortalità perinatale OR 2,7	**Intermedia**
Li 2022 Retrospettivo	> 50.000 donne, TSH preconcezionale	Nessuna associazione con pretermine e LGA; SGA OR 1,16	**Non specificata**
Chen 2017 Retrospettivo	Popolazione, 184.611 donne; TSH preconcezionale	SCH vero: natimortalità aOR 1,58; pretermine aOR 1,20; cesareo aOR 1,15	**Bassa**
Chen LM 2014 Prospettico	8.012 gravide, SCH per trimestre	III trimestre: ipertensione, PROM, IUGR; I trimestre: nessuna associazione	**Intermedia**
Hernandez 2018 Retrospettivo	1.981 gravide, TSH a 9–12 settimane	TSH 2,5–5,0 e > 5: nessun legame con pretermine o preeclampsia	**Bassa**
Sitoris 2020 Retrospettivo	Studio real-world sulle disfunzioni tiroidee	Preeclampsia sì; SGA/LGA, TIN e pretermine no	**Bassa**
Sintesi ATA 2026 Metanalisi e revisioni	SCH non trattato: preeclampsia, distacco, pretermine, SGA	Aumento assoluto +1/+5%; TSH più alto o TPOAb non lo accentuano	**Mista**

SINTESI – Messaggio chiave

- I risultati delle coorti sono incoerenti: la maggior parte degli studi di qualità intermedia non rileva associazione tra SCH non trattato e rischio ostetrico
- **ATA**: Dove un rischio emerge, è modesto in termini assoluti **(+1/+5%)**

VERDETTO — Evidenza insufficiente

ASRM: l'SCH non è associato a un aumento del rischio ostetrico (evidenza B);
ATA: rischio assoluto lievemente aumentato.

Risultato: **verde** nessun effetto · **arancio** effetto o rischio aumentato · **viola** misto · **grigio** escluso

Fonti: ASRM, Fertil Steril 2024; ATA 2026, Thyroid 2026

Levotiroxina nell'SCH: complicanze ostetriche

Studio	Disegno e popolazione	Risultato	Qualità (ASRM)
Nazarpour 2018 RCT	366 donne con SCH (TSH ≥ 2,5), TPOAb negative; senza placebo	Parto pretermine 10,2% vs 11,8% (RR 0,86; 0,47–1,55)	**Moderata**
Casey 2017 RCT	SCH o ipotiroxinemia; levotiroxina da circa 17 settimane	Nessun miglioramento degli esiti ostetrici	**Alta**
CATS 2012 RCT	Screening e levotiroxina 150 µg/die da circa 12 settimane	Nessun miglioramento degli esiti ostetrici	**Alta**
Yamamoto 2018 Metanalisi di RCT	3 RCT, SCH diagnosticato in gravidanza	Nessun beneficio su esiti ostetrici e neonatali	**Alta**
Negro 2010 RCT	4.562 donne: screening universale vs ricerca mirata	Esiti avversi nel basso rischio: 37,3% (universale) vs 92,3% (mirata)	**Alta**
4 RCT citati da ATA RCT	Eutiroidee TPOAb+ (non SCH); levotiroxina preconcezionale o precoce	Nessun miglioramento degli esiti ostetrici e neonatali	**Alta (secondo ATA)**
Sintesi ATA 2026 Linea guida	**SCH in gravidanza; rischio senza trattamento +1/+5% assoluto**	Prove non conclusive; decisione condivisa nel primo trimestre	**Non specificata**

SINTESI – Messaggio chiave

- Tre RCT di alta qualità (CATS, Casey, Yamamoto) non mostrano benefici della levotiroxina sugli esiti ostetrici e neonatali
- Il trattamento iniziato dopo il primo trimestre non modifica gli esiti

VERDETTO: Beneficio non dimostrato

ASRM: non trattare l'SCH in gravidanza (evidenza B) ATA: decisione condivisa se la diagnosi è nel primo trimestre.

Risultato: **verde** nessun effetto · **arancio** effetto o rischio aumentato · **viola** misto · **grigio** escluso

Fonti: ASRM, Fertil Steril 2024; ATA 2026, Thyroid 2026

Integrità dei dati e propagazione dell'errore nelle meta-analisi

L'anomalia Abdel Rahman

Un RCT del 2010 con dati incoerenti (nel ricalcolo dell'editore, gravidanza 100% vs 28%), corretto da un erratum ed escluso da Cochrane e ASRM, sosteneva i benefici delle meta-analisi storiche. Rimuovendo questo studio, i benefici statistici scompaiono.

Difetti di reporting

Esiti in sole percentuali; **p incoerenti**
(13% vs 9% con p = 0,03 su 35 per braccio)
Erratum 2011: p ricalcolato a 0,44.

Esito dell'appraisal

Escluso dalla Cochrane per elevato rischio di errore nei dati
otto meta-analisi a fronte di tre soli randomizzati.



ASRM 2024 · Endocr Pract 2010;16:792, erratum 2011;17:526 · Cochrane CD011009.pub2 · Hum Reprod Update 2013;19:251

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2025, **110**, 3322–3330
https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf277
Advance access publication 9 May 2025
Clinical Research Article

APPROFONDIMENTO

Funzione tiroidea gestazionale subottimale e microstruttura cerebrale

Controlled Antenatal Thyroid Screening Study III: Effects of Gestational Thyroid Status on Brain Microstructure

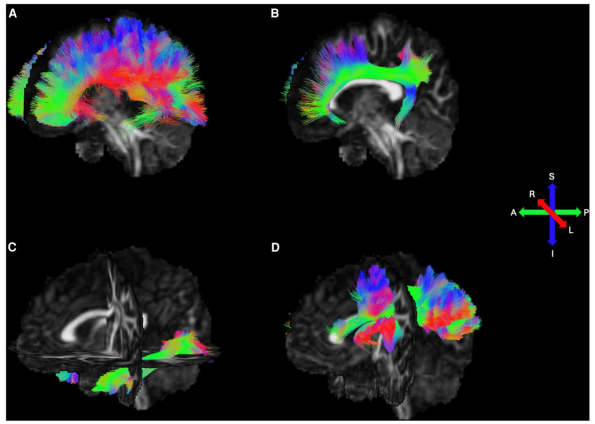
Carolyn B. McNabb,[1,*] Anna Scholz,[1,2,*] Laura Bloomfield,[1] Raghav Bhargava,[1] Charlotte Hales,[2] Colin M. Dayan,[2] Sonya Foley,[1] Peter N. Taylor,[2] John H. Lazarus,[2] Onyebuchi Okosieme,[2] Marian Ludgate,[2] Derek K. Jones,[1] and D. Aled Rees[2,3]

Disegno

- Follow-up del randomizzato CATS: LT4 o nessuna supplementazione dalla 12ª settimana
- 75 adolescenti di 11–16 anni con dati utilizzabili
- Quattro gruppi: funzione normale (21), subottimale non trattata (19), trattata in modo ottimale (18), sovratrattata (17)
- Diffusion MRI e quantitative magnetization transfer

Risultati

- Funzione subottimale non trattata: diffusività media più elevata nel fascicolo longitudinale inferiore (p = 0,007)
- Myelin bound pool fraction non differente dal normale: **ridotta integrità assonale**, non demielinizzazione
- Nessuna differenza negli altri tratti esaminati
- Nei gruppi trattati nessun indice differiva dalla funzione normale (LT4 tardiva)



Gli adolescenti nati da madri con funzione tiroidea gestazionale subottimale non trattata presentavano una minore integrità microstrutturale della sostanza bianca

Gli autori concludono che l'alterazione potrebbe essere reversibile con levotiroxina in gravidanza.
Non modifica le raccomandazioni: suggerisce che gli endpoint cognitivi globali usati nei trial possano essere poco sensibili.