

VARIAZIONI DELLA FUNZIONE TIROIDEA E FUNZIONE COGNITIVA NEGLI ULTRA85ENNI

Numerosi studi hanno suggerito un'associazione tra ipertiroidismo subclinico e declino cognitivo negli anziani, mentre la presenza di ipotiroidismo subclinico sembra avere proprietà protettive.

Newcastle 85+ (1) è uno studio di popolazione **prospettico osservazionale**, mirato a valutare funzione tiroidea e capacità cognitiva in soggetti di 85 anni al reclutamento. Dopo esclusione dei soggetti privi di esami di funzionalità tiroidea al reclutamento o con patologia tiroidea conclamata, sono stati arruolati **642 partecipanti** (58.1% donne), con normali livelli di fT3 e fT4 e TSH compreso tra 0.1 e 10 mU/L. I soggetti sono stati rivalutati dopo 3 anni (ovvero a 88 anni, n = 386) e 5 anni (ovvero a 90 anni, n = 276). La *performance* cognitiva è stata valutata al basale e longitudinalmente mediante:

- **MMSE** (*Mini Mental State Examination*) per la capacità cognitiva globale. I risultati vanno da 0 a 30 (< 25 punti = ridotta capacità cognitiva; riduzione ≥ 3 punti nel corso del *follow-up* = declino cognitivo);
- **CDR** (sistema computerizzato *Cognitive Drug Research battery*) per la valutazione della memoria episodica e dell'attenzione.

I risultati di MMSE e CDR sono stati confrontati con i livelli di TSH, fT3, fT4 al momento della valutazione basale e dopo 3 anni e interpretati tenendo in considerazione possibili fattori confondenti, quali comorbidità e terapie farmacologiche.

I soggetti con livelli di **TSH** nel terzile inferiore (**0.13-1.54 mU/L**) erano portatori di un **numero maggiore di malattie croniche**, erano **più frequentemente ospiti di strutture assistenziali** e presentavano **peggiori capacità cognitive** al momento della valutazione basale.

Nel tempo, i livelli di fT3 si riducevano in tutti i partecipanti e quelli di fT4 rimanevano stabili nei soggetti con incremento del TSH. Il declino dei livelli di TSH, osservato a 3 anni dalla valutazione basale nel 63.5% dei casi, si associava a riduzione di fT4 (inaspettata) e a maggior rischio di riduzione delle capacità cognitive a 5 anni (*odds ratio* 1.77, IC95% 1.19–2.61, $p < 0.004$). **Livelli basali più elevati di fT3 sembravano rivestire un significato protettivo rispetto alle capacità cognitive.**

Commento

Questo studio mostra che un **progressivo calo dei livelli di TSH tra 85 e 88 anni può essere predittivo di riduzione delle capacità cognitive a 90 anni**. La riduzione parallela dei livelli di TSH, fT3 e fT4 nella maggioranza dei soggetti studiati smentisce l'ipotesi avanzata negli studi precedenti di ipertiroidismo subclinico, ma sembra suggerire piuttosto l'instaurarsi di un ipotiroidismo centrale da **disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide con l'avanzare dell'età**, oppure riflettere la presenza di malattie croniche non tiroidee (sindrome da bassa T3). In quest'ultimo caso possono essere presenti ridotta conversione periferica di T4 in T3, ridotta *clearance* epatica delle frazioni libere e ridotta attività della deiodinasi di tipo 1. In alternativa, l'involutione cerebrale che precede la demenza può portare a riduzione dei livelli di TSH prima che compaiano le manifestazioni cliniche. In altri casi, l'aumento dei livelli di TSH con fT4 stabile, che non si associa a demenza, potrebbe essere spiegato con una resistenza all'azione del TSH a livello tiroideo (2-4).

I **limiti** principali dello studio risiedono nel basso numero di soggetti studiati, ridotto progressivamente ai controlli successivi a causa dell'elevata mortalità legata all'età, e nella possibile presenza di fattori confondenti non presi in considerazione. Questi dati richiedono conferma da studi su numeri più ampi.

Bibliografia

1. Gan EH, Jagger C, Yadegarfar ME, et al. Changes in serum thyroid function predict cognitive decline in the very old: longitudinal findings from the Newcastle 85+ study. *Thyroid* [2021, 31: 1181-92](#).
2. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2000, 53: 733-7](#).
3. Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, et al. Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people: results of the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc* [2009, 57: 89-93](#).
4. Aubert CE, Bauer DC, da Costa BR, et al. The association between subclinical thyroid dysfunction and dementia: the Health, Aging and Body Composition (Health ABC) study. *Clin Endocrinol* [2018, 87: 617-26](#).

