

ISSN 0017-0305



Organo ufficiale
della Società Italiana
di Gerontologia e Geriatria



GIORNALE DI GERONTOLOGIA

GIORNALE DI GERONTOLOGIA, LXI/3, 121-182, 2013

Aggiornamento panoramico su inusuali tipi di cefalea primaria

La Scala di Tinetti nell'assessment delle cadute

Colonizzazione con batteri multiresistenti
in lungodegenza e reparto per acuti

Scompenso cardiaco sistolico e diastolico e disfunzione renale

Studio di correlazione sulla misurazione della densità minerale
ossea con metodica a raggi x o a ultrasuoni

"La palestra della memoria"

Le linee guida e l'anziano iperteso

Appropriatezza in antibioticoteraapia

L'ipotiroidismo nelle persone anziane

Giugno 2013

Volume LXI

Numero 3

*Indexed in Embase, Excerpta Medica Database
and Scopus Elsevier Database*

Periodico bimestrale - POSTE ITALIANE SPA - Spedizione in Abbonamento Postale
D.L. 353/2003 conv. in L.27/02/2004 n°46 art.1, comma 1, DCB PISA - Taxe perçues - Taxa riscossa - Pisa (Italy)
Aut. Trib. di Firenze n. 795 del 29 gennaio 1953



ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO
REVIEW

Sezione di Geriatria Clinica

L'ipotiroidismo nelle persone anziane: importanza di una adeguata terapia sostitutiva ormonale

Hypothyroidism in older persons: importance of an adequate thyroid hormone replacement therapy

L.J. DOMINGUEZ, G. DI BELLA, P. DAMIANI, M. BELVEDERE, M. BARBAGALLO

Cattedra di Geriatria, Università degli Studi di Palermo

The prevalence of disorders of the thyroid gland increases with age, especially in women. Overt thyroid hypofunction in old age may manifest clinically with symptoms and signs similar to the changes that normally accompany aging itself or as disorders of other organs. For this reason, a high index of suspicion is essential to detect hypothyroidism in elderly patients with multiple comorbidities, nutritional abnormalities and/or polypharmacy. The decision to treat overt hypothyroidism is generally straightforward. Conversely, there is still controversy over the decision to treat or not subclinical hypothyroidism. The current recommendation indicates the need to consider treatment on an individual basis, with particular attention to the possible beneficial effect on the quality of life, because there is no sufficient evidence about the need of therapy in all patients with subclinical hypothyroidism. The therapy of choice for hypothyroidism remains oral sodium levothyroxine replacement. However, about one third of patients treated with levothyroxine is under- or over-treated, leading to an increased risk of cardiac arrhythmias, osteoporotic fractures and/or ischemic coronary events. The most common reasons for an unsatisfactory replacement include lack of adherence and altered absorption of the active ingredient due to gastrointestinal pathologies and/or concomitant use of other drugs. In addition, the patient with history of stroke or other types of dysphagia may have difficulty swallowing tablets. Therefore, the availability of an oral solution formulation of sodium levothyroxine represents a valuable opportunity for the proper treatment of hypothyroidism in the older person.

Key words: Thyroid, Hypothyroidism, Subclinical hypothyroidism, Levothyroxine, Goiter, Cognitive decline

INTRODUZIONE

I disturbi della ghiandola tiroidea sono più frequenti negli anziani rispetto ai giovani, soprattutto nelle donne, e sono spesso non diagnosticati^{1,2}. L'invecchiamento si associa a modificazione della funzione tiroidea e degli esami di laboratorio, per cui è fondamentale differenziare le modificazioni fisiologiche legate all'età, l'ipoti-

roidismo subclinico e la malattia conclamata, particolarmente nella difficile decisione se iniziare un trattamento o meno nell'ipotiroidismo subclinico, che ancora oggi è oggetto di controversia. Negli ultimi anni, diversi studi hanno associato la disfunzione subclinica con il declino cognitivo e con un aumento di rischio cardiovascolare, pertanto, è indispensabile identificare i pazienti con un reale rischio che meritano terapia^{3,4}.

■ Arrivato in Redazione il 10/4/2013. Accettato il 23/4/2013.

■ Corrispondenza: Ligia J. Dominguez, Università degli Studi di Palermo, viale F. Scaduto 6/c, 90144 Palermo - Tel. +39 091 6552885 - Fax +39 091 6552952 - E-mail: mario.barbagallo@unipa.it

Tab. I. Sintomi e segni di ipotiroidismo simili alle modificazioni che normalmente accompagnano l'invecchiamento.

Sintomi	Segni
Debolezza	Movimenti e discorso lenti
Intolleranza al freddo	Ritardo nel rilassamento dei riflessi tendinei
Dispnea da sforzo	Bradycardia
Aumento di peso	Xerosi cutanea
Declino cognitivo	Perdita delle sopracciglia
Stipsi	Edema palpebrale
Xerosi cutanea	Macroglossia
Raucedine	Iperensione diastolica
Edema	Versamento pleurico e pericardico
Sordità	Ascite
Mialgie e parestesie	
Depressione	
Artralgie	

La ragione principale per cui l'ipotiroidismo nell'anziano può sfuggire all'attenzione del geriatra è perché la clinica di tale patologia spesso imita le modificazioni caratteristiche dell'invecchiamento o anche malattie di altri organi (Tab. I). Ad esempio, l'ipotiroidismo può indurre o peggiorare le funzioni cognitive e fisiche che sono già diminuite; la stipsi, l'intolleranza al freddo, la secchezza della pelle, l'aumento del peso corporeo, l'anemia e i disturbi del metabolismo lipidico, tutti eventi frequentemente osservati in anziani eutiroidei. È pertanto necessaria un'attenta valutazione clinica e un alto indice di sospetto per identificare l'ipotiroidismo nelle persone anziane, ed è indispensabile, perché esso può avere un impatto significativo sulla qualità della vita, sia per la ipofunzione tiroide stessa, che a causa di un eventuale peggioramento di un'altra malattia o disturbo funzionale. La comorbilità e l'uso di più farmaci possono inoltre mascherare o simulare la presentazione della malattia tiroidea e possono anche modificare l'assorbimento della terapia sostitutiva con levotiroxina. Questo articolo esplora brevemente i cambiamenti della funzionalità tiroidea in età avanzata, la prevalenza e le caratteristiche dell'ipotiroidismo conclamato e di quello subclinico e la terapia sostitutiva con levotiroxina nel paziente anziano.

MODIFICAZIONI DELLA FUNZIONE TIROIDEA LEGATE ALL'ETÀ

Sono state descritte diverse modificazioni della funzionalità tiroidea associate all'invecchiamento, anche se l'interpretazione delle altera-

zioni dei parametri di laboratorio non è facile perché possono contribuire diversi elementi. I fattori confondenti principali includono le malattie croniche non tiroidee ("NTI: non thyroidal illness", sindrome dell'eutiroideo malato), la politerapia (Tab. III) e la maggiore prevalenza di ipotiroidismo subclinico autoimmune. Le modificazioni che persistono dopo aver tenuto conto di questi fattori, secondo alcuni autori, includono una riduzione del TSH e della triiodotironina (T₃) età-dipendente, e un aumento della T₃ invertita (rT₃) con un'apparente concentrazione circolante invariata di tiroxina (T₄) totale e libera. La deiodinazione responsabile della conversione di T₄ in T₃ diminuisce con l'età e sembra essere una spiegazione plausibile della ridotta concentrazione di T₃ e l'aumento della rT₃^{1,5}. La riduzione del TSH età-correlata potrebbe riflettere un parziale ipotiroidismo centrale. Tuttavia, Hollowell et al. hanno riportato un aumento del TSH con l'invecchiamento in una estesa popolazione degli USA⁶. Un fattore confondente che potrebbe contribuire a spiegare questi risultati contrastanti è la diversità dell'assunzione di iodio nelle diverse popolazioni che comporta anche una prevalenza diversa della malattia tiroidea subclinica nelle popolazioni esaminate. Non è stato ancora stabilito se sia possibile che una funzionalità tiroidea alterata possa contribuire al processo stesso dell'invecchiamento. L'elevata prevalenza di NTI tra gli anziani a causa della presenza di multiple malattie croniche e/o malnutrizione è un altro fattore confondente molto rilevante nella valutazione della funzione tiroidea in età avanzata. In uno studio di popolazione, gli anziani con più alto grado di comorbilità avevano valori più bassi di T₃ e più alti di

Tab. II. Diagnosi differenziale dell'elevazione di TSH sierico.

- Ipotiroidismo primario
- Tiroidectomia
- Terapia ablativa con iodio radioattivo
- Radioterapia della testa e collo (i.e. Linfoma di Hodgkin, leucemia, neoplasie intracraniche)
- Malattie infiltrative (i.e. sarcoidosi, amiloidosi, emocromatosi)
- Terapia sostitutiva con ormone tiroideo insufficiente
- NTI in fase di remissione
- Farmaci (i.e., amiodarone, mezzi di contrasti radiologici contenenti iodio, antagonisti dopaminergici) (Vedi tabella 3)
- Adenoma ipofisario TSH-secernente
- Sindrome da resistenza ipofisaria all'ormone tiroideo
- Interferenza con anticorpi eterofili
- Errori di laboratorio

rT3 e quest'ultima si associava con un punteggio funzionale più compromesso indipendentemente dalla presenza di malattia ⁷. Anche l'uso di multipli farmaci, molto frequente nella popolazione anziana, può modificare la funzionalità tiroidea. Alcuni farmaci possono inibire la sintesi e la secrezione, alterare le proteine di trasporto oppure modificare il metabolismo extratiroideo degli ormoni tiroidei (Tab. III). È stata descritta una prevalenza di autoanticorpi tiroidei più elevata nei soggetti di età tra 70-85 anni rispetto ai minori di 50 anni, con prevalenza di autoanticorpi per i centenari simile a quelli dei soggetti giovani ⁸. Altri parametri come la presenza di polimorfismi genetici ⁹ e l'associazione con funzioni cognitive e depressione ¹⁰ sono stati proposti come fattori che possono influenzare i test di funzionalità tiroidea nell'anziano.

PREVALENZA DELL'IPOTIROIDISMO NELLE PERSONE ANZIANE

Negli studi epidemiologici condotti in popolazioni di anziani, la prevalenza di ipotiroidismo varia dal 1 al 20%, le donne sono più frequentemente affette e l'ipotiroidismo subclinico è più frequente di quello clinicamente manifesto ^{3 4 6 11}. L'ipotiroidismo è più frequente nelle aree iodio sufficienti, dove è stato riscontrato in 4-9,5% della popolazione generale ^{2 6 11-13}. La maggiore frequenza dei disturbi subclinici è dovuta alla disponibilità dei metodi ultrasensibili di laboratorio che hanno migliorato la diagnosi precoce della disfunzione tiroidea. L'ipotiroidismo subclinico è 2-4 volte più frequente rispetto all'ipotiroidismo conclamato, ed entrambi sono più frequenti nelle donne anziane. La prevalenza dell'ipotiroidismo aumenta con l'età fino al 20% delle donne e dal 3-16% degli uomini ultrasettantacinquenni in aree con sufficiente apporto di iodio ¹¹. Uno studio più recente condotto in Inghilterra ha mostrato una frequenza bassa di ipotiroidismo conclamato nella comunità (0,4%) mentre l'ipotiroidismo subclinico era presente nel 2,9% della popolazione ¹⁴.

La prevalenza dei disturbi tiroidei è relativamente frequente in anziani ricoverati in ospedale e in residenti in strutture di lungodegenza ¹⁵, anche se i dati disponibili in questi ambienti provengono da un numero limitato di pazienti ¹⁶⁻²¹. Uno studio condotto in Sudafrica ha riportato un TSH anormale nel 15,6% dei residenti, nuovi casi di ipotiroidismo conclamato nell'1% e distur-

bi subclinici nel 6% dei residenti ¹⁶. In Spagna sono stati osservati 3,7% di casi d'ipotiroidismo subclinico e 1,65% di ipotiroidismo conclamato in uno studio ¹⁷ e 7,9% di casi di TSH elevato al momento del ricovero in un altro studio ¹⁸. Negli Stati Uniti in un campione di pazienti in case di riposo è stato osservato l'ipotiroidismo conclamato nello 0,7% degli uomini e nell'1,5% delle donne, mentre è stato riscontrato l'ipotiroidismo subclinico nel 9,7% degli uomini e nel 14,6% delle donne ¹⁹. Anche se lo screening dei pazienti istituzionalizzati e raccomandabile per la corretta identificazione dei casi che possono beneficiarsi di una terapia sostitutiva, la progressione del ipotiroidismo subclinico alla malattia conclamata è stata stimata solo nel 1-5% all'anno dei pazienti dipendendo dalla concentrazione di TSH e della presenza di anticorpi antitiroidei ^{3 4}. In pazienti istituzionalizzati, è importante rivalutare periodicamente la indicazione della terapia sostitutiva come dimostrato in uno studio condotto negli Stati Uniti dove è stata trovata una inadeguata indicazione a tale terapia in molti residenti ²².

IPOTIROIDISMO CONCLAMATO

È caratterizzato dal riscontro di bassi livelli di ormoni tiroidei e aumentati di TSH. Come menzionato sopra, la ipofunzione tiroidea aumenta con l'età, particolarmente dopo i sessant'anni, ed è maggiore nelle donne rispetto agli uomini ^{1 3 23-25}. Diversi farmaci, come l'amiodarone e il litio, possono provocare ipotiroidismo (Tab. III). La causa più frequente di ipotiroidismo in età avanzata è la tiroidite autoimmune, seguita dalla tiroidectomia e dalla terapia con iodio radioattivo per tireotossicosi ^{2 3 26}. I sintomi di ipotiroidismo nell'anziano sono spesso atipici ^{1 2}. Essi comprendono perdita di memoria, letargia, stipsi, intolleranza al freddo, debolezza, insufficienza cardiaca congestizia, depressione e aumento di peso; tutti spesso attribuibili all'invecchiamento o ad altre cause (Tab. I). La mancanza di questi sintomi non esclude la presenza di ipotiroidismo, pertanto, è necessario un alto indice di sospetto per formulare la diagnosi. La presentazione atipica è dovuta ad un esordio più insidioso, al concorso di diverse malattie croniche età-correlate, alla frequente polifarmacoterapia e al fatto che i segni e i sintomi siano ascrivibili al processo d'invecchiamento. Un elevato livello di TSH sierico deve essere confermato e integrato con la misurazione degli ormoni tiroidei ed eventual-

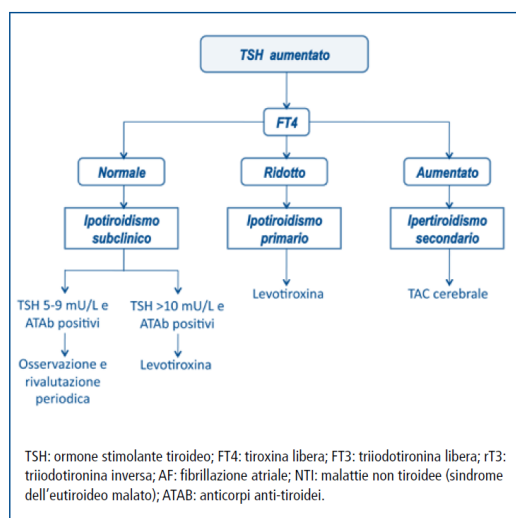


Fig. 1. Algoritmo per la diagnosi di disturbi della tiroide in presenza di un TSH aumentato.

mente con la misurazione degli anticorpi anti-tiroidei (Fig. 1).

Anche se l'ipotiroidismo è comune nelle persone anziane, può non necessariamente essere associato a esiti avversi nei soggetti più anziani. Uno studio ha valutato 558 anziani per identificare l'eventuale ipotiroidismo durante il mese del loro 85° compleanno e sono stati rivalutati 3 anni dopo²⁷. Ogni anno erano valutate le attività della vita quotidiana (ADL), le funzioni cognitive e una scala di depressione. L'ipotiroidismo è stato riscontrato nel 12% dei partecipanti al basale (7% conclamato e 5% subclinico). Nessuno dei pazienti con ipotiroidismo subclinico è progredito a ipotiroidismo conclamato alla rivalutazione dopo 3 anni e non è stata osservata nessuna associazione tra i livelli di TSH di base e la funzione cognitiva, i sintomi depressivi o la disabilità nelle ADL. Tutti questi parametri sono diminuiti nel tempo, ma il declino non era più accelerato in quelli con ipotiroidismo subclinico o conclamato. Viceversa, l'aumento del TSH al basale è stato associato con un più lento declino nelle IADL e con una minore mortalità cardiovascolare nonostante le maggiori concentrazioni di colesterolemia²⁷. Nel 1966, Brain et al. hanno descritto un paziente con tiroidite di Hashimoto e diversi episodi di encefalopatia²⁸. Altri casi sono stati riportati e questa associazione è stata chiamata "encefalo-

patia di Hashimoto"^{29,30}. Tuttavia, la tiroidite autoimmune cronica è raramente associata a gravi manifestazioni neurologiche e questo disturbo non sembra essere causato né dagli anticorpi antitiroidei né dalla disfunzione tiroidea, può invece rappresentare l'associazione di una encefalopatia autoimmune rara con una comune malattia autoimmune tiroidea. Anche se non è frequente, è importante sapere che oltre l'80% dei pazienti risponde alla terapia con corticosteroidi, pertanto è stata rinominata "encefalopatia reattiva a corticosteroidi"³¹. Questa condizione curabile deve essere sospettata di fronte all'associazione di sintomi di ipotiroidismo ed encefalopatia in un paziente anziano.

IPOTIROIDISMO SUBCLINICO

L'attuale disponibilità di test molto sensibili e la valutazione più frequente delle concentrazioni sieriche di TSH hanno portato al frequente riscontro di disturbi tiroidei subclinici, che sono particolarmente frequenti nelle persone anziane^{3,4}. La prevalenza complessiva di ipotiroidismo subclinico è 4-10% nella popolazione generale e fino al 20% nelle donne di età superiore ai 60 anni^{3,4}. La progressione verso l'ipotiroidismo manifesto è stata riportata nel 3 a 20% dei casi, con un rischio maggiore nei pazienti con anticorpi antitiroidei positivi o gozzo, o entrambi, ma in genere non supera l'1-5% l'anno. Di conseguenza, i pazienti con ipotiroidismo subclinico dovrebbero essere seguiti e, dopo una valutazione individualizzata eventualmente trattati (Fig. 1). Questo disturbo è definito come il riscontro di un'elevata concentrazione di TSH sierico a fronte di valori di ormoni tiroidei liberi nella norma. L'identificazione di un TSH superiore a 4,5 mU/L deve essere confermata entro 1 a 3 mesi e ripetuto ogni 6-12 mesi in pazienti asintomatici. Se il valore è confermato, deve essere esclusa la possibilità di pregressa somministrazione di iodio radioattivo o di chirurgia tiroidea; e valutata l'eventuale presenza di gozzo, di familiarità per disfunzioni tiroidee, di lievi segni clinici d'ipotiroidismo e di alterazioni del profilo lipidico. Gli anticorpi antitiroidei possono essere utili per migliorare la prognosi della progressione a ipotiroidismo conclamato ma in genere non cambiano la gestione del paziente. Se nel corso del follow-up il TSH aumenta oltre 10 mU/L, il paziente deve essere trattato con levotiroxina. Se il TSH è compreso tra 4,5 e 10 mU/L, la somministrazione ex

adjuvantibus di levotiroxina può essere considerato su base individuale (Fig. 1). Un'associazione consistente di ipotiroidismo subclinico e problemi cardiovascolari, aumento del colesterolo LDL o di altri problemi presenti nell'ipotiroidismo conclamato (i.e. ipertensione arteriosa, ridotto rilassamento diastolico, disturbi neuropsichiatrici), è ancora oggetto di dibattito^{3 4 32 33}. Ad esempio, studi recenti mostrano una ridotta morbilità e mortalità per malattia ischemica coronarica nei pazienti con ipotiroidismo subclinico trattati

con levotiroxina³². Tuttavia, i pazienti con ictus ischemico e ipotiroidismo subclinico mostrano risultati più favorevoli rispetto a quelli senza ipotiroidismo subclinico³³.

Non c'è ancora consenso sui potenziali benefici e rischi della terapia per l'ipotiroidismo subclinico. Tra i meccanismi proposti per spiegare il possibile beneficio sono state proposte le modificazioni del profilo lipidico, dei parametri della coagulazione e una riduzione della infiammazione cronica. I primi studi clinici e autoptici ave-

Tab. III. Effetti di alcuni farmaci e altre sostanze sugli ormoni tiroidei.

Inibiscono la sintesi e secrezione dell'ormone tiroideo

Inibiscono la captazione di iodio della ghiandola tiroidea: Litio Etionamide	Inibiscono la secrezione degli ormoni tiroidei: Iodio (in grandi dosi) Litio
Alterano la iodinazione della tireoglobulina e il coupling della iodotironina: Tionamidi e tiourilene Sulfonamide Sulfoniluree Salicilamide Resorcinolo Aminoglutetimide Tiocianati Antipirina Ketoconazolo	Meccanismi sconosciuti: Bromofeniramina Fenilbutazone Minerali (calcio, rubidio, cobalto) Interleuchina II Gamma-interferon

Alterano le proteine trasportatrici dell'ormone tiroideo sierico

Aumentano la concentrazione di TBG: Estrogeni Eroina e metadone Clofibrato 5-fluorouracilo Perfenazina	Interferiscono con il legame tra l'ormone tiroideo e TBG e/o TTR (transtiretina): Salicilati Difenilidantoina Furosemide Sulfoniluree Eparina
Riducono la concentrazione di TBG: Androgeni e steroidi anabolizzanti Glucocorticoidi L-asparaginasi Acido nicotinico	Acidi grassi liberi Fenilbutazone Fenclofenac Orfenadrina

Alterano il metabolismo extratiroideo dell'ormone tiroideo

Stimolano la degradazione ormonale o la escrezione fecale: Difenilidantoina Carbamazepina Fenobarbital Colestiramina e colestipolo Soia Rifampicina Solfato Ferroso Idrossido di alluminio Sucralfato Bifenil policlorurati	Inibiscono la conversione di T4 in T3: Propiltiouracile Glucocorticoidi Propranololo Mezzi di contrasto iodati Amiodarone Clomipramina
--	---

segue

continua Tab. III.

Alterano la secrezione di TSH

Riducono la concentrazione sierica di TSH e/o la risposta a TRH:	Aumentano la concentrazione di TSH e/o la risposta a TRH:
Ormoni tiroidei (T4 e T3)	Iodio
Analoghi dell'ormone tiroideo	Litio
Agonisti dopaminergici	Antagonisti dei recettori D2 della dopamina (i.e. metoclopramide, domperidone)
Dopamina	Antagonisti dopaminergici (i.e. benserazide)
L-dopa	Inibitori di L-dopa (clorpromazina, aloperidolo)
Bromocriptina	Cimetidina
Acido fusarico	Clomifene
Piridossina (coenzimi della sintesi di dopamina)	Spirolactone
Altri dopaminergici (i.e. apomorfina, lisuride)	Anfetamine
Antagonisti dopaminergici	
Antagonisti noradrenergici (i.e. fentolamina, tioridazina)	
Antagonisti della serotonina (i.e. metergolina, ciproetidina, metiserghide)	
Agonisti della serotonina (5-idrossitriptofano)	
Glucocorticoidi	
Acido acetilsalicilico	
Ormone della crescita	
Somatostatina	
Octreotide	
Opioidi (i.e. morfina, eroina)	
Clofibrato	
Fenclofenac	

vano suggerito un'associazione tra ipotiroidismo subclinico e malattia coronarica, che è stata poi confermata da alcuni ³²⁻³⁷, ma non da tutti ³⁸⁻⁴¹ gli studi prospettici. Uno studio condotto in Australia ha esaminato la incidenza di malattia coronarica in 2108 soggetti con e senza disfunzione tiroidea subclinica seguiti per 20 anni. Sono stati riportati 21 casi di morte cardiovascolare rispetto ai 9,5 previsti, e 33 eventi coronarici rispetto ai 14,7 attesi tra i pazienti con ipotiroidismo subclinico, risultati che sono rimasti significativi dopo aggiustamento per i maggiori fattori di rischio cardiovascolare ⁴². Alcuni studi hanno mostrato come la terapia con levotiroxina sia stata associata a un miglioramento dei profili lipidici nei pazienti con ipotiroidismo subclinico ^{37 43-48}, ma altri non hanno dimostrato nessun effetto ^{49 50}. In ogni caso, la riduzione degli eventi cardiovascolari rimane da chiarire, anche se una recente rianalisi della coorte di Whickham ha riportato una maggior incidenza di eventi e di mortalità coronarica nei pazienti con ipotiroidismo subclinico con un follow-up di 20 anni ³². Il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico sembra attenuare la morbilità e mortalità coronarica e questo può aiutare a spiegare perché i diversi studi longitudinali, che non sempre tengono conto della presenza di terapia sostitutiva, non sono omoge-

nei. Tuttavia, una risposta definitiva non è ancora disponibile. La decisione di trattare un paziente potrebbe dipendere dalla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, piuttosto che su una soglia di TSH. Anche se la terapia sostitutiva con levotiroxina è di solito sicura con una titolazione e un monitoraggio adeguati, nei grandi anziani (> 85 anni) la sostituzione ormonale tiroidea non sembra essere sempre utile ⁵¹. Sono ancora necessari studi prospettici randomizzati per stabilire definitivamente se il trattamento precoce con levotiroxina sarà di alcun beneficio per diminuire il rischio coronarico in pazienti con ipotiroidismo subclinico e per adesso la raccomandazione è di lasciare la decisione al buon giudizio clinico del medico ³.

È anche oggetto di dibattito il possibile impatto dell'ipotiroidismo subclinico sulle funzioni cognitive, la funzionalità e la sopravvivenza nelle persone anziane. Come menzionato sopra, uno studio condotto in ottantacinquenni seguiti per 3 anni in media, ha mostrato che né il TSH né il T4 sono stati associati alla disabilità, ai sintomi depressivi, o al deficit cognitivo al basale e durante il follow-up ²⁷. In maniera del tutto simile, un recente studio ha mostrato che in persone di 70-79 anni con ipotiroidismo subclinico non si è verificato un aumentato rischio di problemi di mobi-

lità, e quelli con un lieve innalzamento del TSH mostravano un leggero vantaggio funzionale⁵². Uno studio trasversale condotto in Inghilterra tra 5865 pazienti di età superiore ai sessantacinque anni, dei quali 295 pazienti con disfunzione tiroidea subclinica, non ha riportato alcuna associazione di quest'ultima con il declino cognitivo, la depressione e l'ansia, dopo aggiustamento per la presenza di comorbidità e l'uso di farmaci⁵³. Tuttavia, altri studi hanno mostrato un'associazione dell'ipotiroidismo subclinico con la presenza di depressione nei pazienti anziani^{54,55}.

TERAPIA SOSTITUTIVA CON ORMONE TIROIDEO

La decisione di trattare un paziente con ipotiroidismo conclamato non è discutibile. Viceversa, la decisione di trattare l'ipotiroidismo subclinico può dipendere dalla presentazione individuale e di una valutazione accurata del possibile beneficio ottenuto con la terapia. Il trattamento dell'ipotiroidismo conclamato nelle persone anziane deve essere iniziato e monitorato con attenzione al fine di normalizzare il TSH e l'FT4 e mantenerli in questi valori. L'ormone tiroideo aumenta il consumo di ossigeno miocardico e può provocare angina pectoris, infarto del miocardio o aritmia cardiaca specialmente negli anziani. Pertanto, nei pazienti anziani, e ancora di più in quelli con malattia cardiaca o con più fattori di rischio coronarico, la sostituzione ormonale tiroidea deve essere iniziata con cautela. Attualmente il gold standard della terapia sostitutiva ormonale tiroidea nell'ipotiroidismo è la levotiroxina per via orale, che lascia all'organismo l'autoregolazione endogena della produzione locale di T3 tissutale per opera delle deiodasi, evitando picchi di T3 (osservati con la terapia con triiodotironina) che nell'anziano possono avere delle conseguenze sopra menzionate. La dose iniziale di levotiroxina dovrebbe essere molto bassa (25 a 50 microg/die) e deve essere aumentata lentamente ogni 4-6 settimane, con lo scopo di raggiungere la dose sostitutiva dopo 3-4 mesi^{1,2,13,23,56}. La dose di levotiroxina necessaria nelle persone anziane è di solito inferiore a 1,6 microg/kg/die, dose usualmente impiegata nei pazienti più giovani⁵⁷. Tale riduzione sembra dipendere dalla relativa diminuzione di massa magra con l'invecchiamento e la fisiologica riduzione della produzione T4 associata all'età⁵⁸. Un altro buon motivo per da-

re una dose più bassa nei grandi anziani è che due studi recenti (in soggetti > 73 anni e > 85 anni) hanno dimostrato che il TSH lievemente alto e/o livelli di FT4 lievemente bassi sono associati a un più basso tasso di mortalità^{7,27}. È essenziale monitorare attentamente il TSH ogni due-tre mesi per raggiungere la dose sostitutiva gradualmente, in modo da evitare delle dosi eccessive con eventuali effetti avversi cardiaci o neurologici che si possono verificare se la sostituzione avviene troppo velocemente. In pazienti selezionati, in particolare quelli con insufficienza cardiaca o alterazioni del ritmo cardiaco, è necessaria una dose sostitutiva di levotiroxina inferiore per prevenire l'ischemia miocardica. Il paziente e il caregiver devono essere informati sull'eventuale comparsa di angina, dispnea, confusione o insonnia, e di notificarlo prontamente al medico. La sostituzione eccessiva può determinare osteoporosi, ansia, atrofia muscolare e/o fibrillazione atriale come effetti avversi⁵⁹. Una volta normalizzati i valori di TSH e FT4 e durante la terapia sostitutiva cronica con levotiroxina sodica, la misurazione del TSH sierico una o due volte l'anno è consigliata, con piccoli aggiustamenti nel dosaggio per mantenere i livelli di TSH entro valori accettabili. Nei pazienti anziani questi valori target possono essere leggermente sopra la norma (4-6 mU/L)^{3,60}. La terapia sostitutiva cronica con ormone tiroideo va rivalutata perché molti pazienti anziani hanno iniziato tale terapia durante l'età adulta sia per fini impropri che per ipotiroidismo transitorio e hanno continuano a prenderla senza controllo.

In Italia è disponibile una formulazione orale di levotiroxina sodica in soluzione (flaconi monodose da diverse concentrazioni e gocce da 100 microg/mL), che potrebbe contribuire a migliorare l'aderenza alla terapia, specialmente in pazienti anziani con problemi di disfagia che non sono in grado di deglutire le compresse (i.e. pazienti con postumi di ictus, demenza, micosi orale) o in terapia nutrizionale enterale (i.e. tramite sondino nasogastrico o gastrostomia percutanea). Uno studio farmacocinetico ha dimostrato che tale formulazione liquida, rispetto alle compresse, raggiunge concentrazioni circolanti massime equivalenti ma lo fa circa 30 minuti prima, non richiedendo la fase di dissoluzione⁶¹. Dal punto di vista clinico questo può significare un minor rischio di interazione con gli alimenti o con altri farmaci, il che può essere utile negli anziani che frequentemente hanno una politerapia farmacologica. È stato dimostrato che i 20 minuti di digiuno, usualmente

raccomandati, prima dell'assunzione della levotiroxina in compresse non garantiscono un adeguato assorbimento, essendo necessari 60 minuti di digiuno per ottenere un assorbimento ottimale⁶². In questo modo, la soluzione orale sarebbe più maneggevole rispetto alle compresse richiedendo un tempo minore di digiuno e assicurando un assorbimento più veloce.

Un esteso studio retrospettivo condotto in Inghilterra su una popolazione di paziente in cure primarie ha mostrato come il 37,2% dei pazienti con diagnosi di ipotiroidismo non aveva una sostituzione ormonale adeguata; nel 19,8% dei casi i pazienti erano sovra-trattati e nel 17,4% dei casi erano sotto-trattati⁶³. Questo potrebbe comportare un aumento di rischio di aritmia cardiaca, fratture osteoporotiche e morbo-mortalità cardiovascolare.

Diverse cause possono spiegare la non soddisfacente sostituzione ormonale nell'ipotiroidismo; tra queste le più importanti sono la scarsa compliance e la presenza di fattori che modificano l'assorbimento o la biodisponibilità della levotiroxina⁶⁴. Tra le sostanze che possono interferire con l'assorbimento, si contano alcuni farmaci di comune uso tra gli anziani come gli inibitori di pompa protonica, il sucralfato, i supplementi orali di ferro e di carbonato di calcio, l'idrossido di alluminio e la colestiramina; componenti della dieta come la crusca e altri alimenti ricchi di fibre, il caffè, la soia; e condizioni patologiche, anch'esse non infrequenti nell'anziano (i.e. gastrite *Helicobacter pylori* correlata, atrofia gastrica, intolleranza al lattosio, celiachia). Altri farmaci (i.e. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital) e sostanze tossiche (i.e. bifenil policlorurati) possono aumentare il metabolismo della levotiroxina riducendo la sua biodisponibilità.

Un TSH persistentemente elevato che apparentemente non risponde alla terapia sostitutiva con levotiroxina sodica può essere dovuto ad altre cause (Tab. II) anche alcune poco frequenti come la resistenza ipofisaria all'ormone tiroideo, la insufficienza surrenalica non trattata o l'adenoma ipofisario TSH-secerente⁶⁴.

CONCLUSIONI

L'invecchiamento è associato a diverse modificazioni della funzione tiroidea. Non sempre è semplice comprendere se e in che misura questi cambiamenti sono espressione del processo di invecchiamento per sé, di una malattia non tiroidea età-correlata o dell'uso di farmaci che interferiscono con il metabolismo dell'ormone tiroideo. Le malattie della tiroide sono più frequenti nei pazienti anziani rispetto ai giovani, soprattutto tra le donne, e hanno una espressione clinica diversa. Vi è spesso ritardo e difficoltà nella diagnosi dell'ipotiroidismo in età avanzata, perché la presentazione clinica è di solito paucisintomatica, le presentazioni atipiche non sono infrequenti e le manifestazioni sono simili al normale invecchiamento. Pertanto, i geriatri devono mantenere un alto indice di sospetto e valutare la funzione tiroidea nei soggetti a rischio. La sostituzione con levotiroxina sodica orale nelle persone anziane con ipotiroidismo conclamato è raccomandata, tuttavia deve essere iniziata con dosi basse e aumentate lentamente fino a raggiungere il target che nei grandi anziani può essere di valori di TSH leggermente superiori ai limiti di norma. Il raggiungimento di una soddisfacente sostituzione ormonale può trovare difficoltà nell'anziano dovute a una mancata aderenza alla terapia o a un alterato assorbimento della levotiroxina, dovuto a patologie gastrointestinali e all'uso concomitante di altri farmaci. I pazienti con disfagia o in terapia nutrizionale tramite sondino o gastrostomia percutanea possono avere difficoltà nel deglutire le compresse. Pertanto, la disponibilità della formulazione di levotiroxina sodica in soluzione orale rappresenta una utile opportunità per la corretta terapia sostitutiva ormonale in questi pazienti. I benefici del trattamento della malattia subclinica non sono completamente chiariti. Di conseguenza, la decisione di trattare un ipotiroidismo subclinico deve essere personalizzata e limitata ai pazienti ad alto rischio, per evitare gli effetti collaterali nei pazienti vulnerabili, in cui sono necessari una giusta cautela e un attento aggiustamento della dose.

La prevalenza dei disturbi della ghiandola tiroidea aumenta con l'età, soprattutto nelle donne. L'ipofunzione tiroidea conclamata in età avanzata può manifestarsi clinicamente con sintomi e segni simili alle modificazioni che normalmente accompagnano l'invecchiamento o come disturbi di altri organi. Per tale motivo, un alto indice di sospetto è essenziale per rilevare l'ipotiroidismo in anziani con comorbidità multiple, alterazioni nutrizionali e/o polifarmacoterapia. La decisione di iniziare una terapia sostitutiva ormonale nell'ipotiroidismo conclamato non è discutibile. Viceversa, esiste ancora controversia sulla decisione di trattare o non trattare l'ipotiroidismo subclinico; le raccomandazioni attuali indicano la necessità di considerare il trattamento su una base individuale, con particolare attenzione all'eventuale beneficio sulla qualità della vita che la persona anziana possa ottenere con la terapia, perché ancora mancano trials

randomizzati e controllati che dimostrino la necessità della terapia in tutti i pazienti con ipotiroidismo subclinico. Ancora oggi la terapia consigliata nell'ipotiroidismo è la monoterapia con levotiroxina sodica per via orale. Tuttavia, circa un terzo dei pazienti in tale terapia è sotto- o sovra-trattato, con conseguente aumento del rischio di aritmie cardiache, fratture osteoporotiche e/o eventi coronarici ischemici. Le ragioni più frequenti di una non soddisfacente sostituzione ormonale includono la mancata aderenza alla terapia e l'alterato assorbimento del principio attivo dovuto a patologie gastrointestinali e all'uso concomitanti di altri farmaci, condizioni particolarmente frequenti nelle persone anziane. Inoltre, i pazienti con postumi di ictus cerebrali e disfagia di altra origine possono avere difficoltà nel deglutire le compresse. Pertanto, la disponibilità della formulazione di levotiroxina sodica in soluzione orale rappresenta una utile opportunità per la corretta terapia dell'ipotiroidismo nella persona anziana.

Parole chiave: Tiroide, Ipotiroidismo, Ipotiroidismo subclinico, Levotiroxina, Gozzo, Declino cognitivo

BIBLIOGRAFIA

- Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, et al. *The aging thyroid*. *Endocr Rev* 1995;16:686-715.
- Mohandas R, Gupta KL. *Managing thyroid dysfunction in the elderly. Answers to seven common questions*. *Postgrad Med* 2003;113:54-6, 65-8, 100.
- Cooper DS, Biondi B. *Subclinical thyroid disease*. *Lancet* 2012;379:1142-54.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. *Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management*. *JAMA* 2004;291:228-38.
- Chiovato L, Mariotti S, Pinchera A. *Thyroid diseases in the elderly*. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11:251-70.
- 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.
- van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, et al. *Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6403-9.
- Mariotti S, Chiovato L, Franceschi C, et al. *Thyroid autoimmunity and aging*. *Exp Gerontol* 1998;33:535-41.
- de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, et al. *Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals*. *Eur J Endocrinol* 2011;165:545-54.
- Kritz-Silverstein D, Schultz ST, Palinska LA, et al. *The association of thyroid stimulating hormone levels with cognitive function and depressed mood: the Rancho Bernardo study*. *J Nutr Health Aging* 2009;13:317-21.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. *The Colorado thyroid disease prevalence study*. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.
- Bulow Pedersen I, Knudsen N, Jorgensen T, et al. *Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey*. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4462-9.
- Teng W, Shan Z, Teng X, et al. *Effect of iodine intake on thyroid diseases in China*. *N Engl J Med* 2006;354:2783-93.
- Wilson S, Parle JV, Roberts LM, et al. *Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in the elderly: a community-based cross-sectional survey*. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4809-16.
- Dominguez LJ, Bevilacqua M, Dibella G, et al. *Diagnosing and managing thyroid disease in the nursing home*. *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:9-17.
- Muller GM, Levitt NS, Louw SJ. *Thyroid dysfunction in the elderly*. *S Afr Med J* 1997;87:1119-23.
- Ayala C, Cozar MV, Rodriguez JR, et al. *[Subclinical thyroid disease in institutionalised healthy geriatric population]*. *Med Clin (Barc)* 2001;117:534-5.
- Ania Lafuente BJ, Suarez Almenara JL, Fernandez-Burriel Tercero M, et al. *[Thyroid function in the aged admitted to a nursing home]*. *An Med Interna* 2000;17:5-8.
- Drinka PJ, Nolten WE. *Prevalence of previously undiagnosed hypothyroidism in residents of a midwestern nursing home*. *South Med J* 1990;83:1259-61, 65.
- Thong H, Rahimi AR. *Prevalence of hypothyroidism in a southeastern nursing home*. *J Am Med Dir Assoc* 2000;1:25-8.
- Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, et al. *Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:87-92.
- Coll PP, Abourizk NN. *Successful withdrawal of thyroid hormone therapy in nursing home patients*. *J Am Board Fam Pract* 2000;13:403-7.
- Laurberg P, Andersen S, Bulow Pedersen I, et al. *Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment*. *Drugs Aging* 2005;22:23-38.
- Drinka PJ, Nolten WE, Voeks SK, et al. *Follow-up of mild hypothyroidism in a nursing home*. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:264-6.
- 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.
- Diez JJ. *Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M315-20.
- Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al. *Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age*. *JAMA* 2004;292:2591-9.
- Brain L, Jellinek EH, Ball K. *Hashimoto's disease and encephalopathy*. *Lancet* 1966;2:512-4.
- Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. *Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth?* *Arch Neurol* 2003;60:164-71.
- Sawka AM, Fatourechi V, Boeve BF, Mokri B. *Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis*

- tis: a case series from Mayo Clinic from 1950 to 1996.* *Thyroid* 2002;12:393-8.
- ³¹ Fatourehchi V. *Hasbimoto's encephalopathy: myth or reality? An endocrinologist's perspective.* *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:53-66.
- ³² Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, et al. *The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort.* *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1734-40.
- ³³ Baek JH, Chung PW, Kim YB, et al. *Favorable influence of subclinical hypothyroidism on the functional outcomes in stroke patients.* *Endocr J* 2010;57:23-9.
- ³⁴ Singh S, Duggal J, Molnar J, et al. *Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis.* *Int J Cardiol* 2008;125:41-8.
- ³⁵ Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, et al. *Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis.* *Am J Med* 2006;119:541-51.
- ³⁶ Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. *Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality.* *JAMA* 2010;304:1365-74.
- ³⁷ Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al. *Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart.* *Ann Intern Med* 2002;137:904-14.
- ³⁸ Yun KH, Jeong MH, Oh SK, et al. *Relationship of thyroid stimulating hormone with coronary atherosclerosis in angina patients.* *Int J Cardiol* 2007;122:56-60.
- ³⁹ Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. *Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults.* *JAMA* 2006;295:1033-41.
- ⁴⁰ Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, et al. *Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death.* *Arch Intern Med* 2005;165:2460-6.
- ⁴¹ Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. *Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study.* *Lancet* 2001;358:861-5.
- ⁴² Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. *Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease.* *Arch Intern Med* 2005;165:2467-72.
- ⁴³ Arem R, Patsch W. *Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. Effect of levothyroxine therapy.* *Arch Intern Med* 1990;150:2097-100.
- ⁴⁴ Kung AW, Pang RW, Janus ED. *Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism.* *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:445-9.
- ⁴⁵ Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al. *TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study).* *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4860-6.
- ⁴⁶ Razvi S, Ingoe L, Keeka G, et al. *The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial.* *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1715-23.
- ⁴⁷ Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. *Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study.* *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2099-106.
- ⁴⁸ Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. *Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study.* *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1533-8.
- ⁴⁹ Cooper DS, Halpern R, Wood LC, et al. *L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial.* *Ann Intern Med* 1984;101:18-24.
- ⁵⁰ Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, et al. *A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism.* *Am J Med* 2002;112:348-54.
- ⁵¹ Mariotti S. *Mild hypothyroidism and ischemic heart disease: is age the answer? J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2969-71.
- ⁵² Simonsick EM, Newman AB, Ferrucci L, et al. *Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults.* *Arch Intern Med* 2009;169:2011-7.
- ⁵³ Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, et al. *Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? Ann Intern Med* 2006;145:573-81.
- ⁵⁴ Chueire VB, Silva ET, Perotta E, et al. *High serum TSH levels are associated with depression in the elderly.* *Arch Gerontol Geriatr* 2003;36:281-8.
- ⁵⁵ Fountoulakis KN, Kantartzis S, Siamouli M, et al. *Peripheral thyroid dysfunction in depression.* *World J Biol Psychiatry* 2006;7:131-7.
- ⁵⁶ Wartofsky L. *Levothyroxine therapy for hypothyroidism: should we abandon conservative dosage titration? Arch Intern Med* 2005;165:1683-4.
- ⁵⁷ Santini F, Pinchera A, Marsili A, et al. *Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases.* *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:124-7.
- ⁵⁸ Davis FB, LaMantia RS, Spaulding SW, et al. *Estimation of a physiologic replacement dose of levothyroxine in elderly patients with hypothyroidism.* *Arch Intern Med* 1984;144:1752-4.
- ⁵⁹ Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, et al. *Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy.* *J Clin Endocrinol Metab* 2010 95:186-93.
- ⁶⁰ Surks MI, Boucai L. *Age- and race-based serum thyrotropin reference limits.* *J Clin Endocrinol Metab* 2010 95:496-502.
- ⁶¹ Yue CS, Scarsi C, Ducharme MP. *Pharmacokinetics and potential advantages of a new oral solution of levothyroxine vs. other available dosage forms.* *Arzneimittelforschung* 2012;62:631-6.
- ⁶² Bach-Huyng TG, Nayak B, Loh J, et al. *Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration.* *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3905-12.
- ⁶³ Okosieme OE, Belludi G, Spittle K, et al. *Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population.* *QJM* 2011;104:395-401.
- ⁶⁴ Brent GA, Davies TF. *Hypothyroidism and thyroiditis.* In: Melmed S et al., eds. *William's Textbook of Endocrinology.* 12th ed. Philadelphia, PA: Elsevier 2011, pp. 406-81.