

## Disfunzioni tiroidee misconosciute in una popolazione anziana ricoverata

Gli Autori indicano le caratteristiche dei vari distiroidismi e sottolineano da un lato la presenza, nelle forme di ipo e/o di ipertiroidismo "veri", di segni aspecifici o molto attenuati di malattia, che spesso vengono confusi con i segni del normale invecchiamento e non indirizzano quindi alla diagnosi e dall'altro indicano i caratteri distintivi delle forme subcliniche. In 553 soggetti anziani ricoverati in una divisione di Geriatria per acuti, ricorrendo alla determinazione routinaria del valore ematico di tireotropina, è stata ricercata la presenza di distiroidismi misconosciuti. La presenza di un'alterata funzione tiroidea è una evenienza molto frequente in geriatria, comparando in 115 soggetti (20,8%). Gli "ipotiroidismi veri o subclinici", sono presenti in 58 soggetti e gli "ipertiroidismi veri o subclinici", in 57 soggetti. L'"ipotiroidismo vero" e l'"ipertiroidismo subclinico" compaiono con la medesima frequenza nei due sessi, mentre l'"ipotiroidismo subclinico" risulta più frequente nel sesso femminile (18 casi contro 7) e l'"ipertiroidismo vero" più frequente nei maschi (5 casi contro 1).

### Prevalence of unrecognised thyroid disease in older hospitalized

#### Summary

The present study evaluates the characteristics of various thyroid diseases and underlines on one hand the presence, in symptomatic hypo and/or hyperthyroidism, of disease aspecific or slight signs often confused with usual ageing signs that thus don't lead to a correct diagnosis; on the other hand the study underlines the main characteristics of the subclinical form. The Authors studied the behaviour of 553 elderly patients admitted to acute geriatric care unit who underwent routine determination of thyrotropine hematic value to determine the presence of unrecognised thyroid dysfunctions. The results obtained showed that the presence of altered thyroid function is a very frequent condition in geriatrics, as it appeared in 115 subjects (20,8%). "True or subclinical hypothyroidism" was present in 58 subjects and "true or subclinical hyperthyroidism" in 57 subjects. "True hypothyroidism" and "subclinical hyperthyroidism" showed the same incidence in both sexes, whereas "subclinical hypothyroidism" proved to be more frequent in females (18 cases against 7) and "true hyperthyroidism" more frequent in males (5 cases against 1).

Tellini U, Beltrame MB. Prevalence of unrecognised thyroid disease in older hospitalized. *Trends Med* 2004; 4(3):239-248.

© 2004 Pharma Project Group srl

**Umberto Tellini, Maria Bruna Beltrame**  
Dipartimento di Gerontologia e Geriatria di Verona

**Key words:**  
**thyroid disease**  
**elderly**

Ricevuto il 26-02-2004  
Accettato il 10-04-2004

 **Umberto Tellini**

Seconda Divisione di Geriatria  
Azienda Ospedaliera di Verona  
Piazzale Stefani 1  
37126 Verona  
Tel. 045/8073367

### Introduzione

Le malattie tiroidee sono una evenienza relativamente frequente nell'anziano.

Da uno studio di Danbaek e Jorgensen, con screening di tutti i pazienti geriatrici (di età maggiore a 60 anni), per disordini tiroidei, attraverso dosaggio dei valori di TSH sierico, emerge che: l'ipotiroidismo vero (elevato TSH ed FT4 ridotto) rappresenta lo 0,6%; l'ipotiroidismo subclinico (elevato TSH e normali valori di FT4) il 4,8%; l'ipertiroidismo subclinico (TSH con valori ridotti ed FT3 ed FT4 normali) il 10,2%; l'ipertiroidismo vero (TSH ridotto ed FT4 elevati) lo 0,8%<sup>1</sup>. E ancora, secondo uno studio condotto da Ayala su una popolazione geriatrica sana istituzionalizzata, per determinare la prevalenza di malattia ti-

roidea, emerge che l'ipotiroidismo subclinico è presente nel 3,71% dei casi; l'ipotiroidismo clinico nel 1,65%, l'ipertiroidismo subclinico nel 0,82% e una malattia tiroidea autoimmune nel 10,33% dei casi<sup>2</sup>. Inoltre bisogna ricordare che nell'anziano si presentano talora quadri laboratoristici di difficile interpretazione. Fra questi possiamo sottolineare i deficit recettoriali ipotalamo ipofisari, le tiroiditi in fase di risoluzione, le euthyroid sick syndrome, l'eccessiva correzione iatrogena con L tiroxina, la presenza di una attività autoantitiroidea. A tutto questo devono essere aggiunti i quadri secondari all'uso di determinati farmaci quali la dopamina, i corticosteroidi e soprattutto l'amiodarone<sup>3</sup>.

In merito all'ipotiroidismo ed all'ipertiroidismo veri degli anziani, tali quadri non si discostano, dal punto di vista eziologico e laboratoristico, da quelli dei giovani adulti, mentre possono attenuarsi o variare la sintomatologia ed i segni clinici. Qualche considerazione maggiore meritano le forme subcliniche, denominate inizialmente precliniche<sup>4,5</sup> ed ancora oggi, in alcuni casi, forme lievi od occulte<sup>6</sup>, che risultano abbastanza frequenti nella popolazione anziana. Proprio per la relativa elevata prevalenza ed il contemporaneo mancato riconoscimento di tali forme nell'anziano, specie nelle donne, una giuria di esperti della American Thyroid Association ha raccomandato lo screening routinario, negli adulti-anziani, per malattia tiroidea, mediante determinazione di TSH sierico<sup>7</sup>.

Il termine subclinico compare nell'anno 1970, dopo l'introduzione del primo dosaggio radioimmunologico di TSH<sup>5</sup>. L'ipotiroidismo subclinico è caratterizzato da valori di TSH elevati con FT4 normali<sup>8</sup> ed appare età e sesso dipendente<sup>9,10</sup>, associandosi anche ad ipofunzione del sistema parasimpatico. La progressione annuale verso l'ipotiroidismo vero è del 2-3%, ma risulta più elevata (5-10%) in presenza di autoanticorpi antitiroidei<sup>11</sup>. Le cause di ipotiroidismo subclinico non sono individuabili, nella maggior parte dei casi, anche se talora si possono osservare pregresse tiroiditi croniche autoimmuni, terapie con litio carbonato o amiodarone<sup>12</sup>. In questo quadro si osservano disordini dislipidemici, con incremento di LDL e trigliceridi, con riduzione di HDL e conseguente elevazione del rapporto trigliceridi/HDL-colesterolo<sup>13</sup>, deficit ematologici, neuropsichiatrici, vascolari<sup>14-17</sup> e respiratori da sforzo<sup>18</sup>. Nel complesso risulta aumentato il rischio di aterosclerosi e secondo alcuni di coronaropatie e di infarti<sup>18,19</sup>. Si assisterebbe inoltre ad una disfunzione diasto-

lica del ventricolo sinistro con un ritardato rilasciamento e una disfunzione sistolica, con scarsa capacità allo sforzo<sup>20</sup>. Le alterazioni metaboliche e le anomalie vascolari, come la vasodilatazione endotelio dipendente sono già presenti in pazienti con livelli di TSH ancora normali e vicini a valori di 2.0 mU/L e la severità dei cambiamenti è altamente correlata, in modo inverso, con i livelli di TSH<sup>15-18, 19,21,22</sup>.

L'ipertiroidismo subclinico è caratterizzato da valori di TSH ridotti o, secondo alcuni autori, inferiori a 0,1 mU/L<sup>23</sup> e di FT4 normali<sup>8</sup>. La frequenza di ipertiroidismo subclinico è inferiore al 2%, come evidenziato degli studi di Levy<sup>24</sup> e di Parle<sup>25</sup>, sulla base di uno screening di popolazione. Il grado di progressione stimato verso l'ipertiroidismo vero, nei pazienti con gozzo multinodulare è di 5% ogni anno<sup>26</sup> e tale dato può essere significativamente più elevato se si somministra iodio con la dieta, come avviene generalmente nelle zone gozzigene, o se si usano farmaci contenenti iodio come l'amiodarone. Le cause di ipertiroidismo subclinico sono, nella maggioranza dei casi, non individuabili. Talora può essere espressione di terapie soppressive degli ormoni tiroidei per neoplasie o noduli tiroidei, gozzo multinodulare, adenoma iperfunzionante o morbo di Graves<sup>12</sup>, e devono sempre essere ricordate le terapie a base di dopamina, corticosteroidi ed amiodarone.

Bassi livelli di TSH sono, secondo alcuni, associati ad alto rischio di fratture<sup>27</sup>, ma per altri non si evidenzia un decremento di densità ossea nelle donne<sup>28</sup> e non esiste un incremento di fratture<sup>29</sup>. Anche per la funzione cardiaca sembrano esistere alcuni danni, come un incremento della velocità di pulsazione a riposo, una aumentata frequenza della extrasistolia ed un aumento della massa e della contrattilità del ventricolo sinistro, ma queste variazioni non sono accettate da tutti gli Autori<sup>30-32</sup>. Dopo dieci anni di follow-up in pazienti anziani con bassi livelli sierici di TSH, si osserva che la presenza di fibrillazione atriale è tre volte superiore rispetto a quelli che hanno un TSH normale<sup>33,34</sup>. Riguardo alla mortalità cardiovascolare, un recente studio di Parle evidenzia che essa risulta approssimativamente doppia nei soggetti con bassi livelli sierici di TSH, ma altri studi, condotti anch'essi su 10 anni di follow-up, non sono giunti alle medesime conclusioni<sup>35</sup>.

La migliore evidenza che l'ipertiroidismo subclinico è fattore di rischio per lo sviluppo di fibrillazione atriale appare nello studio Framingham<sup>34</sup>. In esso è esaminata una coorte di 2.007 persone

di ultra sessantenni per 10 anni, e lo sviluppo di fibrillazione atriale è analizzato in relazione all'iniziale concentrazione di TSH sierico. Dei 61 soggetti con TSH inferiore a 0,1 mU/L e normale FT4 iniziali, 13 soggetti hanno sviluppato tale sintomo. Il rischio relativo di fibrillazione atriale in questo gruppo di soggetti risulta quindi pari a 3,1 se comparato a quello dei soggetti con TSH normale. Nella maggior parte degli studi sulla densità ossea, anche includendo i soggetti con TSH veramente basso per terapia soppressiva, non si ha un rischio di frattura aumentato. Tuttavia alcuni Autori sostengono che la terapia con estrogeni e bifosfonati va proposta nei soggetti con ipertiroidismo subclinico per prevenire il rischio di riduzione della densità ossea<sup>24</sup>.

Si deve infine ricordare, anche se esso non è oggetto del presente studio, il quadro bioumorale tiroideo di più facile riscontro nelle corsie ospedaliere e cioè la Euthyroid Sick Syndrome o ESS. L'incidenza della ESS risulta pari al 2,8% nei vecchi non istituzionalizzati<sup>36</sup>, al 13-16% in una popolazione ospedaliera non selezionata<sup>37</sup>, al 42% in un campione di soggetti portatori di patologia acuta<sup>38</sup> ed addirittura al 66% in pazienti con gravi patologie croniche, quali le neoplasie<sup>39</sup>.

Lo scopo di questo studio è la ricerca dei distiroidismi "franchi" e/o "subclinici" misconosciuti in una popolazione anziana ricoverata in una struttura geriatrica per acuti, mediante il rilievo routinario, in tutti i pazienti, del valore ematico di TSH. La comparsa dei distiroidismi viene ricercata in termini assoluti e ponendola in relazione con alcune variabili fisiologiche e non, al fine di individuare eventuali situazioni capaci di favorire o meno la comparsa delle patologie oggetto dello studio. Le variabili studiate sono il sesso, l'età del soggetto, il tipo e numero totale di patologie presenti, l'uso di determinati farmaci ed il loro numero totale. È stata infine ricercata la presenza o meno di segni e/o sintomi caratteristici di una patologia tiroidea. Nella seconda parte dello studio si è proceduto alla determinazione del livello ematico di tiroxina libera e triiodotironina libera in presenza di valori alterati del TSH (inferiori o superiori al range di normalità) alla ricerca di un quadro misconosciuto di distiroidismo "subclinico" o "franco".

## Materiali e metodi

L'indagine è stata condotta presso la 2<sup>a</sup> Divisione di Geriatria dell'Ospedale di Borgo Trento di Verona, nell'arco di tempo 01/10/2002-15/03/2003.

Nello studio sono stati reclutati inizialmente 553 soggetti anziani ricoverati in un reparto di geriatria per acuti. Fra essi, 42 soggetti erano affetti da una patologia tiroidea nota e più specificatamente 27 soggetti da ipotiroidismo e 15 da ipertiroidismo. Tali soggetti sono stati esclusi preventivamente dall'indagine e lo studio si è quindi svolto su 511 pazienti. L'età media del campione risulta di 80,41 anni con d.s. di 9,16. 153 soggetti (29,95%) hanno una età inferiore a 75 anni, 193 (37,77%) una età fra 75 e 85 anni e 165 (32,29%) >85 anni. I maschi sono 224 (43,84%) e le femmine 287 (56,16%).

In ciascun soggetto sono stati individuati i seguenti parametri: TSH, sesso, età in anni, classe di età, tipo di patologia [cardiaca, broncopolmonare, gastroenterologica, genitourinaria, endocrinometabolica (esclusa la patologia tiroidea), osteoarticolare, psiconeurologica, ematologica, neoplastica, altre patologie] e numero totale di patologie presenti, uso cronico di farmaci (furosemide, amiodarone, asa, corticosteroidi) e loro numero totale, colesterolemia, segni clinici compatibili con ipo o ipertiroidismo (cardiaci, neuropsichici, gastroenterici, altri) e, in caso di valore alterato di TSH reflex, sono stati anche determinati i valori di FT4, FT3 e, nell'ipofunzione tiroidea, di Ab TPO e Ab Tg. Il dosaggio di FT3, FT4 e di TSH è stato eseguito con tecnica di competitivo in chemiluminescenza diretta (kits ACS: Centaur FT3, FT4 e TSH della Chiron Diagnostic). Queste metodiche consentono la determinazione di concentrazioni di FT3 comprese fra 0,3 pmol/L e 31 pmol/L, di FT4 fra 1 pmol/L e 154 pmol/L e di TSH fra 0,01 mUI/L e 150 mUI/L. Gli intervalli di riferimento forniti dal nostro laboratorio per l'intera popolazione sono stati: FT3: 3,5-5,7 pmol/L - FT4: 10-23 pmol/L - TSH: 0,35-4,3 mUI/L. L'analisi statistica<sup>40</sup> si è avvalsa dell'analisi semplice per determinare media, deviazione standard e distribuzione di frequenze, T di Student nel confronto fra medie di due gruppi ed F di Snedecor per il confronto fra medie di tre o più gruppi. Si è utilizzato inoltre l'analisi della regressione per il confronto fra variabili quantitative ed il test chi<sup>2</sup> per il confronto fra variabili qualitative.

## Risultati

Nei soggetti appartenenti alla classe con valori di TSH ridotto rispetto al range di normalità, il valore medio di FT4 è apparso significativamente superiore rispetto alla classe di soggetti con valore di TSH superiore al limite maggiore del range

**Tabella 1.** Valore medio e d.s. di FT4 ed FT3 in funzione del valore di TSH.

Valore di TSH (mUI/L)	FT4 (pmol/L)		FT3 (pmol/L)	
	Media	d.s.	Media	d.s.
normale	15,92	3,84	3,77	0,81
ridotto	17,57	5,30	3,93	1,25
aumentato	13,42	3,72	4,18	3,85
F Snedecor	8,02		0,66	
P	<0,05		>0,05	

di normalità. Non si osserva invece alcuna differenza nei riguardi di FT3.

La patologia cardiologica è stata in grado di produrre una distribuzione significativamente diversa dei valori di TSH. Tale indice infatti è risultato sia più elevato che più ridotto, rispetto ai limiti del range di normalità, nei soggetti portatori di una cardiopatia, rispetto ai soggetti privi di tale patologia.

Anche le pneumopatie sono risultate in grado di produrre una differenza significativa nella distribuzione del TSH, che è apparso più frequentemente ridotto, rispetto al limite inferiore del range di normalità, nei soggetti affetti da tale patologia.

Fra i soggetti che fanno uso in modo continuati-

vo di furosemide risulta più frequente il riscontro di valori di TSH superiori al limite più elevato del range, rispetto ai soggetti che non assumono tale farmaco.

### Commento e conclusioni

Nei 553 pazienti iniziali, il riscontro di una alterazione già "nota" della funzione tiroidea, si osserva in 42 soggetti, di cui 15 risultano affetti da ipertiroidismo vero e 27 da ipotiroidismo vero. In nessun paziente è riportato un distiroidismo subclinico. Tutti i soggetti con affezione tiroidea nota sono stati ovviamente esclusi dallo studio, che si è svolto quindi su un campione di 511 pazienti. L'analisi del comportamento del TSH nei soggetti

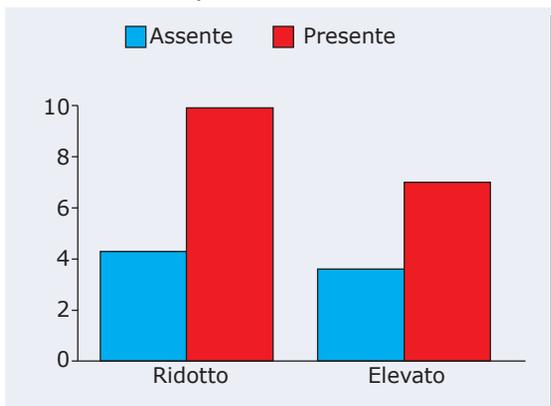
**Tabella 2.** Connessione fra patologia cardiologica e classe di TSH.

TSH (mUI/L)	Cardiopatia		
	Assente	Presente	Totale
Normale	29,3	70,7	100
	<b>128</b>	<b>309</b>	<b>437</b>
Ridotto	92,1	83,1	85,5
	<b>6</b>	<b>37</b>	<b>43</b>
Elevato	14,0	86,0	100
	4,3	9,9	8,4
Totale	16,1	83,9	100
	<b>5</b>	<b>26</b>	<b>31</b>
Totale	3,6	7,0	6,1
	27,2	72,8	100
	<b>139</b>	<b>372</b>	<b>511</b>
	100	100	100

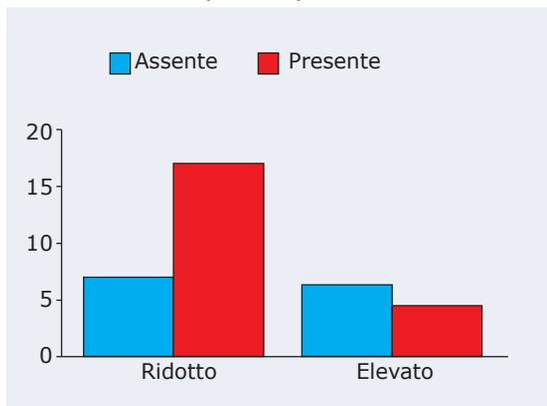
$\chi^2 = 6,69$  cc = 16,08 p < 0,05

Legenda: le percentuali riportate a sinistra si riferiscono alla riga, quelle a destra alla colonna

**Figura 1.** Prevalenza di valori alterati (ridotti o elevati) di tireotropina in funzione della presenza o assenza di cardiopatia.



**Figura 2.** Prevalenza di valori alterati (ridotti o elevati) di tireotropina in funzione della presenza o assenza di broncopneumopatia.



anziani studiati, mette in evidenza che tale variabile non risente, in alcun modo, del sesso (test T di Student) e del numero totale di patologie presenti, del numero totale dei farmaci utilizzati in modo cronico e non correla inoltre con il valore ematico del colesterolo (analisi della regressione lineare).

Questi risultati, in realtà, erano ampiamente attesi, non esistendo alcun motivo concettuale che facesse ipotizzare un comportamento diverso. Nemmeno la suddivisione del campione in tre sottopopolazioni, in funzione della classe d'età di

appartenenza (<75 anni - fra 75 e 85 anni - >85), evidenzia un comportamento diverso del TSH (analisi della varianza) e questo contrasta con quanto abitualmente riportato e cioè che all'avanzare dell'età si osserva una lieve e progressiva riduzione del valore ematico della tireotropina<sup>12,41,42</sup>. In merito al comportamento di FT4 e di FT3 in funzione del valore di TSH (ridotto - normale - elevato) si osservano (tabella 1) valori medi di tiroxina più elevati negli anziani con valore di TSH inferiore a 0,35 mU/L e viceversa valori medi di FT4 più ridotti per valori di TSH superiori a 4,3

**Tabella 3.** Connessione fra patologia broncopneumologica e classe di TSH.

	Pneumopatia		
	Assente	Presente	Totale
Normale	88,1	11,9	100
	<b>385</b>	<b>52</b>	<b>437</b>
	86,7	77,6	85,5
Ridotto	72,1	27,9	100
	<b>31</b>	<b>12</b>	<b>43</b>
	7,0	17,9	8,4
Elevato	90,3	9,7	100
	<b>28</b>	<b>3</b>	<b>31</b>
	6,3	4,5	6,1
Totale	86,9	13,1	100
	<b>444</b>	<b>67</b>	<b>511</b>
	100	100	100

$\lambda^2 = 9,15$  cc = 18,75 p < 0,05

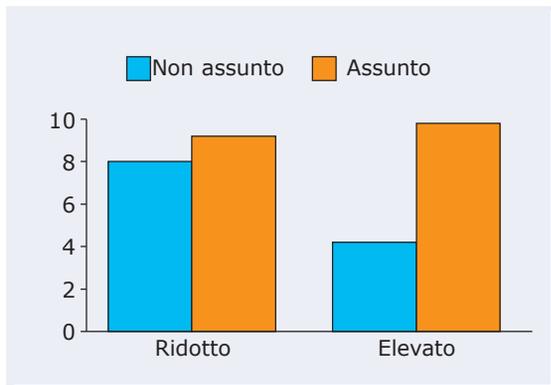
Legenda: le percentuali riportate a sinistra si riferiscono alla riga, quelle a destra alla colonna

**Tabella 4.** Relazione tra valori (ipo-normo-iper) di TSH e furosemide.

		Furosemide		
		Non assunzione	Assunzione	Totale
TSH (mUI/L)	Normale	67,7 <b>296</b> 87,8	32,3 <b>141</b> 81,0	100 <b>437</b> 85,5
	Ridotto	62,8 <b>27</b> 8,0	37,2 <b>16</b> 9,2	100 <b>43</b> 8,4
	Elevato	45,2 <b>14</b> 4,2	54,8 <b>17</b> 9,8	100 <b>31</b> 6,1
	Totale	65,9 <b>337</b> 100	34,1 <b>174</b> 100	100 <b>511</b> 100
$\lambda^2 = 6,78$ cc = 16,18   p < 0,05				
Legenda: le percentuali riportate a sinistra si riferiscono alla riga, quelle a destra alla colonna				

mU/L. Tali dati confermano il mantenimento dell'efficienza del feed back negativo fra tiroxina libera e tireotropina.

Nei riguardi delle singole patologie (test di chi quadrato), il comportamento del TSH non risente in alcun modo della presenza o meno di una patologia gastroenterologica, urologica, endocrino metabolica (sono escluse ovviamente dallo studio le patologie tiroidee), osteoarticolare, neuropsichica, ematologica e neoplastica, come indicano i valori di chi quadrato ed il coefficiente di correlazione.

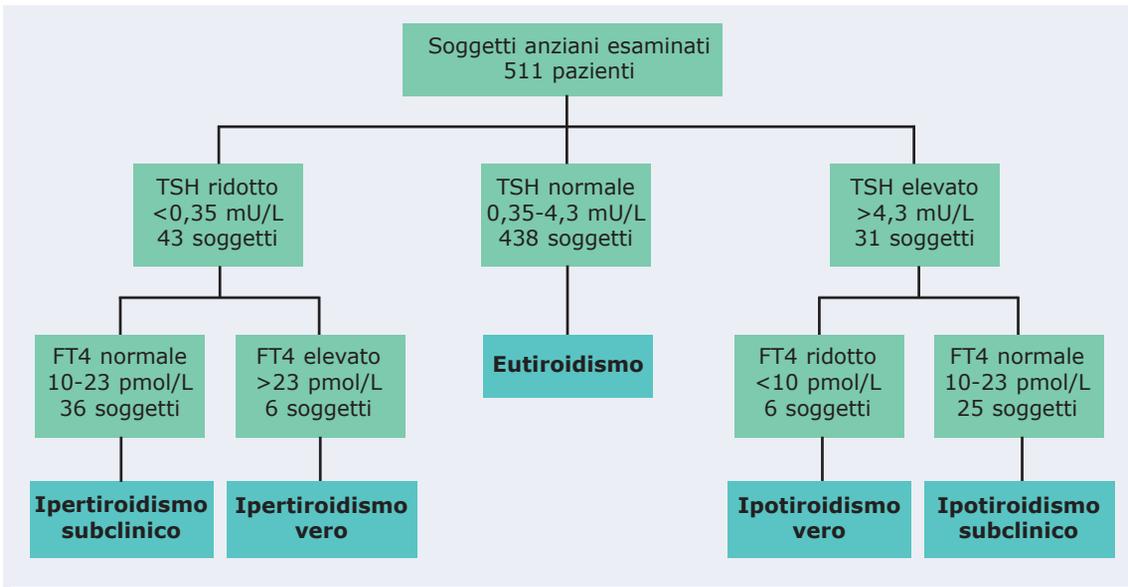
**Figura 3.** Prevalenza di valori alterati (ridotti o elevati) di tireotropina in funzione della assunzione cronica o meno di furosemide.

Una situazione diversa si osserva invece nei riguardi della patologia cardiaca (tabella 2 e figura 1), presente, nel nostro campione di 511 anziani, in 372 soggetti (pari al 73%). L'analisi della connessione evidenzia che nei soggetti portatori di una patologia cardiologica è significativamente più frequente il riscontro di valori alterati di TSH (chi quadrato = 6,69 e cc = 16,08 e p < 0,05). Tali alterazioni, caratterizzate sia da valori superiori al limite maggiore del range (4,3 mU/L) che inferiori al limite minore (0,35 mU/L), si presentano con una frequenza doppia nei soggetti portatori di cardiopatia, rispetto agli anziani privi di tali quadri morbosi.

Un comportamento analogo si scorge anche nella popolazione anziana del nostro studio, affetta da una patologia broncopolmonare (chi quadrato = 9,15 e cc = 18,75 e p < 0,05). In questo gruppo di 67 anziani l'alterazione più frequente è una riduzione del valore di TSH, la cui prevalenza passa dal 7% nei soggetti privi di patologia broncopolmonare al 18% nel gruppo di soggetti con patologia broncopolmonare (tabella 3 e figura 2). Il diverso comportamento della tireotropina, nelle varie patologie, non trova attualmente alcuna spiegazione plausibile e meriterebbe pertanto ulteriori studi su casistiche più ampie.

In merito ai farmaci, nella nostra indagine sono presi in considerazione solamente quei preparati che possono ipoteticamente influenzare i livelli

**Figura 4.** Organigramma del TSH e delle patologie tiroidee misconosciute nel nostro studio.



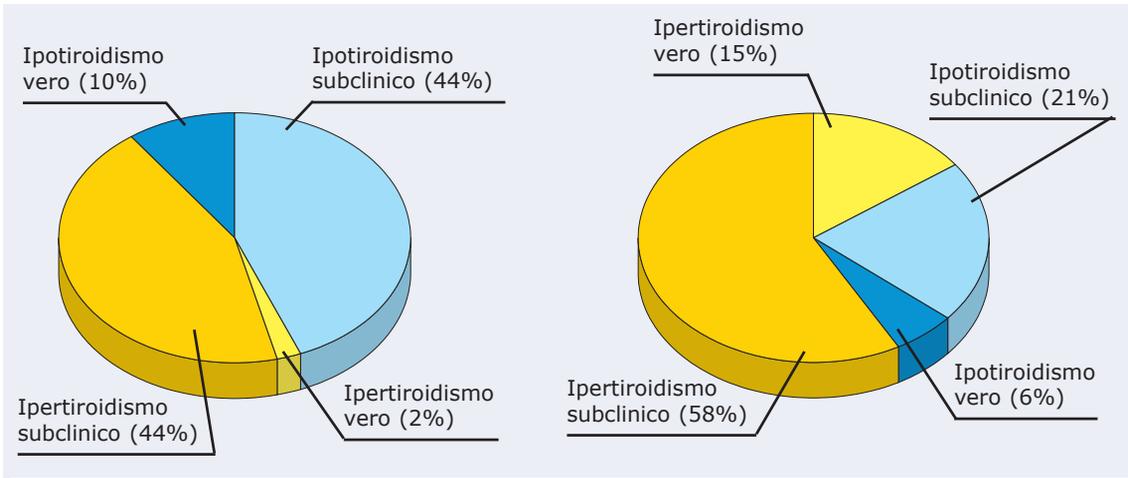
ematici della tireotropina. L'amiodarone, gli ASA ed i corticosteroidi non producono, nei nostri soggetti, alcuna modificazione significativa nel comportamento del TSH, mentre l'unico farmaco che sembra influenzare il comportamento della tireotropina appare la furosemide (chi quadrato = 6,78 cc = 16,18 p < 0,05).

Nei soggetti che fanno uso cronico di tale farmaco, la prevalenza di TSH elevato, con valori cioè superiori al limite maggiore del range, risulta notevolmente più frequente (tabella 5 e figura 4). Anche questi risultati appaiono abbastanza sorprendenti e difficilmente giustificabili e meritano ulteriori indagini, ricorrendo alla utilizzazioni di campioni più ampi.

Una visione d'insieme del TSH (figura 5), nel nostro studio, evidenzia una sua alterazione in 73 soggetti anziani, con una prevalenza quindi pari al 14,3%. Fra questi, in 42 anziani (8,2%) il TSH si situa a livelli inferiori a 0,35 mU/L ed in 31 soggetti (6,1%) a livelli superiori a 4,3 mU/L. Associando, in questi casi, alla tireotropina il valore della tiroxina libera è possibile giungere al seguente risultato:

- 6 soggetti presentano un TSH ridotto (<0,35 mU/L) ed una FT4 elevata (> 20 pmol/L) ed in questo caso si può parlare di "ipertiroidismo vero"
- 36 soggetti presentano un TSH ridotto (<0,35 mU/L) ed una FT4 normale (fra 10 e 20 pmol/L)

**Figura 5.** Distribuzione delle disfunzioni tiroidee misconosciute nei due sessi.



L) ed in questo caso si può parlare di “ipertiroidismo subclinico”

- 6 soggetti presentano un TSH elevato ( $>4,3$  mU/L) ed una FT4 ridotto ( $< 10$  pmol/L) ed in questo caso si può parlare di “ipotiroidismo vero”
- 25 soggetti presentano un TSH elevato ( $>4,3$  mU/L) ed una FT4 normale (fra 10 e 20 pmol/L) ed in questo caso si può parlare di “ipotiroidismo subclinico”

Nei riguardi del sesso, si rileva che le forme di ipotiroidismo misconosciute risultano più frequenti nelle femmine ed in particolare le forme subcliniche, mentre gli ipertiroidismi misconosciuti sia subclinici, che ancor più quelli veri, si osservano maggiormente nei maschi.

Riferendoci infine al campione iniziale di 553 soggetti anziani ricoverati, i risultati ottenuti, indicano che la presenza di una alterata funzione tiroidea è una evenienza molto frequente in geriatria, comparando, nel nostro studio, in 115 soggetti (20,8%), di cui 42 noti e 73 misconosciuti, e distribuendosi in modo pressochè analogo fra “ipotiroidismo vero o subclinico”, presenti in 58 soggetti ed “ipertiroidismo vero o subclinico”, presenti in 57 soggetti. Anche alla luce del presente studio si può dunque affermare che i distiroidismi rappresentano, per la loro prevalenza, una patologia di notevole importanza per la popolazione anziana<sup>12,41,42</sup>.

Accanto alle forme già conosciute e trattate di ipo o ipertiroidismo, è facile imbattersi, nell'anziano, nel riscontro inatteso di alterazioni dei livelli ematici degli indici tiroidei. Di fronte a tali risultati, possono essere tratte le seguenti conclusioni.

In merito alle forme vere di ipo o ipertiroidismo, il comportamento diagnostico-terapeutico appare ormai codificato e non si discosta da quello adottato per i soggetti più giovani. L'unico accorgimento che viene consigliato da più Autori riguarda l'ipotiroidismo nel quale viene consigliato di iniziare la terapia con dosaggi molto limitati di levotiroxina<sup>43</sup>. Le parole chiave di questo trattamento sono “inizia basso e vai avanti adagio”, per i possibili effetti collaterali della tiroxina. Le dosi iniziali sono in genere pari a 12,5-25 µg. La tiroxina ha, nell'anziano, una emivita prolungata (circa 9 giorni contro i 4 dei giovani), per cui occorrono circa 6 settimane per raggiungere livelli di steady-state.

Il riscontro di TSH sierico aumentato o indosabile con una contemporanea concentrazione di ormoni tiroidei entro il range di riferimento e l'as-

senza di sintomi specifici, getta le basi per la definizione di ipotiroidismo e/o ipertiroidismo subclinici. Per questi quadri esistono ancora oggi notevoli perplessità circa il comportamento terapeutico.

L'ipotiroidismo subclinico, assai frequente nell'anziano<sup>44,45</sup>, si presenta, nella maggior parte dei casi, privo di sintomi e segni, ma con la pesante ipoteca di favorire l'aterosclerosi e le coronaropatie, indipendentemente dai valori di colesterolemia<sup>18,46</sup>, che tuttavia tendono ad incrementarsi per valori di TSH superiori a 10 mU/L<sup>47</sup>. In linea di massima si ritiene corretto ricorrere ad una terapia sostitutiva<sup>48</sup> in presenza di sintomatologia evidente o in presenza di titoli elevati di autoanticorpi antitiroidei. In realtà esistono pochissimi studi randomizzati e controllati con placebo in grado di definire il reale beneficio del trattamento ormonale sostitutivo sulla qualità della vita e/o sul vi-raggio ad una forma clinica evidente ed anzi i pochi presenti, spesso discordano fra loro<sup>30,47,49</sup>.

In sostanza i benefici del trattamento non risultano del tutto chiari ed a questo si deve aggiungere che l'intervento sostitutivo appare potenzialmente pericoloso. Tutto questo ci induce a ritenere che il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico deve essere del tutto personalizzato e valutato caso per caso, anche se si può ritenere, in linea di massima, che basse dosi di levotiroxina possano produrre effetti benefici nei pazienti sintomatici ed in coloro che presentano una elevata probabilità di progressione verso un franco ipotiroidismo.

L'ipertiroidismo subclinico è riconosciuto come fattore di rischio per fibrillazione atriale e/o altre malattie cardiovascolari<sup>23,31,33</sup>, per osteoporosi<sup>24,50-53</sup> e secondo alcuni per fratture ossee<sup>54</sup>, mentre altri Autori infine ventilano l'ipotesi che questo quadro distiroideo favorisca la comparsa di morbo di Alzheimer<sup>55</sup>. Anche in questi casi, come per l'ipotiroidismo subclinico, non sono, in genere, presenti sintomi specifici o l'evidenza clinica si limita alla perdita di peso, alla debolezza muscolare o a qualche vago sintomo cardiologico<sup>56,57</sup>. Bisogna inoltre ricordare che in circa il 50% dei pazienti i livelli sierici di tireotropina ritornano a valori normali anche senza alcun intervento<sup>58</sup>. L'insieme di queste considerazioni rendono ancora una volta necessario un intervento personalizzato, anche se nell'ipertiroidismo subclinico l'atteggiamento più frequente appare quello di vigile attesa, senza ricorrere, almeno inizialmente, ai farmaci.

Si ricorda infine che accanto alle forme vere e/o subcliniche di distiroidismo misconosciute<sup>59</sup> esi-

ste un quadro laboratoristico, denominato euthyroid sick syndrome che rappresenta l'anomalia tiroidea di più frequente riscontro nelle corsie ospedaliere<sup>60</sup>, essendo una alterazione che accompagna, con molta frequenza, un gran numero di

patologie non ghiandolari. Quest'ultimo quadro tuttavia non è oggetto del presente studio, che invece vuol mettere in evidenza soprattutto le forme misconosciute di distiroidismo subclinico o vero. **TiM**

## Bibliografia

1. **Danbaek L, Jorgensen LM.** Screening for thyroid disease. Occurrence of hypothyroidism and hyperthyroidism in patients admitted to a geriatric department. *Ugeskr Laeger* 2001; 163(41):5665-5668.
2. **Ayala C, Cozar MV, Rodriguez JR, et al.** Subclinical thyroid disease in institutionalised healthy geriatric population. *Med Clin* 2001; 117:534-535.
3. **Dayan CM.** Interpretation of thyroid function tests. *The Lancet* 2001; 357:619-624.
4. **Bastienie PA, Vanhaelst L, Bonnyns L, et al.** Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart disease. *Lancet* 1971; i:203-204.
5. **Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, et al.** Grades of hypothyroidism. *Br Med J* 1973; 1:657-661.
6. **Ross DS.** Subclinical thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD. *Werner and Ingbar's the thyroid*. Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996:1016-1020.
7. **Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al.** American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160:1573-1575.
8. **Tellini U, Olivieri D, Pellizzari L.** L'indice T in anziani con valore alterato di tiroxina libera e/o di tireotropina. *Minerva Med* 2000; 91:275-282.
9. **Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al.** The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 43:55-68.
10. **Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al.** The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1997; 7:481-493.
11. **Hassani S, Hershman JM.** Thyroid diseases. In: Hazard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. 4<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill ed 1998; Cap. 75:973-989.
12. **Mikkelsen KV, Andersen-Ranberg K, Hegedus L.** Thyroid dysfunction in the elderly. *Ugeskr Laeger* 2001; 163:2770-2773.
13. **Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, et al.** Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12:421-424.
14. **Caron PH, Calazel C, Parra HJ, et al.** Decreased HDL, cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of l-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol* 1990; 33:519-523.
15. **Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, et al.** Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (tsh) values. *Thyroid* 1997; 7:411-414.
16. **Duntas LH, Papanastasiou L, Mantzou E, et al.** Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1999; 107:356-360.
17. **Nemeroff CB.** Subclinical hypothyroidism: a review of neuropsychiatric aspects. *Int J Psychiatry Med* 1990; 20:193-208.
18. **Kahaly GJ.** Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10:665-679.
19. **Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al.** Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000; 132:270-278.
20. **Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al.** Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 2002; 12:505-510.
21. **Silva JE.** Subclinical hypothyroidism. *Endocr J* 2000; 47:92-96.
22. **Michalopoulou G, Alevizaki M, Piperigos G.** High serum cholesterol levels in persons with «high normal» TSH levels: Should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 1998; 38:141-145.
23. **Toft AD.** Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345:512-516.
24. **Levy EG.** Subclinical Hyperthyroidism. *Thyroid* 2000; 10:721-723.
25. **Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al.** Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 1991; 34:77-83.
26. **Wiersinga WM.** Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. I. Prevalence and clinical relevance. *Neth J Med* 1995; 46:197-204.
27. **Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, et al.** Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134:561-568.
28. **Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger B, et al.** Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2931-2936.
29. **Leese GP, Jung RT, Guthrie C, et al.** Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol* 1992; 37:500-503.
30. **Biondi B, Calmieri EA, Fazio S, et al.** Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4701-4705.

31. **Biondi B, Fazio S, Carella C, et al.** Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:334-338.
32. **Shapiro LE, Sievert R, Ong L, et al.** Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2592-2595.
33. **Sawin CT.** Subclinical Hyperthyroidism and Atrial Fibrillation. *Thyroid* 2002; 12:501-503.
34. **Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al.** Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331:1249-1252.
35. **Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al.** Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358:861-865.
36. **Di Napoli M, Reda G, Zannoni G, et al.** The euthyroid sick syndrome. Its incidence and clinical significance in an internal medicine department. *Minerva Med* 1994; 85:161-165.
37. **Schlienger JL, Goichot B, Grunenberger F, et al.** Fonction thyroïdienne d'une population âgée, ambulatoire. *Rev Geriatr* 1996; 21:79-85.
38. **Livingston EH, Hershman JM, Sawin CT, et al.** Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid tests in older hospitalized and ambulatory persons. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35:109-114.
39. **Kaplan MM, Larsen PR, Crantz FR, et al.** Prevalence of abnormal thyroid function test results in patients with acute medical illness. *Am J Med* 1982; 72:9-16.
40. **Olivieri D.** Guida alla statistica applicata. Il Sentiero Scientifico Ed. Verona 1989.
41. **Tellini U, Gasparini R.** Funzionalità tiroidea e invecchiamento. Implicazioni diagnostiche. *Giorn Geront* 2000; 48:152-158.
42. **Wartofsky L.** Malattie della tiroide. In: Harrison (ed.) *Principi di Medicina Interna*. Ed it (14ª edizione)-Milano: McGraw-Hill 1999; 2:2301-2302.
43. **Chavanne D, Durin-Prudhomme S, Denuc I, et al.** Traitement de l'hypothyroïdie de la personne âgée: étude prospective et proposition d'un schéma thérapeutique. *La Revue de Gériatrie* 2002; 27:397-404.
44. **Mohandas R, Gupta KL.** Il trattamento della disfunzione tiroidea nell'anziano: le risposte a sette domande frequenti. *Minuti* 2003; 160:13-22.
45. **Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al.** The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 132:270-278.
46. **Cooper DS, Halpern R, Wood LC, et al.** Levotiroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101:18-24.
47. **Cooper DS.** Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345:260-265.
48. **Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, et al.** Does treatment with levothyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med* 1996; 11:744-749.
49. **Pollock MA, Sturrock A, Marshall K, et al.** Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range: randomised double blind placebo controlled cross over trial. *Br Med J* 2001; 323:891-895.
50. **Mudde AH, Houben AJHM, Nieuwenhuijzen Kruseman AC.** Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 1994; 41:421-424.
51. **Mudde AH, Reijnders FJL, Kruseman AC.** Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre. *Clin Endocrinol* 1992; 37:35-39.
52. **Foldes J, Tarjan G, Szathmari M, et al.** Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol* 1993; 39:521-527.
53. **Faber J, Jensen IW, Petersen L, et al.** Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1998; 48:285-290.
54. **Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al.** Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1994; 332:767-773.
55. **Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, et al.** Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Clin Endocrinol* 2000; 53:733-737.
56. **Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al.** Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:50-53.
57. **Thomas FB, Mazzaferri EL, Skillman TG.** Apathetic thyrotoxicosis: a distinctive clinical and laboratory entity. *Ann Intern Med* 1970; 72:679-685.
58. **Smallridge RC.** Disclosing subclinical thyroid disease: an approach to mild laboratory abnormalities and vague or absent symptoms. *Postgrad Med* 2000; 107:143-152.
59. **Tellini U, Beltrame MB.** Disfunzioni tiroidee misconosciute in anziani neoplastici. *Annali degli Ospedali S. Camillo e Forlanini* 2003; 5:106-113.
60. **Tellini U, Pellizzari L.** Euthyroid Sick Syndrome in anziani neoplastici. *Annali degli Ospedali San Camillo e Forlanini* 2001; 3:16-23.