

INTERFERENTI ENDOCRINI E FUNZIONE TIROIDEA: QUELLO CHE BISOGNA SAPERE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Lo **iodio** riveste un **ruolo** centrale nella fisiologia della ghiandola tiroidea, essendo sia un elemento fondamentale per la sintesi degli ormoni, che un regolatore della stessa funzione tiroidea. L'apporto iodico viene assicurato all'organismo mediante composti iodati contenuti nel cibo, sale, acqua e preparazioni vitaminiche. Una volta assunto, lo iodio viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale e distribuito nel compartimento extra-cellulare, dove afferra anche la quantità di iodio derivata dal catabolismo degli ormoni tiroidei. Successivamente, lo iodio raggiunge il *citosol* delle cellule follicolari tiroidee per mezzo di un meccanismo di trasporto specifico di membrana, il sodio-iodio *symporter* (NIS), che ne assicura così un *pool* prontamente disponibile per la sintesi degli ormoni tiroidei.

Numerose sostanze chimiche ambientali sono in grado di **interferire con l'assorbimento dello iodio**, inibendo in modo competitivo il NIS. Le più note sono perclorato e tiocianato. Oltre 60 anni fa Wyngaarden aveva già evidenziato l'effetto inibitorio del perclorato sulla captazione dello iodio da parte della tiroide umana. Tale osservazione ebbe successivamente un'applicazione terapeutica per la cura dell'ipertiroidismo da amiodarone, con l'utilizzo del perclorato di potassio.

Il **perclorato** è presente in elevate concentrazioni negli esplosivi, nei fertilizzanti e negli *air-bag* delle automobili. Un'analisi del *National Health e Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2001-2008 suggerisce che alcuni alimenti (come latte, verdura, frutta, uova) potrebbero essere fonte di perclorato sulla base dei dati di consumo alimentare riportati negli USA. Il perclorato è stato riscontrato anche in alcuni rifornimenti idrici e nel latte materno, nel colostro, nel sangue del cordone ombelicale, nel liquido amniotico e nelle urine neonatali.

Il **tiocianato**, invece, è presente soprattutto nel fumo di sigaretta e nelle brassicacee (cavolo nero, cavolo cappuccio, cavolfiore, cavoletto di Bruxelles, broccolo, cavolo rapa).

Gli **organismi in via di sviluppo** (feti e bambini) sono più esposti rispetto agli adulti all'azione degli interferenti endocrini, perché gli ormoni tiroidei sono essenziali per la normale crescita e lo sviluppo del sistema nervoso centrale. In uno studio condotto su una popolazione di 2.820 residenti negli Stati Uniti, di età compresa tra 6 e 20 anni, i livelli di perclorato riscontrato nelle urine erano significativamente più elevati nei bambini rispetto agli adolescenti e agli adulti. Nei soggetti con elevati livelli di perclorato nelle urine, le concentrazioni di tiroxina risultavano inferiori del 5% rispetto ai soggetti che avevano invece bassi livelli urinari di perclorato. Lo iodio potrebbe avere un ruolo protettivo: nei soggetti con elevate concentrazioni urinarie di perclorato e tiocianato ma bassa ioduria, i livelli di tiroxina erano di circa il 13% inferiori rispetto a quelli con ioduria normale.

In un recente studio pubblicato su JCEM, sono stati utilizzati i dati del NHANES (2009-2012), che hanno consentito di valutare il **rapporto tra funzione tiroidea ed esposizione a perclorato, tiocianato e nitrato** in circa 3.100 soggetti di età compresa tra 12 e 80 anni. I risultati hanno evidenziato una riduzione dell'8% della FT4 per ogni aumento *log-unit* dell'esposizione a perclorato nelle ragazze adolescenti ($p = 0.029$), rispetto a una diminuzione del 4% nella popolazione generale ($p = 0.004$). Negli adolescenti maschi, ogni incremento di una *log-unit* nell'esposizione al tiocianato è stato associato a una diminuzione del 9% della FT4 sierica, rispetto a un abbassamento del 3% nella popolazione generale. Un'altra importante osservazione emersa dallo studio è che la diminuzione della FT4 sierica non era associata ad aumentati livelli di TSH.

I dati sugli effetti del perclorato e del tiocianato sulla funzione tiroidea, soprattutto nei bambini e in gravidanza sono però ancora piuttosto contrastanti. Alcuni studi evidenziano come l'esposizione a bassi livelli di perclorato non sia in grado di influenzare la funzione tiroidea in donne gravide, neanche nelle aree geografiche iodio-carenti. A conferma di questi dati ci sono studi su grandi coorti eseguiti nel primo trimestre di gravidanza negli Stati Uniti, in Europa e in Argentina. Altri studi, invece, hanno comprovato che i neonati di zone in cui era stato riscontrato perclorato nell'acqua potabile risultavano affetti da gravi disturbi comportamentali sin dai primi mesi di vita.



Agostino Paoletta (scandiffio@libero.it)
Endocrinologia e Diabetologia, ULSS 6 Euganea, Cittadella (PD)

Un recente studio ha dimostrato come la co-esposizione al perclorato e al tiocianato possa alterare la funzione tiroidea materna durante la gravidanza, soprattutto nelle zone a maggiore carenza iodica. In donne con funzione tiroidea *borderline* e ioduria mediamente bassa (mediana 72 µg/L), livelli urinari di perclorato > 10% rispetto alla popolazione generale nel primo trimestre di gravidanza erano correlati con una ridotta funzione cognitiva nella prole a 3 anni di età (QI più basso del 10%).

Da questi risultati si può dedurre che **le donne gravide e in allattamento e i bambini che vivono in aree geografiche a carenza iodica sembrano essere maggiormente sensibili ai potenziali effetti del perclorato e del tiocianato, rispetto a quelli che vivono in aree non iodio-carenti.**

A conferma di questa teoria, vi è uno studio recente in un gruppo di donne gravide del nord del Cile: con ioduria materna media di 269 µg/L, elevati livelli di perclorato (114 µg/L) riscontrati nell'acqua potabile, non hanno causato alterazioni della funzione tiroidea delle madri e dei neonati o ritardo della crescita fetale. Sono però, necessarie ulteriori ricerche per confermare queste evidenze.

Quello che si può attualmente affermare è che esposizioni lievi e per brevi periodi al perclorato o al tiocianato difficilmente possono causare effetti nocivi sulla funzione tiroidea, anche nei gruppi più vulnerabili della popolazione. Infatti, il perclorato e il tiocianato (introdotti soprattutto attraverso gli alimenti e l'acqua potabile) vengono rapidamente eliminati con le urine e non si accumulano nell'organismo. Invece, se assunti per periodi prolungati e in elevate quantità, potrebbero interferire con l'assorbimento dello iodio. **L'esposizione alimentare cronica a dosi elevate di perclorato rappresenta perciò una potenziale fonte di preoccupazione, in particolare per i soggetti più giovani e soprattutto nelle aree geografiche a carenza iodica.** In particolare, i rischi maggiori sono per i feti e neonati allattati al seno da madri che nello stesso tempo non assumano un'adeguata quantità di iodio con la dieta, in aree geografiche con grave o moderata carenza iodica.

Quali **dosi** di perclorato si possono considerare **tollerabili per la salute**? Gli esperti dell'EFSA (*European Food Safety Authority*) hanno stabilito recentemente che la dose giornaliera tollerabile di perclorato è di 0.3 µg/kg di peso corporeo. Il limite di quantificazione (è il limite di concentrazione fino al quale è possibile ottenere strumentalmente una misura di tipo quantitativo, anche se con relativa incertezza) è di 2 µg/kg negli alimenti destinati ai lattanti e ai bambini nella prima infanzia, di 10 µg/kg negli altri alimenti e di 20 µg/kg nelle erbe aromatiche e spezie essiccate, nel thè e nelle infusioni a base di frutta ed erbe. Per proteggere i bambini e le donne gravide occorre, quindi, un **adeguato apporto di iodio**, che rappresenta sicuramente l'**approccio più diretto per ridurre gli eventuali rischi derivanti dall'esposizione a perclorato e tiocianato**, soprattutto per le donne in età riproduttiva.

L'Agenzia per la Protezione dell'Ambiente (EPA) sta elaborando un protocollo per valutare l'impatto potenziale del perclorato sulla salute pubblica rispetto alla fattibilità e alla praticità della sua rimozione dall'acqua potabile. Il tiocianato non è regolamentato autonomamente e l'EPA riconosce in questo un aspetto importante da considerare nella valutazione del rischio del perclorato sulla salute. I risultati suggeriscono la possibilità di effetti dannosi da esposizioni a perclorato, tiocianato e nitrato, soprattutto nelle sottopopolazioni come gli adolescenti vulnerabili agli effetti di blocco della tiroide da parte degli inibitori di NIS *symporter*. Per questo motivo suggeriscono la necessità di una regolamentazione più efficace.

Conclusioni

1. Perclorato, tiocianato e nitrato sembrano essere ubiquitari, poiché sono stati riscontrati, oltre che in prodotti industriali, anche in vari alimenti, nelle acque potabili e in campioni di urina utilizzati come biomarcatori di esposizione umana.
2. Gli inibitori competitivi di NIS sono in grado di ridurre la disponibilità di iodio, provocando perciò ipotiroidismo quando presenti ad alte concentrazioni e se assunti per tempi prolungati, soprattutto in aree geografiche iodio-carenti.
3. Sono ancora piuttosto contraddittori i dati sinora disponibili sugli effetti in gravidanza e durante l'allattamento per la madre, il feto e il neonato.
4. Una buona iodio-profilassi, soprattutto in gravidanza e nei bambini, può garantire un'importante protezione contro questi interferenti endocrini.

5. Sono necessari, però, ulteriori studi per comprendere meglio gli effetti potenzialmente negativi dell'esposizione a perclorato, tiocianato e nitrate, ma soprattutto per decidere quali concentrazioni possano essere realmente ritenute non dannose.

Bibliografia

1. Wyngaarden JB. The effect of certain anions upon the accumulation and retention of iodide by the thyroid gland. *Endocrinology* [1952, 50: 537-49.](#)
2. Greer MA. Health effects assessment for environmental perchlorate contamination: the dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans. *Environ Health Perspect* [2002, 110: 927-37.](#)
3. Blount BC, et al. Perchlorate, nitrate, thiocyanate, and iodide levels in chicken feed, water, and eggs from three farms. *J Agric Food Chem* [2008, 56: 10709-15.](#)
4. Braverman LE, et al. The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term. *J Clin Endocrinol Metab* [2005, 90: 700-6.](#)
5. Lau FK, et al. Urinary perchlorate as a measure of dietary and drinking water exposure in a representative sample of the United States population 2001-2008. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [2013, 23: 207-14.](#)
6. Blount BC, et al. Perchlorate exposure of the US population, 2001-2002. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [2007, 17: 400-7.](#)
7. Steinmaus C, et al. Combined effects of perchlorate, thiocyanate, and iodine on thyroid function in the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-08. *Environ Res* [2013, 123: 17-24.](#)
8. Blount BC, et al. Perinatal exposure to perchlorate, thiocyanate, and nitrate in New Jersey mothers and newborns. *Environ Sci Technol* [2009, 43: 7543-9.](#)
9. Leung AM, et al. Colostrum iodine and perchlorate concentrations in Boston-area women: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2009, 70: 326-30.](#)
10. Pearce EN, et al. Perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first trimester pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 3207-15.](#)
11. Tellez R, et al. Long-term environmental exposure to perchlorate through drinking water and thyroid function during pregnancy and the neonatal period. *Thyroid* [2005, 15: 963-75.](#)
12. Horton MK, et al. CO-occurring exposure to perchlorate, nitrate and thiocyanate alters thyroid function in healthy pregnant women. *Environ Res* [2015, 143: 1-9.](#)
13. Taylor PN, et al. Maternal perchlorate levels in women with borderline thyroid function during pregnancy and the cognitive development of their offspring: data from the Controlled Antenatal Thyroid Study. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 4291-8.](#)
14. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of perchlorate in food, in particular fruits and vegetables. *EFSA Journal* [2014, 12: 3869.](#)
15. McMullen J, et al. Identifying subpopulations vulnerable to the thyroid-blocking effects of perchlorate and thiocyanate. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, doi: 10.1210/jc.2017-00046.](#)
16. Merico M. Disruptors e tiroide. [Endowiki.](#)