

Elena Sabini, Agnese Biagini, Eleonora Molinaro

Unità Operativa di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Disfunzione tiroidea e attività fisica: implicazioni cliniche e terapeutiche

Riassunto

Le disfunzioni tiroidee e, in particolare, l'ipotiroidismo sono malattie complesse caratterizzate da segni e sintomi che possono aver un impatto notevolmente negativo sulla qualità della vita e sulla performance in corso di attività fisica. L'intolleranza all'esercizio fisico in condizioni di ipotiroidismo non trattato è multifattoriale e dipende dall'insieme di limitazioni funzionali dei diversi apparati. Gli ormoni tiroidei preservando le funzioni cardiovascolari, respiratorie e muscolari a riposo e durante l'esercizio rappresentano il fattore limitante per la tolleranza all'esercizio in condizioni di ipotiroidismo. Un'adeguata terapia ormonale sostitutiva in condizioni di ipotiroidismo, oltre a migliorare la qualità della vita concorre a garantire buoni risultati sportivi durante l'attività fisica. Tuttavia, l'intolleranza all'esercizio nei pazienti con ipotiroidismo conclamato e, in misura minore, in pazienti con ipotiroidismo subclinico, non è sempre reversibile in seguito ad una adeguata terapia ormonale sostitutiva. Infatti, in tali pazienti si assiste ad una minor tolleranza all'attività fisica che porta a sua volta ad una minor attività fisica praticata con conseguente peggioramento della qualità della vita in tali pazienti in quanto viene meno il beneficio psico-fisico di cui si giovano i soggetti che praticano un'attività fisica regolare. In generale uno stile di vita attivo basato su una regolare attività fisica di tipo aerobio è raccomandata in tutti i soggetti ed in particolare in pazienti con ipotiroidismo in quanto in grado di migliorare la qualità della vita indipendentemente dalla condizione di ipotiroidismo.

Parole chiave: tiroide – attività fisica – ormoni tiroidei

Abstract

Thyroid dysfunctions and, in particular, hypothyroidism are complex diseases characterized by signs and symptoms that may have a significant negative impact on quality of life and performance in the course of physical activity. The exercise intolerance in conditions of untreated hypothyroidism is multifactorial and is dependent on the functional limitations of the various system organ class. Thyroid hormones preserving the functions of cardiovascular, respiratory and muscle systems during relaxation and during exercise and they are responsible for the limitation of exercise tolerance in conditions of hypothyroidism.

Adequate hormone replacement therapy in conditions of hypothyroidism, in addition to improving the quality of life, helps to achieve good results during physical activity. However, exercise intolerance in patients with overt hypothyroidism and in patients with subclinical hypothyroidism, is not always reversible following an appropriate hormone replacement therapy.

In fact, in these patients there is a loss of tolerance to physical activity, consequently they perform a lower physical activity resulting deterioration in the quality of life. These patients do not enjoy the psychophysical benefits who instead are available to individuals who practice regular physical activity. In general an active lifestyle based on regular physical activity of aerobic type is recommended in all subjects, in particular in patients with hypothyroidism as it can improve the quality of life regardless of the condition of hypothyroidism

Key words: thyroid - physical activity - hypothyroidism

Introduzione

La tiroide è una ghiandola endocrina, situata nella regione anteriore del collo che, attraverso la sintesi e la secrezione in circolo di 2 ormoni, la triiodotironina (T3) e la tiroxina (T4), ricopre un ruolo fisiologico estremamente importante: influenza direttamente lo sviluppo scheletrico e cerebrale, partecipa alla regolazione del metabolismo corporeo e allo sviluppo di pelle, apparato pilifero e organi genitali.

Gli ormoni tiroidei vengono prodotti dalle cellule follicolari della tiroide in risposta all'ormone ipofisario TSH, la cui produzione è a sua volta regolata dall'ormone ipotalamico TRH. La secrezione di ormoni tiroidei è pulsatile e segue un ritmo circadiano; i livelli più alti di T3 e T4 si raggiungono durante la notte e le prime ore del mattino, mentre i livelli più bassi si rilevano tra le 12 e le 21.

Azione degli ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei nel feto e nel lattante sono indispensabili per il normale accrescimento e per la maturazione dei vari apparati, mentre nell'adulto condizionano la funzione di ogni organo e tessuto attraverso un aumento generalizzato dei processi metabolici.

In particolare gli ormoni tiroidei:

- regolano direttamente il metabolismo basale attraverso l'aumento del consumo di ossigeno a riposo, della produzione di calore e della spesa energetica (per effetto dell'aumento del metabolismo ossidativo mitocondriale e degli enzimi respiratori). Infatti, in condizioni normali, il consumo di O_2 è di circa 250 ml/min, in condizioni di ipotiroidismo scende a 150 ml/min e sale a 400 ml/min in condizioni di ipertiroidismo;
- favoriscono la glicogenolisi e la gluconeogenesi (attraverso un aumento della produzione epatica di glucosio e della sintesi degli enzimi coinvolti nella sua ossidazione);
- stimolano sia la lipolisi (utilizzo di grasso a scopo energetico), sia la lipogenesi (sintesi di tessuto adiposo), con effetto prevalente sulla lipolisi e, quindi, conseguente aumento della disponibilità di acidi grassi, la cui ossidazione genera ATP, utilizzato per la termogenesi;
- aumentano la sintesi proteica ed hanno pertanto un effetto trofico sul muscolo;
- regolano lo sviluppo e la differenziazione del sistema nervoso centrale durante la vita fetale e nelle prime settimane di vita;
- aumentano la contrattilità miocardica (effetto inotropo positivo), la frequenza cardiaca (effetto cronotropo positivo) e il ritorno venoso al cuore; sono quindi essenziali per la funzionalità cardiaca;
- hanno un ruolo determinante nello sviluppo scheletrico, infatti: stimolano l'ossificazione endocondrale, la crescita lineare e la maturazione dei centri epifisari, favoriscono la maturazione e l'attività dei condrociti nella cartilagine della lamina di accrescimento, nell'adulto, accelerano il rimodellamento osseo con effetto prevalente sul riassorbimento.

Gli ormoni tiroidei hanno, inoltre, altri svariati effetti metabolici: aumentano la motilità intestinale; favoriscono l'assorbimento della cianocobalamina (vit. B12) e del ferro; aumentano la sintesi di eritropoietina, il flusso renale e la filtrazione glomerulare; stimolano la produzione endogena di altri ormoni (GH); hanno ruolo permissivo sulle funzioni riproduttive e regolano il trofismo di cute e annessi.

Una disfunzione della ghiandola tiroide si traduce in due sindromi cliniche ben definite:

- *l'ipotiroidismo*: sindrome clinica conseguente a un deficit degli ormoni tiroidei a livello tissutale che comporta una riduzione generalizzata di tutti i processi metabolici dell'organismo;
- *l'ipertiroidismo*: condizione morbosa conseguente all'aumento delle concentrazioni sieriche delle frazioni libere degli ormoni tiroidei che determina un aumento generalizzato dei processi metabolici.

Effetti degli ormoni tiroidei sull'apparato osteo-muscolare

Azione degli ormoni tiroidei a livello muscolare

Gli ormoni tiroidei controllano la produzione di energia e numerosi aspetti della fisiologia dell'unità neuromuscolare attraverso la modulazione della sintesi proteina contrattile e la regolazione flussi ionici transmembrana. In particolare:

- regolano la sintesi delle catene pesanti di miosina (attraverso l'aumento dell'isoenzima alfa e la riduzione dell'isoenzima beta con conseguente prevalenza delle fibre di tipo II, a elevata attività ATP-asi ed efficienza contrattile);
- aumentano la Ca-ATPasi (potenziamento dell'uptake del calcio nel reticolo sarco-plasmatico con aumento della contrattilità);
- aumentano la Na/K-ATPasi (aumento dell'efflusso cellulare di sodio con potenziamento della contrazione e aumento del consumo di O_2 e della termogenesi).

In generale gli effetti delle disfunzioni tiroidee sull'apparato osteo-muscolare, si traducono in una ridotta tolleranza allo sforzo. Nell'ipotiroidismo ciò è dovuto a una ridotta riserva cardio-vascolare (riduzione VO_2 max, riduzione gittata cardiaca, aumento del lattato), a una ridotta riserva polmonare, a una alterata distribuzione del flusso sanguigno e a una riduzione della capacità di ossidazione dei substrati. I meccanismi alla base della ridotta efficienza muscolare sono riconducibili all'aumento delle fibre lente (tipo I); all'alterata funzione ossidativa mitocondriale con conseguente riduzione di ATP e di fosfocreatina; alla diminuzione del pH intracellulare e al precoce esaurimento di glicogeno. Nell'ipertiroidismo, invece, la ridotta tolleranza allo sforzo dipende da un aumento della velocità di flusso sanguigno e dell'output cardiaco a riposo; da una diminuzione dell'efficienza di utilizzo di O_2 , della soglia anaerobica, della riserva

contrattile e della capacità di lavoro. Tali effetti sono la conseguenza di un aumento della frequenza e della gettata cardiaca. Questi effetti metabolici si traducono clinicamente in un quadro di debolezza, astenia, dispnea da sforzo e intolleranza all'esercizio fisico nei pazienti ipotiroidei. Nei pazienti ipertiroidei, invece, l'attività fisica porta a manifestazioni quali: tachicardia a riposo, ridotta tolleranza allo sforzo, debolezza muscolare (specialmente dei muscoli prossimali ed estensori), riduzione delle masse muscolari.

Effetti dell'esercizio fisico sulla funzione tiroidea

L'esercizio fisico oltre a determinare una serie di effetti benefici sul sistema cardiovascolare, influenza anche un'ampia gamma di funzioni endocrine e metaboliche. A causa della nota influenza degli ormoni tiroidei sul sistema cardiovascolare, vari studi sono stati condotti per esaminare le variazioni della funzione tiroidea e di altre ghiandole endocrine durante l'esercizio fisico. La mancanza di coerenza di questi studi risiede in diversi aspetti: ampia varietà della tipologia di esercizio fisico messo in relazione alla funzione tiroidea, variabilità individuale e non omogeneità delle condizioni di funzione tiroidea iniziale.

In particolare Smallridge et al. hanno presentato uno studio in cui venivano valutate tre condizioni diverse di esercizio (sedentari, corridori amatoriali e maratoneti); in tali categorie non venivano rilevate sostanziali differenze della funzione tiroidea in condizioni basali e dopo stimolo con TRH (TRH test). L'unica differenza significativa riguardava, infatti, i livelli basali di prolattina dosati nell'immediato post-esercizio e dopo un'ora dal termine dell'esercizio che risultavano più bassi nei soggetti sedentari rispetto a coloro che effettuavano un'attività

fisica regolare, mentre non si erano riscontrate differenze significative tra corridori amatoriali e agonisti, anche il picco della prolattina dopo stimolo con TRH risultava più elevato in questo secondo gruppo. Da questo studio emergerebbe che, mentre gli effetti dell'attività fisica sugli ormoni tiroidei sono trascurabili, l'esercizio fisico avrebbe, tuttavia, un'azione su altri ormoni, in particolare, sulla prolattina i cui valori sono modificati dall'attività fisica, senza una modulazione dovuta all'intensità dell'attività fisica. Alcuni autori hanno, infatti, ipotizzato che l'iperprolattinemia intermittente prodotta dall'esercizio fisico può giocare un ruolo nell'amenorrea che spesso si riscontra nelle atlete giovani ¹.

Anche secondo altri autori l'esercizio fisico di breve durata sembrerebbe esercitare solo modeste influenze sull'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide: è stato, infatti, dimostrato che bassi carichi di lavoro non determinano variazioni del TSH né durante l'esercizio né durante le 24 ore successive ²; mentre, in caso di esercizio sub-massimale di lunga durata, altri studi dimostrano un continuo innalzamento dei livelli di TSH sia durante che nei 15 minuti dopo l'esercizio.

Il consistente aumento di TSH, registrabile dopo stress fisico prolungato, è molto probabilmente dovuto al minore livello periferico degli ormoni tiroidei, molto utilizzati a livello tissutale, con conseguente stimolazione (attraverso le vie fisiologiche di feedback) della sintesi di TRH a livello ipotalamico e di conseguenza di TSH a livello ipofisario. Ciò è stato dimostrato in uno studio condotto in Norvegia in cui sono stati evidenziati elevati livelli plasmatici di T3, T4, TSH e della proteina che lega gli ormoni tiroidei (TBG), in atleti che praticavano sci di fondo subito dopo una prestazione: i livelli plasmatici di T3, T4 e TSH ritornavano entro i limiti iniziali solo dopo vari giorni dalla fine della sessione di esercizio ².

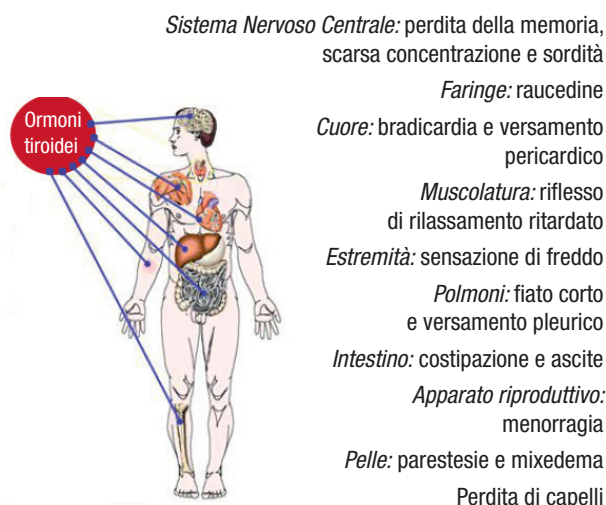
Pertanto, mentre un'intensa ma breve attività fisica non è in grado di determinare modificazioni significative dei livelli plasmatici degli ormoni tiroidei, prolungate sedute di allenamento portano a un marcato aumento dei livelli di T3 e T4 come conseguenza dell'azione del feedback positivo sull'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide.

L'attività fisica protratta è dunque in grado di influenzare l'attività biosintetica della tiroide e di far aumentare i livelli di T3 e T4 senza però creare gli effetti tossici che avvengono in caso di ipertiroidismo.

Alcuni studi, tuttavia, hanno, dimostrato una riduzione della T3 circolante, probabilmente come conseguenza dell'aumentata conversione periferica in reverse T3 ³.

Inoltre va considerato che l'attività fisica, pur non condizionando direttamente l'attività tiroidea, modificando lo stato nutrizionale, condiziona indirettamente la sintesi e la produzione di ormoni tiroidei. Infatti la funzionalità tiroidea, regolando il metabolismo energetico, risente moltissimo dello stato nutrizionale: la sua attività si riduce in condizioni di bilancio energetico negativo, come durante il digiuno, in cui cala la produzione di ormoni tiroidei e la sensibilità dei tessuti nei confronti di tali ormoni, ciò co-

Segni e sintomi dell'ipotiroidismo



stituisce un meccanismo di difesa che consente di ridurre il metabolismo tissutale al fine di limitare il consumo energetico. Infatti secondo Uribe et al. ⁴ l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide si riduce in condizioni di bilancio energetico negativo ma l'effetto dell'esercizio cronico sull'asse è controverso e non noto a livello ipotalamico.

Ipotiroidismo e attività fisica

L'ipotiroidismo è una malattia complessa caratterizzata da segni e sintomi che possono aver un impatto notevolmente negativo sulla qualità della vita ⁵ e sulla performance in corso di attività fisica. L'esercizio fisico, infatti, richiede il funzionamento coordinato di cuore, polmoni, circolazione periferica e muscoli. Gli ormoni tiroidei preservando le funzioni cardiovascolari, respiratorie e muscolari a riposo e durante l'esercizio ⁶ rappresentano il fattore limitante per la tolleranza all'esercizio in condizioni di ipotiroidismo. In generale, un'adeguata terapia sostitutiva in condizioni di ipotiroidismo, oltre a migliorare la qualità della vita concorre a garantire buoni risultati sportivi durante l'attività fisica. Tuttavia, un numero significativo di pazienti continua a sperimentare una ridotta prestazione fisica anche durante un'adeguata terapia ormonale sostitutiva ³; non esistono, però, studi clinici randomizzati che abbiano valutato la ridotta tolleranza all'esercizio nei pazienti ipotiroidici adeguatamente trattati con Levo-tiroxina.

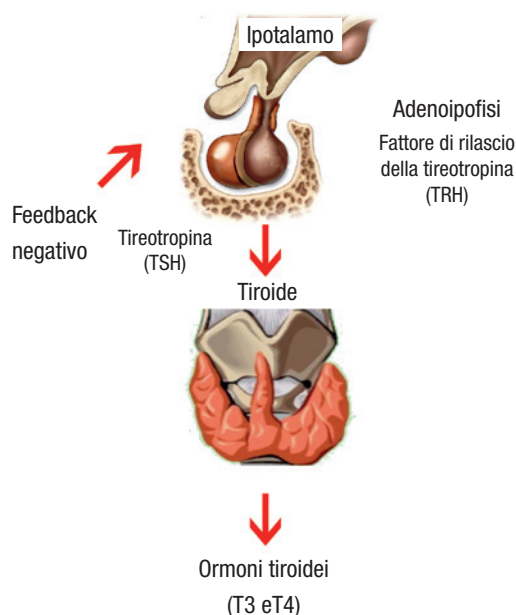
In una recente revisione della letteratura ³ è stato dimostrato che l'intolleranza all'esercizio fisico in condizioni di ipotiroidismo non trattato è multifattoriale e dipende dall'insieme di limitazioni funzionali dei diversi apparati (cardiovascolare, cardiopolmonare, polmo-

nare, muscolo-scheletrico, neuromuscolare). Inoltre, l'intolleranza all'esercizio nei pazienti con ipotiroidismo conclamato e, in misura minore, in pazienti con ipotiroidismo subclinico, non è sempre reversibile in seguito ad una adeguata terapia ormonale sostitutiva ⁷. Da questa analisi è emerso che la condizione di ipotiroidismo può portare a significativi effetti negativi sul benessere fisico sia nei pazienti non trattati che in quelli adeguatamente trattati con Levo-tiroxina, rendendoli più intolleranti all'esercizio fisico rispetto ai soggetti sani. Secondo questa revisione, esistono dati contraddittori sugli effetti dell'attività fisica in pazienti con ipotiroidismo primario, ciò che emerge è che l'ipotiroidismo si associa a una peggiore qualità della vita e di conseguenza a un benessere fisico inferiore, sia in pazienti trattati che in quelli non adeguatamente trattati con Levo-tiroxina. In particolare questi pazienti presentano una minore tolleranza all'esercizio che, in un circolo vizioso porta a praticare meno attività fisica con la perdita del beneficio che invece si osserva in tutti coloro che praticano esercizio fisico regolare. In generale uno stile di vita attivo basato su una regolare attività fisica di tipo aerobico è raccomandato in tutti i soggetti anche in pazienti con ipotiroidismo che comunque traggono giovamento da una attività fisica regolare. Le potenziali limitazioni fisiche che si osservano nei pazienti ipotiroidici e in quelli trattati con terapia sostitutiva non rappresentano un impedimento a una attività fisica regolare. È importante che endocrinologi e medici dello sport collaborino per limitare gli effetti negativi della disfunzione tiroidea, senza escludere dall'attività fisica regolare questi soggetti, promuovendo uno stile di vita attivo con tutti i vantaggi che ne conseguono.

Conclusioni

L'attività fisica regolare si è dimostrata come uno dei principali fattori capace di ridurre la mortalità e le comorbidità cardiovascolari. Limitate sessioni di esercizio fisico su base regolare rappresentano la migliore terapia non farmacologica per prevenire e ridurre le complicanze delle malattie cardiovascolari. I soggetti con disfunzione tiroidea rappresentano un sottogruppo particolare che nonostante le limitazioni note (astenia, facile affaticamento etc.) traggono beneficio in termini di qualità di vita e di benessere psico-fisico da una attività fisica regolare. Messaggi importanti: rassicurare i pazienti che non esistono controindicazioni ad una regolare attività fisica a fronte di una minore performance rispetto ai soggetti con funzione normale; coinvolgere i medici dello sport nelle decisioni terapeutiche; promuovere l'attività fisica come si farebbe in soggetti senza disfunzione tiroidea. Esistono, tuttavia, ancora larghe falle nella conoscenza dei meccanismi metabolici dei soggetti con disfunzione tiroidea che fanno esercizio fisico. La ricerca in questo settore deve offrire risposte attraverso studi controllati che mettano in relazione performance fisica e stato ormonale tiroideo.

Sistema endocrino tiroideo



Bibliografia

- ¹ Smallridge RC, Goldman MH, Raines K, et al. *Rest and exercise left ventricular ejection fraction before and after therapy in young adults with hyperthyroidism and hypothyroidism*. Am J Cardiol 1987;60:929-31.
- ² Refsum HE, Stromme SB. *Serum thyroxine, triiodothyronine and thyroid stimulating hormone after prolonged heavy exercise*. Scand J Clin Lab Invest 1979;39:455-9.
- ³ Lankhaar JA, de Vries WR, Jansens JA, et al. *Impact of overt and subclinical hypothyroidism on exercise tolerance: a systematic review*. Res Q Exerc Sport 2014;85:365-89.
- ⁴ Uribe RM, Jaimes-Hoy L, et al., *Voluntary exercise adapts the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in male rats*. Endocrinology 2014;155:2020-30.
- ⁵ McMillan CV, Bradley C, Woodcock A, et al. *Design of new questionnaires to measure quality of life and treatment satisfaction in hypothyroidism*. Thyroid 2004;14:916-25.
- ⁶ Mainenti, MR, Vigario PS, Teixwira PF, et al. *Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism*. J Endocrinol Invest 2009;32:470-3.
- ⁷ Biondi B, Cooper DS. *The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction*. Endocr Rev 2008;29:76-131.

CORRISPONDENZA

Eleonora Molinaro
elemoli@hotmail.com