

## NUOVI INTERVALLI DI RIFERIMENTO PER TSH E FT<sub>4</sub> PER ETÀ, SESSO E RITMI CRONOBIOLOGICI?

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

I livelli circolanti di TSH e ormoni tiroidei nei soggetti sani risentono di numerosi fattori. I *range* di riferimento per il TSH possono essere influenzati da età, sesso, epoca del prelievo, etnia, apporto iodico, indice di massa corporea e stato riproduttivo. Nella corrente pratica di laboratorio e clinica, tuttavia, non si utilizzano intervalli di riferimento che tengano conto di tutte queste variabili, con un conseguente inevitabile grado di approssimazione.

Un interessante **studio retrospettivo** ha valutato questi aspetti con lo scopo di individuare nuovi e più precisi *range* di normalità per TSH e FT<sub>4</sub>. Sono stati analizzati **465.593 valori di TSH e 112.994 di FT<sub>4</sub>, ricavati dall'esame di 324.750 soggetti di età compresa tra 1 e 104 anni.**

### Criteri di esclusione:

- TSH < 0.4 e > 10 mU/L;
- diagnosi nota di tireopatia;
- prescrizione di farmaci per ipo o ipertiroidismo o interferenti con la funzione tiroidea (litio, amiodarone, anti-epilettici);
- parto o aborto nei 9 mesi precedenti;
- accesso in ospedale nelle 24 ore precedenti.

È stato utilizzato **un singolo dosaggio** eseguito in differenti ore del giorno presso diversi laboratori, **con lo stesso metodo immunometrico** (Abbott Architect), con controlli di qualità esterni eseguiti quotidianamente.

### Risultati

**Sesso:** i soggetti di sesso femminile avevano valori di TSH e FT<sub>4</sub> maggiori dei maschi, con differenza modesta.

**Età:** il limite inferiore del *range* del TSH non variava sostanzialmente con l'età, mentre quello superiore aumentava da 6.45 mU/L nella fascia 21-40 anni a 7.55 oltre gli 80 anni, specialmente per un progressivo aumento del picco notturno di TSH.

**Momento del prelievo:** il limite inferiore del *range* del TSH non variava sostanzialmente con l'epoca del prelievo. In generale, lo zenit del limite inferiore del *range* per il TSH si è avuto tra le h 6 e le h 8 e del limite superiore tra le h 24 e le h 2.

**Etnia:** sono state rilevate differenze significative nel ritmo circadiano del TSH tra le differenti etnie.

### Interpretazione e commenti

Va sottolineato che immuno-reattività e bio-attività del TSH non necessariamente coincidono.

Le possibili spiegazioni dell'**aumento del TSH con l'età** sono:

- alterazione della bio-attività;
- progressiva atrofia della tiroide;
- esposizione cronica a sostanze gozzigene;
- variazione nel *set-point* del *feed-back* ipotalamo-ipofisario.

Alla base delle **variazioni riscontrate nei diversi gruppi etnici**, sarebbero differenze legate a fattori ambientali, stili di vita e polimorfismi genici nelle vie metaboliche degli ormoni tiroidei.

Gli autori sottolineano infine come l'ora del giorno non corrisponda necessariamente all'**ora biologica**, come nel caso dei soggetti con disturbi del sonno, dei lavoratori notturni o del *jet lag*.

I **limiti dello studio**, derivati per lo più dal disegno retrospettivo, sono:

- inclusione di soggetti con valori di TSH compresi tra 5 e 10 mU/L, compatibili con ipotiroidismo subclinico;
- mancanza del dosaggio degli anticorpi anti-tiroide e di una valutazione ecografica per confermare l'assenza di patologia tiroidea;
- inclusione di soggetti provenienti da diverse aree geografiche con differente apporto iodico;
- mancanza di dati sull'omogeneità delle condizioni pre-analitiche.



**In conclusione**, gli intervalli di riferimento per il TSH variano significativamente in base a età, sesso, ora del giorno e gruppo etnico di appartenenza; il periodo dell'anno non sembra invece essere clinicamente rilevante. Gli intervalli di riferimento dell'FT4 non sembrano essere influenzati in modo clinicamente significativo da tutti questi fattori.

In considerazione del fatto che variazioni anche modeste nella determinazione degli intervalli di riferimento per questi analiti possono avere un notevole impatto clinico, ogni sforzo è utile per **cercare di definire range sempre più attendibili e specifici** per diversi gruppi di popolazioni e condizioni cliniche.

#### **Bibliografia**

1. Ehrenkranz J, et al. Circadian and circannual rhythms in thyroid hormones: determining the TSH and free T4 reference intervals based upon time of day, age, and sex. *Thyroid* [2015, 8: 954-61](#).