

IPOTIROIDISMO SUBCLINICO: SOLO NEI GIOVANI LA TERAPIA SOSTITUTIVA RIDUCE LA MORTALITÀ

Background

L'ipotiroidismo subclinico (SH) è molto diffuso nella popolazione generale e la sua frequenza aumenta con l'invecchiamento. SH si associa a una serie di marcatori di rischio cardio-vascolare (CV) e alcuni studi osservazionali riportano un aumento di mortalità per tutte le cause o CV; pochi studi, tuttavia, esaminano i possibili effetti del trattamento con ormone tiroideo (TH) sulla mortalità.

Lo studio

Revisione sistematica e meta-analisi degli studi che hanno valutato gli effetti sulla mortalità del trattamento con TH. Gli autori hanno preso in considerazione solo studi che includevano soggetti adulti con SH documentato, trattati con qualsiasi tipo di terapia con TH, documentando la mortalità per tutte le cause e/o CV.

Tra le 3645 pubblicazioni identificate, solo **sette studi** sono stati considerati **eleggibili** per l'analisi, **cinque osservazionali** (4 retrospettivi di coorte e 1 caso-controllo) e **due RCT**, con dimensioni del campione comprese tra 97 e 12.212 soggetti, per un totale di **21.055 soggetti** inclusi. Gli studi sono stati condotti prevalentemente nel Regno Unito, Danimarca, Israele e da un consorzio multinazionale. Il 91% dei dati derivavano da 4 studi (e il 71% da 3).

Criteri di inclusione. Il valore massimo di TSH per i soggetti SH non era sempre uguale nei vari studi: in cinque di essi il valore arrivava a 10 o 20 mU/L, mentre in due non c'era alcun limite superiore a condizione che l'FT4 fosse normale.

In tutti i sette studi la levotiroxina (L-T4) era il trattamento prescritto per SH.

C'era un **alto livello di eterogeneità** tra gli studi per i risultati di mortalità globale, senza però evidenza di *bias* di pubblicazione e con buoni valori di sensibilità.

Mortalità per tutte le cause. Nel complesso, non è stata modificata dal trattamento con L-T4: rischio relativo aggregato (RR) 0.95, intervallo di confidenza al 95% (IC95%) 0.75-1.22 (P = 0.70). I risultati sono rimasti invariati nelle analisi dei sottogruppi sulla base del disegno dello studio, della dimensione del campione, del rischio CV al basale o della classificazione di SH (TSH \leq 10 mU/L vs $>$ 10 mU/L). Tuttavia, l'analisi per età ha rivelato un'**associazione tra trattamento con L-T4 e ridotta mortalità nei soggetti < 70 anni** (RR 0.50, IC95% 0.29-0.85, P = 0.01), ma non nei più anziani (RR 1.08, IC95% 0.91-1.28, P = 0.36).

Mortalità CV. Nel complesso, non è stata modificata dal trattamento con L-T4 in cinque studi: RR 0.99, IC95% 0.82-1.20 (P = 0.05). L'analisi per età ha nuovamente rivelato un'**associazione tra trattamento con L-T4 e ridotta mortalità nei soggetti più giovani** (RR 0.54, IC95% 0.37-0.80, P = 0.002), ma non nei più anziani (RR 1.05, IC95% 0.87-1.27, P = 0.61).

Conclusioni e commenti

Sulla base di questa meta-analisi non è emersa alcuna associazione tra trattamento con L-T4 e mortalità complessiva o CV. Tuttavia, nei soggetti con età < 65-70 anni c'è una diminuzione significativa della mortalità generale (-50%) e di quella CV (-46%). Gli autori suggeriscono, quindi, che i soggetti più anziani con SH non traggono beneficio dalla terapia con L-T4, ma **il trattamento dei soggetti più giovani può essere utile e sicuro, riducendo la mortalità a lungo termine.**

Numerosi lavori hanno valutato le associazioni tra SH e fattori di rischio CV, riportando risultati spesso discordanti e anche questa recente meta-analisi presenta alcuni **limiti**:

- solo 7 studi soddisfacevano i criteri di inclusione, tuttavia con dimensioni campionarie molto eterogenee, e solo due studi includevano dati sufficienti per le sotto-analisi basate sull'età e sul *cut-off* TSH di 10 mU/L;
- nella maggior parte dei casi, la diagnosi di SH era basata su una singola misurazione di TSH;
- i pazienti più anziani che avevano iniziato terapia con TH non erano stati esposti abbastanza a lungo al trattamento per trarne beneficio quanto i più giovani.



Bisogna considerare poi che i rischi CV di un trattamento eccessivo con TH possono essere maggiori nei pazienti più anziani, inficiando quindi eventuali effetti benefici del trattamento. Infine, il limite superiore del *range* di riferimento del TSH aumenta con l'invecchiamento e un numero significativo di pazienti più anziani può essere trattato in modo inappropriato con TH per livelli di TSH leggermente "elevati", che in realtà sono normali per la loro età.

Bibliografia

1. Peng CC, Huang HK, Wu BB, et al. Association of thyroid hormone therapy with mortality in subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: 292–303](#).
2. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA* [2019, 322: 153–60](#).
3. Tsai TY, Tu YK, Munir KM, et al. Association of hypothyroidism and mortality in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: 2068–80](#).
4. 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](#).
5. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, et al. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 1342–5](#).
6. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* [2014, 24: 1670–751](#).
7. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* [2013, 2: 215–28](#).