

PATOLOGIE TIROIDEE ED INFERTILITA' FEMMINILE

THYROID DISEASES AND FEMALE INFERTILITY

DOI: [10.53146/Iriog1202152](https://doi.org/10.53146/Iriog1202152)

ABSTRACT

BACKGROUND: *Thyroid diseases (hypothyroidism, hyperthyroidism and thyroid autoimmunity) have been independently associated with fertility disorders and pregnancy failure, both in case of spontaneous conception and/or after assisted reproduction technology (ART). Several studies have looked at the association between thyroid dysfunctions, thyroid autoimmunity (TAI) and reproduction. The aim of this paper is to identify the impact of thyroid diseases, starting from birth, on female infertility, by means of review of the recent pertinent literature.*

METHODS: *We reviewed the pertinent literature regarding the association between thyroid diseases and female infertility off the main international database (MEDLINE, PubMed).*

RESULTS: *Thyroid dysfunctions, associated or not with thyroid autoimmunity, can alter ovulation and the associated immunoendocrine processes with consequent menstrual irregularities. These complexes endocrine disruptions can result in mild to severe fertility disorders and increased spontaneous abortions. Thyroid autoimmunity is associated with an increased risk of miscarriage and preterm delivery, both in spontaneous pregnancies as well as in pregnancies after ART.*

CONCLUSIONS: *Thyroid dysfunctions may lead to menstrual disorders and infertility via direct and indirect interactions with the hypothalamo-pituitary-ovarian axis and the reproductive organs.*

In the management of the infertile woman, the complete screening of thyroid hormones and autoimmunity is recommended in order to promptly treat any hormonal dysfunctions that may be a cofactor or the cause of infertility. Further studies are needed to improve diagnostic and therapeutic fertility issues associated with or due to thyroid disorders.

KEYWORDS: *hashimoto's thyroiditis; Basedow-Graves'disease; hyperthyroidism; hypothyroidism; female infertility; thyroid autoimmunity.*

Chiara Graziadio^{1,2}
Emanuele Filice¹
Rosa Pirchio¹
Renata Simona Auriemma¹
Alessandra Graziottin³
Annamaria Colao^{1,2,4}

1 - Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi Federico II Napoli

2 - Centro Italiano per la cura ed il benessere del paziente obeso (C.I.B.O.), Università degli Studi Federico II Napoli

3 - Centro di Ginecologia H. San Raffaele Resnati, Milano

4 - Cattedra Unesco "Educazione alla salute e allo Sviluppo Sostenibile", Università degli Studi Federico II Napoli

Autore di riferimento /
Corresponding Author:

Chiara Graziadio

chiaragraziadio@live.it

ABBREVIAZIONI:

OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità
 TSH: ormone tireotropo
 TSH-R: TSH-receptor
 TR: recettori degli ormoni tiroidei
 FT3: triiodotironina libera
 FT4: tiroxina libera
 T4: tiroxina totale
 TRH: thyreotropin releasing hormone
 FSH: ormone follicolo-stimolante
 LH: ormone luteinizzante
 Gn-RH: gonadotropin-releasing hormone (ormone di rilascio delle gonadotropine)
 DHEA: deidroepiandrosterone

SHBG: sex hormone binding globulin (globulina legante gli ormoni sessuali)
 3β-HSD: 3β-idrossisteroidodeidrogenasi
 hCG: gonadotropina corionica umana
 E2: 17β estradiolo
 PRL: prolattina
 T: testosterone totale
 AbTg: anticorpi anti-tireoglobulina
 AbTPO: anticorpi anti-tireoperossidasi
 TRAB: anticorpi anti-recettore del TSH
 ART: assisted reproductive technologies
 FIVET: fertilizzazione in vitro con embryo transfer
 ICSI: intra cytoplasmatic sperm injection
 TBG: thyroxin binding globulin

INTRODUZIONE

La ricerca scientifica ha ampiamente dimostrato un'alta prevalenza di patologie tiroidee (disfunzionali ed autoimmuni) nella popolazione femminile in età fertile [1]. Dati epidemiologici hanno dimostrato come in Europa, nelle donne di età compresa tra 20 e 45 anni, la prevalenza di ipotiroidismo subclinico sia compresa tra 5-7%, riducendosi tra 0.2-4.5% per l'ipotiroidismo conclamato, 0.3-1% per l'ipertiroidismo e raggiungendo il 5-10% per le patologie autoimmuni che coinvolgono la ghiandola tiroide (Tiroidite di Hashimoto e Morbo di Basedow-Graves) [1-2-3]. Le differenze tra le varie nazioni dipendono dalla carenza iodica, dall'etnia e dai cut-off utilizzati per definire l'ipotiroidismo subclinico [4-5].

Le patologie tiroidee sono state associate in modo indipendente ad alterazioni della fertilità e a fallimento di gravidanza, sia in caso di concepimento spontaneo sia dopo tecnologia di riproduzione assistita [6].

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indica con il termine *infertilità* un disturbo dell'apparato riproduttivo che determina un fallimento nell'ottenere e portare a termine una gravidanza dopo almeno 12 mesi di regolari rapporti sessuali non protetti [7].

L'infertilità può essere schematicamente classificata in *primaria* (quando la coppia presenta difficoltà a intraprendere una prima gravidanza) e *secondaria* (quando, a seguito di una prima gravidanza, la coppia presenta difficoltà ad ottenerne altre). Le difficoltà nel concepimento possono dipendere da problematiche femminili (35% dei casi), maschili (30%

dei casi) e combinate (20% dei casi), mentre i restanti casi rimangono ad eziologia sconosciuta (infertilità *idiopatica*) [8].

Lo scopo di questo articolo è di riportare un'analisi dettagliata della letteratura (studi prospettici, retrospettivi, revisioni sistematiche e metanalisi) degli ultimi 30 anni,, effettuata attraverso le principali banche dati (MEDLINE, PubMed), utilizzando le seguenti parole chiave: "infertilità femminile", "autoimmunità tiroidea", "Tiroidite di Hashimoto", "Morbo di Basedow-Graves", "ipotiroidismo", "ipertiroidismo" al fine di identificare l'impatto delle patologie tiroidee, a partire sin dalla nascita, sull'infertilità femminile.

Tiroide e fisiologia della riproduzione femminile

Lo sviluppo follicolare ovarico passa attraverso più fasi: follicolo primordiale, follicolo primario, follicolo secondario, follicolo preantrale e follicolo antrale. L'ovocita è circondato da strati di cellule di granulosa che forniscono un supporto critico per il corretto sviluppo degli ovociti [9]. L'importanza degli ormoni tiroidei nella regolazione funzionale dell'apparato riproduttivo femminile è stata dimostrata dall'identificazione del recettore dell'ormone tireotropo TSH (TSH receptor, TSH-R), nonché dei recettori degli ormoni tiroidei (TR) alfa1, TRalfa2 e TRbeta1, sia sulla superficie dell'epitelio ovarico che all'interno degli ovociti e delle cellule della granulosa con un'espressione specifica a seconda dei diversi stadi dello sviluppo follicolare [10]. Allo stesso modo, l'endometrio esprime queste proteine in modo differenziale durante le varie fasi del ciclo mestruale [11].

Gli ormoni tiroidei svolgono un ruolo

fondamentale nell’impianto e nello sviluppo fetale precoce attraverso azioni sulla placenta e sull’endometrio^[12], compresa la regolazione dell’invasività dei trofoblasti extravillosi^[13].

Recenti studi dimostrano che l’asse tireotropo esercita una regolazione della funzionalità dell’apparato riproduttivo femminile tramite meccanismi diretti ed indiretti. Da un lato, infatti, gli ormoni tiroidei sono in grado di sinergizzare con l’ormone follicolo-stimolante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) nell’attivazione delle cellule della granulosa, con conseguente incremento del processo di differenziazione e riduzione dell’apoptosi, aumento dei recettori dell’ormone luteinizzante (LH, *luteinizing hormone*) e induzione dell’attività di enzimi quali la 3β-idrossisteroidodeidrogenasi (3β-HSD) e l’aromatasi, e conseguente aumento dei livelli di estrogeni circolanti^[14-15]. D’altra parte, gli ormoni tiroidei influenzano anche indirettamente la funzionalità dell’asse gonadotropo, regolando il rilascio di prolattina (PRL), di *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), di proteine di trasporto degli ormoni sessuali come la *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG), nonché di specifici fattori della cascata della coagulazione^[16].

D’altro canto, gli ormoni riproduttivi possono influenzare la tiroide. L’esempio più eclatante è la gonadotropina corionica umana (hCG) che, attraverso la sua elevata omologia con il TSH, cross-reagisce con il recettore del TSH, determinando un’associazione lineare di hCG con tiroxina libera (FT4) e, successivamente, un’associazione inversa di hCG con i livelli di TSH durante la gravidanza^[17].

Ipotiroidismo ed infertilità femminile

Con il termine “ipotiroidismo” si intende la condizione patologica comune della carenza di ormone tiroideo che, se non trattata, può portare a gravi effetti avversi sulla salute. A causa della sua eterogeneità nella presentazione clinica e della generale assenza di specificità dei sintomi, la definizione di ipotiroidismo è prevalentemente biochimica.

L’ipotiroidismo primitivo conclamato è caratterizzato da concentrazioni di TSH al di sopra dell’intervallo di riferimento e concentrazioni di FT4 al di sotto dell’intervallo di riferimento^[18].

L’ipotiroidismo lieve o subclinico, che è

comunemente considerato un segno di insufficienza tiroidea precoce, è caratterizzato da concentrazioni di TSH superiori all’intervallo di riferimento e concentrazioni di FT4 all’interno del range di normalità^[18].

Analizziamo in dettaglio, partendo dalla vita fetale, l’ipotiroidismo durante le diverse fasi dello sviluppo della donna. Nel feto, l’ipotiroidismo sembra non interferire con il normale sviluppo degli organi riproduttivi^[19].

L’ipotiroidismo congenito, il disturbo endocrino neonatale più comune, causato da un difetto nella struttura tiroidea o nell’ormonogenesi, se non trattato immediatamente dopo la nascita, provoca deficit cognitivi motori e somatici per tutta la vita, i cui più frequenti nella donna adulta sono obesità, irregolarità mestruali e disturbi psicologici^[19].

L’ipotiroidismo che si manifesta nell’epoca pre-puberale porta generalmente a bassa statura e può causare un ritardo nella maturazione sessuale^[20].

L’ipotiroidismo è in grado di determinare nella donna in età fertile una serie di alterazioni ormonali che possono esitare nello sviluppo di disturbi del ciclo mestruale e in una riduzione della fertilità (Tab.1).

	Ipotiroidismo	Iperitiroidismo
TSH	↑/↓	↓/↑
FT3	= /↓	↑/=
FT4	= /↓	↑/=
FSH	=	↑/=
LH	=	↑/=
FSH dopo stimolo con GnRH	↓	↑
LH dopo stimolo con GnRH	↓	↑
E2	↓	↑
Estrone	↓	↑
Progesterone	= /↓	= /↓
Te totale	↓	↑
Te libero	=	ND
DHEA	ND	↑
Δ4-androstenedione	↓	↑
SHBG	↓	↑
Conversione di Te in Δ4-androstenedione	↑	↑/=
Aromatizzazione di androgeni in Estrone	ND	↑
PRL	↑	↑/=

Tab. 1. Principali alterazioni ormonali in corso di ipotiroidismo ed ipertiroidismo nella donna (TSH: ormone tireostimolante, FT3: triiodotiroxina libera, FT4:tiroxina libera, FSH: ormone follicolo-stimolante, LH: ormone luteinizzante, Gn-RH: ormone di rilascio delle gonadotropine, DHEA: deidroepiandrosterone, SHBG: globulina legante gli ormoni sessuali, PRL: prolattina, Te: testosterone, = : assenza di variazione, ↓: riduzione, ↑: aumento, ND: dati non disponibili).

In primo luogo, la riduzione dei livelli circolanti di ormoni tiroidei è causa di una riduzione della clearance metabolica sia del $\Delta 4$ -androstenedione che dell'estrone, nonché di una aumentata aromatizzazione periferica degli androgeni [21-22]. Inoltre, la riduzione dei livelli di SHBG determina una riduzione dei livelli di testosterone totale e di 17- β estradiolo (E2) ma al tempo stesso un aumento delle loro frazioni libere, ovvero quelle biologicamente attive. Non appena ripristinato l'eutiroidismo, tramite una terapia sostitutiva con levotiroxina, queste alterazioni degli ormoni steroidei scompaiono [23]. Per quanto riguarda le gonadotropine, le donne ipotiroidiche generalmente non presentano alterazioni di questi ormoni, anche se può verificarsi una riduzione della risposta dell'LH al Gn-RH [24-25] con aumento delle concentrazioni sieriche di PRL, causate anche dall'aumento del *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH) [26-27].

L'iper-PRL compromette la secrezione pulsatile di GnRH causando disfunzioni ovulatorie, inclusa l'insufficienza del corpo luteo con bassa secrezione di progesterone nella fase luteale del ciclo [28].

Alterazioni del ciclo mestruale si verificano con una frequenza tre volte maggiore nelle donne ipotiroidiche rispetto a quelle eutiroidiche, e possono essere estremamente variabili: da alterazioni della durata (*oligomenorrea*, *polimenorrea*) a variazioni del volume del flusso mestruale (*ipomenorrea*, *ipermenorrea*) che può sfociare anche in un massivo sanguinamento uterino (*menorragia*), riconducibile a un difetto emostatico sia piastrinico che dei fattori della coagulazione (fattori VII, VIII, IX e XI) [29].

L'ipotiroidismo conclamato è associato sia ad una riduzione della fertilità che ad un aumento dei tassi di aborto spontaneo precoce [16-30]. Al contrario, la relazione tra ipotiroidismo subclinico ed infertilità è ancora poco chiara. Gli studi a tal riguardo presentano, infatti, dei limiti metodologici importanti con risultati contrastanti. Ad ogni modo, ad oggi si ritiene che l'associazione tra ipotiroidismo subclinico e riduzione della fertilità diventi consistente a partire da livelli di TSH > 4 mUI/L [31].

Nell'approccio clinico iniziale alla donna ipotiroidica con irregolarità mestruali ed

alterazioni della fertilità è mandatoria una valutazione del profilo tiroideo ed anticorpale tiroideo al fine di escludere patologie tiroidee che possano interferire con la fertilità della paziente.

Iper-tiroidismo ed infertilità femminile

Anche l'ipertiroidismo, definito come incremento dei livelli circolanti di ormone tiroideo (per aumentata sintesi e/o per aumentato rilascio) può essere causa di alterazioni ormonali e mestruali che riducono il potenziale di fertilità della donna (Tab.1).

Da un punto di vista ormonale, l'ipertiroidismo determina innanzitutto una aumentata sintesi di SHBG, cui consegue un incremento di 2-3 volte dei livelli totali di estrogeni in tutte le fasi del ciclo mestruale [32]. Riguardo agli androgeni, l'incremento degli ormoni tiroidei determina un aumento delle concentrazioni ematiche medie sia di testosterone che di $\Delta 4$ -androstenedione. Inoltre, a causa di un aumento dell'attività dell'enzima aromatasi, si verifica anche una aumentata conversione del $\Delta 4$ -androstenedione in estrone e del testosterone in 17- β estradiolo [33-34]. Infine, per quanto riguarda le gonadotropine, nelle donne ipertiroidiche è stata dimostrata un cospicuo aumento dei livelli di LH sia nella fase follicolare che luteinica del ciclo mestruale, in assenza di alterazioni della pulsatilità della sua secrezione. I dati riguardanti l'FSH sono più limitati, ma sembra che i suoi livelli, in corso di ipertiroidismo, possano essere normali o elevati. Ad oggi non è chiaro l'esatto meccanismo che determina le suddette alterazioni delle gonadotropine, ma si ritiene che l'ipertiroxinemia sia in grado di elicitare la risposta gonadotropinica ipofisaria al Gn-RH ipotalamico [35-36]. Queste alterazioni ormonali possono esitare in una serie di irregolarità mestruali. In particolare, diversi studi hanno riportato una forte associazione tra ipertiroidismo ed oligomenorrea, polimenorrea e amenorrea, con una prevalenza del 60% nelle donne ipertiroidiche [28-37]. Tuttavia, uno studio prospettico, pur confermando una prevalenza raddoppiata di alterazioni mestruali nelle donne ipertiroidiche rispetto a quelle eutiroidiche, ne ha ridimensionato l'impatto, con una prevalen-

za del solo 21%^[38]. Probabilmente, questa apparente riduzione è riconducibile alla sempre più precoce diagnosi delle patologie tiroidee, e quindi ad una loro identificazione quando i segni e i sintomi dell'ipertiroidismo sono ancora lievi. Inoltre, è stato riscontrato che il tasso di alterazioni mestruali nelle donne ipertiroidiche è fortemente correlato ai livelli di tiroxina (T4) totale, mentre nessuna correlazione in tal senso è stata riscontrata per quanto concerne i livelli di triiodotironina (T3)^[38].

L'ipertiroidismo è associato ad una riduzione della fertilità femminile, sebbene in una buona parte dei casi le donne ipertiroidiche mantengano l'ovulazione, come dimostrato da studi condotti su biopsie endometriali di queste pazienti^[39]. Nel caso del morbo di Basedow-Graves, nella patogenesi dell'infertilità giocano un ruolo anche le alterazioni del sistema immunitario, oltre che quelle ormonali. Infatti, è stata dimostrata la presenza di autoanticorpi tiroidei all'interno del fluido follicolare, con conseguente danno citotossico a carico dell'ovocita e riduzione del suo potenziale di fertilizzazione da parte dello spermatozoo^[40].

Autoimmunità tiroidea ed infertilità femminile

L'autoimmunità tiroidea, caratterizzata dalla positività di uno o più tra questi anticorpi: anti-tireoglobulina (AbTg), anti-tireoperossidasi (AbTPO), e anti-recettore del TSH (TRAB), è la malattia autoimmune più frequente nelle donne in età fertile^[6]. I quadri clinici che ne derivano possono essere differenti a seconda dell'espressione di uno o più di questi anticorpi. Nello specifico, i quadri infiammatori che ne derivano sono: la Tiroidite di Hashimoto, caratterizzata dalla positività di AbTg e/o AbTPO ed il Morbo di Basedow-Graves caratterizzato dalla positività dei TRAB. Entrambi i quadri clinici possono coesistere e la funzione della ghiandola tiroidea può essere normale, ridotta o aumentata a seconda del grado di infiammazione che ha colpito la tiroide.

La prevalenza di malattie autoimmuni della tiroide è generalmente stimata intorno al 10%^[1] soprattutto nelle donne infertili^[41].

Recentemente, uno studio prospettico condotto negli Stati Uniti ha dimostrato una forte correlazione tra positività anticorpale per Ab-TPO e riduzione della riserva ovarica^[42]. Questa associazione potrebbe essere riconducibile a vari motivi, sia diretti che indiretti. In primo luogo, generalmente le donne con positività anticorpale hanno un'età media più elevata rispetto a quelle con anticorpi negativi, e l'invecchiamento rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio per la riduzione della riserva ovarica^[43]. Inoltre, la presenza di autoimmunità tiroidea potrebbe essere parte di un disequilibrio generalizzato del sistema immunitario, in grado di condurre al fallimento dell'impianto dell'embrione. A tal proposito, è interessante osservare che nelle donne con Ab-TPO positivi e problemi di fertilità è stata riscontrata una aumentata prevalenza di anticorpi anti-fosfolipidi (aPL) e trombofilia, fattori notoriamente associati a problemi di impianto del prodotto del concepimento^[44]. Altri studi hanno invece evidenziato una associazione tra autoimmunità tiroidea e alterazione della funzione e del numero dei linfociti T endometriali, con conseguente riduzione della recettività endometriale per l'impianto dell'embrione^[45-46]. Tuttavia, nonostante queste recenti scoperte, al momento non è possibile stabilire inequivocabilmente un ruolo causativo dell'autoimmunità tiroidea sulla riduzione dei tassi di fertilità, e pertanto sono necessari ulteriori studi al riguardo.

Tireopatie e tecniche di fecondazione assistita

Il termine di *Assisted Reproductive Technologies* (ART) include una serie di tecniche deputate al trattamento dell'infertilità di coppia. Tra le tecniche di secondo livello annoveriamo quelle di fecondazione in vitro, come ad esempio la FIVET (fertilizzazione in vitro con embryo transfer) e la ICSI (intra cytoplasmatic sperm injection).

La positività per anticorpi anti-tiroide è associata ad un aumentato rischio di aborto e parto pretermine, sia nelle gravidanze spontanee sia nelle gravidanze ottenute a seguito di fecondazione assistita^[6].

Uno studio di comparazione condotto su 766 donne sottoposte a FIVET ha dimostrato che le donne con autoimmunità tiroidea (N=90) tendono ad avere minori tassi di fertilizzazione (64.3% vs 74.6%), di impianto dell'embrione (17.8% vs 27.1%) e di gravidanza (33.3% vs 46.7%), nonché un aumentato rischio di aborto (26.9 vs 11.8%) rispetto alle donne con negatività anticorpale (N=676)^[47].

Il protocollo di stimolazione ovarica in corso di ART determina un rapido incremento degli estrogeni circolanti, cui consegue un aumento della produzione di thyroxin binding globulin (TBG) e una riduzione della quota libera (e dunque biologicamente attiva) di ormone tiroideo, nonché un effetto di stimolazione diretta della secrezione di TRH e quindi di TSH^[48].

Un effetto collaterale raro che può verificarsi in corso di stimolazione ovarica è la sindrome da iperstimolazione, caratterizzata da elevatissimi livelli di estrogeni e da manifestazioni cliniche anche gravi, comprendenti disordini elettrolitici, cambiamenti emodinamici, ipotiroidismo conclamato, manifestazioni polmonari, disfunzione epatica, fenomeni tromboembolici e manifestazioni neurologiche^[49].

E' stato dimostrato che lo sviluppo di ipotiroidismo a seguito di una procedura di stimolazione ovarica è correlato ai livelli di TSH iniziali, in particolare se > 2.5 mUI/L. Ragion per cui, nella valutazione della paziente da candidare ad ART risulta fondamentale una valutazione preliminare del profilo tiroideo e

anticorpale, in maniera tale da identificare le condizioni di ipotiroidismo conclamato/subclinico e/o di autoimmunità e trattarle tempestivamente. La terapia sostitutiva con levotiroxina è indicata in caso di TSH > 2.5 mUI/L con positività anticorpale o, in assenza di quest'ultima, in presenza di valori di TSH > 4 mUI/L^[50].

CONCLUSIONI

Le patologie disfunzionali ed autoimmuni della tiroide influenzano la fertilità femminile attraverso diversi meccanismi fisiopatologici che si traducono o con un'azione diretta sugli organi riproduttivi o indiretta sull'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

I quadri di ipo/ipperfunzione della tiroide associati o meno ad autoimmunità tiroidea possono determinare alterazioni dell'ovulazione e immunoendocrine con conseguenti alterazioni del ciclo mestruale. Esse possono sfociare in alterazioni della fertilità da lievi a gravi e ad aumento di aborti spontanei.

Risulta fondamentale nel management della paziente infertile lo screening completo degli ormoni tiroidei e dell'autoimmunità tiroidea al fine di trattare tempestivamente eventuali disfunzioni ormonali che possano essere co-fattore o causa dell'infertilità.

Nonostante la letteratura dimostri il legame tra tiroide ed infertilità, sono necessari ulteriori studi per l'approfondimento diagnostico e terapeutico dei problemi di fertilità associati o dovuti a disturbi della tiroide.

DICHIARAZIONI

Approvazione etica e consenso alla partecipazione - Non applicabile.

Consenso alla pubblicazione - Non applicabile.

Politica di condivisione dati e materiali - Non applicabile.

Conflitti di interesse - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare relativi a questo articolo.

Interessi finanziari personali - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Finanziamenti - Gli autori non hanno ricevuto finanziamenti per questo articolo.

Occupazione - Non applicabile.

Altri interessi contrastanti - Nessun interesse contrastante.

Contributo degli autori - CG ha ideato l'articolo, analizzato, interpretato i dati e ha contribuito alla stesura del manoscritto. EF ha contribuito alla ricerca bibliografica e alla stesura del manoscritto e della tabella. RP ha contribuito alla ricerca bibliografica. RSA, AC e AG hanno revisionato il manoscritto. Tutti gli autori hanno letto e approvato il manoscritto finale.

Ringraziamenti - Non applicabile

BIBLIOGRAFIA

1. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A., et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. 87(2). p.489-99. DOI:10.1210/jcem.87.2.8182
2. Valdés S., Maldonado-Araque C., Lago-Sampedro A., Lillo J.A., Garcia-Fuentes E., Perez-Valero V., et al. Population-Based National Prevalence of Thyroid Dysfunction in Spain and Associated Factors: Diabetes Study. *Thyroid.* 2017. 27(2). p.156-166. DOI:10.1089/thy.2016.0353
3. Dhillon-Smith R.K., Tobias A., Smith P.P., Middleton L.J., Sunner K.K., Baker K., et al. The Prevalence of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Women With History of Miscarriage or Subfertility. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. 105(8). DOI:10.1210/clinem/dgaa302
4. Veltri F., Poppe K. Variables contributing to thyroid (dys)function in pregnant women: more than thyroid antibodies? *European Thyroid Journal.* 2018. 7. p.120-128. DOI:10.1159/000488279
5. Dong A.C., Stagnaro-Green A. Differences in diagnostic criteria mask the true prevalence of thyroid disease in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2019. 29. p. 278-289. DOI:10.1089/thy.2018.0475
6. Unuane D., Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020. 34 (4). DOI:10.1016/j.beem.2020.101378
7. Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S., Racowsky C., de Mouzon J., Sokol R., et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care. 2017. *Fertil. Steril.* 2017. 108(3). p.393-406. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.06.005
8. Vander Borgh M., Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin. Biochem.* 2018. 62. p.2-10. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
9. Dosiou C., Thyroid and Fertility: Recent Advances. *Thyroid.* 2020. 4. p.479-486. DOI:10.1089/thy.2019.0382
10. Aghajanova L., Lindeberg M., Carlsson I.B., Stavreus-Evers A., Zhang P., et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. *Reprod. Biomed Online.* 2009. 18(3). p.337-347. DOI:10.1016/s1472-6483(10)60091-0
11. Aghajanova L., Stavreus-Evers A., Lindeberg M., Landgren B.M., Sparre L.S., Hovatta O. 2011. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. *Fertil. Steril.* 95. p.230-237. DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.06.079
12. Colicchia M., Campagnolo L., Baldini E., Ulisse S., Valensise H., Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum. Reprod. Update.* 2014. 20. p.884-904. DOI:10.1093/humupd/dmu028
13. Oki N., Matsuo H., Nakago S., Murakoshi H., Laoag-Fernandez J.B., Maruo T. Effects of 3,5,3'-triiodothyronine on the invasive potential and the expression of integrins and matrix metalloproteinases in cultured early placental extravillous trophoblasts. 2004. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89. 2004. p.5213-5221. DOI:10.1210/jc.2004-0352
14. Zhang C., Xia G., Tsang B.K. Interactions of thyroid hormone and FSH in the regulation of rat granulosa cell apoptosis. *Front. Biosci. (Elite Ed).* 2011. 3. p.1401-1413. DOI:10.2741/E342
15. Anasti J.N., Flack M.R., Froehlich J., Nelson L.M., Nisula B.C. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. 80(1). p.276-279. DOI:10.1210/jcem.80.1.7829625
16. Krassas G.E., Poppe K., Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine Reviews.* 2010. 31. p.702-755. DOI:10.1210/er.2009-0041
17. Glinoe D., de Nayer P., Bourdoux P., Lemone M., Robyn C., van Steirteghem A., et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. 71. p.276-287. DOI:10.1210/jcem-71-2-276
18. Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J., Peeters R.P. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017. 390 (10101). p.1550-1562. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30703-1
19. Krassas G.E., Markou K.B.. The impact of thyroid diseases starting from birth on reproductive function. *Hormones.* 2019. 18(4). p.365-381. DOI:10.1007/s42000-019-00156-y Krassas G.E., Thyroid disease and female reproduction. *Fertil. Steril.* 2000. 74. p.1063-1070.
21. Redmond G.P. Thyroid dysfunction and women's reproductive health. *Thyroid.* 2004. 14 Suppl 1. p.5-15. DOI:10.1089/105072504323024543
22. Longcope C., Abend S., Braverman L.E., Emerson C.H. Androstenedione and estrone dynamics in hypothyroid women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. 70(4). p.903-907. DOI:10.1210/jcem-70-4-903
23. Gordon G.G., Southren A.L. Thyroid - hormone effects on steroid - hormone metabolism. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 1977. 53(3). p.241-59
24. Marino M., Chiovato L., Pinchera A. Graves' disease. In: LJ DG, Jameson JL (eds) *Endocrinology.* 5th ed. Elsevier Saunders. Philadelphia. p.1995-2028
25. Valenti G., Ceda G.P., Denti L., Tarditi E., Speroni G. Gonadotropin secretion in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Ric. Clin. Lab.* 1984. 14(1). p.53-63. DOI:10.1007/BF02905041
26. Honbo K.S., van Herle A.J., Kellett K.A. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am. J. Med.* 1978. 64(5). p.782-787. DOI:10.1016/0002-9343(78)90517-X
27. Saran S., Gupta B.S., Philip R., Singh K.S., Bende S.A., Agroiya P. Effect of hypothyroidism on female reproductive hormones. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2016. 20(1). p.108-113. DOI:10.4103/2230-8210.172245
28. Joshi J.V., Bhandarkar S.D., Chadha M., et al. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med.* 1993. 39. p.137-41
29. Ansell J.E. The blood in the hypothyroidism. In: Braverman L., Utiger R. (eds) *Werner and Ingbar's the thyroid, a fundamental and clinical text.* 7th ed. Lippincott-Raven. Philadelphia. p.821-825
30. Van den Boogaard E., Vissenberg R., Land J.A., van Wely M., van der Post J.A., Goddijn M. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum. Reprod. Update.* 2011. 17(5). p.605-619. DOI:10.1093/humupd/dmr024 . Erratum in: *Hum. Reprod. Update.* 2016. 22(4). p.532-533.

31. Feldthusen A.D., Pedersen P.L., Larsen J., Toft Kristensen T., Ellervik C., Kvetny J. Impaired Fertility Associated with Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity: The Danish General Suburban Population Study. *J. Pregnancy*. 2015. DOI:10.1155/2015/132718 Erratum in: *J. Pregnancy*. 2017.
32. Akande E.O., Hockaday T.D. Plasma oestrogen and luteinizing hormone concentrations in thyrotoxic menstrual disturbance. *Proc. R. Soc. Med.* 1972. 65(9). p.789-90
33. Southren A.L., Olivo J., Gordon G.G., Vittek J., Brener J., Rafii F. The conversion of androgens to estrogens in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974. 38(2). p.207-14. DOI:10.1210/jcem-38-2-207
34. Burrow G.N. The thyroid gland and reproduction. In: Yen S.S.C., Jaffe R.B. (eds) *Reproductive endocrinology*. W.B. Saunders, Philadelphia. p.424-440
35. Akande E.O., Hockaday T.D. Plasma luteinizing hormone levels in women with thyrotoxicosis. *J. Endocrinol.* 1972. 53(1). p.173-174. DOI:10.1677/joe.0.0530173
36. Distiller L.A., Sagel J., Morley J.E., Oxenham E. Assessment of pituitary gonadotropin reserve using luteinizing hormone-releasing hormone (LRH) in states of altered thyroid function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975. 40(3). p.512-515. DOI:10.1210/jcem-40-3-512
37. Benson R.C., Dailey M.E. The menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent posttherapy hypothyroidism. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1955. 100(1). p.19-26
38. Krassas G.E., Pontikides N., Kaltsas T., Papadopoulou P., Batrinou M. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1994. 40(5). p.641-644. DOI:10.1111/j.1365-2265.1994.tb03016.x
39. Goldsmith R.E., Sturgis S.H., Lerman J., Stanbury J.B. The menstrual pattern in thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1952. 12(7). p.846-55. DOI:10.1210/jcem-12-7-846
40. Vissenberg R., Manders V.D., Mastenbroek S., Fliers E., Afink G.B., Ris-Stalpers C. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum. Reprod. Update*. 2015. 21(3). p.378-87. DOI:10.1093/humupd/dmv004
41. Poppe K., Glinoer D., Van Steirteghem A., et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid*. 2002. 12. p.997-1001. DOI:10.1089/105072502320908330
42. Korevaar T.I.M., Mínguez-Alarcón L., Messerlian C., de Poortere R.A., Williams P.L., Broeren M.A., et al. Association of Thyroid Function and Autoimmunity with Ovarian Reserve in Women Seeking Infertility Care. *Thyroid*. 2018. 28(10). p.1349-1358. DOI:10.1089/thy.2017.0582
43. Prummel M.F., Wiersinga W.M. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur. J. Endocrinol.* 2004. 150(6). p.751-755. DOI:10.14310/horm.2002.1210
44. Kwak-Kim J., Park J.C., Ahn H.K., Kim J.W., Gilman-Sachs A. Immunological modes of pregnancy loss. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. 63(6). p.611-23. DOI:10.1111/j.1600-0897.2010.00847.x
45. Matalon S.T., Blank M., Ornoy A., Shoenfeld Y. The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001. 45(2). p.72-77. DOI:10.1136/bmj.d2616
46. Wu Z., Cai Y., Xia Q., Liu T., Yang H., Wang F. Hashimoto's thyroiditis impairs embryo implantation by compromising endometrial morphology and receptivity markers in euthyroid mice. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019. 17(1):94. DOI:10.1186/s12958-019-0526-3
47. Zhong Y.P., Ying Y., Wu H.T., et al. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer. *Int. J. Med. Sci.* 2012. 9. p.121-125. DOI:10.7150/ijms.3467
48. Poppe K., Glinoer D., Tounaye H., Schiettecatte J., Devroey P., van Steirteghem A., et al. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004. 89. p.3808-3812. DOI:10.1210/jc.2004-0105
49. Poppe K., Glinoer D., Tounaye H., Devroey P., Velkeniers B. Impact of the ovarian hyperstimulation syndrome on thyroid function. *Thyroid*. 2008. 18. p. 801-802. DOI:10.1210/jc.2004-0105
50. Poppe K., Bisschop P.H., Fugazzola L., Mintziari G., Unuane D., Weghofer A. European Thyroid Association guideline on thyroid disorders prior to and during assisted reproduction. *European Thyroid Journal*. 2021. 9(6). p. 281-295. DOI:10.1159/000512790