



MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA
e GERIATRIA

DISFUNZIONE TIROIDEA nel PAZIENTE ANZIANO

QUANDO E COME TRATTARLA

GIUSEPPE PASQUALETTI, FILIPPO NICCOLAI, FABIO MONZANI

PACINI
EDITORE
MEDICINA



MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA

LA DISFUNZIONE TIROIDEA NEL PAZIENTE ANZIANO quando e come trattarla

Giuseppe Pasqualetti, Filippo Niccolai, Fabio Monzani

UO Geriatria Universitaria, Azienda Ospedaliero Universitaria di Pisa

PACINI
EDITORE
MEDICINA

© Copyright 2017 by Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

ISBN 978-88-6995-278-4

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore, Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa

www.pacini medicina.it – info@pacini editore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

Immagine di copertina disegnata da M. Letizia Scarpelli, Art Department SIGG

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org

SOMMARIO

	Prefazione..... pag.	5
1.0	Introduzione..... »	7
2.0	Cenni di fisiopatologia tiroidea nell'anziano..... »	10
3.0	Epidemiologia delle patologie tiroidee in età geriatrica..... »	14
4.0	Sindrome del malato eutiroideo (<i>Non Thyroidal Illness Syndrome</i>)..... »	15
5.0	Ipertiroidismo..... »	18
	5.1 Principali eziologie in età geriatrica..... »	18
	5.2 Inquadramento clinico e sintomatologia..... »	19
	5.3 Terapia dell'ipertiroidismo..... »	21
6.0	Ipotiroidismo..... »	22
	6.1 Principali eziologie e diagnosi in età geriatrica..... »	22
	6.2 Ipotiroidismo e patologie cardiovascolari e del sistema nervoso centrale..... »	23
	6.3 Ipotiroidismo: obiettivi terapeutici..... »	25
	6.4 Interazioni farmacologiche..... »	26
	Bibliografia..... »	29

PREFAZIONE

È per me un grande onore e piacere presentare la monografia di Giuseppe Pasqualetti, Filippo Niccolai e Fabio Monzani dal titolo *“La disfunzione tiroidea nel paziente anziano: quando e come trattarla”*. Innanzitutto voglio ricordare la lunga consuetudine che mi lega sul piano umano e culturale al gruppo del prof. Monzani, resa più forte dall'aver intrapreso recentemente importanti collaborazioni imperniate sugli affascinanti temi del rapporto tra invecchiamento e sistema endocrino ed in particolare tra invecchiamento e funzione tiroidea.

Il testo si articola in 5 capitoli, oltre all'introduzione, ed è corredato da una ampia ed aggiornata bibliografia con circa una sessantina di voci che da sole rappresentano un importante strumento di aggiornamento per i geriatri e gli endocrinologi sia se sono impegnati nella ricerca sia se sono coinvolti esclusivamente nella clinica.

Un tema sicuramente interessante per i futuri sviluppi è quello tra i livelli di ormoni tiroidei ed i livelli di progressione delle malattie neurodegenerative, in considerazione che la sensibilità del sistema nervoso centrale alle variazioni della funzione tiroidea sembra incrementarsi con l'età. D'altro canto è noto che la riduzione età-dipendente della cognitivtà è modulata dagli ormoni tiroidei mediante complesse regolazioni della trascrizione genetica.

Di particolare interesse è il capitolo dedicato alla “sindrome del malato eutiroideo” (*Non Thyroidal Illness Syndrome*) che rappresenta l'insieme delle modificazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide del metabolismo e del trasporto degli ormoni tiroidei che si manifestano nei pazienti affetti da patologie di pertinenza non tiroidea.

I capitoli 5 e 6 sono dedicati, invece, ad una trattazione sistematica di “Ipertiroidismo” e “Ipotiroidismo”, con particolare riferimento alla popolazione geriatrica. È da sottolineare il capitolo 6.4 dedicato alle interazioni farmacologiche che, in un segmento di popolazione spesso in trattamento politerapeutico e particolarmente suscettibile alle reazioni avverse ai farmaci, non possono essere ignorate.

Permettetemi, infine, di ringraziare gli autori, ed in particolare il prof. Monzani, per avermi coinvolto nella stesura della prefazione di tale monografia che, sono sicuro, rappresenterà un punto di riferimento importante per tutti coloro (geriatri, endocrinologi, internisti) che vogliono interessarsi ed impegnarsi nel suggestivo mondo dei rapporti tra funzione tiroidea ed invecchiamento sia sul piano della ricerca scientifica che su quello della clinica.

Nicola Ferrara
Presidente Società Italiana di Gerontologia e Geriatria
Professore Ordinario di Medicina Interna e Geriatria,
Università degli Studi di Napoli “Federico II”

1.0 INTRODUZIONE

L'incremento demografico dei paesi occidentali avvenuto negli ultimi decenni ha portato ad un progressivo aumento delle classi di età oltre 65 anni. Attualmente, in Italia, si stima che il numero di ultra-sessantacinquenni sia il 22% e quello degli ultraottantenni il 6,7% della popolazione globale; questi dati sono destinati a raddoppiare nei prossimi 25 anni (ISTAT 2016). Parallelamente all'incremento della speranza di vita, stanno progressivamente aumentando le patologie croniche sia come incidenza che prevalenza. Tutto questo ha effetti notevoli sui Sistemi Sanitari per quanto riguarda il carico assistenziale sia ospedaliero che territoriale. Le malattie endocrine, tra cui le patologie tiroidee sono ampiamente rappresentate, risultano tra le più frequenti malattie croniche dell'anziano¹. Le patologie tiroidee sono in costante aumento e, secondo le ultime esperienze cliniche disponibili in letteratura, la loro prevalenza globale si aggira intorno al 10-20%, nella popolazione ultrasettantenne². La prevalenza di autoanticorpi diretti contro antigeni tiroidei presenta un andamento simile, coinvolgendo circa il 5-10% della popolazione adulta fino ad arrivare al 30% degli ultra80enni, con una significativa maggiore prevalenza nel sesso femminile. La tiroidite di Hashimoto è la prima causa di disfunzione tiroidea nelle aree con sufficiente apporto iodico; si caratterizza per una distruzione immuno-mediata del tessuto ghiandolare. Si stima che circa

il 90% dei pazienti con tiroidite di Hashimoto abbia elevati livelli circolanti di autoanticorpi anti-tireoglobulina (TgAb) e anti-perossidasi (TPOAb)³. In base ad alcune evidenze epidemiologiche che documentano una maggior prevalenza di autoanticorpi contro antigeni tiroidei nelle aree ad elevato apporto iodico, è stato ipotizzato che l'autoimmunità tiroidea possa essere favorita dall'accumulo parenchimale di tale elemento⁴. A livello fisiopatologico, TgAb e TPOAb posseggono poca o nessuna attività citotossica, pertanto si ritiene che la distruzione delle cellule tiroidee avvenga principalmente per mezzo di linfociti T (CD8+ citotossici). Altre cause di ipotiroidismo nell'anziano sono rappresentate dall'impiego di alcuni farmaci (es. amiodarone, inibitori della tirosinocinasi, betabloccanti, ecc.), pregressa tiroidectomia o terapia radiometabolica con ¹³¹I e, più raramente, malattie infiltrative della tiroide (linfomi, ecc.) o deficit centrale di secrezione di tireotropina (TSH). La distruzione del parenchima tiroideo è responsabile dell'insorgenza di un deficit funzionale che si manifesta a livello laboratoristico con un incremento dei livelli di TSH circolante con o senza riduzione delle frazioni libere degli ormoni tiroidei (FT₃ e FT₄). In particolare, si parla di ipotiroidismo conclamato o franco quando all'incremento del TSH si associa una riduzione dei livelli di FT₄ al di sotto dei limiti inferiori della norma, mentre si definisce ipotiroidismo

subclinico l'incremento dei livelli di TSH con ormoni tiroidei liberi circolanti ancora nei limiti della norma¹. A livello clinico, le manifestazioni del deficit tiroideo si presentano come un *continuum* che va dall'assenza di evidenza sintomatologica (ipotiroidismo subclinico) alla comparsa di sintomi e segni clinici progressivamente ingravescenti, conseguenza diretta del deficit ormonale periferico (ipotiroidismo conclamato). Le manifestazioni cliniche dell'ipotiroidismo sono variegata ed interessano numerosi organi ed apparati come disturbi del ritmo (bradicardia) e della funzione cardiaca (scompenso, inizialmente diastolico), modificazioni del metabolismo intermedio in senso pro-aterogeno (ipercolesterolemia), aumento ponderale, stipsi, alterazioni cutanee e degli annessi (mixedema, fragilità dei capelli), macroglossia, alterazioni del sistema nervoso centrale (SNC) con rallentamento ideo-motorio e riduzione dei riflessi nervosi fino alla letargia, parestesie, intolleranza al freddo, deficit di forza muscolare, disturbi dell'umore e deficit cognitivo¹²⁵⁻⁷. Mentre nel giovane adulto i sintomi associati all'ipotiroidismo sono di facile identificazione, nell'anziano il quadro clinico è spesso molto più sfumato ed i sintomi lamentati dai pazienti possono essere erroneamente interpretati come associati alle concomitanti patologie (comorbidità) piuttosto che all'ipofunzione tiroidea, soprattutto in corso di ipotiroidismo lieve/moderato. L'ipotiroidismo conclamato è stato associato ad un aumento della mortalità globale e dell'incidenza di eventi cardio- e cerebrovascolari. Per quanto concerne l'ipotiroidismo subclinico le più importanti meta-analisi hanno confermato tali correlazioni nei giovani adulti (< 65 anni) ma non nei pazienti anziani (> 65-70 anni) e grandi anziani (> 80-85 anni)¹⁸⁹.

L'altra possibile alterazione funzionale è rappresentata dall'eccesso di ormoni tiroidei circolanti, più comunemente definito ipertiroidismo. A livello epidemiologico l'ipertiroidismo è molto meno rappresentato rispetto all'ipotiroidismo e si stima che la prevalenza non raggiunga l'1% della popolazione generale². Come per l'ipotiroidismo, con l'avanzare dell'età si registra un incremento progressivo della sua prevalenza, specialmente nel sesso femminile. A livello biochimico l'ipertiroidismo è definito dalla presenza di ridotti livelli di TSH circolante con o senza incremento delle frazioni libere degli ormoni tiroidei. L'isolata riduzione/soppressione dei livelli di TSH circolante si definisce ipertiroidismo subclinico; quando questa si associa alla presenza di FT₃ e FT₄ al di sopra dei limiti superiori della norma si parla di ipertiroidismo franco o conclamato². Nell'anziano, la forma più comune di ipertiroidismo è causata dalla presenza di aree nodulari di autonomia funzionale, svincolate dal *feed-back* ipotalamico che, se molteplici, caratterizzano il gozzo multi nodulare (GMN) tossico o pretossico, se singole l'adenoma tossico o pretossico (morbo di Plummer). Altre cause di ipertiroidismo nell'anziano sono correlate all'assunzione di dosi farmacologiche di iodio (mezzi di contrasto iodati) o farmaci contenenti iodio (amiodarone, dronedarone) oppure alla presenza di autoanticorpi stimolanti il recettore del TSH (morbo di Basedow, molto più frequente nei giovani adulti). L'ipertiroidismo conclamato è caratterizzato da numerosi effetti, a breve e lungo termine, sui diversi organi e sistemi. Nell'anziano i sintomi e segni più frequentemente riscontrabili in corso di iperfunzione tiroidea sono: nervosismo, cardiopalmo, sudorazione, intolleranza al caldo, affaticabilità muscolare, diarrea,

dimagrimento (con appetito conservato), tachicardia, aritmia (fibrillazione atriale), tremori, debolezza muscolare¹⁰.

Nell'anziano i sintomi dell'ipertiroidismo possono essere facilmente confusi con altre patologie legate all'età anche se possono portare velocemente verso una condizione di scompenso d'organo, specialmente in caso di concomitante compromissione legata ad altre comorbidità o all'invecchiamento stesso. L'esposizione cronica ad un eccesso di ormoni tiroidei può esercitare effetti negativi sulla morfologia (ipertrofia) e sulla funzione cardiaca. Le manifestazioni cliniche ed il grado di compromissione cardiaca nei pazienti ipertiroidei dipendono da una varietà di fattori, quali l'età, la gravità dell'ipertiroidismo e le possibili alterazioni cardiache preesistenti. La disfunzione diastolica ne rappresenta l'evento più precoce; l'evoluzione verso lo scompenso cardiaco (inizialmente ad alta gittata) è più frequente in età avanzata, dove l'effetto dell'eccesso di ormoni tiroidei si somma a quello legato all'invecchiamento¹¹. L'ipertiroidismo sia subclinico che conclamato si

associa ad aumento del *turnover* osseo e, conseguentemente, al rischio di osteoporosi e fratture da fragilità. L'ipertiroidismo conclamato determina un aumento del *turnover* osseo, disaccoppiamento del processo di rimodellamento/riassorbimento con conseguente riduzione della sintesi ossea. La variazione dei livelli degli ormoni tiroidei può modificare la progressione delle malattie neurodegenerative, anche se non esistono tuttora prove certe di un legame fisiopatologico diretto tra funzione tiroidea e malattie neurodegenerative. La sensibilità del sistema nervoso centrale alle variazioni di funzione tiroidea sembra aumentare con l'età. Il fisiologico invecchiamento cognitivo è controllato dagli ormoni tiroidei mediante regolazione della trascrizione di geni coinvolti nella neurogenesi e nel mantenimento delle strutture nervose già presenti. La ridotta neurogenesi, conseguenza sia dell'invecchiamento che dello stress ossidativo indotto dall'eccesso di ormoni tiroidei, si associa a disturbi neuropsichici come ansia e depressione e malattie degenerative come la demenza².

2.0 CENNI DI FISIOPATOLOGIA TIROIDEA NELL'ANZIANO

La funzione tiroidea nell'adulto è dipendente dall'asse ormonale ipotalamo-ipofisi attraverso l'azione del TRH (*thyrotropin releasing hormone*) ipotalamico e dalla tireotropina ipofisaria. Attraverso un sistema integrato a *feedback*, tra l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide ed i tessuti periferici che metabolizzano gli ormoni tiroidei, viene garantita la corretta regolazione della stato funzionale tiroideo in base alle necessità fisiologiche, dalla vita fetale all'età geriatrica (Fig. 1). La liberazione di TRH a livello della circolazione portale ipotalamica stimola le cellule tireotrope dell'adenipofisi alla secrezione di TSH il quale ha come organo target la tiroide e più precisamente le cellule follicolari le quali, sotto lo stimolo ipotalamico, producono e secernono ormoni tiroidei (quasi esclusivamente T_4). Gli ormoni tiroidei, a loro volta, svolgono un'azione inibitoria diretta a livello ipotalamo-ipofisario. In dettaglio, i meccanismi inibitori negativi avvengono ad opera della T_3 a livello ipotalamico; in questa sede si trova una specifica isoforma dell'enzima 5'-monodeiodasi che converte la T_4 in T_3 . Infatti, mentre la T_4 è unicamente prodotta dalla ghiandola tiroidea la maggior parte della T_3 circolante deriva dalla conversione della T_4 da parte dei diversi organi bersaglio e solo in piccola parte da secrezione ghiandolare (Fig. 2). Il legame della T_3 con il proprio recettore nucleare da avvio ad una serie di reazioni di trascrizione che conducono alla sintesi di

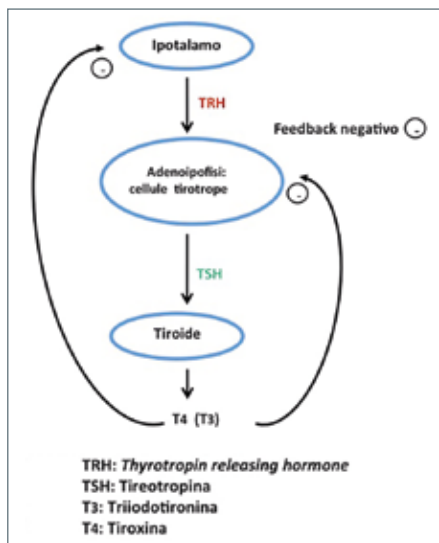


Figura 1. Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide.

proteine tessuto specifiche (Fig. 3). Esistono alcuni modulatori positivi e negativi dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide tra cui gli estrogeni che favoriscono l'attività di liberazione di TSH a livello dell'adenipofisi, mentre un controllo negativo avviene ad opera della dopamina e della somatostatina che, oltre ad inibire la produzione dell'ormone della crescita, modula in senso negativo anche il TSH. I livelli circolanti di TSH nel soggetto sano variano in relazione al ritmo circadiano ed alle necessità sistemiche di ormoni tiroidei, ma si mantengono entro un "range" relativamente ristretto di riferimento (0,4-

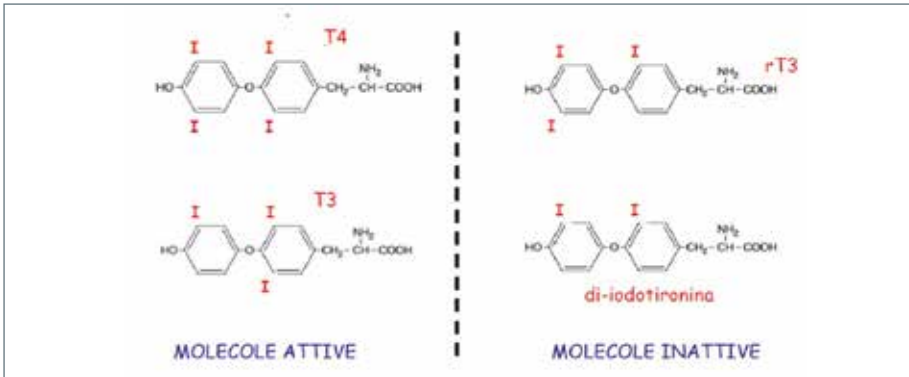


Figura 2. Metabolismo periferico degli ormoni tiroidei. Nel processo di sintesi degli ormoni tiroidei si possono formare anche molecole diverse da T₃ e T₄ che vengono metabolizzate all'interno del tireocita recuperando iodio (rT₃: reverse-T₃).

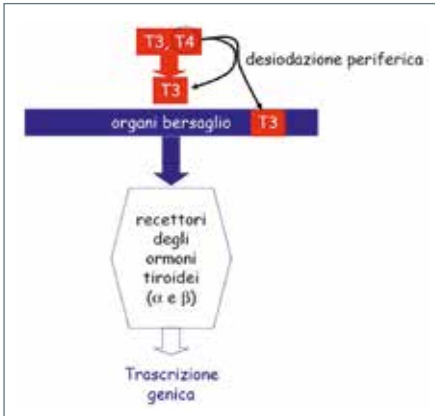


Figura 3. Meccanismo di azione degli ormoni tiroidei a livello tissutale.

4,0 mIU/l). Le variazioni delle concentrazioni di TSH hanno un andamento logaritmico rispetto alle variazioni dei livelli sierici di T₃ e T₄ che si mantengono solitamente entro uno stretto *range* individuale. Da qui ne consegue che il TSH risulta un *marker* sensibile dello stato funzionale tiroideo: valori sopra il *range* di riferimento riflettono un deficit di funzione tiroidea mentre valori ridotti indicano un eccesso di ormoni tiroidei circolanti, con conse-

guente inibizione della secrezione ipotalamo-ipofisaria di TRH e tireotropina¹⁰. La produzione di ormoni tiroidei diviene fondamentale dalla 11^a settimana di gestazione in poi data la scarsa quantità di T₃ e T₄ materni capace di passare la barriera emato-placentare per la presenza, a tale livello, di un elevato numero di desiodasi. Gli ormoni tiroidei favoriscono i processi fondamentali per lo sviluppo del SNC tra cui la mielinizzazione assonale e la neurogenesi¹². Nell'età dello sviluppo gli ormoni tiroidei sono necessari per una corretta crescita somatica (muscolo-scheletrica) e per la maturazione dei vari organi ed apparati. Nell'età adulta e per tutta la fase di invecchiamento gli ormoni tiroidei svolgono un'importante regolazione del metabolismo intermedio: lipidico, glucidico e proteico¹³. Gli ormoni tiroidei regolano il consumo di ossigeno e la produzione di calore e per quanto riguarda il metabolismo del glucosio e dei carboidrati facilitano l'ingresso cellulare di glucosio, aumentano la glicogenolisi epatica e la gluconeogenesi, con attività tipicamente contro insulare¹³. A livello cardiaco gli ormoni tiroidei sono

necessari per la corretta sintesi proteica necessaria alla contrattilità (es. sintesi della calcio ATPasi), modulano l'attività adrenergica e regolano il grado di resistenza vascolare periferica¹⁴.

Nell'anziano sono state descritte alcune modificazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e del metabolismo ormonale periferico che si associano al processo di invecchiamento. In questo senso, una stretta interconnessione tra funzione tiroidea ed invecchiamento è stata ipotizzata molti anni fa ma solo durante gli ultimi decenni sono stati prodotti dati solidi sull'impatto clinico delle modificazioni della funzione tiroidea legate all'invecchiamento¹⁵⁻¹⁶. Diversi studi clinici hanno mostrato una diminuzione età-correlata della funzione dei tireociti, tra cui l'assorbimento e l'organificazione dello iodio e la conseguente produzione ormonale¹⁷⁻²¹. Tuttavia, esistono risultati conflittuali riguardanti le variazioni di TSH età correlate: alcuni studi (generalmente caso/controllo) hanno documentato negli anziani (> 75-80 aa) e negli ultra-centenari una tendenza a livelli di TSH relativamente bassi rispetto ai giovani adulti di controllo mentre, studi osservazionali longitudinali hanno mostrato una tendenza del TSH a salire con l'età fino anche a valori ben al di sopra del *range* di normalità per giovani adulti: negli ultraottantenni il limite superiore al 95% dell'intervallo di confidenza superava le 6 mIU/l, per salire fino a quasi 8 mIU/l negli ultranovantenni²²⁻²⁴ (Fig. 4). Inizialmente, la riduzione dei livelli di TSH rilevato nei centenari è stato interpretato come un meccanismo di adattamento centrale (ridotta secrezione), utile per evitare un eccessivo catabolismo e quindi favorevole al processo di "invecchiamento fisiologico". Questa condizione deve comunque essere distinta dalla cosiddetta "sindrome da bas-

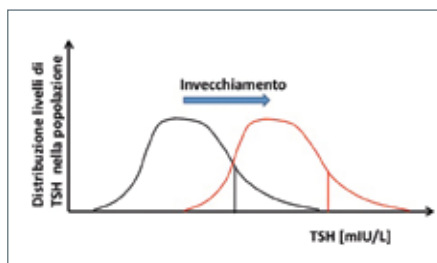


Figura 4. Modificazione del *range* di normalità del TSH circolante con l'età.

sa T_3 ” o “sindrome del malato eutiroideo” (frequente negli anziani), in cui il TSH e la T_3 circolanti diminuiscono mentre la *reverse-T₃* (rT_3) aumenta in risposta a patologie (acute) sistemiche (Fig. 5). La sindrome da bassa T_3 nell'anziano si associa, infatti, a ridotta funzione fisica e cattiva prognosi sia *quoad vitam* che *quoad validudinem*²⁵⁻²⁶.

È ormai noto che alcuni degli effetti dell'invecchiamento a livello sistemico siano, almeno in parte, simili a quelli rilevati negli stati di deficit funzionale tiroideo, e si associno, in entrambe le condizioni, ad una riduzione del metabolismo basale¹⁷. Rimane, tuttavia, ancora aperta la questione se la diminuzione della funzione tiroidea nell'anziano (sia che i livelli di TSH si riducano per iposecrezione ipofisaria o aumentino in risposta ad una ridotta produzione ormonale tiroidea) rappresenti semplicemente la conseguenza di una minore richiesta metabolica oppure si configuri come una reale condizione protettiva nei confronti dell'elevato catabolismo correlato all'invecchiamento. In questo contesto, uno studio naturalistico condotto in nord Europa ha documentato il potenziale ruolo della genetica nella longevità, correlata proprio ad una riduzione della funzione tiroidea. In dettaglio, i figli dei novantenni presentavano valori di T_3 libera (FT_3) circolante inferiori

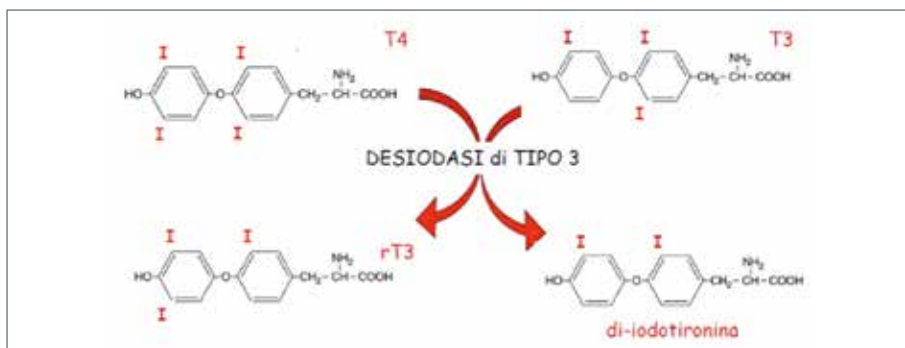


Figura 5. Alterazione del metabolismo della T₄ in corso di sindrome del malato eutiroideo.

ed un miglior profilo metabolico rispetto ai partner non appartenenti ad una famiglia di longevi²⁷. Analogamente, uno studio trasversale condotto in Calabria ha confermato nei nipoti di centenari la presenza di livelli sierici di FT₃ e TSH inferiori rispetto ai controlli appaiati per età²⁸. L'affermazione che l'invecchiamento sia associato ad una concentrazione decrescente di TSH negli anziani sani appare, tuttavia, in contrasto con i dati provenienti da ampi studi naturalistici che hanno invece dimostrato come la distribuzione del TSH sierico si sposti verso concentrazioni più elevate in relazione all'età e come l'estrema longevità sia associata ad un ulteriore aumento dei livelli di TSH, almeno nel gruppo etnico degli Ashkenazi²⁸⁻³¹. Questi risultati non sono stati comunque confermati in un recentissimo studio longitudinale che ha documentato la tendenza ad una riduzione dei valori di TSH nell'anziano eutiroideo, ed un loro incremento associato invece alla presenza di livelli crescenti di TPOAb⁸. Per meglio comprendere queste apparenti contraddizioni è necessario ricordare che, durante l'invecchiamento, possono essere presenti cambiamenti complessi dello status funzionale tiroideo che non possono essere documentati dal semplice dosaggio

serico del TSH, quali modificazioni della sua bioattività, della sensibilità dei tireociti al TSH, del metabolismo degli ormoni tiroidei, dei recettori e/o dei cofattori che modulano la risposta alla T₃. Inoltre, gli anziani presentano una ridotta risposta al TRH rispetto ai giovani-adulti, una riduzione delle fluttuazioni circadiane del TSH ed un'attenuazione dell'effetto inibitorio dei corticosteroidi³¹. Infine, con l'invecchiamento si osserva una diminuzione della capacità dei tireociti di captare lo iodio e secernere T₄ ed una alterazione della clearance ormonale periferica¹⁴. Nel complesso, questi dati documentano come l'invecchiamento si caratterizzi per un certo grado di *down-regulation* dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide-tessuti; rimane tuttavia da stabilire con certezza se queste modificazioni rappresentino un adattamento alle ridotte necessità metaboliche dell'anziano o un fenomeno protettivo nei confronti dell'eccessivo catabolismo legato all'invecchiamento. Infine, la variazione del TSH circolante può essere semplice conseguenza del processo di invecchiamento, e quindi adattativo in sé, oppure espressione di una reale patologia tiroidea, soprattutto in presenza di livelli significativi di auto-anticorpi anti-tiroide (TPOAb e TgAb).

3.0

EPIDEMIOLOGIA DELLE PATOLOGIE TIROIDEE IN ETÀ GERIATRICA

Quasi un terzo della popolazione mondiale vive in aree a carenza iodica³². Nelle aree geografiche in cui l'apporto giornaliero di iodio risulta inferiore a 50 µg solitamente si riscontra la presenza di gozzo endemico mentre, quando la dose giornaliera scende al di sotto dei 25 µg è possibile lo sviluppo di ipotiroidismo congenito³³. La prevalenza del gozzo in aree a grave carenza iodica può raggiungere l'80% della popolazione generale ed i soggetti maggiormente a rischio sono quelli residenti nelle zone di montagna del sud-est asiatico, America Latina e Africa centrale. In Italia, le aree a maggior rischio di carenza iodica sono le Alpi e gli Appennini. Con l'avanzare dell'età il gozzo nodulare può evolvere verso l'autonomia funzionale fino alla tireotossicosi, a volte favorita dall'episodica introduzione di un eccesso di iodio.

Nelle zone non a carenza iodica la maggior parte delle patologie tiroidee è autoimmune. A livello clinico, le tireopatie autoimmuni vengono distinte in tiroidite atrofica primaria (morbo di Riedel), tiroidite di Hashimoto e morbo di Graves/Basedow o gozzo diffuso tossico (GDT)³³. Alcuni studi osservazionali trasversali condotti in Europa, Stati Uniti e Giappone hanno determinato la prevalenza di ipertiroidismo e ipotiroidismo nella popolazio-

ne generale, oltre a stimare la frequenza e distribuzione di autoanticorpi anti-tiroide, in diversi gruppi etnici². I dati provenienti da screening di popolazione negli Stati Uniti³³ hanno rivelato differenze nei diversi gruppi etnici della prevalenza di disfunzione tiroidea e della presenza di autoanticorpi, mentre studi europei hanno rivelato differenze nella epidemiologia delle patologie tiroidee legate all'apporto alimentare di iodio³³.

L'ipotiroidismo franco ha una prevalenza nella popolazione generale intorno al 1-5% mentre la forma subclinica presenta una prevalenza molto maggiore, che può raggiungere il 15-20% e si manifesta maggiormente nel sesso femminile. L'incidenza di ipotiroidismo tende ad aumentare con l'età come anche la presenza di autoimmunità^{33 34}. Anche l'ipertiroidismo è più frequente nelle donne, la sua prevalenza è di circa lo 0,8% in Europa e 1,3% negli USA, raggiungendo il 2% in età geriatrica. La prevalenza dell'ipertiroidismo subclinico è maggiore (1-5%), aumenta nelle aree a carenza iodica ed ha mostrato un trend in diminuzione con l'introduzione di programmi di iodoprofilassi. Si distinguono due forme di ipertiroidismo subclinico, una lieve in cui il TSH è ridotto ma ancora dosabile (0,1-0,4 mIU/l) ed una grave/moderata in cui i livelli di TSH risultano soppressi (<0,1 mIU/l)³³.

4.0 SINDROME DEL MALATO EUTIROIDEO (*Non Thyroidal Illness Syndrome*)

Con il termine *Non Thyroidal Illness Syndrome* (NTIS) si intende l'insieme delle modificazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, del metabolismo e del trasporto degli ormoni tiroidei che si manifestano nei pazienti affetti da patologie di pertinenza non tiroidea. Tra le condizioni patologiche non tiroidee si possono distinguere condizioni sia acute che croniche (patologie polmonari, gastrointestinali, cardiologiche, neoplastiche, disordini psichiatrici, sepsi, disordini metabolici), traumi chirurgici e l'apporto calorico inadeguato²⁶. Non vengono considerate in questa sindrome le alterazioni del metabolismo degli ormoni tiroidei secondarie ad interferenze farmacologiche in pazienti trattati per patologie extratiroidee (es: amiodarone, sali di litio)³⁵. Alcuni studi come quello di Girvent et al.³⁶ hanno evidenziato che la NTIS è molto diffusa nei pazienti anziani sarcopenici sottoposti a chirurgia ed è associata ad un peggior *outcome* e recupero nel postoperatorio.

Spesso, per indicare la NTIS viene utilizzata anche l'espressione *Euthyroid Sick Syndrome* cioè sindrome del malato eutiroideo in quanto generalmente TSH e FT₄ sono normali ed i pazienti non presentano un quadro clinico suggestivo di ipotiroidismo. Tale definizione non evidenzia se possa coesistere uno stato di ipotiroidismo a livello periferico. Tale argomento è stato oggetto di interpretazioni molto dibattute in ambito endocrinologico per

più di tre decenni, interpretando alcuni risultati come alterazioni di laboratorio ma comunque non indicativi di un vero e proprio ipotiroidismo. Recentemente si sono accumulate prove che l'ipotiroidismo centrale funzionale associato all'alterato metabolismo periferico della T₄ e della T₃ (caratteristico della NTIS) si combinano per produrre una condizione di diminuzione dell'azione degli ormoni tiroidei a livello periferico. Alcuni studi comunque sottolineano come tale carenza non è una condizione di ipotiroidismo reale. Ovviamente tale incertezza scientifica viene traslata sulla decisione finale e cioè se trattare o meno questi pazienti e, ad oggi, pur non essendoci studi clinici controllati l'atteggiamento clinico che riceve maggiore consenso è quello di non trattare (peraltro dovrebbe essere utilizzata la T₃ e non la T₄ come comunemente in caso di ipotiroidismo)³⁷. Inoltre, i pazienti tipicamente non manifestano segni e sintomi di ipotiroidismo generalmente perché la patologia sottostante è spesso così grave da mascherarne l'eventuale presenza.

Da un punto di vista fisiopatologico la modificazione biochimica più frequente è caratterizzata da una riduzione dei livelli di T₃ circolante e da un incremento della rT₃ condizione nota con il nome di "sindrome da bassa T₃". Tale condizione è spesso riconducibile ad alterazioni di enzimi coinvolti nel metabolismo degli ormoni tiroidei e può risultare transitoria

in corso di anestesia generale o di digiuno prolungato (Fig. 5). Nel digiuno è stato sostenuto, teleologicamente, che la diminuzione dell'ormone tiroideo attivo rappresenti una risposta di adattamento da parte dell'organismo, atta a risparmiare calorie e proteine tramite un certo grado di ipotiroidismo protettivo. Nella NTIS si riscontra una diminuita attività epatica della desiodasi di tipo I che catalizza circa l'80% della conversione periferica della T_4 a T_3 e della rT_3 a 3,3'-diiodotironina. Pertanto in caso di grave patologia epatica questo giustifica i bassi livelli di T_3 ed una alterata clearance metabolica della rT_3 con conseguente aumento dei suoi livelli sierici (Fig. 5). Tali modificazioni enzimatiche vengono comunque attribuite ad alcune citochine infiammatorie come l'IL-1, IL-6 e TNF- α coinvolte in diversi processi patologici. L'entità delle modificazioni dei livelli di T_3 e di rT_3 riflettono la gravità della patologia in atto; ad esempio è stato evidenziato che la concentrazione di T_3 è inversamente proporzionale all'estensione dell'infarto miocardico, al livello di creatininemia nell'insufficienza renale o al grado di scompenso glicometabolico nel diabete mellito³⁵. Nei pazienti con patologie gravemente debilitanti o in condizioni di peggioramento delle condizioni generali si può evidenziare anche una riduzione dei livelli di T_4 . Alcuni studi come ad esempio quello di Plikat et al.³⁸ hanno documentato come il 23% dei pazienti ricoverati in terapia intensiva sia affetto da NTIS, con un rischio notevolmente aumentato di decesso. In alcuni studi, la riduzione progressiva dei livelli sierici di T_4 in corso di NTIS aumentava la probabilità di decesso fino l'80%. Il TSH sierico è normale nella maggior parte dei casi ma può risultare inappropriatamente basso nonostante la ridotta concentrazione di ormoni

tiroidei circolanti. Il mancato incremento della concentrazione del TSH può essere giustificato da un meccanismo di *down regulation* a livello ipotalamo-ipofisario, con conseguente ridotto rilascio di TRH e di TSH. Nei pazienti con NTIS è stato dimostrato, a livello del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, un ridotto contenuto di RNA messaggero del TRH correlato con la concentrazione sierica di TSH e T_3 . È stato inoltre dimostrato un aumento dell'attività della desiodasi di tipo 2 presente a livello cerebrale con conseguente incremento della produzione locale di T_3 , capace di sopprimere il rilascio di TRH e TSH. Altri fattori possono essere coinvolti nel ridurre la sintesi di TRH come l'incremento della cortisolemia, tipica delle condizioni di stress, la diminuzione dei livelli di leptina e l'aumentata produzione di alcune citochine. Diversi studi hanno dimostrato, inoltre, come la diminuita secrezione di TRH sia associata ad una ridotta ampiezza dei picchi notturni di TSH con un pattern di secrezione nelle 24 ore simile a quello riscontrato nell'ipotiroidismo centrale tanto da portare alla formulazione dell'ipotesi che la NTIS possa appunto essere una forma di ipotiroidismo centrale acquisito di tipo funzionale³⁹.

Gli esami di laboratorio comunemente eseguiti per la diagnosi delle patologie tiroidee (FT_3 , FT_4 e TSH) possono suggerire la presenza di NTIS in pazienti con gravi patologie (acute o croniche) documentando una riduzione dei livelli di FT_3 circolante, in presenza di TSH e FT_4 generalmente nel *range* della norma (ridotto rapporto T_3/T_4). La sindrome dovrebbe essere confermata valutando la rT_3 che risulta elevata; si tratta tuttavia di un'indagine che non viene eseguita nella pratica clinica quotidiana, pertanto la diagnosi nella gran parte dei casi può essere solo

sospettata³⁵. Molti pazienti critici presentano problematiche cliniche che mimano l'ipotiroidismo come ipotermia, disturbi del sensorio, alterazioni della ventilazione e cardiologiche, iponatriemia. La terapia della NTIS è rivolta principalmente al trattamento della patologia di base. Sebbene al momento il problema sia ancora

irrisolto, nella pratica clinica si suggerisce generalmente di non somministrare terapia ormonale (T_3) a questi pazienti, almeno fino a quando non siano evidenti prove biochimiche convincenti della reale presenza di ipotiroidismo, per il quale possa risultare utile un trattamento sostitutivo⁴⁰.

5.0 IPERTIROIDISMO

5.1 PRINCIPALI EZIOLOGIE IN ETÀ GERIATRICA

La causa più frequente di ipertiroidismo negli anziani in aree a carenza iodica è il gozzo multinodulare (GMN 60%) mentre, nelle aree iodo-sufficienti, l'adenoma tossico (30%). Più raro in età geriatrica è il gozzo diffuso tossico (GDT o morbo di Fajani-Basedow/Graves) caratterizzato però da forme clinicamente più gravi^{11,41}. Il GMN costituisce uno dei motivi principali di consultazione da parte del medico curante dello specialista endocrinologo in quanto non di rado è possibile riscontrare agli esami ematochimici eseguiti di routine la presenza accidentale di ipertiroidismo subclinico, che risulta essere la prima evidenza di autonomia funzionale tiroidea. Il GMN (tossico/pre-tossico) è caratterizzato dalla presenza di uno o più noduli tiroidei autonomamente funzionanti, (ipercaptanti o "caldi" all'esame scintigrafico), con la presenza o meno di altri noduli che possono mostrare invece una captazione ridotta o normale (ipocaptanti o "freddi"). Le formazioni nodulari "calde" possono rimanere silenti oppure indurre una lenta alterazione della funzione tiroidea con progressiva riduzione dei livelli di TSH e il conseguente sviluppo di ipertiroidismo subclinico (GMN pre-tossico) o clinico (GMN tossico). Il decorso naturale comunque tende ad essere lento con una durata anche di anni e con un'incidenza annuale di ipertiroidismo

conclamato di circa il 4%; più spesso, il quadro clinico è lieve e può non essere riconosciuto e diagnosticato, soprattutto nel paziente anziano, in cui i sintomi legati ad una iperfunzione lieve sono sfumati e, spesso, ascritti alle eventuali comorbidità del paziente. L'evoluzione verso l'ipertiroidismo conclamato può essere precipitata dalla somministrazione di dosi farmacologiche di iodio (ipertiroidismo iodio-indotto)^{11,41}. L'adenoma (tossico/pre-tossico) è una condizione tipica dell'adulto (> 40 anni); la lesione nodulare è generalmente presente da anni con lento, progressivo incremento volumetrico associato alla comparsa di autonomia funzionale e conseguente iperfunzione. La scintigrafia evidenzia di solito un'area "calda" con soppressione, completa o parziale, del parenchima circostante^{11,41}. È da sottolineare che vi è una correlazione tra le dimensioni del nodulo e lo sviluppo di tireotossicosi. Infatti oltre il 90% dei pazienti con ipertiroidismo conclamato presenta un nodulo autonomo con diametro maggiore di 3 cm. Inoltre, i pazienti con nodulo autonomo maggiore di 3 cm ma ancora eutiroidei, hanno un rischio di sviluppare tireotossicosi pari a circa il 20% in un arco di tempo di sei anni contro il 2-5% di rischio dei noduli di dimensioni inferiori a 2,5 cm⁴². Il morbo di Basedow è una patologia autoimmune più frequente nel giovane adulto (< 40 anni), caratterizzata dalla presenza di diffusa captazione ghiandolaire alla scin-

tigrafia, talvolta associata ad oftalmopatia e, raramente, mixedema pretibiale. Più del 50% dei pazienti affetti da GDT presenta autoanticorpi stimolanti diretti contro il recettore del TSH.

Nel sospetto di iperfunzione tiroidea è anche essenziale verificare l'eventuale presenza di interferenza farmacologica. La tireotossicosi iodio-indotta è più frequente nell'anziano rispetto al giovane, spesso conseguenza dell'utilizzo di farmaci (amiodarone, dronedarone, ecc.) o dell'esecuzione di esami radiologici con mezzo di contrasto iodato ed, in questi casi, lo studio della funzione tiroidea dovrebbe essere associato, ove possibile, al dosaggio della ioduria^{11 41}. In presenza di bassi livelli di TSH e valori normali di ormoni tiroidei liberi circolanti, le patologie neurologiche o psichiatriche vanno sempre poste in diagnosi differenziale per la possibile interferenza di farmaci antipsicotici (sali di litio, dopamino-agonisti, steroidi). Nel paziente anziano con patologie acute o croniche riacutizzate è necessario escludere la presenza della cosiddetta sindrome del "malato eutiroideo" (NTIS), caratterizzata da ridotti livelli circolanti di FT₃ ed incremento della rT₃, forma inattiva della T₃ prodotta per azione della desiodasi 3 (Fig. 5), talvolta associato a valori di TSH inferiori alla norma, che potrebbe far erroneamente pensare a un quadro di ipertiroidismo subclinico⁴³.

5.2 INQUADRAMENTO CLINICO E SINTOMATOLOGIA

In caso di ipertiroidismo conclamato, più frequente nei soggetti di età inferiore a 50 anni, i sintomi tipici possono essere insonnia, labilità emotiva, astenia, tremori, tachicardia, palpitazioni, calo ponderale,

intolleranza al caldo, alvo frequente e/o diarrea. Nel paziente anziano è molto importante eseguire una corretta anamnesi e un attento esame obiettivo, in quanto i segni e i sintomi di ipertiroidismo possono essere modesti (ipertiroidismo apatico). Di seguito verranno analizzati gli effetti sull'apparato cardiovascolare, sul sistema nervoso e sull'osso maggiormente colpiti in caso di ipertiroidismo conclamato e di ipertiroidismo subclinico nell'anziano.

Nei pazienti di età geriatrica (età superiore a 70/75 anni) la diagnosi di GMN tossico/pre-tossico può essere sospettata in occasione del ricovero ospedaliero per sintomi e segni (generalmente palpitazioni ma anche scompenso cardiaco) dovuti a fibrillazione atriale (FA). In generale, gli anziani con ipertiroidismo e cardiopatia ischemica o patologia valvolare preesistenti hanno un rischio di scompenso cardiaco compreso tra il 20 ed il 35%. In particolare la tireotossicosi indotta da amiodarone è stata associata ad un rischio particolarmente elevato di eventi cardiovascolari maggiori quali la mortalità, infarto miocardico, ictus, scompenso cardiaco acuto ed aritmie ventricolari. La tachicardia sinusale e l'extrasistolia (atriale e ventricolare), oltre alla ridotta variabilità della frequenza cardiaca, sono reperti di frequente riscontro nei pazienti con ipertiroidismo (conclamato e subclinico). In questo contesto, ampi studi longitudinali prospettici hanno documentato un aumento del rischio di FA associato a bassi valori di TSH in soggetti con età superiore a 60 anni (doppio e triplo rispetto ai controlli eutiroidei di pari età)⁴¹. Secondo alcuni autori, l'aumento dell'incidenza di FA negli anziani con iperfunzione tiroidea potrebbe spiegare indirettamente l'eccesso di casi di demenza registrati in questa classe di soggetti. Nei soggetti

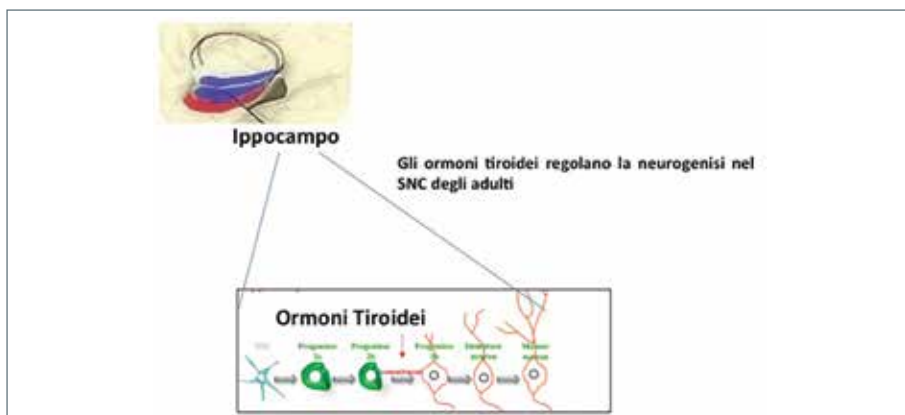


Figura 6. Effetti degli ormoni tiroidei sul SNC dell'adulto.

anziani con malattia cardiaca, l'ipertiroidismo subclinico aggrava il rischio cardiovascolare, risultando predittore indipendente di morte cardiaca. In accordo, una recente meta-analisi ha documentato l'associazione tra ipotiroidismo subclinico e scompenso cardiaco nei soggetti anziani (> 65 aa) non evidente nei soggetti giovani adulti⁴⁴.

Gli ormoni tiroidei sono noti per il loro ruolo nella modulazione del tono dell'umore e la sensibilità del sistema nervoso centrale alle variazioni di funzione tiroidea sembra aumentare con l'età e con le fluttuazioni degli ormoni tiroidei (OT). Il fisiologico invecchiamento è controllato dagli OT mediante regolazione della trascrizione di geni coinvolti nella neurogenesi e nel mantenimento delle strutture del SNC già presenti (Fig. 6). Gli OT regolano la risposta di gruppi neuronali ippocampali permettendo il passaggio da cellule progenitrici a neuroblasti ed in tal modo contribuiscono alla plasticità del cervello durante l'apprendimento, la memoria ed il recupero di danni cerebrali⁴⁵. La ridotta neurogenesi dovuta sia all'invecchiamento che allo stress ossidativo indotto dall'eccesso di OT, si associa a disturbi

neuropsichici come ansia, depressione e malattie degenerative come la malattia di Alzheimer. In accordo, numerosi studi trasversali e longitudinali hanno confermato l'associazione tra bassi valori di TSH, anche entro l'intervallo di riferimento e la presenza di deficit cognitivo o demenza. L'ipertiroidismo conclamato determina un aumento del *turnover* osseo, disaccoppiamento del processo di rimodellamento/riassorbimento con conseguente riduzione della sintesi ossea e, conseguentemente, rischio di osteoporosi e fratture da fragilità. In caso di ipertiroidismo subclinico è ancora da chiarire quale sia l'entità dell'effetto sull'osso, probabilmente influenzato dalla durata della malattia, che difficilmente è determinabile, e da altri fattori di rischio tra cui l'età stessa. È interessante ricordare che oltre agli OT anche il TSH sembra modulare l'attività degli osteoclasti. Una riduzione della densità minerale ossea è stata riportata in post-menopausa con aumento degli ormoni tiroidei sia per causa endogena che per eccesso di terapia sostitutiva con levotiroxina⁴¹. Gli effetti dell'ipertiroidismo sul rischio di frattura sono meno chiari e più dibattuti sebbene, in

uno studio prospettico di coorte, condotto in donne ultra-sessantacinquenni, la presenza di TSH soppresso aumentava di circa quattro volte il rischio di frattura di femore ⁴⁶.

5.3 TERAPIA DELL'IPERTIROIDISMO

Nel paziente anziano, come precedentemente sottolineato, la diagnosi clinica di ipertiroidismo può risultare difficoltosa per la presenza di un quadro clinico spesso sfumato, paucisintomatico e la concomitanza di comorbidità che giocano un ruolo confondente. Sintomi e segni spesso prevalenti sono a carico del sistema cardiovascolare e possono comprendere una sensazione di palpitazione, soprattutto sotto sforzo, che si associa a tachicardia di entità variabile o, meno frequentemente, a FA. Altri segni possono essere rappresentati da tremori fini e da sintomi cognitivi di varia entità con irritabilità e/o depressione. Dal punto di vista diagnostico, è sempre utile richiedere sia il dosaggio degli OT (FT₃ ed FT₄) che del TSH, ed evitare la scelta di utilizzare il solo TSH reflex per la possibile presenza di NTIS e/o influenza di farmaci, soprattutto nel grande anziano (> 80 anni). La palpazione e l'ecografia del collo sono essenziali per il riscontro e la valutazione morfologica di eventuali noduli tiroidei e delle stazioni linfonodali cervicali. Nel caso di riscontro di GMN tossico o pretossico, è opportuno sottoporre il paziente a scintigrafia, generalmente con ^{99m}Tc, al fine di attuare una diagnosi differenziale tra GMN tossico e GDT, sebbene entrambi possano mostrare la concomitante presenza di noduli freddi. Se il paziente presenta GMN e/o noduli di notevoli dimensioni per esclu-

dere la presenza di stenosi e/o deviazione tracheale, soprattutto in caso di segni e sintomi di dispnea/disfagia, è indicato lo studio radiografico della trachea ed eventualmente una TC del collo/media-stino, senza mezzo di contrasto. Tuttavia nell'ambito del GMN iperfunzionante, come precedentemente sottolineato, sono presenti anche formazioni nodulari ipo- o normocaptanti alla scintigrafia e se di dimensioni > 1-1,5 cm è opportuna un'ulteriore valutazione mediante esame citologico su agoaspirato che risulta fondamentale anche per la corretta impostazione terapeutica ⁴⁷.

Il trattamento dell'ipertiroidismo va modulato in base alla gravità clinica, ai reperti bioumorali, alla concomitanza o meno di noduli citologicamente/ecograficamente sospetti, ed alle condizioni cliniche del paziente, che possono eventualmente richiedere una valutazione del rischio chirurgico. Rispetto al giovane adulto, l'anziano risulta più vulnerabile all'eccesso di ormoni tiroidei; pertanto, in caso di ipertiroidismo conclamato, il trattamento va intrapreso tempestivamente. Anche nelle forme subcliniche è generalmente opportuno attuare un trattamento al fine di prevenire le complicanze cardiovascolari e metaboliche, soprattutto nel "grande anziano" (> 85 aa) e nei pazienti con preesistente patologia cardiovascolare e/o metabolica. Le scelte terapeutiche sono le stesse che nel giovane adulto, ovvero gli antitiroidei di sintesi (metimazolo/propiltiouracile), il trattamento radio metabolico con ¹³¹I e la tiroidectomia. La strategia terapeutica da intraprendere deve essere sempre modulata sul singolo paziente considerando i potenziali rischi del trattamento oltre allo stato generale in termini di prognosi globale, complessità clinica e fragilità ¹¹.

6.0 IPOTIROIDISMO

6.1 PRINCIPALI EZIOLOGIE E DIAGNOSI IN ETÀ GERIATRICA

La causa più frequente di ipotiroidismo, sia nel giovane adulto che nell'anziano, è rappresentata dalla tiroidite di Hashimoto. A livello fisiopatologico si caratterizza per la presenza di autoimmunità diretta contro antigeni tiroidei tra cui gli anticorpi contro la tireoperossidasi (TPOAb) e la tireoglobulina (TgAb) sono quelli di maggior riscontro, con una maggior frequenza del primo sul secondo¹⁹. Le altre cause di disfunzione tiroidea negli anziani, che possono provocare un deficit di ormoni tiroidei, sono rappresentate da:

- terapia sostitutiva con L-tiroxina di ridotta efficacia (a causa di dosaggio insufficiente o scarsa aderenza alla terapia o interferenza farmacologica);
- precedenti trattamenti (chirurgici o con radioiodio) in caso di pregresso ipertiroidismo (sia da morbo di Basedow che GMN) (Tab. I).

Uno studio su pazienti afferenti ad una clinica endocrinologica ha rivelato che il 57% dei pazienti di età superiore a 55 anni con ipotiroidismo primario aveva una diagnosi di tiroidite autoimmune, mentre il 32% presentava una diagnosi di ipotiroidismo post-chirurgico ed il 12% aveva una diagnosi di ipotiroidismo post-iodio radioattivo⁴⁸. L'incidenza di ipotiroidismo post-chirurgico è stimata intorno al 16-

Tabella I. Interazioni farmacologiche (cinetiche e dinamiche).

Farmaco	Effetto
Interferenti con la secrezione di TSH	
<i>Dopaminergici</i>	↓
<i>Somatostatina</i>	↓
<i>Antagonisti dopaminergici</i>	↑
<i>Amiodarone</i>	↑
Alterazione della sintesi degli ormoni tiroidei o del loro trasporto o metabolismo	
<i>Iodio</i>	↓↑
<i>Amiodarone</i>	↓↑
<i>Litio</i>	↓
<i>Sunitinib</i>	↓
<i>Flavonoidi</i>	↓
<i>Barbiturici</i>	↑ Metabolismo
<i>Antiepilettici</i>	↑ Metabolismo
<i>Glucocorticoidi</i>	↓ Conversione T ₄ /T ₃
Interferenti con l'assorbimento	
<i>Colestiramina</i>	↓
<i>Inibitori di Pompa</i>	↓
<i>Sucralfato</i>	↓
<i>H2-antagonisti</i>	↓
<i>Carbonato di Calcio</i>	↓
<i>Solfato di Fe</i>	↓
<i>Idrossido di Alluminio</i>	↓

27% mentre l'incidenza annuale di ipotiroidismo post-terapia radiometabolica è vicino all'8% dei casi, con una maggior incidenza nel primo anno post-terapia⁴⁹. I casi di ipotiroidismo secondario (intorno al 2% del totale) sono per lo più secondari a neoplasie, radioterapia del tratto testa-collo, traumi cranici e interventi neurochirurgici⁵⁰.

Il corredo sintomatologico tipico degli stati di ipotiroidismo dipende dalla gravità del deficit di funzione tiroidea ed è spesso molto sfumata nei soggetti anziani soprattutto in presenza di varie comorbidità che possono mimare o sovrapporsi alla sintomatologia da carenza di ormoni tiroidei. La diagnosi di ipotiroidismo franco nell'anziano può risultare pertanto di non facile identificazione a livello clinico, mentre risulta ben evidente a livello laboratoristico già con il solo dosaggio di TSH e FT₄. Più impegnativa è invece la diagnosi di ipotiroidismo subclinico e soprattutto l'identificazione dei soggetti che possano beneficiare di una terapia sostitutiva con levotiroxina. Infatti, come riportato nel paragrafo 2 i valori di TSH tendono ad aumentare con l'avanzare dell'età, talvolta anche in soggetti privi di autoimmunità, e possono raggiungere valori al di fuori del *range* di normalità (ad esempio il limite superiore di TSH circolante, calcolato per classi di età può raggiungere nei grandi anziani le 6-7 mIU/l) (Fig. 4). Ne consegue che nel grande anziano è facile sovra-diagnosticare la presenza di ipotiroidismo subclinico, se si considerano i valori di riferimento di TSH del giovane-adulto. Una diagnosi scorretta di ipotiroidismo può dare l'avvio a prescrizioni inappropriate di terapia sostitutiva senza beneficio per il paziente ma con i rischi iatrogeni collegati al possibile eccesso di trattamento. È necessario, nell'anziano al fine di ottenere una corretta diagnosi di

ipotiroidismo, associare ai dosaggi ormonali (da ripetere in almeno due occasioni a distanza di 1-3 mesi in caso di disturbo subclinico) anche la determinazione del titolo anticorpale (TPOAb e TgAb) oltre ad eseguire, ove necessario, una indagine ecografica per confermare o escludere una tiroidite in base alla presenza di un *pattern* ecografico specifico o la presenza di una tiroidite atrofica. In altri termini, soprattutto, nei grandi anziani la terapia sostitutiva con levotiroxina deve essere ristretta ai casi di reale presenza di malattia tiroidea, piuttosto che al semplice grado di incremento del TSH circolante. Una volta iniziata la terapia, questa deve essere periodicamente monitorata al fine di escludere sia l'ipertiroidismo iatrogeno che un insufficiente trattamento.

6.2 IPOTIROIDISMO E PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI E DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Numerosi studi osservazionali su larga scala sono stati condotti per valutare l'effetto a medio e lungo termine di un deficit di funzione tiroidea lieve come quello presente nei casi di ipotiroidismo subclinico. Risultati spesso conflittuali sono stati riportati in letteratura sul rischio cardiovascolare e sul rischio di sviluppo e progressione di un deficit cognitivo. Per ciò che riguarda la correlazione tra rischio cardiovascolare ed ipotiroidismo subclinico, dobbiamo considerare il possibile legame fisiopatologico tra le alterazioni cellulari e tissutali indotte dalla carenza degli ormoni tiroidei ed i processi che sottendono le varie patologie intrinseche del cuore (es. scompenso cardiaco sia

diastolico che sistolico) e le alterazioni vascolari e metaboliche alla base dell'instaurarsi e della progressione del processo aterosclerotico. A livello cardiaco un deficit di ormoni tiroidei anche lieve si associa ad alterazioni diastoliche simili a quelle riscontrate nel processo di invecchiamento caratterizzate da un alterato rilascio isovolumetrico^{51 52} (Fig. 7). Queste alterazioni indotte dall'ipotiroidismo subclinico, oltre ad essere più marcate negli anziani, sono importanti fattori di aggravamento in caso di scompenso cardiaco acuto⁵³. È stato infatti evidenziato in un'ampia meta-analisi su circa 25.000 pazienti, che un incremento dei livelli di TSH sopra il limite superiore di normalità si associa a scompenso cardiaco indipendentemente dall'età e che esiste una correlazione con il grado di gravità del deficit tiroideo (valori sierici di TSH superiori o inferiori a 10 mIU/L)⁵⁴. Altri studi hanno analizzato la correlazione tra pazienti ricoverati per scompenso

cardiaco e progressione clinica in base alla presenza di ipotiroidismo subclinico o meno confermando un effetto negativo sulla prognosi^{1 55}. Un aumentato rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con ipotiroidismo è stato rilevato in diversi studi clinici e poi confermato anche in alcune meta-analisi su un gran numero di osservazioni⁵⁶. A livello fisiopatologico il deficit tiroideo si associa ad alterazioni intrinseche dell'endotelio favorendo la disfunzione (ridotta dilatazione endotelio-dipendente)⁵⁷ alterazioni della muscolatura liscia (aumento delle resistenze arteriose) ed un profilo metabolico pro-aterogeno (alterazione glucidica e del profilo lipidico)⁵⁸. È interessante notare che le alterazioni lipidiche che si associano a ipotiroidismo sono influenzate dall'età e dal sesso, divenendo più evidenti e precoci nelle donne rispetto agli uomini⁵⁶. Il profilo di rischio pro-aterogeno in caso di ipotiroidismo subclinico diviene comunque più marcato nei soggetti con

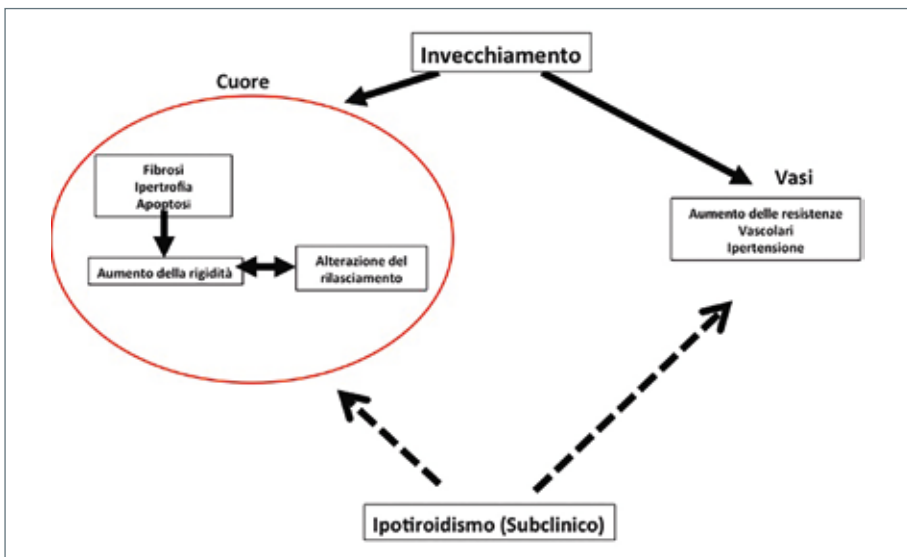


Figura 7. Interazioni tra invecchiamento e deficit ormonale tiroideo.

età inferiore a 65 anni come evidenziato da una meta-analisi comprendente studi longitudinali estesi, in cui il rischio di eventi cardiovascolari diveniva significativo solo prima dei 65 anni⁵⁹.

Più complesso è il legame tra deficit di funzione tiroidea e disturbi cognitivi. È nota da tempo la stretta relazione tra ormoni tiroidei e sviluppo del sistema nervoso centrale sia nella fase di gestazione che in quella di accrescimento⁶ (Fig. 6). Altre evidenze mostrano una possibile relazione tra deficit di ormoni tiroidei e la patogenesi di Alzheimer⁶. Anche se molte società scientifiche suggeriscono il dosaggio di TSH in pazienti con deficit cognitivo come esame di screening iniziale, molto discordanti sono comunque i risultati di studi naturalistici che hanno valutato la presenza di disturbi cognitivi o addirittura la presenza di demenza in pazienti con ipotiroidismo subclinico rispetto ai controlli. Una recente meta-analisi non ha evidenziato alcuna associazione tra ipotiroidismo subclinico ed un *endpoint* composito (demenza e scale di funzione cognitiva). È però interessante notare che quando gli studi sono stati suddivisi per età (maggiore o inferiore a 75 anni) una associazione significativa è stata osservata nei pazienti sotto i 75 anni mentre nei più anziani l'ipotiroidismo non produceva alcun effetto sullo stato cognitivo. Questo dato potrebbe essere spiegato in vari modi e molte ipotesi sono ancora oggetto di studio. Una possibilità è che come accennato precedentemente l'ipotiroidismo subclinico nei grandi anziani potrebbe essere sovrastimato in virtù del progressivo *shift* dei livelli di TSH verso valori più elevati¹⁸, ma anche per il diverso tempo di esposizione del sistema nervoso centrale al modesto deficit funzionale tiroideo, minore nei grandi anziani¹⁴.

6.3 IPOTIROIDISMO: OBIETTIVI TERAPEUTICI

Per la complessità del quadro clinico e per la maggior vulnerabilità, come anche suggerito nelle linee guida della *European Thyroid Association*⁶⁰, è importante prima di intraprendere un qualsiasi trattamento sostitutivo con levotiroxina nel paziente anziano, effettuare una corretta valutazione anamnestica ed una valutazione generale dei rischi e dei benefici, alla luce della severità della ipofunzione tiroidea in alternativa del grado di funzionalità tiroidea.

Come riportato nei paragrafi precedenti la diagnosi di ipotiroidismo nel paziente anziano non può essere la conseguenza di una semplice lieve alterazione biochimica ($5 < \text{TSH} < 10 \text{ mIU/l}$), poiché non sempre il riscontro di valori alterati di TSH rappresenta una reale patologia tiroidea (es. tiroidite autoimmune) ma, semplicemente, la risultante dell'effetto del *reset* dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide età correlato. Generalmente, un modesto esclusivo incremento del TSH circolante non si associa, nei grandi anziani, ad una prognosi peggiore sia *quoad vitam* che *quoad validudinem*¹⁴. In questi casi il trattamento con levotiroxina potrebbe esporre i soggetti al rischio di una patologia iatrogena potenzialmente grave (vedi paragrafo relativo all'ipertiroidismo), non bilanciato da alcun beneficio clinico⁵². In questi casi, può essere utile un semplice *follow-up* del paziente con monitoraggio della funzione tiroidea (non solo TSH ma anche FT₃ e FT₄) ed esclusione della presenza di autoimmunità tiroidea, che potrebbe favorire la progressione verso uno stato di ipotiroidismo reale. È importante comunque escludere la presenza di condizioni che possano esporre il paziente ad una prognosi peggiore, anche

in corso di ipotiroidismo subclinico, come ad esempio lo scompenso cardiaco e la cardiopatia ischemica e/o significative alterazioni del metabolismo intermedio (diabete mellito, ipercolesterolemia). In questi casi, valutando accuratamente i potenziali rischi e benefici della terapia, è opportuno intraprendere un trattamento sostitutivo con levotiroxina con dosi *starter* modeste (25 µg) ed incrementi lentamente progressivi, con un target di TSH circolante non inferiore a 2-3 mIU/l⁶⁰. In caso di alterazioni del TSH associate a deficit cognitivo, nel grande anziano, valgono le stesse raccomandazioni ed il trattamento deve essere valutato alla luce del complessivo quadro clinico, non solo cognitivo. Ovviamente, in presenza di ipotiroidismo conclamato o, comunque, livelli di TSH superiori a 10 mIU/l (confermati almeno 2 volte a distanza di circa 1 mese), il trattamento con levotiroxina è generalmente indicato, rispettando le stesse precauzioni ed il target terapeutico sopradescritti.

6.4 INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Numerose classi farmacologiche sono in grado di interferire in vario modo con la funzione tiroidea e/o con i farmaci prescritti per curare le varie condizioni patologiche della tiroide. Le interazioni tra farmaci e funzione tiroidea divengono più probabili con l'avanzare dell'età sia per il crescente impiego di politerapie che per la maggior predisposizione a sviluppare eventi avversi. Le interazioni possono avvenire a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e tessuti periferici attraverso vari meccanismi farmacologici interferendo ad esempio con la secrezione

dell'ormone stimolante la tiroide (TSH), la sintesi tiroidea degli ormoni, il trasporto attraverso le membrane cellulari degli ormoni tiroidei e la loro azione periferica oltre che con il loro metabolismo. Infine, molte interazioni farmacologiche possono verificarsi in soggetti che assumono farmaci specifici per le patologie tiroidee [es. terapia sostitutiva con levotiroxina (L-T₄)], e farmaci di comune impiego clinico. La disponibilità di formulazioni orali di L-T₄ ha reso possibile la correzione dell'ipotiroidismo nella maggior parte dei casi ottenendo un equilibrio ormonale tiroideo periferico quasi indistinguibile da quello dei soggetti normali. Tuttavia, l'efficacia del trattamento può essere condizionata dall'assorbimento di L-T₄ orale o dalle variazioni della *clearance* metabolica dell'ormone tiroideo assorbito. Solo il 60-80% di L-T₄ assunta per os è normalmente assorbito nel duodeno e nel digiuno⁶¹. L'assorbimento di L-T₄ richiede un certo grado di acidità gastrica. Nei pazienti con acloridria è presente infatti un diminuito assorbimento. La terapia con L-T₄ necessita pertanto di alcuni accorgimenti per favorire l'assorbimento della molecola nel giovane adulto come nell'anziano anche se quest'ultimo più frequentemente può manifestare condizioni che ne alterano la farmacocinetica. Il sale sodico di L-T₄ deve essere assunto a stomaco vuoto, almeno 30 minuti prima della colazione evitando la co-somministrazione di farmaci interferenti⁶². Nei soggetti anziani frequentemente coesistono patologie come la gastrite atrofica o comorbidità di varia natura e poli-farmacoterapie che riducono l'acidità gastrica e quindi l'assorbimento della L-T₄. Diversi farmaci interferiscono con l'assorbimento L-T₄ riducendo l'acidità gastrica: antiacidi come gli inibitori di pompa protonica (PPI), antagonisti del recettore istaminico

gico H₂, carbonato di calcio, sucralfato, idrossido di alluminio etc. In particolare i PPI (frequentemente assunti dai pazienti anziani) riducono significativamente i livelli di acidità gastrica nel corso dell'intera giornata, pertanto anche se assunti dopo circa 3 ore dalla L-T₄ possono interferire gravemente sul suo assorbimento. Per ciò che riguarda calcio, idrossido di alluminio, e sucralfato un altro meccanismo interferente con l'assorbimento è il legame che si genera con l'ormone stesso, riducendo la sua biodisponibilità⁶³. Il solfato ferroso non sembra modificare l'acidità gastrica ma in ogni caso riduce sensibilmente l'assorbimento L-T₄, probabilmente attraverso un legame diretto del farmaco. Recentemente è disponibile la formulazione liquida di L-T₄ che sembra capace di ovviare a questi problemi di assorbimento, tanto che ne viene ipotizzata l'assunzione anche immediatamente prima della colazione⁶². Altra condizione frequente nei pazienti geriatrici è la presenza di alterazioni della deglutizione e la necessità di ingerire alimenti semisolidi (aggiunta di addensanti) e, in alcuni casi, attraverso vie di nutrizione alternative come il sondino naso-gastrico o la gastrotomia endoscopica percutanea (PEG), tutte situazioni che possono gravemente alterare l'assorbimento della L-T₄. In questi casi è controindicato frammentare le compresse di L-T₄, perché ne viene fortemente inibita la solubilizzazione. Anche in questo caso la disponibilità di formulazioni liquide di L-T₄ rappresenta nell'anziano una valida alternativa farmaceutica capace di superare molti casi di malassorbimento, migliorando il profilo di assorbimento e minimizzando la possibilità di interazione farmacologica negativa⁶⁴. In considerazione di quanto sopraesposto, in caso di instabilità del profilo ormo-

nale tiroideo durante la terapia sostitutiva con L-T₄ (in particolare in caso di livelli plasmatici di TSH superiori al *range* della norma) prima di modificare la posologia della L-T₄ sodica è opportuno verificare eventuali fattori interferenti quali: modalità e tempi di assunzione della L-T₄; uso di altri farmaci potenzialmente interferenti con l'assorbimento ed il metabolismo della L-T₄; presenza di disordini gastrointestinali che possano potenzialmente modificare l'assorbimento della L-T₄. In caso di presenza di fattori interferenti con l'assorbimento della L-T₄ è opportuno, soprattutto nel paziente anziano, passare alla somministrazione della formulazione liquida o softgel della L-T₄ alla luce delle sempre più numerose evidenze di migliore assorbimento rispetto alle compresse, anche in presenza di farmaci interferenti o di ridotta secrezione acido-gastrica. Questa strategia mette al riparo da un improprio incremento della posologia con il conseguente rischio di ipertiroidismo iatrogeno, particolarmente dannoso nel paziente anziano (palpitazioni, fibrillazione atriale, eccessivo catabolismo osseo e muscolare). In caso di persistenza di livelli elevati di TSH (da verificare dopo 1-2 mesi almeno dalla modifica della formulazione) dovrà essere considerata l'opportunità di un incremento della posologia da effettuare comunque sempre con cautela (25-75 µg la settimana di incremento complessivo). Al contrario la presenza di livelli di TSH al di sotto dei limiti inferiori della norma (o ai limiti inferiori della norma in caso di paziente ultrasettantenne) rende necessario un immediato adeguamento posologico per i noti rischi cardiovascolari e osteo-muscolari dell'eccesso di ormoni tiroidei nel paziente geriatrico. Infine, il ricorso a una terapia combinata con L-T₄ e L-T₃ non è attualmente consigliato, soprat-

tutto nel paziente anziano, per l'assenza di evidenze scientifiche incontrovertibili. Comunque, in caso di persistenza di chiari sintomi clinici di ipotiroidismo pur in presenza di livelli normali di TSH

e FT₄ circolanti, un approccio con terapia combinata può essere suggerito nei pazienti giovani adulti (età inferiore a 65-70 anni) senza evidente patologia cardiovascolare⁶⁵.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Boelaert K. *Thyroid dysfunction in the elderly*. Nat Rev Endocrinol 2013;9:194-204.
- ² Biondi B, Cooper DS. *The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction*. Endocr Rev 2008;29:76-131.
- ³ Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, et al. *Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid disease*. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:661.
- ⁴ Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, et al. *Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake*. Clin Endocrinol (Oxf) 1997;47:87-92.
- ⁵ Tognini S, Pasqualetti G, Calsolaro V, et al. *Cardiovascular risk and quality of life in elderly people with mild thyroid hormone deficiency*. Front Endocrinol (Lausanne) 2014;5:153.
- ⁶ Tognini S, Pasqualetti G, Calsolaro V, et al. *Cognitive function and quality of life in mild thyroid hormone deficiency*. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov 2014;8:124-34.
- ⁷ Monzani F, Dardano A, Caraccio N. *Does treating subclinical hypothyroidism improve markers of cardiovascular risk?* Treat Endocrinol 2006;5:65-81.
- ⁸ Chaker L, Wolters FJ, Bos D, et al. *Thyroid function and the risk of dementia: The Rotterdam Study*. Neurology 2016;87:1688-95.
- ⁹ Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, et al. *Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study*. J Am Coll Cardiol 2008;52:1152-9.
- ¹⁰ Braverman LE, Utiger RD. *Werner and Ingbar's, The Thyroid, a Fundamental and clinical text*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2005, p. 697.
- ¹¹ De Leo S, Lee SY, Braverman LE. *Hyperthyroidism*. Lancet 2016;388:906-18.
- ¹² Rivas M, Naranjo JR. *Thyroid hormones, learning and memory*. Genes Brain Behav 2007;6 1:40-4.
- ¹³ Solini A, Monzani F. *Hypothyroidism and intermediate metabolism: a complex relationship*. Thyroid 2010;20:837-9.
- ¹⁴ Pasqualetti G, Tognini S, Polini A, et al. *Is subclinical hypothyroidism a cardiovascular risk factor in the elderly?* J Clin Endocrinol Metab 2013;98:2256-66.
- ¹⁵ Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, et al. *Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians*. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:1130-4.
- ¹⁶ Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, et al. *The aging thyroid*. Endocr Rev 1995;1:686-715.
- ¹⁷ Piers LS, Soares MJ, McCormack LM, et al. *Is there evidence for an age-related reduction in metabolic rate?* J Appl Physiol 1998;85:2196-204.
- ¹⁸ Surks MI, Hollowell JG. *Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4575-82.
- ¹⁹ Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. *Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:489-99.
- ²⁰ Sawin CT, Chopra D, Azizi F, et al. *The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly*. JAMA 1979;242:247-50.
- ²¹ Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, et al. *Age-related modifications in the regulation*

- of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Horm Res* 1996;46:107-12.
- ²² Waring AC, Arnold AM, Newman AB, et al. *Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study*. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3944-50.
- ²³ Waring AC, Harrison S, Samuels MH, et al. *Thyroid function and mortality in older men: a prospective study*. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:862-70.
- ²⁴ Hennessey JV, Espaillet R. *Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism in Elderly Adults: A Review of the Literature*. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1663-73.
- ²⁵ van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, et al. *Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6403-9.
- ²⁶ Tognini S, Marchini F, Dardano A, et al. *Non-thyroidal illness syndrome and short-term survival in a hospitalised older population*. *Age Ageing* 2010;39:46-50.
- ²⁷ Roziing MP, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, et al. *Familial longevity is associated with decreased thyroid function*. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4979-84.
- ²⁸ Corsonello A, Montesanto A, Berardelli M, et al. *A cross-section analysis of FT3 age-related changes in a group of old and oldest-old subjects, including centenarians' relatives, shows that a down-regulated thyroid function has a familial component and is related to longevity*. *Age Ageing* 2010;39:723-7.
- ²⁹ Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. *An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits*. *Thyroid* 2011;21:5-11.
- ³⁰ Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, et al. *Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin*. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1251-4.
- ³¹ Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. *Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort*. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1554-62.
- ³² Zimmermann MB. *Iodine deficiency*. *Endocr Rev* 2009;30:376-408.
- ³³ Vanderpump MP. *The epidemiology of thyroid disease*. *Br Med Bull* 2011;99:39-51.
- ³⁴ Vanderpump MP. *Epidemiology of iodine deficiency*. Torino: Minerva Med 2016.
- ³⁵ Leslie J in DeGroot "The Non-Thyroidal Illness Syndrome". Endotext, 2015
- ³⁶ Girvent M, Maestro S, Hernandez R, et al. *Euthyroid sick syndrome, associated endocrine abnormalities, and outcome in elderly patients undergoing emergency operation*. *Surgery* 1998;123:560-7.
- ³⁷ Stathatos N, Wartofsky L. *The euthyroid sick syndrome: is there a physiologic rationale for thyroid hormone treatment?* *J Endocrinol Invest* 2003;26:1174-9.
- ³⁸ Plikat K, Langgartner J, Buettner R, et al. *Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit*. *Metabolism* 2007;56:239-44.
- ³⁹ De Groot LJ. "Non-thyroidal illness syndrome" is functional central hypothyroidism, and if severe, hormone replacement is appropriate in light of present knowledge. *J Endocrinol Invest* 2003;26:1163-70.
- ⁴⁰ Kaptein EM, Sanchez A, Beale E, et al. *Clinical review: Thyroid hormone therapy for postoperative nonthyroidal illnesses: a systematic review and synthesis*. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4526-34.
- ⁴¹ Cooper DS, Biondi B. *Subclinical thyroid disease*. *Lancet* 2012;379:1142-54.
- ⁴² Krohn K, Fuhrer D, Bayer D, et al. *Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter*. *Endocr Rev* 2005;26:504.
- ⁴³ De Groot LJ. *Nonthyroidal Illness Syndrome in Endocrinology*. Elsevier Saunders 2005.
- ⁴⁴ Ning N, Gao D, Triggiani V, et al. *Prognostic Role of Hypothyroidism in Heart Failure: A Meta-Analysis*. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1159.
- ⁴⁵ Remaud S, Gothie JD, Morvan-Dubois G. *Thyroid hormone signalling and adult neurogenesis in mammals*. *Front Endocrinol* 2014;5:62.
- ⁴⁶ Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, et al. *Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Study of osteoporotic fractures research group*. *Ann Intern Med* 2001;134:561-8.
- ⁴⁷ Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. *Amer-*

- ican Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343-421.
- ⁴⁸ Diez JJ. *Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy.* *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:315-20.
- ⁴⁹ Holm LE. *Changing annual incidence of hypothyroidism after iodine-131 therapy for hyperthyroidism, 1951-1975.* *J Nucl Med* 1982;23:108-12.
- ⁵⁰ Kim M. *Hypothyroidism in the Elderly.* In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., eds. *Endotext* [Internet], South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc 2000.
- ⁴⁹ Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, et al. *Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study.* *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1110-5.
- ⁵² Pasqualetti G, Tognini S, Polini A, et al. *Subclinical hypothyroidism and heart failure risk in older people.* *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2013;13:13-21.
- ⁵³ Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RG, et al. *Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk.* *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:852-61.
- ⁵⁴ Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. *Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts.* *Circulation* 2012;126:1040-9.
- ⁵⁵ Iacoviello M, Guida P, Guastamacchia E, et al. *Prognostic role of sub-clinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients.* *Curr Pharm Des* 2008;14:2686-92.
- ⁵⁶ Pasqualetti G, Caraccio N, Dell Agnello U, et al. *Cognitive function and the ageing process: the peculiar role of mild thyroid failure.* *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2016;10:4-10.
- ⁵⁷ Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. *Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis.* *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:5076-82.
- ⁵⁸ Tognini S, Polini A, Pasqualetti G, et al. *Age and gender substantially influence the relationship between thyroid status and the lipoprotein profile: results from a large cross-sectional study.* *Thyroid* 2012;22:1096-103.
- ⁵⁹ Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al. *Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality.* *Ann Intern Med* 2008;148:832-45.
- ⁶⁰ Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. *ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism.* *Eur Thyroid J* 2013;2:215-28.
- ⁶¹ Hays MT. *Localization of human thyroxine absorption.* *Thyroid* 1991;1:241-8.
- ⁶² Ianiro G, Mangiola F, Di Rienzo TA, et al. *Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives.* *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:451-6.
- ⁶³ Barbesino G. *Drugs affecting thyroid function.* *Thyroid* 2010;20:763-70.
- ⁶⁴ Virili C, Trimboli P, Romanelli F, et al. *Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art.* *Endocrine* 2016;54:3-14.
- ⁶⁵ Guglielmi R, Frasoldati A, Zini M, et al. *Italian Association of Clinical Endocrinologists statement-replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice.* *Endocr Pract* 2016;22:1319-26.

