

SERIE EDITORIALE

Disease Management

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Ipotiroidismo **La gestione pratica** **in Medicina Generale:** **dalla diagnosi** **al follow-up**

**Gerardo Medea, Danilo Ribichini,
Andrea Repaci, Renato Pasquali**



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

PACINI
EDITORE
MEDICINA

SERIE EDITORIALE

Disease **M**anagement

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Ipotiroidismo **La gestione pratica** **in Medicina Generale:** **dalla diagnosi al follow-up**

**Gerardo Medea, Danilo Ribichini,
Andrea Repaci, Renato Pasquali**

Con un'appendice del prof. Antonio Gasbarrini e del dott. Gianluca Ianiro su
"Il ruolo del microbiota intestinale e di *Helicobacter pylori*
nell'assorbimento della levotiroxina"



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Autori

Gerardo Medea

Medico di Medicina Generale, Responsabile Nazionale Area Metabolica SIMG

Daniilo Ribichini, Andrea Repaci, Renato Pasquali

UO di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università Alma Mater Studiorum, Bologna

Appendice a cura di: Antonio Gasbarrini, Gianluca Ianaro

UOC di Medicina Interna, Gastroenterologia e Malattie del Fegato, Università Cattolica del Sacro Cuore

© Copyright 2015 by Pacini Editore SpA – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore

Via A. Gherardesca 1

56121 Pisa

www.pacinieditore.it

info@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Qualsiasi informazione sui farmaci e loro impiego dovrà essere adeguatamente verificata dal lettore sulle schede tecniche (RCP), nella letteratura e nella pratica clinica.

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



Publicato nel mese di Novembre 2015
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinieditore.it

Introduzione	4
Capitolo 1. Cenni di fisiopatologia della tiroide e dell'ipotiroidismo	5
Capitolo 2. Classificazione e cause di ipotiroidismo	8
Capitolo 3. Epidemiologia e carichi di lavoro in Medicina Generale	11
Capitolo 4. La diagnosi	15
Capitolo 5. Screening dell'ipotiroidismo	24
Capitolo 6. Terapia e obiettivi terapeutici	25
Capitolo 7. Il follow-up del paziente ipotiroideo in Medicina Generale.....	33
Appendice	37
Bibliografia	40

Le patologie tiroidee richiedono frequentemente l'intervento del medico di medicina generale (MMG), sia per un disease management diretto sia per quello condiviso con lo specialista.

Dai dati di Health Search, Istituto di Ricerca della Medicina Generale Italiana, relativamente all'anno 2013, si evince che i disturbi della ghiandola tiroidea sono motivo di contatto medico-paziente nel 2,7% dei casi rispetto al totale dei contatti/anno.

L'ipotiroidismo, in particolare, è una malattia molto frequente nel mondo occidentale con una prevalenza della forma primaria del 3,5/100 circa nelle donne e dello 0,6/100 circa nei maschi.

La L-tiroxina, inoltre, è nel 2014 all'11° posto nell'elenco dei principi attivi maggiormente prescritti in Italia (quindi soprattutto, se non esclusivamente, da parte dei MMG) con una DDD di 19\1000 ab\die¹.

Il follow-up dell'ipotiroidismo è semplice.

La terapia va seguita per tutta la vita, va adattata alle diverse condizioni cliniche in cui il paziente si viene a trovare nel corso della vita (ad es. gravidanza, età, cardiopatie, ecc.) e bastano pochi ed elementari esami ematochimici per correggere di conseguenza i dosaggi della L-tiroxina.

Tutte queste considerazioni fanno concludere che il MMG ha, e deve avere, un ruolo importante nella diagnosi, nel follow-up e soprattutto nella gestione della terapia dell'ipotiroidismo, potendo ricorrere alla consulenza specialistica solo in situazioni particolari^{2,3}.

Per questo importante compito il MMG deve però possedere solide conoscenze cliniche sull'argomento, oltre che sulla corretta gestione

della L-tiroxina, che rimane la principale e quasi unica terapia sostitutiva nei pazienti ipotiroidei.

I problemi cui egli deve prestare particolare attenzione sono il dosaggio personalizzato, le regole, poche ma determinanti, per una corretta assunzione del farmaco e l'interferenza del suo assorbimento con il cibo e alcune terapie concomitanti. Queste situazioni, infatti, non infrequenti, possono causare una condizione di dis-tiroidismo, con tutte le sue conseguenze negative sia dal punto di vista clinico sia della qualità di vita del paziente.

Mancava fino a oggi nella biblioteca dei MMG italiani, un testo di riferimento a loro specificamente dedicato a supporto della gestione quotidiana dei pazienti ipotiroidei: esso era da anni un obiettivo strategico, condiviso con l'Editore Pacini, dell'Area Metabolica della SIMG. Questo breve testo *La gestione pratica dell'ipotiroidismo in Medicina Generale: dalla diagnosi al follow-up* colma finalmente quel vuoto culturale. Esso ha due peculiarità: è una guida semplice, agile nella lettura, ma soprattutto "pratica" e calibrata ai bisogni del MMG ed è stata scritta a "quattro" mani tra la Medicina Generale e gli endocrinologi del Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università Alma Mater Studiorum di Bologna.

Essa, infatti, da un lato consolida il proficuo percorso di collaborazione già da qualche tempo avviato con gli endocrinologi, grazie a un progetto nazionale di formazione sul tema e che ha coinvolto più di 500 MMG in tutta Italia, dall'altro sostiene con autorevolezza (e non sempre gli specialisti sono disponibili a tali concessioni) il ruolo e la responsabilizzazione del MMG nella gestione dell'ipotiroidismo.

Claudio Cricelli
Presidente SIMG

Gerardo Medea
Responsabile Nazionale
Area Metabolica SIMG

N.B.: Per la rappresentazione dei valori del TSH si è scelta la misura in $\mu\text{UI/mL}$ anziché quella in mUI/L .

CAPITOLO 1.

Cenni di fisiopatologia della tiroide e dell'ipotiroidismo

L'ipotiroidismo è una sindrome clinica caratterizzata da un rallentamento generalizzato di tutti i processi metabolici causato da un difetto di secrezione o di attività degli ormoni tiroidei. In condizioni normali la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei sono regolate da un complesso meccanismo prevalentemente coordinato dall'ipotalamo attraverso la produzione del *thyreotrophin releasing hormone* (TRH) che stimola, a livello dell'ipofisi, il *thyreotrophin stimulating hormone* (TSH) il quale a sua volta induce la produzione di ormoni (T3 e T4) nella tiroide. Questo sistema complesso ed estremamente coordinato viene definito il "sistema ipotalamo-ipofisi-tiroide" (Fig. 1).

Molteplici fattori sono coinvolti nella sua regolazione, in particolare l'ormonogenesi tiroidea (in gran parte dipendente dall'apporto iodico) (Fig. 2), l'attività del sistema simpatico (in particolare quello adrenergico) e fattori/meccanismi che regolano la produzione extratiroidea delle iodotironine.

La secrezione di TSH è di tipo pulsatile e presenta oscillazioni cronobiologiche durante la giornata, con nadir nel pomeriggio e picco durante la notte. La sintesi di iodotironine è anch'essa governata da meccanismi adattativi di tipo crono biologico. Nel nostro Paese, il piccolo stagionale della secrezione di TSH si verifica durante il periodo settembre-ottobre e si accompagna a un consensuale incremento delle concentrazioni ematiche delle iodotironine.

A livello tiroideo il TSH:

- stimola la captazione e i processi di organificazione dello iodio;

- aumenta la vascolarizzazione ghiandolare;
- induce iperplasia cellulare;
- regola la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei.

La tiroide produce in condizioni normali, circa l'80% della quota di T4 e un 20% di T3. La restante produzione di T3 deriva dalla desiodazione della T4 che si verifica in altri organi (fegato, reni, ipofisi, placenta, ecc.) a opera delle desiodasi; la maggior parte della produzione di T3, attraverso un meccanismo di desiodazione della T4, avviene nel fegato (Fig. 3).

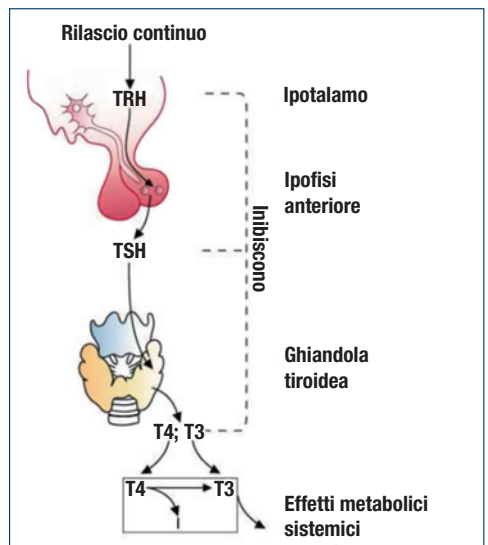


FIGURA 1. Rappresentazione schematica dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide.

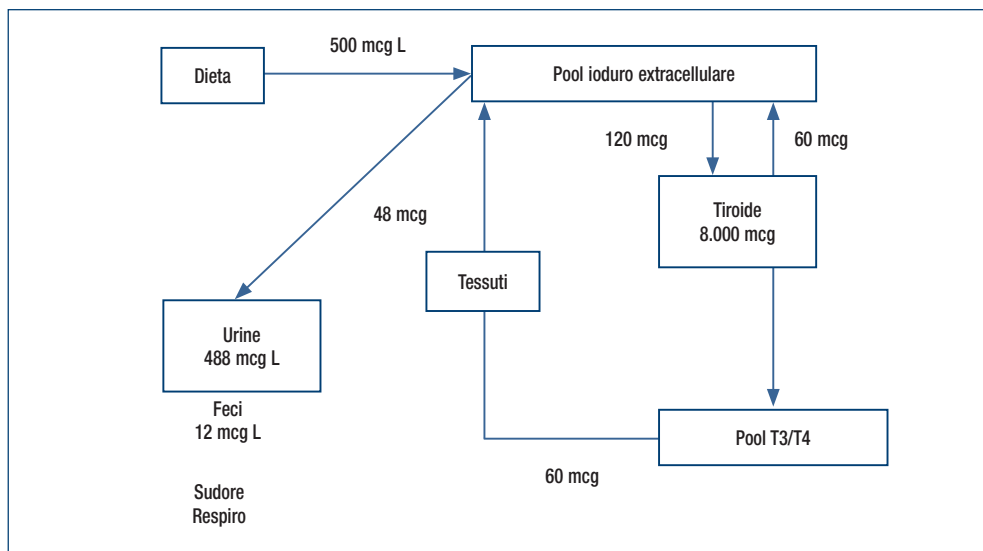


FIGURA 2.

Rappresentazione schematica del metabolismo dello iodio.

Lo iodio viene assunto con gli alimenti. Il fabbisogno giornaliero è di 100-150 mcg. Lo iodio ingerito viene trasformato in ioduro durante la digestione, ed è rapidamente assorbito dalla mucosa intestinale. L'organismo umano contiene complessivamente 20-50 mg di iodio, e di questa quantità circa un quarto (8.000 mcg) è contenuto nella tiroide prevalentemente legato alla tireoglobulina. Il tasso plasmatico di ioduri è di 0,3 mg per 100 mL questa quantità comprende, oltre allo iodio assorbito dall'intestino, anche gli ioduri liberati dagli ormoni tiroidei che vengono scissi nei diversi tessuti. Parte dello iodio totale contenuto nel plasma è costituito dagli ormoni tiroidei, che per la quasi totalità sono legati a proteine. La principale via di eliminazione dello iodio è quella urinaria, in quantità molto minore anche intestinale (e piccolissima con sudore e respiro).

Esistono 3 tipi di desiodasi:

- D1 e D2: provvedono alla produzione di circa l'80% della quota di T3 circolante e dell'attivazione cellulare della T4;
- D3: genera una forma di T3 differente (così detta "inversa" per la differente posizione di uno dei tre atomi di Iodio) che sembra essere biologicamente inattiva.

Gli ormoni tiroidei T3 e T4 circolano nel sangue prevalentemente legati a proteine di trasporto [albumina, *thyroid-binding globulin* (TBG)] ed entrano nelle cellule attraverso specifici trasportatori.

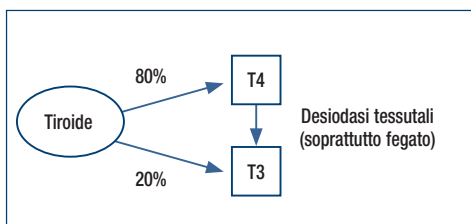


FIGURA 3.

Produzione delle iodotironine T3 e T4 a livello tiroideo e tissutale.

La percentuale di T3 e di T4 non legata (free) è bassissima, ma è quella che determina l'attività biologica degli ormoni tiroidei; pertanto nella diagnostica di laboratorio è molto più importante e clinicamente rilevante dosare non il T3 e il T4 ma l'fT3 e l'fT4 (f = free).

Una quota delle iodotironine circolanti viene metabolizzata a livello epatico (attraverso meccanismi di glucuronazione e solfatazio-

ne), secreta nel sistema enterico e in parte riassorbita a livello dell'ileo distale nel circolo sistemico.

Qualsiasi alterazione di uno di questi processi (produzione, secrezione, attivazione, assorbimento, trasporto) può alterare la concentrazione ematica e tissutale degli ormoni tiroidei e, conseguentemente, la loro azione biologica a livello cellulare.

CAPITOLO 2.

Classificazione e cause di ipotiroidismo



Classificazione fisiopatologica (Tab. I)

Da un punto di vista fisiopatologico l'ipotiroidismo può essere suddiviso in:

1. *primario*, se il danno d'organo è di origine tiroidea;
2. *secondario*, se il danno d'organo è primariamente a livello ipofisario;
3. *terziario*, se il danno d'organo primitivo è a livello ipotalamico;
4. *periferico*, qualora sia presente un'alterazione recettoriale a livello dei vari organi e

TABELLA I.

Classificazione fisiopatologica dell'ipotiroidismo con le forme cliniche e cause più comuni di ipotiroidismo.

Forme primarie	Forme centrali (secondarie/terziarie)	Forme da resistenza alle iodotironine (periferiche)	Forme da alterazione delle proteine di trasporto
Congenito	Congenito	Congenita	
Agenesia/disgenesia	Deficit isolato di TSH	Generalizzata	
Difetti ormonogenesi	Deficit TRH ipotalamico		
Carenza iodica	Panipopituitarismo		
Passaggio transplacentare di farmaci e/o di anticorpi			
Acquisito	Acquisito		Acquisito
Tiroidite cronica autoimmune	Neoplasie ipotalamo-ipofisarie		Epatiti/cirrosi
Iatrogeno	Chirurgica regione ipotalamo-ipofisaria		Nefrosi
Tiroidectomia	Malattie infiammatorie ipotalamo-ipofisarie		Condizioni protido-disperdenti
Terapia con radioiodio (¹³¹ I)	Traumi cranici		Da farmaci
Radioterapia esterna	Radiazioni		Estrogeni
Processi infiammatori/degenerativi			Glucocorticoidi
Tiroidite di Riedel			Mitotane
Da ridotta funzione			Metadone
Carenza iodica			SERMs
Farmaci			
Gozzigeni naturali			

tessuti che blocca o riduce l'azione delle iodotironine.

Esistono anche condizioni di distiroidismo dovute ad alterazioni primitive delle proteine di trasporto delle iodotironine, con conseguente alterata biodisponibilità delle stesse, sostenute da diverse condizioni cliniche o da farmaci (Tab. I).

Tutte le forme di ipotiroidismo (primario/secondario/terziario/periferico) comprendono cause congenite e acquisite.

Tra le forme *primarie* di ipotiroidismo, le cause più frequenti sono rappresentate dalla carenza iodica, dalla tiroidite cronica autoimmune e dalle forme iatrogene [interventi chirurgici, terapia con Iodio-131, radioterapia esterna per tumori toracici o del distretto testa-collo, farmaci (ad es. molti psicofarmaci)].

La tiroidite cronica autoimmune è in assoluto la causa più frequente di ipotiroidismo, soprattutto nelle aree a normale apporto iodico. Essa fu descritta per la prima volta da Hakaru Hashimoto nel 1912 ma solo negli anni '50 ne fu dimostrata una patogenesi autoimmune. In realtà Hashimoto descrisse la tiroidite associata a un voluminoso gozzo, mentre oggi la forma più comune di tiroidite cronica autoimmune è quella associata a relativa atrofia ghiandolare o a gozzi di piccole dimensioni. La presenza di una tiroidite cronica autoimmune può essere facilmente individuata dalla presenza di titoli elevati e variabili di anticorpi anti tireoglobulina (anti-Tg) e anti-tireoperossidasi (anti-TPO) e/o da un quadro ecografico caratterizzato da ipoecogenicità ghiandolare, presenza di setti fibrosi e aree pseudo nodulari.

Esistono anche altre condizioni poco frequenti e "atipiche" di distiroidismo che includono:

1. la resistenza alle iodotironine, patologia molto rara (circa 1.000 casi riportati in letteratura), geneticamente determinata e causata da una mutazione a livello del recettore nucleare dell'ormone tiroideo

(TR-beta). Essa può manifestarsi come forma "generalizzata", nella quale il difetto recettoriale interessa tutti i tessuti del corpo, oppure come forma "ipofisaria" nella quale il difetto recettoriale si manifesta prevalentemente nelle cellule ipofisarie. In entrambi i casi si osservano concentrazioni ematiche elevate sia degli ormoni tiroidei che del TSH, mimando pertanto il quadro biochimico dell'ipertiroidismo secondario. Nonostante l'incremento delle iodotironine i soggetti con la forma:

- a) generalizzata generalmente sono asintomatici oppure manifestano i segni e sintomi dell'ipotiroidismo;
 - b) ipofisaria presentano invece il quadro clinico dell'ipertiroidismo;
2. la *sindrome da consumo*, caratterizzata da una elevata espressione della desiodasi D3, la quale implica un'aumentata conversione della T4 in T3-inversa (che è inattiva), una conseguente riduzione del pool totale della T4 e T3 e un contemporaneo aumento del TSH. Tale quadro si osserva più frequentemente in pazienti con emangiomi epatici, oppure in seguito all'assunzione di farmaci antitumorali inibitori delle tirosin-chinasi (ad es. sorafenib, imatinib, motesanib, ecc.);
 3. la *non thyroidal illnesses* è una forma molto rara che si caratterizza per un'alterazione dell'espressione della desiodasi a livello tissutale (periferico e centrale) in seguito a condizioni che determinano un aumento di citochine infiammatorie [interleukina-6 (IL-6), *tumor necrosis factor alfa* (TNF- α), ecc.], come accade in presenza di shock settico, trapianti, stati di severa malnutrizione, dialisi, ustioni severe, AIDS, severa anoressia/bulimia, severa depressione, ecc. In tali condizioni si possono osservare livelli di TSH normale/bassi con FT3 e/o FT4 ridotti.

TABELLA II.

Classificazione clinico-biochimica dell'ipotiroidismo.

Ipotiroidismo	Prevalenza	Sintomatologia clinica	TSH	fT3 -fT4
Primario conclamato o clinico	0,5%	Conclamata	Molto alto (> 10 μ UI/mL)	Ridotti
Primario subclinico	4-8%	Sfumata\assente	Moderatamente alto (4,5-10 μ UI/mL)	Normali
Secondario\terziario	< 1%	Variabile	Normale/basso	Ridotti
Periferico	< 0,01%	Variabile	Normale/alto	Normali/alti

Va segnalato, inoltre, il sempre più frequente riscontro di alterazioni dei livelli di TSH (aumentato o ridotto) e, spesso, anche delle iodotironine, dovuto all'esposizione o all'assunzione dei cosiddetti "interferenti ambientali", quali integratori dietetici, preparazioni a base di erbe, prodotti contenenti iodio, ecc. In questi casi, la cui prevalenza è sconosciuta, è assolutamente necessaria una storia clinica accurata e attenta ai dettagli, oltre a una valutazione appropriata degli esami di laboratorio. In tutte queste condizioni "atipiche" di distiroidismo, nelle quali le alterazioni dei livelli ormonali si presentano con valori "anormali" rispetto a quelli attesi nell'ipotiroidismo primario, è necessario il parere e l'inquadramento da parte dello specialista.

Ricordiamo, infine, che tra le cause di ipotiroidismo primario esistono anche forme "transitorie" che possono insorgere dopo gli interventi chirurgici sulla ghiandola, dopo il trattamento con ioduro di sodio radioattivo (Iodio-131) o durante gli episodi di tiroidite subacuta, quando la ghiandola ha esaurito le sue

riserve ormonali e le cellule follicolari non hanno ancora ripreso una funzionalità sufficiente a rimpiazzarle.

Classificazione clinico-biochimica (Tab. II)

Da un punto di vista clinico l'ipotiroidismo può essere classificato in base alla presenza e all'entità dei segni clinici e sintomi rilevati e ai livelli ematici degli ormoni tiroidei circolanti (TSH, fT3, fT4).

L'ipotiroidismo primario si definisce "conclamato o clinico" qualora siano evidenti una sintomatologia chiara e segni specifici, nonché livelli molto elevati di TSH e ridotti livelli circolanti di fT3 e fT4.

L'ipotiroidismo primario si definisce, invece, "subclinico" o "lieve" quando la sintomatologia è sfumata o addirittura assente, i livelli di TSH sono lievemente o moderatamente aumentati (in genere tra 4,5 e 10 μ UI/mL), e le iodotironine circolanti (soprattutto la fT3) nei limiti di norma.

L'ipotiroidismo primario è una alterazione che riconosce diverse cause, che hanno come denominatore comune l'incapacità da parte della ghiandola tiroide di secernere quantità sufficienti di ormone tiroideo.

Può essere congenito (1 bambino ogni 4.000), ma molto più frequentemente è acquisito e nella stragrande maggioranza dei casi è attribuibile a un'insufficienza primitiva della ghiandola a causa soprattutto di una tiroidite cronica autoimmune, di una pregressa terapia con radioiodio o di un intervento chirurgico di tireodectomia.

Raro è, invece, l'ipotiroidismo secondario, da malattie dell'ipofisi (prevalenza da 1:20.000 a 1:80.000 nella popolazione generale o 1:1.000 rispetto ai casi di ipotiroidismo), e rarissimo l'ipotiroidismo terziario, da deficit ipotalamico ⁴.

L'ipotiroidismo "conclamato" è dovuto a un'insufficiente azione degli ormoni tiroidei a livello tissutale, che determina un rallentamento di tutti i processi metabolici. Ma esiste anche una forma di ipotiroidismo "subclinico" molto più diffusa della prima, nel quale l'alterazione biochimica riguarda solo il TSH (con normalità dunque del fT4 e fT3) e che può essere paucisintomatico o del tutto asintomatico.

L'aspecificità dei sintomi dell'ipotiroidismo, fa sì che il MMG riconosca un TSH elevato più spesso durante richieste di esami di routine o nel corso degli accertamenti eseguiti per altri motivi, che per un sospetto diretto della patologia.

Prevalenza dell'ipotiroidismo primario

Un ampio lavoro epidemiologico, lo studio NHANES III, condotto su oltre 17.000 abitanti degli Stati Uniti negli anni 1988-1994, ha evidenziato una prevalenza di ipotiroidismo primario (con TSH > 4,5 μ UI/mL) pari al 4,6% nell'intera popolazione considerata, (anche se l'ipotiroidismo subclinico costituiva la maggior parte dei casi, il 4,3%) ⁵.

Nella *British Wickham Survey* il 9,3% delle donne e l'1,2% degli uomini aveva un TSH oltre 10 μ UI/mL ^{6,7}.

Nello studio di Framingham, il 5,9% delle donne e il 2,3% degli uomini di età > 60 anni aveva valori di TSH > 10 μ UI/mL ⁸.

Esistono pochi dati in letteratura circa la prevalenza in Italia dell'ipotiroidismo primario.

I dati dell'Istituto di Ricerca Health Search mostrano in un campione (rappresentativo della popolazione Italiana) di 952.144 soggetti > 14 anni, una prevalenza complessiva dell'ipotiroidismo primario nel 2013 del 3,71%.

Le prevalenze delle diverse forme cliniche di ipotiroidismo primario sono risultate essere:

- ipotiroidismo congenito: 0,11%;
- post chirurgico: 0,64%;
- altre cause (tiroidite cronica autoimmune, carenza iodica, radioiodio, iatrogeno, ecc.): 2,96%.

La distribuzione geografica in Italia delle tre forme cliniche è rappresentata nelle Figure 4, 5 e 6. Risulta evidente che l'ipotiroidismo congenito e post chirurgico sono più prevalenti al sud e nelle isole, mentre il post-tiroiditico nelle regioni del Nord (in particolare Nord-est), nelle

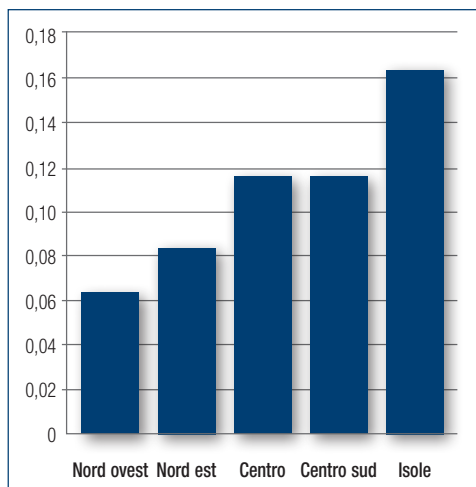


FIGURA 4.
Distribuzione geografica della prevalenza dell'ipotiroidismo congenito ¹³.

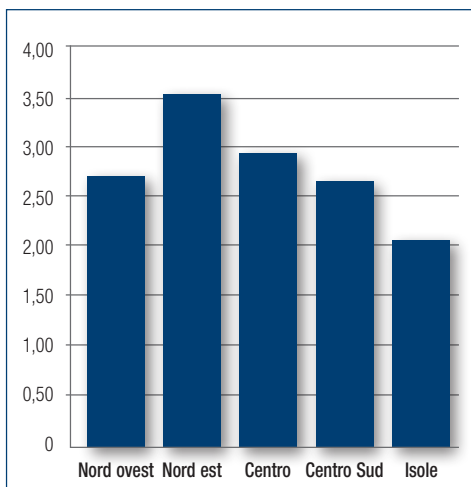


FIGURA 6.
Distribuzione geografica della prevalenza dell'ipotiroidismo post-chirurgico ¹³.

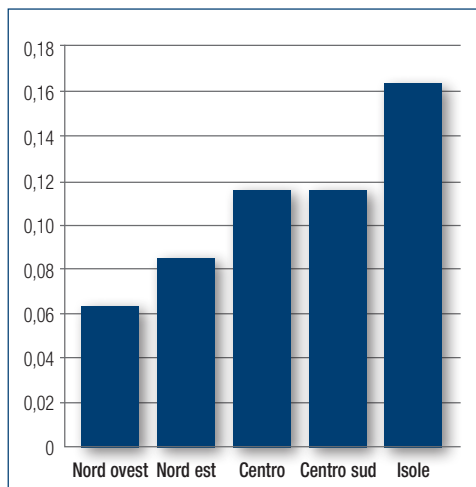


FIGURA 5.
Distribuzione geografica della prevalenza dell'ipotiroidismo post-chirurgico ¹³.

quali pesa probabilmente tra le cause anche la carenza di iodio.

Prevalenza dell'ipotiroidismo in particolari tipi di popolazioni

La prevalenza dell'ipotiroidismo aumenta con l'età, è molto più elevata nelle donne che negli uomini a tutte le età (7 volte più alta) ⁹ ed è più alta nei pazienti anziani istituzionalizzati che in quelli che vivono nella collettività.

Ricordiamo, infine, che tra le cause che incrementano l'incidenza di ipotiroidismo ci sono anche quelle "transitorie". Un ipotiroidismo transitorio può insorgere dopo gli interventi chirurgici sulla ghiandola, dopo il trattamento con ioduro di sodio radioattivo (¹³¹I) o durante gli episodi di tiroidite subacuta, quando la ghiandola ha esaurito le sue riserve ormonali e le cellule follicolari non hanno ancora ripreso una funzionalità sufficiente a rimpiazzarle.

Particolarmente frequente è l'incidenza dell'ipotiroidismo nei soggetti trattati con amiodarone. Secondo uno studio pubblicato sull'*American Journal of Medicine* del 2007¹⁰ l'incidenza dell'ipotiroidismo sub clinico è stato del 25,8% nei pazienti trattati con amiodarone vs 6,6% del gruppo di controllo. L'ipotiroidismo manifesto ha avuto invece un'incidenza del 5% (vs 0,3% del gruppo di controllo). Nel 93% dei casi l'ipotiroidismo è stato individuato nei primi

6 mesi di terapia. Questo è il motivo per cui in questi pazienti è necessario dosare il TSH ogni 6 mesi.

Ipotiroidismo subclinico

La prevalenza dell'ipotiroidismo subclinico (la cui causa principale è sempre la tiroidite autoimmune) riportata in letteratura oscilla tra il 4 e l'8%¹¹, e in alcune revisioni di casistiche arriva fino al 10%¹².

TABELLA III.

Ipotiroidismo: numero medio di pazienti e di contatti\anno in MG.

N. assistiti	Pazienti con ipotiroidismo manifesto	Pazienti con ipotiroidismo subclinico	N. stimato di contatti\anno
1000	40	70	190*
1500	60	105	285*

* Considerando una prevalenza media del 7% e una media di 3 contatti\anno per l'ipotiroidismo clinico e di 1 contatto\anno per il subclinico.

TABELLA IV.

Patologie che hanno generato almeno il 2,0% dei contatti negli anno 2011-2013.

Diagnosi	Maschi		Femmine		Totale	
	2007	2011	2007	2011	2007	2011
Ipertensione non complicata	15,9%	15,7%	15,00%	14,9%	15,4%	15,2%
Diabete mellito tipo 2	6,5%	6,6%	4,6%	4,6%	5,4%	5,4%
Dislipidemia	3,8%	3,9%	3,4%	3,6%	3,6%	3,8%
Malattie ischemiche del cuore	5,3%	5,3%	1,9%	1,9%	3,4%	3,3%
MRGE	2,8%	3,0%	3,1%	3,4%	3,0%	3,3%
Dorsopatie	2,7%	2,6%	3,1%	3,1%	2,9%	2,9%
Disturbi della ghiandola tiroidea	1,0%	1,0%	3,9%	3,9%	2,6%	2,7%
Depressione	1,6%	1,5%	3,1%	3,0%	2,4%	2,4%
Infezioni respiratorie acute	2,3%	2,2%	2,3%	2,3%	2,3%	2,2%
Malattie della prostata	5,2%	5,2%	-	-	-	-
Malattie dell'occhio e degli annessi	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%
Osteoporosi e fratture correlate	0,5%	0,5%	3,3%	3,5%	2,1%	2,2%
Carcinomi solidi senza metastasi	2,1%	2,1%	1,9%	1,9%	2,0%	2,0%

Nella popolazione anziana > 65 anni varia dal 12 al 15% e nelle donne anziane può arrivare al 20% (il 75% hanno il TSH fra 4,5 e 10 μ UI/mL).

Il peso dell'ipotiroidismo in Medicina Generale

Dai dati esposti si può concludere che un MMG avrà in carico circa 40 (con 1.000 assistiti) o 60 soggetti (per 1.500 assistiti) con ipotiroidismo primario e da 70 a 105 pazienti con ipotiroidismo subclinico (questi ultimi ovviamente non tutti diagnosticati). Tenuto conto che entrambi i problemi sono quasi totalmente in carico al MMG, questi pazienti genereranno complessivamente (tra visite per il follow-up e le prescrizioni della levotiroxina) tra i 200 e i

300 contatti\anno a seconda il numero di assistiti (Tab. III).

I dati dell'istituto di ricerca Health Search¹³ confermano che i disturbi della ghiandola tiroide (e tra essi l'ipotiroidismo è la causa principale) rappresentano un frequente motivo di contatto nell'ambulatorio del MMG.

Su un data base di circa un milione di pazienti di età maggiore di 14 anni nell'anno 2013 in Italia le patologie tiroidee hanno generato presso gli studi di Medicina Generale il 2,7% dei contatti complessivi [6° motivo di maggior contatto dopo l'ipertensione (15,2%), il diabete (5,4%), le dislipidemie (3,8%), la cardiopatia ischemica (3,3%), la MERG (3,3%) e le dorsopatie (2,9%)] (Tab. IV).

Sintomi e segni

Le manifestazioni cliniche dell'ipotiroidismo dipendono dall'età di insorgenza, dalla durata, dalla causa e dalla carenza di ormoni tiroidei.

Età pediatrica

Le forme congenite possono essere identificate grazie all'utilizzo dello screening neonatale e, di conseguenza, vengono trattate precocemente. Va, comunque, considerato che il feto ha purtroppo sofferto, per tutta la durata della gravidanza, della carenza di ormoni tiroidei e che, di conseguenza, l'inizio della terapia sostitutiva è comunque ritardato (di almeno 9 mesi). Il futuro sviluppo di uno screening prenatale potrà certamente ridurre notevolmente l'incidenza di questa condizione, spesso severa, anche se molto meno di quanto succedeva in un passato non troppo remoto.

In età pediatrica, almeno per le forme primarie subcliniche caratterizzata da un aumento del TSH $< 10 \mu\text{UI/mL}$, i pediatri spesso preferiscono un atteggiamento di tipo osservazionale e meno interventistico, visto che, spesso, si tratta di forme transitorie, con un ripristino spontaneo dell'eutiroidismo nel 50% dei casi e con una bassa progressione verso l'ipotiroidismo franco ($\approx 10\%$ dei casi).

Allo stato attuale, nei bambini con ipotiroidismo subclinico non trattati con L-tiroxina molti studi non hanno descritto significative differenze in termini di sviluppo somatico, maturazione ossea e funzioni cognitive, rispetto ai bambini senza ipotiroidismo e rispetto ai bambini con ipotiroidismo subclinico trattati con L-tiroxina. A nostro parere, questo atteggiamento dovrebbe essere comunque rivisto, poiché la correzione dell'ipotiroidismo, anche

modesto, dovrebbe implicare un atteggiamento terapeutico quantomeno maggiore di quanto si fa nelle persone adulte. Studi effettuati in bambini nati da donne con un ipotiroidismo subclinico o un'inadeguata terapia sostitutiva con L-tiroxina, hanno infatti dimostrato la presenza di modesti, ma significativi deficit del quoziente intellettivo a disturbi comportamentali e cognitivi che compaiono, prevalentemente, durante la prima età scolare.

Età adulta

Nell'adulto la sintomatologia può variare da forme asintomatiche o sfumate (in genere nell'ipotiroidismo subclinico) a forme clinicamente manifeste (ma oggi rare) come il mixedema (Tab. V).

I sintomi e i segni dell'ipotiroidismo sono: facile affaticamento, cute secca, alterazioni della memoria, difficoltà di concentrazione, criostesia (eccessiva sensibilità per stimoli freddi), effluvio del capillizio, sensazione di gonfiore, difficoltà di controllo del peso, umore variabile, ipostenia digestiva, episodi di cardiopalmo (probabilmente dovuti a extrasistolia), ecc. (Tab. V). Nella maggior parte dei casi questi sintomi e segni possono essere giustificati anche dalla coesistenza di altre patologie autoimmuni, in particolare patologie gastrointestinali quali la celiachia, la gastrite cronica autoimmune, ecc.). Tali condizioni debbono quindi essere ricercate e identificate, inviando, se dubbi interpretativi, i/le pazienti a una consulenza specialistica. Un'altra condizione spesso misconosciuta è rappresentata dall'anemia (più frequentemente normo-microcitica, ipocromica), spesso modesta ma di lunga data, in particolare nelle donne, che spesso

TABELLA V.

Sintomi e segni di ipotiroidismo in età adulta e loro prevalenza nelle forme subclinica e conclamata.

Sintomi	Ipotiroidismo subclinico	Ipotiroidismo conclamato
• Astenia	70%	90%
• Intolleranza al freddo	58%	80%
• Sensazione di gonfiore	48%	76%
• Cardiopalmo	42%	35%
• Stipsi	37%	56%
• Anoressia	14%	34%
• Dispnea	20%	42%
• Dismenorrea	13%	33%
Segni (clinici e biochimici)		
• Pelle secca, ruvida e fredda	89%	90%
• Edema periorbitale e periferico	32%	67%
• Alterazione del tono della voce	26%	48%
• Aumento di peso	48%	68%
• Ipertensione	18%	24%
• Bradicardia	14%	53%
• Effluvium del capillizio	20%	44%
• Anemia normo-microcitica, ipocromica	22%	32%
• Dislipidemia (ipercolesterolemia)	44%	69%

presentano polimenorrea o tendenza alla menorragia e nelle quali vanno ricercati specifici e inadeguati comportamenti alimentari (oltre ad altri fattori).

I test diagnostici

TSH, TSH-reflex, fT4, fT3

La diagnosi biochimica di ipotiroidismo si effettua mediante la determinazione delle concentrazioni ematiche del TSH, dell'fT4 e dell'fT3 (Tab. VI). Nella fase diagnostica di tutti i pazienti, nei quali si sospetti un ipotiroidismo, l'utilizzazione del TSH-reflex è sconsigliabile, in quanto non permette un'adeguata diagno-

si differenziale delle diverse forme cliniche; è inoltre poco appropriato l'uso del TSH-reflex anche nella fase di follow-up (poiché in tali condizioni sono frequentemente riscontrate alterazioni delle iodotironine con valori "normali" del TSH) in caso di:

- ipotiroidismo secondario-terziario;
- donne in gravidanza;
- pazienti trattati con alcuni farmaci quali antidepressivi e antipsicotici;
- pazienti affetti da patologie gastrointestinali autoimmuni;
- pazienti che seguono un'alimentazione restrittiva e che presentano più o meno evidenti disturbi del comportamento alimentare.

TABELLA VI.

Criteri diagnostici di laboratorio delle diverse forme di ipotiroidismo.

Ipotiroidismo	Prevalenza	Sintomatologia clinica	TSH	fT3 -fT4
Primario conclamato o clinico	0,5%	Conclamata	Molto alto (> 10 μ UI/mL)	Ridotti
Primario subclinico	4-8%	Sfumata\assente	Moderatamente alto (4,5-10 μ UI/mL)	Normali
Secondario/terziario	< 1%	Variabile	Normale/basso	Ridotti
Periferico	< 0,01%	Variabile	Normale/alto	Normali/alti

N.B.: ricordiamo che in caso di tiroidite cronica autoimmune la tiroide è indolente, ma è frequente la comparsa graduale di gozzo, prima dell'eventuale evoluzione verso lo stato atrofico.

Anticorpi Ab-Tireoglobulina (anti-Tg), Ab-TireoPerOssidasi (anti-TPO)

Sono presenti nel 75% dei pazienti con tiroidite cronica autoimmune; la prevalenza aumenta in caso di ulteriori patologie autoimmuni.

In popolazioni sane sono presenti nel 10-12% dei soggetti. Possono riscontrarsi occasionalmente degli anticorpi anti-tiroide anche nella tiroidite subacuta, ma non hanno un ruolo nella patogenesi della malattia e ne rappresentano un epifenomeno.

È consigliabile la misurazione combinata degli anticorpi anti-Tg e anti-TPO per la possibile differente espressione del titolo anticorpale in funzione della fase di attività della patologia (è possibile il riscontro di incremento di uno solo dei due titoli anticorpali).

La positività Ab-TPO correla con una maggiore probabilità di insorgenza di ipotiroidismo e in particolare la presenza di Ab-TPO nell'ipotiroidismo subclinico determina la progressione del 4,3 %/anno verso l'ipotiroidismo franco.

Questi anticorpi, infine, sono un fattore prognostico positivo per l'insorgenza di ipotiroidismo in caso di gozzo multinodulare, terapie (litio, ecc.) o di eccessivo carico iodico.

Ecografia tiroidea

È una metodica operatore dipendente; non

fornisce informazioni funzionali e ha un costo contenuto.

Fornisce informazioni circa:

- la sede ghiandola (ectopia);
- il volume tiroideo (gozzo o ipo-atrofia ghiandolare);
- la struttura ghiandolare (disomogeneità, aspetto a groviera, fibrosi);
- la vascolarizzazione mediante color-doppler (spesso aumentata nei processi tiroiditici cronici);
- la presenza di formazioni nodulari;
- l'eventuale presenza di linfadenopatie.

In caso di tiroidite cronica autoimmune il quadro ecografico tipico è caratterizzato da ipoecogenicità ghiandolare, presenza di setti fibrosi e aree pseudo nodulari.

In caso di tiroidite subacuta o acuta sono evidenti aree più o meno ampie di ipoecogenicità.

Come richiedere e interpretare i test diagnostici

In caso di sospetto di ipotiroidismo (e comunque di distiroidismo) i test di 1° livello sono sempre: TSH (attenzione: NO reflex!), fT4 e fT3. Se si sospetta una tiroidite acuta o subacuta (vedi dopo il punto 5), richiedere anche gli indici di flogosi (VES, PCR) e l'emocromo.

1. Se il TSH è > 4,5 μ UI/mL, con fT4 nor-

- male-basso, indipendentemente da altri fattori quali età, peso, ecc., è consigliabile ripetere i test di 1° livello dopo almeno 3-6 mesi, associando anche la misurazione del titolo anticorpale (anticorpi anti-Tg e anti-TPO) e l'esecuzione di un'ecografia tiroidea. Il dosaggio degli anticorpi può, infatti, esser utile per la diagnosi di una coesistente tiroidite cronica autoimmune.
2. Qualora i test di 1° livello dovessero risultare normalizzati al controllo dopo 3-6 mesi, il titolo anticorpale negativo e l'ecografia tiroidea priva di reperti significativi, non vi è necessità di proseguire con ulteriori indagini.
 3. Nel caso, invece, di normalizzazione dei test ormonali di 1° livello con autoimmunità tiroidea positiva e/o alterazioni ecografiche compatibili con la presenza di un processo tiroiditico, è necessario programmare un follow-up dei test di 1° livello (circa annuale) per valutare un'eventuale evoluzione verso una forma di ipotiroidismo. Non è più necessario richiedere il titolo anticorpale. Il follow-up andrebbe proseguito *ad vitam*, anche se non ci sono chiare evidenze in tal senso; in alcuni casi di tiroidite (con bassa attività di malattia) lo stato di eutiroidismo può mantenersi per tutta la vita, oppure l'ipotiroidismo può comparire in forma subclinica in età avanzata (oltre 70 anni) senza, pertanto, necessità di impostare un trattamento sostitutivo con L-tiroxina.
 4. Nel caso invece di conferma della presenza di un ipotiroidismo conclamato o subclinico (TSH alto e fT4 basso o normale, rispettivamente) con titolo anticorpale elevato e/o alterazioni ecografiche compatibili con tiroidite cronica, è necessario valutare il trattamento sostitutivo con L-tiroxina, tenendo conto dell'età del paziente e di eventuali comorbidità (vedi capitolo terapia) (Fig. 7).
 5. Se gli esami ematochimici e l'ecografia supportano la diagnosi di tiroidite subacuta, considerare che nella maggior parte dei casi l'evoluzione verso l'ipotiroidismo rappresenta la fase prodromica alla risoluzione spontanea del quadro clinico (ipotiroidismo transitorio). In questi casi il controllo periodico (ogni 4-6 settimane) degli ormoni tiroidei è estremamente utile per seguire, unitamente alle manifestazioni cliniche e all'alterazione degli indici di flogosi, l'evoluzione del processo morboso. Non è affatto infrequente che l'ipotiroidismo persista nel tempo, il che presuppone la possibile presenza di una tiroidite autoimmune precedentemente non diagnosticata. In questi casi la terapia sostitutiva con L-tiroxina va proseguita nel tempo ed è necessario monitorare il paziente con il supporto dello specialista endocrinologo. La tiroidite subacuta è di origine virale (echovirus, virus influenzali, coxsackie a e b, adenovirus, Epstein Barr, virus della parotite ecc.), dura circa 2-5 mesi, si manifesta clinicamente con dolore spontaneo e continuo nella regione anteriore del collo o che si irradia lateralmente alla mandibola o all'orecchio. Il dolore può essere così forte da impedire addirittura la palpazione della ghiandola. A volte può essere avvertita una tumefazione tiroidea monolaterale che poi tende a migrare contro lateralmente (tiroidite migrante). Può essere presente febbre, solitamente moderata. Nel 50% dei casi nella fase iniziale può presentarsi una tireotossicosi causata dal rilascio degli ormoni tiroidei da parte del tessuto tiroideo danneggiato dal processo infiammatorio, con un quadro di ipertiroidismo più o meno sfumato. Sono alterati gli indici infiammatori (VES, PCR), i globuli bianchi sono normali o è presente una lieve leu-

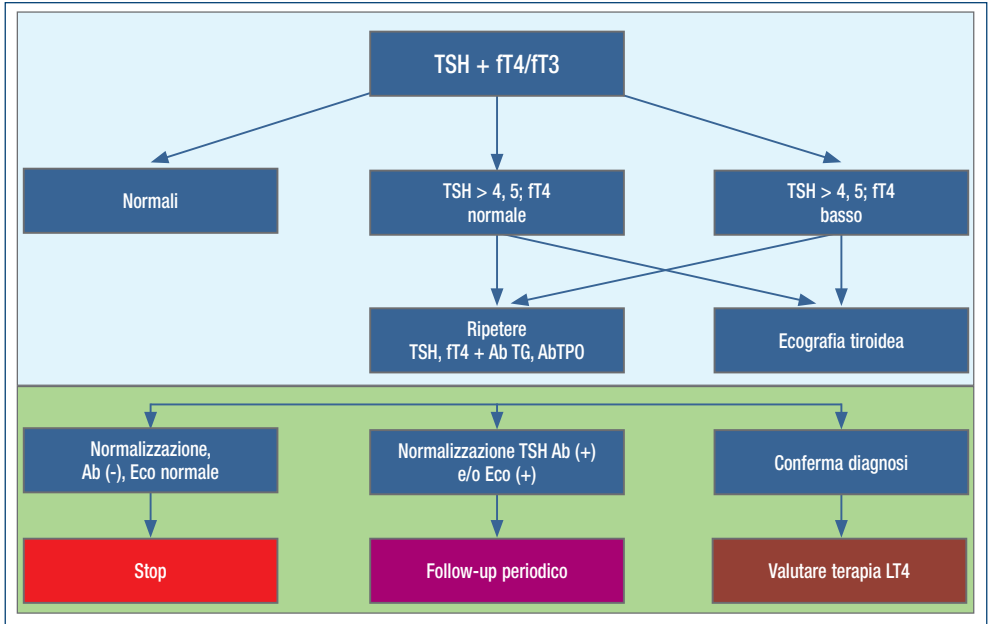


FIGURA 7.

Flow-chart diagnostica dell'ipotiroidismo primario.

cocitosi con linfocitosi relativa. Anticorpi anti-tiroide possono essere presenti, a basso titolo e transitoriamente, nelle fasi iniziali della tiroidite sub acuta, mentre per quanto riguarda gli ormoni tiroidei essi possono mimare a seconda lo stadio della malattia o un ipertiroidismo o un ipotiroidismo (entrambi transitori). All'ecografia sono evidenti aree più o meno ampie di ipoecogenicità. La terapia è a base di cortisonici e la fase di tireotossicosi non necessita l'uso di tireostatici. Richiedere, come già ricordato, la consulenza specialistica.

N.B.: nelle tiroiditi acute, in genere di origine batterica, i sintomi prevalenti sono quelli

dell'infezione e della flogosi, con dolore acuto al collo, cute sovrastante calda e dolente, febbre, leucocitosi, con funzionalità tiroidea normale.

Altri esami e test utili per la diagnosi e l'inquadramento dell'ipotiroidismo

La diagnosi di ipotiroidismo può essere supportata, in alcuni casi, anche attraverso la valutazione di biomarcatori dell'attività metabolica tissutale e cellulare delle iodotironine. Tale valutazione può essere utile, ad esempio, nei soggetti che presentano sintomatologia clinica NON coerente con l'alterazione biochimica riscontrata.

Un aumento del *colesterolo totale ed LDL*, o

delle CPK possono rappresentare utili elementi diagnostici in fase iniziale e utili parametri nella valutazione dell'efficacia della terapia a breve e a lungo termine.

L'incremento della *lipoproteina a (LpA)* o una riduzione della *sex hormone-binding globulin (SHBG)* anch'essi rappresentano utili elementi diagnostici, sebbene la loro misurazione non sia facilmente ottenibile (pochi laboratori li dosano) e pertanto possono essere riservati all'ambito specialistico. L'uso dei questionari che valutino e misurino lo stato di benessere/malessere del paziente, gli aspetti psicologico-cognitivi, la qualità di alcune funzioni (la forza muscolare, il sonno, la percezione di affaticabilità, ecc.) può essere un valido strumento per la quantificazione dei sintomi anche se non sono utili per la diagnosi. Possono invece essere estremamente utili per valutare l'efficacia terapeutica e per valutare con il paziente i propri miglioramenti. Purtroppo nella pratica clinica tali questionari non sono ancora applicabili, ma possono essere sostituiti dall'utilizzazione estemporanea di scale visu-analoghe che rappresenta indubbiamente un semplice e al tempo stesso utile strumento sia nella fase diagnostica che nella verifica (se adeguatamente ripetuta) degli effetti della terapia (Fig. 8).

Abbiamo accennato prima alla possibile presenza di altre malattie autoimmuni in presenza di ipotiroidismo associato alla tiroidite cronica autoimmune. In tutti i casi di ipotiroidismo (clinico o subclinico) è estremamente opportuna un'anamnesi familiare per la ricerca di altre patologie autoimmuni nei consanguinei. È infatti comune il riscontro di aggregazione di patologie autoimmuni anche nei familiari. La Tabella VII riassume le più comuni patologie autoimmuni associate all'ipotiroidismo autoimmune, che nel sospetto è meglio delegare allo specialista la scelta degli appropriati test diagnostici.

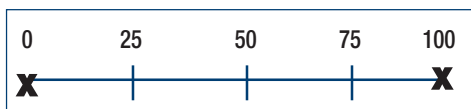


FIGURA 8.

Esempio di scala visuo-analogica per la valutazione dello stato di benessere nei pazienti con ipotiroidismo. È sufficiente fare indicare al paziente il grado di benessere soggettivo considerando il valore 0 come peggiore stato di salute e 100 come migliore stato di salute.

Interpretazioni in casi particolari del TSH alto

Popolazione anziana (età > 70 anni)

Le concentrazioni ematiche del TSH si modificano con il passare dell'età e possono essere evidenti soprattutto nelle persone anziane. In questi casi, un modesto aumento dei livelli di TSH (ad es. 5-7 $\mu\text{U}/\text{mL}$) deve essere considerato l'espressione di un "adattamento fisiologico" all'età. In questi casi non sono necessari ulteriori accertamenti, può essere utile solo un monitoraggio periodico (circa annuale) della funzione tiroidea che in caso di stabilità non va sostituita con L-tiroxina.

Gravidanza

Nelle donne in gravidanza le concentrazioni ematiche del TSH si riducono progressivamente nelle prime settimane di gestazione (a causa dell'aumento esponenziale della *human chorionic gonadotropin* (hCG), per poi progressivamente aumentare durante il 2° e il 3° trimestre (Fig. 9).

Obesità

I pazienti obesi effettuano "di solito" esami del sangue relativi alla funzione tiroidea soprattutto quando si verifica un'evidente difficoltà a ridurre l'eccesso ponderale. In questi soggetti il riscontro di un lieve incremento dei livelli ematici del TSH può essere anche inter-

TABELLA VII.

Poliendocrinopatia autoimmune di tipo III (SPA III); associazioni comuni e sottoclassificazione.

Poliendocrinopatia autoimmune tipo III			
Combinazioni			
Tiroide cronica autoimmune		Morbo di Basedow	
+		+	
<p>Diabete mellito tipo 1</p> <p>Ipogonadismo ipogonadotropo</p> <p>Adenopofisite linfocitaria</p> <p>Neuropofisite linfocitaria</p>	<p>Gastrite autoimmune</p> <p>Anemia perniciosa</p> <p>Malattia celiachia</p> <p>Cirrosi biliare primitiva</p> <p>Epatite autoimmune</p> <p>Colangite sclerosante</p>	<p>Vitiligo</p> <p>Alopecia areata</p> <p>Orticaria cronica idiopatica pemfigo</p> <p>Miastenia gravis</p> <p>Sclerosimultipla</p> <p>Sindrome stiff-man</p> <p>Pastrinopenia autoimmune</p>	<p>LES</p> <p>Artrite reumatoide</p> <p>Sclerodermia</p> <p>Sindrome Sjögren</p> <p>Sindrome di anticorpi antifosfolipidi</p> <p>Sclerodermia</p> <p>Vasculiti</p>
Malattie endocrine autoimmuni 3a	Malattie autoimmuni gastroenteriche 3b	Malattie autoimmuni cute, snc, sangue 3c	Collagenopatie, malattie reumatiche, vasculiti 3d

N.B.: esami da non richiedere nel sospetto o dopo diagnosi di ipotiroidismo:

- gli anticorpi tireostimolanti (TSAb): vanno richiesti soltanto in caso di ipertiroidismo sospetto o accertato;
- la tireoglobulina (Tg): è un ottimo marcatore neoplastico dei tumori differenziati della tiroide, comunque sempre e dopo una tiroidectomia; esso è assolutamente inutile nella diagnosi di ipotiroidismo. La persistenza di valori elevati di Tg può indicare la presenza di tessuto tiroideo residuo, ma anche la persistenza del tumore (o la comparsa di metastasi);
- la calcitonina è un ormone polipeptidico prodotto dalle cellule parafollicolari (cellule C) della tiroide, è un marker del carcinoma midollare della ghiandola;
- la scintigrafia tiroidea va richiesta solo se il TSH è sotto i limiti di normalità e mai se il TSH è normale o alto (comunque di competenza specialistica).

pretato come un fenomeno di adattamento e non vi sono evidenze in merito alla necessità di trattamento con l-tiroxina. Questo è anche dovuto al fatto che gli aspetti fisiopatologici del sistema TSH/iodotironine associato ai differenti fenotipi di obesità non è ancora sufficientemente chiaro e necessita di molta più ricerca di base, traslazionale e clinica. Di fatto, gli ormoni tiroidei svolgono un ruolo essenziale nel meccanismo di controllo

della spesa energetica e contribuiscono alla regolazione dell'appetito; esiste, inoltre, una stretta interazione tra ormoni tiroidei e tessuto adiposo, la quale risulta importante nel controllo della composizione corporea e nel mantenimento del bilancio energetico ottimale. In pratica, in questi casi pertanto andrebbe prima di tutto impostato un trattamento atto a correggere l'eccesso ponderale e monitorizzati (circa ogni 6 mesi) i livelli ematici del

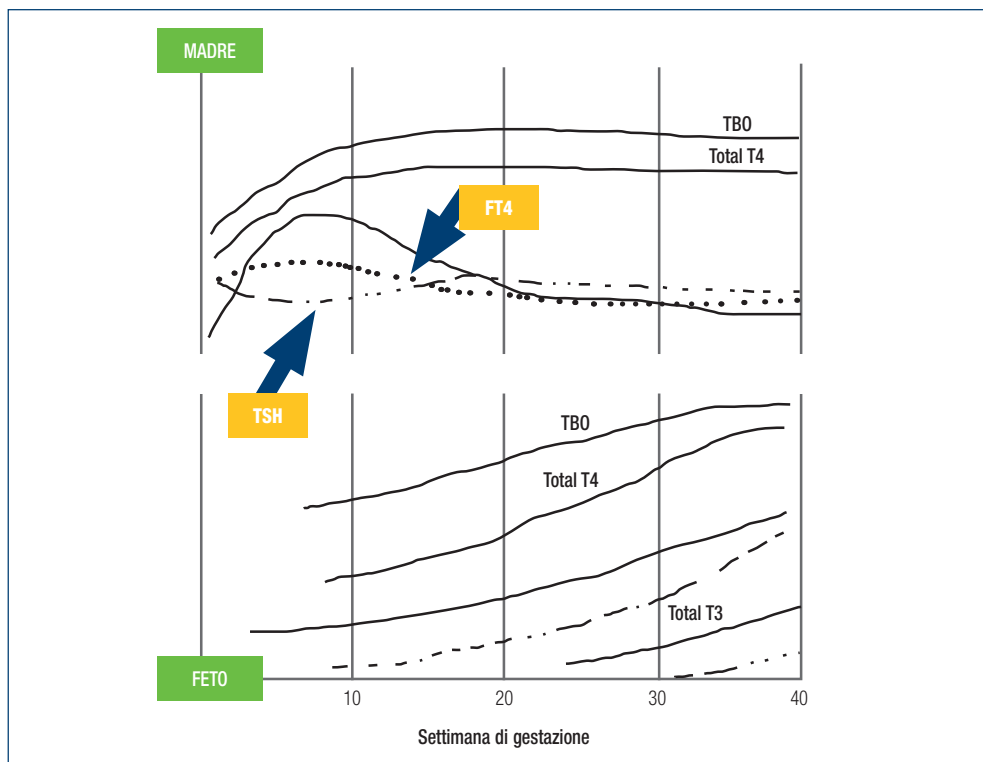


FIGURA 9.

Rappresentazione schematica delle modificazioni della funzione tiroidea materna e fetale durante la gravidanza. Gli effetti della gravidanza nella madre sono importanti e si caratterizzano, soprattutto, da un aumento della produzione epatica di TBG e dalla produzione placentare dell'hCG. L'aumento della TBG a sua volta, aumenta la concentrazione di T4, così come fa l'aumento dell'hCG, a causa della sua intrinseca attività TSH-simile. Il transitorio aumento dell'hCG (soprattutto nel 1° trimestre, inibisce la secrezione materna di TSH) (da Burrow et al., 1994, mod.)¹⁴.

TSH e delle iodotironine (fT4, fT3) in funzione delle perdite di peso.

Soggetti in trattamento con amiodarone

Nei casi in cui si sospetti una disfunzione tiroidea da amiodarone (tiroiditica e da eccesso di iodio) va consultato lo specialista il quale, a sua volta, dovrebbe interagire con il cardiologo di riferimento del paziente.

Macromolecole di TSH

Esistono rarissimi casi caratterizzati dalla presenza di macromolecole di TSH (macro-TSH), legate alla presenza di forme inattive del TSH, che possono spiegare l'aumento del TSH in alcuni individui. Tale condizione è molto rara, può essere sospettata nel caso di presenza di aumentati livelli ematici di TSH (anche oltre i

10 μ UI/mL) in assenza di significativa riduzione delle iodotironine (fT3 e fT4) e in assoluta assenza di sintomatologia clinica e/o alterazioni dei parametri biochimici che sono marcatori di un possibile ipotiroidismo tissutale (ipercolesterolemia, aumento CPK ecc.). La ricerca delle macromolecole del TSH può essere effettuata solo in pochi laboratori e pertanto va confermata con la collaborazione dello specialista endocrinologo.

N.B.: in tutti i casi in cui vi siano dubbi interpretativi dei valori degli ormoni tiroidei, oppure i valori hanno un andamento “inatteso” rispetto al quadro classico dell’ipotiroidismo primario post tiroidite autoimmune (sospetto di forme secondarie, terziarie, periferiche, alterazioni delle proteine di trasporto) è necessaria la consulenza specialistica.

CAPITOLO 5.

Screening dell'ipotiroidismo



Razionale e soggetti nei quali effettuarlo

Nonostante l'ipotiroidismo sia una condizione ad alta prevalenza nella popolazione generale, la sua diagnosi sia relativamente semplice, e il suo trattamento performante in termini di rapporto costo/beneficio, non vi è un consenso unanime da parte delle principali società scientifiche e/o organizzazioni sanitarie, nell'esecuzione dello screening dell'ipotiroidismo nella popolazione generale (Tab. VIII).

Vi sono, invece, evidenze che lo screening dell'ipotiroidismo vada effettuato in alcune categorie di pazienti a rischio cioè quelli con:

- malattie autoimmuni (ad es. diabete tipo 1, celiachia, gastrite cronica atrofica, ecc.);
- storia di irradiazione al collo;
- storia di interventi chirurgici di tiroidectomia parziale (emitiroidectomia, nodulectomia);
- disordini psichiatrici;
- esame obiettivo tiroideo anomalo (ad es. gozzo);
- una terapia a base di amiodarone o litio;
- gravidanza, in particolare se storia di ipo-

tiroidismo in pregressa gravidanza o con diagnosi di tiroidite cronica;

- patologie, anche comuni, nelle quali è frequente ritrovare un concomitante stato ipotiroideo (Tab. IX).

Lo screening dell'ipotiroidismo primario nei soggetti a rischio (dunque asintomatici e senza sospetto clinico della malattia) può essere effettuato mediante la misurazione del TSH reflex. In caso contrario (sospetto clinico) si utilizzerà il set ormonale completo (vedi capitolo 4, test diagnostici).

TABELLA IX.

Patologie/sindromi cliniche nelle quali è consigliabile effettuare lo screening dell'ipotiroidismo (una tantum).

Allungamento del QT Miopia

Demenza	Scompenso cardiaco congestizio
Diabete mellito tipo 1	Vitiligo
Insufficienza surrenalica	

TABELLA VIII.

Raccomandazioni di 6 organizzazioni riguardo lo screening dell'ipotiroidismo in soggetti adulti asintomatici.

Organizzazione	Raccomandazione
<i>America Thyroid Association (ATA)</i>	Maschi e femmine oltre 35 aa, dovrebbero essere screenati ogni 5 anni
<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>	Pazienti anziani, soprattutto donne
<i>American Academy of Family Physicians</i>	Pazienti con età \geq 60 aa
<i>American College of Physicians</i>	Donne di età \geq 50 aa e riscontro incidentale di quadro clinico suggestivo di patologia tiroidea
<i>U.S. Preventive Services Task Force</i>	Evidenza insufficiente per lo screening
<i>Royal College of Physicians of London</i>	Screening della popolazione adulta sana ingiustificato

Prima di iniziare un trattamento sostitutivo con L-tiroxina è sempre opportuno riconfermare l'alterazione del TSH a distanza di qualche tempo dal precedente controllo.

La scelta dell'inizio della terapia sostitutiva con L-tiroxina dipende dall'età del paziente, dall'insorgenza e gravità dei sintomi e dalle comorbidità associate.

Secondo le linee guida internazionali la L-tiroxina* rappresenta il farmaco di scelta del trattamento dell'ipotiroidismo in base ai seguenti criteri (Tab. XI):

- TSH > 10 $\mu\text{UI/mL}$ in soggetti giovani o adulti (età < 70 anni): trattare (quasi) sempre con L-tiroxina;
- TSH > 10 $\mu\text{UI/mL}$ in anziani (età > 70 anni): in assenza di comorbidità soprattutto di tipo cardiologico (ad es. tachiaritmie,

cardiopatia ischemica cronica ecc.) può essere valutata la terapia con L-tiroxina a un basso dosaggio (Tab. X); in caso di aumentato rischio cardiovascolare l'inizio del trattamento con L-tiroxina andrebbe valutato con attenzione eventualmente tramite il supporto di uno specialista;

- TSH tra 4,5 e 10 $\mu\text{UI/mL}$ in soggetti giovani o adulti (età < 70 anni) in assenza di sintomi di ipotiroidismo (ipotiroidismo subclinico asintomatico), di fattori di rischio cardiovascolare e, soprattutto, di autoimmunità tiroidea positiva [TPOAb (+)]: è consigliabile proseguire con un periodo di controllo biochimico senza attuare, inizialmente, alcuna terapia [valutazione degli ormoni tiroidei e dei biomarcatori di attività metabolica (vedi prima), ogni 6-12 mesi]. Nel caso in cui ci

TABELLA X.

Decisioni terapeutiche in caso di ipotiroidismo in base a età e valori del TSH (valori TSH in $\mu\text{UI/mL}$).

	Età	Presenza di sintomi	Trattamento
TSH > 10	Giovani o adulti (età < 70 anni)	In genere sempre presenti	Trattare (quasi) sempre con L-tiroxina
TSH > 10	Anziani (età > 70 anni)	In genere sempre presenti	Trattare a basse dosi se basso rischio cardiovascolare
TSH tra 4,5 e 10	Soggetti giovani o adulti (età < 70 anni)	Assenti	Follow-up
TSH tra 4,5 e 10	Giovani-adulti	Presenti	Trattare
Qualsiasi valore di TSH alto	Donna che sta pianificando una gravidanza		Trattare
TSH tra 4,5 e 10	Anziani > 70 anni	In genere assenti o lievi	Non trattare

Nota: altri trattamenti, quali estratti tiroidei, liotironina (da soli e/o in associazione con L-tiroxina e/o in particolari tipologie di pazienti, ad es. obesi, depressi) non sono di 1° scelta e/o sono sconsigliati per la scarsità di evidenze e di dati sulla sicurezza. Il loro uso eventuale (ad es. resistenza al trattamento con L-tiroxina) è di esclusiva pertinenza specialistica. È sconsigliato anche nei pazienti ipotiroidici l'uso di prodotti nutraceutici o alimentari contenenti iodio.

siano dubbi se instaurare o no la terapia, si può chiedere il parere di uno specialista. In ogni modo, è importante fare sempre riferimento al paziente nella sua completezza (storia clinica, sintomi, ecc.), piuttosto che alla patologia ipotiroidica. Se è presente una condizione di carenza iodica (che potrebbe, opportunamente, essere valutata con la determinazione della iodiuria, (laddove possibile) sarebbe opportuno integrare l'alimentazione con sale iodato (oppure supplementi iodati);

- TSH tra 4,5-10 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ in pazienti giovani-adulti con sintomi (ipotiroidismo subclinico sintomatico) (vedi quanto descritto sopra) o con fattori di rischio cardiovascolare e con autoimmunità tiroidea positiva: è sicuramente opportuno iniziare il trattamento con L-tiroxina. Tra l'altro, è stato dimostrato un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare con l'aumentare dell'età, in pazienti con ipotiroidismo (anche subclinico) non trattato;
- se una donna sta pianificando una gravidanza, sia spontanea che via ART-Assisted Reproductive Technology, l'ipotiroidismo, anche se modesto-moderato, va trattato. In molti casi sarebbe opportuna una stretta collaborazione con i ginecologi della riproduzione, al fine di iniziare il trattamento ART quando la funzione tiroidea è ristabilita. Va segnalato che anche la terapia ART (con gonadotropine, ecc.) può modificare le concentrazioni del TSH

e delle iodotironine (fT3 e fT4). Questo dovrebbe richiedere una stretta collaborazione fra ginecologo, MMG e specialista endocrinologo. Qualora una donna con una gravidanza spontanea presenti un ipotiroidismo anche lieve (o altre condizioni distiroidee tipiche della gravidanza) sarebbe sempre opportuno pianificare una verifica con uno specialista;

- TSH tra 4,5-10 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ in soggetti di età avanzata (> 70 anni) (ipotiroidismo subclinico asintomatico o paucisintomatico): sembra che la somministrazione di L-tiroxina per correggere uno stato di ipotiroidismo subclinico, non abbia alcun beneficio cardiovascolare. Comunque, in questi soggetti va sempre considerata la possibilità che un sovradosaggio della terapia possa favorire lo sviluppo di turbe del ritmo cardiaco, il che, ovviamente, è molto più frequente con l'aumentare dell'età.

Posologia iniziale

La dose giornaliera di L-tiroxina dipende dall'età, dal sesso, dal peso corporeo (Tab. XI) (la quantità di tessuto muscolare è il predittore che meglio si correla con la dose di L-tiroxina necessaria), dalla coesistente presenza di patologie gastrointestinali, nonché dalla contemporanea assunzione di cibi o bevande e, soprattutto, di farmaci.

Il dosaggio medio è di 1,6 mcg/kg/die, anche se una dose maggiore può essere necessaria

TABELLA XI.

Posologia iniziale di L-tiroxina, in soggetti con ipotiroidismo, in base all'età e al BMI (in mcg).

	BMI (18-25)	BMI (25-35)	BMI (> 35)
18-50 anni	1,6-1,8	1,6	1,6
50-70 anni	1,6	1,6	1-1,6
> 70 anni	0,5-0,8	0,5	0,5

nei soggetti che hanno subito una tiroidectomia totale o affetti da ipotiroidismo centrale, mentre nell'anziano > 70 anni è necessario dimezzare la dose (0,5 mcg/kg/die).

Un altro approccio è quello di partire in tutti con 25 mcg/die incrementando di 25 mcg ogni 4 settimane.

Nella maggior parte dei pazienti 50-75 mcg/die di L-tiroxina può essere considerata la dose di partenza.

Titolazione

La titolazione della dose può essere effettuata modificando (aumentando o in alcuni casi riducendo) la dose su base individuale (da 13 a 25 mcg al giorno) ogni 2-4 mesi, a seconda dei sintomi e delle concentrazioni sieriche del TSH; la variazione della terapia può essere facilmente monitorizzata attraverso il TSH reflex da effettuarsi almeno dopo 2 mesi dalla modifica del dosaggio.

Nei soggetti con ipotiroidismo secondario-terziario, nelle donne in gravidanza, nei pazienti trattati con farmaci (in particolare antidepressivi e antipsicotici) o affetti da patologie gastrointestinali autoimmuni e, infine, nei pazienti che seguono un'alimentazione restrittiva e che presentano più o meno evidenti disturbi del comportamento alimentare è invece consigliabile dosare TSH e fT4.

Il riscontro di un TSH normale è sufficiente per potere ritenere adeguata la dose della terapia sostitutiva, indipendentemente dai livelli di ormoni liberi o totali che potrebbero portare a conclusioni erranee o decisioni terapeutiche rischiose. Frequentemente, nei pazienti in terapia sostitutiva con L-tiroxina, si trovano infatti livelli leggermente ridotti di fT3, se rapportati agli intervalli della norma per gli individui sani: porsi come obiettivo la normalizzazione di questo parametro espone perciò al rischio di sovradosaggio.

Uso della terapia con L-tiroxina in pazienti anziani e cardiopatici

Nei pazienti anziani (> 70 anni) e/o cardiopatici è consigliabile iniziare sempre con basse dosi di L-tiroxina (ad es. 25 mcg/die), incrementandole progressivamente e lentamente di 12,5-25 mcg ogni 4/6 settimane, fino al raggiungimento del compenso metabolico.

Formulazioni disponibili e meccanismo di assorbimento

Sono attualmente disponibili differenti formulazioni orali di L-tiroxina in:

1. compresse;
2. forma liquida;
3. capsule molli (softgel).

Le differenti formulazioni si diversificano per il meccanismo di assorbimento che prevede, nel caso delle:

- compresse orali, una prima fase (dissoluzione), in cui il principio attivo viene portato in soluzione divenendo quindi disponibile per la seconda fase (permeazione), in cui avviene il passaggio da lume enterico al circolo sistemico;
- formulazioni orali in soluzione, la fase di dissoluzione è assente, mentre è presente solo quella di permeazione, il che determina alcuni vantaggi, quali quello di ridurre il tempo fra l'assunzione del farmaco e quella del cibo, nonché un maggiore assorbimento del farmaco stesso;
- capsule molli, un percorso intermedio. Essendo il principio attivo già in soluzione omogenea, il suo assorbimento, legato solo alla fase di disgregazione della capsula, è pressoché immediato e indipendente dalle variazioni del pH gastrico. Contenendo, inoltre, come componenti aggiuntivi solo glicerolo e gelatina, comportano minori rischi di reazioni sfavorevoli per pazienti ipersensibili e/o intolleranti;

La fase di dissoluzione (necessaria per l'as-

sorbimento delle compresse orali) e il ritorno alla forma nativa è influenzato dal passaggio in un ambiente fortemente acido, che caratterizza l'ambiente gastrico, rendendo pertanto tale passaggio significativo nella valutazione della farmacocinetica e della biodisponibilità del farmaco. Numerosi fattori o condizioni patologiche possono interferire con la normale secrezione acida dello stomaco, determinando una possibile alterazione del meccanismo di assorbimento della L-tiroxina (soprattutto in compresse). Fra questi i più comuni sono la somministrazione di alcuni farmaci (come ad es. gli inibitori di pompa protonica, i supplementi di calcio, le fibre, ecc.), l'infezione da *Helicobacter pylori*, la gastrite cronica atrofica, la celiachia, l'intolleranza al lattosio (Tab. XII). Si consideri anche che alcune formulazioni in commercio di L-tiroxina possono contenere lattosio. In questo caso, esiste una rara possibilità che il paziente possa avere manifestazioni di disagio intestinale.

Modalità di assunzione

La modalità di assunzione dipende pertanto dal tipo di formulazione di L-tiroxina utilizzata (Tab. XIII).

Le compresse di L-tiroxina dovrebbero essere assunte al mattino, a digiuno, almeno 30-60 minuti prima della colazione (non solo, ma anche di un semplice caffè); qualora fosse difficile o impossibile, l'assunzione del farmaco dopo 3-4 ore dall'ultimo pasto rappresenta un'alternativa accettabile.

Anche le formulazioni liquide e in capsule molli di L-tiroxina vanno assunte a digiuno, ma non presentando necessità di dissoluzione, possono essere distanziate dall'assunzione di cibo (ad es. la colazione, un caffè, ecc.) da tempi molto più brevi.

È, invece, opportuno che la mattina in cui viene effettuato un prelievo di sangue finalizzato alla verifica dell'efficacia terapeutica, la L-

tiroxina non venga assunta prima ma dopo il prelievo stesso, in quanto l'assunzione del farmaco può determinare un modesto aumento (10-20%) dei livelli di FT4, il cui picco si verifica, normalmente, dopo 3-4 ore.

Valutazioni da fare prima di iniziare il trattamento

In accordo con i principi della metodologia clinica, ci sono alcuni aspetti che debbono essere considerati prima di iniziare la terapia. Essi sono coerenti a tre principi:

1. la diagnosi deve essere inserita nel contesto del "paziente", inteso come unica entità biologica e non deve rappresentare solo un numero nel contesto di una somma di differenti diagnosi;
2. è il "paziente", nella sua integrità, che deve essere curato, e non la patologia specifica in questione (in questo caso l'ipotiroidismo);
3. la pianificazione della terapia deve considerare aspetti quali: la potenziale efficacia, i fattori che potrebbero ridimensionare o annullare tale efficacia; gli eventuali effetti collaterali.

Abbiamo menzionato prima la necessità di inquadrare l'ipotiroidismo dovuto a una tiroidite cronica autoimmune in un contesto più ampio, quello delle cosiddette "poliendocrinopatie autoimmuni". L'associazione fra patologie autoimmuni è relativamente frequente e l'ipotiroidismo autoimmune rappresenta sicuramente la patologia autoimmune più frequente. Esiste un'ampia e aggiornata letteratura in merito, alla quale si può fare riferimento per un approfondimento. La Tabella VII a pag. 22 riassume le possibili combinazioni di patologie autoimmuni che definiscono il cosiddetto "Tipo III" delle poliendocrinopatie autoimmuni.

In un paragrafo precedente si è fatto cenno alle più comuni patologie gastrointestinali potenzialmente associate all'ipotiroidismo. È

TABELLA XII.

Farmaci e condizioni che hanno impatto sulla terapia con tiroxina.

Interferenza con assorbimento dell'L-tiroxina	<i>Farmaci:</i> colestiramina, colestipolo; sucralfato; resine a scambio ionico; bifosfonati; inibitori di pompa protonica; raloxifene; multivitaminici; ferro solfato; calcio carbonato, citrato, acetato; orlistat; ciprofloxacina; ranitidina	<i>Sindromi da malassorbimento:</i> celiachia; gastrite cronica atrofica; cirrosi, bypass digiuno-ileale; infezione <i>H. pylori</i> ; intestino corto; contaminazione del tenue <i>Alimentazione:</i> ingestione concomitante col pasto; succhi di frutta; caffè, papaia, fibre, soia, tisane, ecc.
Alterazione della produzione e secrezione di ormoni tiroidei		
A. Uptake iodio	<i>Farmaci:</i> Iodio, amiodarone, etiomidate, mezzi di contrasto iodati, perclorato, disinfettanti iodati	
B. Produzione ormonale	<i>Farmaci:</i> iodio, amodarone, tionamidi, mezzi di contrasto iodato, sulfoniluree, etionamide	
C. Secrezione ormonale	<i>Farmaci:</i> litio, Iodio, amiodarone	
D. Tiroiditi indotte da farmaci	<i>Farmaci:</i> amiodarone, Interferone, antiangiogenetici, litio, alemtuzumab; terapia anti retro virale, ecc.	
Alterazione della secrezione del TSH		
A. TSH ridotto	<i>Farmaci:</i> bexarotene; dopamina; bromocriptina; cabergolina; corticosteroidi; ormoni tiroidei; analoghi somatostatina; metformina; oppiacei, ecc.	
B. TSH aumentato	<i>Farmaci:</i> metoclopramide; anfetamine; ritonavir	
C. Ipofisiti	<i>Farmaci:</i> ipilimumab	
Aumentata clearance ormoni tiroidei	<i>Farmaci:</i> fenobarbital, primidone, fenitoina; carbamazepina, rifampicina, GH (Growth Hormone, ormone della crescita), sertralina, quetiapina, ecc.	
Alterazioni del metabolismo periferico	<i>Farmaci:</i> corticosteroidi, propilpiouracile, B-bloccanti, mezzi di contrasto iodati, clomipramina	
Alterazioni delle proteine di trasporto		
A. Aumento TBG	<i>Farmaci:</i> estrogeni, eroina, metadone, mitotane, 5-fluorouracile, SERMs (<i>selective estrogen-receptor modulator</i>); ad es. tamoxifene, raloxifene)	<i>Altre condizioni:</i> gravidanza, stato neonatale, epatiti, porfiria
B. Riduzione TBG	<i>Farmaci:</i> androgeni, anabolizzanti, corticosteroidi, acido nicotinico	<i>Altre condizioni:</i> insufficienza epatica, malattie sistemiche, nefrosi
C. Inibitori di legame	<i>Farmaci:</i> salicilati; furosemide, acidi grassi, fenitoina, carbamazepina, eparina	

TABELLA XIII.

Principali raccomandazioni nelle modalità di assunzione della L-tiroxina in base alle differenti formulazioni disponibili.

L-tiroxina compresse	L-tiroxina soluzione/capsule molli
Assunzione al mattino a digiuno (anche per il caffè) per almeno 30-60 minuti	Assunzione al mattino a digiuno, ma non presentando necessità di dissoluzione, possono essere distanziate dall'assunzione di cibo (ad es. la colazione, un caffè, ecc.) da tempi molto più brevi
No assunzione contemporanea di PPI, supplementi calcio, ferro, raloxifene, bisfosfonati, colestiramina ecc.	Possibile assunzione in contemporanea con altri farmaci (anche PPI)
Possibile assunzione durante la giornata se 3 ore di digiuno prima e 1 ora di digiuno dopo	Possibile assunzione durante la giornata se 2 ore di digiuno prima
Attenzione a patologie gastro-intestinali come gastrite cronica atrofica, celiachia, infezione <i>H. pylori</i>	Probabile miglior assorbimento in caso di gastrite cronica atrofica, celiachia, infezione da <i>H. pylori</i>

quindi necessario escludere un'eventuale patologia gastro-intestinale nei soggetti con ipotiroidismo, soprattutto in presenza di sintomatologia dispeptica, che va sempre investigata durante la visita medica. Per ciò che concerne la terapia, tutto questo permette di identificare precocemente un potenziale malassorbimento della L-tiroxina. È anche importante verificare la presenza di eventuali farmaci che possano interferire non solo con l'assorbimento della L-tiroxina, ma anche con il suo trasporto ematico (per interazione con il legame alle proteine) e con la sua azione a livelli tissutale e cellulare. Tali valutazioni si rendono necessarie in quanto la presenza di queste condizioni può compromettere l'efficacia clinica del trattamento e comportare problemi di sicurezza dello stesso, soprattutto in alcune categorie di pazienti cosiddetti "fragili".

Gli obiettivi della terapia

In presenza di un ipotiroidismo primario, l'obiettivo terapeutico è, oltre al miglioramento dei possibili segni e sintomi, quello di raggiungere un buon controllo dei parametri biochimici e, cioè, mantenere livelli di TSH

serico adeguati all'età, al sesso e all'eventuale presenza di altre patologie; tali obiettivi possono essere schematizzati, ai fini della pratica clinica, come di seguito illustrato (Tab. XIV):

- nelle giovani donne in età fertile un utile riferimento è quello di mantenere livelli di TSH tra 0,5-2,5 $\mu\text{UI/mL}$, tale target è in parte condizionato dalla possibilità di gravidanza, infatti nei giovani maschi non vi sono sufficienti evidenze che lo stesso target vada raggiunto;
- in corso di gravidanza i livelli di riferimento del TSH e dell' fT_4 debbono essere coerenti con i riferimenti della fisiologia durante le varie fasi della gravidanza stessa (Fig. 5) e, pertanto, è necessario aggiustare le dosi della L-tiroxina coerentemente, almeno ogni trimestre. Nelle donne gravide va anche valutata l'opportunità di un'integrazione iodica, secondo le raccomandazioni internazionali (che, peraltro, sono state recentemente modificate). Per il MMG è necessaria l'interazione con il ginecologo e/o l'endocrinologo;
- nei soggetti giovani/adulti maschi e nelle

TABELLA XIV.

Target biochimico di adeguatezza della terapia con L-tiroxina nelle principali categorie di pazienti con ipotiroidismo primario.

Categoria	Obiettivo
Giovani donne in età fertile e/o alla ricerca di gravidanza	TSH 0,5-2,5 $\mu\text{UI/mL}$
Maschi giovani-adulti, femmine in menopausa di età < 70 aa	TSH 1-4 $\mu\text{UI/mL}$
Maschi e femmine > 70 aa	TSH 2-5 $\mu\text{UI/mL}$

femmine (dopo la menopausa) < 70 anni l'obiettivo terapeutico è mantenere il TSH fra 1 e 4 $\mu\text{UI/mL}$;

- nei pazienti anziani > 70 anni l'obiettivo deve essere molto più "prudente" (2-5 $\mu\text{UI/mL}$), come è stato detto precedentemente. La sensibilità "cardiaca" alla L-tiroxina in questa fascia di età è molto variabile e spesso imprevedibile. Possibili complicanze cardiologiche sono aritmie (in particolare fibrillazione atriale) e sintomi/segni di ischemia o scompenso cardiaco;
- nei pazienti con patologie di salute mentale gli obiettivi sono identici a quelli della popolazione generale. È indicata la valutazione da parte di uno psichiatra se la gravità dei sintomi del paziente non possono essere giustificati dall'entità delle alterazioni ormonali riscontrate o se la condizione clinica psichiatrica potrebbe compromettere la corretta assunzione della terapia sostitutiva con levotiroxina;
- non vi è sufficiente evidenza clinica che il raggiungere valori di TSH normali-bassi o alti valori di T3 nei pazienti ipotiroidici affetti da obesità, dislipidemia e depressione apportino dei benefici alle comorbidità.

N.B.: anche se non rientra negli obiettivi di questo testo si ricorda che in caso di trattamento per carcinoma differenziato (papillare e follicolare) della tiroide l'obiettivo terapeutico è

diverso e cioè mantenere il TSH al di sotto di 0,1 $\mu\text{UI/mL}$ e fT4 nell'intervallo di norma.

Effetti del sovradosaggio da L-tiroxina

Si ricorda che un'eventuale sovradosaggio, anche se "modesto", della terapia in alcune categorie di pazienti, può comportare l'insorgenza di complicanze e/o comorbidità sia nel breve che nel lungo termine. Tra queste abbiamo già menzionato le complicanze cardiologiche (soprattutto aritmiche nei soggetti anziani), ma occorre anche ricordare l'incremento della perdita di massa ossea e il conseguente aumento del rischio di frattura nel lungo termine. Nella popolazione femminile in menopausa infatti i valori del TSH, in corso di terapia sostitutiva con L-tiroxina, non dovrebbero essere mantenuti al di sotto di 1 $\mu\text{UI/mL}$. È possibile anche determinare un deterioramento delle capacità cognitive che si manifesta soprattutto nei soggetti anziani.

Terapia con L-tiroxina e risoluzione dei sintomi clinici di ipotiroidismo

Per quanto riguarda il miglioramento dei sintomi clinici, va sottolineato che una certa quota di pazienti in trattamento con L-tiroxina, nonostante il raggiungimento di un target biochimico adeguato, non è soddisfatto della propria qualità di vita e continua a lamentare

una serie di sintomi, quali tendenza all'aumento di peso, sensazione di ridotta performance fisica, modificazioni del tono dell'umore, facile affaticamento. In questi casi, se il sospetto diagnostico è fondato, è opportuno richiedere un'eventuale consulenza specialistica. In ogni modo, va sempre ricordato che, spesso, i

sintomi potrebbero essere riferiti ad altre condizioni morbose, delle quali è già stato detto precedentemente. Questo modo di procedere dovrebbe far parte del metodo al quale ogni medico, generalista o specialista, dovrebbe comunque attenersi, per svolgere al meglio la sua già "delicata" professione.

CAPITOLO 7

Il follow-up del paziente ipotiroideo in Medicina Generale

A. Follow-up nei pazienti già in terapia con levotiroxina (ipotiroidismo manifesto o subclinico)

Regole generali

Nei pazienti con ipotiroidismo (manifesto o subclinico) già in terapia sostitutiva deve essere predisposto un follow-up *ad vitam* che consenta di formulare un giudizio sulla risposta clinica, sulla compliance del paziente nell'assunzione dei farmaci prescritti, in modo da poter eventualmente correggere i dosaggi del trattamento sostitutivo.

Come descritto nel capitolo precedente il paziente va monitorato ogni 2-4 mesi (e minimo dopo 2 mesi dopo un eventuale cambio posologico) durante il periodo della titolazione. Dopodiché si ricontra una seconda volta dopo 2-4 mesi dal raggiungimento del target terapeutico.

Successivamente i pazienti andrebbero controllati ogni 3-4 mesi circa, fino a che non si è sicuri che si sia raggiunta una stabilità del target terapeutico. Si ricorda che, all'inizio della terapia o dopo un eventuale cambio della posologia della levotiroxina, il periodo minimo per raggiungere una concentrazione stabile è di due mesi e la valutazione della funzione tiroidea non dovrebbe pertanto essere richiesta prima di questo periodo (evidenza di grado IIb-raccomandazione di livello B).

I pazienti stabilizzati dovrebbero, quindi, avere un controllo degli esami annuale (evidenza di grado III; raccomandazione di livello B). Il controllo può essere programmato anche ogni 6 mesi sulla base di specifiche condizioni cliniche per le quali si teme o si sospetti una possi-

bile instabilità dei livelli ormonali (ad es. assunzione di farmaci interferenti, enteropatie, ecc.). Qualunque sia la periodicità stabilita, i controlli possono essere anticipati in qualsiasi momento in caso di anomalie cliniche (ad es. modificazioni importanti del peso corporeo) oppure in caso di eventi che possono modificare le dosi richieste della terapia (ad es. gravidanza, trattamenti concomitanti con altri farmaci, come l'amiodarone o altri interferenti con l'assorbimento della tiroxina quali gli ormoni sessuali, gli inibitori di pompa protonica, il carbonato di calcio ecc. (vedi cap. 6). Si ricorda (vedi cap. 6) che in caso di assunzione prolungata di farmaci interferenti con l'assorbimento della tiroxina è possibile evitare follow-up stretti utilizzando la levotiroxina in forma liquida o in capsule molli.

Nel follow-up del paziente ipotiroideo può essere sufficiente la misurazione del TSH-reflex tranne che nei soggetti con ipotiroidismo secondario-terziario, nelle donne in gravidanza, nei pazienti trattati con farmaci (in particolare antidepressivi e antipsicotici) o affetti da patologie gastrointestinali autoimmuni e, infine, nei pazienti che seguono un'alimentazione restrittiva e che presentano più o meno evidenti disturbi del comportamento alimentare, nei quali è consigliabile eseguire il dosaggio del TSH e dell'fT4.

Può essere evitata la ricerca degli anticorpi anti-tireoperossidasi (TPO) o anti-tireoglobulina (Tg) che non forniscono indicazioni pratiche ai fini delle scelte terapeutiche, ma hanno solo un rilievo etiologico riguardo una possibile patogenesi autoimmune della malattia.

Durante il controllo periodico dei livelli ormonali una raccomandazione importante per il paziente è di non interrompere la terapia in

occasione del prelievo (che deve avvenire a digiuno), mentre egli deve assumere la terapia della giornata, solo a prelievo eseguito, per possibili interferenze coi risultati (falsa ipertiroidinemia). Infatti l'assunzione della dose terapeutica di levotiroxina, induce per oltre un'ora livelli di ormoni tiroidei spesso oltre il limite della norma ¹⁵.

Obiettivi del trattamento e del follow-up da parte del MMG

Gli obiettivi del trattamento e del follow-up cui deve tendere l'azione e il controllo del MMG sono:

- risolvere i sintomi e i segni di ipotiroidismo;
- ottenere la normalizzazione dei livelli ormonali;
- evitare over-treatment (iatrogena thyrotoxicosis), soprattutto negli anziani.

Bisogna considerare che la mancanza di specificità dei sintomi di ipotiroidismo e di segni e, in particolare in caso di malattie autoimmuni della tiroide, il lento sviluppo dello stato patologico, rende difficile la valutazione dell'adeguatezza della terapia sostitutiva su una base puramente clinica. Uno studio randomizzato controllato (RCT) ha dimostrato che i pazienti sono in grado di rilevare le differenze nei sintomi associati con ipotiroidismo quando la dose L-tiroxina viene modificata di circa il 20% ¹⁶.

Monitoraggio dell'ipotiroidismo primario in terapia sostitutiva ¹⁵

Test di monitoraggio: TSH reflex. È necessario richiedere TSH e fT4 solo in situazioni particolari, come ad esempio nell'ipotiroidismo franco o in caso di gravidanza (vedi anche il successivo paragrafo C).

Obiettivo: mantenere il TSH entro valori normali (in genere tra 0,5 e 4,0 μ UI/mL). Tuttavia il target terapeutico deve essere adattato all'età del paziente e alla specifica situazione clinica (vedi cap. 6). Per esempio, nell'anzi-

no il target può essere meno stringente, tra 2 e 5 μ UI/mL (vedi cap. 6).

Si ricorda invece che non vi è sufficiente evidenza clinica per raggiungere valori di TSH normali-bassi nei pazienti ipotiroidici affetti da obesità, dislipidemia e depressione poiché ciò non apporta dei benefici alle comorbidità ¹⁷.

Il raggiungimento di livelli troppo bassi di TSH espone a effetti collaterali da sovradosaggio.

Il riscontro di un TSH normale è sufficiente per potere ritenere adeguata la dose della terapia sostitutiva, indipendentemente dai livelli di ormoni liberi o totali che potrebbero portare a conclusioni erranee o decisioni terapeutiche rischiose. Frequentemente, nei pazienti in terapia sostitutiva con L-tiroxina, si trovano infatti livelli leggermente ridotti di fT3, se rapportati agli intervalli della norma per gli individui sani: porsi come obiettivo la normalizzazione di questo parametro espone perciò al rischio di sovradosaggio.

Ipotiroidismo centrale in terapia sostitutiva

Test di laboratorio da richiedere: fT3, fT4.

Obiettivo: mantenere fT3 e fT4 a valori normali (range medio-alto della norma); il TSH in questo caso non è affidabile perché non risente della terapia.

Carcinoma differenziato (papillare e follicolare) della tiroide in trattamento sostitutivo

Esami da richiedere: TSH e fT4.

Obiettivo: mantenere il TSH al di sotto di 0,1 μ UI/mL e fT4 nell'intervallo di norma.

B. Follow-up dell'ipotiroidismo subclinico non in terapia sostitutiva

Anche nei pazienti con ipotiroidismo subclinico non in terapia deve essere previsto un follow-up a lungo termine con controlli del TSH reflex.

I pazienti con ipotiroidismo subclinico che han-

no positività degli Ab anti-perossidasi dovrebbero avere un controllo annuale del TSH reflex. I pazienti Ab anti-perossidasi negativi possono essere controllati ogni 3 anni (livello della prova IV-Raccomandazione di livello C).

Si ricorda che i livelli decisionali per iniziare il trattamento sostitutivo nell'ipotiroidismo subclinico sono:

- 1 trattamento indicato in caso di:
 - a gravidanza;
 - b pianificazione di una gravidanza;
- 2 trattamento possibile in caso di:
 - a iperlipidemia;
 - b sintomatologia suggestiva di ipotiroidismo;
 - c presenza di ulteriori fattori di rischio CV;
 - d iperplasia tiroidea semplice o nodulare;
 - e anti-TPO elevati in soggetti giovani.

C. Follow-up nelle donne in gravidanza (con o senza terapia sostitutiva)

Durante la gravidanza, con l'aumento dell'hCG, fino alla 12° settimana si riscontra nel

20% delle donne un lieve aumento di fT4 (che rimane nel range di norma) con un abbassamento del TSH (che tende verso i limiti inferiori di norma o talora può essere soppresso). Tale effetto è transitorio.

Le donne in gravidanza con anticorpi anti-TPO e normale funzione tiroidea che non assumono terapia ormonale sostitutiva devono essere controllate ogni 2 mesi mediante determinazione di TSH e fT4 in quanto possono andare incontro a ipotiroidismo (anche se in genere con il progredire della gravidanza gli autoanticorpi anti-TPO calano e il TSH si mantiene nella norma).

Le donne in terapia con L-tiroxina, in gravidanza, devono controllare la funzione tiroidea ogni 2 mesi e in generale è necessario aumentare la terapia per mantenere il TSH a valori normali.

Dopo il parto devono essere controllati TSH ed eventualmente fT4 a 3, 6, 12 mesi perché vi è il rischio di sviluppare la tiroidite postpartum.

TABELLA XV.

Motivi di invio allo specialista del paziente con ipotiroidismo (da Garber et al., 2012, mod.)¹⁸.

- Età pediatrica
- Difficoltà a mantenere uno stato di eutiroidismo
- Gravidanza
- Donne che stanno pianificando una gravidanza
- Malattie cardiache
- Presenza di gozzo, noduli, o altre alterazioni strutturali della ghiandola tiroide
- Malattie dell'ipofisi e/o altre endocrinopatie
- Contraddizione o difficoltà interpretative nel risultato degli esami (tra TSH e fT4)
- Resistenza al trattamento sostitutivo
- Cause inusuali di ipotiroidismo (secondario, terziario, iatrogeno, periferico, alterazione delle proteine di trasporto)
- Ipotiroidismi transitori (ad es. tiroidite sub acuta)
- In caso di terapia con farmaci (amiodarone, antipsicotici, antidepressivi, ecc.)

TABELLA XVI.

Modalità prescrittive nelle diverse situazioni cliniche relative all'ipotiroidismo degli ormoni tiroidei e degli anticorpi (la presenza del trattino, indica che la prescrizione è indifferente e/o poco indicata).

	TSH reflex	TSH	fT4	fT3	Anticorpi anti TPO/Tg
Screening	Si	No	No	No	No
Sospetto diagnostico	No	Si	Si	Si	No Si, solo se sospetta forma autoimmune
Gravidanza	No	Si	Si	-	No Si, solo se sospetta forma autoimmune
Follow-up standard nell'ipotiroidismo subclinico non in terapia sostitutiva	Si	No	No	No	No
Follow-up "standard" (vedi dopo) dell'ipotiroidismo in terapia sostitutiva	Si	-	-	-	No
Follow-up della terapia sostitutiva in popolazioni speciali* vedi nota	No	Si	Si	No	No
Follow-up nell'ipotiroidismo centrale	No	No	Si	Si	No
Follow-up nell'ipotiroidismo in terapia sostitutiva nel Ca papillare/follicolare	No	Si	Si	-	No

* Ipotiroidismo secondario-terziario, donne in gravidanza, pazienti trattati con alcuni farmaci quali antidepressivi e antipsicotici, pazienti affetti da patologie gastrointestinali autoimmuni, pazienti che seguono un'alimentazione restrittiva e che presentano più o meno evidenti disturbi del comportamento alimentare.

D. Quando inviare il paziente ipotiroideo in follow-up allo specialista

I motivi sono elencati nella Tabella XV, e valgono sia per l'ipotiroidismo manifesto che subclinico.

E. Tireotossicosi factitia

N.B.: nei soggetti in trattamento con levotiroxina sorvegliare il "consumo" del farmaco per impedire un'assunzione eccessiva del farmaco stesso e/o per evidenziare/evitare usi impropri dello stesso da parte di terzi (es. per: disordini mestruali e/o infertilità, depressione, obesità).

Il quadro clinico della tireotossicosi factitia si presenta con:

- ormoni tiroidei francamente elevati;
- test standard della captazione del radioiodio (RAIU) < 1%;
- Tg bassa o indosabile;
- quadro ecografico non codificato.

È comunque sempre necessario l'invio all'endocrinologo per la definizione diagnostica.

Per concludere nella Tabella XVI si descrivono in modo schematico le modalità prescrittive nelle diverse situazioni cliniche relative all'ipotiroidismo degli ormoni tiroidei e degli anticorpi.

Il ruolo del microbiota intestinale e di *H. pylori* nell'assorbimento della levotiroxina

Antonio Gasbarrini, Gianluca Ianiro

Levotiroxina e suo assorbimento in condizioni fisiologiche

Per levotiroxina si intende l'isomero levogiro della tiroxina (T4). Esso è un derivato sintetico indistinguibile da quello presente in natura. L'indicazione massima della levotiroxina è rappresentata dal deficit dell'ormone prodotto naturalmente dall'organismo, come avviene in caso di ipotiroidismo primario (a partenza tiroidea), ipotiroidismo secondario (a partenza ipofisaria) e terziario (a partenza ipotalamica). La levotiroxina trova altresì indicazione nella terapia del gozzo eutiroideo e del gozzo multinodulare, oppure nelle condizioni di carenza ormonale postchirurgica o post-terapia radiometabolica (in pazienti affetti da patologie neoplastiche tiroidee).

La levotiroxina viene assorbita in larga parte nel piccolo intestino, e in misura molto ridotta nello stomaco; Ciò nonostante, il pH gastrico rappresenta uno dei parametri che ne influenzano di più l'assorbimento, dal momento che da ciò dipende lo stato di ionizzazione della tiroxina sodica e il grado di dissoluzione della preparazione farmaceutica.

Il ruolo del microbiota intestinale e di *H. pylori* nell'assorbimento della levotiroxina

L'assorbimento della levotiroxina è strettamente influenzato dallo stato di salute della barriera intestinale, tanto che numerose malattie dell'apparato digerente sono in grado di alterarlo. La barriera intestinale rappresenta un'unità funzionale che da un lato permette l'assorbimento dei nutrienti all'interno

dell'organismo, ma dall'altro ostacola il passaggio dei tossici all'interno dello stesso. La barriera intestinale è costituita da una serie di elementi, tutti in stretto rapporto tra loro, che sono: lo strato mucoso, lo strato epiteliale, l'immunità innata e acquisita, il sistema endocrino e quello neuroenterico, il sistema vascolare e linfatico, gli enzimi digestivi, e il microbiota intestinale. Il corpo umano alla nascita è completamente sterile, ma già al momento del parto viene a contatto con il microbiota fecale, vaginale e cutaneo della madre. L'interazione con le varie popolazioni microbiche fa sì che il bambino, in un periodo variabile tra i 6 e i 36 mesi (in base alla durata dello svezzamento), sviluppi un "microbiota di base" (cosiddetto *core microbiota*) che colonizza il suo apparato intestinale, genito-urinario e respiratorio. Questo *core microbiota*, che comprende specie mutualistiche batteriche, fungine e virali, accompagna l'essere umano per tutta la vita. L'organismo inoltre è continuamente a contatto con un microbiota variabile, collegato alle abitudini di vita, al luogo di nascita, all'alimentazione e ad altre variabili individuali. Le comunità batteriche del microbiota intestinale hanno una biomassa totale di circa 1 kg, e sono costituite da numerosissime specie (circa 15.000). Ogni individuo ha però un *pool* di specie batteriche dominanti (il cosiddetto enterotipo). Tra le condizioni che influenzano lo sviluppo di un determinato enterotipo vi sono l'alimentazione e le caratteristiche genetiche dell'individuo. Le differenze di enterotipo hanno svariate conseguenze per gli individui, in particolare dal punto di vista metabolico, in quanto i diversi enterotipi possono avere diverse capacità di metabolizzare alimenti quali i carboidrati complessi. Una conseguenza di questo fenomeno è che la farmacocinetica dei farmaci potrà essere differente in base al

differente enterotipo. Microbiota e barriera intestinale interagiscono infatti nel regolare l'assorbimento di tutte le sostanze assunte per via orale, compresi i farmaci e, quindi, anche la levotiroxina.

Se la composizione del microbiota intestinale viene modificata (come nel corso di malattie o di terapie con antibiotici o inibitori di pompa protonica), si arriva alla cosiddetta "disbiosi intestinale".

Uno stato di disbiosi è stato riscontrato in specifiche patologie gastrointestinali, che possono pertanto inficiare l'assorbimento della levotiroxina.

Ad esempio, la sindrome da *overgrowth* batterico dell'intestino tenue (SIBO, *small intestinal bacterial overgrowth*) è stata associata a ridotti livelli sierici di tiroxina, sebbene l'eradicazione della SIBO non abbia influenzato i livelli ormonali di T3 e T4. Altre patologie nella cui patogenesi è stato riconosciuto all'alterazione di gut microbiota un ruolo fondamentale, e che possono portare a malassorbimento di levotiroxina, sono rappresentate dal morbo di Crohn, dalla malattia celiaca, dalle infezioni gastrointestinali e altre ancora.

In particolare, anche l'*H. pylori* va considerato tra i patogeni che entrano in contatto con il gut microbiota dell'ospite, diventandone parte. Esso può alterare l'assorbimento della levotiroxina in diversi modi. Innanzitutto, *H. pylori*, può ridurre in maniera diretta la biodisponibilità della levotiroxina secondo due processi, che vedono come risultato finale l'innalzamento del pH gastrico: prima di tutto, *H. pylori* produce ureasi, che neutralizza l'acidità gastrica; a lungo termine, poi, *H. pylori* porta allo sviluppo della gastrite cronica atrofica, con conseguente riduzione della secrezione acida gastrica.

Inoltre, esistono altri meccanismi "indiretti" per mezzo dei quali *H. pylori* può portare a un malassorbimento di levotiroxina. In primis, specie nelle fasi iniziali dell'infezione, in cui lo stimolo

flogistico dato da *H. pylori* provoca l'ipersecrezione acida gastrica, il paziente può assumere una serie di farmaci che agiscono sul pH gastrico, influenzando di conseguenza l'assorbimento di levotiroxina.

In particolare, gli inibitori di pompa protonica, abbattendo la secrezione acida gastrica, lo riducono. In un gruppo di pazienti con gozzo multinodulare e malattia da reflusso gastroesofageo in terapia concomitante con levotiroxina e inibitori di pompa protonica è stato riscontrato un aumento significativo dei livelli di TSH, che ha reso necessario un aumento del 37% della terapia ormonale per la normalizzazione degli stessi.

Gli antiacidi a base di alluminio, possono limitare la biodisponibilità della levotiroxina sia alterandone l'assorbimento, sia formando dei complessi con la molecola stessa.

Infine, la terapia eradicante di *H. pylori* prevede l'utilizzo di importanti dosi di antibiotici, che possono provocare un'alterazione del microbiota intestinale, con conseguente disbiosi, e di qui un malassorbimento di levotiroxina.

Nuove strategie terapeutiche nelle condizioni di alterato assorbimento di levotiroxina: ruolo di differenti formulazioni farmacologiche (liquida e softgel)

Diversi fattori possono alterare l'assorbimento della levotiroxina, come trattato sopra. Un nuovo approccio terapeutico, al tempo stesso semplice ed efficace, a tale problematica è rappresentato dallo sviluppo di formulazioni orali di levotiroxina differenti da quella solida: la formulazione liquida e la formulazione in *soft gel*.

Riguardo alla formulazione orale liquida di levotiroxina, essa ha dimostrato una maggiore biodisponibilità rispetto alla formulazione solida in compresse. Inoltre, in uno studio su soggetti umani pediatrici, la formulazione liquida ha confermato tali risultati preliminari. Peraltro, una

formulazione liquida di levotiroxina non necessiterebbe della fase di dissoluzione (che ritarda l'assorbimento intestinale del farmaco) a cui vanno incontro le compresse, pertanto risulterebbe meno dipendente di queste ultime dal pH gastrico e da condizioni di malassorbimento, come dimostrato da due studi preliminari.

Quella in *softgel* o in capsule molli è una formulazione innovativa di levotiroxina, ideata anch'essa per superare le problematiche legate a condizioni di malassorbimento. Il termine "softgel" è una crasi di "soft gelatine". In generale, le capsule softgel sono state create per convertire in forma solida la formulazione liquida di un farmaco. Esse rappresentano

pertanto il connubio tra la praticità della formulazione solida e le caratteristiche (quali l'assenza della fase di dissoluzione) che rendono la formulazione liquida più efficace rispetto alle compresse da un punto di vista farmacocinetico, di assorbimento e biodisponibilità. La capsula *softgel* consiste di una matrice liquida o semisolida racchiusa all'interno di un guscio esterno gelatinoso.

In conclusione, l'utilizzo di differenti formulazioni farmaceutiche rappresenta una soluzione terapeutica innovativa, efficace e poco costosa nell'approccio al paziente ipotiroideo con problematiche di alterato assorbimento della levotiroxina.

Bibliografia

- ¹ *Rapporto OSMED 2014*. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_gen_set2014_acc.pdf, p. 34.
- ² Medea G. *La gestione dell'ipotiroidismo in Medicina Generale: nuove opportunità terapeutiche per la compliance e il raggiungimento del target terapeutico*. Rivista SIMG 2012;(4):29-33.
- ³ Marulli CF, Benvenega S, Alecci U, et al. *Nuove strategie terapeutiche e gestione dell'ipotiroidismo in Medicina Generale: il problema (... e la soluzione) dell'interferenza dei farmaci sull'assorbimento intestinale della tiroxina*. Rivista SIMG 2013;(1)(Suppl):3-13.
- ⁴ Persani L. *Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges*. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:3068-78.
- ⁵ 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.
- ⁶ Vanderpump MP, Tunbridge WM. *Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism*. Thyroid 2002;12:839-47.
- ⁷ 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*. Clin Endocrinol (Oxf) 1995;43:55-68.
- ⁸ Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, et al. *The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study*. Arch Intern Med 1985;145:1386-8.
- ⁹ Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al., for the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults*. Thyroid 2012;22:1200-35.
- ¹⁰ Gopalan M, Burks J. *Thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy*. eMedicine Journal 2007.
- ¹¹ Wilson GR, Curry RW Jr. *Subclinical thyroid disease*. Am Fam Physician 2005;72:1517-24.
- ¹² Biondi B, Cooper DS. *The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction*. Endocr Rev 2008;29:76-131.
- ¹³ *VIII Report Health Search*. http://healthsearch.it/documenti/Archivio/Report/VIIIReport_2013-2014/index.html.
- ¹⁴ Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. *Maternal and fetal thyroid function*. N Engl J Med 1994;331:1072-8.
- ¹⁵ http://www.snlg-iss.it/lgn_diagnostica_malattie_tiroidee_percorsi.
- ¹⁶ Walsh JP, Ward LC, Burke V, et al. *Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, wellbeing, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2624-30.
- ¹⁷ Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement*. Thyroid 2014;24:1670-751.
- ¹⁸ Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: co-sponsored by American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association*. Endocr Pract 2012;18:988-1028.



Farmaci nella forma migliore