

## IS SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM A CARDIOVASCULAR RISK FACTOR IN THE ELDERLY? COMMENTO

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

### Premessa

Se è vero che l'ipotiroidismo conclamato determina cambiamenti a livello cardiovascolare reversibili con la terapia sostitutiva, per quanto riguarda l'ipotiroidismo subclinico (sHT), solo alcuni studi evidenziano come il suo trattamento determini un miglioramento di alcuni parametri (lipidi aterogenici e spessore dell'intima della carotide media). Non vi è accordo sul fatto che il rischio per malattie cardiovascolari nei pazienti con sHT sia età-dipendente e non vi sono ancora certezze riguardo l'efficacia della terapia sostitutiva nell'sHT in termini di riduzione del rischio cardiovascolare e del numero di ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco. Un articolo di Autori italiani ha analizzato con cura significato e rischi cardiovascolari dell'sHT nelle varie fasi della terza età dei pazienti. Sono stati valutati:

- gli ormoni tiroidei e l'invecchiamento;
- l'epidemiologia e la presentazione clinica;
- i rapporti tra ormoni tiroidei e sistema cardiovascolare;
- i rapporti tra sHT e rischio cardiovascolare, scompenso cardiaco e malattie coronariche;
- i rapporti tra elevazione del TSH e *outcome* cardiovascolare;
- le differenze tra i sessi;
- il paradosso dell'ipotiroidismo nelle popolazioni più vecchie;
- l'impatto della correzione dell'sHT.

L'sHT, definito come concentrazione di TSH al di sopra del *range* di riferimento in presenza di normali livelli di FT4 ed FT3, è comune nell'anziano. L'aumento del TSH può però rappresentare di per sé un processo fisiologico legato all'età. **Il significato clinico dei dati di laboratorio indicanti sHT dovrebbe quindi essere sempre interpretato in relazione ai fisiologici cambiamenti della funzione tiroidea in relazione all'età.**

La questione clinica fondamentale riguardante gli individui più anziani con valori di TSH lievemente aumentati è relativa alla diagnosi e alle decisioni terapeutiche. Per questo il *management* del paziente anziano con sHT è impegnativo: **è fondamentale riconoscere i pazienti con TSH moderatamente elevato che hanno un'ipofunzione tiroidea ed individuare quelli nei quali la terapia è indicata, evitando agli altri una terapia che può essere non necessaria o addirittura dannosa.**

### Ormoni tiroidei e processo di invecchiamento

La presentazione clinica dell'invecchiamento è in parte simile a quella dell'ipotiroidismo: in entrambe le condizioni diminuisce il metabolismo basale.

Diversi studi clinici hanno mostrato una riduzione età-dipendente della funzione tiroidea, anche se i risultati sono conflittuali. Nei primi studi i livelli di TSH erano normali o ridotti con FT3 in diminuzione in individui anziani in buone condizioni; la bassa T3 era associata a condizioni fisiche migliori e maggiore massa magra. Questa modalità di presentazione è stata interpretata come un meccanismo adattativo per prevenire un eccessivo catabolismo e solleva un dubbio: il decremento della funzione tiroidea rappresenta la conseguenza della riduzione età-correlata dell'omeostasi metabolica o piuttosto una condizione protettiva nell'invecchiamento sano? In questa prospettiva, un recente studio osservazionale ha riportato che arzilli individui di mezza età del Nord Europa con genitori novantenni avevano bassi livelli di FT3 e un profilo cardiovascolare migliore rispetto ai loro *partners* di mezza età, suggerendo perciò un ruolo dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide nella regolazione della salute umana e della longevità. Lo studio inoltre sottolineava l'importanza della genetica nel determinismo del fenotipo longevo.

L'asserzione che l'invecchiamento è associato a un decremento della concentrazione del TSH in anziani in buona salute appare, tuttavia, in disaccordo con i dati provenienti da larghi studi osservazionali. Questi dimostrano che la distribuzione sierica del TSH slitta chiaramente verso concentrazioni più alte con l'età, e che l'estrema longevità è associata con un ulteriore incremento del TSH. Questi reperti, ottenuti in soggetti

liberi da malattia con anticorpi anti-tiroide negativi, suggeriscono che un incremento del TSH possa derivare da alterazioni età-correlate nel *set-point* del TSH o da ridotta bio-attività del TSH più che da malattie tiroidee occulte. Quando un individuo invecchia, si possono realizzare cambiamenti nella bio-attività del TSH, nella reattività tiroidea al TSH, nei fattori che regolano la captazione e il metabolismo degli ormoni tiroidei.

Nel complesso questi dati suggeriscono che l'invecchiamento è caratterizzato da un certo grado di sotto-regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e questo potrebbe portare all'idea che un lieve calo dell'attività tiroidea a livello tissutale possa avere effetti benefici. Tuttavia, condividendo questa idea bisognerebbe fare attenzione negli anziani, poiché una lieve elevazione del TSH sierico può essere causata sia dallo stesso processo di invecchiamento che da malattie tiroidee.

### **Epidemiologia e presentazione clinica**

Diversi studi osservazionali hanno trovato che la prevalenza di sHT varia dal 5 al 15% della popolazione generale, con un significativo incremento nelle classi di età più anziane, specialmente nelle donne con tiroidite autoimmune e ricco introito di iodio con la dieta. L'ampio *range* di prevalenza potrebbe essere correlato all'eterogeneità della popolazione degli studi pubblicati, così come ai limiti del normale *range* per il TSH utilizzato in ogni studio. L'alta prevalenza di sHT negli anziani, ampiamente accettata, potrebbe quindi essere sovrastimata.

Un altro aspetto da tenere in considerazione nei pazienti anziani con sHT è il grado di progressione verso l'ipotiroidismo conclamato. Come osservato nei giovani, i più importanti marcatori della progressione del danno tiroideo sono la presenza di autoimmunità e livelli di TSH > 10 mUI/L. Comunque, **un significativo numero di soggetti con sHT non mostra progressione di malattia** ed in alcuni soggetti è possibile documentare in un secondo momento la normalizzazione del TSH sierico.

### **Ormoni tiroidei e sistema cardiovascolare**

L'ipotiroidismo produce modifiche del consumo miocardico di ossigeno, della contrattilità cardiaca e delle resistenze vascolari periferiche. In molti pazienti tali modificazioni cardiovascolari sono reversibili quando il sottostante deficit della funzione tiroidea è riconosciuto e trattato.

### **Ipotiroidismo subclinico e rischio di malattia cardiovascolare**

Nei pazienti con sHT sono state descritte alterazioni precoci della *performance* cardiaca, della funzione endoteliale, della pressione arteriosa sistemica e 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 non solo può peggiorare una condizione di HF, ma potrebbe anche rappresentare un 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, ma non vi sono sufficienti studi che dimostrino l'efficacia della terapia sostitutiva nella prevenzione della progressione e degli episodi di HF.

### **Ipotiroidismo subclinico e coronaropatie**

I risultati sono contrastanti. L'effetto negativo di sHT su eventi cardiovascolari e mortalità appare ben stabilito in giovani adulti (< 55-60 anni), ma meno evidente in persone moderatamente anziane (< 70-75 anni) e potrebbe svanire completamente nei più vecchi (> 80-85 anni). Queste differenze legate all'età potrebbero dipendere da fattori concorrenziali di mortalità (come i tumori) o da più impegnativi fattori di rischio per malattie cardiovascolari (ereditari o costituzionali) tra persone molto anziane, per cui in questa categoria potrebbe essere eclissato l'effetto negativo dell'sHT sul sistema cardiovascolare.

### **Grado di elevazione del TSH e outcome cardiovascolare**

Esiste una differenza nell'incidenza di eventi cardiovascolari in rapporto all'entità dell'aumento del TSH, soprattutto nei giovani. Una metanalisi su individui anziani (età media 70 anni) ha mostrato che solo quelli con valori di TSH > 10 mUI/L avevano un aumento del rischio di eventi cardiaci indipendentemente dall'età.

**La relazione tra eventi cardiovascolari e grado di aumento del TSH dovrebbe essere interpretata tenendo conto dell'età e del sesso** della popolazione arruolata. Nei pazienti con sHT con modesto aumento del TSH (< 10 mUI/L), i dati disponibili suggeriscono un impatto in termini di rischio cardiovascolare e mortalità solo nei pazienti più giovani (< 65 anni) soprattutto uomini.

#### Differenze di genere

Il genere sembra influenzare la relazione tra sHT e malattia cardiovascolare soprattutto in giovani adulti (le donne in pre-menopausa presentano rischio ridotto di eventi cardiovascolari). Nelle classi di età più anziane il rischio cardiovascolare associato a sHT tende a essere bilanciato, senza differenza di genere.

#### L'ipotetico paradosso della popolazione più anziana

Uno studio tedesco del 2004 sosteneva l'ipotesi che nella popolazione più anziana (85-89 anni) individui con livelli anormalmente elevati di TSH non sperimentassero eventi avversi e potessero avere una durata di vita prolungata. Anche se quei risultati dovrebbero essere interpretati con cautela, suggeriscono che le persone più anziane potrebbero rappresentare un gruppo a sé stante: i novantenni come *cluster* geneticamente selezionato di soggetti con un *background* ereditario favorevole, che potrebbe agire come scudo contro l'invecchiamento e gli eventi cardiovascolari. Tutto questo fa ipotizzare un intrigante legame tra geni, stato della tiroide e longevità.

#### Studi di intervento

Tra gli studi clinici randomizzati, finalizzati a valutare l'effetto della terapia ormonale sostitutiva in pazienti con sHT, nessuno ha determinato l'impatto della terapia sugli eventi cardiovascolari e sulla mortalità nei pazienti più anziani. La terapia con L-T4 può migliorare la performance cardiaca. Alcuni autori, sulla base della riduzione sierica dell'LDL colesterolo indotta dalla terapia con L-T4, hanno stimato che il rischio di mortalità cardiovascolare potrebbe essere ridotto del 10-20%. Una recente analisi prospettica ha dimostrato che la terapia sostitutiva con L-T4 era associata con minori eventi cardiovascolari nei pazienti con sHT più giovani (40-70 anni), ma non nella popolazione più anziana (età media intorno a 80 anni). In uno studio molto recente, condotto in pazienti con sHT moderatamente anziani (età media 63.2 anni) con insufficienza renale cronica, il trattamento con L-T4 riduceva il peggioramento del filtrato glomerulare.

#### Conclusioni

L'ipotiroidismo subclinico nelle persone anziane non dovrebbe essere considerato come una condizione unica.

1. I pazienti moderatamente anziani (<70-75 anni) potrebbero essere considerati clinicamente simili alla popolazione adulta, sia pure con un valore *target* ottimale di TSH più alto (2-3 mUI/L).
2. I più anziani (> 80-85 anni) dovrebbero essere attentamente seguiti con una strategia "*wait and see*", evitando se possibile trattamenti ormonali.
3. La decisione di trattare i pazienti moderatamente anziani con sHT dovrebbe derivare da una specifica valutazione della possibile causa di disfunzione tiroidea, delle eventuali comorbidità e dei valori di TSH.
4. Il trattamento dovrebbe essere individualizzato, graduale e strettamente monitorato.

#### Bibliografia

1. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012, 11: 1-207. *Thyroid* 2012, 22: 1200-35.
2. Pasqualetti G, Tognini S, Polini A, et al. Is subclinical hypothyroidism a cardiovascular risk factor in the elderly? *J Clin Endocrin Metab* 2013, 98: 2256-66.
3. Biondi B. Ipotiroidismo subclinico. Endowiki.  
([http://www.endowiki.it/index.php?option=com\\_content&view=article&id=243&Itemid=797&lang=it](http://www.endowiki.it/index.php?option=com_content&view=article&id=243&Itemid=797&lang=it))