

Ipotiroidismo nel paziente anziano: quando e come trattare?

Filippo Niccolai¹ · Alessia M. Calabrese¹ · Giuseppe Pasqualetti¹ · Antonio Polini¹ · Sara Tognini¹ · Nadia Caraccio¹ · Fabio Monzani¹

© Springer Nature Switzerland AG 2019

Sommario L'ipotiroidismo è frequente negli anziani ed è noto l'incremento del TSH con l'invecchiamento. Un valore di TSH >10 mU/L è generalmente rilevante. La necessità di terapia sostitutiva con LT4 va valutata caso per caso, bilanciando attentamente i rischi e i benefici del trattamento e ponendo al centro dell'iter diagnostico-terapeutico non solo i livelli di TSH circolante, ma anche la presenza o meno di una effettiva patologia tiroidea così come le comorbidità e l'eventuale presenza di "fragilità".

Parole chiave Ipotiroidismo · Levotiroxina · Invecchiamento · Fragilità · Terapia

Epidemiologia dell'ipotiroidismo nell'anziano

L'ipotiroidismo conclamato è caratterizzato dall'aumento dei livelli di TSH circolante con riduzione dei valori delle frazioni libere degli ormoni tiroidei circolanti: FT₃ e FT₄. Questa condizione si associa a un incremento globale della mortalità e a un'augmentata incidenza di eventi cardiovascolari, per cui la terapia sostitutiva con Levotiroxina (L-T4) è consigliata anche nel paziente anziano, sebbene sia necessario un attento monitoraggio periodico [1]. Si stima che in

Italia i soggetti di età superiore ai 65 anni rappresentino il 22% e gli over 80 anni il 6,7% della popolazione, numeri che raddoppieranno in 25 anni. I dati dell'Osservatorio nazionale sull'impiego dei farmaci in Italia indicano la Levotiroxina tra i primi 10 farmaci prescritti nella popolazione generale in Italia, in linea con le proiezioni mondiali [2].

L'ipotiroidismo subclinico (IpoS) è caratterizzato da TSH circolante elevato a fronte di valori di FT₃ e FT₄ nella norma. In questi casi è necessaria cautela nell'intraprendere la terapia con L-T4, in particolare nei pazienti più anziani (>75 anni) [3]. Le linee guida ETA suddividono l'IpoS in due categorie in relazione al grado di incremento del valore di TSH circolante, rispettivamente tra 4 e 10 o superiore a 10 mUI/L [4]. La prevalenza di ipotiroidismo conclamato nella popolazione generale varia tra 0,2% e 5,3% in Europa e tra 0,3% e 3,7% negli USA, probabilmente in relazione al differente apporto di iodio. Nel National Health and Nutrition Survey (NHANES III), la prevalenza globale di ipotiroidismo era del 4,6%, di cui 0,3% conclamato e 4,3% subclinico. Lo studio NHANES III dimostra come il livello di TSH circolante aumenti con l'invecchiamento, così come l'autoimmunità tiroidea, e conferma l'ipotiroidismo come la più frequente patologia tiroidea negli anziani, con una prevalenza maggiore nel sesso femminile. Nello studio Wickham la percentuale di IpoS era del 7,5%, mentre nel Colorado Study la prevalenza raggiungeva il 21% nelle donne e il 16% negli uomini [5].

Livelli di TSH circolante nell'anziano

Gli ormoni tiroidei esercitano un'importante funzione metabolica durante l'età adulta e l'invecchiamento; essi sono coinvolti nella produzione di calore e nella regolazione del consumo di ossigeno, facilitando la captazione cellulare di

Proposto da Maurizio Gasperi.

Materiale elettronico supplementare La versione elettronica di questo articolo (<https://doi.org/10.1007/s40619-019-00517-0>) contiene materiale supplementare, disponibile per gli utenti autorizzati.

✉ F. Monzani
fabio.monzani@med.unipi.it

¹ Unità di Geriatria, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa, Italia

glucosio e favorendo la glicogenolisi e la gluconeogenesi, con una specifica attività contro insulare. Anche il sistema cardiovascolare è influenzato dalla funzione tiroidea: gli ormoni tiroidei sono necessari per una corretta sintesi proteica, modulano l'attività del sistema adrenergico e regolano le resistenze vascolari periferiche. Nella popolazione anziana, sono state descritte alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e del metabolismo ormonale periferico, associati al processo di invecchiamento [6].

Da molto tempo è stata ipotizzata una stretta connessione tra funzione tiroidea e invecchiamento, ma solo nelle ultime decadi sono stati prodotti dati riguardanti le modificazioni della funzione tiroidea durante l'invecchiamento [7]. Diversi studi clinici hanno dimostrato una riduzione dell'assorbimento e dell'organificazione dello iodio età-dipendente, seguita da una ridotta produzione di TSH [8]. Tuttavia, esistono risultati conflittuali che riguardano la variazione età-dipendente del TSH: pochi studi, generalmente caso-controllo, hanno mostrato una tendenza verso ridotti livelli di TSH circolante nei soggetti ultra-ottantenni e centenari. D'altro canto, vari studi di popolazione hanno mostrato un trend opposto, con incremento dei livelli di TSH circolante durante l'invecchiamento: nella popolazione sopra gli 80 anni di età, il limite superiore all'intervallo di confidenza del 95% era superiore a 6,0 mUI/L, raggiungendo 8,0 mUI/L negli ultra-novantenni [3]. Inizialmente i ridotti livelli di TSH nei centenari sono stati interpretati come un meccanismo centrale ipotalamo-ipofisario, atto a evitare un eccessivo catabolismo e promuovere un invecchiamento "fisiologico". È tuttavia importante distinguere questo processo fisiologico dalla "sindrome da bassa T₃" o "sindrome del malato eutiroideo" (non rara negli anziani, per la maggiore prevalenza di comorbidità), dove i livelli circolanti di TSH e T₃ sono ridotti mentre la reverse-T₃ (rT₃) è aumentata, in conseguenza di patologie acute sistemiche. Infatti, la sindrome da bassa T₃ è correlata a una ridotta funzione fisica e a una prognosi peggiore, sia *quoad vitam* che *quoad valetudinem* [1].

È ampiamente documentato come alcuni degli effetti dell'invecchiamento siano simili a quelli correlati alla disfunzione tiroidea lieve e alla riduzione del metabolismo basale. Comunque, è ancora argomento di dibattito se la ridotta funzione tiroidea negli anziani rappresenti solo una conseguenza di una ridotta richiesta metabolica oppure sia una condizione protettiva contro l'aumentato catabolismo proprio del processo di invecchiamento. Numerosi studi di coorte hanno documentato come la distribuzione dei livelli di TSH circolante tenda ad aumentare con l'età e come l'estrema longevità si associ a un aumento dei livelli di TSH e ridotti livelli di ormoni tiroidei liberi circolanti. Ciononostante, i recenti risultati riportati dallo studio di Rotterdam, effettuato su oltre 9000 anziani non hanno confermato questa tendenza, mostrando invece una progressiva riduzione della media dei

livelli di TSH sierico e un contestuale incremento dei valori di anticorpi anti-tiroide (Ab-TPO) con l'aumento dell'età [9].

Al fine di meglio comprendere queste apparenti contraddizioni, è importante notare che, con il processo di invecchiamento, si verificano alcuni complessi cambiamenti nella funzionalità tiroidea che non possono sempre essere individuati solo dal dosaggio del TSH circolante; ad esempio, modifiche della bio-attività del TSH, della sensibilità del tireocita al TSH, del metabolismo ormonale tiroideo così come dei recettori e dei cofattori che modulano la risposta all'azione della T₃. Inoltre, rispetto ai giovani adulti, gli anziani presentano una ridotta risposta al TRH, una ridotta variazione circadiana del TSH e un ridotto effetto inibitorio mediato dagli steroidi. Infine, con il processo di invecchiamento, è stata riscontrata una ridotta capacità cellulare di captare iodio e secernere T₄ e una diminuita clearance ormonale.

Nel complesso, questi dati mostrano come il processo di invecchiamento sia collegato a una *down-regulation* dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide-tessuti periferici, nonostante resti da stabilire se questi cambiamenti riflettano un meccanismo di adattamento alle ridotte funzioni metaboliche o, piuttosto, rappresentino un meccanismo protettivo contro l'eccessivo catabolismo [10]. Infine, la variabilità del TSH circolante, oltre a una conseguenza del processo di invecchiamento, potrebbe essere l'espressione di una reale patologia tiroidea, specialmente in presenza di titoli positivi di autoanticorpi circolanti (Ab-Tg, Ab-TPO).

Eziologia dell'ipotiroidismo

Conoscere l'estrema variabilità della fisiopatologia degli ormoni tiroidei nei vari momenti della vita è fondamentale per evitare una diagnosi superficiale e, quindi, un trattamento inappropriato. Alla luce di ciò, la rilevanza clinica della disfunzione tiroidea lieve è ancora dibattuta, specialmente in termini di sintomi e prognosi; questo è particolarmente importante nella gestione clinica del paziente anziano. Andando ad analizzare le cause dell'insorgenza dell'ipotiroidismo possiamo distinguere:

1. forme secondarie a procedure chirurgiche o mediche come la tiroidectomia o la terapia con radioiodio;
2. forme iatrogene. Diverse classi di farmaci contribuiscono a ridurre la funzione tiroidea come i tireostatici (metimazolo, perclorato, propiltiouracile), inibitori della tirosin-chinasi, β -bloccanti, interferone, IL-2, litio. Generalmente il danno iatrogeno è transitorio e reversibile qualora il farmaco venga sospeso; in questi casi è raccomandato il monitoraggio periodico della funzione tiroidea. I farmaci che interferiscono con l'assorbimento della tiroxina sono un'altra frequente causa di ipotiroidismo, in particolare negli anziani (Tabella 1) [11];

Tabella 1 Interazioni farmacologiche

Farmaco	Effetto
Interferenti con la secrezione del TSH	
Dopaminergici Serotoninergici	
Antagonisti dopaminergici Amiodarone	↓ ↑
Alterazione sintesi, trasporto o metabolismo degli ormoni tiroidei	
Iodio Amiodarone	↓↑
Litio Inibitori Tirosina Chinasi Flavonoidi	↓↑
Antiepilettici Barbiturici	↑ (aumentato metabolismo)
Glucocorticoidi βbloccanti,	↓ (diminuita conversione T4)
Interferenti l'assorbimento di L-T4	
Colestiramina Sucralfato H2-antagonisti Carbonato di Calcio Inibitori Pompa Protonica Solfato di ferro Idrossido di Alluminio	Diminuito assorbimento

3. la tiroidite cronica autoimmune che è la causa più frequente nelle aree iodo-carenti; in quasi il 90% dei casi è caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi (Ab-Tg e Ab-TPO); questi anticorpi non hanno attività citotossica, quindi si ritiene che il danno alle cellule tiroidee sia da ricondurre ai linfociti T (CD8+).

In rari casi l'ipotiroidismo è causato da anticorpi che bloccano la funzione del recettore del TSH, condizione più evidente nella popolazione giovane/adulta. Il dosaggio degli Ab-TPO è il test più sensibile per documentare la presenza di autoimmunità e dà informazioni sulla possibile progressione verso l'ipotiroidismo conclamato: più precoce nei pazienti con Ab-TPO positivi (4,3 vs 2,6%) [3]. Comunque, considerando che la concentrazione sierica di Ab-TPO tende a ridursi nel tempo, l'uso del loro dosaggio per monitorare la progressione della patologia non è raccomandato.

Nello studio NHANES III, 13.000 soggetti sani sono stati seguiti nel tempo e monitorati con il periodico dosaggio di FT₃, FT₄, TSH, Ab-Tg e Ab-TPO; tra questi, il 10% è risultato positivo per Ab-Tg e l'11% per Ab-TPO. Da questo studio emergeva che una percentuale significativa della popolazione generale presentava una tiroidite autoimmune asintomatica, mentre un IpoS veniva rilevato nel 10% delle donne e nel 3% degli uomini di età superiore ai 55 anni

[5]. In quasi il 20% dei soggetti con IpoS, il dosaggio di Ab-TPO e Ab-Tg risultava negativo; in caso di sieronegatività l'esame ecografico risulta un importante supporto per la diagnosi. È stato ampiamente dimostrato che la risoluzione dell'ipotiroidismo conclamato comporta la risoluzione della sintomatologia correlata (stanchezza, intolleranza al freddo, stipsi, cute secca, incremento di peso, facies mixedematosa, raucedine, debolezza muscolare, ecc.) e un miglioramento della funzione cardiovascolare, esecutiva e cognitiva.

Maggiore attenzione dovrebbe essere tenuta in considerazione quando si valuta la gestione terapeutica dell'IpoS, specialmente negli anziani (>75–80 anni). In più, i pazienti anziani dovrebbero essere valutati per la presenza o meno di sindrome da fragilità e di comorbidità. Infatti, l'obiettivo del trattamento e l'equilibrio tra benefici e rischi può cambiare a seconda degli specifici bisogni dei pazienti e la prescrizione della terapia sostitutiva dovrebbe essere adattata alle caratteristiche del paziente [12]. Innanzitutto, dovremmo tener conto dei valori dei livelli di TSH e della loro variabilità nel tempo. A tal riguardo, le linee guida ETA e ATA suggeriscono un *cut-off* di TSH di 10 mUI/L e una duplice verifica del suo valore (a 3 e 6 mesi) prima iniziare la terapia sostitutiva con L-T₄, per le possibili variazioni transitorie del TSH [4, 11]. Inoltre, la presenza di chiari sintomi e segni di ipotiroidismo dovrebbe essere valutata ed esclusa nel caso di una strategia di semplice monitoraggio. Sfortunatamente, l'identificazione del pattern clinico di ipotiroidismo negli anziani è abbastanza complesso data la presenza di sintomi aspecifici come fatica, alterazioni cognitive, disturbi del sonno, stipsi, ecc.; quindi, la valutazione multidimensionale geriatrica, con particolare attenzione alla presenza di sindrome da fragilità, è essenziale per una corretta gestione clinica dei pazienti anziani con IpoS. È inoltre importante effettuare una valutazione completa della funzione tiroidea negli anziani con IpoS, includendo il dosaggio delle frazioni libere degli ormoni e degli autoanticorpi, oltre a un esame ecografico, al fine di documentare la presenza di una reale malattia tiroidea (tiroidite autoimmune, atrofia ghiandolare, ecc.). Comunque, sebbene il TSH possa aumentare con l'età anche in soggetti senza segni clinici di patologia tiroidea, normalmente non raggiunge livelli superiori a 7–8 mUI/L. In questo contesto, è fondamentale raccogliere un'accurata anamnesi farmacologica e valutare se il paziente stia assumendo terapie che influenzano la funzione tiroidea, specialmente nei pazienti anziani con varie comorbidità [4, 11].

Terapia con Levotiroxina nel paziente anziano

Un recente, ampio studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo di Stott e collaboratori ha verificato l'efficacia e la sicurezza della terapia con L-T₄ su 737

Tabella 2 Terapia con L-T4 suggerita in base al valore di TSH e alle condizioni cliniche del paziente

Età		TSH circolante*		
		4,0–6,0 mUI/L	6,0–10,0 mUI/L	>10,0 mUI/L
Robusto	65–75 aa	Monitoraggio/Trattamento ^{b,c}	Monitoraggio/Trattamento ^{b,c}	Trattamento
	>75 aa	Monitoraggio	Monitoraggio/Trattamento ^{b,c}	Trattamento ^b /Monitoraggio
Fragile	65–75 aa	Monitoraggio	Monitoraggio	Monitoraggio/Trattamento ^b
	>75 aa	Monitoraggio	Monitoraggio	Monitoraggio

^al'incremento del TSH deve essere confermato da almeno un secondo dosaggio dopo 3–6 mesi

^bin presenza di autoanticorpi anti-tiroide, sintomi/segni di ipotiroidismo, malattie concomitanti potenzialmente aggravate dall'ipotiroidismo (scompenso cardiaco)

^cin caso di progressivo aumento del TSH fino a valori ≥ 10 mUI/L. Dosaggio inizio terapia con L-T4 0,3–0,5 $\mu\text{g/Kg/die}$ ed eventuale incremento del 10–15%, ove necessario, dopo 6–8 settimane. Valore target ottimale del TSH: 2,5–3,5 mUI/L

pazienti anziani con IpoS persistente (età media 74,4 anni, 53,7% femmine). I due outcome primari erano la modifica nel punteggio “Sintomi da ipotiroidismo” e quella di un punteggio riguardante l'astenia redatta su un questionario sulla qualità della vita tiroide-correlata a un anno. Il livello di TSH medio di partenza era $6,40 \pm 2,01$ mUI/L. Al controllo dopo 12 mesi, il livello di TSH medio era $5,48 \pm 2,48$ nel gruppo placebo rispetto a $3,63 \pm 2,11$ mUI/L nel gruppo sottoposto a trattamento. Non sono state osservate differenze in termini di sintomi da ipotiroidismo e qualità della vita tra i due gruppi, né alcun effetto collaterale significativo. Gli autori concludevano che il trattamento con L-T4 negli anziani con IpoS non forniva alcun beneficio sintomatico. Tuttavia, deve essere sottolineato che il numero di partecipanti con livelli basali di TSH >10 mUI/L era modesto, il grado di sintomatologia riferibile a ipotiroidismo all'inizio del trial era minimo, l'autoimmunità tiroidea non era stata valutata e, infine, il trial non aveva potenza sufficiente per individuare alcun effetto della L-T4 sull'incidenza di eventi cardiovascolari o mortalità. È importante sottolineare che i pazienti con anticorpi circolanti hanno una maggiore probabilità di sviluppare ipotiroidismo rispetto quelli senza autoimmunità documentabile e, quindi, una maggiore probabilità di trarre beneficio dalla terapia con L-T4 a lungo termine. Per quanto sopra esposto risulta evidente come questo studio, sebbene ampio e randomizzato contro placebo, non possa escludere definitivamente l'opportunità di trattamento dell'IpoS nel paziente anziano, almeno in determinate condizioni che cercheremo di definire più avanti [13].

Nella gestione clinica degli anziani con IpoS, dovremmo tener conto non solo del grado di incremento del TSH circolante ma anche della presenza di titoli elevati di autoanticorpi così come delle eventuali comorbidità, soprattutto se potenzialmente compromesse dall'ipotiroidismo come, ad esempio, lo scompenso cardiaco [14]. Particolare attenzione dovrebbe inoltre essere posta alla presenza di fragilità, un'entità clinica ben descritta che influenza la prognosi dei

pazienti anziani e la loro qualità di vita [15, 16]. I pazienti fragili sono maggiormente suscettibili agli effetti collaterali dei farmaci per diverse ragioni, quindi la possibile prescrizione di L-T4 dovrebbe essere accuratamente valutata, tenendo conto del rischio di eccessivo trattamento (ad esempio eccessiva assunzione di L-T4 per mancata compliance, non appropriata titolazione della posologia, ecc.). Nell'insieme, a nostro parere, la terapia con L-T4 è suggerita nei pazienti anziani con età inferiore a 75 anni, in buono stato di salute (“robusti”), con livelli sierici di TSH >10 mUI/L. In quelli di età superiore a 75 anni (e TSH >10 mUI/L), la terapia dovrebbe essere considerata solo in caso di patologia tiroidea in atto con chiari segni e sintomi di ipotiroidismo, considerando la presenza di specifiche comorbidità (come scompenso cardiaco o decadimento cognitivo); in alternativa, il semplice monitoraggio clinico e del TSH circolante risulta la strategia più opportuna. Al contrario, nel caso di pazienti fragili (e TSH >10 mUI/L) è necessaria una maggiore cautela, indipendentemente dall'età, ed è raccomandato il semplice monitoraggio.

In caso di pazienti “robusti” di età inferiore a 75 anni, con livelli di TSH circolante compresi tra 6 e 10 mUI/L ma presenza di fattori di rischio di progressione della patologia (sesso femminile, titolo autoanticorpale positivo, pattern ecografico tipico) e significativi segni e sintomi, nonché comorbidità potenzialmente compromesse dall'ipotiroidismo, un periodo di terapia sostitutiva con L-T4 dovrebbe essere considerato. Negli altri casi, un periodico monitoraggio del TSH circolante (ogni 3–6 mesi) è raccomandato a prescindere dall'età e dal grado di fragilità. In tutti i pazienti anziani con livelli sierici di TSH compresi tra 4 e 6 mUI/L è generalmente raccomandato il periodico monitoraggio clinico (Tabella 2). In ogni caso, il dosaggio di L-T4 dovrebbe essere titolato partendo da circa 0,3–0,5 $\mu\text{g/Kg/die}$ con incrementi, se necessario, del 10–15% dopo 6–8 settimane; il target ottimale di valori di TSH dovrebbe essere approssimativamente compreso tra 2,5–3,5 mUI/L, in accordo con le linee guida

ETA e ATA. È altamente raccomandato il monitoraggio periodico della funzione tiroidea (ogni 6 mesi), specialmente nei soggetti più anziani, al fine di evitare sovradosaggi e i conseguenti effetti negativi sull'apparato cardiovascolare e osteo-muscolare.

Quando somministrata per via orale, la L-T₄ viene assorbita a livello digiunale e ileale, 2–3 ore dopo l'assunzione. È importante tenere conto che l'ingestione di cibo e altri farmaci ne altera l'assorbimento, quindi è raccomandato assumere la L-T₄ circa un'ora prima di colazione o almeno tre ore dopo cena. Esistono varie modalità di somministrazione, a seconda della formulazione come compresse contenenti il sale sodico, capsule *soft gel* o in soluzione liquida. L'assorbimento gastrointestinale è l'evento critico da considerare nella terapia e può essere influenzato da numerosi fattori, dall'adesione del paziente alle raccomandazioni di assunzione alla presenza di patologie gastrointestinali (atrofia gastrica, infezione da *H. pylori*, intolleranza al lattosio, malattia celiaca ecc.) e/o alla contestuale assunzione di farmaci [17]. La formulazione farmaceutica più usata è la compressa di sale sodico di L-T₄ che rappresenta la prima scelta anche nei pazienti anziani non disfagici; l'utilizzo di una diversa formulazione farmaceutica (capsule *soft gel* o soluzione liquida) è preferibile all'incremento progressivo della posologia in caso di mancata normalizzazione dei valori di TSH, pur in presenza di una idonea assunzione delle compresse. La formulazione liquida sembra possedere una biodisponibilità maggiore sia delle compresse che delle capsule.

Va comunque sottolineato che, ad oggi, pochi studi (generalmente non randomizzati) e alcune esperienze riportate in letteratura hanno dimostrato la maggiore efficacia delle formulazioni alternative rispetto alle compresse tradizionali in pazienti con patologia gastrica, alterato assorbimento, anche iatrogeno, o durante la gravidanza. Altri studi suggeriscono che la formulazione liquida garantisca una maggiore stabilità dei livelli di TSH, sia negli adulti che negli anziani. Questi dati, anche se interessanti e promettenti, non sono confermati da ampi studi controllati a lungo termine, quindi è necessaria una certa cautela al fine di adattare adeguatamente la terapia in base alle esigenze del paziente: le formulazioni liquida e *soft gel* dovrebbero essere preferite quando le compresse tradizionali non riescono a normalizzare i valori di TSH. Infatti, ci sono pazienti che indubbiamente possono trarre beneficio dall'uso di una formulazione liquida, come quelli sottoposti a chirurgia bariatrica, quelli che necessitano di nutrizione tramite sondino naso-gastrico, quelli con chiare interazioni farmacologiche (in particolare IPP) o meno inclini a rispettare la tempistica di assunzione delle compresse in relazione alla colazione o al caffè [17].

Un breve cenno è necessario sull'utilizzo della terapia combinata con L-T₄ e Liotironina, ancora argomento di intenso dibattito. Una recente revisione della letteratura ha esaminato diversi studi comparando l'efficacia clinica del-

la terapia combinata e dell'approccio classico. Sebbene alcuni studi abbiano riportato un miglioramento della qualità della vita, dell'umore e della performance cognitiva con la terapia combinata, nella maggior parte degli studi non sono stati riportati vantaggi significativi ed è stato ipotizzato un possibile effetto placebo. In una recente meta-analisi condotta su 1.216 soggetti che ha preso in considerazione vari parametri clinici (dolore, depressione, stanchezza, ansia, interazioni farmacologiche, performance cognitive e qualità di vita) non è stata evidenziata alcuna differenza tra la terapia combinata e quella con la sola L-T₄ [18]. Infine, uno studio prospettico (follow-up 17 anni) non ha documentato alcuna differenza in termini di eventi cardiovascolari, diabete mellito, fratture, fibrillazione atriale e mortalità nei pazienti che assumevano terapia combinata rispetto o la sola L-T₄; veniva invece registrato un aumentato uso di farmaci antipsicotici nella popolazione in terapia combinata, presumibilmente a causa dell'uso di T₃ [19]. A parte quest'ultimo, un limite frequente degli studi disponibili è che sono tutti a breve termine, con durata inferiore a un anno. La terapia combinata dovrebbe essere utilizzata solo in pazienti con normali valori di TSH raggiunti solo con L-T₄ ma con disturbi persistenti, dopo aver istruito i pazienti circa la natura cronica della loro patologia ed interrotta se non vengono raggiunti miglioramenti clinici entro 3 mesi, come raccomandato dalla Società Italiana di Endocrinologia [20]. Infine, la terapia combinata dovrebbe essere evitata nelle donne in gravidanza così come nei soggetti con aritmie cardiache e negli anziani.

In conclusione, la disfunzione tiroidea è di frequente riscontro negli anziani, con una prevalenza in aumento in relazione all'età. Peraltro, una tendenza "fisiologica" a un aumento dei valori di TSH è stata documentata nella popolazione più anziana, indipendentemente dalla presenza di una reale patologia tiroidea. Per questo motivo, è importante eseguire una valutazione tiroidea completa nei pazienti con incremento del TSH circolante, specialmente nei grandi anziani. Comunque, un valore di TSH superiore a 10 mUI/L dovrebbe essere considerato clinicamente rilevante e posto in relazione al quadro clinico complessivo del paziente, con particolare riferimento alla presenza o meno di "fragilità". Una corretta pratica clinica implica che la necessità della terapia sostitutiva nei pazienti anziani con ipoS sia valutata caso per caso, bilanciando attentamente i rischi e i benefici del trattamento e ponendo al centro dell'iter diagnostico/terapeutico non solo i livelli di TSH circolante, ma anche la presenza o meno di una effettiva patologia tiroidea così come le comorbidità e l'eventuale presenza di "fragilità".

Bibliografia

1. Boelaert K (2013) Thyroid dysfunction in the elderly. *Nat Rev Endocrinol* 9(4):194–204

2. The Medicines Utilization Monitoring Centre (2017) National report on medicines use in Italy 2016. Italian Medicines Agency, Rome, p 39
3. Cooper DS, Biondi B (2012) Subclinical thyroid disease. *Lancet* 379(9821):1142–1154
4. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH et al (2013) 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2(4):215–228
5. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A et al (2018) Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 14(5):301–316
6. Solini A, Monzani F (2010) Hypothyroidism and intermediate metabolism: a complex relationship. *Thyroid* 20(8):837–839
7. Pasqualetti G, Tognini S, Polini A et al (2013) Is subclinical hypothyroidism a cardiovascular risk factor in the elderly? *J Clin Endocrinol Metab* 98(6):2256–2266
8. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A (1995) The aging thyroid. *Endocr Rev* 16(6):686–715
9. Chaker L, Wolters FJ, Bos D et al (2016) Thyroid function and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 87(16):1688–1695
10. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ et al (2012) Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 97(5):1554–1562
11. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ et al (2014) Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 24(12):1670–1751
12. Ruggeri RM, Trimarchi F, Biondi B (2017) Management of endocrine 534 disease: l-Thyroxine replacement therapy in the frail elderly: a challenge in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 177(4):R199–R217
13. Stott DJ, Rodondi N, Bauer DC (2017) Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 377(14):20
14. Pasqualetti G, Tognini S, Polini A et al (2013) Subclinical hypothyroidism and heart failure risk in older people. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 13(1):13–21
15. Ruggeri RM, Trimarchi F, Biondi B (2017) Management of endocrine 534 disease: l-Thyroxine replacement therapy in the frail elderly: a challenge in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 177(4):R199–R217
16. Pasqualetti G, Calsolaro V, Bernardini S et al (2018) Degree of peripheral thyroxine deiodination, frailty, and long-term survival in hospitalized older patients. *J Clin Endocrinol Metab* 103(5):1867–1876
17. Virili C, Giovanella L, Fallahi P et al (2018) Levothyroxine therapy: changes of TSH levels by switching patients from tablet to liquid formulation. A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 9:10
18. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E et al (2006) Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 91(7):2592–2599
19. Leese GP, Soto-Pedre E, Donnelly LA (2016) Liothyronine use in a 17-year observational population-based study—the tears study. *Clin Endocrinol* 85(6):918–925
20. Biondi B, Bartalena L, Chiovato L et al (2016) Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and levotriiodothyronine: a 2016 position statement of the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association. *J Endocrinol Invest* 39(12):1465–1474