

REVIEW

PATOLOGIA TIROIDEA E ATEROSCLEROSI

Thyroid diseases and atherosclerosis

NICOLETTA RONDA, FRANCO BERNINI

Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Parma

SUMMARY

Thyroid diseases are associated with an increased cardiovascular risk, due to hemodynamic mechanisms and marked atherosclerosis. In both overt and subclinical hypothyroidism atherosclerosis is increased especially by metabolic abnormalities, particularly dyslipidemia, secondary to thyroid hormone reduced activity and by the action of thyroid-stimulating hormone. In hyperthyroidism pro-atherogenic processes are mostly linked to increased oxidation.

Independently of whether hypo- or hyperfunction are induced, autoimmune thyroid diseases, which constitute the majority of thyroid disorders, may promote atherosclerosis through immune activation involving vessel intima. An early diagnosis of thyroid diseases including subclinical forms, an accurate evaluation of patient global cardiovascular risk and the adoption of the most adequate prevention and therapy protocols in the single situation may significantly improve long term prognosis in patients with thyroid disorders. A particular and promising perspective is that of thyroid mimetic drugs acting selectively on thyroid receptors specific for lipid metabolism control and thyroid stimulating hormone inhibition.

Keywords: *Thyroid, diseases, dyslipidemia, autoimmunity, atherosclerosis.*

Introduzione

Le malattie della tiroide rappresentano la seconda patologia endocrina per frequenza dopo il diabete mellito e si associano a un aumento del rischio cardiovascolare che è sostenuto da un complesso intreccio di processi di tipo aterogeno ed emodinamico.

La relazione tra tiroidopatie e aterosclerosi, in particolare, è attualmente oggetto

di molti studi volti a chiarire i meccanismi patogenetici e ad ottimizzare il trattamento; è emblematico il caso dell'ipotiroidismo subclinico la cui prevalenza, che aumenta con l'età ed è maggiore nel sesso femminile, può superare il 10% e per il quale l'opportunità di un trattamento ormonale sostitutivo è tuttora controversa.

L'ipotiroidismo 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 ipotiroidici sono stati riportati incremento dello spessore medio-intimale carotideo, di alcuni markers surrogati di aterosclerosi (1) e

Indirizzo per la corrispondenza

Nicoletta Ronda

Dipartimento di Farmacia

Parco Area delle Scienze, 27/A

43124 Parma

E-mail: nicoletta.ronda@unipr.it

dell'incidenza di malattia coronarica (2) e di ictus (3), 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 pubblicati negli ultimi decenni sull'associazione tra ipotiroidismo subclinico, definito da aumentati livelli sierici di tireotropina (TSH) e normali concentrazioni circolanti degli ormoni tiroidei in assenza di sintomi, e malattia cardiovascolare aterosclerotica (1, 4-8). Nei pazienti con ipotiroidismo subclinico infatti vi sarebbe una maggiore incidenza di coronaropatia e di morte da causa cardiovascolare (9, 10); 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 - il rischio non è aumentato nei soggetti di età superiore a 65 anni (11) -, i livelli di TSH (12) e l'eventuale trattamento. 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 (13).

Anche nell'ipertiroidismo concludiamo vi è un aumento del rischio cardiovascolare cui contribuiscono largamente le modificazioni emodinamiche indotte dall'eccesso di ormoni tiroidei, ma anche meccanismi potenzialmente aterogeni, come la resistenza insulinica, l'ipercoagulabilità e lo stress ossidativo (14). Il maggior rischio di eventi cardiovascolari che caratterizza i pazienti ipertiroidi è più frequentemente attribuibile all'aumento della domanda di ossigeno o allo spasmo coronarico nel caso dell'ischemia miocardica e alla fibrillazione atriale nel caso dell'ictus. Tuttavia è stato riportato

che l'ipertiroidismo si associa ad aumento dello spessore medio-intimale carotideo (15) e delle concentrazioni circolanti di LDL ossidate (oxLDL), ritenute un importante fattore pro-aterogeno. L'ipertiroidismo subclinico, definito da ridotti livelli sierici di TSH e normali concentrazioni circolanti degli ormoni tiroidei in assenza di sintomi, si associa ad aumento dello spessore medio-intimale carotideo e a resistenza insulinica, ma gli studi disponibili sembrano escludere un maggiore rischio di coronaropatia e mortalità da causa cardiovascolare in questa condizione rispetto alla popolazione generale (6, 7).

Meccanismi della relazione tiroide-aterosclerosi

I processi pro-aterogeni che si attivano nel corso delle patologie della tiroide sono spiegati in primo luogo direttamente dalle alterazioni degli ormoni tiroidei, per le loro svariate azioni metaboliche. Evidenze recenti, tuttavia, suggeriscono che l'associazione tra distiroidismo e aterosclerosi possa dipendere anche dall'azione del TSH e probabilmente, in molti casi, dagli stessi meccanismi patogenetici alla base delle malattie tiroidee.

Ormoni tiroidei e aterosclerosi

La tiroide secreta triiodotironina (T3) e soprattutto tiroxina (T4) a partire dalla tirosina. Il T4 nei tessuti periferici viene deiodato a T3, che rappresenta l'ormone biologicamente attivo. A livello intracellulare gli ormoni tiroidei sono associati alla tireoglobulina, che ne facilita sintesi e immagazzinamento nella tiroide. Nel siero T3 e T4 circolano associati per più del 99% alla T4-binding protein (T4-BP) e in minor misura a transtiretina e albumina; il distacco dalle proteine trasportatrici fa-

cilita l'ingresso degli ormoni nelle cellule bersaglio. I livelli di T3 e T4 liberi esercitano un feed-back negativo sulla secrezione adenoipofisaria del TSH e di quella ipotalamica dell'ormone di rilascio della tireotropina (TRH) (Figura 1).

T3 e T4 entrano nelle cellule tramite trasportatori di membrana; il T3, di derivazione esterna o formato per deiodazio-

ne del T4 a livello citoplasmatico, si lega a recettori nucleari (TRs) ad alta affinità che appartengono alla superfamiglia dei recettori degli ormoni steroidei (16). Quattro isoforme principali (TR α 1, TR α 2, TR β 1 e TR β 2) sono codificate da due geni, TRA e il TRB, situati rispettivamente sui cromosomi 17 e 3. TR α 1, TR β 1 e TR β 2 mediano le azioni genomiche degli ormo-

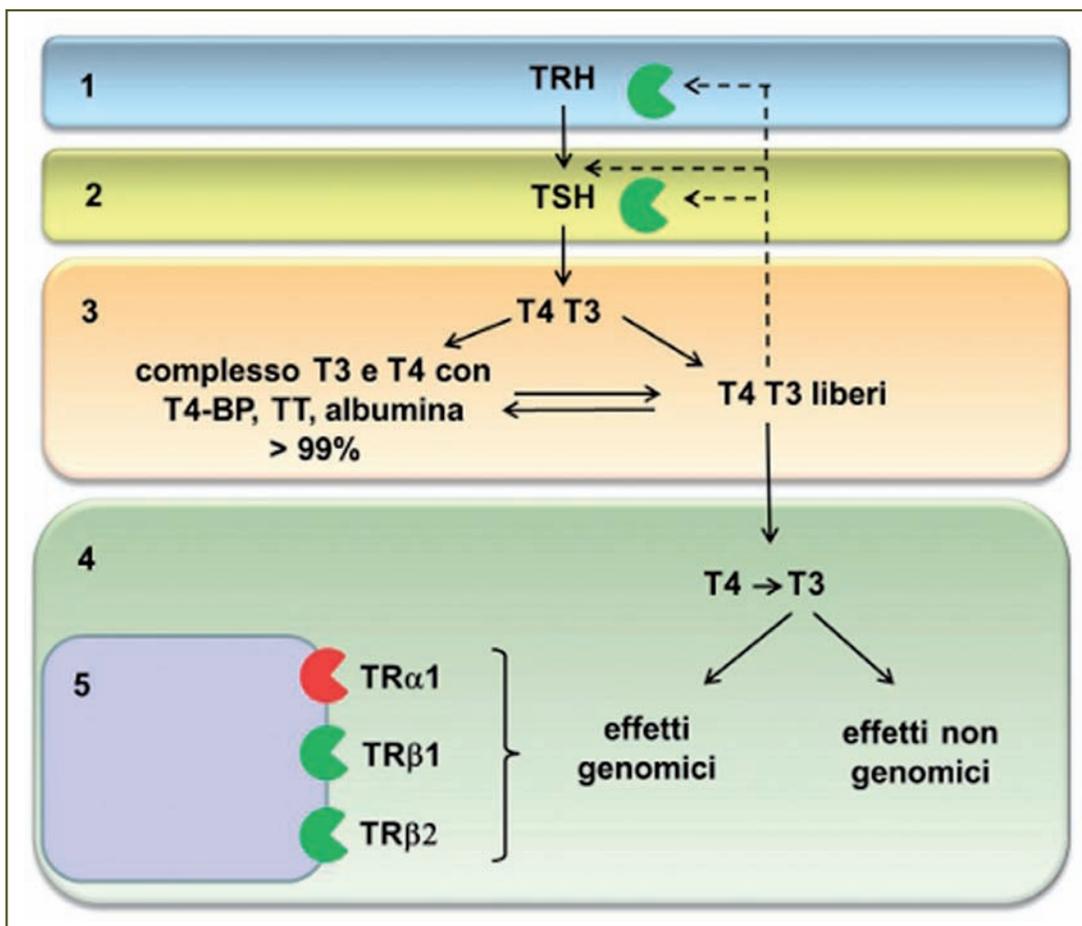


Figura 1 - L'ipotalamo (1) produce TRH, che stimola (freccia continua) la secrezione del TSH da parte dell'adenoipofisi (2). Il TSH stimola la tiroide a secernere nel sangue (3) il T4 e in minor misura il T3. Gli ormoni tiroidei circolano in larghissima parte complessati a proteine di trasporto come T4-binding protein (T4-BP), transtiretina (TT) e albumina. T3 e T4 liberi entrano nelle cellule bersaglio, nel cui citoplasma (4) il T4 viene convertito in T3. Quest'ultimo esercita azioni non genomiche ed azioni genomiche che comportano l'ingresso nel nucleo tramite i recettori nucleari TR α 1, TR β 1 e TR β 2 (5). Le azioni genomiche sono differenziate nei vari tessuti poiché questi esprimono specifiche quantità e combinazioni dei diversi recettori. T3 e T4 liberi inibiscono (freccia tratteggiata) la secrezione di TRH, la sensibilità delle cellule adenoipofisarie al TRH e la secrezione di TSH principalmente attraverso l'interazione con i recettori TR β .

ni tiroidei, comprendenti sia attivazione che repressione genica, mentre TR α 2 ha un'azione inibitoria sugli altri TRs. I TRs sono diversamente espressi nei vari tessuti dell'organismo, portando a conseguenze funzionali specifiche: TR α 1 è particolarmente espresso a livello del cuore, di cui regola l'attività elettrica e meccanica, mentre i TR β sono molto rappresentati nel fegato e sarebbero i principali responsabili degli effetti degli ormoni tiroidei sul metabolismo lipidico (16). A questi ultimi recettori è anche attribuita l'inibizione della secrezione adenoipofisaria del TSH (16).

I modelli animali con delezione per entrambi i geni dei TRs non riproducono completamente il quadro della condizione atiroidea, per cui è stato ipotizzato che possa esistere un terzo tipo di recettore o che il dato sia legato agli effetti non genomici degli ormoni tiroidei. In effetti, il T3, il T4 e la 3,5-diiodo-L-tironina (T2), anch'essa secreta dalla tiroide e dotata di scarsa affinità per i recettori nucleari, eserciterebbero azioni non genomiche (17). Ad esempio il T3 induce l'attivazione della eNOS attraverso un segnale mediato da PI3K/AKT (18). Svariati altri sistemi intracellulari di trasduzione di segnale e funzioni mitocondriali sarebbero influenzati direttamente dagli ormoni tiroidei (19-21).

Tra gli effetti degli ormoni tiroidei, quelli che hanno le maggiori intersezioni con i processi cellulari e biochimici alla base dell'aterosclerosi sono quelli metabolici. Essi sono molteplici e comprendono l'aumento del metabolismo basale, la gluconeogenesi, la glicogenolisi, l'ingresso insulino-mediato del glucosio nelle cellule e la modulazione di tutti gli aspetti del metabolismo lipidico (sintesi, mobilizzazione e degradazione). Quest'ultimo effetto interferisce in modo particolare con l'evoluzione del processo aterosclerotico. Le principali azioni esercitate dagli ormoni tiroidei sul metabolismo lipidico sono riassunte nella *Tabella 1*. Gli ormoni tiroidei stimolano la sintesi del colesterolo nel fegato inducendo la HMGCoA reduttasi (14, 22); promuovono l'idrolisi dei trigliceridi in VLDL e dei chilomicroni in acidi grassi e glicerolo (22); stimolano la CETP che promuove il passaggio del colesterolo dalle HDL alle LDL e VLDL, con conseguente rimaneggiamento delle HDL (23-25); stimolano la lipasi epatica, che riduce la trigliceridemia (14, 24, 26); inducono l'espressione del gene del recettore epatico delle LDL, riducendo di conseguenza i livelli delle LDL circolanti (14, 22); riducono la produzione di apoB100 e di apoB48 (27, 28). Nel complesso gli ormoni tiroidei portano alla riduzione della colesterolemia totale ed LDL non solo at-

Tabella 1 - Principali effetti degli ormoni tiroidei sul metabolismo lipidico.

Sintesi colesterolo	Rimaneggiamento lipoproteine	Eliminazione colesterolo
Induzione HMGCoA reduttasi epatica (aumento sintesi)	Induzione CETP epatica con spostamento colesterolo da HDL a LDL e VLDL	Promozione efflusso cellulare colesterolo
	Induzione lipasi epatica con riduzione TG	Stimolazione produzione acidi biliari
	Inibizione sintesi apoB	Stimolazione secrezione biliare colesterolo
	Aumento espressione epatica recettore per LDL	

Tabella 2 - Principali modificazioni del profilo lipidico nell'ipotiroidismo e nell'ipertiroidismo.

	Ipotiroidismo	Ipertiroidismo
Colesterolo totale	aumentato	ridotto
LDL	aumentate	ridotte
HDL	aumentate o normali	ridotte o normali
TG	aumentati o normali	normali
oxLDL	aumentate	aumentate
ApoB	aumentata (dati non univoci)	dati non sufficienti

Tabella 3 - Cause di ipotiroidismo subclinico.

Autoimmunità tiroidea	Tiroidite Hashimoto
Coinvolgimento tiroideo in malattie non autoimmuni	Sarcoidosi, amiloidosi, malattie linfoproliferative, emocromatosi
Effetto di farmaci	Litio, amiodarone, antiepilettici, interferone, sunitinib
Riduzione massa tiroidea	Radioiodio, asportazione chirurgica
Trattamento farmacologico inadeguato di tiroidopatia	Trattamento insufficiente dell'ipotiroidismo Trattamento eccessivo dell'ipertiroidismo
Mutazioni gene recettore TSH	Sindrome da resistenza tiroidea al TSH
Stimolazione ipotalamica	Fase di recupero malattie extra-tiroidee

traverso, come si è detto, l'aumento dei recettori epatici per le LDL e la riduzione della sintesi epatica di apoB, ma anche grazie allo stimolo alla produzione di acidi biliari (tramite l'espressione di CYP7A1) (29) e alla secrezione biliare del colesterolo (tramite l'aumento dell'espressione di ABCG5/ABCG8) (30, 31).

Un campo attualmente in via di esplorazione è quello degli effetti degli ormoni tiroidei sul trasporto inverso del colesterolo (32) e in particolare sulla sua prima tappa limitante, cioè l'efflusso cellulare del colesterolo (33). Questi sono considerati importanti processi anti-aterogeni, che contrasterebbero la formazione delle cellule schiumose a livello dell'intima vascolare rimuovendo il colesterolo ed eliminandolo con la bile. Gli ormoni tiroidei da una parte potrebbero modulare l'espressione dei trasportatori cellulari del colesterolo (34) e dall'altra aumenterebbero la componente pre β delle HDL,

specificamente coinvolta nella promozione l'efflusso cellulare del colesterolo tramite ABCA1 (35). Un effetto invece potenzialmente aterogeno degli ormoni tiroidei è quello di indurre l'ossidazione dei lipidi e perciò di favorire, ad esempio, la formazione delle oxLDL.

La rilevanza clinica degli effetti degli ormoni tiroidei sul metabolismo lipidico trova riscontro nelle modificazioni osservate in corso di ipo- o di iper-funzione tiroidea (Tabella 2). Nell'*ipotiroidismo* vi è aumento del colesterolo totale e LDL (14, 36) e aumentata ossidazione delle LDL (37). Nella maggior parte degli studi le HDL circolanti sarebbero ridotte mentre vi sono dati molto contrastanti invece sui livelli sierici di trigliceridi (TG), Lp(a), apoB e apoA1 (38). È stata riportata anche una riduzione della clearance dei remnants dei chilomicroni (39), con possibili ripercussioni sulla funzionalità delle HDL (40). Il trattamento dell'ipotiroidi-

simo normalizza LDL e colesterolo totale, ma influenza meno le altre anomalie eventualmente presenti, indicando la presenza di disturbi complessi nel paziente ipotiroidico (38).

Lipotiroidismo subclinico, più frequente e derivante da molteplici cause (Tabella 3), si associa ad alterazioni simili a quelle dell'ipotiroidismo conclamato per LDL e colesterolo totale (41), e in misura molto minore per gli altri parametri. Esistono tuttavia discrepanze tra i risultati presentati dai vari studi, che potrebbero essere spiegate ad esempio con l'influenza che età e sesso hanno sulla relazione tra disfunzione tiroidea e profilo lipidico (42).

Nell'ipotiroidismo subclinico è stato riportato inoltre un ridotto trasferimento di TG e fosfolipidi alle HDL, con possibili conseguenze sulla loro funzionalità (40). La terapia sostitutiva con L-tiroxina normalizzerebbe LDL e colesterolemia totale (43) e ripristinerebbe il trasferimento alle HDL di trigliceridi e fosfolipidi (40), anche se i dati non sono univoci; infine essa migliorerebbe la funzione endoteliale e ridurrebbe lo spessore medio-intimale in questi pazienti (10). Sul piano prognostico, il trattamento con L-tiroxina ridurrebbe il rischio di eventi cardiovascolari solo nei soggetti con età inferiore a 70 anni (13).

Nell'*ipertiroidismo* si verifica un aumento del turn-over delle LDL con riduzione della colesterolemia totale e LDL, mentre le HDL sono immutate o ridotte (14). Alterazioni qualitative comprendono l'aumento dell'ossidazione delle LDL e la riduzione della paroxonasi e di altri antiossidanti, come vitamina E e β carotene, nelle HDL (14). L'aumentata ossidazione delle LDL risulta particolarmente rilevante alla luce di dati recenti sulla capacità delle oxLDL di inibire la stimolazione della eNOS endoteliale T3-dipendente (18),

con ulteriore impatto sulla funzione endoteliale. Il trattamento dell'ipertiroidismo indurrebbe un aumento della colesterolemia totale e delle LDL secondo alcuni studi, ma non tutti (14).

TSH e aterosclerosi

Il TSH stimola la sintesi epatica di colesterolo e inibisce la lipasi epatica (44, 45); agisce anche su altri organi extra-tiroidei attraverso lo specifico recettore, come tessuto adiposo, ovaie, testicoli, cute, rene, sistema immunitario, fibroblasti orbitali e osso (46); in particolare, riguardo al sistema vascolare, il TSH ha mostrato la capacità di indurre alterazioni della funzionalità endoteliale in modelli animali e di influenzare l'angiogenesi in cellule endoteliali umane (47). In effetti, vari studi clinici sottolineano l'importanza dello stesso TSH, i cui livelli sono direttamente correlati con le concentrazioni circolanti di colesterolo totale, LDL e TG, e inversamente con quelle delle HDL, non solo nell'ipotiroidismo subclinico (con TSH aumentato) ma anche in soggetti eutiroidei con coronaropatia (48) e sani (45). In un lavoro recente, l'elaborazione dei dati su livelli sierici di TSH e colesterolemia ha mostrato che la correlazione tra i due parametri resta significativa dopo esclusione statistica del ruolo delle concentrazioni circolanti degli ormoni tiroidei (44). I livelli di TSH inoltre sarebbero direttamente correlati con le concentrazioni circolanti di oxLDL in soggetti di età superiore a 60 anni (49) e con altri parametri di rischio cardiovascolare come il BMI, la circonferenza addominale e la pressione arteriosa (48).

Eziologia delle tiroidopatie e aterosclerosi

Le malattie della tiroide hanno spesso un'eziopatogenesi autoimmune che, contrariamente a quanto spesso ritenuto, non

sarebbe limitata all'organo, ma rifletterebe un disturbo sistemico dell'immunità e sarebbe alla base della frequente associazione tra le tiroiditi e molte malattie autoimmuni sistemiche (50). È noto che le patologie autoimmuni sistemiche sono associate a elevato rischio cardiovascolare da aterosclerosi accelerata, favorita da specifici disturbi del metabolismo lipidico, dall'aumento della flogosi intimale e dall'innescò di fenomeni autoimmuni a livello dell'intima vascolare (51). In riferimento all'autoimmunità tiroidea, in uno studio svedese, il rischio di sviluppare un evento coronarico nell'anno successivo ad un ricovero ospedaliero per una malattia immuno-mediata era aumentato in 32 diverse condizioni autoimmuni, tra le quali la tiroidite di Hashimoto si posizionava al quarto posto per entità del rischio (52). È dunque possibile che nel paziente con tiroidite autoimmune fattori specificamente connessi all'attivazione immunitaria possano contribuire alla malattia aterosclerotica. In effetti, alcuni studi hanno mostrato che l'autoimmunità contro la tiroide rappresenta un fattore di rischio aterosclerotico indipendente dalla funzione tiroidea (8, 53). Un lavoro recente ha mostrato che in pazienti con tiroidite di Hashimoto le concentrazioni circolanti di anticorpi anti-tireoperossidasi correlavano con la trigliceridemia e inversamente con i livelli sierici delle HDL mentre gli anticorpi anti-tireoglobulina correlavano con la trigliceridemia e con i livelli sierici delle lipoproteine non HDL (54). I livelli delle LDL erano più elevati rispetto ai controlli indipendentemente dalla funzione tiroidea (54). La disregolazione dei linfociti T, alterazioni citochiniche o altre anomalie immunitarie presenti nelle patologie tiroidee potrebbero dunque influenzare la flogosi vascolare e i processi aterosclerotici. Questa ipotesi è compatibile con la

maggiore attivazione dell'immunità innata riscontrata nelle lesioni aterosclerotiche di pazienti con ipotiroidismo subclinico rispetto a lesioni di controllo (55), con i livelli elevati di markers di infiammazione riscontrati nel siero di pazienti con patologie autoimmuni tiroidee (56) e con la disfunzione endoteliale e l'infiammazione cronica riscontrate in corso di tiroidite autoimmune (57).

Prospettive terapeutiche

L'utilizzo degli ormoni tiroidei per il trattamento dell'ipercolesterolemia è limitato dagli effetti deleteri sulla funzione cardiaca e sull'emodinamica che queste molecole esercitano in caso di un loro utilizzo farmacologico a scopo ipolipemizzante. Datano dagli anni '60 i primi tentativi di individuare degli analoghi degli ormoni tiroidei dotati di azione selettiva sul metabolismo lipidico, ma è soprattutto nell'ultimo decennio che si sono fatti importanti passi avanti, grazie alle più approfondite conoscenze sulla struttura, l'espressione e la funzione dei recettori per gli ormoni tiroidei. Tra gli agonisti selettivi del TR β di prima generazione, il GC-1 (sobetrome) è risultato il più vantaggioso non solo per la ridotta affinità per il TR α , ma anche per l'accumulo preferenziale nel fegato, superiore a quello del T3 (16). Tra le molecole più recenti, KB2115 (eprotrome) e MB07811 avrebbero specificità recettoriale e di localizzazione epatica preferenziale analoghe al GC-1. In studi pre-clinici su animali e clinici sull'uomo i tireomimetici hanno mostrato la capacità di ridurre la colesterolemia totale e HDL così come i livelli di Lp(a) e di TG, con effetto sinergico rispetto alle statine; in modelli animali hanno anche mostrato la capacità di ridurre la quantità di tessuto

adiposo e la glicemia e di contrastare il processo aterosclerotico (16). I principali meccanismi della potenziale azione terapeutica anti-aterosclerotica degli agonisti selettivi dei TR β comprendono la riduzione dell'espressione dei recettori epatici per le LDL, la riduzione della sintesi di Lp(a), il miglioramento della qualità delle HDL e dell'efflusso cellulare del colesterolo, l'aumento della secrezione biliare del colesterolo e l'inibizione della produzione di TSH (16). Sono necessari comunque studi prospettici controllati per stabilire definitivamente l'efficacia di que-

sti farmaci e la loro effettiva tollerabilità, e per individuare eventuali sottopopolazioni di pazienti che potrebbero beneficiare di questo tipo di trattamento.

Conclusione

Le malattie della tiroide nel loro complesso sono gravate da un elevato rischio cardiovascolare per effetto di meccanismi sia emodinamici che pro-aterogeni. Multipli fattori (*Figura 2*) contribuiscono allo sviluppo dell'aterosclerosi in queste

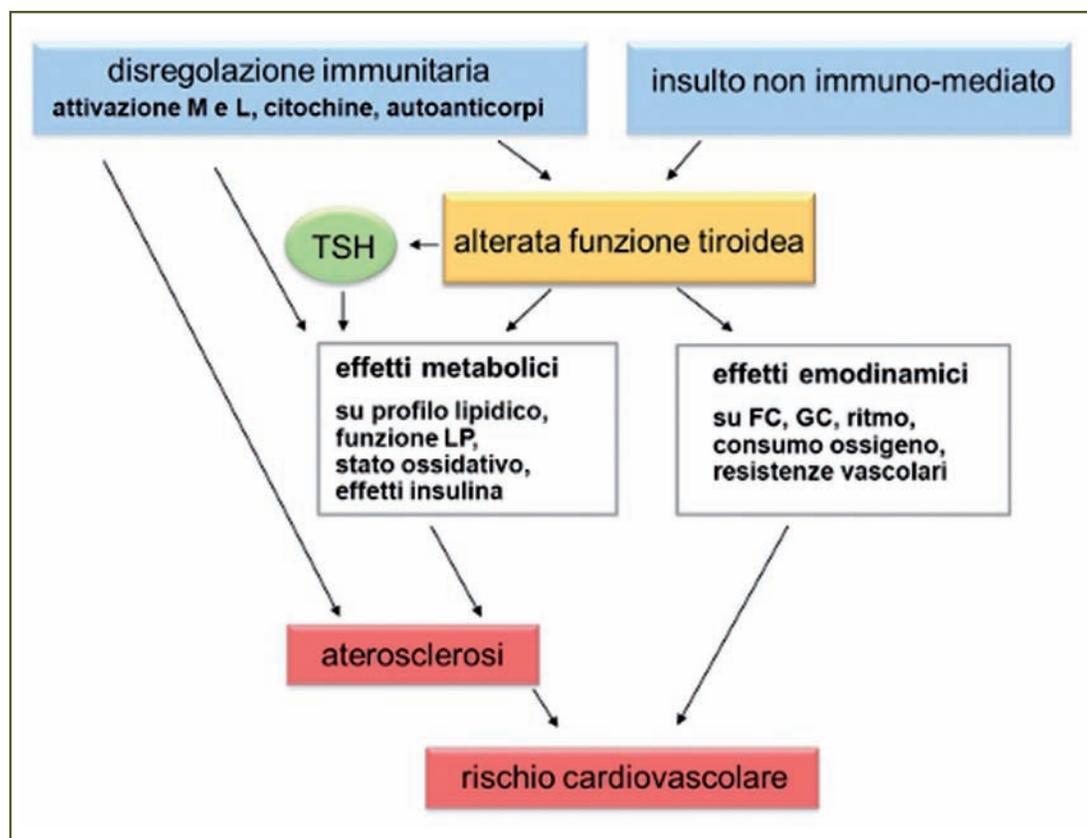


Figura 2 - L'alterata funzione tiroidea induce aumento del rischio cardiovascolare attraverso meccanismi emodinamici ed effetti metabolici. Questi ultimi in particolare, cui può contribuire anche l'azione diretta del TSH, agiscono soprattutto favorendo il processo aterosclerotico. All'alterazione del metabolismo e all'accen-tuazione dell'aterosclerosi può anche contribuire in modo diretto e significativo la frequente natura autoim-mune della patologia tiroidea.

M = monociti/macrofagi; L = linfociti; LP = lipoproteine; FC = frequenza cardiaca; GC = gittata cardiaca.

condizioni e in particolare nell'ipotiroidismo, individuabili nelle modificazioni dell'attività degli ormoni tiroidei, nelle modificazioni dell'attività del TSH e in processi pro-aterogeni legati all'eziopatogenesi della stessa patologia tiroidea.

Una particolare attenzione deve essere perciò posta alla diagnosi precoce delle tiroidopatie anche subcliniche, all'inquadramento del paziente in termini di rischio cardiovascolare globale, che tenga conto delle co-morbidità e dell'eziologia

della malattia tiroidea, e all'applicazione dei protocolli di prevenzione e di terapia più adeguati nella singola situazione. Una prospettiva terapeutica particolare è rappresentata dai farmaci tiroidomimetici ad azione selettiva sui recettori TR β , che sono in grado di modulare specificamente il metabolismo lipidico senza interferire con le funzioni cardiache ed emodinamiche e che potrebbero essere utilizzati in particolari popolazioni a rischio aterosclerotico.

GLOSSARIO

ABCA1: Adenosine triphosphate -binding cassette-A1
 ABCG1: Adenosine triphosphate -binding cassette-G1
 ABCG8: Adenosine triphosphate-binding cassette-G8
 ApoB: apolipoproteina B
 BMI: indice di massa corporea
 CETP: proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo
 CYP7A1: colesterolo 7 alfa-idrossilasi o citocromo P4507A1 eNOS: ossido nitrico sintetasi endoteliale
 HDL: lipoproteine ad alta densità
 HMGCoA reduttasi: idrossimetilglutaril-CoA reduttasi

LDL: lipoproteine a bassa densità
 oxLDL: lipoproteine a bassa densità ossidate
 PI3K/AKT: fosfatidilinositolo 3-chinasi/proteina chinasi B
 SR-BI: scavenger receptor-BI
 TG: trigliceridi
 TRH: ormone di rilascio della tireotropina
 TRs: recettori degli ormoni tiroidei
 TSH: ormone tireotropo o tireotropina
 T3: Triiodotironina
 T4: Tiroxina
 T4-BP: proteina di legame del T4
 T2: 3,5-Diiodo-L-tironina
 VLDL: lipoproteine a bassissima densità

RIASSUNTO

Le malattie della tiroide nel loro complesso sono gravate da un elevato rischio cardiovascolare cui contribuiscono meccanismi emodinamici e un'aterosclerosi più marcata rispetto alla popolazione generale. I meccanismi pro-aterogeni individuati nell'ipotiroidismo conclamato e subclinico comprendono le alterazioni metaboliche, tra cui la dislipidemia, che conseguono all'insufficiente attività degli ormoni tiroidei e l'azione della tireotropina. Nell'ipertiroidismo sono stati individuati processi pro-aterogeni legati soprattutto a fenomeni ossidativi. Indipendentemente dal tipo di disturbo funzionale presente, le malattie autoimmuni della tiroide, che sono la maggioranza, possono contribuire al processo aterosclerotico attraverso meccanismi di attivazione immunitaria con ripercussioni a livello dell'intima vascolare. Una diagnosi precoce delle tiroidopatie anche subcliniche, un corretto inquadramento dei pazienti in termini di rischio cardiovascolare globale e l'applicazione di protocolli di prevenzione e di terapia più adeguati nella singola situazione possono migliorare significativamente la prognosi nei pazienti con malattie della tiroide. Una prospettiva terapeutica particolare e promettente è rappresentata dai farmaci tiroidomimetici ad azione selettiva sui recettori specificamente preposti al controllo del metabolismo lipidico e all'inibizione della secrezione di tireotropina.

Parole chiave: *Tiroide, malattie, dislipidemia, autoimmunità, aterosclerosi.*

Bibliografia

- Gunduz M, Gunduz E, Kircelli F, Okur N, Ozkaya M. Role of Surrogate Markers of Atherosclerosis in Clinical and Subclinical Thyroidism. *International Journal of Endocrinology* 2012, Article ID 109797, 6 pages.
- Steinberg AD, "Myxedema and coronary artery disease—a comparative autopsy study," *Annals of Internal Medicine* 1968; 68(2): 338-344.
- Qureshi AI, Suri MFK, Nasar A, Kirmani JF, Divani AA, Giles WH. "Free Thyroxine Index and risk of stroke: results from the National Health and Nutrition Examination Survey follow-up study" *Medical Science Monitor* 2006; 12(12): CR501-CR506.
- Tseng FY, Lin WY, Lin CC, Lee LT, Li TC, Sung PK et al. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(8): 730-737.
- Park YJ, Lee YJ, Choi SI, Chun EJ, Jang HC, Chang HJ. Impact of subclinical hypothyroidism on the coronary artery disease in apparently healthy subjects. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(1): 115-121.
- Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all cause mortality: a meta-analysis. *Int. J. Cardiol* 2008; 125: 41-48.
- Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gusekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008; 148: 832-845.
- Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-278.
- Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. *The Cardiovascular Health study. J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1152-1159.
- Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMullan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(5): 1715-1723.
- Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, Cappola AR. Persistent Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Risk in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Nov 16. [Epub ahead of print].
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304(12): 1365-1374.
- Razvi S, Weaver J U, Butler TJ. Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality. *Arch Intern Med* 2012; 172(10): 811-817.
- Peppas M, Betsi G, Dimitriadis G. Lipid abnormalities and cardiometabolic risk in patients with overt and subclinical thyroid disease. *J Lipids* 2011: Article ID 575840, 9 pages.
- Bilir C, Gökosmanoglu F, Caliskan M, Cimenre H, Akdemir R. Regression of the carotid intima media thickness by propylthiouracil therapy in Graves' hyperthyroidism. *Am J Med Sci* 2012; 343(4): 273-6.
- Baxter JD, Webb P. Thyroid hormone mimetics: potential applications in atherosclerosis, obesity and type 2 diabetes. *Nature reviews* 2009; 8: 308-320.
- Goldberg IJ, Huang LS, Huggins LA, Yu S, Nagareddy PR, Scanlan TS, et al. Thyroid Hormone Reduces Cholesterol via a Non-LDL Receptor-Mediated Pathway *Endocrinology* 2012; 153(11): 5143-5149.
- Vicinanza R, Coppotelli G, Malacrino C, Nardo T, Buchetti B, Lenti L, et al. Oxidized-LDL Impair Endothelial Function by Inhibiting Non-Genomic Action of Thyroid Hormone-Mediated Nitric Oxide Production in Human Endothelial Cells. *Thyroid* 2012; Oct 16. [Epub ahead of print].
- Cordeiro A, Souza LL, Einicker-Lamas M,

- Pazos-Moura CC. Non-classic thyroid hormone signalling involved in hepatic lipid metabolism. *J Endocrinol* 2013; Jan 7. [Epub ahead of print].
20. Gnoni GV, Rochira A, Leone A, Damiano F, Marsigliante S, Siculella L. 3,5,3'-triiodo-L-thyronine induces SREBP-1 expression by non-genomic actions in human HEP G2 cells. *J Cell Physiol* 2012; 227(6): 2388-2397.
 21. Psarra AM, Solakidi S, Sekeris CE. The mitochondrion as a primary site of action of steroid and thyroid hormones: presence and action of steroid and thyroid hormone receptors in mitochondria of animal cells. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 246(1-2): 21-33.
 22. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(2):S109-12.
 23. Ritter MC, Kannan CR, Bagdade JD. The effects of hypothyroidism and replacement therapy on cholesteryl ester transfer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 797-800.
 24. Tan KCB, Shiu SWM, Kung AWC. Effect of thyroid dysfunction on high-density lipoprotein subfraction metabolism: roles of hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2921-2924.
 25. Tan KC, Shiu SW, Kung AW. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper- and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 140-143.
 26. Lam KS, Chan MK, Yeung RT. High-density lipoprotein cholesterol, hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction - effects of treatment. *Q J Med* 59: 513-521, 1986.
 27. Mugii S, Hanada H, Okubo M, Masuda D, Takeoka K, Hidaka Y, et al. Thyroid function influences serum apolipoprotein B-48 levels in patients with thyroid disease. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19(10): 890-896.
 28. Packard CJ, Shepherd J, Lindsay GM, Gaw A, Taskinen MR. Thyroid replacement therapy and its influence on postheparin plasma lipases and apolipoprotein-B metabolism in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1209-1216.
 29. Drover VA, Wong NC, Agellon LB. A distinct thyroid hormone response element mediates repression of the human cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) gene promoter. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 14-23.
 30. Gälman C, Bonde Y, Matasconi M, Angelin B, Rudling M. Dramatically increased intestinal absorption of cholesterol following hypophysectomy is normalized by thyroid hormone. *Gastroenterology* 2008; 134(4): 1127-1136.
 31. Bonde Y, Plösch T, Kuipers F, Angelin B, Rudling M. Stimulation of murine biliary cholesterol secretion by thyroid hormone is dependent on a functional ABCG5/G8 complex. *Hepatology* 2012; 56(5): 1828-1837.
 32. Pramfalk C, Pedrelli M, Parini P. Role of thyroid receptor β in lipid metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 929-937.
 33. Zanotti I, Favari E, Bernini F. Cellular cholesterol efflux pathways: impact on intracellular lipid trafficking and methodological considerations. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13(2): 292-302.
 34. Johansson L, Rudling M, Scanlan TS, Lundåsen T, Webb P, Baxter J, et al. Selective thyroid receptor modulation by GC-1 reduces serum lipids and stimulates steps of reverse cholesterol transport in euthyroid mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(29): 10297-10302.
 35. Boone LR, Lagor WR, Moya Mde L, Niesen MI, Rothblat GH, Ness GC. Thyroid hormone enhances the ability of serum to accept cellular cholesterol via the ABCA1 transporter. *Atherosclerosis* 2011; 218(1): 77-82.
 36. Staub, JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am. J. Med.* 1992; 92, 631-642.
 37. Oge A, Sozmen E, Karaoglu AO. Effect of thyroid function on LDL oxidation in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Endocr Res.* 2004; 30(3): 481-489.
 38. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2438-2444.
 39. Weintraub M, Grosskopf I, Trostanesky Y, Charach G, Rubinstein A, Stern N. Thyroxine replacement therapy enhances clearance of chylomicron remnants in patients with

- hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2532-2536.
40. Sigal GA, Medeiros-Neto G, Vinagre JC, Diamant J, Maranhão RC. Lipid metabolism in subclinical hypothyroidism: plasma kinetics of triglyceride-rich lipoproteins and lipid transfers to high-density lipoprotein before and after levothyroxine treatment. *Thyroid*. 2011; 21(4): 347-353.
 41. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 670-675.
 42. Tognini S, Polini A, Pasqualetti G, Ursino S, Caraccio N, Ferdeghini M, et al. Age and Gender Substantially Influence the Relationship Between Thyroid Status and the Lipoprotein Profile: Results from a Large Cross-Sectional Study. *Thyroid* 2012; 22 (11): 1-8.
 43. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993-3001.
 44. Xu C Yang X, Liu W, Yuan H, Yu C, Gao L, Zhao J. Thyroid stimulating hormone, independent of thyroid hormone, can elevate the serum total cholesterol level in patients with coronary heart disease: a cross-sectional design. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9(1): 44.
 45. Wang F Tan Y, Wang C, Zhang X, Zhao Y, Song X, Zhang B, et al. Thyroid-Stimulating Hormone Levels within the Reference Range Are Associated with Serum Lipid Profiles Independent of Thyroid Hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8): 2724-2731.
 46. Gershengorn MC, Neumann S. Update in TSH receptor agonists and antagonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12): 4287-4292.
 47. Balzan S, Del Carratore R, Nicolini G, Befly P, Lubrano V, Forini F, et al. Proangiogenic effect of TSH in human microvascular endothelial cells through its membrane receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5): 1763-70.
 48. Wanjia X, Chenggang W, Aihong W, Xiaomei Y, Jiajun Z, Chunxiao Y, et al. A high normal TSH level is associated with an atherogenic lipid profile in euthyroid nonsmokers with newly diagnosed asymptomatic coronary heart disease. *Lipids Health Dis*. 2012; 11: 44.
 49. Ittermann T, Baumeister SE, Völzke H, Wasner C, Schminke U, Wallaschofski H, Nauck M, Lüdemann. Are serum TSH levels associated with oxidized low-density lipoprotein? Results from the Study of Health in Pomerania. *J. Clin Endocrinol* 2012; 76(4): 526-532.
 50. Robazzi TC, Adan LF. Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases. *Rev. Bras. Reumatol*; 2012; 52(3): 417-430.
 51. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005; 112(21): 3337-3347.
 52. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *PLoS One*. 2012; 7(3): e33442.
 53. Bastenie PA, Vanhaelst L, Golstein J, Smets P. Asymptomatic autoimmune thyroiditis and coronary heart-disease. Cross-sectional and prospective studies. *Lancet* 1977; 2(8030): 155-158.
 54. Tamer G. Effects of thyroid autoimmunity on abdominal obesity and hyperlipidaemia. *Pol J Endocrinol* 2011; 62 (5): 421-428.
 55. Marfella R, Carella C, Paolisso G. Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med* 2012; 172 (19): 1523.
 56. Jublanc C, Beaudoux JL, Aubart F, Raphael M, Chadarevian R, Chapman MJ, et al. Serum levels of adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP-1, are elevated in patients with autoimmune thyroid disorders: relevance to vascular inflammation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 21(10): 817-822.
 57. Türemen EE, Çetinarslan B, Sahin T, Cantürk Z, Tarkun I. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocr J* 2011; 58(5): 349-345.