

TIREOTOSSICOSI (ENDOGENA ED ESOGENA) E RISCHIO DI DISTURBI COGNITIVI NEGLI ANZIANI

Coordinatori

Renato Cozzi & Patrizia Del Monte

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

INTRODUZIONE

Diversi studi di coorte di grandi dimensioni hanno ipotizzato che l'eccesso di ormone tiroideo sia un fattore di rischio per lo sviluppo di demenza, seppur altri studi abbiano fornito risultati contrastanti. Tra le principali limitazioni dei suddetti studi vi sono la mancanza di prelievi seriati del TSH, periodi di *follow-up* troppo brevi e la frequente esclusione delle forme di ipertiroidismo iatrogeno.

LO STUDIO

Obiettivo: analizzare l'associazione variabile nel tempo tra fonti endogene ed esogene di tireotossicosi e decadimento cognitivo lieve (MCI) o demenza.

Disegno: studio di coorte basato sui dati raccolti dalle cartelle cliniche elettroniche dei pazienti del Johns Hopkins Community Physicians Network, una rete di cure primarie che si estende a tutto il Maryland e Washington DC, includendo i dati registrati da gennaio 2014 a maggio 2023. L'analisi dei dati è stata effettuata tra gennaio e agosto 2023.

Criteri di inclusione: pazienti di età > 65 anni con almeno due visite presso il MMG, a distanza di almeno 30 giorni.

Criteri di esclusione: precedente diagnosi di MCI o demenza, o pregresso riscontro di TSH ridotto prima o entro 6 mesi dalla prima visita. Sono state escluse le misurazioni di TSH ottenute durante una degenza ospedaliera, in pronto soccorso o in pazienti con un codice di diagnosi per malattia ipofisaria o insufficienza surrenalica.

Protocollo: poiché la misurazione di FT₄ non era disponibile in un numero ragionevole di pazienti, la gravità della tireotossicosi è stata stratificata solo sulla base del TSH, in moderata (TSH tra il limite inferiore del *range* di normalità e 0.1 mIU/L) o grave (TSH < 0.1 mIU/L). Sono stati considerati ipotiroidici i pazienti che avevano una diagnosi di ingresso, una fatturazione ospedaliera o un codice di ammissione ospedaliera per ipotiroidismo o a cui era stato prescritto un farmaco sostitutivo. Analogamente, per l'ipertiroidismo endogeno ci si è basati sulla diagnosi, sulle prescrizioni di farmaci anti-tiroidei o sull'eventuale esposizione a immuno-terapia. La presenza di un disturbo cognitivo è stata identificata tramite il codice ICD-10 di MCI o di demenza (come diagnosi di visita, di fatturazione ospedaliera o di ricovero ospedaliero).

Pazienti inclusi: 65931, 56.4% femmine e 43.6% maschi, 69% bianchi, 19.3% neri, 4.6% asiatici e i rimanenti di altre etnie.

Risultati

L'età mediana alla prima visita era di 68 anni (IQR 64-74), con il 75% nella fascia di età compresa tra 65 e 75 anni e il 5% > 85 anni. Il tempo mediano tra la prima e l'ultima visita è stato di 3.9 anni, con una mediana di 12 visite in questo arco di tempo.

Durante il periodo di studio, in 2710 pazienti (4.1%) sono state registrate un totale di 24867 misurazioni di TSH ridotto: da cause esogene in 14875 casi (60%), sconosciute in 5833 (24%) ed endogene in 4159 (17%). Le forme severe erano più frequenti nel gruppo di origine endogena (42%) rispetto a quelle da cause esogene (31%) e sconosciute (28%).

Durante il *follow-up*, è stata posta una nuova diagnosi di disturbo cognitivo in 4779 pazienti (7.2%), di demenza nella maggior parte dei casi (3702).

La presenza di **tireotossicosi** per tutte le cause era **significativamente associata all'insorgenza di disturbi cognitivi** ($p = 0.003$). Stratificando per causa e gravità, la significatività si manteneva **solo per la causa esogena** ($p = 0.003$), che rappresentava peraltro il gruppo più numeroso. La gravità del disturbo cognitivo era influenzata dall'esposizione alla tireotossicosi iatrogena, con *adjusted Hazard Ratio* (aHR) di 1.23 per ipertiroidismo moderato ($p = 0.08$) e 1.65 per ipertiroidismo grave ($p = 0.002$). L'insorgenza di disturbo cognitivo era anche **influenzata dall'esposizione cumulativa** nel tempo all'ormone tiroideo. L'incidenza era più frequente tra i pazienti con pregressa tireotossicosi (HR 1.48, IC 95% 1.27-1.73, $p < 0.001$).



Tra le covariate, erano associate all'insorgenza di demenza l'etnia nera (aHR 1.28, IC 95% 1.18-1.38, $p < 0.001$) o ispanica (aHR 1.38, IC 95% 1.11-1.72, $p = 0.004$) e l'aver avuto una visita nell'anno precedente (aHR 1.08, IC 95% 1.07-1.09, $p < 0.001$). L'ipotiroidismo in sé non è stato associato all'incidenza di disturbo cognitivo.

Discussione

I risultati di questo studio suggeriscono che **livelli di TSH bassi/soppressi da ipertiroidismo endogeno o esogeno si associano ad aumentato rischio di disturbo cognitivo**. Dopo aggiustamento per potenziali fattori confondenti, la tireotossicosi è stata associata a un aumento relativo del rischio del 48% in tutti i gruppi di età. Tuttavia, gli autori specificano che un possibile *bias* è rappresentato dal fatto che il *database* include pazienti che hanno richiesto delle cure, comportando una possibile sovrastima. I risultati comunque sarebbero in accordo con quanto già presente in letteratura.

Infine, per la tireotossicosi esogena sembra che l'aumento del rischio di disturbo cognitivo sia proporzionale alla dose cumulativa di levotiroxina (LT4). Questo è importante, in quanto l'ipertiroidismo iatrogeno costituisce un potenziale fattore di rischio modificabile per disturbi cognitivi, con un impatto importante data l'elevata frequenza di prescrizione della LT4. Oltretutto, l'*overtreatment* con LT4 è un fattore di rischio per aritmie, quali fibrillazione atriale ed eventi cardio-vascolari, anch'essi associati a disturbi cognitivi.

Un **limite** di tutti gli studi che si basano principalmente sulle cartelle cliniche elettroniche e quindi sul reperimento dei dati in base ai codici ICD, è la possibilità di errori di misurazione e distorsioni dei dati mancanti. Inoltre, l'uso improprio o la mancanza di codici diagnostici o di cause alternative di livelli anormali di TSH, come la sindrome da bassa T3, possono aver portato a un'errata classificazione dell'esposizione. Inoltre, MCI e demenza non erano stati distinti, ma uniti in un unico esito. Non si è poi capito se, anche a fronte di un ipertiroidismo lieve, la terapia sostitutiva potesse rappresentare un rischio in quei pazienti in realtà non ipotiroidei e quindi con inappropriata prescrizione. Infine, è stato incluso solo il valore di TSH e non di fT4, non consentendo di capire la differenza tra disturbo subclinico e franco.

CONCLUSIONI

In questo studio di coorte gli autori concludono che un aumento del rischio di disturbi cognitivi è tra le potenziali conseguenze negative dell'eccesso di ormone tiroideo esogeno ed endogeno. Per chiarire meglio questa tematica saranno utili ulteriori studi, che inseriscano anche la valutazione degli ormoni tiroidei oltre al solo TSH. I medici che prendono in considerazione una terapia sostitutiva **negli anziani dovrebbero prima confermare la reale indicazione al trattamento ed evitare accuratamente l'overtreatment**, utilizzando strategie di trattamento adeguate all'età.

BIBLIOGRAFIA

1. Adams R, Oh ES, Yasar S, et al . Endogenous and exogenous thyrotoxicosis and risk of incident cognitive disorders in older adults. JAMA Intern Med [2023, 183: 1324-31](#).