

## FUNZIONE TIROIDEA E METABOLISMO LIPIDICO

Gli ormoni tiroidei sono notoriamente implicati nella sintesi e degradazione dei lipidi, potendo interferire sulla funzione di diversi enzimi regolatori del loro metabolismo, sull'espressione dei recettori per le LDL e su alcune proteine di trasporto dei lipidi.

Gli **studi sperimentali** hanno dimostrato che:

- l'ipotiroidismo aumenta l'assorbimento intestinale del colesterolo e riduce l'attività della LPL (lipoprotein-lipasi: enzima presente sulla parte extra-citosolica delle cellule, in particolare sull'endotelio, la cui funzione è quella di idrolizzare i trigliceridi provenienti dalle VLDL e dai chilomicroni, producendo acidi grassi e glicerolo, rendendone possibile la successiva metabolizzazione);
- l'ipotiroidismo riduce la CETP (*Cholesterol Ester Transport Protein*: proteina plasmatica che coadiuva il trasferimento di trigliceridi dalle VLDL e LDL, alle HDL, e viceversa) mentre l'ipertiroidismo la stimola;
- l'ipertiroidismo riduce i valori di PCSK-9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*: enzima che si lega al complesso LDL-recettore-LDL permettendone la degradazione lisosomiale; per tale ragione, una sua riduzione si associa a un aumento dell'espressione dei recettori LDL, con conseguente aumento dei legami alle LDL).

Gli **studi clinici osservazionali** hanno dimostrato che:

- la terapia con L-T4 dell'ipotiroidismo conclamato riduce il colesterolo totale e LDL, con modesta riduzione di HDL;
- l'ipotiroidismo, anche nella forma subclinica, si associa ad aumentata incidenza di malattia coronarica e mortalità;
- l'uso della L-T4 nell'ipotiroidismo subclinico sembrerebbe migliorare l'esito lipidico.

Inoltre, le disfunzioni tiroidee sono associate ad aumento del rischio cardio-vascolare, indipendente dal quadro lipidico e dall'assetto aterogeno. L'ipertiroidismo subclinico è infatti associato ad aumento del rischio di ipertensione arteriosa e aritmie cardiache, mentre nella forma conclamata aumenta il rischio trombo-embolico. L'ipotiroidismo si associa a ipertensione diastolica, disfunzione endoteliale con perdita della capacità vasodilatatoria e *deficit* della risposta ventricolare sinistra e diastolica durante l'attività fisica.

In una recente **metanalisi**, che ha revisionato i dati raccolti da **166 studi**, sono state analizzate le modificazioni dei parametri lipidici in pazienti trattati per disfunzione tiroidea:

- pazienti con **ipertiroidismo conclamato** (n = 938, età media 48 anni, 20% maschi): il trattamento (con tiroidectomia, farmaci tireostatici o terapia radiometabolica) induce un aumento significativo del colesterolo totale (+ 44.5 mg/dL);
- pazienti con **ipertiroidismo subclinico** (n = 104, età media 46 anni, 20% maschi): il trattamento (con tiroidectomia, farmaci tireostatici o terapia radiometabolica) non produce variazioni significative del metabolismo lipidico;
- pazienti con **ipotiroidismo conclamato** (n = 2305, età media 48 anni): la terapia con L-T4 determina una riduzione significativa di colesterolo totale (-58.4 mg/dL), LDL (-41.1 mg/dL), HDL (-4.1 mg/dL), trigliceridi (-27.2 mg/dL), ApoA, ApoB e Lp(a);
- pazienti con **ipotiroidismo conclamato trattati con combinazione di T4 e T3** (n = 110): il trattamento non modifica significativamente i parametri lipidici, anche se probabilmente l'esiguità dei numeri non permette al momento di fornire un giudizio conclusivo;
- pazienti con **ipotiroidismo subclinico** (n = 4588, dei quali 82% con TSH 5-10 mU/L, 18% con TSH > 10 mU/L; età media 50 anni, 11% maschi): il trattamento **con L-T4** non ha dato variazioni significative di colesterolo totale (-12.4 mg/dL), LDL (-11.1 mg/dL), trigliceridi (-4.5 mg/dL), HDL, ApoA, ApoB e Lp(a);
- pazienti con **ipotiroidismo subclinico** (n = 2384, età media 51 anni, 17% maschi): il **placebo** non portava a variazioni significative dei parametri metabolici lipidici.

Secondo questa metanalisi, la **terapia sostitutiva con L-T4 per l'ipotiroidismo porta a miglioramento del profilo lipidico** - incluse le lipoproteine - seppure con un impatto relativamente minore nelle forme subcliniche. Sulla base dei dati oggi disponibili, il trattamento combinato dell'ipotiroidismo con L-T4 ed L-T3 non ha ottenuto cambiamenti significativi dei parametri lipidici. Infine, il trattamento dell'ipertiroidismo manifesto - ma non della



forma subclinica - è associato a peggioramento del profilo lipidico.

### Commento

Non esiste un accordo unanime sull'indicazione al trattamento con ormone tiroideo nei pazienti con ipotiroidismo subclinico. Le stesse linee guida forniscono raccomandazioni differenti: quelle AACE – ATA 2012 suggeriscono un trattamento con L-T4 in presenza di sintomi o di concomitante rischio cardio-vascolare “extra-lipidico”; quelle ETA 2013 suggeriscono il trattamento in soggetti < 65 anni con sintomi e TSH elevato ma < 10 mU/L, e lo controindicano nei soggetti anziani.

In conclusione, poiché appare chiaro che una disfunzione tiroidea conclamata modifica significativamente il profilo lipidico, **prima di iniziare una terapia con statine andrebbe sempre controllata la funzione tiroidea**, visto che nei soggetti con ipotiroidismo conclamato è atteso un netto miglioramento del profilo lipidico dopo opportuna sostituzione con L-T4. Peraltro, anche nei pazienti ipertiroidei è suggeribile una verifica del profilo lipidico quando la funzione tiroidea è adeguatamente controllata con la terapia tireostatica, poiché è atteso un possibile peggioramento del profilo lipidico.

### Bibliografia

1. Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. Med Clin North Am [2012, 96: 269-81](#).
2. Li X, et al. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Endocrinol (Oxf) [2017, 87: 1-9](#).
3. Razvi S, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. J Am Coll Cardiol [2018, 71: 1781-96](#).
4. Kotwal A, et al. Treatment of thyroid dysfunction and serum lipids: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocr Metab [2020, 105: 3683-94](#).
5. Garber JR, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract [2012, 18: 988-1028](#).