

## CHE CONSEGUENZE CLINICHE DERIVANO DA VALORI “NORMALI” DIVERSI DELLA FUNZIONE TIROIDEA?

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

### INTRODUZIONE

È noto che gli ormoni tiroidei influenzano il sistema cardiovascolare, il metabolismo, le ossa, il benessere mentale, il decorso della gravidanza e lo sviluppo infantile. Tuttavia, sono ancora incerte le conseguenze di una loro variazione modesta dal *range* di normalità.

Il maggior uso dei *test* di funzione tiroidea ha portato a identificare molti pazienti affetti da patologia subclinica della tiroide: ipotiroidismo subclinico nel 4-8.5% dei giovani che sale al 15% nelle popolazioni anziane; meno comune l'ipertiroidismo subclinico, nell'1-5% negli anziani. Una recente *review* (1) ha valutato gli effetti di variazioni dei livelli degli ormoni tiroidei sui vari organi e apparati.

### EFFETTI SUI VARI ORGANI E APPARATI

#### Apparato cardiocircolatorio

È stata confermata (2) un'associazione positiva tra malattia subclinica della tiroide e malattia coronarica (in particolare, l'ipotiroidismo subclinico nei soggetti giovani). Le raccomandazioni dell'ATA (*American Thyroid Association*, 3) prevedono che la terapia con L-tiroxina (L-T<sub>4</sub>) venga iniziata nei pazienti con livelli di TSH > 10 mU/L, chiari sintomi di ipotiroidismo, positività degli anticorpi anti-tiroide, segni di aterosclerosi cardiovascolare o insufficienza cardiaca (livello di evidenza B), mentre, non è chiaro come comportarsi con i pazienti i cui livelli di TSH siano compresi tra 4.5 e 10 mU/L.

**Livelli più elevati di TSH sono associati a incremento della pressione**, sia sistolica che diastolica, e in minor misura dei livelli di lipidi.

Le analisi derivanti dalla *Health Study Nord-Trøndelag (HUNT Study)* hanno evidenziato che **il TSH influenza i fattori di rischio cardiovascolari** per tutta la vita: **più elevato è il TSH, più alta è la mortalità per malattia coronarica, specie nelle donne**. Rispetto alle donne con TSH nel terzo inferiore dell'intervallo di riferimento, il rischio di mortalità coronarica/malattia cardiaca era più alto, sia nelle donne con ipotiroidismo subclinico che in quelle con ipertiroidismo subclinico. Questo è in linea con l'effetto negativo dell'aumento del TSH sulla pressione e sui lipidi rispetto alle donne con un livello di TSH nel terzo inferiore del *range* di riferimento. La mancata associazione tra TSH e mortalità cardiovascolare negli uomini può essere giustificata dal numero superiore (più del doppio) delle donne rispetto agli uomini. **La relazione tra mortalità cardiovascolare e TSH è a forma di U**: negli individui con ipotiroidismo subclinico trattati con dosi elevate di L-T<sub>4</sub>, tali da indurre una soppressione del TSH, può essere perso qualsiasi beneficio sulla mortalità cardiovascolare e la mortalità è potenzialmente maggiore.

La correlazione tra TSH e *ictus* richiede ulteriori studi. Dosi elevate di L-T<sub>4</sub> possono causare fibrillazione atriale, che è un fattore chiave per l'*ictus*.

#### Peso corporeo e sindrome metabolica

Un aumento di TSH si associa ad aumento di peso e BMI; al contrario, l'aumento di FT<sub>4</sub> si associa a diminuzione di BMI. Ulteriori studi sono necessari per verificare se le variazioni di TSH e quindi dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide possano determinare la comparsa della sindrome metabolica.

#### Apparato renale

Esiste una correlazione tra TSH e filtrato glomerulare renale, che si osserva sia nei pazienti con positività degli anticorpi anti-tiroide che in quelli senza. Quando c'è ipotiroidismo, la capacità di espellere l'acqua è ridotta, con cambiamento di stato del volume, che si modifica dopo l'inizio del trattamento con L-T<sub>4</sub>.

### Metabolismo osseo

L'ipertiroidismo è associato a un maggior rischio di osteoporosi e frattura, specie nelle donne dopo la menopausa (la prevalenza di fratture vertebrali è notevolmente aumentata con TSH < 1.0 mU/L)(4).

La maggiore perdita di massa ossea si verifica allorchè il trattamento con L-T<sub>4</sub> sopprime i livelli di TSH.

I bassi livelli di TSH, indipendentemente dai livelli di ormoni tiroidei, possono avere un effetto negativo sull'osso, anche nei soggetti più giovani, dal momento che il picco di massa ossea (che si raggiunge dopo la pubertà) è il fattore che determina la resistenza strutturale dell'osso, proteggendolo dal rischio di osteoporosi e di frattura.

L'associazione tra TSH e incidenza di fratture in individui in terapia con L-T<sub>4</sub> mostra un andamento a U.

### Gravidanza

Valori di TSH compresi tra 2.5 e 5.0 mU/L aumentano il rischio di aborto spontaneo nelle donne al primo trimestre di gravidanza con Ab anti-tiroide negativi rispetto alle donne con TSH < 2.5 mU/L. Il trattamento sostitutivo con L-T<sub>4</sub> nelle donne con Ab anti-tiroide positivi e TSH > 2.5 mU/L determina una diminuzione delle complicanze sia materne che neonatali. Le linee guida americane (5) ed europee consigliano pertanto di **mantenere il TSH < 2.5 mIU/L nel primo trimestre.**

Sebbene l'ipotiroidismo materno sia causa riconosciuta di ridotto quoziente intellettivo nel bambino, il trattamento di donne con ipotiroidismo subclinico non avrebbe dimostrato beneficio sul quoziente intellettivo del bambino (testato all'età di 3 anni).

### Oncologia

Valori di TSH < 0.5 mU/L sarebbero correlati a carcinoma della prostata e del polmone, anche dopo aggiustamento per alcuni fattori confondenti, tra cui l'età e il fumo. Tuttavia, dato che il fumo stesso abbassa i livelli di TSH, sono necessarie ulteriori indagini.

### CONCLUSIONI

**Nel valutare se iniziare la terapia sostitutiva per l'ipotiroidismo subclinico si devono prendere in considerazione alcuni parametri:**

- ciò che viene definito *range* di normalità in realtà può essere fuori dal "set-point genetico" del singolo paziente;
- se il miglioramento dei risultati per la malattia cardiovascolare non determini in realtà contemporaneamente un aumento del rischio di osteoporosi;
- il 40-48% dei pazienti ipotiroidei trattati con L-T<sub>4</sub> non raggiunge il *target* o risulta *over-trattato*;
- il trattamento della patologia subclinica induca miglioramenti in termine di salute, senza tralasciare che potrebbero verificarsi eventi avversi.**

I dati di questo articolo forniscono un razionale per il trattamento della patologia subclinica della tiroide, ma saranno necessari altri studi clinici randomizzati per determinare l'equilibrio tra rischi e benefici e la soglia ottimale di intervento. In riferimento a quest'ultima, sarebbe più appropriato prendere in considerazione i livelli di TSH come "fattori di rischio" per le diverse malattie (come la pressione o il colesterolo nella malattia cardiovascolare) piuttosto che considerare un particolare livello come "normale" o "anormale". In questo modo, il beneficio di un intervento terapeutico per un determinato livello di TSH può essere relativo alle comorbilità dell'individuo trattato (come ritenere vantaggioso o meno l'avvio della terapia con L-T<sub>4</sub> per correggere l'ipotiroidismo subclinico in un adulto con molteplici fattori di rischio cardiovascolari rispetto a quello con osteoporosi). Questo approccio potrebbe suggerire che giovani adulti con fattori di rischio cardiovascolari dovrebbero essere *screenati* per tireopatia, con aumento sia della probabilità di identificare pazienti con malattia subclinica che di vantaggio clinico.

L'impatto dell'ipotiroidismo subclinico sulla malattia coronarica è evidente quando il livello di TSH è compreso tra 7.0 e 9.9 mU/L, mentre non si è osservato alcun effetto per livelli compresi tra 4.5 e 6.9 mU/L. Tuttavia i risultati dell'UK *General Practice Research Database* mostrano che il trattamento con L-T<sub>4</sub> riduce il rischio di cardiopatia ischemica nei soggetti < 70 anni, con TSH tra 5 e 10 mU/L.

In conclusione, variazioni dei livelli di TSH al di fuori del *range* di riferimento della popolazione sono associate a una vasta gamma di esiti negativi per la salute:

- **livelli di TSH superiori alla norma** sono associati a elevato rischio cardiovascolare, peggiori parametri metabolici e aumento di aborti;
- **livelli di TSH inferiori alla norma** sono associati a ridotta densità minerale ossea, aumento del rischio di osteoporosi e frattura.

#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, Dayan CM. A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 3562-71](#).
2. Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* [2008, 148: 832-45](#).
3. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* [2012, 18: 988-1028](#).
4. Kim BJ, Lee SH, Bae SJ, et al. The association between serum thyrotropin (TSH) levels and bone mineral density in healthy euthyroid men. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2010, 73: 396-403](#).
5. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 2543-65](#).