

## IPOTIROIDISMO SUBCLINICO E AUMENTO DELLA MORTALITÀ CARDIO-VASCOLARE/DA TUTTE LE CAUSE: ESISTE UN'ASSOCIAZIONE?

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Essendo l'ipotiroidismo subclinico (ipoS) estremamente frequente (4-20% della popolazione), è importante stabilirne le relazioni con mortalità, stato di salute generale e malattie cardio-vascolari (CV). I dati in letteratura sono discordanti: alcuni rilevano un'associazione tra ipoS e mortalità CV, *ictus* fatale o insufficienza cardiaca, mentre altri non la confermano. Le raccomandazioni rilasciate dalle varie linee-guida soffrono, quindi, di notevole eterogeneità. La disponibilità di dati certi consentirebbe di pianificare un eventuale *screening* e di capire quali siano le migliori modalità di trattamento.

Una recente **metanalisi di 35 studi prospettici di coorte** (1), per un totale di **555.530 pazienti**, di cui 21.176 con ipoS (definito da livelli aumentati di TSH e normali di FT4), ha valutato l'impatto dell'ipoS su rischio CV e mortalità da tutte le cause; inoltre, sono stati valutati il rischio aggiuntivo conferito dall'ipoS all'incidenza di malattie CV e alla mortalità totale ed è stata eseguita un'analisi per sotto-gruppi in base a profilo di rischio CV, età e loro combinazione.

### Risultati

- Rispetto ai soggetti eutiroidei, il **rischio relativo (RR) di malattie CV tra i pazienti con ipoS è di 1.33** (IC 95% 1.14–1.54), mentre quello di **mortalità totale è 1.20** (IC 95% 1.07–1.34).
- Nel sotto-gruppo ad alto rischio CV, l'ipoS è risultato associato ad aumentato rischio sia di malattie CV (RR 2.20, IC 95% 1.28–3.77) che di mortalità totale (RR 1.66, IC 95% 1.41–1.94).
- Nel sotto-gruppo a basso rischio CV, si rileva un lieve aumento del rischio di patologia CV nell'ipoS, con nessuna differenza per la mortalità totale.
- L'analisi per sotto-gruppi in base all'età ha mostrato:
  - nei soggetti < 65 anni: associazione significativa fra ipoS e malattie CV (RR 1.54, IC 95% 1.21–1.96) e mortalità totale (RR 1.28, IC 95% 1.10–1.48);
  - nel gruppo ≥ 65 anni: nessuna associazione (CVD: RR 1.07, IC 95% 0.97–1.18; mortalità: 1.13, IC 95% 0.97–1.33).
- Combinando profilo di rischio CV ed età, **l'ipoS conferisce un rischio aggiuntivo sia per malattie CV che per mortalità totale solo nel gruppo < 65 anni**; la popolazione di età ≥ 65 anni non risente dell'ipoS per quanto riguarda rischio di malattie CV e mortalità totale (con eccezione di un aumento del rischio di mortalità totale nella popolazione ≥ 65 anni ad alto rischio CV).

La tabella riassume i rischi relativi della popolazione studiata in *toto* e dell'analisi per sotto-gruppi (in base a profilo di rischio CV, età e loro combinazione).

Rischio relativo di ipotiroidismo subclinico vs eutiroidismo (IC 95%)							
Malattie cardio-vascolari				Mortalità totale			
<b>1.33</b> (1.14–1.54)				<b>1.20</b> (1.07–1.34)			
Alto rischio CV		Basso rischio CV		Alto rischio CV		Basso rischio CV	
<b>2.20</b> (1.28–3.77)		1.15 (1.06–1.22)		<b>1.66</b> (1.41–1.94)		1.10 (0.98–1.24)	
Età < 65 anni		Età ≥ 65 anni		Età < 65 anni		Età ≥ 65 anni	
<b>1.54</b> (1.21–1.96)		1.07 (0.97–1.18)		<b>1.28</b> (1.10–1.48)		1.13 (0.97–1.33)	
Età < 65 anni		Età ≥ 65 anni		Età < 65 anni		Età ≥ 65 anni	
Alto rischio CV	Basso rischio CV	Alto rischio CV	Basso rischio CV	Alto rischio CV	Basso rischio CV	Alto rischio CV	Basso rischio CV
<b>2.79</b>	<b>1.27</b>	1.50	1.02	<b>1.81</b>	<b>1.05</b>	<b>1.41</b>	1.07
(2.03–3.85)	(1.15–1.40)	(0.89–2.54)	(0.92–1.13)	(1.48–2.20)	(1.00–1.10)	(1.08–1.85)	(0.89–1.29)



### Commento e conclusioni

Questo studio dimostra che **l'ipoS aumenta la mortalità totale e l'incidenza di malattie CV, soprattutto nella popolazione a rischio CV elevato e di età < 65 anni**. Questi dati sono rilevanti e devono essere tenuti in considerazione quando si valuti un paziente con questo problema.

Fra i **limiti** maggiori dello studio:

- non vengono specificati i livelli di TSH: è verosimile che esista una certa disomogeneità tra le popolazioni incluse nei diversi studi e che siano stati arruolati anche numerosi pazienti con ipoS con TSH > 10 mU/L;
- non è stata eseguita un'analisi per sotto-gruppi in base ai livelli di TSH;
- tenendo conto della tendenza di ogni meta-analisi alla sovrastima e dell'ampia numerosità del campione compreso in questo studio, risulta probabile che i rischi relativi con intervallo di confidenza che arriva vicino a 1 siano in realtà artefatti metodologico/statistici e non rappresentino fenomeni veri.

Con detti limiti, questo studio rappresenta un elemento a sostegno dell'impatto dell'ipoS su *end-point* clinicamente forti come le malattie CV e la mortalità totale nella popolazione di età < 65 anni a elevato rischio CV. Peraltro, l'associazione dell'ipoS con altri aspetti rilevanti, come peso corporeo, assetto lipidico, astenia, sintomi psichiatrici o neuro-cognitivi, è dimostrata come inesistente, dubbia, o senza dati disponibili.

Tuttavia, non è possibile trarre alcuna conclusione riguardo l'efficacia del **trattamento con tiroxina** in questi pazienti ed è necessario tener presente che tale terapia **non normalizza automaticamente il rischio CV e di mortalità totale associato all'ipoS**. Per queste ragioni, l'indicazione al trattamento con tiroxina nei pazienti con ipoS deve essere attentamente soppesata, tenendo in considerazione tutti gli aspetti che questa comporta, compresa una potenziale medicalizzazione non indispensabile. **Qualora si assuma la decisione di iniziare il trattamento**, è necessario illustrare al paziente la reale dimensione del problema, riconducendolo alle corrette proporzioni e condividendo con l'interessato la scelta clinica. Prima di iniziare l'eventuale trattamento con tiroxina, sarebbe inoltre indicato confermare l'aumento del TSH, con un controllo a 3 mesi di distanza dal primo riscontro: è noto, infatti, che una quota significativa di pazienti (soprattutto se TPOAb negativi) normalizza spontaneamente i livelli di TSH a un secondo controllo. Infine, qualora si inizi la terapia, è opportuno prefissarsi degli obiettivi (ad es. miglioramento del profilo lipidico, miglioramento dei sintomi), il cui raggiungimento deve essere verificato: **in assenza di effetti clinici significativi, la terapia con tiroxina può essere interrotta**.

### Bibliografia

1. Moon S, Kim MJ, Yu JM, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Thyroid* [2018, 28: 1101-10](#).