

## ANCORA SU TIREOPATIA SUBCLINICA E RISCHIO DI FRATTURA

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

L'ipertiroidismo franco è un fattore di rischio noto per osteoporosi e fratture, mentre sono ancora incerti i dati riguardanti la disfunzione tiroidea subclinica in generale.

Una recente **metanalisi** si pone l'obiettivo di valutare l'associazione della disfunzione tiroidea subclinica con i diversi tipi di frattura, attraverso l'analisi combinata dei dati individuali provenienti da diverse ampie coorti di pazienti.

### Criteria di esclusione:

1. studi con inclusione solo di pazienti con tireopatia *overt* o in terapia con farmaci interferenti con la funzione tiroidea (tiroxina, iodio, corticosteroidi, amiodarone, tireostatici);
2. studi che hanno utilizzato dosaggi del TSH di prima generazione (per insufficiente sensibilità);
3. fratture non tipicamente associate ad aumentata fragilità ossea (cranio, faccia, colonna cervicale e sacrale, caviglia e dita).

Sono stati **inclusi** nell'analisi **13 studi di coorte prospettici**, condotti in USA, Europa, Australia e Giappone, per un totale di **70.298 partecipanti** (età mediana 64 anni; 61.3% donne) con un *follow-up* di 762.401 anni-persona.

La **disfunzione tiroidea subclinica** è stata **definita**, in presenza di normali livelli di tiroxina libera, dalla presenza di TSH:

- < 0.45 mUI/L per l'ipertiroidismo;
- 4.50 ÷ 19.99 mUI/L per l'ipotiroidismo.

**Non è stata trovata alcuna associazione tra rischio di frattura e ipotiroidismo subclinico**, rilevato nel 5.8% dei pazienti.

L'**ipertiroidismo subclinico** era presente nel 3.2% dei pazienti (0.8% con TSH < 0.10 mUI/L). I principali risultati, relativi al confronto tra ipertiroidismo subclinico ed eutiroidismo, sono elencati nella tabella 1:

Tabella 1 Confronto tra ipertiroidismo subclinico ed eutiroidismo		
Tipo di frattura	Numero di coorti analizzate	Hazard ratio (HR) (IC 95%)
Anca	12	<b>1.36</b> (1.13-1.64)
Qualsiasi	8	<b>1.28</b> (1.06-1.53)
Non vertebrali	8	1.16 (0.95-1.41)
Vertebrali	6	1.51 (0.93-2.45)

Stratificando l'analisi per età (> o < 75 anni) e sesso, l'unico dato significativo è stato un **HR per le fratture vertebrali maggiore negli uomini** rispetto alle donne ( $p < 0.02$ ).

Confrontando con i soggetti eutiroidi soltanto i pazienti con valori di **TSH < 0.10 mUI/L**, l'HR è aumentato (tabella 2).

Tabella 2 Confronto tra ipertiroidismo subclinico con TSH < 0.1 mIU/L ed eutiroidismo		
Tipo di frattura	HR (IC 95%)	p
Anca	<b>1.61</b> (1.21-2.15)	<b>0.001</b>
Qualsiasi	<b>1.98</b> (1.41-2.78)	<b>&lt; 0.001</b>
Non vertebrali	1.61 (0.96-2.71)	0.7
Vertebrali	<b>3.57</b> (1.88-6.78)	<b>&lt; 0.001</b>



I risultati non sono sostanzialmente variati dopo la correzione per possibili fattori confondenti: mancanza di valori di FT<sub>4</sub> all'inizio dello studio, alterazione dei valori di FT<sub>3</sub>, BMI, abitudine tabagica, diabete mellito, uso di farmaci anti-osteoporotici e/o interferenti con la funzione tiroidea (corticosteroidi, iodio, amiodarone).

Infine, dopo aver escluso i pazienti in terapia con ormoni tiroidei o tireostatici alla valutazione basale, **l'ipertiroidismo subclinico endogeno è stato associato a un maggior rischio di frattura** per tutti gli *outcome* valutati, in modo statisticamente significativo ad eccezione del gruppo delle fratture non vertebrali.

Gli autori sottolineano come questo dato potrebbe essere spiegato dalla maggior durata dell'ipertiroidismo subclinico endogeno, legata a sua volta alla maggior latenza diagnostica rispetto ai pazienti in terapia tiroxinica che eseguono un più ampio numero di controlli. Non sono specificate nell'analisi le cause dell'ipertiroidismo endogeno.

I **meccanismi** chiamati in causa per spiegare l'associazione tra ipertiroidismo, anche subclinico, e rischio di fratture sono l'accelerato *turn-over* osseo con perdita di massa ossea e il maggior rischio di cadute mediato da alterazioni della forza muscolare e della coordinazione.

I maggiori **limiti dello studio**, correttamente dichiarati dagli stessi autori, sono:

- i dati relativi a funzione tiroidea e uso di tiroxina o tireostatici, presenti in maniera sostanzialmente omogenea alla valutazione basale, non sono stati registrati durante il *follow-up* nella maggior parte delle coorti analizzate;
- i livelli di FT<sub>3</sub> sono stati misurati solo in 4 dei 13 studi valutati, con possibile inclusione nel gruppo dell'ipertiroidismo subclinico di pazienti con T<sub>3</sub>-tossicosi o *sick euthyroid syndrome*;
- eterogeneità campionaria per i diversi *outcome* con limitata potenza statistica per l'analisi stratificata in alcuni sottogruppi;
- non si conoscono i meccanismi di frattura nella maggior parte delle coorti analizzate.

In **conclusione**, i dati disponibili confermano che **l'ipertiroidismo subclinico** (particolarmente se da causa endogena e con TSH < 0.10 mUI/L) **si associa a un rischio aumentato di fratture sia di anca che in altre sedi**.

Rimane da chiarire, attraverso studi clinici randomizzati controllati, se sia efficace e sostenibile il trattamento di questa condizione al fine di prevenire le fratture.

#### Bibliografia

1. Blum MR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. JAMA [2015, 313: 2055-65](#).
2. Biondi B. Ipotiroidismo subclinico. [Endowiki](#).
3. Biondi B. Tireotossicosi subclinica endogena. [Endowiki](#).