

# Ormoni tiroidei e obesità

E. Papini<sup>a</sup>, I. Misischi<sup>a</sup>, C. Rovagna<sup>b</sup>, L. Papini<sup>b</sup>, R. Guglielmi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (Roma)

<sup>b</sup>UOC di Pediatria, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (Roma)

## Riassunto

In modelli sperimentali gli ormoni tiroidei inducono un incremento sia della spesa energetica basale sia di quella adattativa. In studi epidemiologici, trasversali e longitudinali, è stata riportata una associazione significativa fra livelli di TSH ancora compresi nei limiti della norma e BMI. La prevalenza di ipotiroidismo subclinico si accresce dall'1-5% nella popolazione generale al 20-25% nei soggetti obesi. Inoltre, l'accumulo centrale di adipe si associa ad incremento dei livelli medi di FT3 e TSH sierici sia in età adulta che pediatrica.

Il possibile ruolo, causale o secondario, di tali reperti è ancora controverso poiché i livelli di TSH si abbassano nei bambini che vanno incontro a calo ponderale. Inoltre, i livelli di TSH e FT3 si riducono negli obesi dopo chirurgia bariatrica.

A causa degli eventi avversi indotti dall'incremento protratto degli ormoni tiroidei su cuore e tessuto osseo, l'uso degli ormoni tiroidei nei soggetti obesi deve essere decisamente scoraggiato. Tuttavia, la funzione tiroidea deve essere valutata negli ipotiroidi che incrementino il loro peso poiché modificazioni anche lievi della dose sostitutiva di T4 possono modificare significativamente la REE e influenzare nel medio periodo il peso corporeo. Una attenta messa a punto della terapia con T4 è pertanto necessaria nei soggetti con tiroidite cronica o tiroidectomizzati che si lamentano di un progressivo incremento del peso.

## Summary

### Thyroid hormones and obesity

Thyroid hormones induce an increase of both resting and adaptive energy expenditure in experimental models. A significant association between TSH levels and BMI has been reported both in cross-sectional and longitudinal studies both in adults and children. Subclinical hypothyroidism prevalence raises from 1-5% in the general population up to 10-25% in obese patients. Moreover, central fat accumulation is associated with an increase in both FT3 and TSH serum levels. A causative or a secondary role of the observed findings on overweight is still controversial because TSH values decrease in obese children after weight loss. Moreover, TSH and T3 decrease after bariatric surgery. Due to the adverse effects of a small but protracted increase of thyroid hormones on the heart and bone the use of thyroid hormones in obese *euthyroid* subjects should be strongly discouraged. On the other hand, in *hypothyroid* patients who are gaining weight thyroid function should be evaluated. In fact, in patients treated with thyroid hormone even small changes in T4 dose can significantly affect REE and influence energy balance and body weight in the long run. Hence, a fine tuning of T4 therapy is necessary in chronic thyroiditis or after thyroidectomy and complains of weight gain should be considered as a possible change in patient energy balance.

*Key-words:* Obesity, Energy expenditure, Thyroid hormones, Metabolic syndrome, Hypothyroidism.

## Basi fisiologiche della azione degli ormoni tiroidei sul metabolismo

Un'ampia serie di evidenze su animali da esperimento dimostra che la triiodotironina (T3) è in grado di influenzare processi metabolici cellulari rilevanti ai fini della spesa energetica<sup>1,2</sup>. Nella specie umana, tuttavia, non sono completamente definiti i meccanismi molecolari con cui ciò avviene, anche per le complesse interrelazioni esistenti fra

vie metaboliche e sistema nervoso<sup>3</sup>. Le ipotesi più probabili sono rappresentate dal disaccoppiamento del metabolismo cellulare dalla sintesi dell'ATP e dal cambiamento della efficienza dei processi metabolici a valle dei mitocondri mediante la creazione di cicli "futili" o "di substrato"<sup>4</sup>.

Mentre è accertato il ruolo degli ormoni tiroidei nella regolazione del metabolismo basale ("termogenesi obbli-

gatoria”), dati recenti suggeriscono un effetto importante di T3, e in parte anche di tiroxina (T4), sulle modificazioni legate al freddo ed alla alimentazione (“termogenesi adattativa”) e sull’effetto termico dell’esercizio<sup>5,6</sup>.

### Dati epidemiologici e clinici

In pazienti sottoposti a terapia sostitutiva cronica per ipotiroidismo severo, modificazioni anche lievi della dose giornaliera di tiroxina si associano a variazioni significative della spesa energetica a riposo, misurata mediante calorimetria indiretta<sup>7</sup>. Poiché il livello della T3 plasmatica rimane in questi casi sostanzialmente immutato, è probabile che esistano meccanismi di spesa energetica regolati direttamente dalla T4 e modifiche nei processi di deiodazione intracellulare<sup>4,6</sup>.

Riguardo ai rapporti fra obesità, sindrome metabolica e funzione tiroidea sono disponibili diversi contributi sul piano clinico-epidemiologico, ma la qualità delle evidenze è complessivamente modesta<sup>8,9</sup>.

La prevalenza di ipotiroidismo subclinico si accresce dall’1-5% nella popolazione generale al 20-25% nei soggetti obesi. Bambini ed adolescenti obesi presentano concentrazioni di TSH e FT3 moderatamente elevate rispetto a soggetti normopeso di controllo<sup>10,11</sup>. Al contrario adolescenti con anoressia nervosa mostrano una lieve riduzione di TSH e FT3. I livelli di TSH e FT3 appaiono solo incostantemente correlati alla insulinemia e alla resistenza insulinica (calcolata come HOMA), mentre appaiono ben correlabili con i livelli di leptina<sup>12,13</sup>. Quest’ultima presenta una secrezione sincrona con quella del TSH ed una azione sui neuroni ipotalamici ipofisiotropi che producono TRH<sup>14,15</sup>.

Poiché negli obesi le modificazioni dei livelli di TSH e FT3 appaiono in larga misura reversibili in seguito ad un calo ponderale superiore al 5% (e, specularmente, in seguito all’incremento di peso nei soggetti anoressici), è ipotizzabile che le modificazioni di TSH e FT3 rappresentino dei meccanismi adattativi tendenti a controbilanciare le modificazioni dei depositi adiposi<sup>15,16</sup>. Pertanto, in assenza di altre evidenze di malattia tiroidea, nei soggetti obesi è necessaria cautela prima di considerare una elevazione border-line del TSH come una condizione di ipotiroidismo subclinico, possibile causa dello stato di sovrappeso.

L’ipotiroidismo franco si associa ad aumentato rischio di malattia aterosclerotica cardiovascolare<sup>17</sup>, mentre è ancora controverso il ruolo dell’ipotiroidismo subclinico sul metabolismo lipidico e sugli altri fattori della sindrome metabolica<sup>18,19</sup>. Uno studio di popolazione condotto in Olanda su 1581 adulti della città di Groningen, esenti da patologia tiroidea o diabete, ha dimostrato che livelli di FT4 ai limiti inferiori della norma in presenza di normali valori di TSH si associavano in modo significativo ad insulino-resistenza, ai parametri della sindrome metabolica (eccetto la pressione arteriosa) ed al BMI (Body Mass Index). Analoghi risultati sono stati forniti dal Dan Thyroid Study che, in una coorte di 4082 soggetti eutiroidei, ha dimostrato una correlazione significativa fra BMI e TSH ed una correlazione inversa fra BMI e FT4. Questi dati sembrano indicare che, nei soggetti sani eutiroidei, valori di FT4 compresi nel terzile inferiore della normalità possono associarsi ad obesità addominale e ad altri fattori di rischio

cardiovascolare. Inoltre, uno studio condotto in Corea su 44196 soggetti in eutiroidismo seguiti presso un ambulatorio per le malattie della tiroide, ha confermato la correlazione fra il reperto di livelli di FT4 nel quintile più basso della norma e la presenza di BMI elevato ed obesità addominale. Tuttavia, non ha confermato, dopo l’aggiustamento per l’età, una correlazione significativa con tutti i criteri della sindrome metabolica. Infine, una indagine condotta in Italia su 201 soggetti ha confermato che un progressivo accumulo di grasso addominale si associa all’incremento dei livelli di TSH e FT3, ma ha suggerito un ruolo adattativo dei livelli di TSH finalizzato all’incremento della termogenesi.

### Conclusioni per la clinica

Sulla base dei dati disponibili non appare opportuno istituire una terapia con T4 nei soggetti obesi che presentino valori di FT4 ridotti in presenza di normali livelli di TSH. La presenza di autoimmunità sierica o di reperti ecografici di sofferenza tiroidea dovranno consigliare il controllo nel tempo del paziente, soprattutto se in età pediatrica<sup>10,11</sup>.

L’uso di T4 o derivati della T3 appare indurre un calo ponderale legato in misura rilevante alla perdita di massa magra ed in genere associato ad effetti collaterali significativi ed è pertanto da evitare<sup>20</sup>. In soggetti obesi di età adulta e pediatrica che presentino valori di TSH ai limiti superiori della norma è opportuno il ricontrollo di tale parametro dopo un iniziale calo ponderale, spesso seguito dalla normalizzazione del TSH<sup>10</sup>.

Al contrario, è opportuna la massima attenzione nella regolazione della terapia sostitutiva nei soggetti ipotiroidei che, pur presentando livelli di TSH compresi nella norma, presentino incremento progressivo del proprio peso corporeo<sup>7</sup>.

### Bibliografia

1. Wolf M, Weigert A, Kreymann G. Body composition and energy expenditure in thyroidectomized patients during short-term hypothyroidism and thyrotropin-suppressive thyroxine therapy. *Eur J Endocrinol* 1996; 134:168-73.
2. Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev* 2006; 86:435-64.
3. Dhillon WS. Appetite regulation: an overview. *Thyroid* 2007; 17:433-45.
4. Ribeiro MO, Carvalho SD, Schultz JJ, Chiellini G, Scanlan TS, Bianco AC, et al. Thyroid hormone-sympathetic interaction and adaptive thermogenesis are thyroid hormone receptor isoform-specific. *J Clin Invest* 2001; 108:97-105.
5. Bianco AC, Maia AL, da Silva WS, Christoffolete MA. Adaptive activation of thyroid hormone and energy expenditure. *BioSci Rep* 2005; 25:191-208.
6. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006; 116:2571-9.
7. Al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting Energy Expenditure is Sensitive to Small Dose Changes in Patients on Chronic Thyroid Hormone Replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1118-25.
8. Nyrenes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *Int J Obesity* 2006; 30:100-5.
9. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, I Bulow, Perrild H, Ovesen L, et al. Small Differences in Thyroid Function May Be Important for Body Mass Index and the Occurrence of Obesi-

- ty in the Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4019-24.
10. Thomas R, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in Obese Children Is Reversible after Weight Loss and Is Not Related to Lipids. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3088-91.
  11. Radetti G, Kleon W, Buzi F, Crivellaro C, Pappalardo L, di Iorgi N, et al. Thyroid Function and Structure are Affected In Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4749-54.
  12. Iacobellis G, Ribaldo MG, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol* 2005; 62:487-91.
  13. De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, Trerotoli P, Giorgino R. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 265-9.
  14. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382:250-2.
  15. Abel ED, Ahima RS, Boers ME, Elmquist JK, Wondisford FE. Critical role for thyroid hormone receptor beta2 in the regulation of paraventricular thyrotropin-releasing hormone neurons. *J Clin Invest* 2001; 107:1017-23.
  16. Spencer CA, Lum SM, Wilber JF, Kaptein EM, Nicoloff JT. Dynamics of serum thyrotropin and thyroid hormone changes in fasting. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:883-8.
  17. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2438-44.
  18. Roos A, Bakker SJL, Links TP, Gans ROB, Wolffenbuttel BHR. Thyroid Function Is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:491-6.
  19. 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: 270-8.
  20. Kaptein EM, Beale E, Chan LS. Thyroid Hormone Therapy for Obesity and Nonthyroidal Illnesses: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3663-75.