

## OBIETTIVI TERAPEUTICI PER IPOTIROIDISMO PRIMARIO BASATI SUL RISCHIO DI MORTE

Nella pratica clinica dell'endocrinologo è frequente il riscontro di pazienti ipotiroidei non soddisfatti dalla terapia con levotiroxina (L-T4), che lamentano sintomi persistenti riconducibili a ipotiroidismo, nonostante una terapia sostitutiva apparentemente adeguata. Questa condizione, che talvolta conduce ad auto-medicazione, con effetti deleteri sulla sicurezza e sulla sintomatologia, complicando il *follow-up* laboratoristico, viene presa in esame in un recente commento (1) e rivalutata alla luce delle evidenze disponibili. I dati di letteratura sono concordi nell'indicare un rischio maggiore di mortalità e morbilità nei pazienti il cui TSH supera il limite superiore di normalità. Tuttavia, finora non è stato ben definito il limite inferiore del TSH. Negli ultimi due anni, due studi, uno danese e uno inglese (2,3), hanno preso in esame gli esiti dei pazienti ipotiroidei in terapia con L-T4.

Nello studio danese sono stati valutati **retrospettivamente 2908 pazienti**, con **follow-up medio di 7.2 anni**, confrontandone la mortalità con quella di controlli eutiroidei. I pazienti con TSH > 4 mIU/L mostravano mortalità aumentata del 6% per ogni 6 mesi con TSH elevato, sia nell'ipotiroidismo subclinico moderato (4-10 mIU/L) che grave (> 10 mIU/L). I pazienti con TSH basso (< 0.3 mIU/L) o soppresso mostravano rischio di mortalità maggiore del 18% per ogni 6 mesi di TSH ridotto.

Nello studio inglese sono stati analizzati **retrospettivamente i dati di 162 000 pazienti**, con **follow-up medio di 6 anni**. La mortalità era aumentata per valori di TSH al di fuori del *range* di normalità: HR = 1.18 per TSH < 0.1 mIU/L, HR = 1.29 per TSH 4-10 mIU/L, HR = 2.21 per TSH > 10 mIU/L.

Alla luce di queste evidenze, gli autori del commento suggeriscono di mantenere i valori di TSH entro i limiti di normalità (1) e mettono in discussione la raccomandazione del *National Institute for Clinical Excellence* di "alleviare i sintomi e portare i valori di funzionalità tiroidea entro o vicino il *range* di normalità". Questo messaggio è potenzialmente molto rilevante, considerando quanto siano comuni sovra- e sotto-trattamento dell'ipotiroidismo. Infatti, i dati mostrano che circa **il 50% dei trattati ha TSH non a target** (4).

Occorre tuttavia notare che gli studi in esame sono retrospettivi (2,3) e i dati riguardo la mortalità in questa categoria di pazienti andrebbero confermati da studi prospettici randomizzati.

### Conclusioni e commento

Gli autori del commento suggeriscono che una corretta sensibilizzazione dei medici sulla gestione della terapia sostitutiva potrebbe contribuire a ridimensionare il problema.

Questi studi non sono applicabili ai soggetti in terapia diversa da quella con sola L-T4 (combinata L-T4 + L-T3, sola LT3 o estratto da tiroide animale). In questi casi, la presenza di L-T3 nello schema terapeutico si accompagna ad ampie fluttuazioni dei suoi livelli ematici, che potrebbe aumentare il rischio di complicanze.

Va inoltre menzionato che recentemente è stato riportato che i parametri clinici si correlano meglio con il livello di FT4 che con quello di TSH (5).

Saranno pertanto necessari ulteriori studi prospettici su larga scala per identificare i marcatori di laboratorio maggiormente correlati alle manifestazioni cliniche dei soggetti ipotiroidei trattati con L-T4.

### Bibliografia

1. Perros P, Nirantharakumar K, Hegedüs L. Recent evidence sets therapeutic targets for levothyroxine-treated patients with primary hypothyroidism based on risk of death. *Eur J Endocrinol* [2021, 184: C1-3](#).
2. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, et al. Over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with excess mortality: a register-based cohort study. *Thyroid* [2018, 28: 566-74](#).
3. Thayakaran R, Adderley NJ, Sainsbury C, et al. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ* [2019, 366: l4892](#).
4. Flinterman LE, Kuiper JG, Korevaar JC, et al. Impact of a forced dose-equivalent levothyroxine brand switch on plasma thyrotropin: a cohort study. *Thyroid* [2020, 30: 821-8](#).
5. Fitzgerald SP, Bean NG, Falhammar H, Tuke J. Clinical parameters are more likely to be associated with thyroid hormone levels than with thyrotropin levels: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* [2020, 30: 1695-709](#).

