

ASSOCIAZIONE TRA PARAMETRI CLINICI E ORMONI TIROIDEI CIRCOLANTI

Il parametro universalmente utilizzato per monitorare la terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo è il TSH sierico, con l'ausilio dei livelli di FT₄. Il *range* normale del TSH non è tuttavia universalmente accettato ed è sempre più stringente la necessità di sviluppare *range* di riferimento specifici, almeno per età e indice di massa corporea; esistono inoltre fisiologiche variazioni crono-biologiche durante il giorno e durante l'anno. Diversi fattori o condizioni possono influenzare i livelli di TSH e complicare ulteriormente il monitoraggio della terapia sostitutiva, tra cui i più importanti sono: *low T₃ syndrome* concomitante a malattie acute o gravi, terapie farmacologiche, recupero di una normale secrezione di TSH dopo prolungata soppressione, ipopituitarismo, resistenza agli ormoni tiroidei.

I livelli di FT₄ (e FT₃), come strumento di valutazione dell'adeguatezza della terapia sostitutiva, hanno invece minore specificità e sono sufficienti da soli solo nell'ipotiroidismo centrale in cui la secrezione di TSH è compromessa.

Per quanto riguarda invece i criteri clinici, i sintomi e segni di ipotiroidismo o di eventuale sovradosaggio di tiroxina sono del tutto aspecifici, potendo essere presenti anche in seguito a variazioni dello stile di vita o in presenza di molte altre condizioni morbose.

Una recente **metanalisi** di 58 articoli pubblicati fino ad ottobre 2019 ha valutato un totale di 1800 associazioni tra livelli di ormoni tiroidei circolanti e TSH, valutati simultaneamente nei singoli pazienti, provenienti da quattro continenti, in rapporto a questi parametri clinici:

- fibrillazione atriale e altri parametri cardiaci;
- osteoporosi e fratture;
- cancro;
- demenza;
- fragilità;
- mortalità;
- sindrome metabolica;
- esiti della gravidanza.

Sono stati esclusi dall'analisi studi con meno di 100 soggetti, revisioni, metanalisi, editoriali e *abstract*.

In generale, **i parametri clinici erano significativamente associati più spesso con gli ormoni tiroidei che con il TSH**. In particolare, si osservava una significativa associazione dei parametri clinici con i livelli di FT₄ nel 50% delle analisi, con il rapporto T₃ totale/FT₃ nel 53% (anche se l'associazione era statisticamente meno robusta), con il TSH nel 23% ($p < 0.0001$ rispetto a entrambi gli ormoni tiroidei). In nessuno degli studi esaminati il TSH era il fattore predittivo principale di alterazioni cliniche.

In base ai risultati, gli autori concludono che forse è tempo di mettere in discussione il ruolo del TSH rispetto all'associazione con i parametri clinici e di rivalutare il valore degli ormoni periferici.

Commento

Nonostante la terapia dell'ipotiroidismo sia ormai ben consolidata, una quota non trascurabile di pazienti resta sintomatica nonostante livelli circolanti ottimali di TSH. D'altra parte, sintomi e segni di ipotiroidismo o tireotossicosi, soprattutto se di grado lieve, sono spesso del tutto aspecifici, come ben illustrato nel *Colorado Thyroid Disease Prevalence Study*, in cui 4 o più sintomi di ipotiroidismo erano presenti nel 25% dei pazienti con ipotiroidismo franco, nel 20% di quelli con ipotiroidismo subclinico e nel 17% degli eutiroidi.

Lo studio ha dunque il merito di indagare un tema tutt'altro che scontato e di richiamare l'attenzione sulla possibile inadeguatezza del TSH come unico parametro per valutare la funzione tiroidea, a favore dell'importanza anche dei livelli di FT₄. Si tratta, tuttavia, di uno studio di associazione che nulla dice sul rapporto di causa-effetto: si tratta di una popolazione eterogenea, considerata sulla base della presenza delle differenti comorbilità, perciò di valore clinico limitato.

In considerazione della rilevanza epidemiologica delle tireopatie e dell'importanza clinica del problema, sono necessari ulteriori studi per chiarire questi aspetti.



Bibliografia

1. Fitzgerald SP, Bean NG, Falhammar H, et al. Clinical parameters are more likely to be associated with thyroid hormone levels than with thyrotropin levels: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* [2020, DOI: 10.1089/thy.2019.0535](#).
2. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* [2005, 153: 747-53](#).
3. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, et al. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol* [2002, 57: 577-85](#).
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* [2000, 160: 526-34](#).