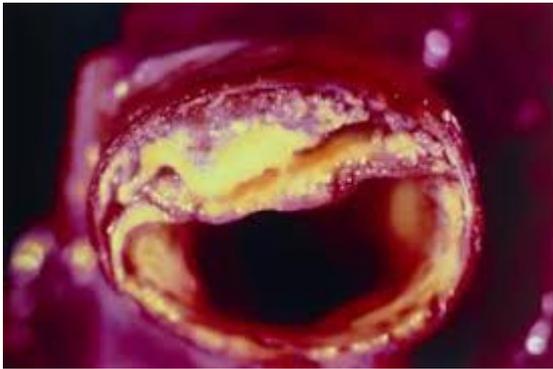


IPOTIROIDISMO E ATEROSCLEROSI

Le **tireopatie** sono le più frequenti **endocrinopatie** dopo il diabete mellito e si associano ad un aumento del rischio cardiovascolare che è determinato da una complessa interazione di processi di tipo aterogeno ed emodinamico.



La relazione tra **malattie tiroidee e aterosclerosi**, in particolare, è attualmente oggetto di molti studi volti a spiegarne i meccanismi etiopatogenetici e a migliorarne il trattamento.

L'ipotiroidismo subclinico, la cui prevalenza aumenta con l'età ed è maggiore nel sesso femminile, è il caso paradigmatico in cui l'opportunità di un trattamento ormonale sostitutivo è tuttora controversa e discussa. Specie alla luce di nuovi studi che suggeriscono di non trattare i pazienti se non per valori di TSH > di 10 mcU/ml.

Studi che peraltro sembrano tralasciare la valutazione del danno d'organo tiroideo con esame ecografico, non tenendo conto della presenza o meno di noduli, di gozzo, di aspetto ecografico **“disomogeneamente parlato”** nelle tiroiditi, di eventuale emiagenesi o emitiroidectomia etc.

Sempre tali studi valutano solo l'appropriatezza del trattamento solo sulla base della valutazione del TSH e dei sintomi ma tralasciano la valutazione del colesterolo totale, HDL ed LDL, che come risaputo sono sotto controllo tiroideo e non tengono conto neanche dell'eventuale ispessimento patologico intimale carotideo che qualunque ecografista del collo ormai è in grado di fare in semplicità.

Nella mia casistica personale circa il 15-20 % dei pazienti con ipotiroidismo sub-clinico ha un colesterolo totale fuori range tra 200 mg e 240 mg %.

Tale valore supera anche il 260 mg% per valori di TSH all'esordio maggiori di 7 mcU/ml specie se coesiste familiarità per ipercolesterolemia.

Non è infrequente, anche nei pazienti giovani con ipo sub-clinico, il riscontro di ispessimento intimale tra 0,6 e 1 mm.

Tutto ciò trova spiegazione nel fatto che **sia l'ipotiroidismo sub-clinico che quello conclamato è da**

tempo considerato un importante fattore di rischio aterosclerotico, a causa delle modificazioni metaboliche che lo caratterizzano e dell'aumentata pressione arteriosa diastolica. Nei pazienti ipotiroidei sono stati riportati incremento dello spessore medio intimale carotideo e di alcuni markers patognomonici di aterosclerosi: **PCR, lipoproteina-alfa, fibrinogeno, glicemia > di 110 mg %, trigliceridi > di 150 mg% , che associati a obesità androide (circ vita > di 94) configura la s. metabolica.**

E' assodato che negli ipotiroidei è aumentata l'incidenza di malattia coronarica e di ictus, anche se, grazie alla terapia sostitutiva, mancano dimostrazioni dirette di aterosclerosi accelerata e di aumentata morbilità o mortalità da causa cardiovascolare in studi prospettici controllati.

Sono invece numerosi gli studi epidemiologici e le metanalisi pubblicate negli ultimi decenni sull'associazione tra ipotiroidismo subclinico, definito da aumentati livelli sierici di tireotropina (TSH > di 4,1) e normali concentrazioni circolanti degli ormoni tiroidei in assenza di sintomi, e malattia cardiovascolare aterosclerotica.

Nei pazienti con ipotiroidismo subclinico infatti vi sarebbe una maggiore incidenza di **coronaropatia e di morte da causa cardiovascolare.**

Occorre sottolineare tuttavia che i risultati dei vari studi non sono sempre concordi e che il rischio di eventi cardiovascolari e la mortalità sarebbero influenzati da vari fattori quali l'età dei pazienti e il rischio non è aumentato nei soggetti di età superiore a 65/70 anni.

La terapia sostitutiva con L-tiroxina in particolare ridurrebbe il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con ipotiroidismo subclinico ed età inferiore a 70 anni.

Inoltre l'ipotiroidismo è causa frequente di **ipercolesterolemia secondaria** e pertanto andrebbe sempre ricercato in tutti i soggetti dislipidemicici, specie se di non chiara origine genetica.

La prevalenza dell'ipotiroidismo negli ipercolesterolemici è ampiamente variabile, a seconda degli studi, dall'1,4% al 13,3% a seconda dei criteri di definizione dell'ipotiroidismo ed all'inclusione o meno dell'ipotiroidismo sub-clinico.

E' assodato altresì che nell'ipotiroidismo conclamato la composizione e il trasporto delle lipoproteine è severamente alterato con presenza di:

- ipercolesterolemia totale ed LDL
- marcato aumento delle LDL (low density lipoproteins) per diminuita induzione, da parte degli ormoni tiroidei, dell'espressione del gene del recettore epatico delle stesse LDL
- aumento delle apolipoproteine B (apoA)
- ipertrigliceridemia per diminuita induzione della lipasi epatica indotta da T4 e T3
- riduzione del numero dei recettori epatici per le LDL con diminuzione della loro clearance

Le **HDL** (high density lipoproteins), nell'ipotiroidismo conclamato, sono normali o spesso aumentate per una riduzione dell'attività della CEPT (Cholesteryl-ester transfer protein) e della lipasi epatica, tutti enzimi regolati dagli ormoni tiroidei.

La bassa attività della CEPT e più specificamente dell'HL provoca un ridotto trasporto degli esteri di colesterolo dalle HDL alle VLDL (very low density lipoprotein) e alle IDL (intermediate low density lipoproteins) e da HDL ad HDL.

Nell'**ipo sub-clinico** è stato descritto inoltre un ridotto trasferimento di trigliceridi e fosfolipidi alle HDL con possibile loro compromissione "protettiva" ed un aumento delle ox-LDL.

Un altro meccanismo con cui gli ormoni tiroidei riducono il colesterolo è lo stimolo della sintesi degli acidi biliari, tramite l'espressione di **CYP7A1**, e della secrezione biliare del colesterolo tramite l'aumento dell'espressione di ABCG5/ABC.

Inoltre l'ipotiroidismo aumenta l'ossidazione del colesterolo plasmatico principalmente perché è alterato il pattern di captazione del colesterolo che risulta aumentato.

Diversi studi hanno anche dimostrato la correlazione diretta tra livelli di TSH e le concentrazioni di colesterolo totale, LDL, e trigliceridi e in modo inversamente proporzionale con i valori delle HDL non solo nell'ipotiroidismo sub-clinico ma anche nei soggetti con coronaropatia e sani.

Il consumo di ossigeno cardiaco è ridotto con aumento delle resistenze periferiche e riduzione della contrattilità miocardica con possibile insorgenza di ipertensione diastolica.

Inoltre l'ipotiroidismo è associato a disfunzione endoteliale e aterosclerosi, tutti fattori di rischio cardiovascolare, che, associati all'ipercolesterolemia, possono promuovere **aterosclerosi multidistrettuale** aumentando così il rischio di ictus, infarto e panangiosclerosi obliterante.

Sono stati proposti anche meccanismi di attivazione dell'immunità innata riscontrata nelle lesioni aterosclerotiche di pazienti con ipotiroidismo sub-clinico rispetto a lesioni di controllo, con elevati markers di flogosi cronica.

La **disregolazione del linfociti T**, alterazioni citochiniche o altre anomalie immunitarie presenti nelle patologie tiroidee potrebbero, secondo questa ipotesi, influenzare la flogosi vascolare e i processi aterosclerotici.

Fatto si è che la terapia sostitutiva con Levo-tiroxina normalizza i livelli di colesterolemia totale ed LDL e ripristina il normale trasferimento alle HDL di trigliceridi e fosfolipidi con riduzione dello spessore medio intimale e miglioramento della funzione endoteliale, come riscontrato nella pratica clinica quotidiana e confermato e dimostrato da Razvi et al.

Pertanto, per quanto detto, è mia personale opinione, che l'ipotiroidismo sub-clinico, vada trattato anche per valori di TSH di poco superiori a 4,1 mcU/ml, se sono presenti oltre ai sintomi tipici di ipo-sub-clinico anche i markers pro-aterogeni biochimici (Colesterolo totale, LDL elevati), iperfibrinogenemia, iperomocisteinemia, PCR elevata) e fenotipici (BMI ,circ. addominale, obesità androide con incremento progressivo del peso), ipertensione diastolica anche lieve e segni ecografici di danno d'organo ghiandolare tiroideo: gozzo o ipertrofia ghiandolare compensatoria, noduli e pseudonoduli disomogenei e/o ispessimento intimale carotideo patologico > di 1 mm ma anche borderline (0,6-1 mm) se trattasi di soggetti giovani e di anemia secondaria all'ipofunzione ghiandolare tiroidea.

BIOGRAFIA

1. Pinchera A., Chiovato L. et al **Thyroid and lipid metabolism**. Int. J Obes Relat Metab Disord 2000;24(2):S109-12
2. Gunduz M et al. **Atherosclerosis in clinical and sub-clinical ipothyroidism**. Intern.Journal of endocrinology 2012. Article ID 109797
3. Tseng et al. **Subclinical hypothyroidism is associated with inncreased risk for all cause and cardiovascular mortality in adults**, J. Am.Coll Cardiol. 2012;60(8): 730-737
4. Singh S et al **Impact of subclinical disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all cause mortality: a meta-analysis**. Int Journal Cardiology 2008;125:41-48
5. Giornale Italiano dell'aterosclerosi 2013;4:53-64 **Patologia Tiroidea e aterosclerosi** N. Renda – F. Bernini
6. Razvi et al. **The beneficial effect of LT4 on cardiovascular risk factors.,endothelial function, and quality of life in sub-clinical hypothyroidism: randomized, crossover trial**. J Clin. Endrocrinol.Metab. 2007; 92(5) 1715-1723
7. Peppia M et al. **Lipidabnormalities and cardiometabolic risk in patients with overt and sub-clinical thyroid disease**. J. Lipids 2011 Article ID 575840.
8. Rotondi et al. **Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality**. JAMA 2010; 304(12): 1365-1374
9. Szczepanek-Parulska E et al **Anemia in thyroid diseases**. Pol Arch Intern Med. 2017;127(5):352-360.