

La tiroide in relazione al microbiota e alle malattie della pelle



Dott.ssa Ada Spina
Specialista Endocrinologa

La tiroide: cos'è e cosa fa

- Stabilisce il ritmo metabolico dell'organismo, cioè regola il livello di spreco o di risparmio energetico a parità di introito calorico
- Lavora alle dipendenze dell'asse ipotalamo-ipofisario tramite lo stimolo secretorio di TRH (ipotalamico) e TSH (ipofisario)
- Modifica il tasso di trasformazione dell'energia chimica contenuta nel cibo

Gli ormoni tiroidei (T3, T4) svolgono un ruolo critico sul DIFFERENZIAMENTO CELLULARE durante lo sviluppo e contribuiscono al mantenimento dell'OMEOSTASI METABOLICA durante la vita adulta

Non vi è cellula, tessuto o sistema che si sottragga all'influenza degli ormoni tiroidei e che, pertanto, non risenta delle conseguenze della ipo- o della iper-secrezione di questi con il conseguente coinvolgimento di tutti i processi metabolici

Effetti degli O.Tiroidei su cute e annessi

- Si correlano con i livelli circolanti di T₃ pur essendo ritenuti finora assenti i recettori sulla cute
- Stimolano il consumo di O₂ e la sintesi proteica
- Regolano la divisione, la differenziazione e il ricambio cellulare
- Presiedono all'attività dei follicoli piliferi
- Presiedono ai meccanismi di riparazione della cute

Pelle, unghie e capelli sono tra le prime parti del corpo ad essere interessate dalle disfunzioni tiroidee



Ipotiroidismo e cute

- Cute fredda, secca, pallida
- Mixedema
- Capelli opachi, secchi e fragili
- Lentezza alla cicatrizzazione delle ferite

Facies amimica, mixedema,
palpebre semichiuse, cute secca
e traslucida, macroglossia

IPOTIROIDISMO: prima e dopo terapia sostitutiva



Facies amimica!

Eccesso di mucopolisaccaridi e di fluidi nel derma (ac ialuronico e condroitinsolfato). La ridotta degradazione dell'ac. Ialuronico supera la ridotta sintesi dello stesso



MIXEDEMA

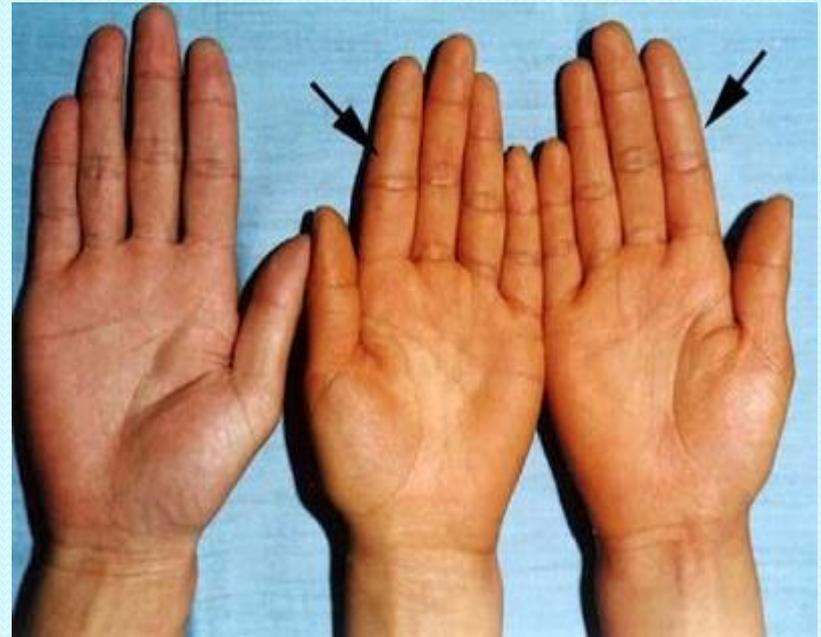


L'accumulo di mucopolisaccaridi è presente anche nell'orofaringe, corde vocali e organi interni



Xerosi cutanea che può
a volte sembrare una
ittiosi acquisita

Accumulo del carotene
nello strato corneo per
deficit di conversione del
betacarotene in vit A



Capelli secchi, opachi, fragili
Arresto precoce della fase anagen
Perdita anche di barba,
sopracciglia, peli terminali pubici



Topical triiodothyronine stimulates epidermal proliferation, dermal thickening, and hair growth in mice and rats. Safer JD, Fraser LM, Ray S, Holick MF *Thyroid*. 2001 Aug; 11(8):717-24.

La tiroxina stimola la fase anagen (1-2) e riduce la fase telogen dei capelli

Nell'ipotiroidismo, diminuisce la produzione epatica di SHBG, diminuisce l'affinità per il testosterone



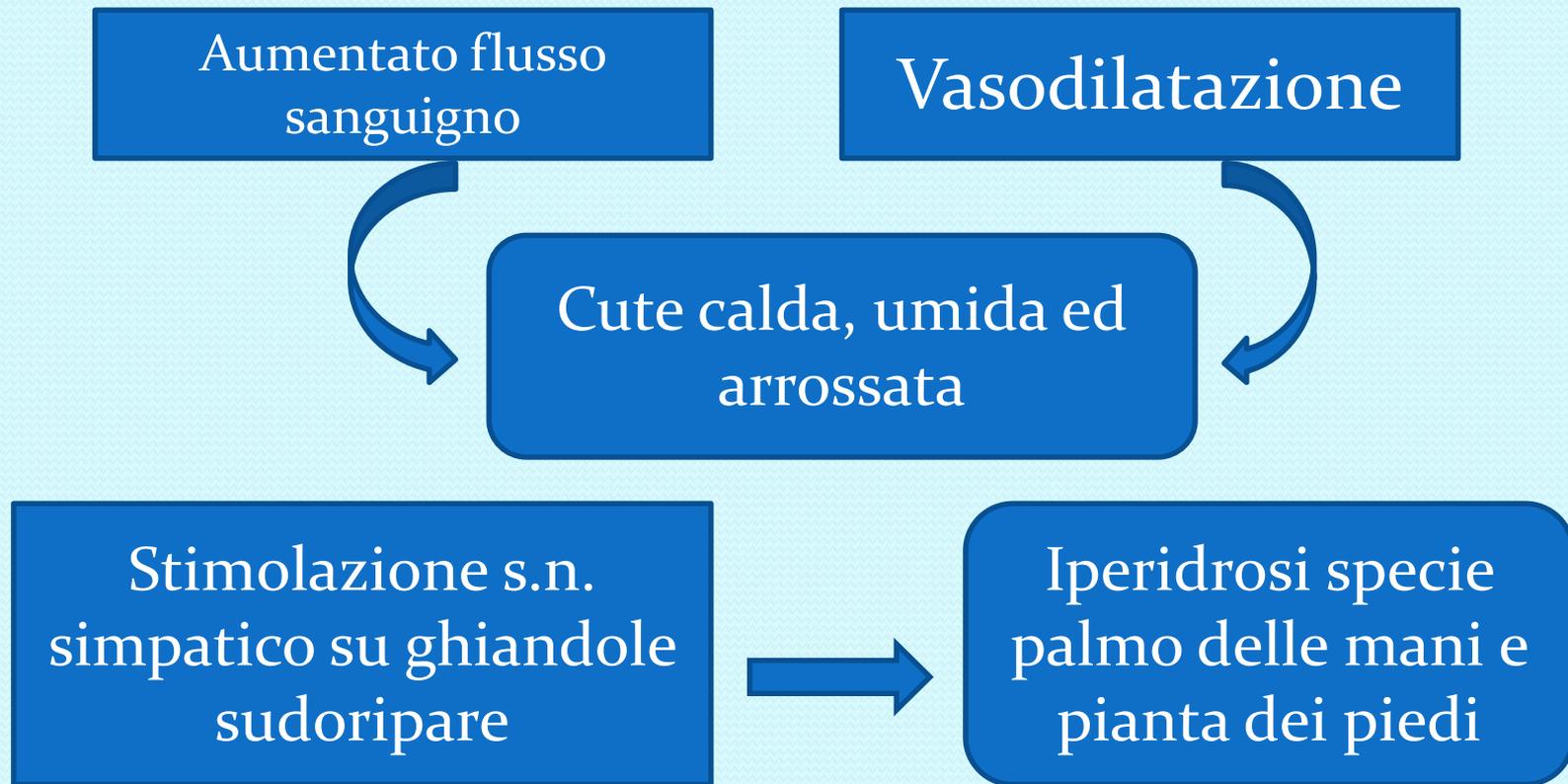
Aumenta la quantità di DHT in circolo con il noto effetto androgenico del defluvium ed ipertricosi

Possibile uso topico della T₃ sul telogen defluvium

Follicolite da Candida

- Ipotesi: le ghiandole sebacee degli ipotiroidei secernono meno sebo rispetto agli eutiroidei
- I follicolo piliferi possono sviluppare una flora con minor organismi lipofili che sono sostituiti da Candida
- *Dermatoendocrinol. 2011 Jul-Sep; 3(3): 211–215. Published online 2011 Jul 1. doi: Thyroid hormone action on skin Joshua D Safercorresponding author*

Iperteroidismo ed alterazioni cutanee





Diffusa perdita di capelli (20-40% dei casi) fino all'alopecia areata. Capello soffice e grigio



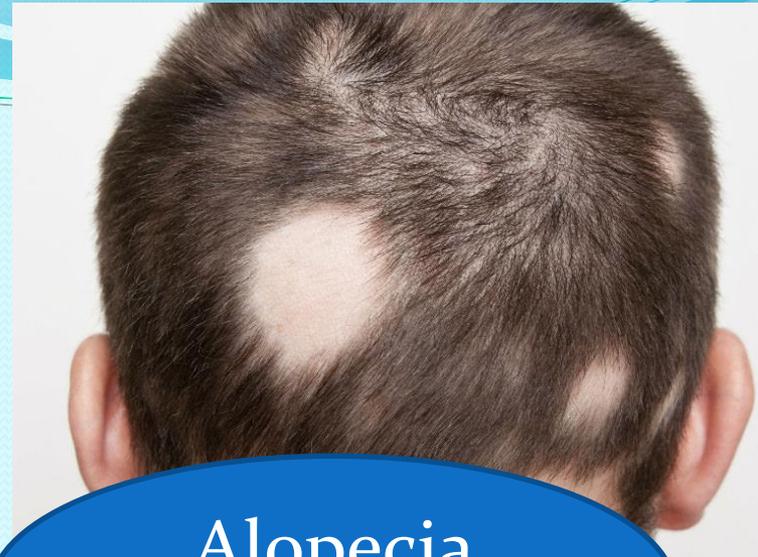
Strie longitudinali e appiattimento della superficie

Disfunzioni tiroidee e patologie cutanee autoimmuni

- Vitiligine
- Alopecia areata
- Pemfigo
- Dermatomiosite



Vitiligine



Alopecia
areata

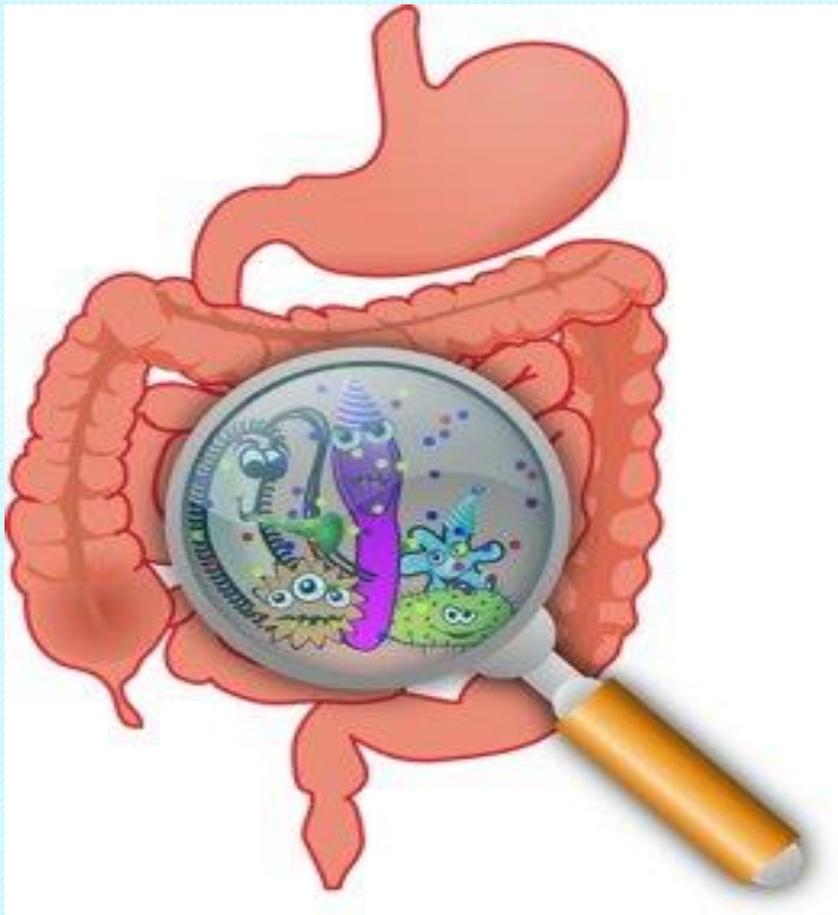


Dermatomiosite



Pemfigoide

Relazione microbiota-tiroide



Relazione tra microbiota e Tiroide

- Nei primi del '900 flora intestinale povera=funzione tiroidea deficitaria
- Ratti senza microbiota avevano tiroidi più piccole rispetto ai controlli (1972)
- Ipertiroidismo associato a + enterococchi e – lattobacilli e bifidobatteri (2014)

Relazione intestino-tiroide

- Evidenze della relazione bidirezionale tra intestino e tiroide
- se l'intestino è infiammato si compromette l'assorbimento di nutrienti di vitale importanza per la tiroide, come lo iodio e il selenio.
- Virili C, Centanni M. **Does microbiota composition affect thyroid homeostasis?** Endocrine 2015; 49(3):583-7.
- Mori K *et al.* **Does the gut microbiota trigger Hashimoto's Thyroiditis?** Discov Med 2012; 14(78):321-6.

Microbiota e tiroide

- *Molecular and Cellular Endocrinology*, april 2017. Marco Centanni e Camilla Virili

Ruolo controverso dell'assorbimento dello iodio in base alla composizione del microbiota.

Ruolo più chiaro sul rapporto fra microbioma intestinale e **selenio**: assorbito principalmente nel duodeno e nel cieco, l'elemento è presente a concentrazioni sensibilmente più alte nella tiroide rispetto al resto dell'organismo. Il selenio non assorbito nell'intestino tenue viene metabolizzato dai batteri residenti nel colon, e uno studio recente mostra che una dieta arricchita di selenio è in grado di aumentare la biodiversità del microbioma intestinale.

Microbiota e tiroide

- Confermata la presenza e l'attività **delle deiodinasi a livello intestinale**, enzimi implicati nel processo di recupero di iodio a livello intestinale e della conversione della T₄ in T₃.
- Un microbiota alterato e la presenza di patologie gastro intestinali possono pregiudicare l'efficacia delle terapie per la tiroidite, a base di levotiroxina, rendendole meno efficaci.

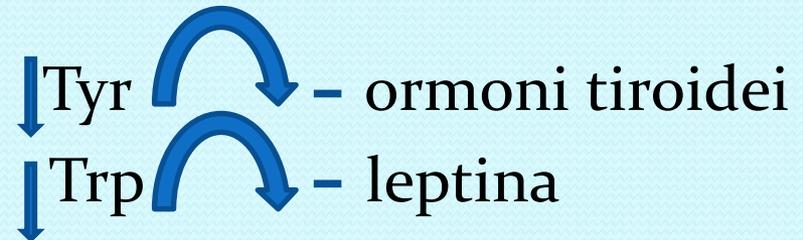
Disbiosi e tiroide

Eubiosi

- Trp → Serotonina
- Tyr → NA, A, DA
- Ist → Istamina

Disbiosi

- Trp → Indolo, scatolo
- Tyr → Tiramina



Tiroidite di Graves e disbiosi

- *Shor et al , 2012*

Presenza Ab anti gliadina, transglutaminasi e ASCA (antiSaccaromyces cerevisiae) prevalenti nel GD

Gut microbe analysis between hyperthyroid and healthy individual (Current Microbiol 2014, Nov 69)

Riduzione livelli di Bifidobacterium e Lactobacillus e aumento di Enterococchi nel gruppo ipertiroideo

Disbiosi intestinale e tiroiditi autoimmuni

Modificando il microbiota intestinale di un paziente che soffre di malattia autoimmune non intestinale potrebbe essere possibile migliorare l'esito di tale malattia. La disbiosi intestinale indotta da fattori esterni come dieta, infezioni o uso eccessivo di antibiotici porta a una risposta infiammatoria che influenza l'esito di diverse malattie autoimmuni come la malattia di Grave, la tiroidite di Hashimoto, la sclerosi multipla, il lupus SLE e il diabete di tipo 1 (Intestinal microbiota influences non intestinal related autoimmune diseases. *Frontiers in Microbiology* 12/03/2018)

Disbiosi e tiroiditi autoimmuni

- Blautia, Roseburia, Ruminococcus, Dorea erano aumentati nei pazienti con HT, i livelli di Fecalibacterium, Bacteroides, Provetella erano ridotti
- (Alteration of the gut microbiota in Hashimoto's Thyroiditis patients : Thyroid 2018 feb 28: 176-186)

Dieta, microbiota e flogosi sistemica

- La dieta influenza la composizione del microbiota intestinale (Conlon e Bird 2014; Sonnenburg e Backed, 2016)
- Butirrato, propionato e acetato modulano sistema immune e controllano l'infiammazione (Maslowski et al. 2009; Arpaia et al, 2013)
- Alterazioni delle specie microbiche influenzano equilibrio delle cellule Treg e Th17 nell'intestino
- Modifica del microbiota di paz con mal autoimmune non intestinale, migliora esito della malattia attraverso una risposta antinfiammatoria

Acidi grassi a catena corta

- La quantità e la varietà degli SCAF varia a seconda del substrato da fermentare che a sua volta determina variazioni nella composizione del microbiota
- Principali SCAF: acido butirrico, acido propionico, acido acetico, acido valerico
 - L'amido resistente (legumi, cereali, castagne, banane) incrementa la produzione di butirrato
 - L'arabinoxilano (frumento, orzo, segale, mais, riso, avena) incrementa la produzione di propionato
 - La fermentazione dei FOS (fibre contenute in cicoria, topinambur, banane, miele, segale cipolla) favorisce la moltiplicazione dei bifidobatteri e quindi della riduzione dei fenomeni putrefattivi

Ruolo degli scfa sul sistema immunitario

- **Butirrato, propionato ed acetato modulano il sistema immunitario controllando l'infiammazione e promuovendo un'azione antinfiammatoria (Maslowski et al, 2009; Arpaia et al. 2013)**
- **Modifiche del microbiota influenzano l'equilibrio delle cellule Treg e Th17 nell'intestino**
- ***Corollario: modificando la dieta migliora il microbiota e si promuove una risposta antinfiammatoria del paziente con patologie autoimmuni***

SCFA: ac butirrico, acetico, propionico

- **Ac butirrico**: prodotto finale della fermentazione delle fibra ad opera di alcuni ceppi batterici intestinali

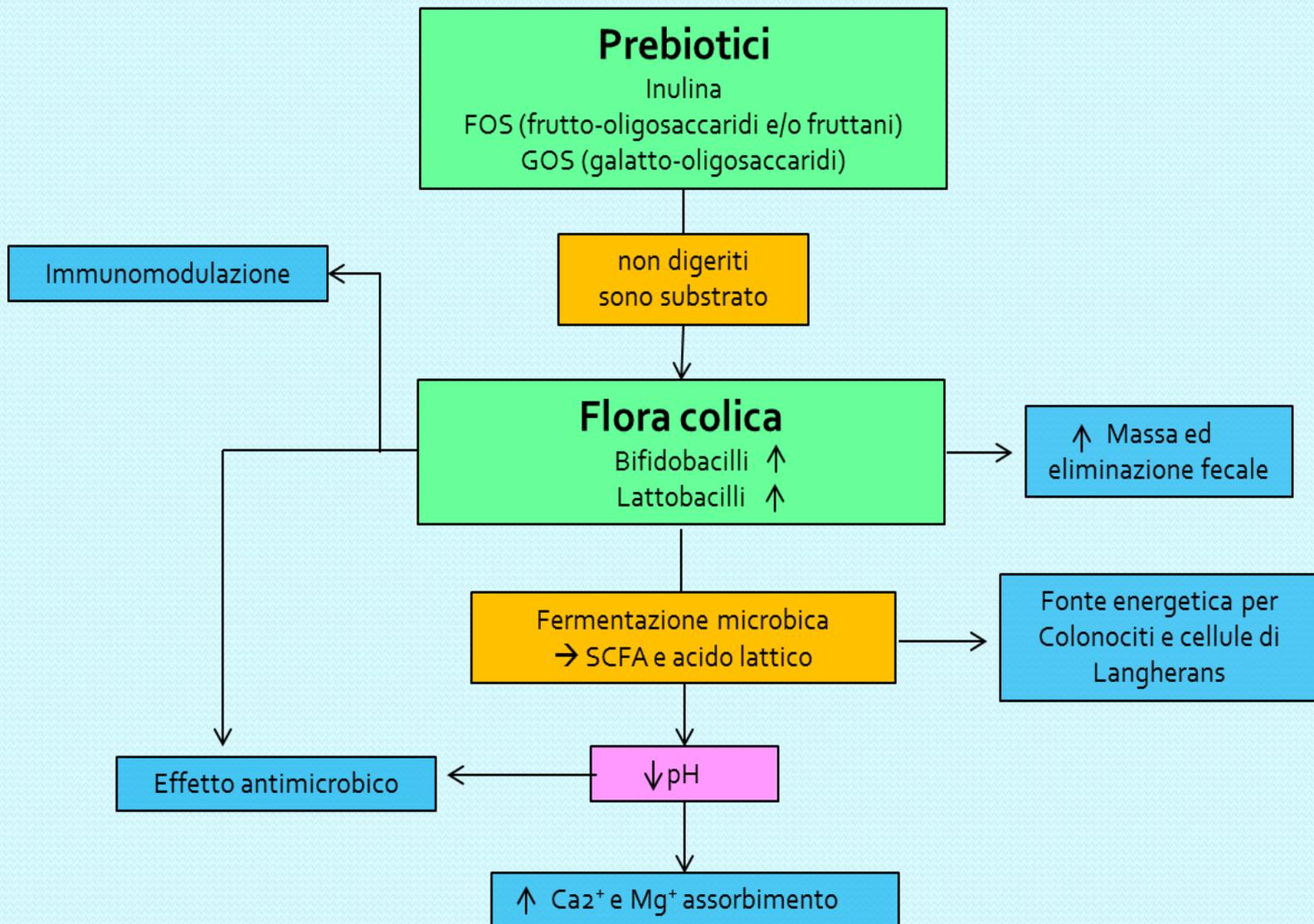
1) Controlla la maturazione delle cellule dendritiche umane Controllori del sistema immune, processo fondamentale nell'omeostasi immunitaria

2) Regola le cellule T

3) Inibisce le interazioni infiammatorie adipociti-macrofagi

Ac. Acetico; regola la chemiotassi dei neutrofili e lo stress ossidativo

Ac propionico: riduce la potenza infiammatoria del tessuto adiposo



Infiemmazione sistemica

- La maggiore o minor capacità di generare infiammazione sistemica non dipende solo dalla quantità di cibo assunto ma anche dal fatto se quel cibo sia o non sia un alimento naturale per l'uomo. Zuccheri, farine raffinate e grassi idrogenati hanno un elevato potere infiammante.

Leaky Gut Progression



Stress



Toxins



Food Particles



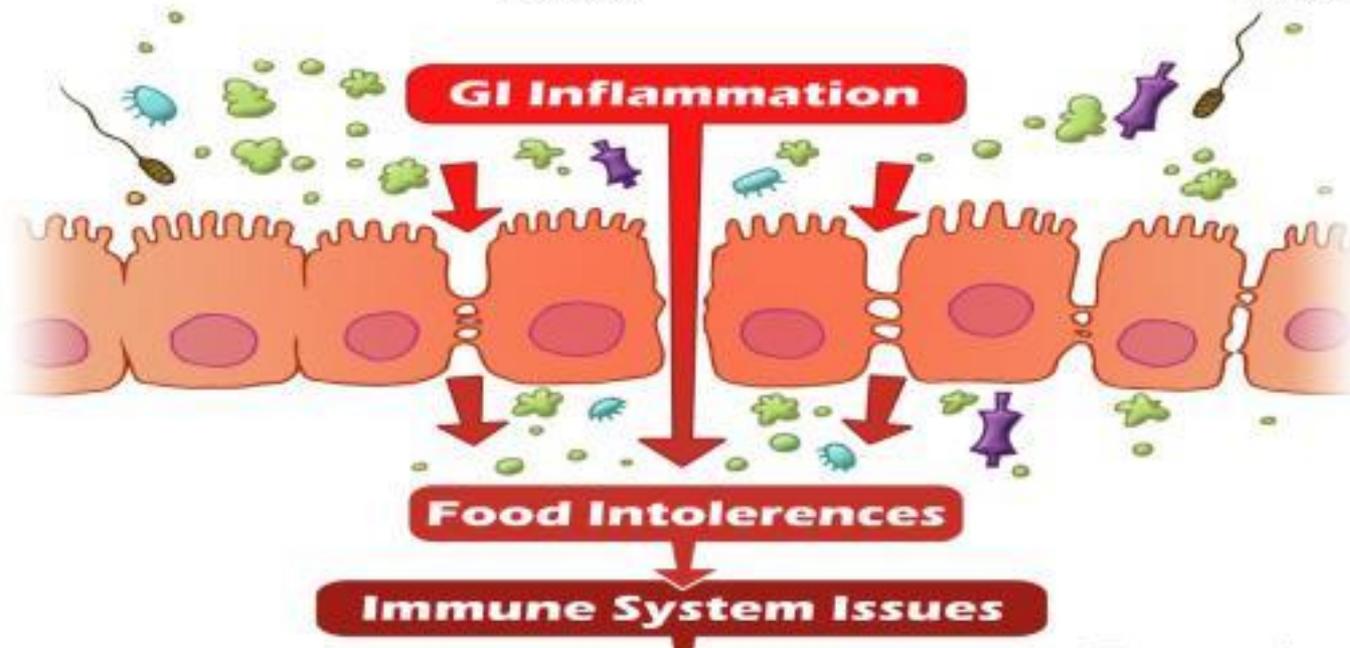
Drugs



Pathogens



Organ Malfunction



Cause di permeabilità intestinale

- Glutine
- Steroidi
- Antibiotici
- PPI
- Mercurio, pesticidi, PBA della plastica
- Stress protratti nel tempo

Microbiota e infiammazione

- Biochimicamente la disbiosi presenta delle caratteristiche comuni
- il numero di batteri che producono acidi grassi a catena corta (SCFA) - ad esempio, i produttori di butirrato risulta ridotto
- Aumenta il numero delle specie dannose inclusi batteri che producono LPS, endotossina che causa infiammazione
- Aumenta anche la produzione di idrogeno solfito che danneggia le cellule epiteliali

Alimenti nocivi per l'intestino

- **Zucchero:** alimenta la crescita dei lieviti, candida ed altri batteri nocivi che immettono esotossine che danneggiano le cellule sane.
- **Farina bianca (00):** La farina bianca è privata della crusca e del germe di grano e inoltre per renderla bianca in modo omogeneo, viene trattata con sbiancanti chimici come l'ossido di azoto. Contiene più carboidrati meno lipidi, proteine, fibre, sali minerali (ceneri) e vitamine.
- **Grassi idrogenati**

Queste 3 classi di alimenti hanno elevato potere infiammante

Alimenti rinforzanti il microbiota: fibre e alimenti che aumentano la produzione di ac grassi a catena corta

- **Grassi:** i grassi vengono convertiti in acidi grassi a corta catena nell'intestino tenue. Cibi particolarmente ricchi sono soprattutto il burro, ma anche formaggio, il latte, l'olio extra vergine di oliva e altre risorse di grassi.
- **Aceto:** tutti i tipi di aceto, non solo l'aceto di mele crudo.
- **Cibi e Bevande Fermentati:** tutti i latte-fermentati e i cibi fermentati (crauti, kimchi, kefir, sottaceti, panna acida, ketchup, maionese, senape, ecc...) e bibite (kombucha, limonata, aranciata, kvass, ginger ale, ecc...). Tutto quello che trovi nei negozi, anche se è biologico, non è la versione fermentata di questi cibi e bevande. L'unico modo è farli da soli a casa.

Alimenti che aumentano la produzione di ac.grassi a corta catena

- **Inulina:** puoi assumere inulina da carciofi, aglio, porri, cipolle, farro, segale e asparagi.
- **Fruttoligosaccaridi (FOS):** i FOS si trovano in vari tipi di frutta e verdura, tra cui banane, cipolle, aglio e asparagi.
- **Amido resistente:** puoi ottenere l'amido resistente dai cereali, orzo, riso, banane verdi, legumi e patate che sono state cotte e lasciate raffreddare.
- **Pectina:** buone fonti di pectina sono le mele, le albicocche, le carote, le arance e altre.

Strategie terapeutiche

- **Alimentazione ricca di verdure, legumi e frutta per migliorare la salute intestinale.**

Vari studi hanno dimostrato come il consumo di mele, carciofi, mirtilli, mandorle e pistacchi favorisca lo sviluppo di **bifidobatteri**, batteri che aiutano a prevenire i processi infiammatori e **migliorare la salute dell'intestino**

- **Cibi fermentati.** Vari studi hanno dimostrato come il consumo di alimenti fermentati migliori la funzionalità e la composizione del microbiota intestinale
- I **prebiotici** sono alimenti che favoriscono la crescita e la proliferazione di batteri “benefici” nell'intestino tra cui i **bifidobatteri**: si tratta soprattutto di fibre e carboidrati complessi presenti in frutta, verdura e cereali integrali che non vengono assorbiti dall'organismo e che diventano dunque “carburante” per il microbiota intestinale

Omega 3

- Il consumo di alimenti ricchi di **omega 3** promuove la biodiversità del microbiota intestinale. Un recente studio britannico della della Univeristy of Nottingham's School of Medicine ha correlato elevati livelli di omega 3 nel sangue con una molecola N-carbamilglutamato, che sarebbe prodotta da alcuni batteri e che negli animali ha dimostrato di ridurre lo stress ossidativo nell'intestino.
- Fonti di omega 3: **noci, avocado, pesci grassi, soia, semi di lino, olio di pesce, alghe, i pistacchi (che contengono tirosina, precursore degli ormoni tiroidei)**

Ipovitaminosi D e disfunzioni tiroidee

- ***Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's Thyroiditis?*** Ellenic Jpurnal of Nuclear Medicine 2015; 18 (3): 222-227

Studio su 218 abitanti di Creta, l'85% dei quali aveva valori di Vit D < 30 ng/ml ed elevate valori di antiTPO rispetto ai non carenti. Dopo 4 mesi di terapia con 4000 /I/die di vit D si è avuto una riduzione del 20% degli anti TPO

- ***Vitamin D and primary hypothyroidism: Is there an association?***. Thyroid Res Pract 2018;15:34-7
- i livelli di vitamina D nei pazienti con ipotiroidismo erano significativamente inferiori rispetto ai controlli eutiroidei. I pazienti con pos. per Ab avevano livelli più bassi di vitamina D rispetto a quelli negativi

Take Home message

- Guardare alla patologia tiroidea estendendo l'attenzione all'intestino ed al microbiota in particolare senza tralasciare il ruolo dei disruptors endocrini.
- Eliminare tutti i cibi infiammanti e sostituirli con altrettanti cibi sani e funzionali eliminando quelli che possono peggiorare la funzione tiroidea (sia ipo che ipertiroidismo)
- Integrare selenio, iodio e vitamina D laddove serve



Take home message

- Evitare alimenti gozzigeni
- Aggiungere nella dieta le noci brasiliane ricche di selenio e dove serve integrarlo
- Zenzero anche come infuso per l'ipotiroidismo
- Attenzione ad alghe e avena (si nell'ipotiroidismo ma non in modo costante)
- Correggere eventuali deficit di vitamina D presenti

Gli interferenti endocrini alterano la funzione tiroidea

1. A livello della tiroide, influenzando l'uptake intracellulare dello iodio, il suo legame alla tireoglobulina, il suo trasferimento dalla tireoglobulina alle iodo-tirosinasi e il loro accoppiamento per la formazione degli ormoni tiroidei e il rilascio della T₃ e della T₄ nel flusso sanguigno
2. A livello del legame degli ormoni tiroidei con le proteine di trasporto che mantengono costanti le concentrazioni libere di ormoni tiroidei e regolano la loro disponibilità per i tessuti periferici
3. A livello dell'uptake degli ormoni tiroidei nei tessuti periferici

4. A livello del legame degli ormoni tiroidei con le proteine di trasporto intracellulare che agirebbero come modulatori della trascrizione mediata dai recettori nucleari
5. A livello degli enzimi metabolici che attivano o inattivano gli OT
6. A livello dei recettori tiroidei e dei loro cofattori che controllano l'espressione genica modulando l'interazione con le consensus di riconoscimento nei promotori dei geni bersaglio
7. Sono anche possibili effetti indiretti sull'ipotalamo e l'ipofisi

Perclorati

Armi, Industrie farmaceutica e aerospaziale

- Aumenta il TSH e riduce l'FT4 attraverso una inibizione competitiva dell'uptake dello iodio
- ? Può causare ipotiroidismo e gozzo, ma solo ad alte dosi e per periodi di trattamento prolungati

Microbiota ed infiammazione

- L'utilizzo di prebiotici che modificano la flora batterica intestinale di topi geneticamente obesi è associata ad un miglioramento significativo della permeabilità intestinale misurata in vivo, per aumentata espressione dell'mRNA delle proteine delle giunzioni strette. Una barriera intestinale migliore è stata correlata a ridotti livelli plasmatici portalì di LPS e a diminuzione di citochine epatiche e circolanti .

Take home message

- Dieta normocalorica e normoproteica.
- Abbondare con i grassi giusti:
 - 1)olio di cocco (entra nel mitocondrio e stimola ilmetabolismo)
 - 2)tuorlo d'uovo, olio di oliva
 - 3)grassi di animali allevati all' aperto (+ omega3,-omega6)
 - 4)burro, aceto
 - 5)semi oleosi
- Attenzione massima alla provenienza delle proteine di carni e pesci

Grassi idrogenati e infiammazione

- I grassi attivano delle molecole chiamate **PPAR** (**peroxisome proliferator activation receptor**) che attivano enzimi lipolitici . I grassi introdotti con la dieta attivano cioè il loro stesso smontaggio.
- **I grassi idrogenati** si legano ai PPAR ma non riescono a indurre la sintesi di enzimi lipolitici, pertanto si accumulano senza essere rimossi. I residui chetonici di questi grassi hanno un elevato potere infiammante in quanto mimano componenti ancestrali di pareti cellulari batteriche che inducono una reazione infiammatoria.

Interferenti endocrini

Sostanze chimiche persistenti ad uso industriale

POLIBROMODIFENILETERI

sono ancora utilizzati e immessi nell'ambiente

vengono rilasciati da motori, apparecchiature industriali e domestiche (ad es., computer, elettrodomestici, materassi, rivestimenti di mobili..) in cui sono presenti come **ignifughi e ritardanti di fiamma**.

la polvere domestica è veicolo di una contaminazione mista da ftalati, alchilfenoli e polibromodifenileteri



Disbiosi e malattie autoimmuni

Rapporto inversamente proporzionale tra patologie autoimmuni ed eubiosi

- Studi del King's College Hospital di Londra hanno evidenziato che la *Yersinia enterocolitis* stimola il sistema immune ad aggredire la tiroide in due modi diversi:
 - soggetto HLA DR4, viene distrutto il TSH con manifestazione di Basedow
 - soggetto HLA DR5, viene distrutta la perossidasi tiroidea con insorgenza di Hashimoto.

Nell'80% dei pazienti con queste malattie autoimmuni vengono riscontrati anticorpi anti *Yersinia*

Eccesso di cortisolo

Ridotta captazione
cerebrale di
triptofano

- Serotonina
cerebrale

Aumenta la
conversione della
T₄ in rT₃

Soppressione dello
stimolo del TSH e
del GH





Se lo stressor persiste le risposte fisiologiche restano attive e saturano i sistemi in grado di cessare le risposte:

Si innesca un loop dove la risposta a uno stress diventa lo

STRESSOR PRIMARIO.

IL LOOP SI AUTOALIMENTA E RIMANE ATTIVO PEGGIORANDO
SALUTE, COMPOSIZIONE CORPOREA & PERFORMANCE PSICOFISICA.

Alimenti nocivi per l'intestino

- **Proteine derivate da cereali non germogliati**

Presenza di fitati e lectine (antinutrienti o bloccanti sostanze nutritive), solo se assunti in larga quantità o in regime dietetico prevalentemente a base di cereali e legumi.

- **Fitati e acido fitico:** si trovano soprattutto in semi, frutta secca, cereali e legumi. Riducono l'assorbimento di minerali come ferro e zinco, e, in misura minore, anche magnesio e calcio.

Lectina: si trova in tutti i vegetali, soprattutto in semi, legumi e cereali, ma anche in alimenti di origine animale. Secondo diversi studi interferiscono con l'assorbimento di diversi nutrienti e degli enzimi tripsina e chimotripsina

- **Acidi ossalici** (ossalato di calcio): si trovano in molte piante, soprattutto spinaci, rabarbaro, altea, barbabietola, pastinaca, e cereali integrali. L'acido ossalico si lega a diversi nutrienti, in particolare al calcio, al ferro e al magnesio, impedendone l'assorbimento.

Metodi per ridurre gli antinutrienti: ammollo, germinazione, fermentazione, cottura a vapore, bollitura