

IPO- E IPERTIROIDISMO SUBCLINICI E RISCHIO DI FRATTURA (ANCA E NON VERTEBRALI)

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Gli ormoni tiroidei influenzano il metabolismo e la struttura ossea. La relazione tra ipertiroidismo subclinico (Iper) e fratture ossee è controversa: sebbene sia noto che la terapia soppressiva con levotiroxina (LT4) aumenta il rischio di perdita di massa ossea nelle donne in età post-menopausale, in molti studi prospettici di coorte che mostrano una correlazione tra TSH al di sotto della norma e aumento del rischio di fratture ossee mancano le correzioni per quei fattori che possono influenzare il risultato, quali età, sesso, BMI, fumo, uso di steroidi. Invece, la relazione tra ipotiroidismo subclinico (Ipo) e rischio di fratture è stata esplorata solo in pochi studi osservazionali.

Una recente **metanalisi** (1) ha valutato la **relazione tra disfunzione tiroidea subclinica** (sia Ipo che Iper) e **rischio di fratture**. Sono stati analizzati i dati di 7 di 53 studi (50.245 partecipanti con 1966 fratture d'anca e 3281 fratture non vertebrali) che soddisfacevano i criteri di inclusione: disegno prospettico, misurazione della funzione tiroidea, valutazione degli *outcome* di frattura, confronto con gruppo eutiroideo, misurazione degli *hazard ratios* (HR) o possibilità di misurarli. Sono stati esclusi gli studi che includevano solo pazienti con disfunzione tiroidea conclamata o cancro della tiroide. **Non sono stati inclusi i dati relativi alle fratture vertebrali**. La qualità degli studi è risultata eterogenea (2-6).

Risultati

Fratture d'anca e Iper. Tutti gli studi, anche quelli con qualità meno elevata (7-8), hanno mostrato HR aumentato, sebbene soltanto in una coorte il risultato sia stato statisticamente significativo (7). Analogamente, l'analisi dei dati aggregati dei 5 studi di qualità più elevata ha mostrato un **rischio aumentato**, sebbene non statisticamente significativo (HR = 1.38; IC95% 0.92-2.07). Dalla stratificazione in base ai **valori di TSH**, è emersa una possibile relazione dose-risposta: HR più elevato negli studi con TSH < 0.1 mIU/mL (HR = 2.03, IC95% 0.27-15.00) rispetto a quelli con valori di TSH < 0.45 (HR = 1.46, IC95% 0.62-3.45). Limitando l'analisi ai soggetti con **Iper endogeno**, è emerso un aumentato rischio di fratture rispetto ai soggetti di controllo (HR = 2.16, IC95% 0.87-5.37). La stratificazione per **età** ha evidenziato un rischio nei soggetti di età ≥ 65 anni (HR = 1.67, IC95% 0.80 - 3.45) maggiore vs i soggetti di età < 65 anni (HR = 1.21, IC95% 0.41-3.53).

Fratture non vertebrali e Iper. Tutti gli studi hanno mostrato un **aumento del rischio, anche se non statisticamente significativo**. L'analisi dei dati aggregati degli studi di qualità più elevata ha evidenziato un HR aumentato, ma ancora una volta statisticamente non significativo (HR = 1.20, IC95% 0.83-1.72). Il rischio è risultato maggiore nei soggetti di età ≥ 65 anni (HR = 1.53, IC95% 0.60-3.88) rispetto ai soggetti di età < 65 anni (HR = 1.11, IC95% 0.78-1.59).

Fratture e Ipo. L'analisi dei dati aggregati degli studi di qualità più elevata **non ha evidenziato un significativo incremento del rischio di frattura**, che è risultato pari a 1.12 (IC95% 0.83-1.51) per le fratture d'anca e a 1.04 (IC95% 0.76-1.42) per le fratture non vertebrali.

I risultati di questa metanalisi sono coerenti con dati già presenti in Letteratura, che mostrano l'effetto della terapia soppressiva con LT4 nel determinare una significativa perdita di massa ossea nelle donne in età post-menopausale, l'effetto benefico del trattamento con anti-tiroidei o radioiodio nel frenare la perdita di massa ossea in donne in post-menopausa con Iper subclinico, una forte relazione dose-risposta tra l'uso di LT4 e rischio di frattura, in soggetti di entrambi i sessi e di età > 70 anni.

Tuttavia questa metanalisi presenta almeno due elementi di rilievo relativi al **rischio di frattura nell'Iper**:

- è **più evidente nelle forme endogene** che in quelle iatrogene;
- **non è limitato alle donne in età post-menopausale**, ma è ben documentato anche negli uomini.

In questo studio **non emerge una relazione tra Ipo e fratture**, ma l'effetto della terapia sostitutiva non è stato valutato per l'insufficienza dei dati disponibili.



Davide Brancato (davide.brancato@libero.it)

UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, Ospedale di Partinico, ASP Palermo

A cura di:
Renato Cozzi

Lo studio ha diversi **punti di forza** (numerosità del campione, inclusione di studi prospettici, metodologia rigorosa), ma anche alcuni **limiti**:

- nella maggior parte degli studi il TSH è stato dosato soltanto al basale. Possono quindi essere stati inclusi soggetti con riduzione transitoria del TSH, con potenziale perdita della forza dell'associazione Iper/fratture;
- la definizione di disfunzione tiroidea subclinica utilizzata per alcune coorti non è sempre condivisibile (non considerazione del *range* età-specifico del TSH);
- la **non inclusione delle fratture vertebrali** lascia insoluto il problema della relazione di questo tipo di fratture con le disfunzioni tiroidee subcliniche.

Conclusioni

Anche se le conclusioni di questa metanalisi dovrebbero essere rafforzate da altri studi osservazionali di ampie dimensioni ed elevata qualità, lo studio mostra un **aumento del rischio di frattura (d'anca e non vertebrali)**, anche se statisticamente non significativo, nei soggetti con Iper, sia **endogeno che iatrogeno, soprattutto se anziani, in entrambi i sessi**.

Questi risultati sono importanti per la pratica clinica e sostengono le raccomandazioni di:

- trattare i soggetti > 65 anni con Iper endogeno, soprattutto se con TSH < 0.1 mIU/L (8);
- evitare, nel trattamento dell'ipotiroidismo, un eccesso di terapia sostitutiva, con valori di TSH < 0.1 mIU/L, specialmente nelle persone anziane e nelle donne in età post-menopausale (9);
- evitare la terapia soppressiva del nodulo tiroideo nelle donne in età post-menopausale e nelle persone meno giovani (10);
- considerare l'età post-menopausale e l'età avanzata come fattori di rischio di effetti avversi nei soggetti destinati a terapia soppressiva per carcinoma tiroideo differenziato.

Bibliografia

1. Wirth CD, Blum MR, da Costa BR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk for fractures: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* [2014, 161: 189-99](#).
2. Lee JS, Buzkova P, Fink HA, et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Arch Intern Med* [2010, 170: 1876-83](#).
3. Waring AC, Harrison S, Fink HA, et al; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. A prospective study of thyroid function, bone loss, and fractures in older men: The MrOS study. *J Bone Miner Res* [2013, 28: 472-9](#).
4. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* [2001, 134: 561-8](#).
5. Svare A, Nilsen TI, Asvold BO, et al. Does thyroid function influence fracture risk? Prospective data from the HUNT2 study, Norway. *Eur J Endocrinol* [2013, 169: 845-52](#).
6. Hofman A, Darwish Murad S, van Duijn CM, et al. The Rotterdam Study: 2014 objectives and design update. *Eur J Epidemiol* [2013, 28: 889-926](#).
7. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 186-93](#).
8. Finigan J, Greenfield DM, Blumsohn A, et al. Risk factors for vertebral and nonvertebral fracture over 10 years: a population-based study in women. *J Bone Miner Res* [2008, 23: 75-85](#).
9. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* [2011, 21: 593-646](#).
10. 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* DOI: [10.1089/thy.2014.0028](#).
11. Biondi B. Tireotossicosi subclinica endogena. [Endowiki](#).
12. Biondi B. Tireotossicosi subclinica iatrogena. [Endowiki](#).