www.ibsa.it

DeepIn

ENDOCRINOLOGIA

IBSA

Farmaci nella forma migliore

Numero 3, 2016

Relationship between circulating Thyroid-Stimulating Hormone, Free Thyroxine, and Free Triiodothyronine Concentrations and 9-Year Mortality in Euthyroid Elderly Adults

Rapporto tra concentrazioni di ormone tireostimolante (TSH), tiroxina (FT4), triiodotironina (FT3) e mortalità a 9 anni in anziani eutiroidei

Gli autori

Graziano Ceresini, Michela Marina, Fulvio Lauretani, Marcello Maggio, Stefania Bandinelli, Gian P. Ceda, Luigi Ferrucci

Pubblicato in *J Am Geriatr Soc* 2016 Mar;64(3):553-60

Per esclusivo uso interno

Progetto "Invecchiare in Chianti"

La popolazione esaminata in questo studio è stata selezionata tra i partecipanti al progetto **"Invecchiare in Chianti"**, uno dei più vasti progetti di ricerca al mondo sui meccanismi del declino fisico.

Il progetto è stato avviato nel 1998 ed è tuttora in corso. È condotto su oltre 1.600 uomini e donne > 65 anni, residenti in Toscana, a Greve in Chianti e a Bagno a Ripoli, che vengono monitorati nel corso del tempo.

Finanziato inizialmente dall'INRCA (Istituto Nazionale di Riposo e Cura per Anziani), dall'Azienda Sanitaria di Firenze e dal Servizio Sanitario della Regione Toscana, dal 2001 ha il supporto economico anche del NIA (National Institute on Aging), l'ente federale americano che si occupa di invecchiamento.

Per esclusivo uso interno

Background

Le **disfunzioni tiroidee rappresentano le malattie endocrine di maggior riscontro diagnostico negli anziani**, con prevalenza dei quadri clinici di ipotiroidismo (2-7%) rispetto all'ipertiroidismo (0,5-2%) e con percentuali variabili a seconda della popolazione studiata e delle zone considerate (presenza o meno di aree gozzigene); **particolarmente rappresentate sono le forme subcliniche**.

Le alterazioni morfo-funzionali della ghiandola tiroidea che si verificano in età geriatrica sono rappresentate prevalentemente da una ridotta secrezione e metabolizzazione periferica degli ormoni tiroidei. Tutto ciò risponde alle ridotte esigenze metaboliche dell'anziano con conseguente riadattamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide.

Per esclusivo uso interno

Background

L'**ipotiroidismo subclinico** è associato a outcome negativi, quali l'alterato profilo lipidico e l'aumentato rischio di malattia coronarica (CAD), quando il TSH > 10 mIU/L, mentre l'**ipertiroidismo subclinico** è associato a effetti negativi principalmente sul sistema cardiovascolare (fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca) e sulla struttura ossea (aumento del turn-over osseo).

Livelli di **TSH** normali ma vicini al **limite inferiore del range di normalità** sono stati associati a un aumentato **rischio di frattura dell'anca** in donne eutiroidee over 65 e a **fibrillazione atriale**, mentre livelli di **FT4** nel **limite superiore del range** sono associati a una **minore densità minerale ossea** nella zona lombare nelle donne in perimenopausa e a **fibrillazione atriale**.

Queste diverse manifestazioni cliniche assumono un ruolo importante nei **pazienti anziani**, dove il quadro clinico è complesso e spesso accompagnato da diverse comorbidità.

Per esclusivo uso interno

Obiettivo dello studio

Determinare l'associazione tra i livelli di TSH, FT3 e FT4 e la mortalità per tutte le cause in soggetti adulti con livelli di ormoni tiroidei nel range di normalità.

Per esclusivo uso interno

Disegno dello studio

- Studio longitudinale, di comunità
- 815 uomini e donne > 65 anni
- Follow-up a 3, 6, 9 anni

Popolazione esaminata

- Su 1.155 partecipanti eleggibili, rispondono ai criteri di inclusione 951 soggetti. Di questi, ne sono stati ulteriormente esclusi:
  - 83 con ipertiroidismo subclinico;
  - 29 con ipotiroidismo subclinico;
  - 15 con ipotiroidismo;
  - 5 con ipertiroidismo;
  - 4 per l'impossibilità di accertare lo stato vitale.

Criteri di esclusione

- Terapia cronica con farmaci interferenti con la funzione tiroidea (ormoni tiroidei, metimazolo, amiodarone, propiltiouracile, litio)
- Livelli alti di FT3 e normali di TSH
- Livelli alti di FT4 e normali di TSH
- Sindrome da bassa T3

Per esclusivo uso interno

Risultati

► I partecipanti con **valori di TSH** nel quartile più alto del range (**> 1,93**) hanno **livelli più elevati di trigliceridi** e mostrano una **minore probabilità di malattia coronarica** (CAD) rispetto a quelli con valori di TSH vicini al limite inferiore (0,93-1,35) (**tabella 1**).

► La prevalenza dell'**insufficienza cardiaca congestizia** (CHF), della **fibrillazione atriale**, dell'**ipertensione**, della **malattia renale cronica** (CKD) è **maggiore** nella popolazione con valori di **FT4 nel quartile più elevato** del range di normalità (**tabella 2**).

► La prevalenza della **malattia renale cronica** (CKD), di livelli più elevati di **colesterolo totale**, **LDL** e **HDL** è **maggiore** nella popolazione con valori di **FT3 nel quartile più elevato** del range di normalità (**tabella 3**).

► Durante i **9 anni di follow-up** sono stati registrati 181 (22,2%) decessi, di cui 36 (4,4%) dovuti a **patologie cardiovascolari**. Principalmente sono deceduti i soggetti con TSH nel quartile inferiore, con FT4 nel quartile superiore e FT3 in quello inferiore, molto anziani, con elevati livelli di Proteina C Reattiva, scarsa attività fisica, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione, cancro, infarto, scompenso cardiaco (**tabella 4**).

► Valori di **TSH nel quartile inferiore** sono associati significativamente alla **mortalità** (**tabella 5**).

Per esclusivo uso interno

Risultati

Tabella 1. Caratteristiche di base dei partecipanti (*n* = 815) secondo il livello di TSH (mIU/L)

Caratteristiche	<0,93, n = 203	0,93-1,35, n = 203	1,35-1,93, n = 203	**>1,93, n = 204**	P-Value
Età, media ± DS	74,5 ± 6,6	74,7 ± 6,8	75,9 ± 7,7	76,6 ± 7,8	.08
Maschio, n (%)	97 (48,3)	96 (46,8)	92 (45,1)	74 (36,1)	.01
Istruzione, anni, media ± DS	5,3 ± 3,3	5,32 ± 3,61	5,6 ± 3,6	5,8 ± 3,6	.44
Colesterolo totale, mg/dL, media ± DS	216,0 ± 37,7	219,2 ± 39,0	217,4 ± 42,9	221,0 ± 8,9	.73
Colesterolo LDL, mg/dL, media ± DS	136,3 ± 32,6	137,1 ± 33,8	136,3 ± 36,6	138,0 ± 34,6	.97
Colesterolo HDL, mg/dL, media ± DS	55,5 ± 14,3	56,6 ± 16,0	56,5 ± 16,4	54,7 ± 15,2	.22
Trigliceridi, mg/dL, media ± DS	121,0 ± 60,3	126,9 ± 65,4	122,7 ± 63,8	**141,5 ± 86,7**	.01
BMI, kg/m2, mediav ± DS	26,8 ± 3,6	27,5 ± 4,2	27,5 ± 4,1	27,4 ± 4,1	.30
Proteina C reattiva, mg/L, media ± DS	4,3 ± 5,2	5,2 ± 11,6	5,8 ± 10,6	4,9 ± 6,8	.44
CHF, insufficienza cardiaca congestizia, n (%)	44 (21,9)	38 (18,5)	34 (16,7)	39 (19,0)	.59
CAD, malattia coronarica, n (%)	15,0 (7,5)	19,0 (9,3)	14,0 (6,9)	**7,0 (3,4)**	.07
Cancro, n (%)	11 (5,5)	12 (5,8)	11 (5,4)	19 (9,3)	.16
Ictus, n (%)	15 (7,5)	13 (5,5)	19 (9,4)	15 (7,3)	.78
Fibrillazione atriale, n (%)	4 (2,0)	10 (4,9)	4 (1,9)	6 (2,9)	.98
Ipertensione, n (%)	105 (52,2)	94 (45,8)	87 (42.7)	106 (51,7)	.98
CKD, malattia renale cronica, n (%)	83,0 (41,3)	79,0 (38,5)	82,0 (40,2)	99,0 (48,5)	.14
Punteggio Mini-Mental State Examination <24, n (%)	48 (23,9)	58 (28,3)	59 (28.9)	56 (27.3)	.44
Diabete mellito, n (%)	29 (14,4)	18 (8,9)	21 (10,3)	22 (10,7)	.98
Fumatore, n (%)					
Mai	109 (53,7)	113 (55,6)	119 (58,8)	134 (65,8)	01
In precedenza	57 (27,9)	61 (30,2)	55 (27,5)	44 (21,5)	
Attualmente	37 (18,4)	29 (14,2)	29 (13,7)	26 (12,7)	
Livello di attività fisica, n (%)					
Leggero	11 (5,5)	16 (7,3)	7 (3,4)	9 (4,4)	.03
Moderato	156 (77,1)	148 (73,2)	154 (75,9)	143 (70,2)	
Pesante	36 (17,4)	39 (19,5)	42 (20,6)	52 (25,4)	
Decessi, n (%)	58 (28,7)	41 (20,3)	47 (23,4)	49 (24,0)	.02

Per esclusivo uso interno

Risultati

Tabella 2. Caratteristiche di base dei partecipanti (*n* = 815) secondo il livello di FT4 (ng/mL)

Caratteristiche	<1,25, n = 203	1,25-1,42, n = 203	1,42-1,60, n = 203	**> 1,60, n = 204**	P-Value
Età, media ± DS	73,6 ± 6,9	74,5 ± 6,9	75.4 ± 7,4	77.4 ± 7,4	<.001
Maschio, n (%)	105 (54,7)	99 (48,3)	82 (40,8)	73 (33,6)	<.001
Istruzione, anni, media ± DS	5,7 ± 3,4	5,7 ± 3,5	5.4 ± 3,3	4.9 ± 3,4	.86
Colesterolo totale, mg/dL, media ± DS	216,6 ± 41,3	217,5 ± 36,2	219,3 ± 40,0	220,0 ± 40,9	.81
Colesterolo LDL, mg/dL, media ± DS	137,9 ± 34,7	135,6 ± 31,8	136,7 ± 35,1	137,7 ± 35,9	.80
Colesterolo HDL, mg/dL, media ± DS	52,1 ± 13,9	55,9 ± 16,0	57,5 ± 13,9	57,5 ± 17,4	.01
Trigliceridi, mg/dL, media ± DS	133,0 ± 70,3	130,0 ± 87,1	125,6 ± 58,0	124,1 ± 62,2	.66
BMI, kg/m2, media ± DS	27,5 ± 3,8	27,0 ± 3,7	27,4 ± 3,6	27,3 ± 4,7	.69
Proteina C Reattiva, mg/L, media ± DS	5,2 ± 7,4	4,4 ± 10,8	4,5 ± 7,1	6,2 ± 9,6	.29
CHF, insufficienza cardiaca congestizia, n (%)	6 (3,1)	7 (3,4)	7 (3,5)	**18 (8,3)**	.002
CAD, malattia coronarica, n (%)	10 (5,2)	9 (4,4)	17 (8,5)	19 (8,8)	.06
Cancro, n (%)	14 (7,3)	10 (4,9)	17 (8,5)	12 (5,5)	.82
Ictus, n (%)	9 (4,7)	7 (3,4)	8 (4,0)	16 (7,4)	.43
Fibrillazione atriale, n (%)	3 (1,6)	4 (1,9)	5 (2,5)	**12 (5,5)**	.02
Ipertensione, n (%)	84 (43,8)	98 (47,8)	92 (45,8)	**118 (54,4)**	.02
CKD, malattia renale cronica, n (%)	67 (35,0)	88 (42,9)	96 (47,8)	**127 (58,7)**	.03
Punteggio Mini-Mental State Examination <24, n (%)	47 (21,3)	52 (23,5)	49 (22,2)	73 (33,0)	.05
Diabete mellito, n (%)	23 (12,0)	20 (9,8)		12 (6,0)	
Fumatore, n (%)					
Mai	105 (54,7)	115 (56,6)	117 (57,6)	129 (63,3)	.07
In precedenza	62 (32,3)	52 (25,6)	55 (27,0)	49 (24,0)	
Attualmente	25 (13,0)	36 (17,8)	31 (15,4)	26 (12,7)	
Livello di attività fisica, n (%)					
Leggero	33 (17,2)	32 (15.7)	38 (18,9)	53 (25,9)	<.001
Moderato	146 (76)	156 (76,9)	155 (77,2)	145 (71,2)	
Pesante	13 (6,8)	15 (7,4)	8 (3,9)	6 (2,9)	
Decessi, n (%)	18,3 (37,1)	18,8 (38,1)	22,7 (46,0)	32,7 (66,7)	

Per esclusivo uso interno

Risultati

Tabella 3. Caratteristiche di base dei partecipanti (*n* = 815) secondo il livello di FT3 (pg/mL)

Caratteristiche	<3,97, n = 203	3,97-4,21, n = 203	4,21-4,52, n = 203	**>4,52, n = 204**	P-Value
Età, media ± DS	77,4 ± 8,6	75,4± 7,0	74,3 ± 6,5	74,2 ± 6,7	<.001
Maschio, n (%)	71 (36,6)	86 (41,1)	93 (45,8)	109 (52,2)	.01
Istruzione, anni, media ± DS	5,4 ± 3,5	5,2 ± 2,9	5,6 ± 3,5	5,7 ± 3,7	.45
Colesterolo totale, mg/dL, media ± DS	211,1 ± 38,1	214,5 ± 39,1	222,1 ± 36,7	**225,4 ± 4,3**	<.001
Colesterolo LDL, mg/dL, media ± DS	131,2 ± 32,7	134,2 ± 33,4	140,8 ± 33,6	**141,2 ± 36,8**	.009
Colesterolo HDL, mg/dL, media ± DS	54,2 ± 15,1	56,0 ± 14,9	55,6 ± 15,9	**57,4 ± 15,9**	.03
Trigliceridi, mg/dL, media ± DS	128,2 ± 86,0	121,5 ± 62,2	128,3 ± 58,3	134,3 ± 72,1	.35
BMI, kg/m2, media ± DS	26,8 ± 4,0	27,1 ± 3,9	27,3 ± 4,2	27,9 ± 3,8	.04
Proteina C Reattiva, mg/L, media ± DS	5,9 ± 2,5	5,7 ± 10,5	4,2 ± 5,4	4,6 ± 5,4	.29
CHF, insufficienza cardiaca congestizia, n (%)	8 (4,1)	10 (4,8)	10 (4,9)	10 (4,8)	.94
CAD, malattia coronarica, n (%)	19 (9,8)	9 (4,3)	16 (7,9)	11 (5,3)	.21
Cancro, n (%)	21 (10,8)	9 (4,3)	13 (6,4)	10 (4,8)	.04
Ictus, n (%)	11 (5,7)	8 (3,8)	10 (4,9)	11(5,3)	.55
Fibrillazione atriale, n (%)	5 (2,6)	5 (2,4)	5 (2,5)	9 (4,3)	.31
Ipertensione, n (%)	82 (42,3)	95 (45,5)	105 (51,7)	110 (52,6)	.78
CKD, malattia renale cronica, n (%)	76 (39,2)	74 (35,4)	83 (39,4)	**85 (40,7)**	<.001
Punteggio Mini-Mental State Examination <24, n (%)	63 (32,5)	59 (28,2)	49 (24,1)	50 (23,9)	.04
Diabete mellito, n (%)	28 (14,4)	23 (11,0)	17 (8,4)	22 (10,5)	.009
Fumatore, n (%)					
Mai	126 (64,9)	125 (61,5)	114 (56,1)	112 (54,9)	.15
In precedenza	39 (20,2)	44 (21,8)	63 (31,1)	61 (29,9)	
Attualmente	29 (14,9)	34 (16,7)	26 (12,8)	31 (15,2)	
Livello di attività fisica, n (%)					
Leggero	57 (29,4)	43 (21,2)	34 (16,7)	35 (17,3)	.01
Moderato	125 (64,4)	149 (73,4)	161 (79,3)	158 (77,4)	
Pesante	12 (6,2)	11 (5,4)	8 (3,9)	11 (5,3)	
Decessi, n (%)	63 (31,0)	53 (26,1)	29 (14,3)	34 (16,7)	<.001

IBSA
Farmaci nella forma migliore

Per esclusivo uso interno

Risultati

Tabella 4. Caratteristiche di base dei partecipanti secondo lo stato vitale durante i 9 anni di follow-up

Caratteristiche	Sopravvisuti, n = 634	Deceduti, n = 181	P-Value
Età, media ± DS	73,3 ± 5,9	82,4 ± 7,2	<.001
Maschio, n (%)	269 (42,4)	90 (49,7)	.08
Istruzione, anni, media ± DS	5,7 ± 3,4	5,6 ± 3,4	.21
TSH, mIU/L, media ± DS	1,5 ± 0,8	1,6 ± 0,9	.64
FT3, pg/mL, media ± DS	4,3 ± 0,4	4,1 ± 0,5	.008
FT4, ng/dL, media ± DS	1,4 ± 0,3	1,5 ± 0,4	.09
BMI, kg/m2, media ± DS	27,4 ± 4,0	26,8 ± 3,9	.85
Proteina C Reattiva, mg/L, media ± DS	4,3 ± 6,1	7,8 ± 14,9	.008
CHF, insufficienza cardiaca congestizia, n (%)	103 (16,2)	52 (28,7)	<.001
CAD, malattia coronarica, n (%)	41 (6,5)	14 (7,7)	.54
Fibrillazione atriale, n (%)	11 (1,7)	13 (7,2)	.001
Ipertensione, n (%)	295 (46,5)	97 (53,6)	.002
CKD, malattia renale cronica, n (%)	233 (60)	90 (55)	<.001
Punteggio Mini-Mental State Examination <24, n (%)	130 (21)	91 (50,3)	<.001
Diabete mellito, n (%)	75 (12	29 (16)	.15
Colesterolo totale, mg/dL, media ± DS	221,6 ± 38,6	207,0 ± 41,1	.08
Colesterolo LDL, mg/dL, media ± DS	139,5 ± 33,9	128,1 ± 34,6	.21
Colesterolo HDL, mg/dL, media ± DS	56,7 ± 15,1	53,0 ± 16,6	.01
Trigliceridi, mg/dL, media ± DS	127,6 ± 68,8	129,6 ± 75,1	.34
Cancro, n (%)	40 (6,3)	13 (7,2)	<.001
Ictus, n (%)	18 (2,8)	22 (12,2)	<.001
Fumatore, n (%)	94 (15)	26 (14)	.84
Livello di attività fisica, n (%)			
Leggero	86 (13,6)	83 (45,9)	<.001
Moderato	510 (80,4)	94 (51,9)	
Pesante	38 (6,0)	4 (2,2)	

Per esclusivo uso interno

Risultati

Tabella 5. Relazione tra livelli di TSH e mortalità per tutte le cause secondo il modello a rischi proporzionali di Cox

Modello	Hazard Ratio (IC 95%)	P-Value
1*		
TSH		
< 0,93	1,90 (1,09-3,33)	.02
0,93-1,35	0,67 (0,37-1,24)	.20
> 1,35	1,21 (0,69-2,14)	.50
Età	1,23 (0,69-2,13)	<.001
Sesso (maschio vs femmina)	0,42 (0,28-0,64)	<.001
2**		
TSH		
< 0,93	**2,22** (1,19-4,22)	.01
0,93-1,35	0,71 (0,35-1,45)	.34
> 1,35	1,35 (0,70-2,58)	.37
Età	1,22 (1,17-1,27)	<.001
Sesso	0,48 (0,27-0,87)	.01
BMI	1,01 (0,94-1,07)	.98
Ictus, n (%)	1,96 (1,29-2,97)	.002
Cancro, n (%)	1,04 (0,42-2,57)	.94
Livello di attività fisica, n (%)	0,52 (0,31-0,87)	.01
Ipertensione, n (%)	1,18 (0,75-1,87)	.47
Colesterolo HDL, mg/dL, media ± DS	0,99 (0,98-1,00)	.31
Proteina C Reattiva, mg/L, media ± DS	1,02 (0,99-1,05)	.18
CKD, n (%)	1,15 (0,97-1,37)	.12
Trigliceridi, mg/dL, media ± DS	1,00 (0,99-1,01)	.74

* Aggiustato per età e sesso.
** Totalmente aggiustato.

Per esclusivo uso interno

Conclusioni

Dopo 9 anni di follow-up i soggetti con **livelli di TSH nel quartile inferiore** mostrano un **rischio maggiore** per le diverse cause di mortalità rispetto ai soggetti con TSH nel quartile superiore del range di normalità. Ciò dimostra che nei **soggetti anziani valori bassi di TSH sono pericolosi**.

L'aumento dei livelli di TSH con l'avanzare dell'età potrebbe dipendere da un ridotto feedback degli ormoni tiroidei sulla ghiandola pituitaria o da una ridotta sensibilità della ghiandola tiroidea al TSH, con il conseguente aumento del TSH per mantenere l'omeostasi della funzione tiroidea.

I dati di questo studio supportano l'ipotesi che **livelli di TSH più elevati sono vantaggiosi per i soggetti anziani**.

Nella pratica clinica non esistono attualmente range di TSH età-specifici, ma i risultati di questo studio, insieme a quelli di ulteriori lavori, potrebbero essere utili in futuro per **identificare il livello di TSH ottimale nei soggetti anziani** e molto anziani.

Per esclusivo uso interno

© Copyright 2016 by Percorsi Editoriali di Carocci editore