

V Corso Aggiornamento Ame in Endocrinologia Clinica



AGRIGENTO
Museo Archeologico

20/22 MARZO
2014



PROGRAMMA DIDATTICO • MODULO 1
PROCESSO ALLA DISFUNZIONE TIROIDEA SUBCLINICA
MODERATORI: A. Garufo, G. D'Azzò

Ipotiroidismo subclinico

17:00 Difesa – Perché, chi e quando
non trattare
F. Bondi

Dott. Fabio Bondi – UOS Endocrinologia – Ravenna

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR HYPOTHYROIDISM IN ADULTS: COSPONSORED BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION

Jeffrey R. Garber, MD, FACP, FACE^{1,2}; Rhoda H. Cobin, MD, FACP, MACE³;
Hossein Gharib, MD, MACP, MACE⁴; James V. Hennessey, MD, FACP²;
Irwin Klein, MD, FACP⁵; Jeffrey I. Mechanick, MD, FACP, FACE, FACN⁶;
Rachel Pessah-Pollack, MD^{6,7}; Peter A. Singer, MD, FACE⁸; Kenneth A. Woeber, MD, FRCPE⁹
for the American Association of Clinical Endocrinologists
and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults*

**European
Thyroid Journal**

Guidelines

Eur Thyroid J 2013;2:215–228
DOI: 10.1159/000356507

Received: September 26, 2013
Accepted: October 7, 2013
Published online: November 27, 2013

2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism

Simon H.S. Pearce^{a,b} Georg Brabant^c Leonidas H. Duntas^d Fabio Monzani^e
Robin P. Peeters^f Salman Razvi^{a,g} Jean-Louis Wemeau^h

^aInstitute of Genetic Medicine, Newcastle University, and ^bRoyal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK;
^cMedizinische Klinik I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Germany; ^dEndocrine Unit, Evgenidion
Hospital, University of Athens, Athens, Greece; ^eDepartment of Clinical and Experimental Medicine, Università di
Pisa, Pisa, Italy; ^fRotterdam Thyroid Center, Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Center, Rotterdam,
The Netherlands; ^gQueen Elizabeth Hospital, Gateshead, UK; ^hClinique Endocrinologique Marc Linquette, CHU, Lille,
France

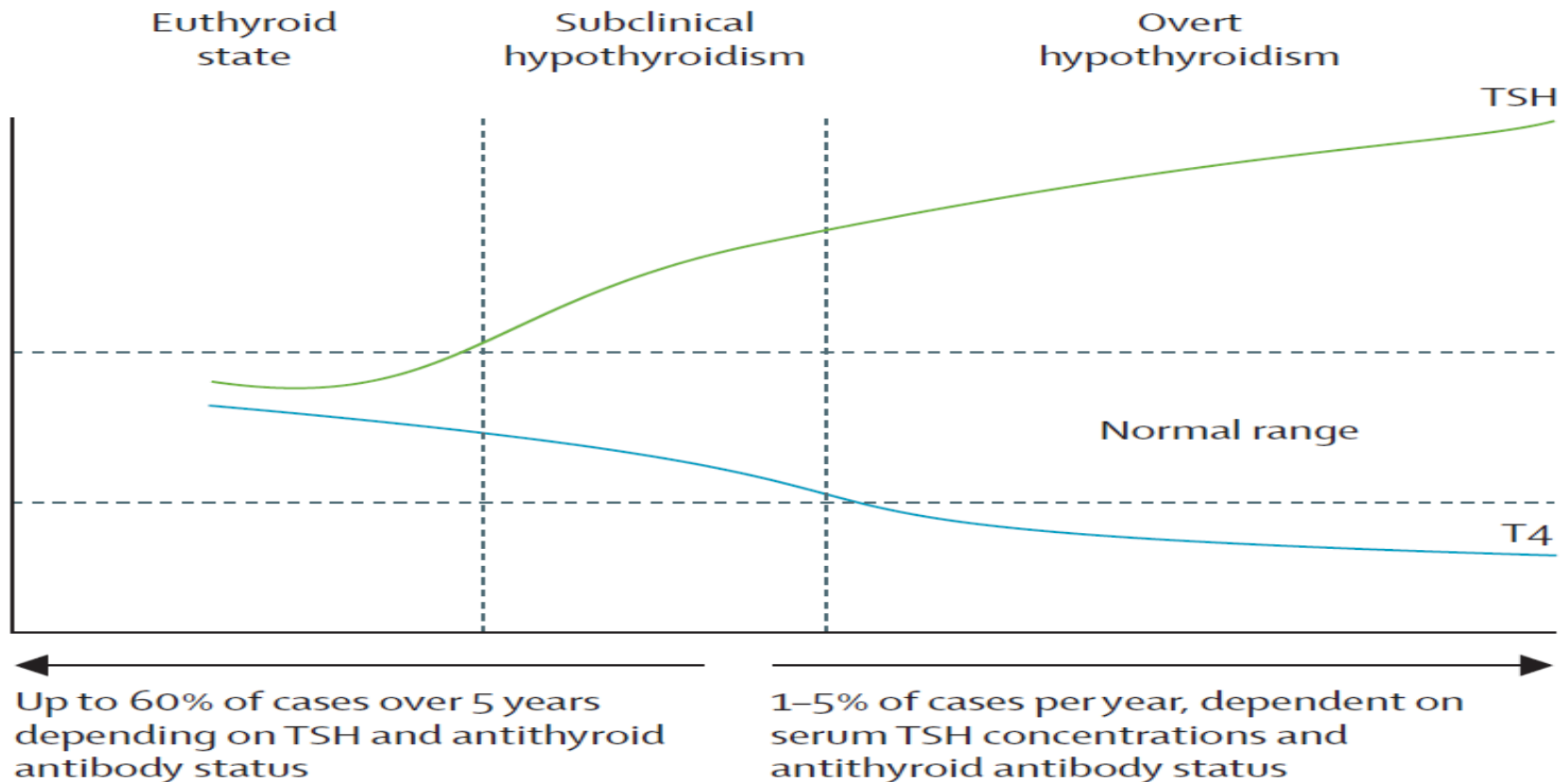
Ipotiroidismo subclico: Definizione – Diagnosi

L'ipotiroidismo subclinico (IpoSub) rappresenta una **condizione di deficit** lieve-moderato di ormoni tiroidei.

↑ TSH con FT4 nella norma

Forma lieve: livelli del TSH compresi tra 4.5–9.9 mIU/L

Forma severa: livelli del TSH ≥ 10 mIU/L



Progressione verso l'ipotiroidismo franco

- ❑ > probabilità di progressione verso l'ipotiroidismo franco (4% / anno) per:
Femmina; TSH > 10; Ab TPO positività

- ❑ < probabilità di progressione verso l'ipotiroidismo franco (2-4 % / anno) per:
Femmina; TSH > 10; Ab TPO negatività

- > Rischio di progressione per:
 - ✓ Familiarità
 - ✓ Razza bianca > Razza nera

- ❑ > probabilità di regressione verso l'eutiroidismo per:
Maschio; TSH < 10; Ab TPO negatività

Difficoltà interpretative del TSH

Quale cut off?: TSH > 4.5 mUI/L?

TSH > 2.5 mUI/L?

Causes of physiological or transient increases in serum TSH concentrations

- Diurnal variation with a nocturnal surge and highest values early in the morning ←
- Recovery phase from non-thyroidal illness ←
- After withdrawal of thyroid hormone therapy in patients in a euthyroid state
- Transient subclinical hypothyroidism after subacute, painless, or post-partum thyroiditis ←

Causes of increased serum TSH concentrations that are not subclinical hypothyroidism

- Laboratory analytical problem (assay variability, abnormal TSH isoforms, or heterophilic antibodies) ←
- Elderly patients with small increases in serum TSH concentrations ←
- Obesity ←
- TSH-secreting pituitary adenoma
- Isolated pituitary resistance to thyroid hormone ←
- TSH with reduced biological activity
- Impaired renal function
- Untreated adrenal insufficiency ←
- Serum TSH concentration outside of the reference range but normal for that individual because the reference range only encompasses 95–97.5% of normal individuals

Epidemiologia

4-20% della popolazione adulta

Table 4
Prevalence of Hypothyroidism

Study	Subclinical	Overt	TSH	Comment
NHANES III	4.3%	0.3%	4.5	
Colorado Thyroid Disease Prevalence	8.5%	0.4%	5.0	Not on thyroid hormone
Framingham			10.0	Over age 60 years: 5.9% women; 2.3% men; 39% of whom had subnormal T ₄
British Whickham			10.0	9.3% women; 1.2% men

Sources: Hollowell *et al.*, 2002 (11); Canaris *et al.*, 2000 (12); Sawin *et al.*, 1985 (13); Vanderpump *et al.*, 1995 (14); Vanderpump and Tunbridge, 2002 (15).

Abbreviations: NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey.

Prevalenza:

- ✓ 4.3-8.5% → Ipotiroidismo Subclinico
- ✓ 0.3-0.4% → Ipotiroidismo Franco
- ✓ > frequente nel sesso femminile
- ✓ > frequente negli anziani (15–20% dopo i 60 anni).

Clinica

I soggetti con ipotiroidismo subclinico possono essere:

- ✓ **completamente asintomatici**
- ✓ **sintomi specifici** di lieve carenza di ormoni tiroidei (capelli fragili e secchi, depressione, difficoltà nel concentrarsi, perdita della memoria, sensazione di freddo, sonnolenza diurna, stitichezza)
- ✓ **sintomi completamente aspecifici** (aumento ponderale, stanchezza, alterazioni del ciclo mestruale, ecc).

Normale funzione tiroidea

Pazienti con test tiroidei normali

I pazienti con sintomatologia compatibile con ipotiroidismo ma con normale funzione tiroidea **non necessitano di terapia con L-tiroxina.**

Ipotirodismo subclinico e età avanzata

JAMA. 2004 Dec 1; 292(21):2591-9.

Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age.

Gusseklou J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG

*... in the general population of the **oldest old**, elderly individuals with abnormally high levels of thyrotropin do not experience adverse effects and **may have a prolonged life span ...***

J Clin Endocrinol Metab. 2009 Apr; 94(4):1251-4.

Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin.

Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, Surks MI, Gabriely I.

*... the TSH population shifts to higher concentrations with age even to people with exceptional longevity. The inverse correlation between TSH and FT4 in our populations suggests that changes in negative feedback **may contribute to exceptional longevity***

Subclinical Hypothyroidism and Functional Mobility in Older Adults

Eleanor M. Simonsick, PhD; Anne B. Newman, MD, MPH; Luigi Ferrucci, MD, PhD; Suzanne Satterfield, MD, DrPH; Tamara B. Harris, MD, MS; Nicolas Rodondi, MD, MAS; Douglas C. Bauer, MD; for the Health ABC Study

*... people aged 70-79 years, subclinical hypothyroidism was associated with **increased walking speed and retention of physical function** ... compared with those with normal thyroid function ...*

QUINDI:

- ✓ Riduzione età dipendente della funzione tiroidea
- ✓ La distribuzione sierica del TSH slitta verso concentrazioni più alte con l'età
 - per alterazioni età-correlate del set point del TSH
 - o per ridotta bio-attività del TSH
- ✓ Occorre fare attenzione negli anziani perché una **lieve elevazione del TSH** può essere causata **sia dallo stesso processo di invecchiamento che da malattie tiroidee**

Ann Intern Med. 2006 Oct 17;145(8):573-81.

Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction?

Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, Parle JV.

*... subclinical hypothyroidism ... **not associated** with cognitive dysfunction, anxiety, or depression in patients aged 65 years old or older ...*

JCEM, 2010, 95: 3623:32

ORIGINAL ARTICLE

Endocrine Care

A Randomized Controlled Trial of the Effect of Thyroxine Replacement on Cognitive Function in Community-Living Elderly Subjects with Subclinical Hypothyroidism: The Birmingham Elderly Thyroid Study

J. Parle, L. Roberts, S. Wilson, H. Pattison, A. Roalfe, M. S. Haque, C. Heath, M. Sheppard, J. Franklyn, and F. D. R. Hobbs

College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B152TT, United Kingdom

*... **associated** with cognitive dysfunction, anxiety, or depression in ... **but no evidence** for treating elderly subjects with SCH with T_4 replacement therapy to improve cognitive function ...*

Ipotirodismo subclinico e funzioni cognitive (soggetti giovani)

I dati sul beneficio della terapia sostitutiva nell'ipotiroidismo subclinico sull'umore e le funzioni cognitive sono contrastanti

Non sono indicazioni valide al trattamento con LT4:

- sintomi psichici generici
- deterioramento cognitivo

Ipotirodismo subclinico e Depressione

- Considerare la diagnosi di ipotirodismo nei pazienti depressi
- I pazienti affetti da patologia autoimmune hanno maggior probabilità di sviluppare depressione o tiroidite post-partum.
- I pazienti in **terapia con litio** necessitano periodici controlli della funzione tiroidea, in quanto a rischio di gozzo e ipotiroidismo.
- **Non esistono studi che dimostrino come la terapia con L-tiroxina sia in grado di alleviare i sintomi da depressione.**
- **Non vi sono evidenze sufficienti a sostegno dell'utilizzo di ormoni tiroidei nei pazienti eutiroidei depressi.**

Ipotirodismo subclinico e iperlipidemia

Tagami T et al *Multi-center study on the prevalence of hypothyroidism in patients with hypercholesterolemia* Endocr J. 2011 Apr 20

... possibilità che ... una ipercolesterolemia possa essere espressiva di una ridotta funzionalità tiroidea , anche solo “lieve” o subclinica ...

J Clin Endocrin Metab. First published ahead of print December 28, 2011 as doi:10.1210/jc.2011-2532

SPECIAL FEATURE

Update

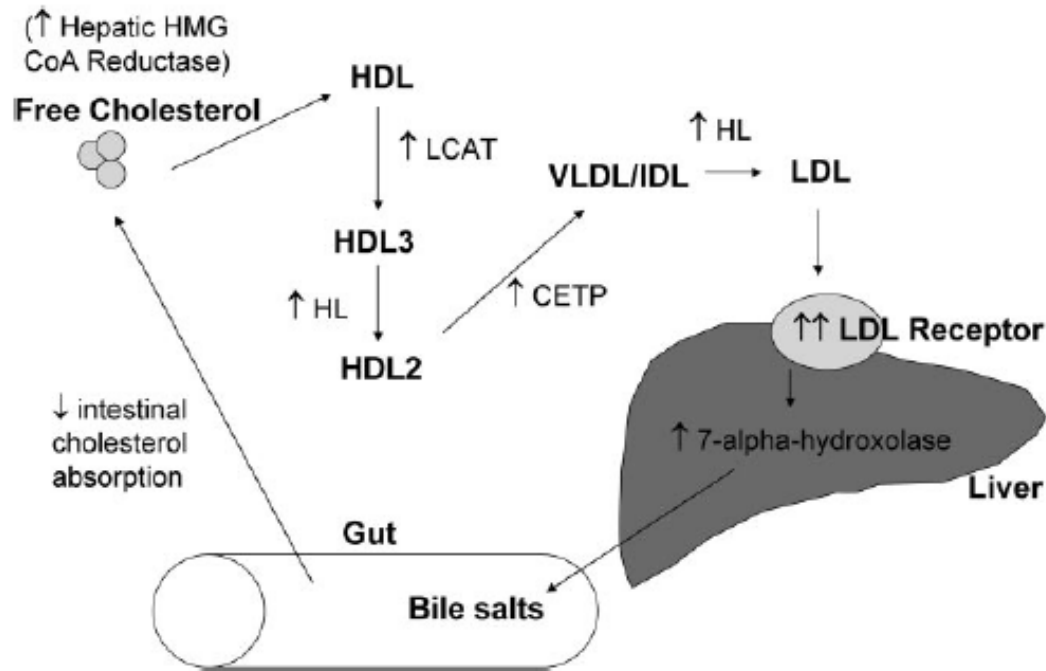
Update in Lipid Alterations in Subclinical Hypothyroidism

Elizabeth N. Pearce

Section of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts 02118

.... si stima che fino all'11 % dei Pazienti con Dislipidemia possano essere Ipotiroidei Subclinici

Ipotiroidismo subclinico e iperlipidemia



Thyroid hormone:

increases LDL receptor expression,

increases CETP concentrations

increases hepatic lipase (HL) concentrations

decreases intestinal cholesterol absorption

increases hepatic cholesterol synthesis by inducing hydroxyl methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase

Overt hypothyroidism

Total cholesterol	↑ 30%
LDL-C	↑ 30%
HDL-C	Normal to slightly ↑
Triglycerides	Normal to ↑
Lp(a)	↑
ApoB	↑
ApoA-I	↑
Oxidized LDL-C	↑

Fumo
Resistenza Insulinica

peggiorano gli influssi negativi dell'Ipotiroidismo Subclinico sul metabolismo lipidico.

Ipotirodismo subclinico e iperlipidemia

First author, year (Ref.)	No. of patients		Mean total cholesterol (mg/dl)		Mean LDL-C (mg/dl)		Mean HDL-C (mg/dl)		Mean triglycerides (mg/dl)	
	Euthyroid	SCH	Euthyroid	SCH	Euthyroid	SCH	Euthyroid	SCH	Euthyroid	SCH
Canaris, 2000 (13)	22,842	2,336	216	224 ^a	140	146 ^a	51	53	147	156
Vierhapper, 2000 (10)	4,866	1,055	217	219	134	137	57	56	123	125
Hueston, 2004 (11)	8,013	215	217	226 ^a	136	140	51	51	158	178 ^a
Walsh, 2005 (14)	1,906	119	224	243 ^a	135 (n = 580)	158 ^a (n = 30)	58 (n = 580)	58 (n = 30)	54	62
Bell, 2007 (15)	1,271	80	213	221	134	139	55	58	46	48
Lai, 2011 (16)	1,283	102					51	49 ^a	58	67 ^a

... numerosi Trials **non** significativo **effetto benefico** sulle alterazioni lipidiche **della terapia con L-T4** nei pazienti con ipotiroidismo subclinico ...

... in caso di appropriate indicazioni cliniche per **il trattamento della dislipidemia**, questo debba essere iniziato indipendentemente dal contemporaneo inizio della terapia sostitutiva ...

SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IS ASSOCIATED WITH INCREASED CORONARY HEART DISEASE AND ALL-CAUSE MORTALITY

McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf BJ. **Hypothyroidism and Moderate Subclinical Hypothyroidism Are Associated with Increased All-Cause Mortality Independent of Coronary Heart Disease Risk Factors: A PreCIS Database Study.** *Thyroid* 2011;21:837-43. Epub July 11, 2011.

CONCLUSIONS

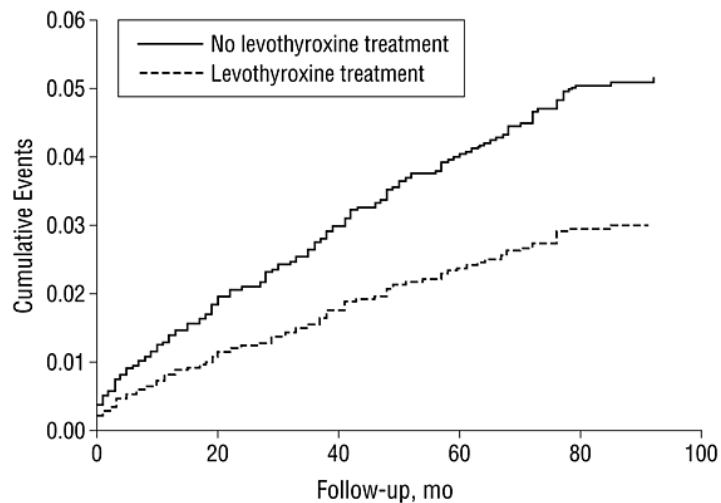
Hypothyroidism and moderate, but not mild, subclinical hypothyroidism are associated with increased prevalence of coronary heart disease and all-cause mortality.

ONLINE FIRST

Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality

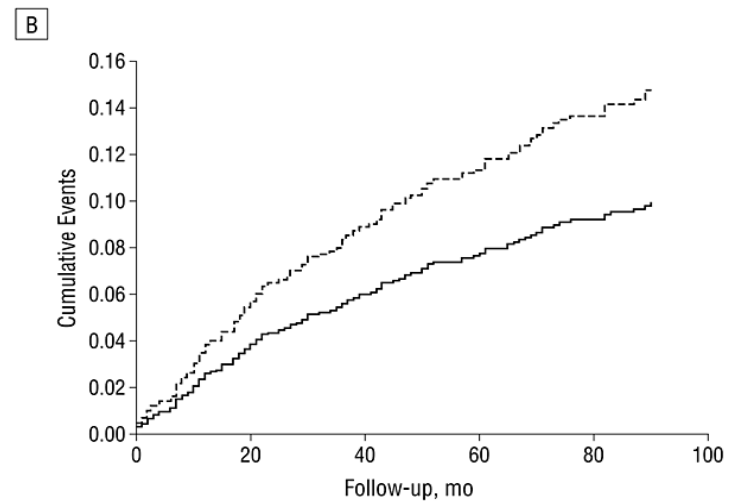
Salman Razvi, MD, FRCP; Jolanta U. Weaver, PhD, FRCP; Timothy J. Butler, MRCGP; Simon H. S. Pearce, MD, FRCP

Younger patients ($P = .02$).



Events	58	87	114	138	165
Participants at risk	3035	3006	2979	2955	2928

Older patients ($P = .56$).



Events	74	117	139	155	192
Participants at risk	1568	1525	1503	1487	1450

the number of incident IHD events was lower in the levothyroxine-treated group (HR, 0.61; 95% CI, 0.39-0.95)

incident IHD events were not different in the levothyroxine-treated group (HR, 0.99; 95% CI, 0.59-1.33)

Ipotiroidismo subclinico e rischio cardiovascolare

Nei **pazienti giovani** con sHT sono state descritte:

- ✓ alterazioni precoci della *performance* cardiaca
- ✓ della funzione endoteliale
- ✓ della pressione arteriosa sistemica
- ✓ del profilo lipidico

ciò è a favore del ruolo biologico dell'ipotiroidismo lieve nello sviluppo dell'aterosclerosi precoce.

Inoltre, recenti dati dimostrano che l'sHT (con TSH > 10 mIU/L) è associato a **un'aumentata prevalenza di sindrome metabolica.**

È comunque ancora da stabilire l'effettivo ruolo della disfunzione tiroidea sul sistema cardiovascolare di individui anziani.

Ipotiroidismo subclinico e insufficienza cardiaca (HF)

L'sHT severo (TSH > 10 mUI/L):

- ✓ può peggiorare una condizione di HF
- ✓ fattore di rischio indipendente per lo sviluppo e la progressione di HF

Il ripristino dell'eutiroidismo con la terapia sostitutiva con L-tiroxina migliora gli indici di funzione cardiaca

**?: utilità terapia sostitutiva nella prevenzione degli episodi di HF ...
*non è certo che la terapia sostitutiva riduca il numero dei ricoveri per scompenso cardiaco***

Ipotiroidismo subclinico e coronaropatie

I risultati sono contrastanti.

L'effetto negativo di sHT su eventi cardiovascolari e mortalità appare:

- ✓ >>> in giovani adulti (< 55-60 anni),
- ✓ >> in moderatamente anziani (< 70-75 anni)
- ✓ < (? =) nei più vecchi (> 80-85 anni)

Ipotiroidismo subclinico e Obesità

l'ipotiroidismo non sembra essere più frequente nella popolazione obesa rispetto a quella generale

maggiore attività della de-iodasi → ↑FT3 e ↓FT4 → ↑TSH
(meccanismo compensatorio per facilitare il dispendio energetico)

la terapia con L-tiroxina non modifica in modo significativo il rapporto vita-fianchi o il peso corporeo.

- ✓ Un lieve ipotiroidismo non necessita di trattamento nel paziente obeso
- ✓ Pazienti obesi eutiroidei non dovrebbero essere trattati con ormoni tiroidei.

Ipotiroidismo subclinico e Patologie non tiroidee / Farmaci

- Nei pazienti affetti da **patologie acute o croniche** può non essere facile l'interpretazione degli esami di funzione tiroidea.
- Stati di **grave malattia e denutrizione** possono associarsi a riduzione dei valori di T3 con T4 e TSH normali o bassi. Non vi sono evidenze che il trattamento con T4 o T3 sia efficace in questi stati.
- Pertanto, i pazienti con **ipotiroidismo dubbio** non devono essere trattati fino alla risoluzione della patologia di base.
- Infine, molti **farmaci** utilizzati in questi stati (amiodarone, glucocorticoidi, dopamina, ecc) possono influenzare i livelli di ormoni tiroidei.

Ipotiroidismo subclinico: CONCLUSIONI OPERATIVE 1)

Pazienti con ipotiroidismo subclinico severo (TSH \geq 10 mU/L)

- > rischio di progressione verso l'ipotiroidismo conclamato
- > sintomatici
- > rischio cardiovascolare più elevato

La terapia con L-tiroxina è pertanto raccomandata in questi pazienti

Nei soggetti giovani:

- ✓ AACE/ATA '12: Target: TSH all'interno del range di riferimento
- ✓ ETA '13: Target: TSH < 2.5 mUI/L

Nei soggetti anziani: la terapia sostitutiva deve essere individualizzata:

- ✓ va iniziata con basse dosi (12.5–25 μ g/die) e aumentata gradualmente, specialmente nei pazienti con sospetta patologia ischemica.
- ✓ Target: TSH 4–6 mUI/L.
- ✓ attento monitoraggio!: evitare il trattamento eccessivo (> rischio di fibrillazione atriale e/o di osteoporosi).

Ipotiroidismo subclinico: CONCLUSIONI OPERATIVE 2)

Pazienti con ipotiroidismo subclinico lieve ($4.5 \leq \text{TSH} \leq 9.9 \text{ mU/L}$)

> 85 anni: non indicazione al trattamento

65-85 anni:

- ✓ osservare se non sintomi o non fattori di rischio cardiovascolare
- ✓ trattare in presenza di sintomi o fattori di rischio cardiovascolari o insufficienza cardiaca (**interrompere il trattamento dopo 6-8 mese se non benefici**)

▪ Target: $\text{TSH} < 7 \text{ mUI/L}$

< 65 anni:

- ✓ osservare se non sintomi o non fattori di rischio cardiovascolare
- ✓ trattare in presenza di sintomi o fattori di rischio cardiovascolari o insufficienza cardiaca (**interrompere il trattamento dopo 6-8 mese se non benefici**)
- ✓ **in presenza di gozzo e/o Ab TPO pos (ETA '13) (?)**

- AACE/ATA '12: Target per tutti: TSH all'interno del range di riferimento
- ETA '13: Target (> anziani): TSH all'interno del range di riferimento
- ETA '13: Target (> giovani): TSH nella norma ma $< 2.5 \text{ mUI/L}$

Ipotirodismo subclinico: CONCLUSIONI OPERATIVE 3)

Pazienti TSH sub-ottimale ($2.5 \leq \text{TSH} \leq 4.5 \text{ mU/L}$)

- ✓ Nessuna terapia
- ✓ Osservare per possibile progressione verso l'ipotiroidismo, soprattutto se Ab TPO +

TSH ≥ 2.5 (valore soglia per iposub in gravidanza)

Trattare sempre in gravidanza

o

**quando si pianifica una gravidanza
(compresa la PMA)**

Target pre-concepimento:

TSH nella norma ma < 1.5 mUI/L

Target durante gravidanza:

TSH nella norma ma < 2.5 mUI/L (1° Trim)

TSH nella norma ma < 3.0 mUI/L (2° Trim)

TSH nella norma ma < 3.5 mUI/L (3° Trim)

Ipot. Subclinico: CHI NON DEVO TRATTARE ...

GRAVIDANZA:

La gravida con TSH ≤ 2.5

NON GRAVIDANZA

I pazienti con test tiroidei normali

I pazienti con $4.5 \leq \text{TSH} \leq 9.9 \text{ mU/L}$

> 85 anni

65-85 anni

- ✓ se asintomatici
- ✓ se non hanno FRC
- ✓ se non hanno insufficienza cardiaca

- ✓ Depressione
- ✓ Disturbi psichici in genere
- ✓ Deterioramento cognitivo
- ✓ Obesità

< 65 anni

- se asintomatici
- se non hanno FRC
- se non hanno insufficienza cardiaca
- se non presentano gozzo o lesioni nodulari (?)

*Non rappresentano “per sè”
un'indicazione alla terapia
con LT4*