

IPOTALAMO E TIROIDE

Dalla regolazione centrale
al metabolismo dell'intero organismo



Giovanni Chetta



IPOTALAMO E TIROIDE

Dalla regolazione centrale al metabolismo dell'intero organismo

Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico

Le Guide Love Your Life

Versione 1.1 – 2026

Sommario

Guida alla lettura.....	5
Premessa – Dallo “Step 0” a un sistema integrato	5
PARTE I – FONDAMENTI DEL SISTEMA IPOTALAMO–TIROIDE	6
1. L’ipotalamo: centro di integrazione neuroendocrina	6
2. La tiroide: dalla ghiandola all’azione tissutale	8
3. L’asse HPT: un circuito di feedback	9
4. Economia locale dell’ormone tiroideo	10
PARTE II – IL DIALOGO RECIPROCO TRA CERVELLO E TIROIDE	12
5. Come l’ipotalamo modifica l’asse tiroideo.....	12
6. Come gli ormoni tiroidei modificano il cervello	13
7. Taniciti, glia e controllo centrale del T3	14
8. Ritmo circadiano, luce e sonno	15
9. Stress e interazione HPA–HPT	16
PARTE III – FATTORI CHE MODULANO IPOTALAMO E TIROIDE	16
10. Disponibilità energetica, digiuno e peso corporeo	16
11. Micronutrienti: indispensabili ma non innocui	17
12. Alimentazione, assorbimento e terapia tiroidea	18
13. Esercizio fisico e asse tiroideo.....	19
14. Infiammazione, infezione e non-thyroidal illness syndrome	20
15. Microbiota e asse intestino–tiroide	20
16. Farmaci, sostanze e interferenti endocrini	21
PARTE IV – EFFETTI DELLA FUNZIONE TIROIDEA SULL’INTERO ORGANISMO	22
17. Mitocondri, bioenergetica e termogenesi	24
18. Cuore e circolazione	25
19. Cervello, umore, sonno e sistema nervoso autonomo	25
20. Apparato digerente: motilità, barriera e assorbimento	26
21. Fegato, pancreas e metabolismo dei substrati	27
22. Rene, equilibrio idro-elettrolitico e funzione renale	27
23. Sistema respiratorio, vie aeree e sonno	28
24. Sangue, emopoiesi e metabolismo del ferro	29

25. Muscolo, osso e tessuto connettivo	29
26. Riproduzione e interazione con l'asse gonadico	30
27. Cute, capelli, annessi e termoregolazione periferica	30
28. Sistema immunitario e associazioni autoimmuni	31
29. Occhio e orbita: dalla superficie oculare alla thyroid eye disease.....	32
PARTE V – QUANDO IL SISTEMA SI ALTERA	33
30. Ipotiroidismo primario	33
31. Ipertiroidismo e tireotossicosi	34
32. Ipotiroidismo centrale: quando il TSH può ingannare	35
33. Autoimmunità tiroidea.....	36
34. Disfunzione subclinica: numeri, rischio e contesto.....	39
PARTE VI – VALUTARE IL SISTEMA SENZA RIDURLO AL SOLO TSH	40
35. Anamnesi e contesto biologico	40
36. Laboratorio: cosa misura davvero ogni test.....	41
37. Ecografia, scintigrafia e imaging ipofisario.....	43
38. Errori interpretativi frequenti	43
PARTE VII – UN APPROCCIO INTEGRATO E PERSONALIZZATO	44
39. Cosa significa davvero “lavorare sul terreno biologico”	44
40. Ritmo circadiano e sonno come base di regolazione.....	44
41. Alimentazione e composizione dei pasti.....	45
42. Exercise physiology: usare l'allenamento come segnale adattativo	45
43. Nutraceutica: indicazioni, limiti e sicurezza	45
44. Monitoraggio: stabilità prima di ottimizzazione	46
45. Lo “Step 0” riletto alla luce della fisiologia	46
PARTE VIII – FASI DELLA VITA E CONDIZIONI PARTICOLARI.....	47
46. Vita fetale, infanzia e adolescenza	47
47. Gravidanza e post-partum	47
48. Menopausa e invecchiamento	48
PARTE IX – SINTESI SISTEMICA.....	48
49. La mappa completa del sistema.....	48
50. Conclusioni	49
Sintesi pratica – I punti da ricordare.....	50

Glossario.....	51
Bibliografia	54
L'Autore.....	57
Copyright e note legali	57

Guida alla lettura

Il volume analizza il rapporto tra ipotalamo e tiroide come una rete di regolazione integrata. La tiroide non viene considerata una ghiandola isolata e l'ipotalamo non viene ridotto a un semplice interruttore centrale. Segnali nervosi, endocrini, immunitari, metabolici e circadiani si influenzano reciprocamente all'interno dello stesso circuito. La funzione tiroidea acquista quindi significato quando viene interpretata dentro questa rete.

Il percorso parte dalle basi anatomiche e molecolari necessarie per comprendere i capitoli successivi. L'informazione viene poi seguita lungo entrambe le direzioni: dall'ipotalamo all'ipofisi e alla tiroide, dalla tiroide ai tessuti e dai tessuti di nuovo al cervello. I capitoli successivi esaminano i fattori che modulano il sistema, gli effetti sui diversi organi, le principali condizioni patologiche e i criteri utili per una valutazione clinica corretta.

Il testo distingue le conoscenze consolidate dalle ipotesi ancora in evoluzione. Questa distinzione è particolarmente importante quando si affrontano microbiota, interferenti endocrini, integrazione nutraceutica e sintomi aspecifici. Una relazione biologicamente plausibile non dimostra, da sola, un rapporto causale.

Come usare i riquadri

I "Messaggi chiave" riassumono i passaggi indispensabili. I "Take home message" fissano i concetti da ricordare al termine di una sezione. I riquadri "Fermati un attimo" servono invece a evitare semplificazioni frequenti che possono portare a errori di interpretazione.

Le tabelle sono state costruite come strumenti di consultazione rapida. Ogni tabella mantiene una griglia completa per consentire una lettura chiara anche quando il documento viene stampato o convertito in PDF.

Le sigle e gli acronimi vengono esplicitati alla prima occorrenza in ciascun capitolo, indicando anche la natura dell'entità quando utile (ormone, enzima, recettore, gene, biomarcatore o parametro di laboratorio). Il Glossario finale raccoglie inoltre in forma sintetica le principali sigle e abbreviazioni utilizzate nel volume.

Premessa – Dallo “Step 0” a un sistema integrato

Il concetto di “Step 0” nasce dall'osservazione che il risultato di un intervento terapeutico dipende anche dal contesto biologico nel quale esso viene applicato. Ritmo circadiano, qualità del sonno, stato

energetico, infiammazione e stress possono modificare la risposta neuroendocrina. L'ipotalamo partecipa a questa integrazione perché riceve informazioni dall'ambiente e dal corpo, le confronta con le necessità immediate e coordina risposte endocrine e autonome.

In questo sistema la tiroide occupa una posizione particolare. Gli ormoni tiroidei influenzano consumo energetico, termogenesi, turnover dei substrati, funzione mitocondriale e numerosi processi di sviluppo e riparazione. L'azione tiroidea non dipende però soltanto dalla quantità di T4 e T3 presente nel sangue. Trasportatori di membrana, deiodinasi, recettori nucleari e condizioni del tessuto determinano quanto segnale tiroideo raggiunge realmente la cellula.

Il flusso dell'informazione è bidirezionale. L'ipotalamo modula l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide in risposta a segnali circadiani, nutrizionali, immunitari e di stress. Gli ormoni tiroidei modificano a loro volta il cervello, il sistema nervoso autonomo e i circuiti che regolano appetito, temperatura e dispendio energetico. Il modello più utile non è dunque una piramide rigida bensì una rete con più livelli di controllo.

Messaggio chiave

L'asse HPT non deve essere letto come una catena a senso unico. Il sistema utilizza feedback centrali, regolazione tissutale locale e segnali metabolici periferici che cambiano nel tempo.

PARTE I – FONDAMENTI DEL SISTEMA IPOTALAMO–TIROIDE

1. L'ipotalamo: centro di integrazione neuroendocrina

Una struttura piccola con una responsabilità sistemica

L'ipotalamo occupa una porzione relativamente piccola del diencefalo ma controlla funzioni indispensabili per la sopravvivenza e per l'adattamento. Esso riceve informazioni sullo stato energetico, sulla temperatura, sulla composizione del sangue, sui segnali ormonali e sul tempo biologico. L'ipotalamo integra inoltre informazioni provenienti dal sistema limbico, dal tronco encefalico e dalle vie sensoriali. Il risultato di questa integrazione prende forma attraverso l'ipofisi, il sistema nervoso autonomo, il comportamento e numerosi circuiti neuroendocrini.

La metafora della "centralina" aiuta a introdurre il concetto ma diventa insufficiente quando si entra nella fisiologia. Una centralina elettronica riceve un input e genera un output secondo regole relativamente stabili; l'ipotalamo modifica invece le proprie risposte in base alla storia recente dell'organismo, ai segnali ormonali, allo stato infiammatorio, al sonno, all'età e al contesto ambientale. Questa capacità di adattamento conferisce al sistema una marcata plasticità.

I nuclei maggiormente coinvolti

Area/nucleo	Funzioni rilevanti	Collegamento con metabolismo e tiroide
Nucleo paraventricolare (PVN, paraventricular nucleus)	Contiene neuroni TRH (thyrotropin-releasing hormone; ormone ipotalamico di rilascio della tireotropina); coordina risposte endocrine e autonome.	Rappresenta un nodo centrale dell'asse HPT (hypothalamic-pituitary-thyroid; asse ipotalamo-ipofisi-tiroide) e riceve input da leptina, melanocortine, stress e segnali circadiani.
Nucleo arcuato (ARC, arcuate nucleus)	Integra leptina, insulina, nutrienti, grelina e segnali intestinali.	I circuiti POMC/CART (proopiomelanocortina / cocaine- and amphetamine-regulated transcript; circuiti anoressigeni) e NPY/AgRP (neuropeptide Y / agouti-related peptide; circuiti orexigeni) modulano appetito, dispendio energetico e neuroni TRH.
Nucleo soprachiasmatico (SCN, suprachiasmatic nucleus)	Orologio circadiano principale.	Sincronizza il ritmo del TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) e coordina sonno, temperatura, cortisolo e comportamento alimentare.
Area preottica	Termoregolazione e integrazione di segnali termici.	Interagisce con termogenesi, sistema autonomo e richiesta energetica.
Nuclei ventromediale e dorsomediale	Controllo energetico, attività simpatica e risposte comportamentali.	Partecipano alla termogenesi e alla gestione dei substrati energetici.
Ipotalamo laterale	Appetito, arousal, orexine.	Collega stato energetico, veglia e comportamento alimentare.

Il concetto di set point non è un numero immobile

L'omeostasi endocrina mantiene le variabili entro intervalli compatibili con la funzione senza imporre un punto di equilibrio immutabile. Età, gravidanza, malattia sistemica, disponibilità calorica e farmaci possono spostare temporaneamente o stabilmente il rapporto tra TSH e ormoni tiroidei. Il

set point va quindi considerato dinamico; un singolo valore di laboratorio non descrive da solo il funzionamento dell'intero asse.

Fermati un attimo

Dire che “l'ipotalamo spegne la tiroide” può essere una metafora divulgativa. In fisiologia reale la regolazione coinvolge TRH, TSH, deiodinasi, trasporto, legame proteico, recettori e segnali tissutali. La semplificazione diventa pericolosa quando viene usata per spiegare qualunque sintomo o per modificare una terapia senza dati clinici.

2. La tiroide: dalla ghiandola all'azione tissutale

Sintesi degli ormoni tiroidei

La tiroide è formata da follicoli rivestiti da tireociti. La sintesi ormonale richiede captazione dello ioduro attraverso il trasportatore sodio-ioduro, trasferimento verso il lume follicolare, ossidazione e organificazione dello iodio mediante tireoperossidasi e successivo accoppiamento delle iodotirosine presenti nella tireoglobulina. La proteolisi della tireoglobulina consente infine il rilascio soprattutto di T4 (tiroxina o tetraiodotironina; ormone tiroideo) e, in quantità minore, di T3 (triiodotironina; ormone tiroideo).

Il TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) stimola numerosi passaggi della sintesi ma la disponibilità di iodio e la capacità della ghiandola di autoregolarsi hanno un ruolo altrettanto importante. Una carenza iodica può limitare la produzione ormonale. Un eccesso iodico acuto può ridurre temporaneamente l'organificazione attraverso l'effetto Wolff-Chaikoff. Nella maggior parte delle persone sane la tiroide “sfugge” a questa inibizione dopo alcuni giorni; nei soggetti predisposti l'adattamento può essere incompleto e può comparire ipotiroidismo. Nel versante opposto, un carico iodico può favorire ipertiroidismo quando esiste tessuto autonomo o una predisposizione specifica, fenomeno descritto come effetto Jod-Basedow.

T4 e T3 non sono sinonimi

La tiroide secerne soprattutto T4, che costituisce una riserva circolante relativamente stabile. La T3 esercita invece una maggiore attività sui recettori nucleari. Una quota rilevante della T3 utilizzata dai tessuti deriva dalla conversione periferica della T4. Il controllo è quindi anche locale: due tessuti esposti alla stessa concentrazione plasmatica di T4 possono ricevere un segnale T3 differente.

Proteine di trasporto e frazione libera

Nel sangue la maggior parte di T4 e T3 è legata a proteine, soprattutto thyroxine-binding globulin, transtiretina e albumina. Le frazioni libere sono quantitativamente piccole ma rappresentano la quota immediatamente disponibile per il trasporto cellulare. Variazioni delle proteine leganti possono modificare gli ormoni totali senza produrre la stessa variazione delle frazioni libere. Gravidanza, estrogeni, malattie epatiche e alcuni farmaci possono modificare questo equilibrio.

Messaggio chiave

La “funzione tiroidea” comprende almeno quattro livelli: produzione ghiandolare, trasporto nel sangue, ingresso e metabolismo intracellulare, risposta del recettore e del tessuto. Il TSH descrive soprattutto il feedback centrale, non tutti questi livelli insieme.

3. L'asse HPT: un circuito di feedback

TRH, TSH e ormoni tiroidei

Nell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (HPT, hypothalamic-pituitary-thyroid), i neuroni parvocellulari del nucleo paraventricolare sintetizzano TRH (thyrotropin-releasing hormone; ormone ipotalamico di rilascio della tireotropina). Il peptide raggiunge l'adenipofisi attraverso il sistema portale ipotalamo-ipofisario e stimola le cellule tireotrope a produrre TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria). Il TSH agisce sul proprio recettore nella tiroide e favorisce sintesi, rilascio e trofismo ghiandolare. T4 (tiroxina o tetraiodotironina; ormone tiroideo) e T3 (triiodotironina; ormone tiroideo) ritornano poi verso ipofisi e ipotalamo e riducono il segnale quando l'azione tiroidea centrale risulta adeguata.

Il feedback è sensibile soprattutto alla T3 disponibile localmente. Nel sistema nervoso centrale una quota di T3 deriva dalla conversione della T4 mediante D2 (iodotironina deiodinasi di tipo 2; enzima). Questo fatto chiarisce perché il cervello non si limita a “misurare” passivamente ciò che circola nel sangue: esso modifica localmente l'informazione ormonale prima di utilizzarla.

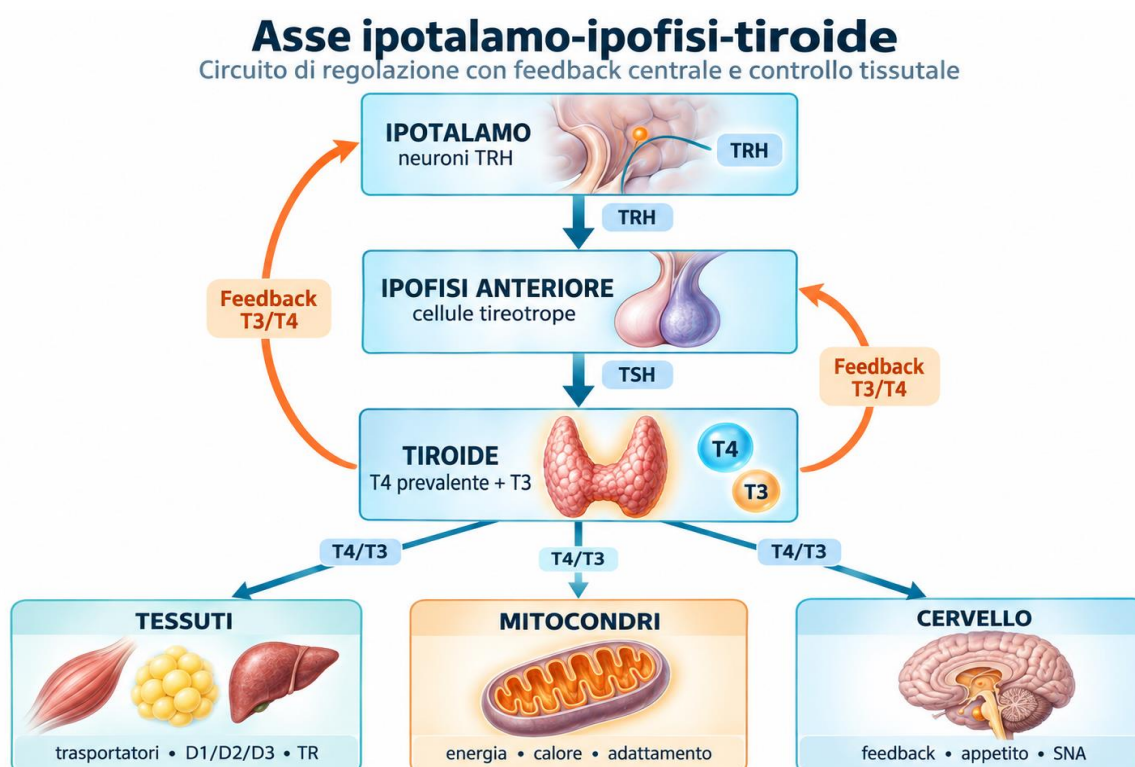


Figura 1. L'asse HPT come circuito di regolazione con feedback centrale e controllo tissutale.

Pulsatilità e ritmo circadiano

La secrezione di TSH non è costante durante la giornata. In condizioni ordinarie la concentrazione aumenta nelle ore serali e notturne e raggiunge un picco che precede il sonno o cade nelle prime ore della notte. Sonno, luce, pasti, turni lavorativi e malattia possono modificare questo profilo. Per confrontare valori vicini ai limiti di riferimento è quindi utile conoscere anche l'orario del prelievo.

Feedback negativo e adattamento

Il feedback negativo stabilizza il sistema senza renderlo immobile. Gravidanza, infanzia, malattia grave e cambiamenti energetici importanti possono modificare il rapporto tra TRH, TSH e ormoni periferici. L'interpretazione dei risultati deve perciò mantenere il legame con il contesto clinico.

4. Economia locale dell'ormone tiroideo

Trasportatori: la membrana non è una barriera passiva

T4 (tiroxina o tetraiodotironina; ormone tiroideo) e T3 (triiodotironina; ormone tiroideo) non attraversano le membrane cellulari come se queste fossero barriere passive. MCT8 (monocarboxylate transporter 8; trasportatore di membrana degli iodotironini), MCT10 (monocarboxylate transporter 10; trasportatore di membrana), OATP1C1 (organic anion transporting polypeptide 1C1; trasportatore degli ormoni tiroidei) e alcuni trasportatori della famiglia LAT (L-type amino acid transporter; famiglia di trasportatori di membrana) regolano ingresso e uscita degli iodotironini con distribuzione diversa nei vari tessuti. Il sistema nervoso centrale rende evidente l'importanza di questo passaggio: alterazioni genetiche di MCT8 possono creare una marcata discrepanza tra stato ormonale periferico e disponibilità cerebrale.

Deiodinasi D1, D2 e D3

Enzima	Azione prevalente	Tessuti/ruolo funzionale
D1 (iodotironina deiodinasi di tipo 1; enzima)	Contribuisce alla conversione T4→T3 e alla clearance di rT3 (reverse T3; triiodotironina inversa, metabolita inattivo).	Fegato, rene e tiroide; partecipa all'economia sistemica degli iodotironini.
D2 (iodotironina deiodinasi di tipo 2; enzima)	Converte T4→T3 all'interno della cellula.	Cervello, ipofisi, tessuto adiposo bruno, muscolo in specifiche condizioni; regola la disponibilità locale di T3.
D3 (iodotironina deiodinasi di tipo 3; enzima)	Inattiva T4 e T3.	Placenta, tessuti fetali e numerosi tessuti in condizioni di sviluppo, riparazione o malattia; limita l'esposizione al segnale tiroideo.

Le deiodinasi non funzionano come semplici "convertitori". La loro attività modifica l'intensità del segnale in rapporto al tessuto e al contesto biologico. La D2 può aumentare l'azione tiroidea locale anche senza un incremento della T3 circolante; la D3 può invece limitare l'esposizione di un tessuto a un segnale eccessivo. La fisiologia tiroidea possiede dunque una dimensione spaziale oltre che sistemica.

Economia locale dell'ormone tiroideo

Trasporto, deiodinazione e risposta recettoriale

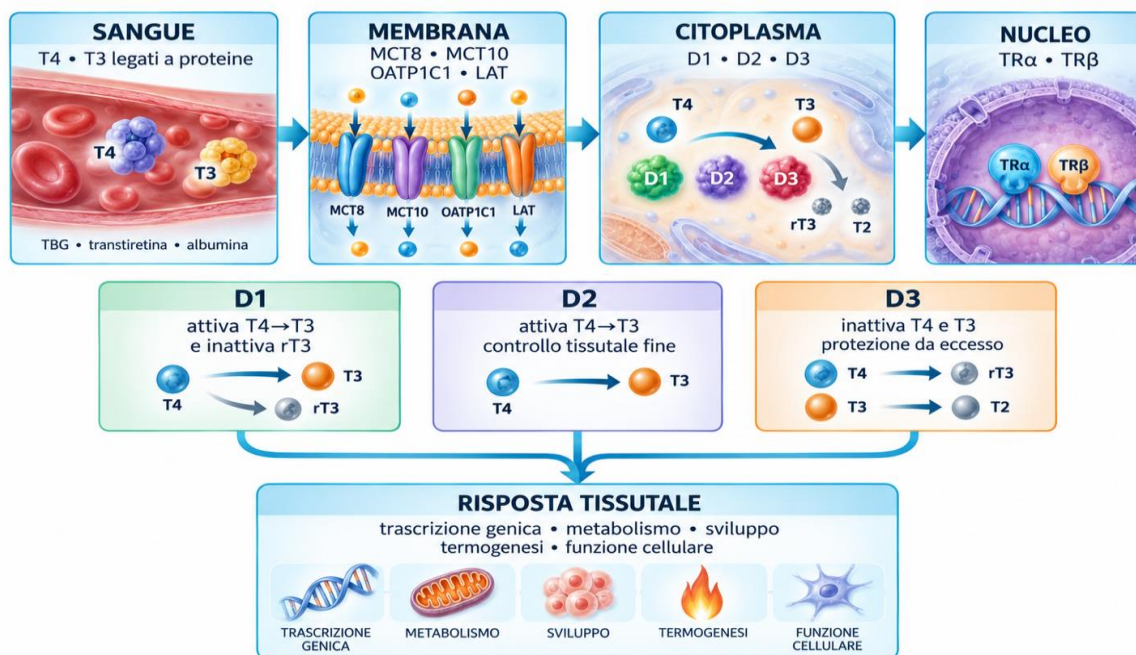


Figura 2. Trasporto, deiodinazione e risposta recettoriale determinano l'azione tiroidea locale.

Recettori TRα e TRβ

La T3 esercita molte delle proprie azioni attraverso recettori nucleari appartenenti alla famiglia dei recettori per ormoni steroidei e tiroidei. Le isoforme TRα (thyroid hormone receptor alpha; recettore nucleare α degli ormoni tiroidei) e TRβ (thyroid hormone receptor beta; recettore nucleare β degli ormoni tiroidei) possiedono una distribuzione tissutale differente. Cuore, muscolo e sistema nervoso esprimono in misura importante TRα, mentre fegato, ipofisi e altri tessuti utilizzano in modo rilevante TRβ. La risposta finale dipende dal recettore, dal corredo di cofattori, dalla cromatina e dallo stato metabolico della cellula.

Azioni genomiche e non genomiche

Il modello classico descrive la T3 che entra nella cellula, raggiunge il nucleo e modifica la trascrizione attraverso i recettori TR (thyroid hormone receptor; famiglia dei recettori nucleari per gli ormoni tiroidei). Questa via rimane centrale ma non esaurisce la fisiologia. Gli ormoni tiroidei producono anche risposte più rapide a livello di membrana, citoscheletro, segnali intracellulari e mitocondri; tali risposte possono modificare trasporto ionico, funzione vascolare e metabolismo prima che si sviluppino pienamente gli effetti trascrizionali. La distinzione tra azioni genomiche e non genomiche aiuta a comprendere perché alcune risposte compaiano in minuti o ore mentre altre richiedano giorni.

Quando il sangue e il tessuto non raccontano la stessa storia

Alcune malattie rare mostrano con particolare chiarezza il carattere multilivello del sistema. Le mutazioni di THRB (thyroid hormone receptor beta; gene del recettore β degli ormoni tiroidei) possono produrre resistenza all'ormone tiroideo con concentrazioni elevate di T4 e T3 associate a TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) non

soppresso; i difetti di MCT8 possono invece compromettere in modo profondo il trasporto degli ormoni nel sistema nervoso. Queste condizioni non spiegano i comuni sintomi aspecifici della popolazione generale ma dimostrano che produzione, trasporto, recettore e risposta tissutale sono passaggi biologicamente distinti.

Take home message

La concentrazione ematica di un ormone è soltanto una parte del messaggio. Il tessuto deve riceverlo, attivarlo o inattivarlo e tradurlo in una risposta biologica. Questo livello locale spiega perché la fisiologia tiroidea non può essere ridotta a un singolo numero.

PARTE II – IL DIALOGO RECIPROCO TRA CERVELLO E TIROIDE

5. Come l'ipotalamo modifica l'asse tiroideo

Nutrienti, adiposità e segnali di disponibilità

L'ipotalamo interpreta continuamente la quantità e la qualità dell'energia disponibile. Leptina, insulina, glucosio, acidi grassi e segnali gastrointestinali contribuiscono a questa lettura. Se la disponibilità energetica diminuisce in modo marcato, l'organismo può ridurre il dispendio attraverso più vie. La modulazione dell'asse HPT (hypothalamic-pituitary-thyroid; asse ipotalamo-ipofisi-tiroide) si integra allora con variazioni del sistema nervoso autonomo, dell'attività spontanea e degli ormoni riproduttivi.

La leptina è uno dei segnali meglio studiati in questo circuito. Una brusca riduzione della massa grassa o un digiuno prolungato ne abbassano la concentrazione circolante. Il cervello interpreta il cambiamento come una riduzione delle riserve e modifica i circuiti POMC/CART (proopiomelanocortina / cocaine- and amphetamine-regulated transcript; circuiti anoressigeni) e NPY/AgRP (neuropeptide Y / agouti-related peptide; circuiti orexigeni); i neuroni TRH (thyrotropin-releasing hormone; ormone ipotalamico di rilascio della tireotropina) ricevono indirettamente questa informazione e possono ridurre la spinta tiroidea centrale. Nell'obesità comune il problema non coincide invece con una semplice "carenza di leptina", perché concentrazioni elevate possono associarsi a resistenza selettiva al segnale.

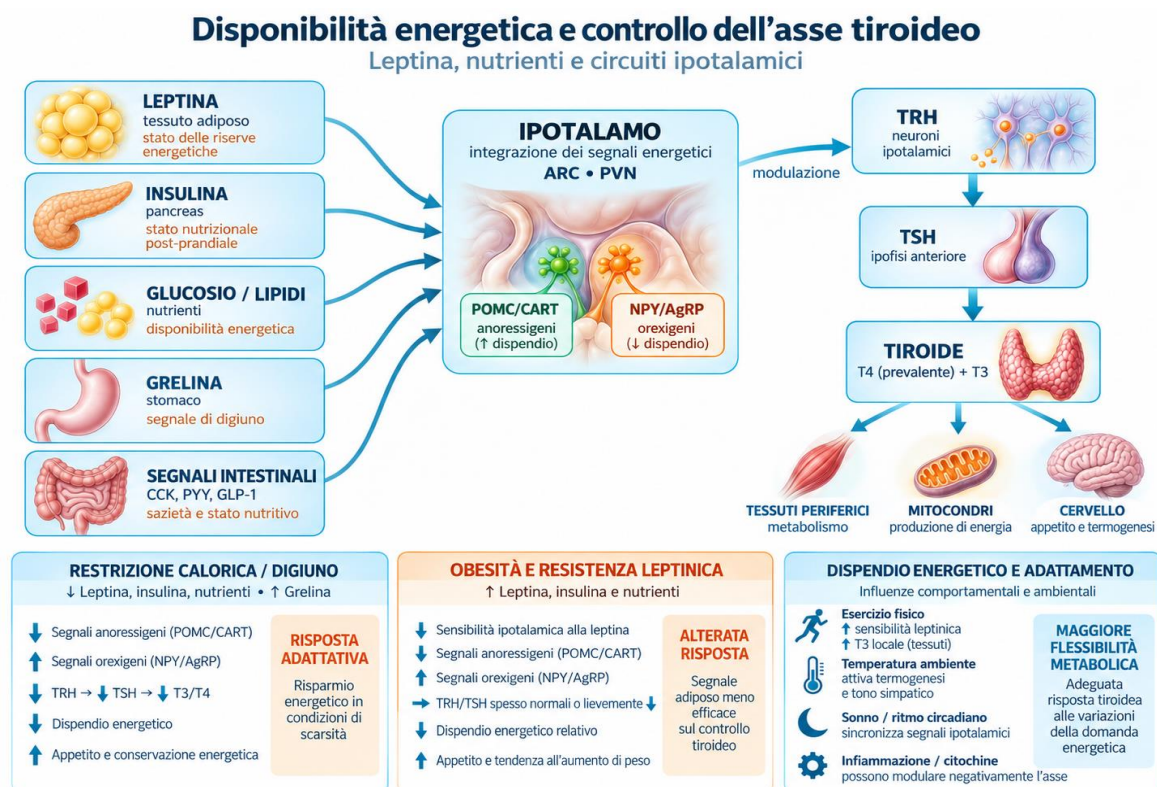


Figura 3. L'ipotalamo integra segnali energetici, immunitari, circadiani e termici prima di modulare le risposte metaboliche.

Temperatura e termogenesi

La termoregolazione impone un dialogo costante tra ipotalamo, sistema simpatico, tessuto adiposo bruno, muscolo e tiroide. Un ambiente freddo aumenta la necessità di produrre calore. La risposta comprende vasocostrizione, brivido, termogenesi non da brivido e, in alcuni contesti, una maggiore attività tiroidea locale. Nell'uomo adulto il contributo quantitativo delle singole vie dipende da acclimatazione, composizione corporea, età e attività del tessuto adiposo bruno.

Infiammazione e malattia

Citochine e segnali di malattia possono modificare la produzione di TRH e TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria), il legame proteico e il metabolismo periferico degli ormoni. Nelle malattie acute gravi queste modificazioni contribuiscono alla non-thyroidal illness syndrome. Il reperto non va interpretato automaticamente come ipotiroidismo primario, perché le due condizioni hanno significato e gestione differenti.

6. Come gli ormoni tiroidei modificano il cervello

Sviluppo neurologico

Durante lo sviluppo del sistema nervoso, il segnale tiroideo regola proliferazione e differenziazione cellulare, migrazione neuronale, maturazione gliale, mielinizzazione e sinaptogenesi. Il periodo fetale e i primi anni di vita rappresentano finestre particolarmente sensibili. Una carenza significativa e non trattata in queste fasi può lasciare conseguenze neurologiche non completamente reversibili.

Il cervello adulto mantiene una propria economia tiroidea

Anche il cervello adulto mantiene una propria economia tiroidea. Astrocyti e taniciti possono convertire T4 (tiroxina o tetraiodotironina; ormone tiroideo) in T3 (triiodotironina; ormone tiroideo) mediante D2 (iodotironina deiodinasi di tipo 2; enzima), mentre specifici distretti neuronali esprimono recettori e D3 (iodotironina deiodinasi di tipo 3; enzima). Questa organizzazione stabilizza in parte l'ambiente ormonale cerebrale quando la concentrazione periferica varia. La protezione non è assoluta e può venire meno in presenza di deficit marcati o alterazioni dei trasportatori.

Umore, cognizione e arousal

Ipotiroidismo e ipertiroidismo possono entrambi modificare attenzione, velocità di elaborazione, tono dell'umore e qualità del sonno. L'ipotiroidismo clinico si associa spesso a rallentamento psicomotorio, sonnolenza, difficoltà cognitive e sintomi depressivi. L'ipertiroidismo può favorire ansia, irritabilità, insonnia e iperattivazione autonoma. Questi sintomi non sono specifici; la diagnosi richiede sempre riscontro endocrinologico e non può essere dedotta dal solo profilo psicologico.

Fermati un attimo

La presenza di stanchezza, ansia, aumento di peso o insonnia non dimostra di per sé una disfunzione tiroidea. Gli stessi sintomi compaiono in molte condizioni. La valutazione corretta combina anamnesi, esame obiettivo, laboratorio e contesto.

7. Taniciti, glia e controllo centrale del T3

I taniciti come interfaccia

I taniciti sono cellule endoteliali specializzate che rivestono il terzo ventricolo e partecipano allo scambio tra liquor, circolo portale e parenchima ipotalamico. Essi esprimono trasportatori e D2 (iodotironina deiodinasi di tipo 2; enzima) e possono quindi modificare localmente la disponibilità di T3 (triiodotironina; ormone tiroideo). Il loro ruolo rende più complessa la tradizionale rappresentazione dell'ipotalamo come insieme di soli neuroni: la glia partecipa attivamente all'elaborazione dell'informazione endocrina.

Un "sensore" che cambia con il contesto

Digiuno, infezione, variazioni stagionali studiate nei modelli animali e altri segnali possono modificare l'espressione delle deiodinasi ipotalamiche. La quantità di T3 disponibile per i neuroni TRH (thyrotropin-releasing hormone; ormone ipotalamico di rilascio della tireotropina) può cambiare senza una variazione proporzionale della T3 sierica. La regolazione locale aiuta così a spiegare alcune dissociazioni tra ormoni circolanti e risposta centrale nelle condizioni adattative o patologiche.

Messaggio chiave

Il cervello non riceve passivamente T4 (tiroxina o tetraiodotironina; ormone tiroideo) e T3. Trasporto, glia e deiodinasi costruiscono un microambiente ormonale locale che partecipa al feedback e alla regolazione energetica.

8. Ritmo circadiano, luce e sonno

L'orologio centrale e l'asse HPT

Il nucleo soprachiasmatico (SCN, suprachiasmatic nucleus) sincronizza il tempo interno con il ciclo luce-buio e contribuisce a coordinare l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (HPT, hypothalamic-pituitary-thyroid). Il ritmo del TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria), la temperatura corporea, il cortisolo, la melatonina, la fame e la vigilanza non oscillano in modo indipendente. Essi fanno parte di una organizzazione temporale che prepara l'organismo alle richieste previste nelle diverse fasi della giornata.

Un'esposizione regolare alla luce diurna e una riduzione della luce intensa nelle ore serali aiutano la sincronizzazione circadiana. Turni notturni, jet lag sociale e sonno frammentato possono alterare la fase dei ritmi endocrini. L'effetto non equivale necessariamente a una malattia tiroidea ma può modificare il profilo del TSH e il benessere metabolico complessivo.

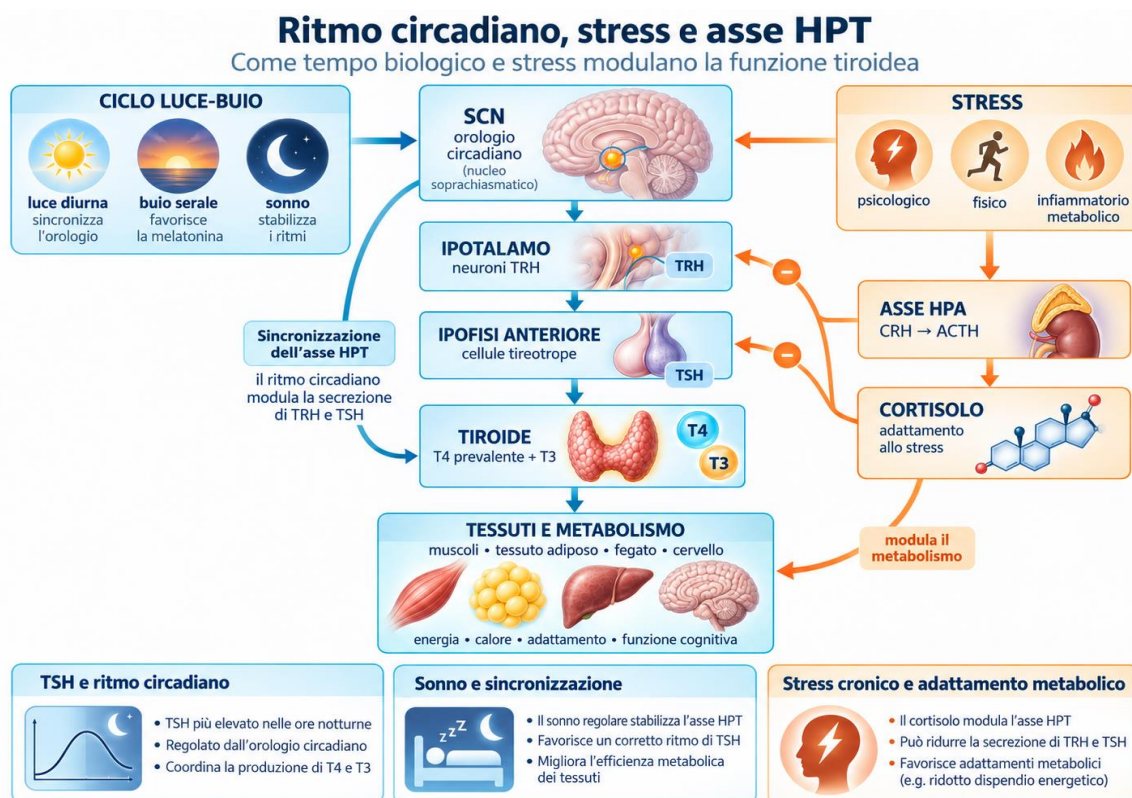


Figura 4. Ritmo circadiano e stress interagiscono con l'asse HPT e con la risposta metabolica periferica.

Sonno e TSH

La secrezione notturna di TSH viene modulata dal sonno. La privazione di sonno e il ritardo dell'addormentamento possono modificare il profilo circadiano. Per questo motivo il confronto longitudinale degli esami risulta più informativo quando il prelievo viene eseguito in condizioni simili per orario, farmaci e abitudini recenti.

Take home message

Il tempo biologico è una variabile fisiologica. Un esame endocrino acquisisce più significato quando si conoscono orario del prelievo, sonno, terapia, fase della vita e condizioni acute concomitanti.

9. Stress e interazione HPA–HPT

Due assi che condividono informazioni

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal) e l'asse HPT (hypothalamic-pituitary-thyroid; asse ipotalamo-ipofisi-tiroide) condividono numerose informazioni. Lo stress fisico, psicologico o metabolico attiva circuiti che coinvolgono CRH (corticotropin-releasing hormone; ormone ipotalamico di rilascio della corticotropina), ACTH (adrenocorticotropic hormone; ormone adrenocorticotropo o corticotropina, di origine ipofisaria), cortisolo e sistema simpatico; glucocorticoidi e citochine possono a loro volta influenzare TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) e deiodinasi. Lo stato tiroideo modifica inoltre la sensibilità cardiovascolare e metabolica alle catecolamine.

Stress acuto e stress cronico non sono equivalenti

Una risposta acuta allo stress può essere appropriata e utile. La criticità emerge quando l'attivazione si prolunga o si associa a restrizione calorica, insonnia, malattia o carico di allenamento eccessivo, riducendo la possibilità di recupero. Lo stress non “abbassa sempre la tiroide”: direzione e ampiezza della risposta dipendono dal tipo di stressore e dalle condizioni del soggetto.

Cortisolo e conversione periferica

Dosi farmacologiche di glucocorticoidi possono ridurre il TSH e modificare la conversione periferica degli ormoni tiroidei. Le oscillazioni fisiologiche del cortisolo esercitano effetti più sottili e fortemente dipendenti dal contesto. Un singolo valore di cortisolo non spiega quindi, da solo, una T3 (triiodotironina; ormone tiroideo) bassa o un insieme di sintomi aspecifici. La valutazione deve considerare insieme ritmo circadiano, stato energetico, malattia, terapia e funzione degli altri assi endocrini.

Sistema nervoso autonomo: il collegamento rapido

L'asse HPT agisce con tempi relativamente lenti rispetto alle risposte autonome. Il sistema simpatico può modificare rapidamente frequenza cardiaca, flusso ematico, termogenesi e mobilitazione dei substrati; gli ormoni tiroidei regolano a loro volta la sensibilità di molti tessuti alle catecolamine. L'organismo combina quindi una regolazione ormonale più duratura con un controllo nervoso rapido. Questa cooperazione diventa evidente nell'ipertiroidismo, nel quale la componente adrenergica contribuisce a tremore, tachicardia e intolleranza al caldo.

PARTE III – FATTORI CHE MODULANO IPOTALAMO E TIROIDE

10. Disponibilità energetica, digiuno e peso corporeo

La riduzione energetica è un segnale biologico

Una restrizione calorica significativa induce adattamenti che riducono il dispendio energetico. La diminuzione della leptina e i cambiamenti dei circuiti ipotalamici possono attenuare la spinta

dell'asse HPT (hypothalamic-pituitary-thyroid; asse ipotalamo-ipofisi-tiroide); durante diete molto ipocaloriche o digiuni prolungati la T3 (triiodotironina; ormone tiroideo) sierica può diminuire. Questa risposta non coincide necessariamente con una malattia primaria della tiroide.

Il fenomeno diventa clinicamente rilevante quando la restrizione è eccessiva, prolungata o associata a perdita di massa magra, alterazioni mestruali, bassa densità ossea e ridotta performance. Nell'atleta la sindrome da bassa disponibilità energetica può coinvolgere più assi endocrini e deve essere distinta dal semplice effetto di un programma alimentare controllato.

Obesità e TSH

Nell'obesità il TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) può mostrare modesti incrementi senza un ipotiroidismo primario manifesto. Leptina, infiammazione del tessuto adiposo e adattamenti centrali possono contribuire. Il calo ponderale spesso modifica questo quadro. La presenza di autoimmunità, FT4 (free thyroxine; tiroxina libera, parametro di laboratorio) ridotta o altri elementi clinici impone però una valutazione specifica.

Fermati un attimo

“Metabolismo lento” non è una diagnosi. L'aumento di peso dipende da bilancio energetico, composizione corporea, sonno, farmaci, attività fisica e numerosi fattori endocrini. La tiroide può contribuire, ma raramente spiega da sola grandi variazioni ponderali in presenza di ormoni ben compensati.

11. Micronutrienti: indispensabili ma non innocui

Iodio, selenio, ferro e zinco

Nutriente	Ruolo principale	Carenza o inadeguatezza	Eccesso/criticità
Iodio	Substrato per T4 (tiroxina o tetraiodotironina; ormone tiroideo) e T3 (triiodotironina; ormone tiroideo).	Carenza: aumento del TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria), gozzo, ipotiroidismo; in gravidanza può compromettere lo sviluppo neurologico fetale.	Eccesso: può precipitare ipo- o ipertiroidismo in soggetti predisposti.
Selenio	Cofattore delle deiodinasi e di sistemi antiossidanti tiroidei.	Una grave carenza può alterare il metabolismo degli iodotironini e la protezione redox.	Dosi elevate croniche possono causare selenosi; l'integrazione indiscriminata non è giustificata.
Ferro	Necessario anche per l'attività della tireoperossidasi; essenziale per eritropoiesi.	Carenza marziale può peggiorare stanchezza e interferire con la fisiologia tiroidea.	Eccesso può essere tossico; la supplementazione richiede indicazione.

Nutriente	Ruolo principale	Carenza o inadeguatezza	Eccesso/criticità
Zinco	Coinvolto in trascrizione, immunità e metabolismo ormonale.	Carenza grave può alterare più sistemi endocrini.	Eccesso cronico può indurre carenza di rame.
Vitamina A	Partecipa alla differenziazione cellulare e ai circuiti endocrini.	Carenza severa altera immunità e sviluppo.	Eccesso di retinolo può essere tossico, soprattutto in gravidanza.
Vitamina D	Regola immunità, osso e numerosi tessuti; associazioni con autoimmunità tiroidea sono studiate.	La carenza richiede correzione per indicazioni proprie.	Non è una terapia sostitutiva della malattia tiroidea autoimmune.

I nutrienti indispensabili non sono per questo innocui a qualunque dose. Iodio e selenio mostrano con particolare chiarezza una finestra di sicurezza nella quale sia la carenza sia l'eccesso possono creare problemi. L'integrazione deve partire dalla dieta, dal rischio individuale, dagli eventuali dosaggi disponibili e dal contesto clinico.

Tirosina e proteine

La tirosina è un componente della tireoglobulina e deriva dalla dieta o dal metabolismo della fenilalanina. Nei soggetti che assumono una quantità adeguata di proteine la disponibilità di tirosina raramente rappresenta il fattore limitante della sintesi tiroidea. La supplementazione non sostituisce la terapia dell'ipotiroidismo e non deve essere presentata come un metodo per "accendere" la ghiandola.

Vitamine del gruppo B, magnesio e rame: rilevanza sistemica, non "attivatori tiroidei"

Vitamina B12 (cobalamina; vitamina idrosolubile), folati e magnesio possono diventare clinicamente importanti quando esiste una carenza, perché influenzano emopoiesi, sistema nervoso, muscolo e metabolismo energetico. Il rame partecipa a numerosi sistemi enzimatici e al metabolismo del ferro. Le evidenze non giustificano però la loro presentazione come stimolatori specifici della tiroide in un soggetto che ne possiede già un apporto adeguato. Nelle tiroiditi autoimmuni la ricerca di B12 e ferro può risultare particolarmente utile quando sintomi, anemia o storia clinica fanno sospettare gastrite autoimmune, celiachia o altre condizioni associate.

12. Alimentazione, assorbimento e terapia tiroidea

Levotiroxina e condizioni di assorbimento

L'assorbimento della levotiroxina risente delle condizioni gastriche e intestinali. Cibo, caffè assunto troppo vicino, calcio, ferro, alcune fibre concentrate, resine sequestranti e diversi farmaci possono ridurre o rendere più variabile la quota assorbita. Nella pratica si utilizzano spesso due schemi riproducibili: assunzione a digiuno prima della colazione oppure assunzione serale sufficientemente lontana dal pasto. La costanza delle condizioni di assunzione conta più della ricerca di un orario teoricamente perfetto; il medico adatta il regime alla routine della persona e verifica la risposta biochimica.

Gastrite, celiachia e condizioni gastrointestinali

Malattia celiaca, gastrite atrofica autoimmune, infezione da *Helicobacter pylori*, chirurgia bariatrica e altre condizioni gastrointestinali possono aumentare il fabbisogno di levotiroxina o rendere instabili i valori. L'ipocloridria e l'uso cronico di inibitori di pompa protonica possono modificare soprattutto la dissoluzione delle formulazioni in compresse. In tali contesti il problema non corrisponde necessariamente a una "resistenza" all'ormone: spesso cambia la farmacocinetica. Formulazioni liquide o soft-gel possono risultare utili in situazioni selezionate secondo valutazione medica.

Crucifere e cosiddetti alimenti gozzigeni

Le brassicacee contengono composti che, in condizioni sperimentali e con elevati apporti, possono interferire con il metabolismo dello iodio. In una dieta varia e con apporto iodico adeguato il consumo abituale di verdure crucifere non richiede di essere eliminato nella maggior parte delle persone. La cucina riduce inoltre parte dell'attività dei composti gozzigeni. Il rischio reale deve essere distinto dalle semplificazioni alimentari diffuse online.

13. Esercizio fisico e asse tiroideo

La risposta dipende dalla dose di esercizio

L'esercizio modifica richiesta energetica, temperatura, catecolamine, AMP/ATP (adenosina monofosfato / adenosina trifosfato; rapporto energetico cellulare), flusso di substrati e segnali muscolari. Un programma adeguato migliora composizione corporea, sensibilità insulinica, funzione cardiovascolare e capacità mitocondriale. Questi benefici sostengono il metabolismo complessivo anche senza modificare in modo rilevante TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) o FT4 (free thyroxine; tiroxina libera, parametro di laboratorio).

Carichi molto elevati associati a insufficiente recupero e bassa disponibilità energetica possono invece ridurre T3 (triiodotironina; ormone tiroideo) e alterare altri assi endocrini. La distinzione tra allenamento produttivo e sovraccarico richiede valutazione di performance, sonno, appetito, massa corporea, ciclo mestruale quando pertinente e segni di recupero.

Muscolo e deiodinasi

Il muscolo scheletrico possiede meccanismi locali di segnalazione tiroidea. D2 (iodotironina deiodinasi di tipo 2; enzima) può contribuire alla disponibilità di T3 in specifici contesti di adattamento e rigenerazione. Le evidenze più recenti descrivono l'ormone tiroideo come modulatore della flessibilità metabolica: il tessuto modifica la propria risposta in base a esercizio, nutrienti, stato energetico e fase circadiana.

Messaggio chiave

L'esercizio non "cura" una carenza di ormone tiroideo. Esso però modifica il terreno metabolico sul quale l'ormone agisce e rappresenta un pilastro della salute cardiovascolare, muscolare, ossea e mitocondriale.

14. Infiammazione, infezione e non-thyroidal illness syndrome

Quando gli esami cambiano durante una malattia non tiroidea

Una malattia acuta importante può modificare gli esami tiroidei senza che la causa primaria risieda nella ghiandola. Il pattern comprende spesso una riduzione iniziale della T3 (triiodotironina; ormone tiroideo), variazioni della rT3 (reverse T3; triiodotironina inversa, metabolita inattivo) e, nei quadri più severi o prolungati, una diminuzione della T4 (tiroxina o tetraiodotironina; ormone tiroideo) con TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) basso o inappropriatamente normale. Questa condizione viene definita non-thyroidal illness syndrome o euthyroid sick syndrome. Il termine “euthyroid” non implica che ogni tessuto riceva necessariamente un segnale normale; indica che l’alterazione nasce nel contesto della malattia sistemica.

Adattamento o malattia?

Una parte delle modificazioni sembra ridurre il dispendio energetico durante la malattia. Altri aspetti potrebbero diventare maladattativi nelle condizioni prolungate e severe. La ricerca non ha ancora trasformato questa complessità in un’indicazione generale al trattamento con ormoni tiroidei. Nella pratica clinica la priorità consiste nel riconoscere la malattia sottostante e nel distinguere NTIS (non-thyroidal illness syndrome; sindrome da malattia non tiroidea) da vero ipotiroidismo centrale o primario.

Citochine e deiodinasi

IL-1 (interleuchina 1; citochina), IL-6 (interleuchina 6; citochina), TNF- α (tumor necrosis factor alpha; citochina pro-infiammatoria) e altri mediatori possono agire sia a livello centrale sia a livello periferico. Essi modificano TRH (thyrotropin-releasing hormone; ormone ipotalamico di rilascio della tireotropina), TSH, proteine di trasporto, ingresso cellulare e deiodinasi. Ne deriva una risposta multilivello che rende particolarmente evidente la natura reticolare del sistema tiroideo.

15. Microbiota e asse intestino–tiroide

Una relazione plausibile ma non ancora completamente definita

Il microbiota intestinale influenza maturazione immunitaria, trasformazione dei metaboliti, metabolismo degli acidi biliari e integrità della barriera. Gli studi sulle malattie autoimmuni tiroidee descrivono associazioni con profili microbici differenti ma non identificano un unico “microbiota della tiroide”. Età, dieta, farmaci, geografia, transito intestinale e malattia stessa possono confondere i risultati. Le revisioni più recenti concentrano quindi l’attenzione sui meccanismi: barriera epiteliale, assorbimento di iodio e selenio, metabolismo degli ormoni, immunità e ricircolo enteroepatico.

Vie attraverso le quali l’intestino può contare

L’intestino condiziona la fisiologia tiroidea attraverso l’assorbimento di iodio, ferro, selenio e zinco, la trasformazione degli acidi biliari, i segnali immunitari, il ricircolo di metaboliti e l’assorbimento dei farmaci. Nel verso opposto, il segnale tiroideo modifica epitelio, motilità e turnover intestinale. La reciprocità è fisiologicamente plausibile e in parte documentata ma non autorizza a trasformare ogni disbiosi in una causa diretta di tiroidite o ipotiroidismo.

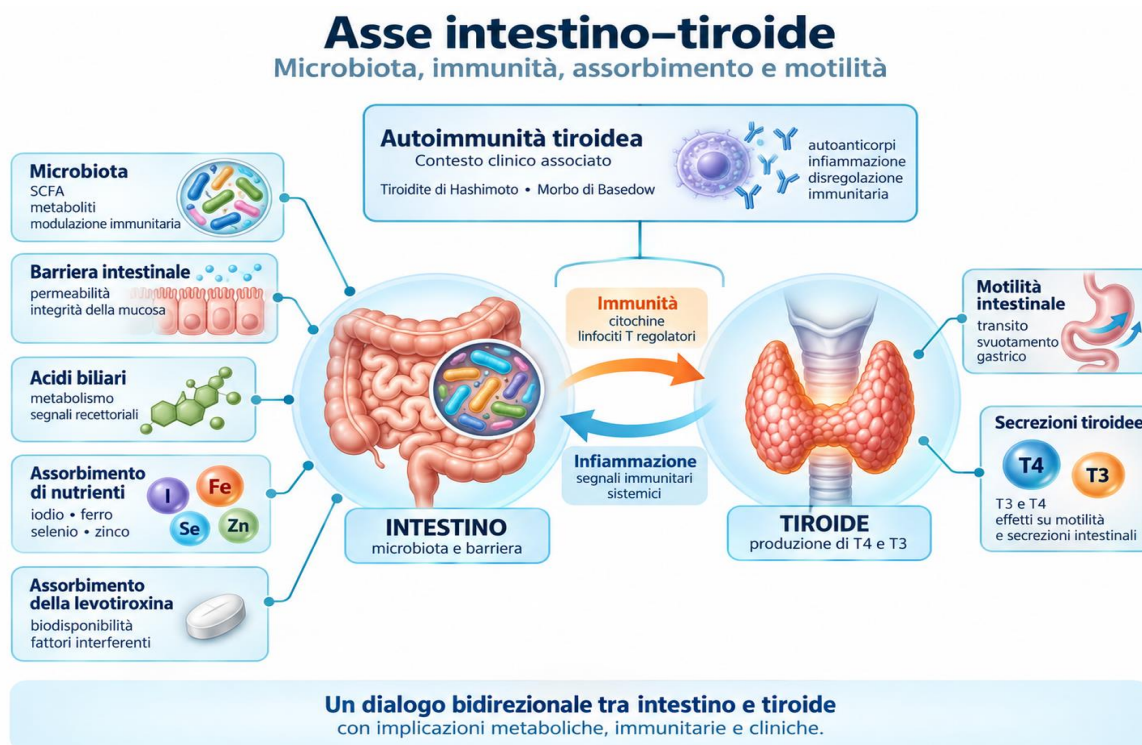


Figura 5. Principali vie di interazione tra intestino, immunità, tiroide e sistema nervoso centrale.

Fermati un attimo

La correzione di una disbiosi può migliorare sintomi gastrointestinali e stato nutrizionale. Non esistono però prove sufficienti per affermare che un probiotico generico possa sostituire la terapia dell'ipotiroidismo o curare da solo una tiroidite autoimmune.

16. Farmaci, sostanze e interferenti endocrini

Farmaci che possono modificare la fisiologia tiroidea

Sostanza/farmaco	Possibile effetto	Punto pratico
Amiodarone	Elevato contenuto di iodio; può indurre ipo- o ipertiroidismo e modificare deiodinasi.	Richiede monitoraggio tiroideo secondo indicazione clinica.
Litio	Può ridurre rilascio degli ormoni e favorire gozzo o ipotiroidismo.	Il monitoraggio del TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) e della funzione tiroidea è parte della sicurezza della terapia.
Glucocorticoidi ad alte dosi	Possono ridurre TSH e conversione T4 (tiroxina o tetraiodotironina; ormone tiroideo)→T3 (triiodotironina; ormone tiroideo).	I valori ottenuti durante trattamento devono essere interpretati nel contesto.

Sostanza/farmaco	Possibile effetto	Punto pratico
Dopamina/dopamino-agonisti	Possono ridurre il TSH.	Possibile confondente nella valutazione di pazienti critici o con patologie ipofisarie.
Calcio e ferro	Riducono l'assorbimento di levotiroxina se assunti troppo vicini.	La separazione temporale e la costanza del regime riducono la variabilità.
Biotina ad alte dosi	Può interferire con alcuni immunodosaggi producendo risultati falsati.	Il laboratorio e il medico devono conoscere l'assunzione; la sospensione prelievo va concordata.
Inibitori di pompa protonica	Possono ridurre l'assorbimento di alcune formulazioni di levotiroxina.	Valutare timing, necessità del farmaco e formulazione quando il controllo è instabile.

Farmaci oncologici e immunoterapia

Gli inibitori dei checkpoint immunitari possono indurre tiroidite, ipotiroidismo, ipertiroidismo transitorio e, in alcuni casi, ipofisite con deficit centrali. Anche alcuni inibitori delle tirosin-chinasi e altre terapie oncologiche possono modificare funzione e vascolarizzazione tiroidea. In questi pazienti il monitoraggio endocrino fa parte della gestione della terapia e la lettura del TSH deve tenere conto della possibilità di un interessamento ipofisario.

Farmaci che modificano soprattutto i test o le proteine di trasporto

Estrogeni e gravidanza aumentano la thyroxine-binding globulin e modificano soprattutto gli ormoni totali. Alcuni anticonvulsivanti accelerano il metabolismo degli ormoni tiroidei; eparina, anticorpi eterofili e altri fattori possono interferire con specifici immunodosaggi. L'incongruenza tra laboratorio e quadro clinico deve quindi far verificare prima il metodo analitico, i farmaci e le condizioni del prelievo, evitando correzioni terapeutiche affrettate.

Interferenti endocrini ambientali

PFAS (per- and polyfluoroalkyl substances; sostanze per- e polifluoroalchiliche), bisfenoli, ftalati, alcuni pesticidi e altre sostanze sono studiati per possibili effetti sull'asse tiroideo. I meccanismi proposti comprendono interferenza con sintesi, trasporto, recettori e metabolismo degli ormoni. Gli studi epidemiologici mostrano associazioni non uniformi e l'effetto dipende da dose, miscela, periodo di esposizione e popolazione. Il principio di precauzione giustifica la riduzione delle esposizioni evitabili ma non autorizza a diagnosticare una "tiroide tossica" sulla base di un singolo contaminante.

PARTE IV – EFFETTI DELLA FUNZIONE TIROIDEA SULL'INTERO ORGANISMO

Poiché il segnale tiroideo raggiunge quasi tutti i tessuti, una carenza o un eccesso persistente producono effetti sistemici. La tabella seguente serve da mappa iniziale; i capitoli successivi entrano

nei meccanismi e nelle eccezioni. Gravità, durata, età, comorbidità e causa della disfunzione modificano infatti il fenotipo clinico e impediscono di leggere queste tendenze come regole assolute.

Sistema/organismo	Ipotiroidismo: tendenza prevalente	Iperitiroidismo: tendenza prevalente
Energia e termogenesi	Riduzione del turnover e della produzione di calore; intolleranza al freddo.	Aumento del turnover e della produzione di calore; intolleranza al caldo e sudorazione.
Cuore e vasi	Bradycardia relativa, ridotta gittata, aumento delle resistenze; possibile dislipidemia.	Tachycardia, aumento della gittata e della pressione pulsatoria; maggiore rischio aritmico.
Cervello e SNA	Rallentamento, sonnolenza, difficoltà cognitive; riflessi rallentati.	Iperattivazione, tremore, ansia, irritabilità e insonnia.
Apparato digerente	Motilità ridotta, stipsi, possibile rallentamento gastrico e distensione.	Transito spesso accelerato, alvo frequente o diarrea; la motilità gastroduodenale può essere irregolare.
Fegato e lipidi	Ridotta clearance del colesterolo; possibile aumento di LDL e trigliceridi.	Aumento del turnover lipidico; possibili alterazioni degli enzimi epatici.
Glucosio e pancreas	Ridotta produzione e utilizzazione dei substrati con effetti variabili sulla sensibilità insulinica.	Aumento della produzione epatica di glucosio e del turnover insulinico; possibile peggioramento del controllo glicemico.
Rene ed elettroliti	Riduzione del flusso renale e del GFR; creatinina talvolta più alta e, nei quadri severi, iponatriemia.	Aumento di flusso renale e GFR; creatinina talvolta più bassa e maggiore attivazione emodinamica.
Sistema respiratorio	Ridotto drive ventilatorio e debolezza muscolare nei quadri importanti; possibile peggioramento dell'apnea ostruttiva.	Aumento della ventilazione e della richiesta metabolica; dispnea anche per cause cardiache o muscolari.
Sangue	Anemia soprattutto normocitica; possibili carenze di ferro o B12 associate.	Eritropoiesi spesso aumentata, ma possono comparire anemia o alterazioni ematologiche in specifici contesti.
Muscolo	Mialgie, crampi, rigidità, debolezza e CK elevata in alcuni casi.	Catabolismo, perdita di massa e debolezza prossimale.

Osso	Turnover rallentato; rischio soprattutto se la terapia sostitutiva diventa eccessiva.	Turnover accelerato, perdita ossea e aumento del rischio di frattura se il quadro persiste.
Cute e capelli	Cute secca e fredda, ridotta sudorazione, capelli fragili.	Cute calda e umida, sudorazione, capelli fini.
Riproduzione	Alterazioni del ciclo, ovulazione e fertilità; possibili effetti sulla funzione sessuale maschile.	Alterazioni del ciclo e della fertilità; modificazioni delle proteine leganti gli ormoni sessuali.
Occhio e orbita	Sintomi oculari non specifici; nell'autoimmunità può coesistere thyroid eye disease anche senza ipertiroidismo attivo.	Nella malattia di Graves può associarsi thyroid eye disease, che è autoimmune e non una semplice conseguenza della T3 elevata.

17. Mitocondri, bioenergetica e termogenesi

T3 e domanda energetica

Il segnale tiroideo aumenta il turnover energetico in numerosi tessuti e modula enzimi metabolici, trasporto dei substrati, attività della pompa sodio-potassio, funzione mitocondriale e termogenesi. L'incremento del consumo di ossigeno deriva in parte dal maggiore lavoro cellulare e in parte da variazioni dell'efficienza energetica e del disaccoppiamento in tessuti specifici.

La risposta mitocondriale non consiste semplicemente nel "produrre più ATP (adenosina trifosfato; principale vettore energetico cellulare)". In presenza di T3 (triiodotironina; ormone tiroideo) adeguata la cellula può aumentare biogenesi, capacità ossidativa e turnover delle proteine mitocondriali. Un eccesso ormonale può invece aumentare il flusso elettronico e la produzione di specie reattive, richiedendo una maggiore capacità antiossidante. Una carenza riduce il flusso metabolico e la termogenesi.

Tessuto adiposo bruno e calore

Nel tessuto adiposo bruno la D2 (iodotironina deiodinasi di tipo 2; enzima) aumenta la T3 locale e coopera con la stimolazione simpatica. La T3 sostiene l'espressione di proteine e programmi termogenici. Nell'adulto umano la quantità di tessuto adiposo bruno varia notevolmente e la sua importanza quantitativa sul bilancio energetico complessivo è inferiore a quella osservata nei piccoli mammiferi.

Messaggio chiave

La tiroide e i mitocondri formano un rapporto bidirezionale funzionale: l'ormone modifica capacità e domanda energetica, mentre lo stato cellulare condiziona la risposta al segnale. Il mitocondrio non è però l'unico bersaglio della T3.

18. Cuore e circolazione

Effetti emodinamici

La T3 (triiodotironina; ormone tiroideo) modifica l'espressione di proteine coinvolte nella contrattilità, nel rilascio diastolico e nel trasporto del calcio e aumenta la sensibilità adrenergica. Nell'ipertiroidismo tendono ad aumentare frequenza cardiaca, gittata, volume sistolico e pressione pulsatoria mentre le resistenze vascolari periferiche si riducono. Nell'ipotiroidismo prevale l'assetto opposto: frequenza e gittata possono diminuire, le resistenze periferiche aumentano e la pressione diastolica può crescere. Età, durata della disfunzione e presenza di cardiopatia modificano l'espressione clinica di questi effetti.

Endotelio, pressione e scompenso

Endotelio e muscolatura vascolare rispondono direttamente e indirettamente al segnale tiroideo. L'eccesso ormonale aumenta richiesta di ossigeno e lavoro cardiaco; nei soggetti vulnerabili può favorire angina, scompenso ad alta portata o peggiorare una cardiopatia preesistente. L'ipotiroidismo severo può invece associarsi a versamento pericardico e a una minore capacità di adeguare la portata allo sforzo. Molte alterazioni migliorano con la normalizzazione endocrina, mentre il recupero cardiovascolare può richiedere più tempo.

Lipidi e rischio cardiovascolare

L'ipotiroidismo può aumentare colesterolo LDL (low-density lipoprotein; lipoproteine a bassa densità) e trigliceridi attraverso una riduzione della clearance e altri meccanismi epatici. Il trattamento dell'ipotiroidismo manifesto può migliorare il profilo lipidico. Nell'ipertiroidismo i livelli di colesterolo possono ridursi ma il beneficio apparente non compensa il rischio di aritmie, perdita di massa ossea e catabolismo.

Aritmie

La fibrillazione atriale è una complicanza classica dell'ipertiroidismo, soprattutto nell'anziano. Anche un eccesso iatrogeno di ormone tiroideo può aumentare il rischio. Per questo il trattamento sostitutivo deve mirare a una normalizzazione appropriata e non a ottenere T3 "più alta possibile" o TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) "più basso possibile".

19. Cervello, umore, sonno e sistema nervoso autonomo

L'effetto non è soltanto psicologico

Nel sistema nervoso centrale, il segnale tiroideo partecipa alla regolazione dell'espressione genica neuronale, della mielina, della neurotrasmissione e del metabolismo cerebrale. L'ipotiroidismo manifesto può accompagnarsi a rallentamento cognitivo, apatia e riduzione della velocità di elaborazione; l'ipertiroidismo si associa più spesso a iperattivazione, tremore, ansia, irritabilità e insonnia. Queste manifestazioni nascono dall'azione sul cervello e, nello stesso tempo, dalle modificazioni del sistema autonomo e del metabolismo periferico.

Sonno e temperatura

Una ridotta termogenesi può aumentare la sensibilità al freddo e modificare il comfort durante il sonno. L'ipertiroidismo può produrre intolleranza al caldo, sudorazione e tachicardia notturna. La qualità del sonno si deteriora quindi attraverso vie diverse nei due estremi funzionali.

20. Apparato digerente: motilità, barriera e assorbimento

Dalla deglutizione al colon: non esiste un unico effetto sulla motilità

Nell'apparato digerente, il segnale tiroideo coinvolge muscolatura liscia, sistema nervoso enterico, controllo autonomico e metabolismo cellulare. La formula "ipotiroidismo uguale intestino lento, ipertiroidismo uguale intestino veloce" coglie soltanto la tendenza prevalente. Faringe, esofago, stomaco, intestino tenue e colon possono rispondere in modo diverso, tanto che la direzione del cambiamento non coincide in ogni segmento.

Esofago e stomaco

Nell'ipotiroidismo possono comparire disfagia, riduzione dell'efficienza peristaltica esofagea e rallentamento dello svuotamento gastrico. Dispepsia, sazietà precoce e gonfiore possono quindi dipendere anche dalla motilità, senza essere specifici della tiroide. Nell'ipertiroidismo l'attività elettrica e motoria gastroduodenale può diventare irregolare; alcuni studi documentano anche uno svuotamento gastrico rallentato. L'eccesso ormonale non accelera quindi in modo uniforme ogni tratto dell'apparato digerente.

Intestino tenue e colon

La riduzione della motilità nell'ipotiroidismo favorisce stipsi, distensione e, nei quadri più severi, ileo o pseudo-ostruzione. Un transito molto lento può inoltre creare condizioni favorevoli a sovracrescita microbica in soggetti predisposti. Nell'ipertiroidismo prevalgono più spesso aumento della frequenza evacuativa, urgenza e diarrea; il transito accelerato e l'aumento della richiesta metabolica possono contribuire a malassorbimento e calo ponderale. La diarrea persistente richiede comunque una diagnosi differenziale propria.

Barriera intestinale e turnover dell'epitelio

L'epitelio intestinale esprime recettori per gli ormoni tiroidei e rinnova rapidamente le proprie cellule. La segnalazione tiroidea, in particolare attraverso TR α 1 (thyroid hormone receptor alpha 1; isoforma del recettore nucleare α 1 degli ormoni tiroidei), partecipa alla proliferazione, alla differenziazione e al mantenimento della barriera. Le ricerche più recenti descrivono anche rapporti con immunità innata, fosfatasi alcalina intestinale e metabolismo microbico. Questi meccanismi rendono plausibile un dialogo bidirezionale con il microbiota ma non consentono di attribuire automaticamente una malattia tiroidea a una generica "permeabilità intestinale".

Assorbimento dei nutrienti e della levotiroxina

Celiachia, gastrite autoimmune, infezione da *Helicobacter pylori*, chirurgia bariatrica, diarrea cronica e alcuni farmaci possono modificare l'assorbimento di nutrienti e levotiroxina. La tiroidite autoimmune si associa più spesso di quanto avvenga nella popolazione generale ad altre malattie autoimmuni gastrointestinali; questa relazione deriva dalla predisposizione immunologica condivisa

e non dall'ipotiroidismo in quanto tale. Quando il TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) oscilla nonostante una dose apparentemente stabile, anamnesi alimentare, modalità di assunzione, aderenza e patologie gastrointestinali diventano parte dell'inquadramento.

21. Fegato, pancreas e metabolismo dei substrati

Fegato: bersaglio e regolatore

Il fegato è contemporaneamente bersaglio del segnale tiroideo e sede importante del metabolismo degli iodotironini. La T3 (triiodotironina; ormone tiroideo) modula sintesi e ossidazione degli acidi grassi, turnover del colesterolo, produzione di glucosio e risposta ai nutrienti. Nell'ipotiroidismo la ridotta espressione dei recettori epatici per LDL (low-density lipoprotein; lipoproteine a bassa densità) e altri cambiamenti metabolici favoriscono l'aumento del colesterolo LDL; trigliceridi e lipoproteine possono modificarsi con intensità variabile. Nell'ipertiroidismo il turnover lipidico aumenta e il colesterolo circolante può ridursi ma questa variazione non costituisce un vantaggio clinico quando deriva da uno stato catabolico patologico.

Enzimi epatici e steatosi

Sia ipotiroidismo sia ipertiroidismo possono associarsi ad alterazioni degli enzimi epatici. Nell'ipertiroidismo contribuiscono il maggiore consumo metabolico, l'eventuale scompenso cardiaco e, durante la terapia, la possibile epatotossicità di alcuni farmaci antitiroidei. Nell'ipotiroidismo la relazione con la steatosi metabolica è complessa e si intreccia con peso, lipidi, insulino-resistenza e altri fattori; un'associazione epidemiologica non dimostra che la tiroide costituisca l'unica causa della malattia epatica.

Pancreas, insulina e glucosio

Il controllo glicemico risente del segnale tiroideo attraverso fegato, intestino, muscolo, tessuto adiposo e pancreas. Nell'ipertiroidismo aumentano la produzione epatica di glucosio e il turnover dell'insulina; una persona con diabete o ridotta riserva pancreatica può quindi perdere più facilmente il compenso. Nell'ipotiroidismo la produzione di glucosio e la clearance insulinica tendono a ridursi, mentre composizione corporea e sedentarietà possono favorire insulino-resistenza. Il risultato finale dipende dal bilancio tra organi e non segue una direzione unica.

Appetito, peso e composizione corporea

L'ipertiroidismo aumenta il dispendio energetico e spesso anche l'appetito; il peso può diminuire quando l'aumento dell'introito non compensa il consumo. L'ipotiroidismo riduce il dispendio ma l'aumento ponderale attribuibile esclusivamente alla tiroide è in genere più contenuto di quanto si immagini e comprende anche acqua interstiziale. La massa muscolare, l'attività fisica, il sonno e l'apporto calorico continuano a esercitare un ruolo determinante in entrambi i quadri.

22. Rene, equilibrio idro-elettrolitico e funzione renale

Flusso renale e filtrazione glomerulare

Rene e tiroide comunicano attraverso emodinamica, sistema renina-angiotensina-aldosterone e trasporto tubulare. Nell'ipotiroidismo, la riduzione della portata cardiaca e l'aumento delle resistenze

vascolari renali possono diminuire flusso e filtrazione glomerulare; la creatinina sierica può salire anche in assenza di una malattia renale primaria. Nell'ipertiroidismo accade spesso il contrario, con aumento del flusso renale e del GFR (glomerular filtration rate; velocità di filtrazione glomerulare) e creatinina talvolta più bassa. La correzione della disfunzione tiroidea può normalizzare almeno una parte di queste variazioni.

Acqua, sodio e capacità di diluizione

L'ipotiroidismo importante può ridurre la capacità di eliminare acqua libera e, soprattutto nei quadri severi o associati ad altri fattori, contribuire a iponatriemia. Il dato non va attribuito automaticamente alla tiroide, perché farmaci, scompenso cardiaco, insufficienza surrenalica e altre condizioni producono lo stesso reperto. L'ipertiroidismo modifica invece emodinamica renale e attivazione neuro-ormonale, con effetti su sodio, calcio e volume circolante che dipendono dalla gravità del quadro.

Il dialogo è bidirezionale

La malattia renale cronica modifica a sua volta metabolismo, legame proteico e distribuzione degli ormoni tiroidei; la T3 (triiodotironina; ormone tiroideo) bassa è frequente nelle fasi avanzate e spesso rientra nel quadro della non-thyroidal illness syndrome. La sindrome nefrosica può aumentare le perdite urinarie di proteine leganti e di ormoni. La funzione renale deve quindi essere conosciuta quando si interpretano esami tiroidei non convenzionali o un fabbisogno sostitutivo inatteso.

23. Sistema respiratorio, vie aeree e sonno

Ventilazione e muscoli respiratori

L'ipotiroidismo severo può ridurre il drive ventilatorio centrale e la forza dei muscoli respiratori; obesità, versamenti pleurici e debolezza diaframmatica possono amplificare la dispnea. L'ipertiroidismo aumenta produzione di CO₂ (anidride carbonica), consumo di ossigeno e ventilazione; la sensazione di fiato corto può derivare anche da tachicardia, scompenso, ansia adrenergica o miopatia. Una dispnea nuova non deve quindi essere spiegata con la tiroide senza escludere cause cardiopolmonari indipendenti.

Apnea ostruttiva del sonno

L'ipotiroidismo manifesto può associarsi più frequentemente ad apnea ostruttiva del sonno. Peso corporeo, infiltrazione dei tessuti delle vie aeree, macroglossia e ridotta funzione neuromuscolare possono concorrere al rischio. Il trattamento dell'ipotiroidismo può migliorare parte del quadro ma non sostituisce la valutazione specifica del sonno quando russamento, apnee osservate o sonnolenza diurna persistono.

Gozzo e compressione meccanica

Una tiroide aumentata di volume può comprimere trachea o esofago indipendentemente dal fatto che la funzione ormonale sia normale, ridotta o aumentata. Dispnea, stridore, disfagia e variazioni della voce richiedono quindi una valutazione strutturale oltre agli esami di funzione. Questo esempio ricorda che patologia anatomica e patologia funzionale non coincidono necessariamente.

24. Sangue, emopoiesi e metabolismo del ferro

Ormoni tiroidei ed eritropoiesi

La disponibilità di ormone tiroideo partecipa al controllo dell'eritropoiesi attraverso azioni sui precursori eritroidi e attraverso la risposta eritropoietica alla richiesta di ossigeno. Nell'ipotiroidismo, la minore domanda metabolica e la ridotta stimolazione possono contribuire a un'anemia normocitica. Un'anemia richiede comunque un inquadramento autonomo: il meccanismo non può essere attribuito alla tiroide per esclusione.

Ferro, vitamina B12 e folati

La carenza di ferro può derivare da perdite mestruali, dieta inadeguata o malassorbimento; essa può a sua volta compromettere l'attività della tireoperossidasi e aggravare la stanchezza. Nelle tiroiditi autoimmuni, la coesistenza di gastrite autoimmune e anemia perniziosa aumenta il rischio di deficit di vitamina B12 (cobalamina; vitamina idrosolubile), mentre la celiachia può favorire carenze multiple. La distinzione tra anemia normocitica, microcitica e macrocitica orienta il percorso diagnostico.

Ipertiroidismo e sangue

Nell'ipertiroidismo l'eritropoiesi può aumentare insieme al fabbisogno di ossigeno, mentre anemia e alterazioni degli indici eritrocitari possono comparire quando il turnover accelera o coesistono carenze nutrizionali e autoimmunità. La malattia di Graves può associarsi anche a lievi alterazioni leucocitarie. Durante la terapia con farmaci antitiroidei, febbre improvvisa o faringodinia importante richiedono attenzione medica perché l'agranulocitosi, pur rara, è una complicanza farmacologica potenzialmente grave.

25. Muscolo, osso e tessuto connettivo

Muscolo scheletrico

Una funzione tiroidea adeguata sostiene turnover proteico, utilizzo dei substrati e capacità mitocondriale. Nell'ipotiroidismo possono comparire mialgie, crampi, rigidità, debolezza e aumento della creatin chinasi. Nell'ipertiroidismo prevale spesso una miopatia catabolica con perdita di forza prossimale e massa muscolare. Il recupero richiede sia normalizzazione endocrina sia progressiva riabilitazione muscolare.

Osso

Nel tessuto osseo, il segnale tiroideo regola il ritmo del rimodellamento. Un eccesso prolungato accelera il turnover e può determinare perdita netta di massa ossea con aumento del rischio di frattura. L'ipotiroidismo rallenta invece il rimodellamento; anche una terapia sostitutiva eccessiva può trasformare un trattamento necessario in un fattore di rischio. Menopausa, vitamina D, calcio, apporto proteico, carico meccanico e altri ormoni continuano a contribuire alla salute dello scheletro.

Tessuto connettivo e acqua interstiziale

Nell'ipotiroidismo l'accumulo di glicosaminoglicani nel compartimento interstiziale contribuisce al mixedema e alla sensazione di tessuti più "gonfi". Il fenomeno non coincide con una semplice

ritenzione idrica da sodio. La composizione della matrice extracellulare e la permeabilità capillare partecipano al quadro clinico.

26. Riproduzione e interazione con l'asse gonadico

Donna

Disfunzioni tiroidee possono modificare ciclo mestruale, ovulazione e fertilità. L'ipotiroidismo severo può aumentare TRH (thyrotropin-releasing hormone; ormone ipotalamico di rilascio della tireotropina) e prolattina e contribuire a disturbi ovulatori. L'ipertiroidismo può alterare il ciclo attraverso cambiamenti del metabolismo degli estrogeni e delle proteine leganti. Durante la gravidanza il fabbisogno tiroideo aumenta e gli intervalli di riferimento richiedono considerazioni specifiche.

Uomo

Sia ipo- sia ipertiroidismo possono modificare libido, funzione erettile, proteine leganti gli ormoni sessuali e qualità seminale. La normalizzazione della funzione tiroidea può migliorare parte delle alterazioni quando esse dipendono direttamente dal disturbo endocrino.

Interazione HPT–HPG

L'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (HPT, hypothalamic-pituitary-thyroid) e l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG, hypothalamic-pituitary-gonadal) condividono segnali centrali e informazioni sullo stato energetico. Una marcata restrizione calorica può ridurre contemporaneamente T3 (triiodotironina; ormone tiroideo) e funzione riproduttiva. In questo contesto il problema non consiste nel "sostituire ogni ormone basso" ma nel riconoscere il segnale sistemico che ha prodotto l'adattamento.

27. Cute, capelli, annessi e termoregolazione periferica

Cute e annessi

Nell'ipotiroidismo la cute tende a diventare secca, fredda e meno elastica; la sudorazione diminuisce e capelli e unghie possono diventare fragili. La caduta dei capelli è spesso diffusa e non specifica. Nell'ipertiroidismo la cute tende invece a essere calda e umida, la sudorazione aumenta e i capelli possono assottigliarsi. Il ritorno all'eutiroidismo migliora molte manifestazioni ma il ciclo del capello richiede tempo e un'alopecia persistente impone di cercare anche cause dermatologiche, nutrizionali o farmacologiche.

Mixedema e matrice extracellulare

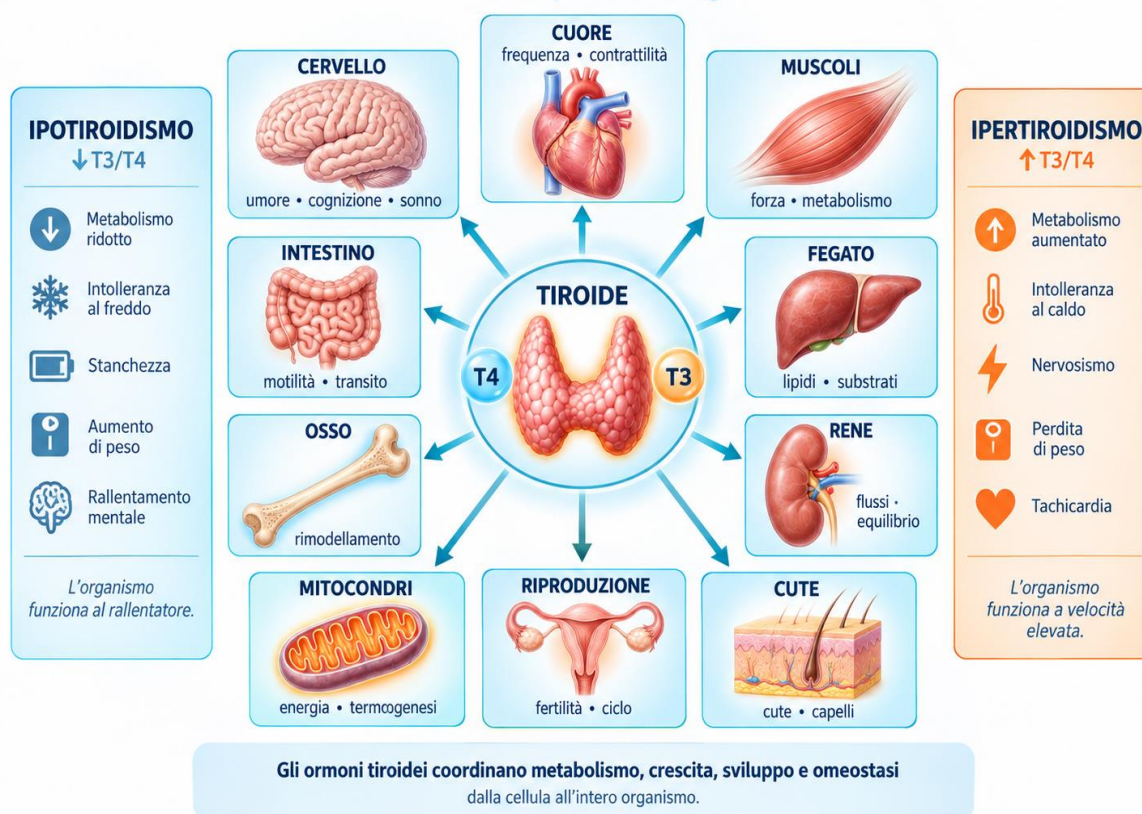
Nell'ipotiroidismo l'accumulo di glicosaminoglicani nella matrice extracellulare richiama acqua e contribuisce al mixedema. Il fenomeno non corrisponde a un semplice edema da eccesso di sodio e può interessare volto, mani e altri tessuti. Nella malattia di Graves può comparire una dermopatia pretibiale, anch'essa legata a meccanismi autoimmuni e alla matrice extracellulare; la sua presenza non dipende soltanto dalla concentrazione di T3 (triiodotironina; ormone tiroideo) o T4 (tiroxina o tetraiodotironina; ormone tiroideo).

Cute e dispersione del calore

La circolazione cutanea e la sudorazione partecipano alla termoregolazione. Nell'ipertiroidismo la vasodilatazione periferica facilita la dispersione del calore prodotto in eccesso; nell'ipotiroidismo la vasocostrizione e la minore termogenesi contribuiscono alla sensazione di freddo. La temperatura percepita nasce quindi dall'interazione tra metabolismo centrale, vasi, cute e sistema autonomo.

Effetti sistemici della funzione tiroidea

La tiroide modula quasi tutto l'organismo



28. Sistema immunitario e associazioni autoimmuni

Ormoni tiroidei e immunità

Sistema immunitario e sistema tiroideo si influenzano in entrambe le direzioni: il segnale tiroideo modula sviluppo e attività di diverse cellule immunitarie, mentre citochine e infiammazione intervengono sull'asse HPT (hypothalamic-pituitary-thyroid; asse ipotalamo-ipofisi-tiroide) e sul metabolismo periferico degli iodotironini. In clinica, il legame più evidente è l'autoimmunità. Hashimoto e Graves non indicano un sistema immunitario genericamente "debole" o "iperattivo"; indicano una perdita di tolleranza verso bersagli specifici in una persona predisposta.

Autoimmunità polighiandolare e associazioni

Le malattie autoimmuni tiroidee possono associarsi a diabete tipo 1, celiachia, gastrite autoimmune con anemia perniziosa, vitiligine, malattia di Addison e alcune connettiviti. La presenza di una condizione autoimmune aumenta l'attenzione verso le altre ma non giustifica uno screening

indiscriminato in assenza di elementi clinici. L'anamnesi familiare, i sintomi e i reperti di laboratorio orientano gli approfondimenti.

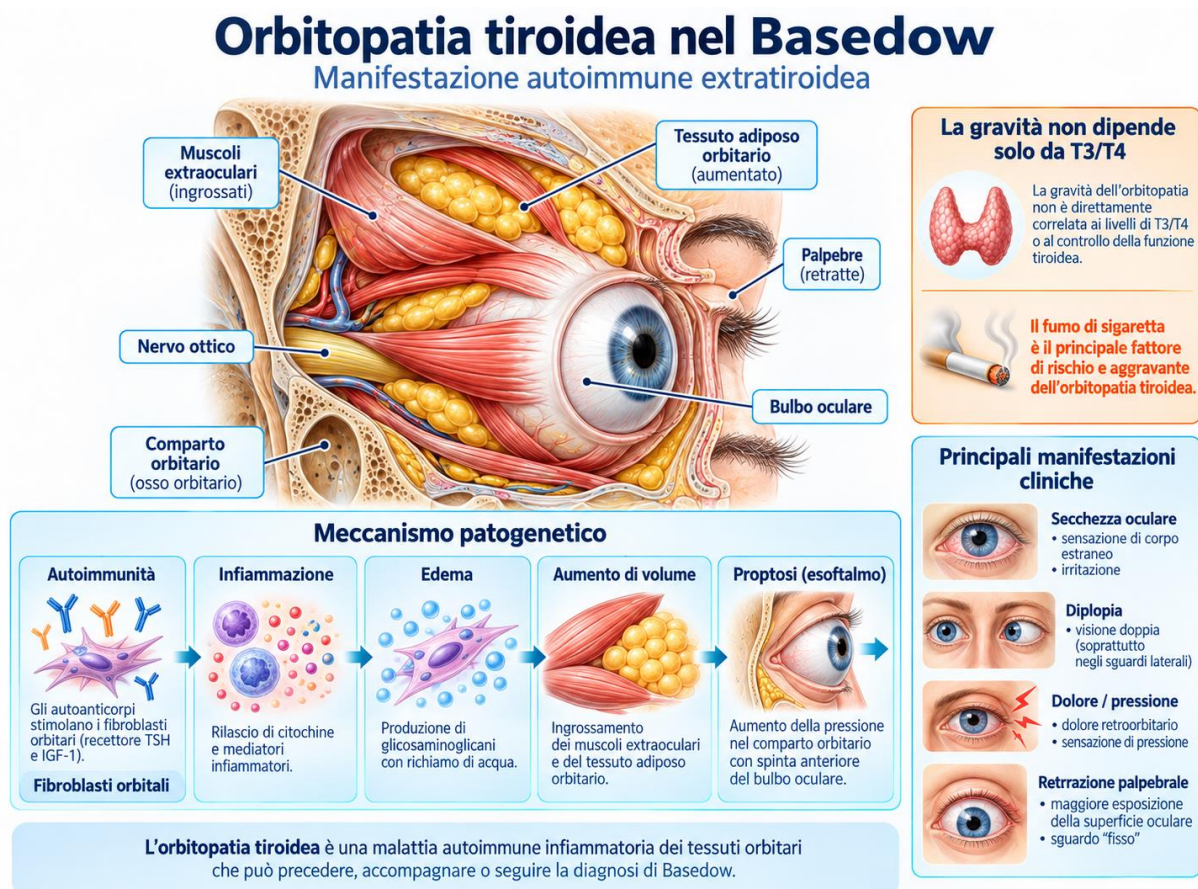
Perché il surrene va ricordato

Un'insufficienza surrenalica non riconosciuta può diventare clinicamente pericolosa quando si avvia o si aumenta una terapia tiroidea, perché l'aumento del metabolismo può rendere evidente un deficit di cortisolo. Il problema assume particolare rilievo nelle malattie ipofisarie e nelle sindromi autoimmuni polighiandolari. La valutazione deve essere guidata dal quadro clinico e non trasforma il cortisolo in un esame obbligatorio per ogni paziente con ipotiroidismo.

29. Occhio e orbita: dalla superficie oculare alla thyroid eye disease

La thyroid eye disease è una malattia autoimmune dell'orbita

La thyroid eye disease, nota anche come orbitopatia di Graves, deriva da un processo autoimmune che coinvolge fibroblasti orbitali, tessuto adiposo e muscoli extraoculari. La manifestazione compare più spesso nella malattia di Graves ma può presentarsi anche con funzione tiroidea normale o, più raramente, ridotta. L'andamento non segue in modo lineare la concentrazione di T3 (triiodotironina; ormone tiroideo) e T4 (tiroxina o tetraiodotironina; ormone tiroideo); il controllo della funzione tiroidea resta comunque importante perché gli estremi funzionali possono aggravare il contesto clinico.



Orbitopatia tiroidea nel Basedow: coinvolgimento dei tessuti orbitali, aumento di volume dei muscoli extraoculari e del comparto adiposo, proptosi e principali manifestazioni cliniche.

L'orbitopatia chiarisce bene il modello integrato proposto nel volume: una malattia autoimmune tiroidea può colpire direttamente un tessuto periferico senza seguire in modo lineare TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria), FT4 (free thyroxine; tiroxina libera, parametro di laboratorio) o FT3 (free triiodothyronine; triiodotironina libera, parametro di laboratorio). Il controllo dell'assetto tiroideo rimane necessario ma attività e gravità dell'orbitopatia dipendono anche dal processo immunitario locale, dal fumo, dai TRAb (TSH receptor antibodies; anticorpi contro il recettore del TSH) e da altri fattori clinici.

Segni e sintomi

Secchezza, sensazione di sabbia, fotofobia, retrazione palpebrale, edema periorbitario e arrossamento possono rappresentare manifestazioni iniziali. Proptosi e diplopia indicano un coinvolgimento orbitario più importante. Riduzione dell'acuità visiva, alterazione della percezione dei colori, dolore significativo o difficoltà a chiudere completamente le palpebre richiedono una valutazione specialistica rapida perché possono indicare esposizione corneale o neuropatia ottica.

Fattori che modificano il rischio

Il fumo di sigaretta è uno dei fattori modificabili più solidamente associati a maggiore rischio e gravità dell'orbitopatia. Anche un controllo tiroideo instabile e valori elevati di anticorpi contro il recettore del TSH si associano a un rischio maggiore. La gestione richiede il coordinamento tra endocrinologo e oftalmologo; anche la scelta della terapia per l'ipertiroidismo deve tenere conto dell'attività dell'orbitopatia.

Figura 6. L'azione tiroidea raggiunge numerosi organi e coordina funzioni metaboliche differenti.

PARTE V – QUANDO IL SISTEMA SI ALTERA

30. Ipotiroidismo primario

Cause principali

Nei Paesi con adeguata disponibilità iodica la tiroidite autoimmune è una delle cause più comuni di ipotiroidismo acquisito. Tra le altre cause rientrano chirurgia tiroidea, radioiodio, alcuni farmaci, eccesso o carenza di iodio e forme congenite. Il quadro manifesto di ipotiroidismo primario presenta tipicamente TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) elevato e FT4 (free thyroxine; tiroxina libera, parametro di laboratorio) ridotta, sempre da interpretare nel contesto clinico.

Sintomi e segni

Stanchezza, intolleranza al freddo, aumento ponderale modesto, stipsi, cute secca, rallentamento, alterazioni mestruali e mialgie sono frequenti ma nessuno di questi segni è specifico. Il quadro severo può coinvolgere sistema cardiovascolare, neurologico e respiratorio. L'esordio graduale rende talvolta difficile riconoscere il cambiamento.

Terapia sostitutiva

La levotiroxina è la terapia standard dell'ipotiroidismo. Dose e target dipendono da età, peso, gravidanza, cardiopatia, causa dell'ipotiroidismo e capacità di assorbimento. Il controllo viene

eseguito dopo il tempo necessario al raggiungimento di un nuovo equilibrio, in genere diverse settimane. Ogni modifica della terapia deve essere concordata con il medico.

Ipotiroidismo severo e coma mixedematoso

Il coma mixedematoso è la forma estrema e rara dello scompenso ipotiroidico. Il paziente può presentare ipotermia, alterazione dello stato mentale, bradicardia, ipoventilazione, iponatriemia e instabilità emodinamica; spesso un'infezione, un farmaco sedativo o un altro stress acuto precipita il quadro. La condizione costituisce un'emergenza ospedaliera e non una semplice accentuazione dei sintomi cronici.

Messaggio chiave

L'ipotiroidismo manifesto è una condizione endocrina trattabile. Ritmo circadiano, alimentazione ed esercizio migliorano il contesto metabolico, ma non sostituiscono l'ormone quando la ghiandola non ne produce a sufficienza.

31. Ipertiroidismo e tireotossicosi

Non tutti gli eccessi di ormone hanno la stessa causa

La tireotossicosi indica un eccesso di azione degli ormoni tiroidei. L'ipertiroidismo descrive invece un'aumentata sintesi e secrezione da parte della tiroide. Malattia di Graves, noduli autonomi e gozzo multinodulare tossico sono cause di ipertiroidismo; le tiroiditi distruttive possono liberare ormoni preformati senza aumentare la sintesi. La distinzione orienta la terapia.

Conseguenze sistemiche

Tachicardia, tremore, perdita di peso, debolezza muscolare, intolleranza al caldo, sudorazione, insonnia e alterazioni intestinali sono frequenti. Negli anziani il quadro può essere meno evidente e presentarsi con fibrillazione atriale, debolezza o calo ponderale. Un eccesso protratto aumenta il rischio di perdita ossea e complicanze cardiovascolari.

Terapia

La gestione dipende dalla causa e può comprendere farmaci antitiroidei, radioiodio, chirurgia, beta-bloccanti e strategie specifiche. La scelta richiede una valutazione endocrinologica. Le misure sullo stile di vita possono sostenere il recupero ma non devono ritardare il controllo di una tireotossicosi clinicamente significativa.

Tempesta tiroidea

La tempesta tiroidea è un'emergenza rara nella quale la tireotossicosi si accompagna a grave scompenso sistemico: febbre, marcata tachicardia o aritmie, alterazioni neurologiche, disturbi gastrointestinali ed eventualmente insufficienza cardiaca. La diagnosi è clinica e richiede trattamento immediato in ambiente ospedaliero. Il solo valore di FT4 (free thyroxine; tiroxina libera, parametro di laboratorio) o FT3 (free triiodothyronine; triiodotironina libera, parametro di laboratorio) non distingue una comune tireotossicosi dalla tempesta tiroidea.

32. Ipotiroidismo centrale: quando il TSH può ingannare

Definizione

Nell'ipotiroidismo centrale l'insufficiente stimolazione della tiroide deriva da una alterazione ipofisaria o ipotalamica. L'FT4 (free thyroxine; tiroxina libera, parametro di laboratorio) risulta ridotta e il TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) può essere basso, normale o persino lievemente elevato ma biologicamente inadeguato. Per questo motivo un TSH "nel range" non esclude la condizione quando esistono segni o patologie dell'area ipotalamo-ipofisaria.

Cause

Tumori, chirurgia, radioterapia, traumi, malattie infiltrative, difetti genetici e altre lesioni possono compromettere l'asse. Spesso coesistono deficit di altri ormoni ipofisari. La valutazione del cortisolo è particolarmente importante prima di iniziare levotiroxina in un paziente con sospetta insufficienza ipofisaria, perché un deficit surrenalico non riconosciuto può diventare pericoloso.

Monitoraggio diverso

Nel vero ipotiroidismo centrale il TSH non è un indicatore affidabile per aggiustare la terapia. Il medico utilizza soprattutto FT4, quadro clinico e contesto ipofisario. Lo stesso esame assume quindi significati differenti a seconda del livello del sistema nel quale si trova l'alterazione.

Pattern orientativo	TSH	FT4	Interpretazione da considerare
Ipotiroidismo primario manifesto	Alto	Basso	Deficit tiroideo primario, salvo interferenze o condizioni particolari.
Ipotiroidismo subclinico	Alto	Normale	Richiede conferma, contesto clinico, età, anticorpi e cause transitorie.
Ipotiroidismo centrale	Basso/normale/inadeguatamente alto	Basso	Valutare ipofisi/ipotalamo e altri assi.
Iperitiroidismo primario	Basso/soppresso	Alto FT4 e/o FT3 (free triiodothyronine; triiodotironina libera, parametro di laboratorio)	Definire la causa della tireotossicosi.
NTIS (non-thyroidal illness syndrome; sindrome da malattia non tiroidea)	Variabile, spesso basso o normale	Variabile	Interpretare durante malattia sistemica; evitare diagnosi automatica di disfunzione primaria.

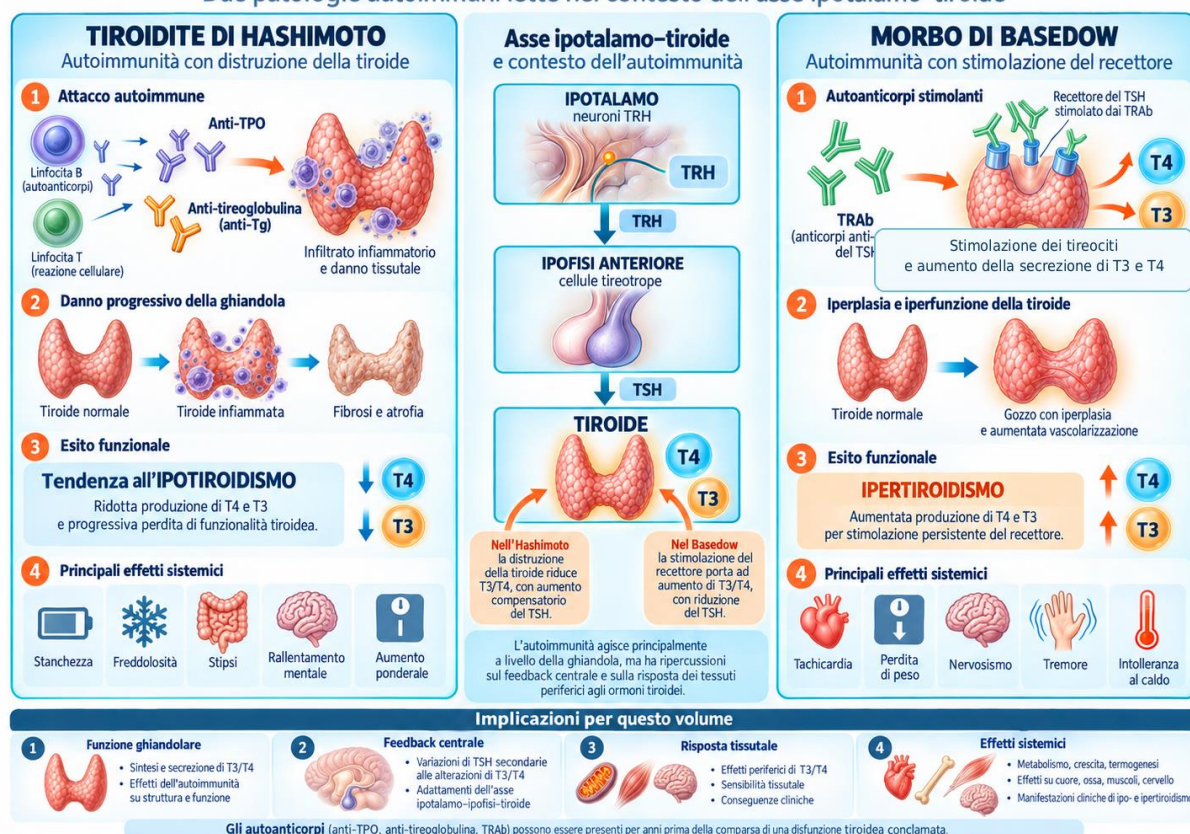
33. Autoimmunità tiroidea

Hashimoto e Graves

La tiroidite di Hashimoto e la malattia di Graves sono due forme di autoimmunità tiroidea con esiti funzionali spesso opposti. Nella prima prevale nel tempo la distruzione o l'insufficienza funzionale della ghiandola; nella seconda gli anticorpi stimolanti il recettore del TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) inducono ipertiroidismo. Genetica, sesso, disponibilità di iodio, fumo, gravidanza e fattori ambientali contribuiscono al rischio.

Autoimmunità tiroidea: Hashimoto e Basedow

Due patologie autoimmuni lette nel contesto dell'asse ipotalamo-tiroide



Hashimoto e Basedow: due meccanismi autoimmuni differenti, letti nel contesto della funzione ghiandolare, del feedback centrale e della risposta tissutale.

Hashimoto: dalla lesione ghiandolare al feedback centrale

Nella tiroidite di Hashimoto il bersaglio primario è la ghiandola. La risposta autoimmune provoca infiltrazione linfocitaria e alterazioni dei tireociti e, con andamento variabile, riduce progressivamente la riserva funzionale. Nelle fasi iniziali TSH, FT4 (free thyroxine; tiroxina libera, parametro di laboratorio) e FT3 (free triiodothyronine; triiodotironina libera, parametro di laboratorio) possono rimanere nei limiti: l'autoimmunità è già presente ma il feedback centrale mantiene ancora una disponibilità ormonale adeguata. Quando il tessuto funzionante si riduce, la produzione di T4 (tiroxina o tetraiodotironina; ormone tiroideo) e T3 (triiodotironina; ormone tiroideo) tende a diminuire e il TSH aumenta come risposta compensatoria.

Per il tema del volume questo passaggio è essenziale: autoimmunità e ipotiroidismo non sono sinonimi. Gli anticorpi descrivono il processo immunitario, mentre TSH e ormoni liberi ne descrivono la conseguenza funzionale sull'asse. Una persona può avere una tiroidite autoimmune con funzione ancora conservata; un'altra può sviluppare ipotiroidismo per cause diverse dalla tiroidite di Hashimoto.

Stanchezza, rallentamento cognitivo, freddolosità, stipsi o difficoltà nel controllo del peso non devono essere attribuiti automaticamente alla tiroide quando il TSH è normale e la disponibilità ormonale è adeguata. Nella persona con autoimmunità vanno considerate anche anemia e carenza marziale, deficit di vitamina B12 (cobalamina; vitamina idrosolubile), gastrite autoimmune, celiachia, disturbi del sonno, farmaci, menopausa, infiammazione e altre condizioni associate. Il sintomo rimane reale ma può avere un'origine multifattoriale.

Basedow: iperfunzione periferica e adattamento centrale

Nel morbo di Basedow il meccanismo è diverso: gli anticorpi diretti contro il recettore del TSH stimolano persistentemente i tireociti e aumentano sintesi e secrezione ormonale. La spinta iniziale non nasce dall'ipotalamo né dall'ipofisi. L'aumento di T4 e T3 sopprime secondariamente il TSH attraverso il feedback negativo e riduce il drive centrale dell'asse HPT (hypothalamic-pituitary-thyroid; asse ipotalamo-ipofisi-tiroide).

Il Basedow rende particolarmente evidente il rapporto tra tiroide e sistema nervoso autonomo. Tachicardia, tremore, sudorazione, insonnia, iperarousal, intolleranza al caldo, perdita di peso e accelerazione dell'alvo derivano dalla combinazione tra aumento del turnover metabolico e maggiore sensibilità dei tessuti alla stimolazione adrenergica. Il quadro sistemico non corrisponde quindi a un semplice aumento di un valore di laboratorio ma a una diversa regolazione funzionale di cuore, cervello, muscolo, apparato digerente e termoregolazione.

Le manifestazioni extratiroidiche, soprattutto l'orbitopatia, confermano che la malattia autoimmune non coincide con la sola concentrazione di T3 e T4. I tessuti orbitali possono diventare bersagli diretti del processo immunitario; attività dell'orbitopatia e stato funzionale tiroideo devono quindi essere valutati come dimensioni collegate ma non sovrapponibili.

Tre livelli da non confondere

La lettura corretta separa tre piani. Il primo riguarda la malattia della ghiandola: danno autoimmune nell'Hashimoto o stimolazione del recettore del TSH nel Basedow. Il secondo riguarda la regolazione centrale, nella quale ipotalamo e ipofisi modificano TRH (thyrotropin-releasing hormone; ormone ipotalamico di rilascio della tireotropina) e TSH in risposta alla quantità di ormone percepita. Il terzo riguarda la risposta tissutale periferica, che dipende da trasporto, deiodinasi, recettori, stato metabolico e sensibilità dei singoli organi. I tre livelli comunicano continuamente ma non sono intercambiabili.

Hashimoto e Basedow: confronto sintetico

Parametro	Tiroidite di Hashimoto	Morbo di Basedow
-----------	------------------------	------------------

Meccanismo immunologico	Perdita di tolleranza con infiltrazione linfocitaria e progressivo danno del parenchima tiroideo.	Autoanticorpi stimolanti contro il recettore del TSH con attivazione persistente dei tireociti.
Effetto prevalente sulla funzione	Progressiva riduzione della riserva; possibile lunga fase eutiroidea prima dell'ipotiroidismo.	Aumento della sintesi e secrezione di T4/T3 con ipertiroidismo.
Autoanticorpi principali	Anti-TPO (anticorpi anti-tireoperossidasi; autoanticorpi tiroidei) e anti-tireoglobulina.	TRAb (TSH receptor antibodies; anticorpi contro il recettore del TSH)/TSI (thyroid-stimulating immunoglobulins; immunoglobuline stimolanti la tiroide); possono coesistere anti-TPO (anticorpi anti-tireoperossidasi; autoanticorpi tiroidei) e anti-tireoglobulina.
Feedback centrale	Quando T4/T3 si riducono, il TSH aumenta in senso compensatorio.	L'aumento di T4/T3 sopprime il TSH e riduce il drive centrale.
Sistema nervoso autonomo	Ipoattivazione funzionale indiretta nei quadri ipotiroidei; bradicardia relativa e ridotta termogenesi.	Spiccata componente adrenergica: tachicardia, tremore, sudorazione, iperarousal e insonnia.
Effetti sistemici prevalenti	Stanchezza, freddolosità, stipsi, rallentamento, alterazioni lipidiche e riproduttive nei quadri ipotiroidei.	Perdita di peso, intolleranza al caldo, tachicardia, debolezza muscolare, alvo accelerato, rischio aritmico e perdita ossea.
Manifestazioni extratiroidee	Associazioni con altre malattie autoimmuni; sintomi non sempre spiegati dal solo TSH.	Orbitopatia tiroidea; più raramente dermopatia pretibiale e acropachia.
Monitoraggio	TSH e FT4 secondo funzione; anticorpi per definire il contesto quando indicato; attenzione alle associazioni autoimmuni.	TSH, FT4/FT3 e TRAb secondo fase clinica; valutazione cardiovascolare e oculare quando indicata.

Confronto tra Hashimoto e Basedow in relazione a ghiandola, asse HPT, sistema autonomo ed effetti sistemici.

Anticorpi non equivalgono automaticamente a disfunzione

Gli anticorpi anti-TPO o anti-tireoglobulina possono essere presenti con funzione tiroidea ancora normale. Il dato aumenta la probabilità di evoluzione in alcuni soggetti ma la terapia sostitutiva dipende dalla funzione e dal contesto. Nella malattia di Graves gli anticorpi contro il recettore del TSH hanno invece un ruolo diagnostico e patogenetico più diretto.

Autoanticorpi tiroidei: significato clinico

Autoanticorpo	Cosa suggerisce	Limite interpretativo
Anti-TPO (anticorpi anti-tireoperossidasi; autoanticorpi tiroidei)	Supporta la presenza di autoimmunità tiroidea; frequente nella tiroidite di Hashimoto.	Può essere positivo anche con funzione tiroidea normale; non misura direttamente la gravità dell'ipotiroidismo.

Anti-tireoglobulina (anti-Tg (anticorpi anti-tireoglobulina; autoanticorpi tiroidei))	Marker aggiuntivo di autoimmunità tiroidea, soprattutto nel contesto della tiroidite autoimmune.	È meno specifico se interpretato isolatamente e non sostituisce TSH/FT4 per definire la funzione.
TRAb / TSI	Anticorpi verso il recettore del TSH; nel Basedow hanno ruolo patogenetico e diagnostico diretto.	La concentrazione aiuta in specifiche decisioni cliniche ma deve essere letta insieme a funzione tiroidea e quadro clinico.
Anticorpi bloccanti il recettore del TSH	Possono ridurre la stimolazione del recettore e associarsi a ipotiroidismo in quadri selezionati.	Sono meno comuni e non fanno parte dello screening di routine della maggior parte dei pazienti.

Gli autoanticorpi aiutano a definire la natura autoimmune della malattia ma non sostituiscono la valutazione della funzione tiroidea.

Autoimmunità e altre patologie

Una malattia autoimmune aumenta la probabilità di associazione con altre condizioni come celiachia, gastrite autoimmune, diabete tipo 1 e alcune connettiviti. La ricerca di tali patologie deve essere guidata da sintomi, storia e rischio, non da uno screening indiscriminato.

Quando sospettare una componente autoimmune con funzione apparentemente normale

Elemento clinico o anamnestico	Perché aumenta l'attenzione	Approfondimento da considerare
Familiarità per tiroidite autoimmune o altre malattie autoimmuni	Aumenta la probabilità di predisposizione immunitaria condivisa.	TSH/FT4 e, quando indicato, anti-TPO/anti-Tg.
Gozzo o ecostruttura tiroidea disomogenea	Può precedere una disfunzione biochimica conclamata.	Ecografia e funzione tiroidea nel contesto clinico.
Celiachia, gastrite autoimmune, vitiligine, diabete tipo 1, Addison o connettiviti	Le patologie autoimmuni tendono ad associarsi più frequentemente tra loro.	Valutazione mirata secondo sintomi, anamnesi e rischio, evitando pannelli indiscriminati.
Gravidanza o post-partum in soggetto predisposto	Il riassetto immunitario può modificare l'attività autoimmune e la funzione tiroidea.	Controllo della funzione secondo indicazioni ostetriche/endocrinologiche.
Sintomi persistenti con TSH normale	Il sintomo può avere causa diversa dalla tiroide o coesistere con autoimmunità ancora eutiroidea.	Evitare di "trattare il sintomo con ormone"; cercare anemia, carenze, sonno, farmaci e comorbidità.

La positività autoimmune in fase eutiroidea richiede soprattutto un'interpretazione corretta e un follow-up contestualizzato, non una terapia sostitutiva automatica.

34. Disfunzione subclinica: numeri, rischio e contesto

Ipotiroidismo subclinico

L'ipotiroidismo subclinico presenta TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) elevato con FT4 (free thyroxine; tiroxina libera, parametro di

laboratorio) normale. La decisione terapeutica dipende dall'entità e persistenza dell'aumento, dall'età, dalla gravidanza o ricerca di gravidanza, dalla presenza di sintomi, anticorpi, gozzo e rischio cardiovascolare. Un singolo valore modestamente elevato può essere transitorio.

Ipertiroidismo subclinico

L'ipertiroidismo subclinico presenta TSH ridotto con FT4 e FT3 (free triiodothyronine; triiodotironina libera, parametro di laboratorio) nel range. La persistenza e il grado di soppressione, l'età, la presenza di fibrillazione atriale, osteoporosi o noduli autonomi guidano la gestione. Anche in questo caso farmaci, malattia e variabilità biologica devono essere esclusi prima di definire il quadro.

Fermati un attimo

La parola "subclinico" descrive un pattern di laboratorio, non una forma necessariamente priva di effetti né una indicazione automatica al trattamento. La decisione dipende dal rischio individuale e dalla persistenza del quadro.

PARTE VI – VALUTARE IL SISTEMA SENZA RIDURLO AL SOLO TSH

35. Anamnesi e contesto biologico

Le informazioni da raccogliere

- Familiarità per malattie tiroidee e autoimmuni; precedenti di chirurgia, radioiodio o patologie ipofisarie.
- Farmaci e integratori, con particolare attenzione a levotiroxina, amiodarone, litio, glucocorticoidi, biotina, ferro e calcio.
- Orari di sonno, turni notturni, jet lag sociale e variazioni recenti della routine.
- Perdita o aumento di peso, restrizioni caloriche, esercizio, recupero e disponibilità energetica.
- Gravidanza, menopausa, ciclo mestruale e condizioni che modificano le proteine di trasporto.
- Malattie acute recenti, infezioni, ospedalizzazione e infiammazione sistemica.
- Sintomi gastrointestinali, malassorbimento, celiachia o chirurgia bariatrica che possono influenzare nutrienti e farmaci.

L'anamnesi non deve trasformare ogni variabile dello stile di vita in una diagnosi endocrina. Il suo scopo è verificare se il risultato di laboratorio è coerente con il contesto e se esistono fattori capaci di spiegare una variazione o un controllo terapeutico instabile.

36. Laboratorio: cosa misura davvero ogni test

Esame	Cosa informa	Limiti principali
TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria)	Feedback ipofisario sullo stato tiroideo; test di primo livello in molti contesti.	Non è affidabile da solo nell'ipotiroidismo centrale; varia con farmaci, malattia acuta e ritmo circadiano.
FT4 (free thyroxine; tiroxina libera, parametro di laboratorio)	Quota libera di T4 (tiroxina o tetraiodotironina; ormone tiroideo); utile per distinguere forme manifeste e centrali.	I metodi immunometrici possono essere influenzati da malattia, farmaci e proteine leganti.
FT3 (free triiodothyronine; triiodotironina libera, parametro di laboratorio)	Quota libera di T3 (triiodotironina; ormone tiroideo).	Non è test di routine per diagnosticare ipotiroidismo primario; utile in specifici quadri di tireotossicosi.
T4/T3 totali	Ormone totale legato e libero.	Dipendono fortemente dalle proteine di trasporto.
Anti-TPO (anticorpi anti-tireoperossidasi; autoanticorpi tiroidei)	Marker di autoimmunità tiroidea.	La positività non misura direttamente la funzione della ghiandola.
Anti-Tg (anticorpi anti-tireoglobulina; autoanticorpi tiroidei)	Marker aggiuntivo di autoimmunità in contesti selezionati.	Minore utilità isolata rispetto al quadro complessivo.
TRAb (TSH receptor antibodies; anticorpi contro il recettore del TSH)	Anticorpi verso recettore TSH.	Utili nella diagnosi e in particolari decisioni sulla malattia di Graves.
Tireoglobulina	Marker utile in contesti specifici, soprattutto follow-up del carcinoma differenziato.	Non è un test generale di "funzione tiroidea".

rT3: un test da contestualizzare

La reverse T3 deriva dall'inattivazione della T4 e può aumentare in alcuni stati di malattia o di alterato metabolismo. Nella pratica clinica ordinaria non è però un test standard per diagnosticare un presunto "ipotiroidismo tissutale" o per guidare la terapia sostitutiva. Fuori da contesti selezionati, la sua interpretazione rischia di generare diagnosi non validate.

Interferenze analitiche: quando i numeri non sono biologicamente plausibili

Biotina ad alte dosi, anticorpi eterofili, macro-TSH e altre interferenze possono produrre combinazioni di TSH e ormoni liberi poco compatibili con il quadro clinico. Prima di diagnosticare una forma rara o di modificare drasticamente la terapia, il laboratorio può ripetere il dosaggio con un metodo differente o applicare procedure specifiche per identificare l'interferenza. La coerenza tra fisiologia, clinica e metodo analitico rimane un criterio essenziale.

Ferritina, B12, folati e altri esami

Molti sintomi attribuiti alla tiroide possono derivare anche da anemia, carenza marziale, deficit di B12 (cobalamina; vitamina idrosolubile) o folati, disturbi del sonno, depressione, malattie infiammatorie o farmaci. Quando il quadro lo suggerisce, un inquadramento più ampio evita di aumentare inutilmente l'ormone tiroideo in un paziente già biochimicamente compensato.

Gli esami complementari non devono diventare un pannello automatico. La loro utilità aumenta quando un sintomo, una comorbidità o la gravità della disfunzione rende plausibile un effetto d'organo.

Esame/valutazione	Quando può essere utile	Perché interessa il quadro tiroideo
Emocromo, ferritina, B12, folati	Stanchezza, pallore, dieta a rischio, menorragia, autoimmunità, macrocitosi o microcitosi.	Distingue anemia e carenze da sintomi attribuiti alla tiroide e identifica associazioni autoimmuni.
Profilo lipidico	Ipotiroidismo manifesto o subclinico persistente, rischio cardiovascolare.	LDL (low-density lipoprotein; lipoproteine a bassa densità) e trigliceridi possono aumentare quando la funzione tiroidea è ridotta.
Glicemia/HbA1c (emoglobina glicata; biomarcatore del controllo glicemico)	Sovrappeso, diabete, tireotossicosi, terapia che modifica il metabolismo.	Gli ormoni tiroidei influenzano produzione epatica di glucosio e turnover insulinico.
Creatinina/eGFR (estimated glomerular filtration rate; stima della velocità di filtrazione glomerulare) e sodio	Disfunzione tiroidea importante, anziano, sintomi sistemici o malattia renale.	La funzione tiroidea modifica flusso renale, GFR (glomerular filtration rate; velocità di filtrazione glomerulare) e capacità di eliminare acqua libera.
AST (aspartato aminotransferasi; enzima/biomarcatore), ALT (alanina aminotransferasi; enzima/biomarcatore), GGT (gamma-glutamyl transferasi; enzima/biomarcatore epatobiliare), bilirubina	Tireotossicosi, steatosi, sintomi epatici o terapia antitiroidea.	Fegato e tiroide si influenzano reciprocamente; anche i farmaci possono modificare gli enzimi.
CK (creatinchinasi; enzima e biomarcatore muscolare)	Mialgie, crampi, debolezza o sospetta miopatia ipotiroidea.	L'ipotiroidismo può aumentare la CK; il dato va distinto da esercizio, statine e altre miopatie.
ECG (elettrocardiogramma; esame cardiologico) / valutazione cardiologica	Palpitazioni, tachicardia, bradicardia significativa, anziano o cardiopatico.	Aritmie e alterazioni emodinamiche possono rappresentare la complicità più urgente.

Densitometria ossea	Ipertiroidismo protratto, TSH cronicamente soppresso, menopausa o altri fattori di rischio.	L'eccesso ormonale accelera il rimodellamento e può ridurre la massa ossea.
---------------------	---	---

37. Ecografia, scintigrafia e imaging ipofisario

Ecografia tiroidea

L'ecografia descrive struttura, volume, ecogenicità e noduli. Essa non misura direttamente la funzione. Una tiroide ecograficamente disomogenea può suggerire tiroidite ma TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) e FT4 (free thyroxine; tiroxina libera, parametro di laboratorio) restano necessari per definire lo stato funzionale. I noduli richiedono stratificazione del rischio ecografico e, quando indicato, agoaspirato.

Scintigrafia

La scintigrafia valuta la distribuzione funzionale del tracciante e risulta particolarmente utile in presenza di tireotossicosi con noduli o quando è necessario distinguere produzione aumentata da processi distruttivi. Non rappresenta un esame di routine nell'ipotiroidismo.

Risonanza dell'ipofisi

La risonanza dell'area sellare è indicata quando esistono elementi biochimici o clinici che suggeriscono una patologia ipofisaria o ipotalamica. Il riscontro casuale di un microadenoma non dimostra automaticamente una relazione con i sintomi; il dato deve essere integrato con la funzione degli assi ipofisari.

38. Errori interpretativi frequenti

1. Considerare il TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) un "ormone della tiroide". Il TSH è prodotto dall'ipofisi e descrive il feedback sull'asse.
2. Attribuire ogni stanchezza a T3 (triiodotironina; ormone tiroideo) bassa senza escludere anemia, disturbi del sonno, farmaci, depressione o malattia sistemica.
3. Usare FT3 (free triiodothyronine; triiodotironina libera, parametro di laboratorio) o rT3 (reverse T3; triiodotironina inversa, metabolita inattivo) isolatamente per diagnosticare un ipotiroidismo tissutale non definito dalle linee guida.
4. Ignorare l'orario e le modalità di assunzione della levotiroxina quando i valori oscillano.
5. Dimenticare la biotina o altri interferenti analitici.
6. Interpretare un pattern durante malattia acuta come se il soggetto fosse in condizioni basali.
7. Confondere autoimmunità con insufficienza funzionale: gli anticorpi descrivono il processo immune, non il livello di ormone disponibile.
8. Correggere un singolo valore senza conferma quando il cambiamento non è coerente con il quadro clinico.

**Take home message**

Il laboratorio funziona bene quando risponde a una domanda clinica precisa. Un pannello sempre più esteso non compensa una anamnesi povera e può aumentare falsi positivi e interpretazioni arbitrarie.

PARTE VII – UN APPROCCIO INTEGRATO E PERSONALIZZATO

39. Cosa significa davvero “lavorare sul terreno biologico”

Correggere fattori modificabili senza sostituire la terapia necessaria

Un approccio integrato considera sonno, ritmo circadiano, dieta, attività fisica, composizione corporea, farmaci, assorbimento, infiammazione e micronutrienti. Questi elementi possono modificare sintomi e risposta al trattamento. Il loro miglioramento non deve però essere presentato come alternativa alla terapia ormonale quando esiste un deficit documentato.

L’obiettivo consiste nel ridurre i fattori che disturbano l’omeostasi e nel creare condizioni nelle quali la fisiologia residua e la terapia possano funzionare in modo più stabile. In questa forma, il concetto di “Step 0” mantiene la propria utilità senza diventare una regola rigida che imponga di sospendere o rinviare ogni trattamento finché l’ipotalamo non sia “calmato”.

Personalizzazione

La personalizzazione richiede una gerarchia delle priorità. Un soggetto con ipertiroidismo clinicamente significativo necessita innanzitutto del controllo dell’eccesso ormonale e del rischio cardiovascolare; un paziente con ipotiroidismo ben compensato, insonnia e sedentarietà può invece beneficiare soprattutto di un intervento sul sonno e sull’esercizio. Lo stesso principio di integrazione conduce così a strategie differenti.

40. Ritmo circadiano e sonno come base di regolazione

Segnali temporali coerenti

Luce diurna, orari di sonno relativamente regolari, attività fisica compatibile con la persona e una distribuzione dei pasti coerente con il ritmo giornaliero favoriscono la sincronizzazione circadiana. Queste misure non richiedono interpretazioni astratte del “ritmo”: forniscono segnali temporali ripetibili al sistema nervoso e ai tessuti periferici.

Il sonno prima dell’integrazione

Un sonno cronicamente insufficiente peggiora appetito, sensibilità insulinica, regolazione autonoma e percezione della fatica. Prima di attribuire questi sintomi a un dosaggio tiroideo imperfetto è utile verificare durata, regolarità e qualità del sonno, eventuale apnea ostruttiva e uso di sostanze o farmaci che interferiscono con la notte.

41. Alimentazione e composizione dei pasti

Adeguatezza prima di restrizione

La dieta deve fornire energia sufficiente, proteine adeguate, grassi essenziali, carboidrati coerenti con attività e tolleranza e micronutrienti necessari. Un programma eccessivamente restrittivo può ridurre T3 (triiodotironina; ormone tiroideo) e dispendio energetico e favorire la perdita di massa magra. La qualità della dieta conta ma la quantità rimane anch'essa un segnale biologico.

Distribuzione giornaliera

Una colazione nutrizionalmente adeguata, un pranzo completo e una cena compatibile con il ritmo sonno-veglia possono favorire regolarità e controllo energetico. La composizione precisa deve essere personalizzata in base a lavoro, allenamento, patologie, preferenze e terapia. Le regole circadiane rappresentano una cornice, non un dogma che annulla il fabbisogno individuale.

Proteine e massa muscolare

La massa muscolare contribuisce in modo importante alla salute metabolica. Un apporto proteico adeguato distribuito nei pasti e l'esercizio di resistenza sostengono il turnover muscolare. Nei pazienti con ipertiroidismo recente o ipotiroidismo prolungato il recupero della forza può richiedere tempo anche dopo la normalizzazione degli esami.

42. Exercise physiology: usare l'allenamento come segnale adattativo

Resistenza, aerobico e mobilità

L'allenamento contro resistenza sostiene massa muscolare e ossea. L'attività aerobica migliora capacità cardiorespiratoria, sensibilità insulinica e funzione vascolare. La mobilità mantiene efficienza del movimento e permette di adattare il carico. L'equilibrio tra questi componenti deve essere costruito in base a età, patologie, stato cardiovascolare e livello iniziale.

Recupero e progressione

Una progressione ben dosata produce adattamento. Un carico eccessivo in un soggetto con bassa disponibilità energetica o tireotossicosi non controllata può invece aumentare fatica e rischio. Il programma deve rispettare la capacità di recupero. Il miglior allenamento è quello che l'organismo può assimilare con continuità.

43. Nutraceutica: indicazioni, limiti e sicurezza

Correggere una carenza non equivale a "stimolare la tiroide"

Iodio, selenio, ferro, zinco e vitamina D possono essere importanti quando esiste una carenza o un fabbisogno specifico. La supplementazione empirica ad alte dosi può invece creare nuovi problemi. Il caso dello iodio è esemplare: un eccesso può precipitare disfunzione in persone predisposte. Anche il selenio possiede un margine di sicurezza che non deve essere ignorato.

Integratori e terapia

Calcio, ferro, fibre concentrate e alcuni prodotti possono modificare l'assorbimento della levotiroxina. Un'anamnesi terapeutica deve quindi includere anche gli integratori. La separazione temporale dipende dal prodotto e dalle indicazioni del medico o del foglietto illustrativo.

Prodotti “thyroid support”

Preparazioni commerciali denominate “thyroid support” possono contenere iodio in dosi elevate, estratti ghiandolari o sostanze non necessarie. In alcuni mercati sono stati rilevati anche ormoni tiroidei non dichiarati in prodotti di questo tipo. La sicurezza richiede composizione trasparente e supervisione professionale.

44. Monitoraggio: stabilità prima di ottimizzazione

Cambiare una variabile alla volta quando possibile

Quando valori e sintomi risultano instabili è utile evitare modifiche simultanee di dose, dieta, orario del farmaco e numerosi integratori. Una strategia ordinata facilita la comprensione della causa e riduce il rischio di sovracorrezione. Il principio è particolarmente importante per la levotiroxina, che richiede tempo per raggiungere un nuovo equilibrio dopo una modifica.

Obiettivi diversi nelle diverse condizioni

Nell'ipotiroidismo primario si utilizzano TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) e FT4 (free thyroxine; tiroxina libera, parametro di laboratorio) secondo il quadro. Nell'ipotiroidismo centrale il monitoraggio si basa soprattutto su FT4 e clinica. In gravidanza cambiano fabbisogno e target. Negli anziani o nei cardiopatici la velocità di titolazione e il margine di sicurezza devono essere più prudenti. Non esiste un singolo “valore ottimale” valido per tutti.

Sintomi residui con TSH normalizzato

Una quota di pazienti continua a riferire sintomi nonostante una sostituzione apparentemente adeguata. La risposta corretta non consiste nel negare il sintomo né nell'attribuirlo automaticamente a una carenza di T3 (triiodotironina; ormone tiroideo). Occorre riconsiderare diagnosi, aderenza, assorbimento, comorbidità, anemia, sonno, salute mentale, farmaci, menopausa, composizione corporea e altre condizioni. In casi selezionati lo specialista può discutere opzioni terapeutiche ulteriori secondo linee guida e preferenze informate.

45. Lo “Step 0” riletto alla luce della fisiologia

La parte valida del concetto

Prima di inseguire un singolo biomarcatore è ragionevole verificare se l'organismo riceve segnali fondamentali coerenti: sonno sufficiente, ritmo circadiano plausibile, energia e nutrienti adeguati, movimento, recupero e gestione delle patologie attive. Questi elementi possono migliorare la resilienza e rendere più stabile la risposta alle terapie.

Il limite da non superare

La fisiologia integrata non autorizza a rinviare una terapia necessaria. Un ipotiroidismo manifesto, una tireotossicosi, un'insufficienza surrenalica o una patologia ipofisaria richiedono diagnosi e trattamento specifici. Il "terreno" e la terapia non sono avversari; costituiscono livelli diversi della stessa strategia clinica.

Take home message

Lo "Step 0" più corretto non è "calmare l'ipotalamo prima di tutto". È creare il miglior contesto biologico possibile mentre si riconoscono e si trattano tempestivamente le alterazioni endocrine reali.

PARTE VIII – FASI DELLA VITA E CONDIZIONI PARTICOLARI

46. Vita fetale, infanzia e adolescenza

Sviluppo fetale

Durante lo sviluppo fetale l'ormone tiroideo materno contribuisce alla disponibilità ormonale prima che la tiroide fetale diventi pienamente funzionale. Lo iodio adeguato e il controllo delle malattie tiroidee materne sono quindi fondamentali. Il cervello in sviluppo possiede finestre sensibili nelle quali trasporto, deiodinasi e recettori guidano differenziazione e maturazione.

Crescita

Nell'infanzia gli ormoni tiroidei interagiscono con GH (growth hormone; ormone della crescita o somatotropina, di origine ipofisaria) e IGF-1 (insulin-like growth factor 1; fattore di crescita insulino-simile 1) e sono necessari per crescita lineare e maturazione ossea. L'ipotiroidismo può rallentare crescita e sviluppo; l'ipertiroidismo può accelerare inizialmente la maturazione ossea ma compromettere la salute se persiste.

47. Gravidanza e post-partum

Una fisiologia diversa

La gravidanza modifica volume plasmatico, thyroxine-binding globulin, richiesta iodica e fabbisogno di ormone tiroideo. L'hCG (human chorionic gonadotropin; gonadotropina corionica umana, ormone placentare) stimola debolmente il recettore del TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) e può ridurre fisiologicamente il TSH soprattutto nel primo trimestre. La placenta esprime deiodinasi e regola il passaggio degli ormoni al feto. Le linee guida ATA (American Thyroid Association; società scientifica) 2026 raccomandano di interpretare gli esami con intervalli appropriati alla gravidanza e al laboratorio quando disponibili, evitando di applicare automaticamente i range della popolazione non gravida.

Prima e durante la gravidanza

Una donna con ipotiroidismo già trattato può richiedere un aumento precoce della levotiroxina e controlli più ravvicinati durante la gestazione. La gestione deve essere pianificata prima del concepimento quando possibile. Nella malattia di Graves la situazione è diversa: gli anticorpi diretti contro il recettore del TSH possono attraversare la placenta e la terapia antitiroidea richiede un equilibrio tra controllo materno e sicurezza fetale. La gravidanza rende quindi particolarmente evidente la necessità di distinguere autoimmunità, funzione ghiandolare e trattamento.

Iodio e integrazione

Il fabbisogno iodico aumenta in gravidanza e allattamento ma l'apporto deve rimanere entro intervalli sicuri. Una carenza importante può compromettere la disponibilità ormonale materno-fetale; un eccesso può alterare la funzione tiroidea di madre e feto. L'integrazione deve quindi seguire raccomandazioni appropriate al territorio, alla dieta e alla situazione clinica, senza sovrapporre più prodotti contenenti iodio in modo inconsapevole.

Post-partum

Il post-partum rappresenta una fase di profondo riassetto immunitario e può comparire una tiroidite post-partum con fase tireotossica, ipotiroidea o entrambe. Il quadro richiede distinzione dalla malattia di Graves e monitoraggio dell'evoluzione.

48. Menopausa e invecchiamento

Sintomi sovrapposti

Vampate, insonnia, variazioni del peso, stanchezza e cambiamenti dell'umore possono comparire in menopausa e possono sovrapporsi ai sintomi tiroidei. La diagnosi non deve basarsi sui sintomi isolati. La combinazione di storia, laboratorio e valutazione clinica evita di aumentare impropriamente la dose tiroidea per trattare manifestazioni che hanno un'altra origine.

Anziano

Con l'età cambiano prevalenza delle patologie tiroidee, comorbidità cardiovascolari e sensibilità all'eccesso di ormone. Il TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria) può mostrare distribuzioni differenti nelle età avanzate. L'obiettivo terapeutico deve privilegiare sicurezza e funzione evitando sia sotto-trattamento significativo sia soppressione iatrogena non necessaria.

PARTE IX – SINTESI SISTEMICA

49. La mappa completa del sistema

Il sistema ipotalamo-tiroide può essere rappresentato come una rete di cinque livelli. Il primo livello raccoglie ambiente, luce, temperatura, sonno e stress. Il secondo comprende segnali metabolici e immunitari provenienti da tessuto adiposo, pancreas, intestino e sistema immune. Il terzo livello corrisponde all'integrazione ipotalamica e ipofisaria. Il quarto comprende tiroide,

trasporto e metabolismo periferico. Il quinto è costituito dai tessuti effettori e dai mitocondri. Ogni livello restituisce informazioni ai precedenti.

Livello	Segnali principali	Domanda da porsi
Ambiente e tempo	Luce, buio, sonno, temperatura, turni, stress.	Il soggetto vive in un ritmo coerente o in continua desincronizzazione?
Energia e immunità	Leptina, insulina, nutrienti, citochine, microbiota.	Esiste disponibilità energetica adeguata o un segnale di scarsità/malattia?
Controllo centrale	TRH (thyrotropin-releasing hormone; ormone ipotalamico di rilascio della tireotropina), TSH (thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante o tireotropina, di origine ipofisaria), SNA (sistema nervoso autonomo), HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal; asse ipotalamo-ipofisi-surrene), circuiti ipotalamici.	Il feedback centrale è coerente con FT4 (free thyroxine; tiroxina libera, parametro di laboratorio)/FT3 (free triiodothyronine; triiodotironina libera, parametro di laboratorio) e con il contesto?
Tiroide e metabolismo ormonale	Sintesi, proteine leganti, trasportatori, D1 (iodotironina deiodinasi di tipo 1; enzima)/D2 (iodotironina deiodinasi di tipo 2; enzima)/D3 (iodotironina deiodinasi di tipo 3; enzima).	L'ormone viene prodotto, trasportato e attivato correttamente?
Tessuti effettori	Recettori, mitocondri, organi, risposta genica.	La risposta clinica è compatibile con la quantità di segnale disponibile?

Un sistema robusto usa ridondanza

La regolazione possiede più livelli perché l'energia è troppo importante per essere affidata a un solo interruttore. Il feedback centrale stabilizza la disponibilità sistemica; le deiodinasi regolano il segnale locale; il sistema nervoso autonomo modifica rapidamente flussi e termogenesi; i tessuti cambiano sensibilità e capacità metabolica. Questa ridondanza protegge l'organismo ma rende più difficile interpretare i disturbi con modelli semplicistici.

50. Conclusioni

L'ipotalamo e la tiroide formano un asse centrale della regolazione energetica ma non lavorano da soli. Il cervello interpreta tempo, ambiente, riserve, infiammazione e richieste dell'organismo. La tiroide traduce parte di queste informazioni in un segnale ormonale capace di raggiungere quasi tutti i tessuti. I tessuti modificano a loro volta il segnale attraverso trasporto, deiodinasi, recettori e stato metabolico.

Una buona funzione tiroidea sostiene energia, termoregolazione, cuore, cervello, apparato digerente, fegato, rene, muscolo, osso, sangue e riproduzione. Un difetto o un eccesso persistenti

possono quindi produrre conseguenze sistemiche e, nei quadri più gravi, vere emergenze. Il valore clinico del modello integrato consiste nel riconoscere queste connessioni senza perdere precisione diagnostica: ipotiroidismo primario, ipotiroidismo centrale, ipertiroidismo, autoimmunità e adattamenti da malattia sistemica non sono fenomeni intercambiabili.

La strategia più solida unisce diagnosi endocrinologica, trattamento quando necessario, ritmi biologici coerenti, nutrizione adeguata, esercizio dosato e controllo dei fattori che interferiscono con assorbimento e metabolismo. La personalizzazione nasce dalla comprensione dei meccanismi, non dalla moltiplicazione indiscriminata di esami e integratori.

Messaggio finale

La tiroide non è un acceleratore isolato e l'ipotalamo non è un interruttore. Insieme partecipano a una rete che adatta l'organismo al tempo, all'energia disponibile e alle richieste della vita. Capire la rete permette di intervenire con maggiore precisione.

Sintesi pratica – I punti da ricordare

1. L'asse HPT è un circuito di feedback: TRH, TSH, T4/T3 e segnali tissutali interagiscono in entrambe le direzioni.
2. Il TSH è un indicatore centrale molto utile ma non può essere interpretato isolatamente in tutte le condizioni.
3. L'azione tiroidea dipende da trasportatori, deiodinasi e recettori oltre che dalla concentrazione circolante degli ormoni.
4. Ritmo circadiano, stato energetico, infiammazione, farmaci e malattia sistemica possono modificare l'asse.
5. L'ipotiroidismo e l'ipertiroidismo influenzano numerosi organi perché gli ormoni tiroidei regolano metabolismo e sviluppo in tutto l'organismo.
6. L'ipotiroidismo centrale può presentare TSH normale o basso con FT4 ridotta; il TSH da solo può quindi essere fuorviante.
7. La non-thyroidal illness syndrome richiede prudenza interpretativa e non equivale automaticamente a ipotiroidismo primario.
8. Una dieta adeguata deve fornire iodio, selenio, ferro e altri nutrienti senza eccedere; l'integrazione indiscriminata può essere dannosa.
9. Esercizio e sonno migliorano il contesto metabolico ma non sostituiscono una terapia endocrina necessaria.
10. La personalizzazione deriva dall'integrazione tra clinica, laboratorio, ritmo di vita, comorbidità e obiettivi del singolo soggetto.



Glossario

Il glossario riunisce le principali sigle, abbreviazioni e denominazioni tecniche impiegate nel volume. Le stesse sigle sono comunque esplicitate alla prima occorrenza in ciascun capitolo, così che ogni sezione possa essere letta anche in modo autonomo.

Sigla	Denominazione estesa	Natura / significato
ACTH	Adrenocorticotropo hormone	Ormone adrenocorticotropo o corticotropina; ormone ipofisario dell'asse HPA.
ALT	Alanina aminotransferasi	Enzima e biomarcatore utilizzato nella valutazione epatica.
AMP	Adenosina monofosfato	Nucleotide coinvolto nella lettura dello stato energetico cellulare.
anti-Tg	Anticorpi anti-tireoglobulina	Autoanticorpi tiroidei diretti contro la tireoglobulina.
anti-TPO	Anticorpi anti-tireoperossidasi	Autoanticorpi tiroidei diretti contro la tireoperossidasi.
ARC	Arcuate nucleus	Nucleo arcuato dell'ipotalamo; integra segnali energetici e ormonali.
AST	Aspartato aminotransferasi	Enzima e biomarcatore utilizzato nella valutazione epatica e muscolare.
ATA	American Thyroid Association	Società scientifica internazionale dedicata alla tiroide.
ATP	Adenosina trifosfato	Principale vettore energetico immediato della cellula.
B12	Vitamina B12 / cobalamina	Vitamina idrosolubile importante per emopoiesi e sistema nervoso.
CK	Creatinichinasi	Enzima e biomarcatore della funzione/danno muscolare.
CO ₂	Anidride carbonica	Prodotto del metabolismo ossidativo; influenza la ventilazione.
CRH	Corticotropin-releasing hormone	Ormone ipotalamico di rilascio della corticotropina.
D1	Iodotironina deiodinasi di tipo 1	Enzima coinvolto nella conversione e nella clearance degli iodotironini.
D2	Iodotironina deiodinasi di tipo 2	Enzima che aumenta localmente la disponibilità di T3 a partire da T4.
D3	Iodotironina deiodinasi di tipo 3	Enzima che inattiva T4 e T3 e limita il segnale tiroideo locale.
ECG	Elettrocardiogramma	Esame dell'attività elettrica cardiaca.
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	Stima della velocità di filtrazione glomerulare.

Sigla	Denominazione estesa	Natura / significato
FT3	Free triiodothyronine	Triiodotironina libera; parametro di laboratorio.
FT4	Free thyroxine	Tiroxina libera; parametro di laboratorio.
GFR	Glomerular filtration rate	Velocità di filtrazione glomerulare; parametro della funzione renale.
GGT	Gamma-glutamyl transferasi	Enzima e biomarcatore epatobiliare.
GH	Growth hormone	Ormone della crescita o somatotropina; ormone ipofisario.
HbA1c	Emoglobina glicata	Biomarcatore del controllo glicemico medio dei mesi precedenti.
hCG	Human chorionic gonadotropin	Gonadotropina corionica umana; ormone prodotto soprattutto dalla placenta in gravidanza.
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis	Asse ipotalamo-ipofisi-surrene.
HPG	Hypothalamic-pituitary-gonadal axis	Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.
HPT	Hypothalamic-pituitary-thyroid axis	Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide.
IGF-1	Insulin-like growth factor 1	Fattore di crescita insulino-simile 1; mediatore dell'asse GH.
IL-1	Interleuchina 1	Citochina coinvolta nella risposta infiammatoria.
IL-6	Interleuchina 6	Citochina coinvolta nella risposta infiammatoria.
LAT	L-type amino acid transporter	Famiglia di trasportatori di membrana che può trasportare anche iodotironini.
LDL	Low-density lipoprotein	Lipoproteine a bassa densità, principali trasportatrici plasmatiche di colesterolo.
MCT10	Monocarboxylate transporter 10	Trasportatore di membrana che partecipa anche al trasporto degli iodotironini.
MCT8	Monocarboxylate transporter 8	Trasportatore di membrana degli ormoni tiroidei, particolarmente rilevante nel sistema nervoso centrale.
NPY/AgRP	Neuropeptide Y / agouti-related peptide	Sistema neuronale ipotalamico a prevalente azione orexigena.
NTIS	Non-thyroidal illness syndrome	Sindrome da malattia non tiroidea, con alterazioni dell'assetto tiroideo secondarie a malattia sistemica.
OATP1C1	Organic anion transporting polypeptide 1C1	Trasportatore di membrana degli ormoni tiroidei, rilevante nel sistema nervoso centrale.

Sigla	Denominazione estesa	Natura / significato
PFAS	Per- and polyfluoroalkyl substances	Sostanze per- e polifluoroalchiliche; contaminanti ambientali studiati come interferenti endocrini.
POMC/CART	Proopiomelanocortina / cocaine- and amphetamine-regulated transcript	Sistema neuronale ipotalamico a prevalente azione anoressigena.
PVN	Paraventricular nucleus	Nucleo paraventricolare dell'ipotalamo; contiene neuroni TRH.
rT3	Reverse T3	Triiodotironina inversa; metabolita inattivo derivato soprattutto da T4.
SCN	Suprachiasmatic nucleus	Nucleo soprachiasmatico; principale orologio circadiano centrale.
SNA	Sistema nervoso autonomo	Componente del sistema nervoso che regola funzioni viscerali simpatiche e parasimpatiche.
T3	Triiodotironina	Ormone tiroideo biologicamente attivo a elevata affinità per i recettori nucleari.
T4	Tiroxina / tetraiodotironina	Principale ormone secreto dalla tiroide e precursore della T3 nei tessuti.
Tg	Thyroglobulin	Tireoglobulina; glicoproteina follicolare precursore degli ormoni tiroidei e bersaglio degli anti-Tg.
THRB	Thyroid hormone receptor beta	Gene che codifica il recettore β degli ormoni tiroidei.
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha	Citochina pro-infiammatoria.
TPO	Thyroid peroxidase	Tireoperossidasi; enzima chiave della sintesi degli ormoni tiroidei e bersaglio degli anti-TPO.
TR	Thyroid hormone receptor	Famiglia dei recettori nucleari per gli ormoni tiroidei.
TR β	Thyroid hormone receptor beta	Recettore nucleare β degli ormoni tiroidei.
TRAb	TSH receptor antibodies	Anticorpi contro il recettore del TSH; comprendono forme stimolanti, bloccanti o neutrali.
TRH	Thyrotropin-releasing hormone	Ormone ipotalamico di rilascio della tireotropina.
TR α / TR α 1	Thyroid hormone receptor alpha / alpha 1	Recettore nucleare α degli ormoni tiroidei e sua principale isoforma funzionale.
TSH	Thyroid-stimulating hormone	Ormone tireostimolante o tireotropina, secreto dall'adenipofisi.
TSI	Thyroid-stimulating immunoglobulins	Immunoglobuline stimolanti la tiroide, sottogruppo funzionale dei TRAb.

Bibliografia

- Acampora L, Restolfer F, De Pierro P, Masulli M, Dentice M, Sarnelli G, Cicatiello AG. The gut-thyroid axis: physiological regulation of barrier function, microbiota, endocrine signaling and the consequences on energy metabolism. *Front Physiol.* 2026;17:1753136. doi:10.3389/fphys.2026.1753136.
- Agahi S, Amouzegar A, Honarvar M, Azizi F, Mehran L. Interrelationship between thyroid hormones and reduced renal function, a review article. *Thyroid Res.* 2024;17(1):14. doi:10.1186/s13044-024-00201-y.
- Bernal J. Thyroid hormones in brain development and function. In: Feingold KR, et al., editors. *Endotext*. MDText.com; continuously updated.
- Bianco AC, Anderson G, Forrest D, et al. American Thyroid Association Guide to investigating thyroid hormone economy and action in rodent and cell models. *Thyroid.* 2014;24(1):88-168.
- Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2012;122(9):3035-3043.
- Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, et al. Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Thyroid.* 2022;32(12):1439-1470. doi:10.1089/thy.2022.0251.
- Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390(10101):1550-1562.
- Cicatiello AG, Miro C, Sagliocchi S, Nappi A, Dentice M. Thyroid hormones and metabolic flexibility: tissue-specific control of energy homeostasis. *Front Physiol.* 2026;17:1882438. doi:10.3389/fphys.2026.1882438.
- Coperchini F, Teliti M, Greco A, Croce L, Rotondi M. Per- and polyfluoroalkyl substances as thyroid disruptors: is there evidence for multi-transgenerational effects? *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2024;19(4):307-315.
- De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2016;388(10047):906-918.
- Du X, Wu Y, Tao G, et al. Association between PFAS exposure and thyroid health: a systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ.* 2024;953:175958.
- Eom YS, Wilson JR, Bernet VJ. Links between Thyroid Disorders and Glucose Homeostasis. *Diabetes Metab J.* 2022;46(2):239-256. doi:10.4093/dmj.2022.0013.
- Fliers E, Kalsbeek A, Boelen A. Beyond the fixed setpoint of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(5):R197-R208.
- Friesema ECH, Visser WE, Visser TJ. Genetics and phenomics of thyroid hormone transport by MCT8. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;322:107-113.
- Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev.* 2008;29(7):898-938.
- Jansen J, Friesema ECH, Milici C, Visser TJ. Thyroid hormone transporters in health and disease. *Thyroid.* 2005;15(8):757-768.

- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-1751.
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-186.
- Korevaar TIM, Leung AM, Alexander EK, et al. American Thyroid Association 2026 Guidelines for Thyroid Disease in Preconception, Pregnancy, and Postpartum. *Thyroid*. 2026;36(5):481-544. doi:10.1177/10507256261445624.
- Ludgate ME, Masetti G, Soares P. The relationship between the gut microbiota and thyroid disorders. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20(9):511-525.
- Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94(2):355-382.
- Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. 2018 European Thyroid Association Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(5):225-237.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421.
- Schweizer U, Köhrle J. Function of thyroid hormone transporters in the central nervous system. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(7):3965-3973.
- Sorensen JR, Winther KH, Bonnema SJ, Godballe C, Hegedüs L. Respiratory Manifestations of Hypothyroidism: A Systematic Review. *Thyroid*. 2016;26(11):1519-1527. doi:10.1089/thy.2015.0642.
- Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchała M. Anemia in thyroid diseases. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(5):352-360. doi:10.20452/pamw.3985.
- Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301-316.
- Van der Spek AH, Fliers E, Boelen A. The classic pathways of thyroid hormone metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;458:29-38.
- Van Opstal AM. Glucose and fat sensing in the human hypothalamus. *Handb Clin Neurol*. 2021;181:323-335.
- Visser WE, Friesema ECH, Jansen J, Visser TJ. Thyroid hormone transport in and out of cells. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(2):50-56.
- Wiersinga WM. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):164-174.
- Xu GM, Hu MX, Li SY, Ran X, Zhang H, Ding XF. Thyroid disorders and gastrointestinal dysmotility: an old association. *Front Physiol*. 2024;15:1389113. doi:10.3389/fphys.2024.1389113.
- Yorke E. Co-Morbid Hypothyroidism and Liver Dysfunction: A Review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2024;17:11795514241231533. doi:10.1177/11795514241231533.

Zhu X, Zhang C, Feng S, He R, Zhang S. Intestinal microbiota regulates the gut-thyroid axis: the new dawn of improving Hashimoto thyroiditis. Clin Exp Med. 2024;24(1):39.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia e biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.1 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.