

## FATTORI NUTRIZIONALI E OMEOSTASI TIROIDEA

L'impatto dell'alimentazione sulla salute ha assunto un'importanza crescente nel corso degli ultimi anni. Diversi studi clinici ed epidemiologici hanno indagato la relazione tra abitudini alimentari e il rischio di sviluppare tumori o patologie autoimmuni.

Nella pratica clinica è sempre più frequente la richiesta di informazioni da parte dei pazienti sul ruolo della dieta nella prevenzione e nella cura delle patologie tiroidee. È quindi importante ricordare quali sono le evidenze scientifiche relative al ruolo di diversi fattori nutrizionali sull'omeostasi tiroidea (1).

### Iodio

Lo iodio è un **elemento costitutivo essenziale** degli ormoni tiroidei: la iodinazione dei residui tirosinici della tireoglobulina ad opera della tireo-perossidasi (TPO) è un passaggio chiave per la formazione di monoiodo-tirosina e diiodo-tirosina, dalla cui combinazione si formano triiodo-tironina (T3) e tiroxina (T4).

L'apporto di iodio influenza in maniera significativa lo spettro di tireopatie presenti in una determinata popolazione (2). Un **deficit** severo di iodio è infatti responsabile di quadri di gozzo e di ipotiroidismo, mentre nelle aree a carenza cronica lieve o moderata è stata osservata un'aumentata prevalenza di gozzo multi-nodulare tossico e ipertiroidismo (2). Il *deficit* di iodio ha rappresentato a lungo un problema di salute pubblica internazionale, attualmente risolto in molti Paesi attraverso l'introduzione di sale iodato.

L'**eccesso** di iodio, o un incremento improvviso dell'apporto in aree precedentemente iodo-carenti, si associa a un maggior rischio di ipertiroidismo (per elevata disponibilità di substrato) e di patologie tiroidee autoimmuni. Numerosi studi epidemiologici hanno, infatti, evidenziato una correlazione tra eccessivo consumo di iodio e aumentata prevalenza di tiroidite di Hashimoto (HT) (2).

In sintesi, l'**apporto** di iodio **deve essere ottimizzato**: circa 150 µg/die per gli adulti, 220 µg/die per le donne in gravidanza e 290 µg/die durante l'allattamento. **Non è raccomandata la valutazione della ioduria** ai fini di verificare l'apporto iodico, dal momento che riflette unicamente il consumo di iodio nei giorni precedenti l'esame e può pertanto condurre a una sovra- o sotto-stima dell'apporto iodico abituale (2).

Le **fonti** alimentari più comuni di iodio includono sale iodato, frutti di mare, pesce e alghe. Sono inoltre disponibili in commercio diversi integratori e prodotti da banco, con quantità variabili di iodio. Alcuni, come ad esempio l'alga *kelp* o la spirulina, possono contenere dosi eccessive di iodio (> 500 µg/die) e devono pertanto essere sconsigliati.

### Selenio

Il selenio è un oligo-elemento fondamentale per l'organismo. Viene incorporato in 25 proteine (seleno-proteine), che presentano un ampio spettro di funzioni. La tiroide è l'organo che contiene la maggiore concentrazione di selenio ed è in grado di conservarlo anche in condizioni di *deficit* severo. I tireociti esprimono diverse seleno-proteine, come ad esempio desiodasi 1 e 2 (responsabili della conversione della T4 in T3, la forma biologicamente attiva), glutatione-perossidasi (che degrada il perossido di idrogeno non utilizzato dalla TPO, proteggendo i tireociti da un eccesso di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e seleno-proteina S (coinvolta nel controllo della risposta infiammatoria nel reticolo endo-plasmatico). A livello tiroideo il selenio sembra pertanto svolgere un **ruolo** importante **nella sintesi di ormoni tiroidei attivi e una funzione protettiva sui tireociti** (2).

Uno studio cinese del 2015 ha confrontato due popolazioni simili per diverse caratteristiche (tra cui l'apporto iodico, che risultava al di sopra della soglia ritenuta adeguata in entrambe le popolazioni), che differivano unicamente per l'apporto di selenio (2). La prevalenza di patologie tiroidee è risultata significativamente maggiore nella popolazione con minor apporto di selenio rispetto a quella con consumo adeguato (30.5 vs 18.0%, p < 0.001). In particolare, si è osservato un incremento dell'incidenza di HT, ipotiroidismo e gozzo.

Diversi studi hanno quindi valutato se la supplementazione di selenio possa avere un impatto sull'insorgenza e sulla progressione dell'ipotiroidismo. Uno studio italiano ha dimostrato una riduzione del titolo anticorpale e dell'incidenza di tiroidite post-partum in donne gravide che avevano ricevuto 200 µg/die di selenio rispetto al placebo (2). Le meta-analisi disponibili su selenio e HT hanno evidenziato una riduzione del titolo anticorpale fino



a un anno dall'avvio della supplementazione. Si tratta tuttavia per la maggior parte di studi non randomizzati, non controllati con *placebo*, in cui spesso non è stata valutata l'influenza di altri fattori (ad esempio l'apporto iodico) (3).

In conclusione, il ruolo delle seleno-proteine a livello tiroideo rappresenta un razionale solido per ipotizzare un effetto benefico del selenio nelle **tireopatie autoimmuni**, soprattutto nelle aree a carenza iodica. I dati attualmente disponibili in letteratura non consentono tuttavia di raccomandare l'integrazione di selenio nei pazienti con HT.

Un ambito in cui il selenio si è invece dimostrato efficace è l'**orbitopatia tiroidea**. Un ampio RCT multicentrico ha, infatti, dimostrato un miglioramento nei pazienti con orbitopatia tiroidea lieve trattati con selenio rispetto a quelli del gruppo *placebo* (3). La *European Thyroid Association* e l'*European Group on Graves' Orbitopathy* raccomandano pertanto un'integrazione di 200 µg/die di selenio per almeno 6 mesi nei pazienti con orbitopatia lieve/moderata.

È infine importante ricordare che anche un **eccesso** di selenio può risultare tossico, con sintomi quali nausea, alterazioni di unghie e capelli, astenia e irritabilità. Come per altri oligo-elementi, la relazione tra selenio e il rischio di sviluppare diverse patologie è rappresentata da una curva a U, per cui è importante che l'apporto si mantenga nel *range* adeguato (2).

È importante un adeguato apporto di selenio a prescindere dalla funzionalità tiroidea, considerato il ruolo delle seleno-proteine nella salute dell'organismo. La **quantità raccomandata nella popolazione adulta** è compresa tra 50 e 100 µg/die (3). Le **fonti** principali di selenio sono rappresentate da frutti di mare, interiora, noci brasiliane, cereali e grani. In singoli Paesi è stata inoltre introdotta una supplementazione in specifici alimenti, come ad esempio nelle patate in Italia e nel tè in Cina.

### Zinco, rame e magnesio

Il ruolo di questi oligo-elementi sulla sintesi e il metabolismo degli ormoni tiroidei è meno definito. È stata descritta un'associazione tra i livelli sierici circolanti di tali elementi e quelli degli ormoni tiroidei, ma i risultati degli studi sono contrastanti (1). Una meta-analisi ha inoltre suggerito una possibile correlazione con il rischio di tumore tiroideo. Sulla base delle evidenze disponibili, **non c'è al momento indicazione alla supplementazione** di tali oligo-elementi con il solo scopo di promuovere la funzione tiroidea.

### Fluoro

Negli anni '70 era stata ipotizzata una riduzione nei livelli di ormoni tiroidei in seguito all'esposizione al fluoro, ma gli studi avevano mostrato risultati contrastanti e il meccanismo non era stato del tutto chiarito. Un recente studio ha mostrato un lieve incremento del TSH negli adulti con livelli più elevati di fluoro urinario (1). L'impatto clinico di tale osservazione non è chiaro, in assenza di studi clinici più ampi e rigorosi. Sulla base di questi dati è difficile determinare quale grado di esposizione al fluoro possa avere un effetto deleterio sulla funzionalità tiroidea.

### Ferro

La TPO necessita del legame con un gruppo eme per diventare attiva sulla membrana apicale del tireocita. È stato, quindi, ipotizzato che la carenza di ferro possa avere un effetto sulla sintesi e il metabolismo degli ormoni tiroidei. I risultati degli studi clinici sull'uomo sono contrastanti. In uno studio su 4392 donne in età fertile la carenza di ferro ha mostrato una correlazione indipendente con ridotti livelli di fT4 (2). Due studi trasversali hanno inoltre riscontrato un incremento del rischio di gozzo in bambini con sideropenia. In altri studi, tuttavia, la correlazione tra ferro e funzionalità tiroidea non è stata confermata (2).

I pazienti con HT e ipotiroidismo subclinico hanno livelli di ferro significativamente inferiori ai controlli e maggiore prevalenza di sideropenia (2). Tale dato è dovuto, almeno in parte, alla maggiore prevalenza tra i pazienti con HT di ulteriori patologie autoimmuni che possono determinare sideropenia, come celiachia e gastrite atrofica autoimmune. Tuttavia, anche l'ipotiroidismo per sé può determinare una riduzione dell'assorbimento gastro-intestinale di ferro.

In sintesi, è consigliabile **valutare l'assetto del ferro nei pazienti con HT, al fine di escludere eventuali patologie concomitanti**. In presenza di sideropenia, è possibile che un'adeguata supplementazione di ferro aiuti anche a prevenire gli effetti della sideropenia sulla funzionalità tiroidea.

### Gozzigeni

Il termine “gozzigeno” si riferisce a qualunque sostanza possa determinare gozzo o un incremento di volume della ghiandola tiroidea. Il meccanismo può essere una riduzione della quantità di iodio a disposizione dei tireociti o l’inibizione di altri componenti della normale produzione ormonale. Gli alimenti potenzialmente gozzigeni più comuni presenti nella dieta sono le verdure crucifere e la soia.

### Verdure crucifere

Le verdure crucifere o Brassicaceae sono una famiglia di piante erbacee, che comprendono broccoli, cavoli, cavoli cappuccio, cavoletti di Bruxelles, cavolfiori e rape. Sono ricche di glucosinolati, composti glicosidici la cui degradazione enzimatica dà origine a una miscela complessa di composti quali isotiocianati e loro derivati. L’isotiocianato è un inibitore competitivo del co-trasportatore sodio/iodio presente sulla membrana basale dei tireociti. Il consumo eccessivo di queste verdure è stato quindi correlato a un maggior rischio di disfunzione tiroidea e gozzo. Uno studio su volontari sani ha mostrato che il consumo di succo di cavolo (due volte al giorno per 7 giorni) ha portato a riduzione della captazione scintigrafica di iodio, senza però alcuna alterazione degli esami di funzionalità tiroidea (1). Un *case report* cinese ha descritto un coma mixedematoso in una donna diabetica di 88 anni che aveva consumato per diversi mesi 1-1.5 kg/die di cavolfiore cinese, per migliorare il controllo glicemico (1). Uno studio clinico randomizzato più recente ha invece escluso una correlazione tra il consumo di bevande a base di crucifere e alterazioni della funzionalità tiroidea e/o sviluppo di autoimmunità (1). In sintesi, **non ci sono dati sufficienti** in letteratura per sconsigliare il consumo di verdure crucifere nei pazienti affetti da tireopatie. È comunque importante raccomandare al paziente che le quantità siano ragionevoli, all’interno di una dieta varia e bilanciata.

### Soia

Le potenziali implicazioni sulla salute pubblica di un eventuale effetto anti-tiroideo della soia sono rilevanti, dal momento che diversi prodotti a base di soia (latte di soia, salsa di soia, *tofu*, *miso* e *tempeh*) sono sempre più utilizzati sia dalle donne in post-menopausa che dalla popolazione generale. Sono inoltre disponibili in commercio numerosi integratori e prodotti da banco a base di isoflavoni, composti polifenolici classificati anche come fito-estrogeni, che rappresentano i composti attivi della soia e sono responsabili sia degli effetti ormonali che di quelli non ormonali del legume. Gli isoflavoni possono inibire la sintesi di ormoni tiroidei in aree iodo-carenti, come dimostrano studi *in vitro* e su modelli animali, in cui la soia ha dimostrato di esercitare un effetto inibitorio sulla TPO (4).

Gli studi clinici sull’uomo hanno mostrato risultati contrastanti. Alcuni *case-report* hanno segnalato la comparsa di gozzo in neonati nutriti con latte di soia, con immediata risoluzione del quadro alla sospensione del prodotto. È stata inoltre osservata una riduzione nell’assorbimento di L-tiroxina in pazienti che assumevano il farmaco a breve distanza da un integratore a base di soia, per cui è da **evitare la concomitante assunzione di L-tiroxina e soia** (4).

Nel 2015, la *European Food Safety Authority* ha analizzato la correlazione tra isoflavoni di soia e tiroide, escludendo un effetto della soia sulla funzionalità tiroidea. Una recente meta-analisi ha inoltre valutato 18 studi in cui la soia veniva somministrata come supplemento o integratore a dosi variabili tra 40 e 200 mg/die (4), dimostrando una lieve elevazione del TSH correlata al consumo di soia, in assenza di variazioni nei livelli di fT3 e fT4. L’effetto sul TSH si è verificato soprattutto per supplementazione di durata  $\geq$  tre mesi e nei pazienti con un quadro basale di ipotiroidismo subclinico. L’impatto clinico di tali variazioni non è chiaro.

Considerati i molteplici effetti benefici sul sistema cardio-vascolare, sulla sindrome metabolica e sulla salute dell’osso, i dati attualmente disponibili in letteratura non sono sufficienti a sconsigliare l’assunzione di soia nei pazienti affetti da tireopatie.

### Vitamina D

È stato ipotizzato che il ruolo della vitamina D sul sistema immunitario possa avere un impatto anche sulla funzionalità e sull’autoimmunità tiroidea, ma la cosa non è ancora del tutto chiarita. Le evidenze nell’uomo sono piuttosto limitate (5). Studi casi-controllo hanno segnalato livelli di vitamina D minori nei pazienti con HT rispetto

ai controlli sani. È stata inoltre descritta una relazione inversa tra livelli di vitamina D e titolo anticorpale nei pazienti con HT. Una relazione inversa è stata osservata anche tra vitamina D e livelli di TSH, mentre sembra esserci una correlazione positiva con i livelli di T3 nei pazienti ipotiroidei. Altri studi hanno mostrato invece risultati opposti e **nessun beneficio sulla funzionalità tiroidea con la supplementazione con vitamina D** è stato mai dimostrato da RCT.

### Dieta priva di glutine

Gli studi su una possibile correlazione tra dieta priva di glutine e riduzione dell'incidenza di HT sono limitati (1). Un piccolo studio ha evidenziato una riduzione del titolo anticorpale nei pazienti con HT in dieta priva di glutine per 6 mesi, in assenza tuttavia di modificazioni significative del TSH e/o degli ormoni tiroidei. In un altro studio la dieta priva di glutine per 12 mesi in pazienti celiaci non ha prodotto effetti sul titolo anticorpale, sulla funzionalità tiroidea né sui reperti ecografici. **Non è al momento giustificata una dieta priva di glutine in assenza di celiachia** con lo scopo di preservare o migliorare la funzionalità tiroidea.

### Conclusioni

Diversi oligo-elementi concorrono a preservare la sintesi e il metabolismo degli ormoni tiroidei e la funzionalità del tireocita. Tuttavia, per molti di essi mancano studi clinici randomizzati che consentano di raccomandarne l'utilizzo su larga scala nei pazienti con tireopatie. Al momento attuale le seguenti **raccomandazioni** sono le uniche **supportate da dati scientifici**:

- **iodio**: garantire 150 µg/die (in particolare negli adulti con restrizioni dietetiche), da incrementare a 220 µg/die durante la gravidanza e a 290 µg/die durante l'allattamento; sconsigliare l'assunzione di alga spirulina, *kelp* o altri integratori con contenuto iodico eccessivo o variabile;
- **selenio**: valutare la supplementazione di 200 µg/die nei pazienti con orbitopatia tiroidea lieve/moderata;
- **ferro**: determinare i livelli sierici nei pazienti con HT per escludere ulteriori patologie autoimmuni;
- **soia**: distanziare l'assunzione di L-tiroxina e prodotti contenenti soia negli ipotiroidei; evitare il consumo di latte di soia nel neonato; negli adulti nessuna necessità di evitare il consumo di verdure crucifere o soia, se consumate in quantità ragionevoli;
- **vitamina D**: valutare i livelli nei pazienti con HT, verosimilmente più a rischio di ipovitaminosi;
- **dieta priva di glutine**: nessuna necessità nei pazienti con HT.

Per chiarire gli effetti della supplementazione di altri oligo-elementi sulla funzionalità tiroidea sono necessari studi clinici randomizzati e più estesi, in modo da comprendere in maniera più dettagliata ed esaustiva la complessa relazione tra fattori nutrizionali e patologie tiroidee.

### Bibliografia

1. Leung AM, Acosta GJ. "Thyroid diet": What's the evidence? Medscape [Dec 31, 2020](#).
2. Hu S, Rayman MP. Multiple nutritional factors and the risk of Hashimoto's thyroiditis. Thyroid [2017, 27: 597-610](#).
3. Guastamacchia E, et al. Selenium and iodide in autoimmune thyroiditis. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets [2015, 15: 288-92](#).
4. Otun J, et al. Systematic review and meta-analysis on the effect of soy on thyroid function. Sci Rep [2019, 1: 3964](#).
5. Kim D. The role of vitamin D in thyroid disease. Int J Mol Sci [2017, 18: 1949](#).