

Novità per l'ipotiroidismo



Novità per l'ipotiroidismo

Il Forum di Endocrinologia

27-29 settembre 2013, Gubbio

Si ringrazia la Dott.ssa Loredana Bianchi per la collaborazione prestata durante la lavorazione del volume.

© copyright 2014 by Percorsi Editoriali di Carocci editore, Roma

ISBN 978-88-4307-169-2

Finito di stampare nel mese di gennaio 2014
da EuroLit, Roma

Copertina di Falcinelli&Co. / Stefano Vittori
Progetto grafico di Ulderico Iorillo

Riproduzione vietata ai sensi di legge
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia, anche per uso interno o didattico.

Indice

7 PRESENTAZIONE
Silvia Misiti, Giuseppe Zizzo

9 INTRODUZIONE
Domenico Salvatore

SESSIONE 1

**LA TIROIDE, GLI ORMONI E IL METABOLISMO:
NUOVI ELEMENTI PER LA CLINICA**

13 IL CONTROLLO PLASMATICO DEI LIVELLI DI T3 E T4 NELL'UOMO
Domenico Salvatore

18 POLIMORFISMI GENICI DELLE DESIODASI E IMPLICAZIONI CLINICHE
Robin Peeters

**23 LA DOSE DI LT4 SU MISURA: UNA RISPOSTA SEMPLICE
A TANTI PROBLEMI TERAPEUTICI**
Camilla Virili, Cecilia Verga Falzacappa, Marco Centanni

30 COSA CI INDICANO LE LINEE GUIDA ATA-ETA SU TERAPIA T3/T4
Luca Persani

SESSIONE 2

NUOVI ORIZZONTI PER L'IPOTIROIDISMO

37 L'ORMONE TIROIDEO NELLE CELLULE NORMALI E STAMINALI
Michelina Plateroti

- 42 QUAL È IL RAZIONALE PER UNA TERAPIA COMBINATA CON ORMONI T3 E T4?**
Salvatore Benvenga
- 51 STUDI CLINICI E VANTAGGI DELLA TERAPIA CON T3**
Francesco Saverio Celi
- 55 UN RUOLO PER LA T3 NELLA "LOW T3 SYNDROME"?**
Antonio Mancini, Chantal Di Segni, Sebastiano Raimondo,
Giuseppe Maria Corbo, Alfredo Pontecorvi
- 62 LA T3 SOLFATO COME POTENZIALE AGENTE FARMACOLOGICO NELLA TERAPIA DELL'IPOTIROIDISMO**
Ferruccio Santini
- 66 IL FUTURO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPOTIROIDEO**
Antonio Bianco, Sabina Casula
- 75 CONCLUSIONI**

Presentazione

Silvia Misiti

Direttore della Fondazione IBSA per la Ricerca Scientifica

Giuseppe Zizzo

Segretario della Fondazione IBSA per la Ricerca Scientifica

Obiettivo del II Forum di Endocrinologia organizzato dalla Fondazione IBSA, svoltosi a Gubbio il 27-29 settembre 2013, è stato quello di analizzare, nell'ambito della terapia per l'ipotiroidismo, i dati che vengono dalla ricerca di base e dalla ricerca clinica con un occhio al futuro. Nel corso del forum, che ha visto la partecipazione di autorevoli esperti del settore, sono stati trattati e vivacemente dibattuti numerosi argomenti:

- l'inadeguatezza del TSH come unico marker di funzionalità tiroidea e la necessità di identificare altri marcatori tissutali. Attualmente, il TSH resta il marker utilizzato nella pratica clinica quotidiana, risultando poco sensibile in una piccola nicchia di pazienti;
- la difficoltà di far coincidere il "benessere" con la sensazione di "star bene" del paziente, non essendo possibile farsi guidare solamente dalle preferenze del paziente stesso nell'adottare una specifica strategia terapeutica;
- un altro elemento di dibattito è stato quello relativo alla necessità di eseguire un iter diagnostico per evidenziare un eventuale malassorbimento, in caso non si raggiunga il target terapeutico in seguito a somministrazione della dose teorica di levotiroxina;
- la potenzialità della ricerca nello studio dei polimorfismi di geni coinvolti nel metabolismo degli ormoni tiroidei e le possibili correlazioni tra sequenze esoniche e valori del TSH e di FT₄ in centinaia di pazienti, nella pratica clinica;
- la correlazione tra il metabolismo periferico dell'ormone tiroideo e il metabolismo basale. Disporre di maggiori informazioni in merito potrebbe aiutare, tra l'altro, a comprendere ad esempio il motivo per cui si verificano differenti risposte metaboliche al medesimo stimolo, come può essere il freddo, nei due sessi.

Siamo certi che il forum abbia offerto interessanti spunti di riflessione e che possa costituire un utile approfondimento per raggiungere l'obiettivo da tutti auspicato: una diagnostica tempestiva e corretta e una terapia sempre più personalizzata ed efficace nel futuro del paziente ipotiroidico.

Introduzione

Domenico Salvatore

Università degli Studi di Napoli Federico II

La giornata di studio svoltasi a Gubbio e organizzata dalla Fondazione IBSA ha visto un incontro di esperti riconosciuti a livello internazionale che hanno dibattuto sulle terapie possibili per l'ipotiroidismo. Il trattamento di questa condizione, che interessa quasi il 10% della popolazione occidentale, determina ancora oggi un acceso dibattito in cui studiosi clinici e di ricerca di base si confrontano attivamente nella ricerca di una soluzione ideale per un trattamento tutt'altro che semplice.

Evidenze sempre più nitide indicano che la terapia sostitutiva a base di sola L-tiroxina – l'ormone principale secreto dalla tiroide e per anni il caposaldo della terapia – non è in grado di assicurare il pieno benessere in un sottogruppo di pazienti. La sola tiroxina, inoltre, determina un aumento eccessivo della concentrazione plasmatica di T₄ in un gruppo di pazienti in cui la capacità tissutale di convertire la T₄ in T₃ è limitata. Queste considerazioni sembrano fare spazio a un possibile impiego in clinica della T₃, in terapia combinata con la T₄, ma la strada da percorrere è ancora lunga e numerosi traguardi devono essere raggiunti e superati prima che questo ormone così potente possa essere con sicurezza impiegato in clinica. Come usare la T₃? Quando e per chi? Questi quesiti sono stati da anni oggetto di dibattiti nella tiroidologia moderna e oggetto di numerosissime discussioni anche sulla rete, non privi di messaggi fuorvianti e pericolosi per i pazienti.

Trovare una risposta a queste domande rappresenta una delle sfide di questo Forum, teso a individuare la migliore terapia per ogni singolo paziente affetto da ipotiroidismo, una patologia comune, di semplice etiologia e diagnosi, ma di più complesso trattamento terapeutico.

SESSIONE 1

**LA TIROIDE, GLI ORMONI E IL METABOLISMO:
NUOVI ELEMENTI PER LA CLINICA**

Il controllo plasmatico dei livelli di T₃ e T₄ nell'uomo

Domenico Salvatore

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II

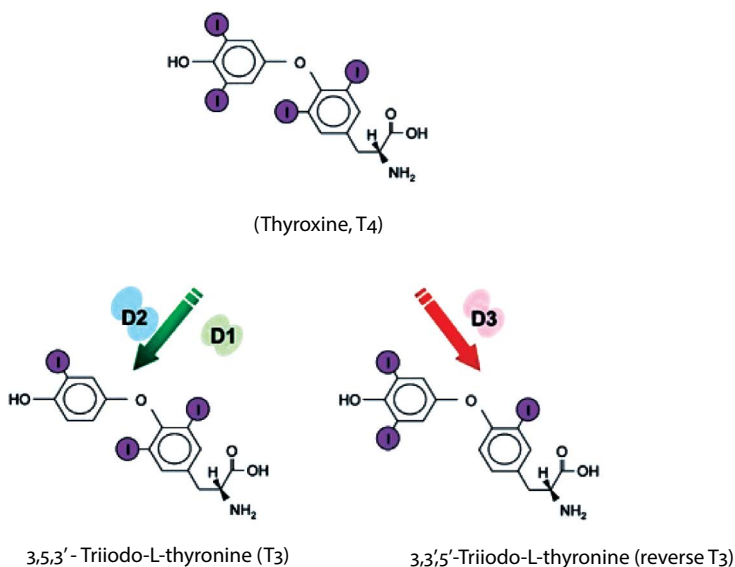
L'omeostasi degli ormoni tiroidei nel plasma e nei tessuti è un argomento piuttosto complesso. Sappiamo, infatti, che l'ormone tiroideo non è in grado di entrare nelle cellule bersaglio in maniera passiva ma ha bisogno di trasportatori. Una cellula che non esprime il trasportatore non è permissiva all'azione dell'ormone tiroideo. Entrato nella cellula, l'ormone diviene bersaglio di una famiglia di enzimi, le selenodesiodasi, che, in qualche maniera, ne possono modificare completamente l'attività biologica.

Le desiodasi sono enzimi capaci di convertire la tiroxina, il principale prodotto della tiroide, in una molecola metabolicamente attiva, la T₃, oppure in un prodotto inattivo, ossia la rT₃ (• **Figura 1**). Il destino della T₄, dunque, varia a seconda del pathway di attivazione o di degradazione cui è indirizzata, per cui non necessariamente il pre-ormone svolge la sua azione di ormone, potendo essere anche disattivato e, come tale, incapace di raggiungere i bersagli nucleari.

La struttura delle desiodasi è alquanto complessa. Questi enzimi possiedono un dominio di membrana la cui funzione non è ancora completamente conosciuta; probabilmente è necessario affinché le molecole dimerizzino e siano attive enzimaticamente. La cosa che più sorprende, però, è la presenza in queste molecole di un atomo di selenio, un oligoelemento che, per poter essere incorporato nella proteina, richiede un notevole dispendio temporale ed energetico da parte della cellula. Tuttavia, questo processo è indispensabile in quanto il selenio si localizza nel sito catalitico dell'enzima, sito che la T₄ deve raggiungere per poter essere metabolizzata. Il selenio è conservato filogeneticamente in tutte le specie ed è comune a tutte le desiodasi. Inoltre, in laboratorio è stata riscontrata una notevole riduzione dell'attività desiodasica in seguito alla sostituzione di questo oligoelemento con un atomo di zolfo a livello del sito catalitico.

Immaginiamo ora che esista una cellula priva di desiodasi: in questa cellula la T₃, prodotta in piccola parte dalla tiroide, entra e svolge la sua funzione senza nessun

• **Figura 1.** La famiglia delle selenodesiodasi



Fonte: Bianco *et al.*, 2002 [1], modificata.

controllo a livello intracellulare. Se, invece, nella cellula si verifica la predominanza di uno degli enzimi sull'altro, si ottengono effetti diversi. In particolare, quando predomina la desiodasi di tipo 2 (D₂) si ottiene una maggiore produzione di T₃, con conseguente aumento della saturazione del recettore. La situazione opposta si verifica se predomina la desiodasi di tipo 3 (D₃) che inattiva l'ormone tiroideo. Tutto questo suggerisce che la cellula bersaglio è in grado di controllare la risposta all'ormone tiroideo, o meglio, il suo "stato tiroideo", indipendentemente da quello che è il livello plasmatico dell'ormone. La concentrazione plasmatica è controllata da un potente sistema omeostatico, l'asse ipotalamo-ipofisi, ed esercita un'azione di steady-state, cioè di equilibrio, rispetto a quello che invece succede all'interno delle singole cellule che sono in grado di modulare il signalling.

L'esempio forse più lampante della potenza delle desiodasi si osserva nel tessuto adiposo bruno deputato alla termogenesi. La produzione di calore in seguito a stimolo adrenergico può avvenire solo se viene up-regolata la D₂, con aumento della concentrazione di T₃ che satura quasi completamente il recettore e determina la sintesi della proteina disaccoppiante e, dunque, la produzione di calore. Ciò dimostra come il sistema di controllo operato dalle desiodasi sia fondamentale per il funzionamento del tessuto stesso.

● **Tabella 1.** I due pathway di attivazione della T4 in T3

	D2	D1
Km(T4)	10 ⁻⁹ M	10 ⁻⁶ M
Tissues	Muscle, skin	Liver, kidney
Cellular location	End. Retic.	Plasma membrane
Enzyme half-life	1 h	12 h
PTU effect	o	Inhibit
Hypothyroid, iodine deficiency	↑	↓
Hyperthyroid	↓	↑

Fonte: da dati estrapolati da Bianco *et al.*, 2002 [1].

Gli ormoni secreti dalla tiroide T₄ e T₃ sono presenti con un rapporto di 15:1 all'interno della colloide, mentre, in seguito a conversione intratiroidica, diventa di 13:1 nel plasma circolante. Ma come viene regolata la sintesi di T₃ a livello plasmatico? Capire questo è fondamentale se si considera che in pazienti tiroidectomizzati la T₄ somministrata viene trasformata in T₃ garantendo la quota di ormone necessario ai tessuti. Gli enzimi deputati al controllo della sintesi di T₃ a livello periferico sono sostanzialmente D₁ e D₂, con delle differenze. Al fine di stabilire il ruolo di D₁ rispetto a D₂ è stato usato il propiltiuracile (PTU), che blocca selettivamente la D₁. È emerso che nei pazienti trattati con PTU in condizioni di eutiroidismo la concentrazione di T₃ si riduce solo del 20-30%, a fronte di una riduzione di circa il 50% in condizioni di ipertiroidismo. Ciò indica che D₁ predomina in ipertiroidismo, e questo è il motivo per cui il PTU risulta molto efficace nel ridurre i livelli di ormone tiroideo in pazienti ipertiroidici.

Ricapitolando: circa il 20% della sintesi ormonale di T₃ è garantito dalla tiroide, ma esiste anche una produzione extratiroidica di T₃ regolata dall'attività di D₁ e D₂. Questi due enzimi attivanti, però, presentano un differente pattern di espressione a livello dei vari tessuti dell'organismo, nonché un diverso grado di affinità per la T₄ (● **Tabella 1**).

Un altro aspetto importante riguarda il ruolo omeostatico delle desiodasi, ben descritto dal meccanismo di regolazione della D₂: in ipotiroidismo si ha un'augmentata attività di questo enzima, con conseguente aumento della conversione di T₄ in T₃; una regolazione opposta si verifica in condizioni di ipertiroidismo.

Emerge, a questo punto, un nuovo importante quesito: la T₄ esogena è di per sé in grado di garantire un'ideale concentrazione di T₃ sia plasmatica che tissutale? A tal proposito uno studio realizzato dal gruppo di Catania [2] su più di 1.800 pazienti

atireotici ha dimostrato come, in questi soggetti, i livelli di T₃ fossero in media più bassi rispetto ai pazienti di controllo. Dal lavoro emerge che in pazienti trattati con T₄ i livelli di T₃, per quanto si mantengano nel range di normalità, risultano leggermente inferiori rispetto alla norma. Inoltre, è stato riscontrato che in una piccola percentuale di pazienti (circa 15%) la T₃ non si normalizza perfettamente, nonostante valori di TSH nella norma. In questi casi, al fine di normalizzare i livelli di T₃, occorre aumentare il dosaggio di T₄ così tanto da ridurre il TSH a valori non più fisiologici. Ma qual è il ruolo delle desiodasi in questo contesto? Per rispondere è fondamentale distinguere il controllo plasmatico da quello tissutale dei livelli ormonali. A tal riguardo importanti informazioni ci vengono fornite da un modello animale deprivato della D₂, in cui, nonostante normali livelli di T₃ plasmatici, la concentrazione di T₃ in alcuni tessuti, come il cervello, risulta ridotta. Lo stesso avviene nel topo in cui entrambe le desiodasi attivanti sono delete geneticamente: la T₃ plasmatica è normale, ma i livelli di TSH e di T₄ sono elevati. In questo caso, la tiroide fornisce tutta la T₃ necessaria a garantire una normale concentrazione di T₃ plasmatica.

Dai modelli animali descritti si deduce che nei pazienti trattati con T₄, valori di T₃ plasmatici nel range di normalità non necessariamente rispecchiano una condizione di eutiroidismo a livello tissutale.

Nonostante ci siano ancora degli aspetti da chiarire, si può concludere che, probabilmente, attraverso la sola terapia con T₄ si può ottenere la normalizzazione della concentrazione di T₃ plasmatica ma non di quella tissutale.

Nell'uomo, l'ormone tiroideo è fondamentale per un adeguato sviluppo dell'organismo durante la vita intrauterina e neonatale, nonché nell'età adulta. A dimostrazione dell'importanza delle desiodasi per la vita, ci viene di nuovo in aiuto il mondo animale. La metamorfosi è un evento regolato dall'ormone tiroideo: in assenza di attività desiodasica, questo processo viene alterato. Inoltre, l'ormone tiroideo è fondamentale per la corretta maturazione della coclea, una struttura dell'orecchio interno [3]: nei primi giorni di vita si verifica un picco di D₂ che determina un incremento della concentrazione di T₃ di quasi 100 volte. Ciò è necessario affinché l'orecchio possa svilupparsi in maniera opportuna, tant'è vero che topi privati dell'attività di D₂ sono sordi.

Cosa succede, però, se l'equilibrio garantito dalle desiodasi viene perso? È quello che accade nell'ipotiroidismo da consumo, una sindrome paraneoplastica frequente nel bambino, caratterizzata da un'overespressione patologica di D₃. Un articolo comparso sul *New England Journal of Medicine* [4] ha descritto il caso di un bimbo affetto da emangioma epatico che presentava un severo ipotiroidismo. L'emangioma è un tumore molto vascolarizzato che può avere una presentazione clinica assai variabile: in genere esordisce con una fase di crescita espansiva della durata di un anno circa, a cui segue una fase di regressione. La fase di crescita è quella più pericolosa dal punto di vista metabolico, in quanto le cellule tumorali esprimono elevatissime quantità di D₃, con conseguente massiva degradazione di T₃ e T₄ normalmente prodotte dalla

tiroide. L'attivazione del feedback ipotalamo-ipofisi-tiroide in questi bambini non è sufficiente a tamponare la degradazione epatica ormonale e a garantire l'eutiroidismo, e, di conseguenza, si manifesta un ipotiroidismo particolarmente grave che, in alcuni casi, può portare alla morte. Diversi lavori hanno dimostrato che l'ipotiroidismo da consumo può colpire anche l'età adulta e può associarsi, inoltre, ad altri tipi di tumore.

In conclusione, si può affermare che la desiodasi di tipo 1 è coinvolta nell'omeostasi plasmatica di T₃ al pari della desiodasi di tipo 2. Quest'ultima è fondamentale anche per l'omeostasi intracellulare di T₃ e per l'innescò del feedback operato da T₄ sulla secrezione del TSH.

La desiodasi di tipo 3 svolge un ruolo fondamentale durante la vita intrauterina e in diversi meccanismi fisiopatologici, ad esempio la gravidanza.

Infine, le desiodasi come circuito omeostatico presiedono al controllo della T₃ plasmatica, rispondono alle esigenze funzionali dei diversi tessuti e sono in grado, nei limiti del possibile, di proteggere i tessuti da modeste variazioni della T₃ plasmatica.

Riferimenti bibliografici

- [1] Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. *Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases*. *Endocr Rev* 2002 Feb;23(1):38-89.
- [2] Gullo D, Latina A, Frasca F, Le Moli R, Pellegriti G, Vigneri R. *Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients*. *PLoS One* 2011;6(8):e22552.
- [3] Campos-Barros A, Amma LL, Faris JS, Shailam R, Kelley MW, Forrest D. *Type 2 iodothyronine deiodinase expression in the cochlea before the onset of hearing*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 Feb 1;97(3):1287-92.
- [4] Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HP *et al*. *Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas*. *N Engl J Med* 2000 Jul 20;343(3):185-9.

Polimorfismi genici delle desiodasi e implicazioni cliniche

Robin Peeters

Associate Professor in Clinical Endocrinology, Erasmus Medical Center, Erasmus University, Rotterdam

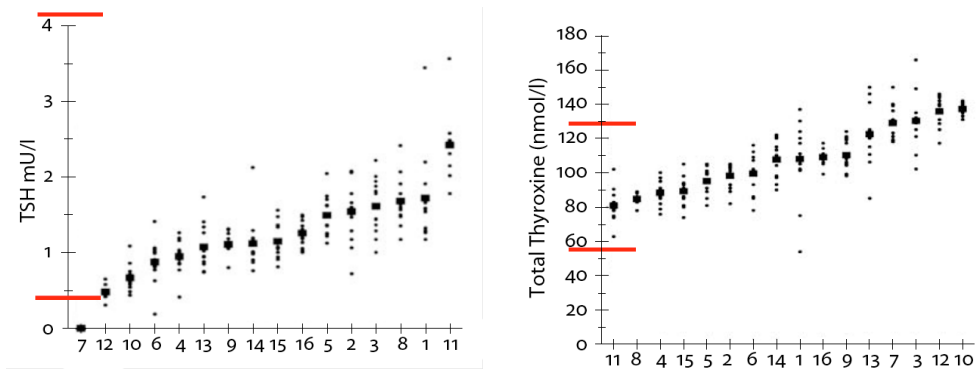
La genetica riveste un ruolo fondamentale nella modulazione del set-point ormonale tiroideo. L'importanza dell'ereditarietà nella regolazione del TSH e della FT₄ è ben illustrata nello studio di Hansen *et al.* del 2004 [1], in cui si dimostra l'esistenza di una correlazione significativa tra valori di TSH e di FT₄ nei gemelli dizigoti e, ancor di più, nei monozigoti. Tramite calcoli complessi si è potuto stabilire che, in questi ultimi, circa il 60% della variabilità totale del TSH è dovuta a fattori genetici.

In un altro lavoro [2], un gruppo di volontari sani è stato monitorato nell'arco di un anno mediante dosaggi mensili di TSH ed FT₄: per ogni individuo i valori ormonali oscillavano intorno a un determinato set-point, diverso dal set-point degli altri soggetti. Il range di normalità del TSH è calcolato sulla base della variabilità dei valori nella popolazione generale ma, come si nota nella • **Figura 1**, questo potrebbe non essere ottimale per ogni singolo individuo. Può così accadere che un valore di TSH pienamente all'interno del range di riferimento risulti ancora troppo elevato per un determinato soggetto. Lo stesso si può ritenere vero per l'FT₄.

Nella • **Figura 2** [3] è mostrata la correlazione tra i valori di TSH e di FT₄; vediamo che piccole modificazioni dell'FT₄ corrispondono ad alterazioni logaritmiche del TSH: alti livelli di FT₄ sono associati a bassi valori di TSH e viceversa. In generale, esiste una buona correlazione tra FT₄ e TSH, ma notiamo come siano presenti valori molto dispersi. Se consideriamo, ad esempio, i due individui indicati dalle frecce, entrambi presentavano una riduzione dell'FT₄ simile, che provocava un simile incremento del TSH; tuttavia, mentre il soggetto con valore di FT₄ al di sotto del range di normalità è ora considerato ipotiroideo, nell'altro l'ormone si mantiene ancora nella norma, per cui lui o lei è considerato/a ipotiroideo/a subclinico/a. Ciò illustra l'importanza della variazione individuale del set-point ormonale.

Un altro lavoro [4] mostra il possibile contributo dei fattori genetici nel determinare

● **Figura 1.** Range di riferimento inter- e intra-individuali degli ormoni tiroidei



Fonte: Andersen *et al.*, 2002 [2].

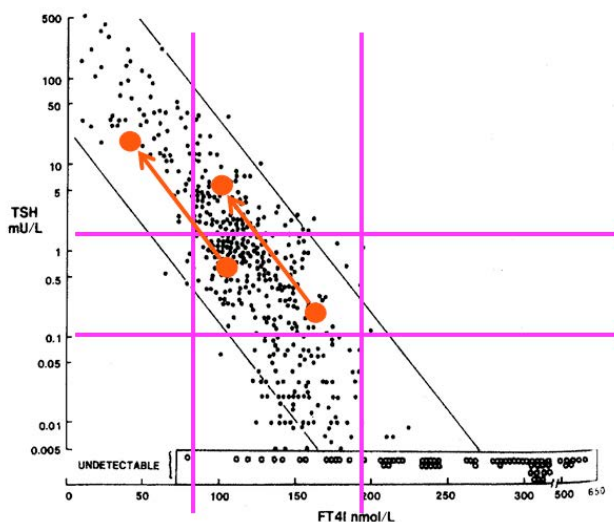
i set-point clinici: in pazienti con sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei causata da mutazioni a carico del gene codificante per THR- β , la ridotta sensibilità dell'ipofisi al feedback negativo operato dagli ormoni tiroidei provoca elevati livelli di FT₄ e di FT₃; persiste una correlazione logaritmica-lineare tra TSH ed FT₄, ma il set-point risulta shiftato rispetto alla norma.

In un nostro studio risalente a circa dieci anni fa [5], abbiamo analizzato polimorfismi di diversi geni implicati nel pathway tiroideo, inclusi i geni per le desiodasi e abbiamo osservato, tra l'altro, la presenza di due polimorfismi in una particolare regione del gene codificante per la desiodasi di tipo 1. Sappiamo che quest'enzima è implicato nella produzione di FT₃ sierica e nella clearance della rT₃ (reverse T₃). Abbiamo dunque ipotizzato che una desiodasi difettosa dovesse in qualche modo alterare l'omeostasi ormonale. 156 volontari sani, portatori asintomatici di questo polimorfismo, presentavano livelli ridotti di T₃, con concomitante incremento della rT₃.

Inoltre, in conseguenza dell'enorme aumento della disponibilità di nuove tecnologie associate allo studio del genoma negli ultimi dieci anni, sono nati i cosiddetti GWAS (Genoma Wide Association Studies), mirati all'analisi non più di singoli geni ma dell'intero genoma. Attraverso questa tipologia di studi è possibile analizzare contemporaneamente circa 2,5 milioni di polimorfismi in tutto il genoma.

Uno di questi lavori, condotto dal nostro gruppo [6], ci ha permesso di identificare tutta una serie di polimorfismi funzionalmente correlati sia al TSH che all'FT₄ e di confermare il risultato dello studio citato in precedenza: le varianti delle desiodasi di tipo 1 (DIO1) risultano quelle più significativamente associate alla concentrazione di FT₄ circolante (● **Figura 3**). In particolare, riguardo al TSH, abbiamo identificato circa 23 polimorfismi indipendenti che contribuiscono alle variazioni non solo di questo marker all'interno di quello che viene considerato il range di normalità, ma anche al di

• **Figura 2.** Correlazione logaritmica-lineare tra TSH ed FT4



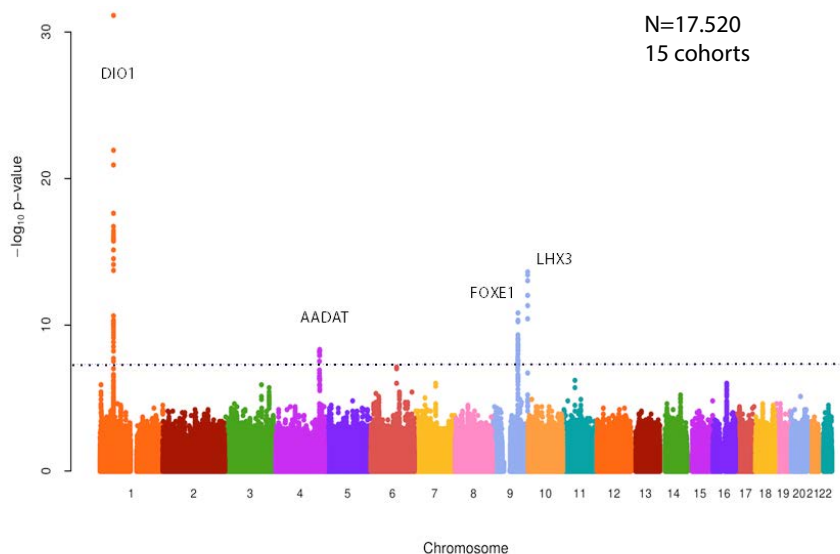
Fonte: Spencer *et al.*, 1990 [3], modificata.

fuori di esso. Tuttavia, questi risultati spiegano solamente il 5,64% di tutte le variazioni del TSH, e solo il 2,30% delle variazioni dell'FT4.

È necessario domandarsi quali siano i risvolti clinici di quanto detto. Esistono almeno tre motivi che supportano lo studio di questo tipo di polimorfismi. *In primis* l'acquisizione di nuove conoscenze può aiutare nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici della malattia e nell'identificazione di nuovi target terapeutici. A tal proposito, il lavoro di Butler *et al.* del 2010 [7] ha analizzato gli effetti funzionali di un particolare polimorfismo della desiodasi di tipo 2 (Thr92Ala), dimostrando che soggetti portatori di questa rara variante patologica presentavano una sensibilità alterata dell'ipofisi nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. Se a questi pazienti veniva somministrato TRH si otteneva una risposta differente rispetto ai controlli sani, suggerendo che questo polimorfismo giocasse un ruolo rilevante nel controllo della funzionalità dell'asse e nella modulazione del set-point ormonale tiroideo.

Questi studi sui polimorfismi associati al set-point tiroideo potrebbero anche essere di ausilio per la diagnosi: riuscendo a predire il rischio di malattia potremmo, teoricamente, essere in grado di "personalizzare" la medicina e di individuare i pazienti che necessitano davvero di una terapia. Attualmente, però, possiamo spiegare solo una minima percentuale della vasta gamma di variazioni del TSH; non disponiamo, dunque, di dati sufficienti a sviluppare dei test diagnostici attendibili per questo tipo di pazienti. In altre parole, non siamo ancora in grado di predire il rischio individuale di malattia.

• **Figura 3.** Metanalisi GWAS sulla FT4 sierica



Fonte: Porcu *et al.*, 2013 [6], modificata.

Infine, lo studio sui polimorfismi potrebbe aiutarci a predire la risposta al trattamento da parte del paziente. A questo riguardo, lo studio di Panicker *et al.* del 2009 [8] ha analizzato la correlazione tra diversi polimorfismi, compresi quelli delle desiodasi, e sensazione di well-being riferita dal paziente ipotiroidico in terapia levotiroxinica. In particolare, sappiamo che la desiodasi di tipo 2 costituisce il più importante meccanismo di controllo della produzione locale di T_3 , per cui rappresenta la maggior risorsa di ormone a livello cerebrale. Dunque, supponendo che i pazienti ipotiroidici, in assenza di produzione endogena dell'ormone, siano quasi totalmente dipendenti dalla conversione locale di T_4 in T_3 mediata da DIO_2 , varianti polimorfe meno efficienti di questo enzima dovrebbero associarsi a un ridotto pool di T_3 a livello cerebrale e, dunque, a una minore sensazione di benessere da parte del paziente. Gli autori hanno dimostrato che questa variante era effettivamente associata al benessere del paziente in terapia con LT_4 . Inoltre, gli autori hanno dimostrato che i pazienti portatori di questo polimorfismo della DIO_2 potrebbero trarre maggior beneficio dal trattamento combinato T_3+T_4 . Lo studio, tuttavia, presenta dei limiti; innanzitutto, eseguendo dei rigorosi test di correzione ai precedenti test applicati, si ottengono risultati non più significativi. Questa osservazione è stata riportata anche dagli stessi autori nel lavoro in esame. Inoltre, lo studio coinvolge un numero troppo esiguo di pazienti, per cui sono necessarie conferme dei risultati ottenuti tramite studi che includano campioni più significativi.

In conclusione, benché le evidenze attuali suggeriscano che l'espressione di deter-

minati polimorfismi dei geni coinvolti nel segnale ormonale tiroideo possa spiegare il motivo per cui alcuni pazienti continuano a lamentare sintomi nonostante la terapia con LT₄, non disponiamo ancora delle conoscenze necessarie per predire la risposta al trattamento da parte del singolo individuo.

Riferimenti bibliografici

- [1] Hansen PS, Brix TH, Sørensen TI, Kyvik KO, Hegedüs L. *Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid axis: a study of healthy Danish twins*. J Clin Endocrinol Metab 2004 Mar; 89(3):1181-7.
- [2] Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. *Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease*. J Clin Endocrinol Metab 2002 Mar; 87(3):1068-72.
- [3] Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D *et al*. *Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement*. J Clin Endocrinol Metab 1990;70(2):453-60.
- [4] Ercan-Fang S, Schwartz HL, Mariash CN, Oppenheimer JH. *Quantitative assessment of pituitary resistance to thyroid hormone from plots of the logarithm of thyrotropin versus serum free thyroxine index*. J Clin Endocrinol Metab 2000 Jun;85(6):2299-303.
- [5] Peeters RP, Van Toor H, Klootwijk W, De Rijke YB, Kuiper GGJM, Uitterlinden AG, Visser TJ. *Polymorphisms in thyroid hormone pathway genes are associated with plasma TSH and iodothyronine levels in healthy subjects*. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(6):2880-8.
- [6] Porcu E, Medici M, Pistis G, Volpato CB, Wilson SG, Cappola AR *et al*. *A meta-analysis of thyroid-related traits reveals novel loci and gender-specific differences in the regulation of thyroid function*. PLoS Genet 2013;9(2):e1003266.
- [7] Butler PW, Smith SM, Linderman JD, Brychta RJ, Alberobello AT, Dubaz OM *et al*. *The Thr92Ala 5' type 2 deiodinase gene polymorphism is associated with a delayed triiodothyronine secretion in response to the thyrotropin-releasing hormone-stimulation test: a pharmacogenomic study*. Thyroid 2010 Dec;20(12):1407-12.
- [8] Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, Dayan CM. *Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients*. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(5):1623-9.

La dose di LT₄ su misura: una risposta semplice a tanti problemi terapeutici

Camilla Virili, Cecilia Verga Falzacappa, Marco Centanni

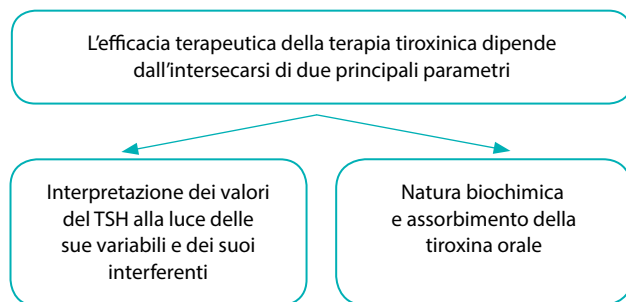
UOC di Endocrinologia, Sapienza Università di Roma e Ospedale S. Maria Goretti, Latina

La terapia sostitutiva con levotiroxina sodica comporta l'uso di un ormone con uno stretto indice terapeutico, solitamente inquadrata in un trattamento di lungo/lunghissimo periodo. In passato, su basi empiriche, si è andati incontro a una sostanziale anarchia di posologie e modalità di somministrazione, con effetti collaterali rilevanti riconducibili a un cronico iper o ipotratamento.

Sulla base di queste considerazioni si rende evidente l'importanza dell'uso di una dose individualizzata di tiroxina: *in primis* perché è opportuno somministrare la dose minima efficace di T₄, ma anche per evitare continue oscillazioni del dosaggio e la conseguente perdita di compliance da parte del paziente. Inoltre, personalizzare la dose permette di sospettare eventuali malassorbimenti, individuando patologie gastrointestinali occulte. Ulteriore vantaggio di questa modalità terapeutica riguarda la possibilità di ottenere un notevole risparmio in termini di farmacoeconomia, evitando monitoraggi lunghi e costosi. Sono tuttavia numerose le variabili da considerare per individuare una dose giornaliera ottimale e prevedibile di tiroxina (● [Figura 1](#)).

Il fabbisogno ormonale si modifica in assenza della tiroide e vari studi hanno dimostrato che la dose di tiroxina deve essere incrementata dopo tiroidectomia. Elemento cruciale quando la tiroide è in sede è una corretta assunzione della terapia, dunque una compliance effettiva da parte del paziente. La dose della LT₄ deve essere calcolata in funzione del BMI (Body Mass Index) o della quantità di massa magra del soggetto [1]. La somministrazione, inoltre, può avvenire a qualsiasi ora della giornata, smentendo la convinzione che la levotiroxina debba essere necessariamente assunta al mattino [2, 3]. L'opportunità di modificare e di "personalizzare" l'orario di assunzione garantisce una migliore compliance da parte del paziente e la possibilità di un maggior assorbimento intestinale dell'ormone. Gli studi di Salvatore Benvenga hanno infatti stabilito che l'initial rate dell'assorbimento della tiroxina avviene nei primi 60-90 minuti dall'assun-

• **Figura 1.** Variabili da considerare nel calcolo dell'*individually tailored dose*



zione. L'intervallo di tempo necessario per evitare l'interferenza da parte di qualunque tipo di cibi e bevande, compreso il caffè, deve essere dunque di almeno 1 ora [4].

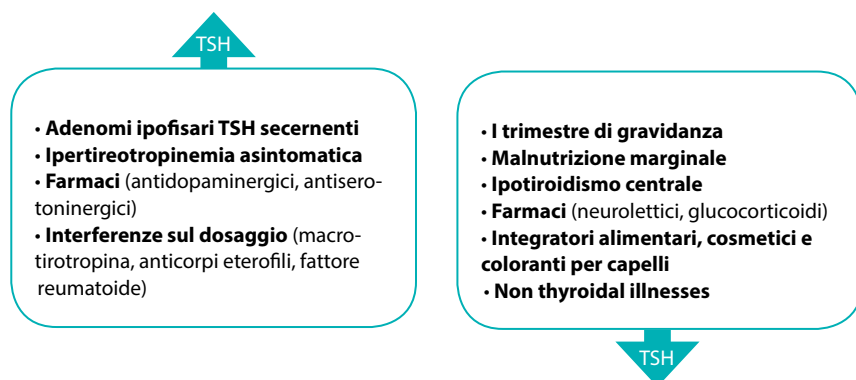
Per valutare correttamente l'effetto della terapia con tiroxina è fondamentale, inoltre, disporre di un buon marker di adeguatezza. L'affidabilità del TSH come marker dell'omeostasi tiroidea è largamente accettato, sebbene esistano dubbi sia quantitativi, relativi cioè ai range di riferimento [5], sia qualitativi, riguardo all'influenza che il metabolismo tessuto-specifico dell'ormone esercita sull'efficacia della tiroxina orale [6]. A compromettere l'affidabilità del TSH, tuttavia, concorrono anche altri fattori, spesso non considerati (• **Figura 2**), che interferiscono con il dosaggio di questo marker [7]; in particolare, alcune sostanze contenute nei cosmetici che, abbassando falsamente il TSH, inficiano la comprensione della reale situazione tiroidea. Questo fa sì che vada rivalutata l'efficacia di questo marker come predittore isolato dell'adequatezza della terapia tiroxinica, affiancandolo sempre al dosaggio delle iodotironine.

Per ottenere l'*individually tailored dose*, inoltre, è necessario escludere i fattori che possano provocare un aumento del fabbisogno giornaliero dell'ormone: a) variazioni delle caratteristiche antropometriche del paziente (peso, stato gravidico); b) differenti proprietà biochimiche della preparazione farmaceutica della LT₄ (bioequivalenza); c) interferenze nutrizionali [8]; d) concomitante assunzione di farmaci (politerapia).

Un aumentato fabbisogno di levotiroxina rispetto alla dose teorica, che persista malgrado l'esclusione di tutte queste condizioni, suggerisce la presenza di un malassorbimento gastrointestinale dell'ormone. In generale, è stato riscontrato come possa sussistere un aumento del fabbisogno di T₄ in corso di patologie gastriche (le infezioni attive e la gastrite cronica da *Helicobacter pylori*, la gastrite cronica atrofica e le gastrosezioni) o intestinali (malattia celiaca, intolleranza al lattosio ecc.) [8-10].

Tra i meccanismi putativi di aumentato fabbisogno che si osserva in corso di patologie gastriche ricordiamo essenzialmente le possibili conseguenze dell'aumento del pH gastrico: da un lato, le variazioni dello stato di ionizzazione della molecola tiroxinica che potrebbero ripercuotersi sulla capacità di attraversamento della membrana

• **Figura 2.** Fattori interferenti con l'interpretazione del TSH sierico



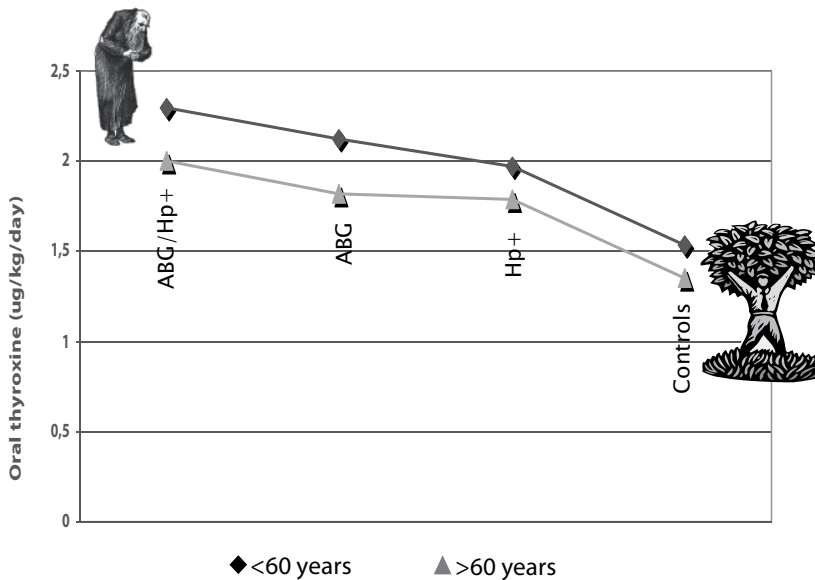
Fonte: da dati estrapolati da Centanni *et al.*, 2007 [7].

degli enterociti, dall'altro la variabilità del grado di dissoluzione della preparazione farmaceutica. A questo riguardo un lavoro del 2009 di Pabla *et al.* mette a confronto la capacità di dissoluzione di preparazioni farmaceutiche di tiroxina in compresse e in softgel all'aumentare dei valori di pH nel *medium* [11]. Tra i meccanismi putativi di malassorbimento della tiroxina nelle patologie intestinali sono annoverate principalmente: a) la riduzione della superficie assorbente per accorciamento o distruzione dei villi intestinali o rimozione chirurgica; b) alterazioni della motilità intestinale; c) permanenza di materiale indigerito in grado di adsorbire la tiroxina all'interno del lume intestinale; d) variazioni qualitative e quantitative del muco che riveste il monostato di cellule colonnari intestinali; e) le parassitosi [12].

Requisito essenziale per qualunque studio volto a individuare un malassorbimento è la presenza di uno standard di riferimento. Tenendo in conto tutte le variabili sopramenzionate, abbiamo costituito un gruppo di pazienti che avevano certamente rispettato tutti i criteri descritti per poter instaurare una terapia mirata e, su questa base, abbiamo ricavato le dosi mediane di levotiroxina che permettessero di raggiungere i valori target di TSH: 1,31 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ vs 1,09 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ in modalità sostitutiva e 1,56 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ vs 1,34 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ in modalità semisoppressiva, rispettivamente in adulti e anziani. Somministrando questi dosaggi ideali al nostro campione di pazienti nel corso di quasi vent'anni abbiamo osservato che circa il 20% di loro non raggiungeva il target terapeutico mentre l'80% rispondeva biochimicamente nel modo atteso. Dopo l'esclusione dei pazienti con scarsa compliance, interferenze farmacologiche, o con screening incompleto, i pazienti rimanenti, definiti *poor responders*, rappresentavano circa il 12% del campione. In tali pazienti il fabbisogno di tiroxina si mostrava incrementato di circa il 30% sia nei soggetti adulti che in quelli anziani (>60 anni) (• **Figura 3**).

Questo gruppo di pazienti con aumentato fabbisogno di T₄ è stato sottoposto a un

• **Figura 3.** Fabbisogno di tiroxina in pazienti malassorbenti

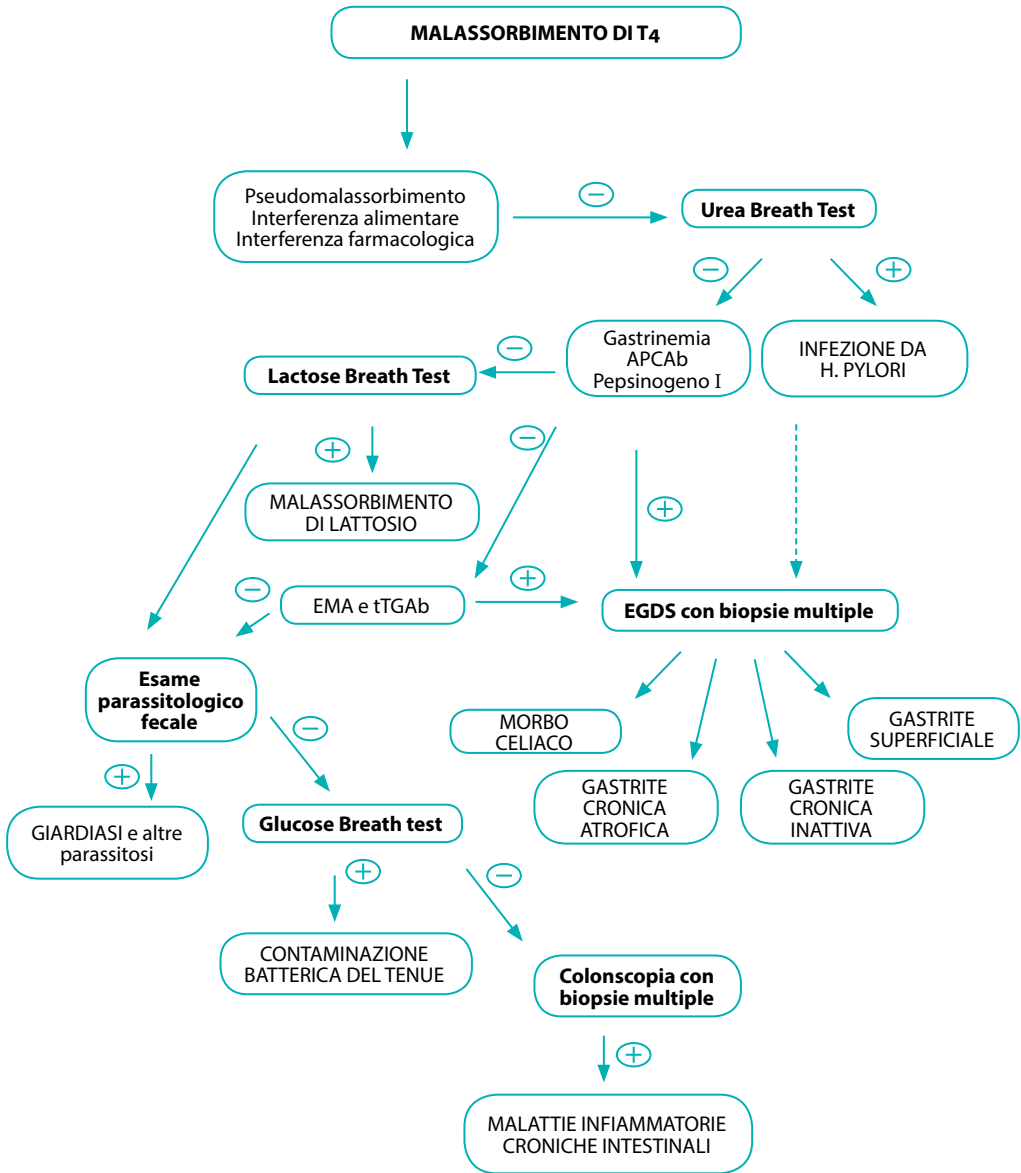


Fonte: Centanni et al., 2007 [7].

percorso diagnostico ben definito (• **Figura 4**), finalizzato a ricercare la causa di malassorbimento del farmaco. Su questa base abbiamo individuato, nella maggior parte dei casi, la presenza di malattie gastriche: gastrite atrofica, infezione da *Helicobacter pylori*, gastrite cronica Hp-correlata. Nei rimanenti pazienti il malassorbimento era secondario a patologie intestinali, in particolare all'intolleranza al lattosio e al morbo celiaco [13]. A differenza dei malassorbimenti intestinali, reversibili in alto grado con diete specifiche, i malassorbimenti gastrici risultano difficilmente reversibili poiché dipendenti da esiti di flogosi croniche. Esistono, tuttavia, in commercio delle nuove formulazioni farmacologiche che potrebbero risultare utili per risolvere queste forme di malassorbimento. Tra queste vanno annoverate le preparazioni liquide (a gocce o monodose) e quelle in softgel. A tal proposito, dati preliminari di un nostro studio con la preparazione di T₄ in softgel su pazienti con malassorbimento gastrico istologicamente definito hanno suggerito la possibilità di ridurre la dose di tiroxina utilizzando questa nuova preparazione farmaceutica.

Si può dunque concludere che il dosaggio della tiroxina deve essere individualizzato per raggiungere il target terapeutico alla minima dose necessaria e che l'efficacia terapeutica della T₄ può essere inficiata da numerosi bias. L'adozione dell'*individually*

• **Figura 4.** Iter diagnostico delle principali patologie gastrointestinali



Fonte: da dati estrapolati da Centanni *et al.*, 2007 [13].

tailored dose come standard terapeutico consente di stabilire l'effettivo fabbisogno di T₄ e di individuare, quindi, i pazienti con malassorbimento della T₄. Il malassorbimento della tiroxina si verifica in un paziente trattato su 6 e la causa riconosce una patogenesi gastrica in due terzi dei pazienti. La conoscenza della farmacocinetica tiroxinica consente lo sviluppo di preparazioni maggiormente assorbibili e potenzialmente in grado di ottimizzare la terapia tiroxinica, adeguandola alle caratteristiche e alle necessità del singolo paziente.

Riferimenti bibliografici

- [1] Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R *et al.* *Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases.* J Clin Endocrinol Metab 2005 Jan;90(1):124-7.
- [2] Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A, van Domburg RT, Berghout A. *Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients.* Clin Endocrinol (Oxf) 2007 Jan;66(1):43-8.
- [3] Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. *Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration.* J Clin Endocrinol Metab 2009 Oct;94(10):3905-12.
- [4] Benvenga S, Bartolone L, Squadrito S, Lo Giudice F, Trimarchi F. *Delayed intestinal absorption of levothyroxine.* Thyroid 1995 Aug;5(4):249-53.
- [5] Wartofsky L, Dickey RA. *The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling.* J Clin Endocrinol Metab 2005 Sep;90(9):5483-8.
- [6] Alevizaki M, Mantzou E, Cimponeriu AT, Alevizaki CC, Koutras DA. *TSH may not be a good marker for adequate thyroid hormone replacement therapy.* Wien Klin Wochenschr 2005 Sep;117(18):636-40.
- [7] Centanni M, Franchi A, Santaguida MG, Virili C, Nardo S, Gargano L. *[Oral thyroxine treatment: towards an individually tailored dose].* Recenti Progr Med 2007;98(9):445-51.
- [8] Liwanpo L, Hershman JM. *Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009 Dec;23(6):781-92.
- [9] Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, Iuorio R, Del Duca SC, Mercuri V *et al.* *Atypical*

celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(3):E419-E422.

- [10] Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, Annibale B. *Thyroxine dose in multinodular goiter, Helicobacter pylori infection and chronic gastritis.* New Engl J Med 2006;354(17):1787-95.
- [11] Pabla D, Akhlaghi F, Zia H. *A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry.* Eur J Pharm Biopharm 2009;72(1):105-10.
- [12] Hirtz J. *The gastrointestinal absorption of drugs in man. A review of current concepts and methods of investigation.* Br J Clin Pharmacol 1985;19(Suppl 2):77S-83S.
- [13] Centanni M, Santaguida MG, Gargano L. *Malabsorption of T₄: new insights on oral thyroxine treatment.* Hot Thyroidol 2007 June; 69:1-4 (www.hotthyroidology.com).

Cosa ci indicano le linee guida ATA-ETA su terapia T₃/T₄

Luca Persani

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano; Divisione di Medicina Generale ad Indirizzo Endocrino-Metabolico, Ospedale San Luca, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

La terapia sostitutiva con levotiroxina costituisce, attualmente, l'approccio terapeutico preferenziale dell'ipotiroidismo. Le linee guida dell'ATA-AACE (American Thyroid Association-American Association of Clinical Endocrinologists) [1] e quelle dell'ETA (European Thyroid Association) [2] raccomandano fortemente la monoterapia con T₄, non disponendo ancora di evidenze sufficienti a favore del trattamento combinato T₃+T₄.

È noto, tuttavia, che il 5-10% dei pazienti in trattamento con levotiroxina, pur raggiungendo una condizione di eutiroidismo plasmatico, continua a lamentare sintomi di deficit ormonale. Le spiegazioni per questo fenomeno possono essere diverse. Ad esempio, la consapevolezza di essere affetto da una patologia cronica potrebbe, in qualche maniera, condizionare la sensazione di well-being riferita dal paziente; inoltre, numerose condizioni, correlate alla malattia tiroidea o alle modalità di replacement, possono compromettere il raggiungimento di uno stato di pieno benessere. Sappiamo, a tal proposito, che spesso la malattia autoimmune tiroidea si associa ad altre patologie (diabete mellito, morbo di Addison, menopausa precoce ecc.) nelle cosiddette sindromi poliendocrine autoimmuni (APS). In questi casi bisogna tener presente che i disturbi lamentati dal paziente e attribuiti all'ipotiroidismo potrebbero in realtà avere un'origine diversa dalla tiroide.

Alla base del malessere riferito dal paziente, teoricamente eutiroidico, potrebbe, poi, sottostare un'inadeguatezza della terapia stessa: diversi studi recensiti nelle linee guida hanno dimostrato che la monoterapia con LT₄ può risultare insufficiente a garantire un corretto rapporto FT₄/FT₃ plasmatico e, di contro, una terapia combinata T₃+T₄ si è dimostrata in grado, in alcuni casi, di abbassare questo rapporto verso valori più fisiologici (• **Tabella 1**). Un'inadeguata risposta al trattamento con levotiroxina può, inoltre, dipendere da variabili individuali, come ad esempio l'esistenza di polimorfismi delle desiodasi [2].

● **Tabella 1.** Rapporti delle concentrazioni sieriche di FT4/FT3 in condizioni di base e dopo trattamento con T4 o T4+T3

Author	Baseline	T4 monotherapy	T4+T3 combination
Saravanan <i>et al.</i> J Clin Endocrinol Metab 2005;90:805-12	5.5	5.5	3.9
Walsh <i>et al.</i> J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4543-50	4.5	4.2	3.3
Sawka <i>et al.</i> J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4551-5	3.9	4.0	2.2
Escobar-Morreale <i>et al.</i> Ann Intern Med 2005;142:412-24	4.1	4.1	3.4
Siegmund <i>et al.</i> Clin Endocrinol 2004;60:750-7	4.3	4.6	4.0
Mean FT4:FT3 ratio	4.3	4.5	3.4

Fonte: Wiersinga *et al.*, 2012 [2], modificata.

Se, dunque, per quel famoso 5-10% di pazienti in terapia, sintomatici nonostante normali livelli ormonali plasmatici, si escludono i fattori interferenti precedentemente descritti, potrebbe esistere un razionale per ricorrere alla terapia di combinazione e ottenere maggiori benefici clinici.

A questo proposito, lo studio di Panicker *et al.* [3] ha analizzato la correlazione tra polimorfismi delle desiodasi e sensazione di benessere riferita dal paziente, dimostrando che un determinato polimorfismo per D₂, presente in circa il 16% dei soggetti trattati con levotiroxina, si associava a una peggiore sensazione di malattia e a una migliore risposta al trattamento combinato.

Le linee guida dell'ETA [2] ribadiscono il concetto, affermando che questi dati sui polimorfismi coinvolti nel pathway tiroideo, soprattutto per i geni dei trasportatori e delle desiodasi, potrebbero giocare un ruolo per giustificare il ricorso alla terapia combinata T₃+T₄.

Diversi studi crossover dimostrano che, generalmente, i pazienti tendono a preferire la terapia di combinazione alla monoterapia con LT₄ [2] (● Tabella 2). Il lavoro di Appelhof *et al.* [4] (● Figura 1) conferma questa tendenza: i sottogruppi di pazienti sottoposti a terapia T₃+T₄ in varia combinazione si definivano maggiormente soddisfatti rispetto ai pazienti in monoterapia con levotiroxina. Vari aspetti rendono, però, discutibile questo studio: la breve durata, nonché una condizione di tireotossicosi associata alla terapia di combinazione, sia a livello di laboratorio (TSH soppresso) che clinico, con un incremento significativo della frequenza cardiaca e decremento di peso corporeo. Bisogna quindi chiarire se la sensazione di soddisfazione riferita dai pazienti sia, in realtà, il risultato di un overtreatment e non più di una terapia sostitutiva mirata a ristabilire l'eutiroidismo.

I limiti degli studi di comparazione tra le due modalità terapeutiche sono diversi:

● **Tabella 2.** Preferenza dei pazienti in terapia sostitutiva con T4 o T4+T3 derivata da studi controllati di tipo crossover o parallelo

Author	n	Preference T4 monotherapy	Preference none	Preference T4+T3 therapy	p value
<i>Crossover studies</i>					
Walsh <i>et al.</i> J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4543-50	100	46	18	36	0.32
Nygaard <i>et al.</i> Eur J Endocrinol 2009;161:895-902	59	9	21	29	0.002
Bunevicius <i>et al.</i> N Engl J Med 1999;340:424-9	33	2	11	20	0.001
Escobar-Morreale <i>et al.</i> Ann Intern Med 2005;142:412-24	26	2	6	18*	0.015
Bunevicius <i>et al.</i> Endocrine 2002;18:129-33	10	2	2	6	-
Total	228 (100%)	61 (27%)	58 (25%)	109 (48%)	
<i>Parallel study</i>					
Appelhof <i>et al.</i> J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2666-74	140	14/48 (29%)		43/92 (47%)	0.024

* Including 6 patients who preferred the combination of 87.5 µg L-T4 + 7.5 µg L-T3 for a final 8-week add-on regimen that was not randomized.

Fonte: Wiersinga *et al.*, 2012 [2].

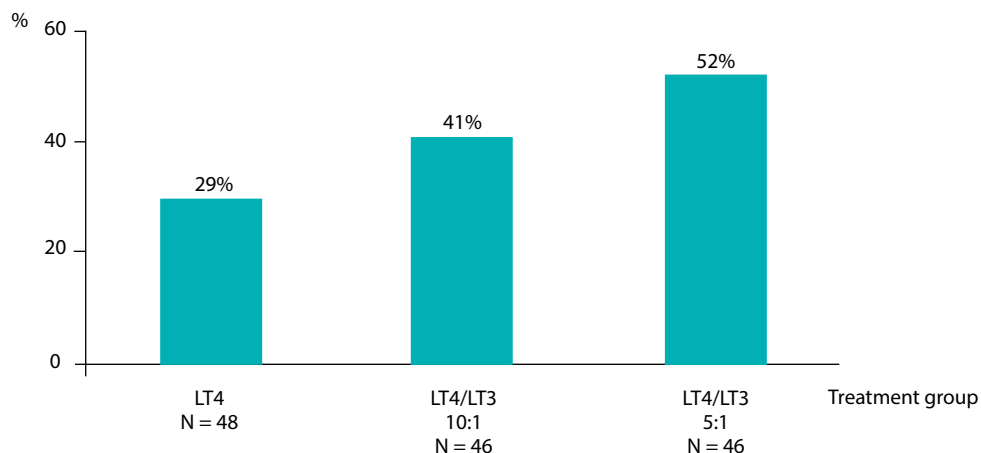
campioni di pazienti di dimensioni esigue; mancanza di omogeneità dello stato ipotiroidico delle popolazioni in esame (post-tiroidectomia, ipotiroidismo primario...); utilizzo di varie associazioni di T₃ e T₄.

Le linee guida dell'ETA suggeriscono che la terapia combinata potrebbe costituire un approccio sperimentale in pazienti ipotiroidici che, nonostante la normalizzazione dei parametri biochimici, continuano a lamentare i disturbi clinici, e per i quali siano stati esclusi tutti i fattori interferenti sul well-being precedentemente descritti. La terapia dovrebbe essere interrotta in assenza di miglioramenti clinici dopo tre mesi di trattamento [2].

Sia l'ATA che l'ETA sconsigliano questo tipo di terapia in pazienti in gravidanza e in soggetti a rischio di aritmie cardiache.

A questo punto emerge la necessità di calcolare il giusto dosaggio dei due ormoni per la terapia combinata. Le linee guida ETA [2] suggeriscono un rapporto LT₄/LT₃ tra 13:1 e 20:1 in base al peso. Poiché le formulazioni attualmente disponibili contengono

● **Figura 1.** Distribuzione percentuale delle preferenze soggettive dei pazienti nei diversi schemi terapeutici utilizzati nello studio in parallelo di Appelhof *et al.*



Fonte: Appelhof *et al.*, 2005 [4].

gono un rapporto LT_4/LT_3 inferiore a 13:1, è preferibile l'uso di compresse separate dei due ormoni. La dose di T_4 dovrebbe essere somministrata una sola volta al giorno, mentre la T_3 dovrebbe essere frazionata in una dose minore da assumere al mattino assieme alla T_4 , e una dose maggiore somministrata la sera a digiuno 1-2 ore dopo cena, prima di coricarsi. Questa modalità di somministrazione si fonda sui risultati di un lavoro comparso su JCEM nel 2008 [5]: è noto che il TSH presenta un ritmo circadiano con un'acrofase tra le 2 e le 3 di notte, mentre l' FT_4 si mantiene praticamente stabile durante l'arco della giornata. Questo studio ha dimostrato che anche l' FT_3 presenta un'acrofase che si verifica circa mezz'ora dopo il picco del TSH.

L'ETA raccomanda ancora di monitorare la terapia di combinazione con test di funzionalità tiroidea su campioni di sangue prelevati prima della somministrazione dei farmaci, con l'obiettivo di ristabilire normali valori plasmatici di TSH, FT_3 e FT_4 , ma anche un adeguato rapporto T_4/T_3 . Se sono necessari aggiustamenti delle dosi dei due ormoni, è preferibile iniziare dalla T_3 , sotto la supervisione di un esperto endocrinologo.

I suggerimenti dell'ETA per la ricerca futura comprendono: studi prospettici in pazienti che iniziano una monoterapia con T_4 , confrontando le caratteristiche al baseline tra soggetti che si dichiareranno o meno soddisfatti del trattamento; trial su grandi numeri di pazienti che individuino le dosi più adatte a riprodurre il normale rapporto FT_4/FT_3 nel sangue; studi clinici randomizzati che confrontino le due modalità terapeutiche in soggetti ipotiroidei riconosciuti essere portatori di polimorfismi

delle desiodasi e dei trasportatori; studi con preparazioni di T₃ a lento rilascio (ad es. T₃ solfato); studi prospettici per la valutazione degli effetti a lungo termine e della sicurezza della terapia combinata [2].

Riferimenti bibliografici

- [1] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI *et al.*; American Association Of Clinical Endocrinologists And American Thyroid Association Taskforce On Hypothyroidism In Adults. *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association*. *Thyroid* 2012 Dec;22(12):1200-35.
- [2] Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyevet V, Nygaard B, Vanderpump MPJ. *2012 ETA Guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism*. *Eur Thyroid J* 2012;1: 55-71.
- [3] Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, Dayan CM. *Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients*. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 May;94(5):1623-9.
- [4] Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG *et al.* *Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 May;90(5):2666-74.
- [5] Russell W, Harrison RF, Smith N, Darzy K, Shalet S, Weetman AP, Ross RJ. *Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels*. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jun;93(6):2300-6.

SESSIONE 2

**NUOVI ORIZZONTI
PER L'IPOTIROIDISMO**

L'ormone tiroideo nelle cellule normali e staminali

Michelina Plateroti

Centre de Génétique et de Physiologie Moléculaire et Cellulaire, Université Claude Bernard Lyon 1

Il presente contributo offre un'overview sulle attuali conoscenze riguardanti le cellule staminali, con particolare riferimento alle potenziali applicazioni terapeutiche future; nello stesso tempo saranno descritte le modalità con cui gli ormoni tiroidei influenzano la cosiddetta "staminalità".

Due proprietà definiscono la cellula staminale: la capacità di autorinnovarsi, cioè di dare origine a una cellula identica a se stessa e la capacità di generare cellule differenziate.

Si distinguono due tipologie di cellule staminali. Quelle embrionali possono essere recuperate in gran quantità dalla blastocisti e, poste in coltura, mantengono la capacità di autorinnovarsi. Si definiscono pluripotenti, in quanto capaci di dare origine, se opportunamente stimolate, a qualsiasi tipo di cellula differenziata. Sono cellule facili da gestire in vitro, ma il loro utilizzo impone una serie di problematiche di carattere bioetico. Il discorso è diverso per le cellule staminali somatiche che però sono presenti nei tessuti in quantità piuttosto esigua e sono caratterizzate da multipotenza, hanno cioè una capacità di differenziamento limitata, relativamente al tessuto di origine (● [Tabella 1](#)).

Requisito indispensabile perché la cellula staminale sia tale è la presenza della cosiddetta "nicchia", un insieme di cellule e proteine che circondano la cellula staminale stessa e che formano l'ambiente favorevole perché questa possa dividersi in maniera simmetrica o asimmetrica, a seconda dei casi e in funzione degli stimoli cui è sottoposta.

L'attuale interesse per le cellule staminali scaturisce in parte dal desiderio di dare risposte agli interrogativi relativi alla loro fisiologia, nell'ambito della ricerca fondamentale. D'altra parte, le cellule staminali rappresentano un affascinante bersaglio nello scenario della medicina rigenerativa perché potenzialmente sono in grado di differenziarsi in qualsiasi tessuto dell'organismo.

A questo proposito, è interessante il lavoro svolto nel laboratorio della Professoressa Costagliola a Bruxelles [1], che ha tentato di ricreare follicoli tiroidei a partire da cellu-

● **Tabella 1.** Principali differenze tra le cellule staminali embrionali e quelle dei tessuti adulti

Adult tissues	ES
Multipotency	Pluripotency
Small number	High number
Hard to maintain and differentiate in vitro	Easy to maintain and differentiate in vitro
Limited/no problems of bioethics constraints	Bioethics problems

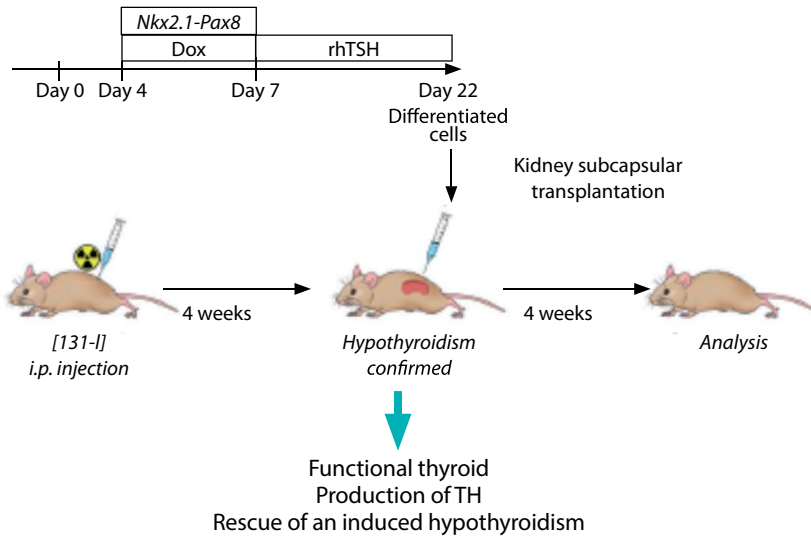
le staminali indifferenziate. Per lo sviluppo della tiroide, risulta fondamentale la coespressione di due fattori di trascrizione: *Nkx 2.1* e *Pax8*. Se in vitro le cellule staminali vengono opportunamente stimolate affinché esprimano entrambi i fattori suddetti, si verifica il differenziamento in cellule follicolari tiroidee. Se questo sistema in vitro viene espantato sotto la capsula renale del topo, si può constatare un incremento dei livelli di ormoni tiroidei circolanti, con la possibilità di ristabilire una condizione di eutiroidismo in animali precedentemente sottoposti a ipotiroidia sperimentale (● **Figura 1**).

Tuttavia, è anche interessante capire se e come gli ormoni tiroidei influenzino la staminalità. Diversi tessuti rispondono allo stimolo tiroideo modulando l'attività delle cellule staminali. Per esempio, a livello del sistema nervoso centrale, la zona subventricolare contiene cellule staminali di tipo astrocitario, da cui originano progenitori proliferativi che migrano e differenziano nei neuroni del bulbo olfattivo. In questo contesto, è fondamentale per il mantenimento della staminalità l'espressione del fattore di trascrizione *Sox-2*. Gli ormoni tiroidei (come anche il recettore nucleare *TR α 1*) inibiscono questo processo e la cellula staminale differenzia nei progenitori neurali [2].

Un altro esempio emerge dai nostri lavori sulla cripta intestinale [3], sul cui fondo sono stati descritti diversi tipi di cellule staminali. I nostri studi precedenti avevano dimostrato che il recettore nucleare *TR α 1* presenta un'espressione massimale proprio verso il fondo delle cripte [4].

Per gli studi successivi abbiamo preso come riferimento il fenomeno della metamorfosi nell'anfibio, in cui si verifica un rimodellamento dell'epitelio intestinale a seguito di un notevole aumento della concentrazione plasmatica di ormoni tiroidei. Anche nel topo in fase di svezzamento, tra la seconda e la terza settimana di vita, si osserva l'incremento del rilascio ormonale, necessario affinché si verifichi l'adattamento dell'intestino a una dieta diversa da quella lattea [5]. In particolare, l'epitelio intestinale adulto, a partire da una forma tubulare semplice, acquisisce una struttura più complessa, con comparsa anche delle cripte che contengono progenitori e cellule staminali. Quindi, sulla base di queste osservazioni, mediante l'utilizzo di topi knock-out per i geni *TR α* e *TR β* abbiamo concluso che il recettore *TR α 1* controlla lo sviluppo ma anche il continuo rimodellamento dell'epitelio intestinale adulto, modulando l'attività delle cellule delle cripte intestinali (staminali e progenitori).

- **Figura 1.** Protocollo sperimentale per valutare l'efficienza dei follicoli tiroidei ottenuti dalle cellule staminali embrionali



Fonte: Antonica *et al.*, 2012 [1], modificata.

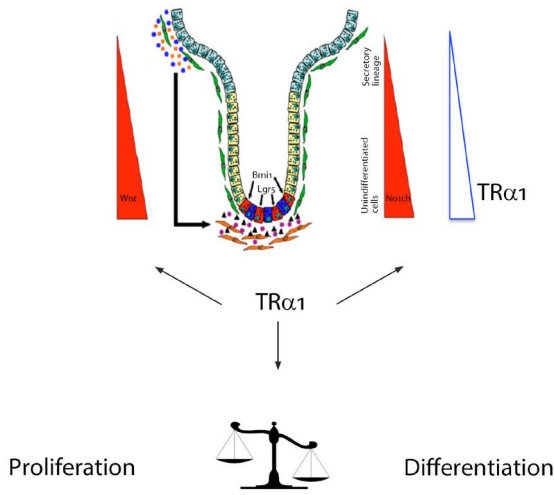
Ciò avviene tramite il controllo diretto o indiretto da parte del recettore dell'espressione di tutta una serie di geni funzionalmente correlati fra loro, appartenenti a diverse vie di segnalazione nella cellula (Wint, Notch, c-Fos) che intervengono nella regolazione dell'attività proliferativa e nel differenziamento delle cellule delle cripte intestinali (• **Figura 2**).

Successivamente, tramite altri studi abbiamo chiarito che l'azione ormonale tiroidea coinvolge nello specifico le cellule staminali delle cripte e non solo i progenitori, e che l'espressione del recettore $\text{TR}\alpha_1$ è fondamentale anche per la rigenerazione dell'epitelio intestinale successiva a un danno; in topi knock-out per il gene $\text{TR}\alpha_1$, infatti, l'epitelio intestinale era incapace di far fronte ai danni indotti da massive dosi di radiazioni [6].

Il recettore $\text{TR}\alpha_1$ ha anche un'importante azione in vitro sulla crescita di organoidi cellulari, inducendone un progressivo incremento della complessità, mediante un controllo diretto dell'attività delle cellule staminali. In effetti, in assenza dell'attività recettoriale si osserva un notevole ritardo di questo processo di sviluppo [7].

I nostri obiettivi futuri sono mirati a una migliore comprensione dei fenomeni descritti, possibilmente ricreando le stesse condizioni anche in animali di differente genotipo. Inoltre, sarà interessante valutare gli effetti, all'opposto, di un'overespressione del recettore $\text{TR}\alpha_1$ sui medesimi processi.

● **Figura 2.** Schema dell'azione degli ormoni tiroidei a livello delle cellule delle cripte intestinali



Fonte: Sirakov *et al.*, 2013 [3], modificata.

In conclusione, esistono varie dimostrazioni, sia in vivo che in vitro, dell'importante ruolo degli ormoni tiroidei e del recettore TR α 1 nel controllo dell'attività di proliferazione e differenziamento delle cellule staminali. D'altra parte, diversi studi aprono nuovi scenari sul possibile utilizzo di queste cellule nell'ambito della medicina rigenerativa, tracciando la strada verso nuovi approcci terapeutici, ad esempio nel campo delle malattie neurodegenerative.

Riferimenti bibliografici

- [1] Antonica F, Kasprzyk DF, Opitz R, Iacovino M, Liao XH, Dumitrescu AM *et al.* *Generation of functional thyroid from embryonic stem cells.* Nature 2012 Nov 1;491(7422):66-71.
- [2] López-Juárez A, Remaud S, Hassani Z, Jolivet P, Pierre Simons J, Sontag T *et al.* *Thyroid hormone signaling acts as a neurogenic switch by repressing Sox2 in the adult neural stem cell niche.* Cell Stem Cell 2012 May 4;10(5):531-43.
- [3] Sirakov M, Skah M, Nadjar J, Plateroti M. *Thyroid hormone's action on progenitor/stem cell biology: new challenge for a classic hormone?* Biochim Biophys Acta 2013 Jul;1830(7):3917-27.

- [4] Kress E, Rezza A, Nadjar J, Samarut J, Plateroti M. *The frizzled-related sFRP2 gene is a target of thyroid hormone receptor alpha1 and activates beta-catenin signaling in mouse intestine.* J Biol Chem 2009;284:1234-41.
- [5] Sirakov M, Plateroti M. *The thyroid hormones and their nuclear receptors in the gut: from developmental biology to cancer.* Biochim Biophys Acta 2011 Aug;1812(8):938-46.
- [6] Kress E, Rezza A, Nadjar J, Samarut J, Plateroti M. *The thyroid hormone receptor-alpha (TRalpha) gene encoding TRalpha1 controls deoxyribonucleic acid damage-induced tissue repair.* Mol Endocrinol 2008 Jan;22(1):47-55.
- [7] Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE *et al.* *Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche.* Nature 2009 May 14;459(7244):262-5.

Qual è il razionale per una terapia combinata con ormoni T₃ e T₄?

Salvatore Benvenga

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina, Master di Endocrinologia dell'Infanzia, dell'Adolescenza e della Donna, Università di Messina; Programma Interdipartimentale di Endocrinologia Molecolare Clinica & Salute Endocrina della Donna, Policlinico G. Martino, Messina

La tematica della terapia combinata T₃+T₄ è piuttosto controversa, come risulta da recenti revisioni [1-3]. L'importante lavoro di Gullo *et al.* [4] dimostra come la sola terapia con levotiroxina non sia in grado di garantire una condizione di eutiroidismo in tutti i pazienti atireotici: infatti, circa il 15% di questi pazienti atireotici supplementati con sola LT₄ (ma circa il 17% nella fascia di età oltre i 70 anni) presentava una FT₃ più bassa rispetto ai soggetti eutiroidi (usati come controlli normali). Inoltre, valori di rapporto FT₃/FT₄ relativamente più bassi del gruppo di controllo si avevano in circa il 30% dei pazienti atireotici trattati con sola LT₄.

In uno studio condotto a Leiden, Olanda [5], furono arruolati circa 600 ottantacinquenni, l'85% dei quali eutiroidi. I pazienti furono seguiti per 4 anni, monitorando i valori di FT₃, FT₄ e del TSH. Già in fase di arruolamento si osservò una correlazione significativa e di tipo diretto tra livelli sierici di FT₃ e benessere riferito dal paziente. In particolare, a valori relativamente più elevati dell'ormone corrispondevano una migliore qualità di vita, minore incidenza di depressione e una migliore capacità cognitiva globale. Risultati sovrapponibili venivano riscontrati al follow-up. Inoltre, nel corso del follow-up, poté essere valutata la correlazione con la mortalità. Fu visto che i livelli sierici di FT₃ correlavano inversamente con la mortalità: più bassa era la FT₃ sierica, più alta era la mortalità per tutte le cause. Anche il rapporto FT₃/FT₄ si rivelava predittivo di un miglior outcome, essendo esso mediamente pari a 0,25 nei sopravvissuti al quarto anno *vs* 0,23 nei soggetti deceduti. Una correlazione esattamente opposta si osservava con i livelli di FT₄ sia all'arruolamento sia durante il follow-up.

Pur se la monoterapia con LT₄ viene considerata quella raccomandata per l'ipotiroidismo [3], circa il 10% dei pazienti ipotiroidi continua a lamentare residui disturbi da ipotiroidismo nonostante un'adeguata posologia di LT₄ [1]. Dall'importante stu-

dio di Panicker *et al.* [6] emerse che solo il gruppo dei pazienti portatori di un particolare polimorfismo della desiodasi di tipo 2 (cioè i portatori del genotipo polimorfismo CC di rs225014) beneficiavano della terapia combinata LT₄+LT₃. Questi portatori, già in partenza (pre-terapia) avevano peggiori valori di benessere psicofisico rispetto ai portatori delle altre due varianti polimorfe (genotipo TT e genotipo TC).

Nello studio di De Jong *et al.* [7] emergono dei dati che devono far riflettere: nel periodo compreso tra il 2005 e il 2011 si è registrato un incremento della percentuale di casi in terapia sostitutiva tiroidea tra la popolazione olandese. In particolare, si è avuto un aumento dei pazienti in monoterapia con levotiroxina pari al 53%, ma dati sorprendenti riguardano l'incremento del 67% dei casi trattati con terapia combinata T₃+T₄ e del 36% con monoterapia con T₃. Altro trend che emerge da questo studio riguarda l'aumento delle prescrizioni, per tutte le tipologie di trattamento suddette, operate da medici di medicina generale, a fronte di una relativa diminuzione di prescrizioni specialistiche.

Una situazione predisponente al fatto che pazienti ipotiroidei diversi non rispondano, diventando eutiroidei, alla medesima dose di LT₄ e che possano persistere disturbi ipotiroidei residui (variabili da paziente a paziente) è che, data l'azione sistemica degli ormoni tiroidei, il quadro clinico dell'ipotiroidismo è pure sistemico. Inoltre, il segnale ormonale tiroideo è estremamente complesso e senza pari, al confronto con altri segnali ormonali. Infatti, oltre al fatto che ben tre sono le desiodasi deputate all'attivazione/inattivazione del segnale ormonale tiroideo, numerose sono le proteine di trasporto plasmatiche degli ormoni tiroidei, numerosi sono i trasportatori sulla plasmamembrana deputati a favorire l'ingresso/fuoriuscita degli ormoni tiroidei e numerose sono anche le isoforme dei recettori nucleari degli ormoni tiroidei (e i diversi tessuti periferici hanno una peculiare distribuzione di queste isoforme). E ancora, oltre all'azione principale (quella mediata appunto dai recettori nucleari, e conosciuta come azione genomica) ve ne è una non mediata dai recettori nucleari (cosiddetta azione non genomica), con vie di segnale comuni tra T₄ e T₃ e altre vie specifiche per l'uno o l'altro ormone. Il settore relativo alla terapia combinata T₃+T₄ è piuttosto controverso e riflette la complessità del pathway ormonale tiroideo nell'organismo. La situazione è resa più complicata dall'esistenza di una vasta gamma di recettori nucleari per gli ormoni tiroidei che presentano differente grado di espressione a livello dei diversi tessuti nonché una variabile affinità per gli ormoni stessi. Ciò spiega perché una certa quantità di T₃ nelle diverse cellule dell'organismo non comporta lo stesso grado di ipertiroidismo.

Per illustrare il concetto della non corrispondenza tra i livelli plasmatici e le concentrazioni tissutali di ormoni tiroidei ci viene in aiuto uno studio sui polimorfismi dei trasportatori [8], da cui emerge che, a dispetto della riduzione della captazione intracellulare di ormone favorito da alcune varianti polimorfe rispetto al trasportatore *wild type*, non si notano variazioni significative delle concentrazioni ormonali circolanti. Il lavoro di Liao *et al.* [9], effettuato su diversi tipi di knock-out, anche tripli,

per il principale trasportatore di T_3 , l'MCT-8, e per le desiodasi (D_1 , D_2), ha messo in evidenza che in tre tipi di topi knock-out (MCT-8, MCT8/ D_2 e MCT8/ D_1 / D_2) si aveva un aumento della T_3 circolante. Tuttavia, nei medesimi tre genotipi di topi knock-out, la concentrazione tissutale di T_3 era sistematicamente aumentata nel fegato, ma sistematicamente ridotta nella corteccia cerebrale. In pratica, come dimostrato anche dall'espressione di alcuni geni epatici e di alcuni geni cerebrali, si aveva una condizione di ipertiroidismo nel fegato, ma, di contro, una condizione di ipotiroidismo nella corteccia cerebrale. Quindi, l'ipertiroidismo biochimico (aumento delle concentrazioni circolanti di FT_3 e/o FT_4) non necessariamente significa ipertiroidismo tissutale universale. Anche lo studio italiano di Sampaolo *et al.* [10] dimostra quanto scarsamente dirimente sia la concentrazione circolante di ormoni tiroidei: i livelli plasmatici valutati in un gruppo di pazienti affetti da Alzheimer si presentavano sovrapponibili a quelli riscontrati nei controlli; al contrario, la concentrazione di T_3 nel liquor si mostrava circa tre volte più bassa rispetto ai soggetti sani.

Sotto questo profilo, sono stati antesignani i fondamentali studi del gruppo madrilenno di Escobar-Morreale *et al.* su topi resi ipotiroidei e poi variamente supplementati al fine di renderli eutiroidei [11-13]. Mentre l'incremento della concentrazione plasmatica di T_3 (a seguito dell'aumento della dose di T_3 infusa) si traduce in un equivalente incremento di concentrazione intratissutale di T_3 per vari tessuti (addirittura per ovaie, corteccia surrenalica e polmoni, l'incremento intratissutale è superiore a quello plasmatico), per altri tessuti (ipofisi, cervello e, soprattutto, per corteccia cerebrale e tessuto adiposo bruno), l'incremento della concentrazione intratissutale di T_3 è largamente inferiore a quello atteso sulla base dell'incremento della concentrazione plasmatica. Nella corteccia cerebrale, è l'infusione di T_3 (e non di T_4) quella che fa aumentare in modo dose-dipendente la concentrazione tissutale della T_3 medesima. E ancora, la medesima combinazione posologica di T_4+T_3 non si traduce in concentrazioni di T_4 e T_3 che sono esattamente identiche nei vari tessuti; e, in effetti, una concentrazione tissutale sia di T_4 sia di T_3 nel pieno del corrispettivo intervallo di normalità di un dato tessuto si ottiene con una combinazione posologica di T_4+T_3 che è diversa da quella che garantisce una concentrazione tissutale sia di T_4 sia di T_3 nel pieno del corrispettivo intervallo di normalità di un altro tessuto. La conclusione pratica finale di questi studi di Escobar-Morreale *et al.* è che la normalizzazione del contenuto intracellulare sia di T_4 sia, soprattutto, di T_3 , in tutti i tessuti di ratti ipotiroidei, richiede la somministrazione combinata di T_4 e di T_3 .

Tornando alla specie umana, per quanto riguarda i vari parametri di benessere neuropsicologico, indagati dai lavori che hanno affrontato il possibile effetto benefico della terapia combinata rispetto alla monoterapia con T_4 , sembra emergere un certo beneficio dell'associazione T_4+T_3 nella depressione.

In letteratura psichiatrica, in effetti, esistono evidenze di come la somministrazione di T_3 , in monoterapia, o come additivo della terapia antidepressiva o a scopo accele-

rativo, ossia in associazione iniziale ai farmaci, risulta efficace nel migliorare l'outcome dei pazienti in trattamento con antidepressivi. In gran parte dei casi, la T₃ è stata somministrata a un dosaggio compreso tra 5 e 50 µg/die. Altri studi hanno messo in evidenza la maggiore efficacia di T₃ rispetto a T₄ a questo scopo [14], nonché una migliore risposta nel sesso femminile rispetto a quello maschile [15, 16].

Tuttavia, secondo le linee guida americane, non vi sono evidenze sufficienti per supportare l'uso degli ormoni tiroidei nel trattamento della depressione in pazienti eutiroidei [3].

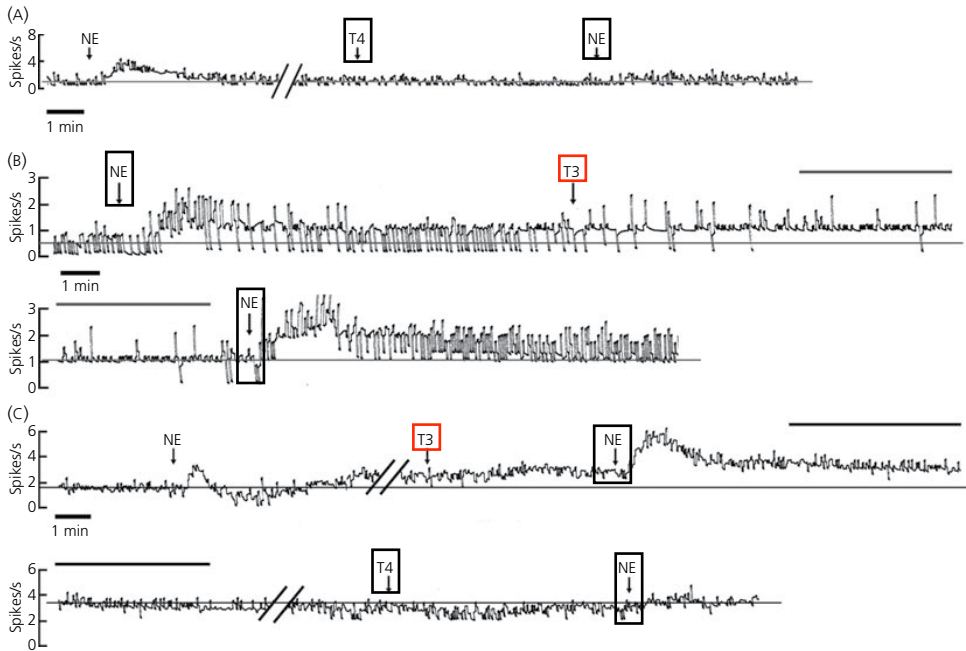
Questo cenno sull'uso "antidepressivo" di T₃ porta a ricordare una particolare modalità d'azione degli ormoni tiroidei, modalità che è poco o affatto citata nella letteratura e nei manuali/trattati di endocrinologia. Gli studi di Dratman e Gordon [17] mostrano, in modo molto convincente, come gli ormoni tiroidei funzionino da neurotrasmettitori; in particolare, la struttura del sistema nervoso centrale più ricca di desiodasi di tipo 2 (D₂) è il *locus coeruleus*, localizzato nella zona sottoependimale. Questo sito presenta un'elevata concentrazione di tirosina-idrossilasi, un enzima che converte la tirosina in noradrenalina. Per inciso, non è superfluo ricordare che anche T₃ e T₄ originano dalla tirosina; tuttavia, a differenza della noradrenalina, sono molecole iodate. È importante sottolineare il ruolo di potente attivatore della D₂ svolto dalla noradrenalina e, d'altra parte, la capacità degli ormoni tiroidei di stimolare fortemente l'espressione dei recettori adrenergici a livello cerebrale. Quindi, sebbene non se ne conoscano ancora i motivi, la natura ha fatto in modo che le vie metaboliche di T₃ e di noradrenalina fossero strettamente correlate fra loro, che i due neurotrasmettitori viaggiassero lungo gli stessi assoni e post-sinapticamente si interfacciassero per trasmettere dei segnali.

Un aspetto interessante che emerge dalla letteratura sull'aspetto neurotrasmissivo dell'azione degli ormoni tiroidei è che T₃ e T₄ hanno, addirittura, effetti diversi. Nel campo classico dell'azione genomica degli ormoni tiroidei è ben noto, invece, che T₃ e T₄ agiscono nella stessa direzione, sebbene la T₃ sia più potente della T₄. Caria *et al.* [18] hanno valutato gli effetti dei due ormoni separatamente sulla frequenza di scarica neuronale indotta dalla noradrenalina in colture di ippocampo. Quando la stimolazione noradrenergica era preceduta dall'infusione di T₄, si notava un effetto depressivo sulla frequenza della scarica neuronale; al contrario, quando la stimolazione noradrenergica era preceduta dall'infusione di T₃, si otteneva un notevole incremento della scarica neuronale (• Figura 1).

Altri lavori, inoltre, hanno dimostrato il differente effetto dei due ormoni sulla neurotrasmissione glutammatergica [19] e GABAergica, sia fasica che tonica [20].

Prendendo in considerazione il suddetto background (ormoni tiroidei come neurotrasmettitori), constatato che non esistevano studi elettrofisiologici sulla corteccia cerebrale motoria in pazienti ipotiroidei (e abbiamo appena detto che la corteccia motoria è uno dei principali target dei neuroni noradrenergici localizzati nel *locus coeruleus*) e sfruttando la non invasività della stimolazione magnetica transcranica,

● **Figura 1.** Azione non genomica degli ormoni tiroidei: effetti sull'eccitabilità di neuroni ippocampali

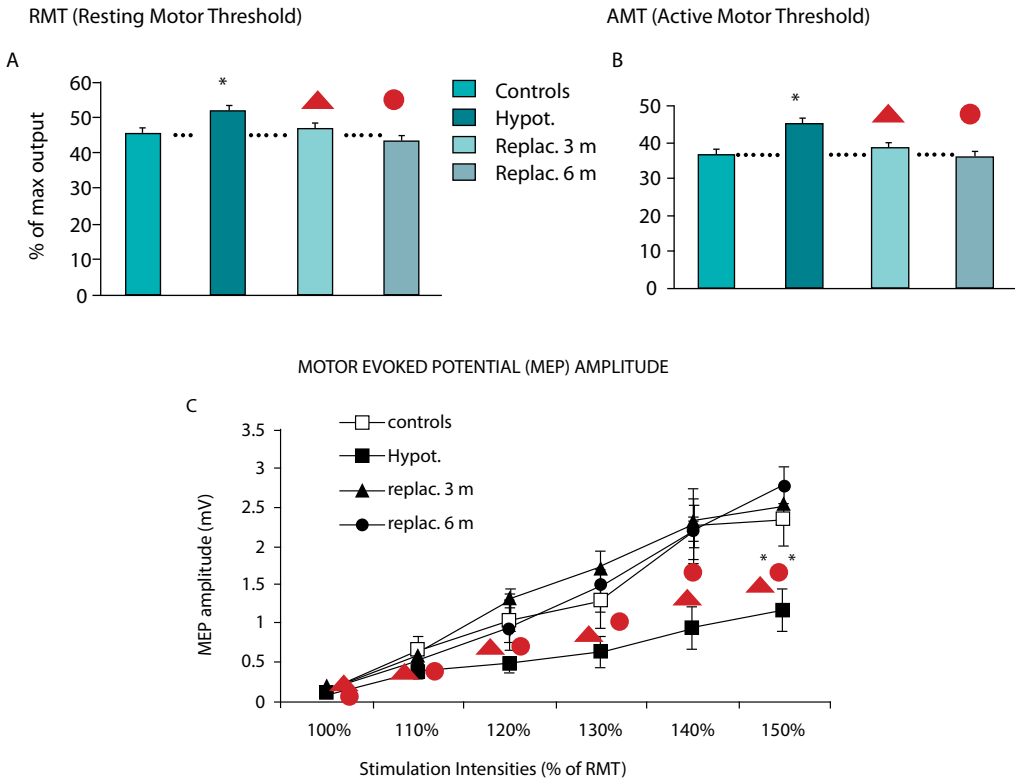


Fonte: Caria *et al.*, 2009 [18], modificata.

abbiamo voluto testare parametri di eccitabilità della corteccia motoria umana in pazienti adulti affetti da ipotiroidismo acquisito prima e dopo la terapia sostitutiva con LT₄ [21]. La stimolazione magnetica transcranica è una tecnica non invasiva, indolore, sicura e accurata per indurre potenziali elettrici nell'encefalo attraverso l'induzione elettromagnetica. L'impulso elettrico generato nell'encefalo (nel nostro caso specifico, corteccia motoria) è registrato con potenziale motorio evocato in un muscolo scheletrico distale contro-laterale (nel nostro studio è stata stimolata la corteccia motoria sinistra e si è registrato nel muscolo denominato primo interosseo dorsale del dito indice destro).

Selezionammo accuratamente, dal punto di vista neurologico e neuropsichiatrico, 11 pazienti affetti da ipotiroidismo primario franco, che furono valutati prima della monoterapia sostitutiva con levotiroxina e alla fine del 3° e del 6° mese post-terapia. Come controlli, furono arruolati altrettanti soggetti sani, paragonabili per varie caratteristiche. Nel gruppo dei pazienti, tutti raggiunsero l'eutiroidismo (normalizzazione del TSH e della FT₄) già alla fine del 3° mese di terapia. I risultati, riassunti nella

● **Figura 2.** Parametri illustrativi di eccitabilità della corteccia motoria (valutati alla stimolazione magnetica transcranica) in 10 pazienti affetti da ipotiroidismo primario (prima, 3 e 6 mesi dopo terapia sostitutiva con LT4) e 10 eutiroidei di controllo



I simboli in rosso (▲ per il 3° mese, ● per il 6° mese) si riferiscono all'undicesimo paziente che ci fu chiesto di estromettere dalla casistica perché considerato outlier (vedi testo). Infatti, questo paziente aveva parametri di eccitabilità motoria, tanto alla fine del 3° mese quanto alla fine del 6° mese, che erano ancora valori da ipotiroidismo, nonostante già al 3° mese avesse raggiunto l'eutiroidismo biochimico.

Fonte: Rizzo et al., 2008 [21], modificata.

● **Figura 2** per tre parametri illustrativi, mostrano normalizzazione dei parametri sia alla fine del 3° mese sia alla fine del 6° mese di terapia con levotiroxina.

Tuttavia, va detto che, in fase di valutazione del lavoro, fu chiesto di estromettere dalla casistica un paziente il quale, pur avendo raggiunto l'eutiroidismo biochimico, aveva valori ancora anormali (da ipotiroidismo franco) dei vari parametri di stimolazione magnetica transcranica. *A posteriori* questo soggetto va interpretato come un

paziente nel quale, nonostante la normalizzazione degli ormoni tiroidei in circolo, l'azione biologica ormonale sui distretti nervosi sottendenti quei parametri era ancora insufficiente. Verosimilmente, in questo paziente quei parametri si sarebbero modificati in senso eutiroideo se dalla monoterapia con T₄ si fosse passati alla terapia combinata T₄+T₃. In effetti, alcuni dei parametri di stimolazione magnetica transcranica sottendono l'attività di interneuroni GABAergici e glutammatergici.

Possiamo concludere sottolineando la complessità relativa alle modalità di trattamento dell'ipotiroidismo, la quale discende dalla complessità del segnale ormonale tiroideo a tutti i livelli (sintesi, trasporto plasmatico, trasporto cellulare, metabolismo, target cellulari e nucleari) e dalla sistemicità dell'azione ormonale tiroidea (quindi dalla sistemicità del quadro clinico dell'ipotiroidismo). È quindi facilmente desumibile che l'universo dei pazienti ipotiroidei non potrà essere liberato dal 100% dei disturbi da ipotiroidismo non solo con l'utilizzo di un solo ormone (anzi, pro ormone, e cioè la T₄), ma nemmeno con la somministrazione dello stesso in un'unica dose giornaliera. Nasce, pertanto, la necessità di saper individuare quei pazienti che possano trarre maggior giovamento da una terapia combinata T₄+T₃.

Riferimenti bibliografici

- [1] Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MPJ. 2012 *ETA Guidelines: The use of L-T₄ + L-T₃ in the treatment of hypothyroidism*. Eur Thyroid J 2012;1:55-71.
- [2] Biondi B, Wartofsky L. *Combination treatment with T₄ and T₃: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism?* J Clin Endocrinol Metab 2012 Jul;97(7):2256-71.
- [3] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI *et al.*; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association*. Endocr Pract 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028.
- [4] Gullo D, Latina A, Frasca F, Le Moli R, Pellegriti G, Vigneri R. *Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients*. PlosOne 2011;6(8):e22552.
- [5] Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. *Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age*. JAMA 2004 Dec 1;292(21):2591-9.
- [6] Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, Dayan CM.

Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. JCEM 2009;94:1623-9.

- [7] De Jong NW, Baljet GM. *Use of T₄, T₄ +T₃, and T₃ in the Dutch population in the period 2005-2011.* Eur Thyr J 2012;1:135-6.
- [8] van der Deure WM, Peeters RP, Visser TJ. *Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters.* J Mol Endocrinol 2010;44:1-11.
- [9] Liao XH, Di Cosmo C, Dumitrescu AM, Hernandez A, Van Sande J, St Germain DL et al. *Distinct roles of deiodinases on the phenotype of Mct8 defect: comparison of eight different mouse genotypes.* Endocrinology 2011;152:1180-91.
- [10] Sampaolo S, Campos-Barros A, Mazziotti G, Carlomagno S, Sannino V, Amato G et al. *Increased cerebrospinal fluid levels of 3,3',5'-triiodothyronine in patients with Alzheimer's disease.* J Clin Endocrinol Metab 2005 Jan;90(1):198-202.
- [11] Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, del Rey FE, de Escobar GM. *Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats.* J Clin Invest 1995 Dec;96(6):2828-38.
- [12] Escobar-Morreale HF, del Rey FE, Obregón MJ, de Escobar GM. *Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat.* Endocrinology 1996 Jun;137(6):2490-502.
- [13] Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, del Rey FE, de Escobar GM. *Tissue-specific patterns of changes in 3,5,3'-triiodo-L-thyronine concentrations in thyroidectomized rats infused with increasing doses of the hormone. Which are the regulatory mechanisms?* Biochimie 1999 May;81(5):453-62.
- [14] Joffe RT, Singer W. *A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants.* Psychiatry Res 1990 Jun;32(3):241-51.
- [15] Agid O, Lerer B. *Algorithm-based treatment of major depression in an outpatient clinic: clinical correlates of response to a specific serotonin reuptake inhibitor and to triiodothyronine augmentation.* Int J Neuropsychopharmacol 2003 Mar;6(1):41-9.
- [16] Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP et al. *Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature.* Am J Psychiatry 2001 Oct;158(10):1617-22.

- [17] Dratman MB, Gordon JT. *Thyroid hormones as neurotransmitters*. *Thyroid* 1996 Dec;6(6):639-47.
- [18] Caria MA, Dratman MB, Kow LM, Mameli O, Pavlides C. *Thyroid hormone action: nongenomic modulation of neuronal excitability in the hippocampus*. *J Neuroendocrinol* 2009;21:98-107.
- [19] Losi G, Garzon G, Puia G. *Nongenomic regulation of glutamatergic neurotransmission in hippocampus by thyroid hormones*. *Neuroscience* 2008;151:155-63.
- [20] Puia G, Losi G. *Thyroid hormones modulate GABA(A) receptor-mediated currents in hippocampal neurons*. *Neuropharmacology* 2011 Jun;60(7-8):1254-61.
- [21] Rizzo V, Crupi D, Bagnato S, Quartarone A, Benvenega S, Bartolone L *et al*. *Neural response to transcranial magnetic stimulation in adult hypothyroidism and effect of replacement treatment*. *J Neurol Sci* 2008 Mar 15;266(1-2):38-43.

Studi clinici e vantaggi della terapia con T₃

Francesco Saverio Celi

Diabetes, Endocrinology and Obesity Branch, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

In condizioni fisiologiche, la quantità di T₃ totale nell'organismo è data dalla somma algebrica dell'ormone prodotto e secreto dalla tiroide, della T₃ che deriva dalla conversione intratiroidea e periferica della T₄, e, infine, dal catabolismo e dall'escrezione dell'ormone attivo. In condizioni di terapia sostitutiva, cioè in assenza di una produzione endogena di T₃, la quantità disponibile dell'ormone è garantita soltanto dal meccanismo di conversione periferica della T₄.

L'attuale *standard of care* dell'ipotiroidismo è rappresentato dalla monoterapia con levotiroxina, di cui ben si conoscono i meccanismi farmacocinetici, le modalità di somministrazione e i target terapeutici. Relativamente alla liotironina (la formulazione sintetica di T₃), i meccanismi farmacocinetici e farmacodinamici sono meno chiari poiché i dati al momento disponibili sono stati ottenuti attraverso studi effettuati con metodiche obsolete e in situazioni non fisiologiche.

Per caratterizzare e conoscere in modo appropriato la farmacocinetica della terapia con T₃ e i suoi effetti metabolici, nei nostri studi abbiamo cercato di eliminare alcuni bias che compromettevano i risultati di lavori precedenti arruolando, in primo luogo, gruppi ben standardizzati di pazienti.

In uno studio in doppio cieco (2011) [1, 2], abbiamo arruolato 14 volontari ipotiroidici, dei quali 12 avevano subito una tiroidectomia totale, uno era stato sottoposto a terapia radiometabolica per morbo di Basedow, mentre uno presentava diagnosi di tiroidite di Hashimoto. I pazienti con residuo ghiandolare > 1 cm³ sono stati sottoposti a studio scintigrafico con uptake del radioiodio, per escludere una produzione residua di ormone endogeno.

Presupposto essenziale per poter partecipare allo studio era che ogni paziente raggiungesse uno stato di eutiroidismo a livello ipofisario, mediante trattamento con levotiroxina o con liotironina, della durata di almeno un mese. Al termine del periodo

di aggiustamento della terapia la dose somministrata di levotiroxina era pari a 1,6 µg/kg contro una dose circa tre volte minore di liotironina. Entrambi i farmaci erano assunti mediante tre somministrazioni giornaliere.

Tra i due gruppi di pazienti i valori di TSH al baseline risultavano del tutto sovrapponibili, come pure la risposta al test al TRH [3]. Anche nell'arco delle 24 ore il TSH non presentava differenze significative. I nostri pazienti erano quindi perfettamente identici e avevamo così raggiunto il nostro target, ossia l'eutiroidismo ipofisario. Peraltro abbiamo osservato una significativa differenza dei livelli di T₃ plasmatica tra pazienti trattati con levotiroxina e quelli trattati con liotironina. Infatti, mentre in pazienti trattati con liotironina abbiamo riscontrato livelli medi dell'ormone all'interno del range di normalità, nei pazienti trattati esclusivamente con levotiroxina la T₃ si manteneva mediamente ai limiti inferiori della norma (● **Tabella 1**). Il nostro interesse tuttavia, più che ai livelli ormonali plasmatici, era rivolto allo studio degli effetti metabolici dell'azione ormonale nei due casi in esame. In effetti, abbiamo riscontrato delle differenze significative nei due gruppi di pazienti: nei soggetti trattati con liotironina si era verificata una riduzione significativa della quota di colesterolo totale e di LDL, e, in maniera marginale, anche delle HDL (● **Tabella 2**). Abbiamo osservato, inoltre, un incremento dei livelli sierici di SHBG e una riduzione media di peso di circa 2 kg, in assenza di modificazioni dietetiche. Nessuna differenza tra i due gruppi è stata osservata nell'ambito dei parametri cardiovascolari (pressione sistolica, diastolica, frequenza cardiaca e parametri ecocardiografici), del metabolismo basale e glucidico.

In un altro studio che non è ancora concluso e di cui presentiamo dati preliminari abbiamo arruolato pazienti in ipotiroidismo in seguito a sospensione della terapia sostitutiva con levotiroxina, in attesa di essere sottoposti a procedure di medicina nucleare post-tiroidectomia per carcinoma tiroideo. Nei 30 giorni precedenti alla so-

● **Tabella 1.** Valori degli ormoni tiroidei e del TSH in condizioni di farmacoequivalenza tra levotiroxina (LT₄) e liotironina (LT₃)

	LT ₄	LT ₃	p
TSH (mU/L)	1.3	1.4	0.674
± SD	0.79	0.79	
0.4-4.0			
T ₃ (ng/dL)	92.9	172.0	0.003
± SD	19.0	88.2	
90-215			
fT ₄ (ng/dL)	1.57	< 0.3	< 0.0001
± SD	0.3		
0.8-1.5			

Fonte: Celi et al., 2011 [1], modificata.

• **Tabella 2.** Metabolismo lipidico in condizioni di farmacoequivalenza tra levotiroxina (LT4) e liotironina (LT3)

	LT4	LT3	p
Colesterolo (mg/dL)	195.9	173.9	0.002
± SD	25.9	27.7	
HDL (mg/dL)	63.0	57.5	0.067
± SD	15.0	11.7	
LDL (mg/dL)	122.6	106.2	0.002
± SD	25.2	27.7	
Trigliceridi (mg/dL)	78.2	78.8	0.937
± SD	30.8	28.6	

Fonte: Celi *et al.*, 2011 [1], modificata.

sospensione del trattamento veniva effettuato uno shift da levotiroxina a liotironina in modalità soppressiva e in dosi frazionate. Il target terapeutico, ovviamente, era rappresentato dalla soppressione del TSH. Stiamo quindi, analizzando la farmacocinetica dell'ultima dose con dosaggi sequenziali di T₃ e TSH. Quest'ultimo, immediatamente prima della sospensione della terapia, non sorprendentemente risultava soppresso, mentre la T₃ media al baseline si localizzava ai limiti più alti del range di normalità rispetto ai valori medi misurati in corso di trattamento con levotiroxina. Un'analisi preliminare dei dati indica che l'emivita apparente del farmaco risultava intorno alle 27 ore, con un'emivita di distribuzione di 3-4 ore e un'emivita di eliminazione di circa due giorni. La somministrazione frazionata in tre dosi giornaliere, inoltre, assicurava livelli di T₃ plasmatici nella norma in maniera costante e prolungata; di contro, somministrare l'intera dose in un unico tempo o in due tempi avrebbe favorito l'insorgenza di picchi e di oscillazioni importanti della concentrazione dell'ormone in circolo.

Questi dati indicano che la terapia con liotironina a dosaggio corretto rispetto al peso e alla dose iniziale di levotiroxina, in somministrazione multipla, assicura un'adeguata soppressione del TSH con livelli di T₃ nei limiti della norma. La sospensione della terapia garantisce livelli di TSH adeguati al trattamento radiometabolico per un periodo di circa due settimane, con minima sintomatologia ipotiroidica. Lo studio ha dimostrato, inoltre, che la farmacocinetica della liotironina comprende due componenti: distribuzione ed eliminazione. Una somministrazione in dose singola o doppia del farmaco risulterebbe in prolungati periodi di sovra e sottodosaggio. Questi risultati costituiscono dati empirici su cui poter allestire studi controllati a lungo termine riguardanti la terapia combinata levotiroxina-liotironina, che individuino endpoint clinicamente validi al fine di valutare gli effetti metabolici di questa modalità di trattamento.

Riferimenti bibliografici

- [1] Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Smith S, Drinkard B, Sachdev V *et al.* *Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine.* J Clin Endocrinol Metab 2011 Nov;96(11):3466-74.
- [2] Yavuz S, Linderman JD, Smith S, Zhao X, Pucino F, Celi FS. *The dynamic pituitary response to escalating-dose TRH stimulation test in hypothyroid patients treated with liothyronine or levothyroxine replacement therapy.* J Clin Endocrinol Metab 2013 May;98(5):E862-6.
- [3] Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Babar NI, Skarulis MC, Csako G *et al.* *The pharmacodynamic equivalence of levothyroxine and liothyronine: a randomized, double blind, cross-over study in thyroidectomized patients.* Clin Endocrinol (Oxf) 2010 May;72(5):709-15.

Un ruolo per la T₃ nella “low T₃ syndrome”?

**Antonio Mancini, Chantal Di Segni, Sebastiano Raimondo,
Giuseppe Maria Corbo*, Alfredo Pontecorvi**

Dipartimento di Scienze Mediche, UO Endocrinologia, Università Cattolica, Roma

*Dipartimento di Scienze Mediche, UO Pneumologia, Università Cattolica, Roma

In letteratura, l'argomento “sindrome a bassa T₃” è piuttosto controverso per almeno tre motivi: la complessità della fisiopatologia, e, conseguentemente, del trattamento; la criticità delle condizioni cliniche dei pazienti affetti che comporta l'intervento di numerosi fattori di confondimento (comorbidità, farmaci ecc.); la discordanza degli studi di trattamento attualmente presenti in letteratura.

Da circa quarant'anni sappiamo che, in corso di digiuno o di malattie acute o croniche, si possono verificare alterazioni dell'omeostasi tiroidea, una condizione che in letteratura non presenta un'univoca denominazione: si parla, nella maggior parte dei casi, di “low T₃ syndrome” o di “sindrome del malato eutiroideo” (“Euthyroid Sick Syndrome”), ma la definizione più adatta è forse quella di “Non Thyroidal Illness Syndrome” (NTIS), come a sottolineare che il paziente è normale dal punto di vista della funzionalità tiroidea e che si tratta di una risposta secondaria della ghiandola a una condizione di patologia sistemica.

La riduzione della concentrazione plasmatica di T₃, infatti, costituisce solo uno dei fenomeni che si verificano nell'ambito di un quadro clinico sistemico molto più complesso. Nello specifico, il deficit di ormone attivo, conseguente all'inibizione della desiodazione di T₄, rappresenta un evento molto precoce nel coinvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide in risposta a situazioni di stress acuto o cronico. Con l'aggravarsi o il prolungarsi della patologia sottostante, infatti, si osserva una progressiva estensione del blocco funzionale a tutto l'asse, che si traduce, nei casi più gravi, in una riduzione anche dei livelli circolanti di T₄ associati a valori inappropriatamente nella norma del TSH. Questo'ultimo dato è stato interpretato, da alcuni, come un indice di alterazione ipotalamica, ipotesi supportata dalla concomitante alterazione di altri ormoni come il GH o il cortisolo. Inoltre, una normale funzione tiroidea viene ripristinata non solo in seguito a infusione di TRH, ma anche dalla

cosomministrazione di altri peptidi ipotalamici come, ad esempio, i segretagoghi del GH.

Altri autori [1] hanno tentato di giustificare la normalità del TSH in questi pazienti come risultato di una normale attività desiodasica a livello centrale ma non periferico.

Tutti i meccanismi a valle della secrezione ormonale, implicati nella trasmissione del segnale tiroideo, sono stati analizzati al fine di comprendere maggiormente la fisiopatologia della sindrome a bassa T₃. In letteratura troviamo numerosi studi discordanti sulle proteine di trasporto plasmatico, sui recettori degli ormoni tiroidei, sui trasportatori intracellulari, che non permettono di tracciare un quadro univoco di questa condizione clinica.

Tra i meccanismi coinvolti nella patogenesi della sindrome, recentemente è stato messo in evidenza un significativo incremento del Nuclear Factor- κ B (NF κ B) in risposta al rilascio massivo di citochine come l'Interleuchina-6 (IL-6) e il Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) [2]. Vari studi hanno dimostrato che l'NF κ B, attenuando l'espressione della desiodasi di tipo I, è in grado di ridurre i livelli circolanti di T₃ sia nel ratto che nell'uomo.

A complicare il quadro della sindrome, che rende ulteriormente più arduo il tentativo di comprenderne i meccanismi patogenetici, è la complessità della condizione clinica del paziente con "low T₃ syndrome", che scaturisce dalla patologia di base, acuta o cronica che sia, dallo stato di malnutrizione che spesso l'accompagna, dalla vasta gamma di farmaci che possono interferire con l'asse endocrino a vari livelli. Spesso, infatti, questi pazienti assumono glucocorticoidi, β -bloccanti o antiaritmici, tutti farmaci che bloccano le desiodasi. Altri farmaci, come l'eparina, alterano il legame dell'ormone alle proteine plasmatiche; altri ancora, come ad esempio le catecolamine e la dopamina, interferiscono sul rilascio di TSH a livello ipofisario.

Le condizioni cliniche che più di frequente si accompagnano alla sindrome a bassa T₃ sono indubbiamente le cardiopatie e le pneumopatie. Seguono interventi di chirurgia maggiore, la sepsi, i traumi. Al momento, si tenta disperatamente di capire se le alterazioni tiroidee siano soltanto un meccanismo di adattamento alla patologia di base o, al contrario, un fattore patogenetico implicato anche nella progressione e nell'aggravamento della malattia. È importante dare una risposta a questo quesito, soprattutto in vista dell'approccio terapeutico: se si trattasse di una mera forma di adattamento non richiederebbe alcun intervento; in caso contrario, sarebbe necessario un trattamento sostitutivo. In questo contesto, risulta fondamentale individuare indici validi di ipotiroidismo tissutale, in grado di riflettere la situazione tiroidea a livello periferico, e che permettano di chiarire situazioni dubbie dal punto di vista clinico. Il coenzima Q₁₀, importante componente della catena respiratoria mitocondriale e potente antiossidante, sembrerebbe adatto a questo scopo [3, 4]: fin dagli anni ottanta sappiamo, infatti, che i livelli di questa molecola correlano inversamente con i valori di T₃ e T₄ circolanti, in maniera altamente significativa, a tal punto da "catturare" anche condizioni subcliniche.

Un altro importante marker biochimico di ipotiroidismo reale a livello tissutale è rappresentato dallo stress ossidativo; in particolare, il deficit ormonale è associato a un aumento delle sostanze ossidanti e a una parallela riduzione degli antiossidanti; la terapia sostitutiva inverte questa condizione.

In clinica, il 20-30% dei pazienti con cardiopatia dilatativa presenta una sindrome a bassa T₃, con una più elevata incidenza nelle forme scompensate. Esiste una correlazione significativa tra bassi livelli plasmatici di T₃ e mortalità per patologie cardiache, ed è anche stato dimostrato un incremento della morbilità e della mortalità per cause cardiache nelle forme subcliniche di ipotiroidismo.

L'opportunità di utilizzare la T₃ nella patologia cardiaca è supportata da evidenze biologiche e cliniche: sappiamo che gli ormoni tiroidei modulano la contrattilità miocardica, aumentando, in tal modo, la performance sia sistolica che diastolica; inducendo vasodilatazione coronarica, inoltre, favoriscono la perfusione miocardica.

In uno studio pionieristico di Hamilton *et al.* [5], pazienti con cardiopatia dilatativa non responsivi ad altri agenti inotropi sono stati trattati con infusione endovenosa di T₃, con effetti sorprendenti: aumento dell'output cardiaco, riduzione delle resistenze vascolari, riduzione della pressione arteriosa e della pressione capillare polmonare (● **Figura 1**).

In un altro studio della scuola di fisiologia pisana [6], l'infusione di T₃ in pazienti affetti da cardiopatia provocava un significativo miglioramento dei parametri sia sistolici che diastolici (● **Tabella 1**).

Nonostante queste evidenze, tuttavia, in letteratura non si riesce ancora a trovare un punto di vista univoco con cui guardare a questa complessa sindrome.

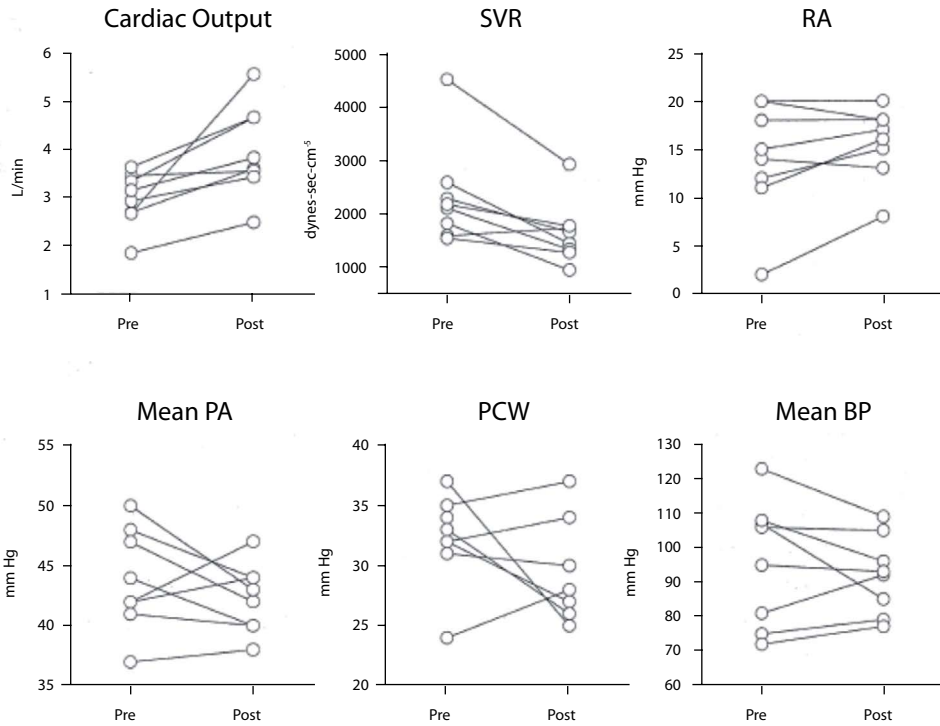
De Groot, eminente esperto di low T₃ syndrome, conferma gli effetti benefici della somministrazione di T₃ dal punto di vista cardiovascolare, in diverse categorie di pazienti, soprattutto cardiologici, senza però, di fatto, modificazioni significative della prognosi [7].

D'altra parte, studi allarmanti dimostrano addirittura un incremento della mortalità in pazienti affetti da insufficienza renale; inoltre, il timore di cardiologi ed endocrinologi circa il fatto che la somministrazione di T₃, modificando la richiesta tissutale di ossigeno, possa, in pazienti a rischio, precipitare un evento ischemico ne limita l'utilizzo nella pratica clinica.

In ambito pneumologico, sono presenti in letteratura numerosi studi discordanti in merito all'associazione tra low T₃ syndrome e BPCO (broncopneumopatia cronico ostruttiva). Secondo alcuni autori, in corso di questa patologia sistemica non si verificherebbe alcuna variazione della funzionalità tiroidea; altri, invece, hanno dimostrato che esiste una riduzione ormonale circolante proporzionale all'ipossia, associata o meno ad alterazione del TSH. In uno studio isolato, addirittura, è stato osservato un incremento di T₃ in questi pazienti [8].

Nel nostro studio su 32 pazienti con BPCO [9] (● **Tabella 2**) abbiamo messo in evidenza, effettivamente, delle alterazioni dei livelli ormonali circolanti rispetto ai

● **Figura 1.** Parametri emodinamici basali e due ore dopo un bolo iniziale di T₃ (0.7 mg/kg) nei singoli pazienti



BP, pressione arteriosa; PA, pressione arteriosa polmonare; PCW, pressione capillare polmonare; RA, pressione atriale destra; SVR, resistenza vascolare sistemica.

Fonte: Hamilton *et al.*, 1998 [5].

controlli sani: il TSH medio, pur all'interno del range di normalità, si manteneva ai limiti alti; la T₃ media risultava inferiore rispetto alla norma, mentre la T₄ si attestava ai limiti bassi del range di riferimento. Inoltre, abbiamo dimostrato in questi soggetti una significativa riduzione delle difese antiossidanti. Sorprendentemente esisteva una correlazione molto significativa tra bassi livelli di T₃ in circolo, quindi ipotiroidismo, e aumento dello stress ossidativo, condizione che era possibile normalizzare mediante terapia sostitutiva. I bassi valori di T₃, tuttavia, non erano uniformemente presenti in tutto il campione in esame: circa 1/3 dei pazienti manifestava, infatti, una sindrome a bassa T₃, ma 20 presentavano valori ormonali ancora nella norma. Abbiamo, dunque, scorporato i risultati ottenuti sul totale, confrontando i due subset di pazienti con i controlli sani e abbiamo confermato, nei pazienti con bassa T₃, i dati precedentemen-

● **Tabella 1.** Parametri cardiovascolari basali e dopo 3 giorni di trattamento con infusione di LT₃ sintetica o placebo

Parameters	Patients treated with LT ₃			Patients treated with placebo	
	Before LT ₃	After LT ₃	P value before LT ₃ vs after LT ₃	Basal	P value before LT ₃ vs basal
LV EDV (ml/m ² bs)	133 (114-158)	142 (132-161)	0.02	130 (117-153)	ns
LV ESV (ml/m ² bs)	103 (84-127)	108 (89-124)	ns	91 (86-115)	ns
LV SV (ml/m ² bs)	35 (28-39)	40 (34-44)	0.01	36 (29-48)	ns
CO (liter/min)	4.1 (3.3-5.4)	4.8 (3.4-5.4)	ns	4.7 (4.0-5.3)	ns
CI (liter/m ² bs x min)	2.2 (1.7-2.8)	2.5 (1.9-2.7)	ns	2.5 (2.1-2.9)	ns
LV EF (%)	25 (18-32)	28 (22-32)	ns	27 (23-41)	ns
SVR (dyne/sec x cm)	2.07 (1.92-3.13)	2.10 (1.87-2.48)	ns	2.03 (1.86-2.36)	ns
Elastance	1.36 (0.93-1.63)	1.27 (0.91-1.36)	ns	1.32 (0.97-2.14)	ns
External cardiac work (ml x mm Hg x bpm)	201,226 (161,084-3,002,307)	226,519 (169,276-266,388)	ns	253,950 (190,929-306,180)	ns
Internal cardiac work (ml x bpm x mm Hg/2)	401,849 (348,910-534,505)	396,885 (343,080-473,613)	ns	360,260 (314,153-440,763)	ns
Total cardiac work	626,859 (492,291-787,522)	592,085 (540,060-756,684)	ns	599,945 (538,645-748,639)	ns

I dati sono espressi come mediana (25° e 75° percentile); bpm, battiti al minuto; CI, indice cardiaco. Sono evidenziati i parametri statisticamente significativi.

Fonte: Pingitore *et al.*, 2008 [6].

te descritti. È interessante anche notare che il deficit ormonale non correlava significativamente con l'alterazione di nessun parametro respiratorio.

Un altro nostro lavoro preliminare su pazienti in terapia subintensiva pneumologica per insufficienza respiratoria acuta (dati non pubblicati) (● **Figura 2**), ha mostrato una correlazione inversa, che tendeva al significativo, tra valori di FT₃ e pCO₂, anche se il campione in esame era piuttosto esiguo. L'ipossia, in questi pazienti, era responsabile della riduzione dei livelli plasmatici dell'ormone, mentre l'ipercapnia si dimostrava poi effettivamente associata a una prognosi più infausta.

Dati ancora preliminari dimostrano, inoltre, che se questi pazienti vengono trattati con T₃ (20 µg/die per os in due somministrazioni) presentano un miglioramento degli scambi gassosi in un periodo di tempo piuttosto breve (due settimane), rispetto ai pazienti non trattati. Questi dati, anche se preliminari, suggeriscono la necessità di valutare i livelli di T₃ nel paziente pneumologico critico, soprattutto se ipercapnico.

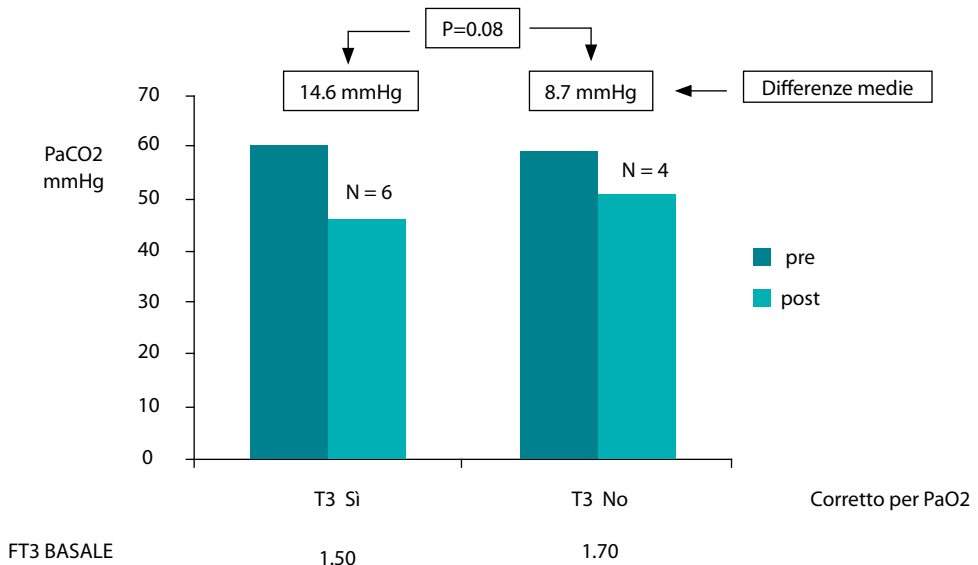
● **Tabella 2.** Valori medi (\pm DS) dei parametri di funzionalità tiroidea, valori di coenzima Q10 corretti per le concentrazioni di colesterolo, e capacità antiossidante totale (espressa come LAG) in soggetti con broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO) e controlli normali

		Normal subjects (n = 45)	COPD patients (n = 32)	F	P
TSH	μ UI/ml	1.15 \pm 1.12	1.92 \pm 1.63	4.93	0.03
fT3	pg/ml	3.55 \pm 1.11	2.82 \pm 0.76	9.51	0.003
fT4	pg/ml	14.6 \pm 7.46	11.4 \pm 4.27	4.48	0.04
CoQ10	μ g/ml	0.75 \pm 0.24	0.85 \pm 0.27	2.55	ns
CoQ10/chol	nmol/mmol	213.45 \pm 67.73	205.59 \pm 81.03	0.12	ns
LAG	sec	74.44 \pm 15.7	61.3 \pm 13.16	5.79	0.002

F, valore con il test della varianza; P, livello di significatività.
Sono evidenziate le differenze statisticamente significative.

Fonte: Mancini *et al.*, 2012 [9].

● **Figura 2.** Variazioni della PaCO₂ in pazienti con insufficienza respiratoria trattati (a sinistra) o non trattati con T₃



Fonte: elaborazione originale, dati non pubblicati.

Per concludere, non esiste ancora un consenso sull'opportunità di trattare i pazienti con low T₃ syndrome, ma disponiamo di dati sufficienti per affermare che il trattamento sia necessario in casi in cui si possa dimostrare l'effettiva presenza di un ipotiroidismo tissutale.

Riferimenti bibliografici

- [1] Dentice M, Salvatore D. *Deiodinases: the balance of thyroid hormone. Local impact of thyroid hormone inactivation.* J Endocrinol 2011;209:273-82.
- [2] Nagaya T, Fujieda M, Otsuka G, Yang JP, Okamoto T, Seo H. *A potential role of activated NF-kappa B in the pathogenesis of euthyroid sick syndrome.* J Clin Invest 2000;106:393-402.
- [3] Mancini A, De Marinis L, Calabrò F, Sciuto R, Oradei A, Lipa S *et al.* *Evaluation of metabolic status in amiodarone-induced thyroid disorders: plasma Coenzyme Q10 determination.* J Endocrinol Invest 1989;12:511-6.
- [4] Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V, Grossi G, Bargossi AM, Melchionda N, Marchesini G. *Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment.* Horm Metab Res 1990;31:620-4.
- [5] Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, Steimle A, Goldhaber JI, Child JS *et al.* *Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure.* Am J Cardiol 1998;81:443-7.
- [6] Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, Nucci D *et al.* *Acute effects of Triiodothyronine (T₃) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T₃ syndrome: a randomized, placebo-controlled study.* J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1351-8.
- [7] De Groot LJ. *Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies.* Crit Care Clin 2006;22:57-86.
- [8] Okutan O, Kartaloglu Z, Onde ME, Bozkanat E, Kunter E. *Pulmonary function tests and thyroid hormone concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Med Princ Pract 2004;13:126-8.
- [9] Mancini A, Corbo GM, Gaballo A, Raimondo S, Di Segni C, Gigliotti P *et al.* *Relationship between plasma antioxidants and thyroid hormones in chronic obstructive pulmonary disease.* Exp Clin Endocrinol Diabetes 2012;120:623-8.

La T₃ solfato come potenziale agente farmacologico nella terapia dell'ipotiroidismo

Ferruccio Santini

UO Endocrinologia I, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

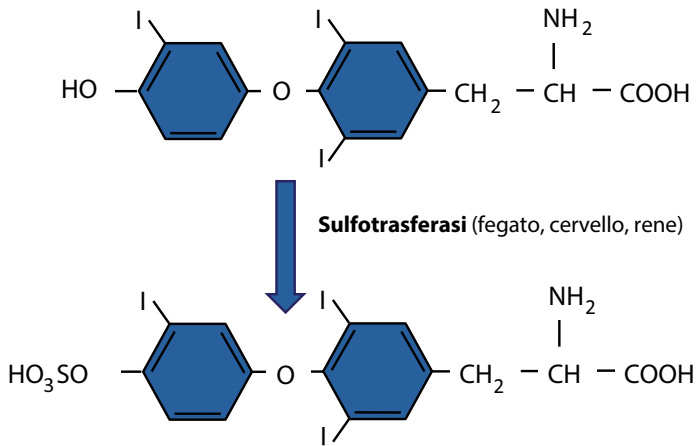
La via di sulfoconiugazione degli ormoni tiroidei è nota da molti anni. Già nel 1957 Roche *et al.* [1] avevano identificato gli ormoni sulfoconiugati nel sangue e nella bile. Queste osservazioni indussero a ipotizzare, a ragione, che la sulfoconiugazione fosse una via per facilitare l'escrezione biliare della T₃. Oggi disponiamo, indubbiamente, di conoscenze più ampie in merito al significato biologico di questa via metabolica.

La sulfoconiugazione della T₃ consiste nell'aggiunta di un gruppo solfato a livello di un idrossile dell'anello esterno della molecola ormonale (• **Figura 1**).

Questo processo è mediato da enzimi localizzati a livello di vari tessuti come fegato, placenta, rene, sistema nervoso centrale, e determina importanti conseguenze sul destino della molecola. La sulfoconiugazione della T₃ trasforma l'ormone da molecola lipofila a molecola solubile in acqua. Inoltre, la T₃ solfato è inerte dal punto di vista funzionale in quanto incapace di legare il recettore nucleare, presenta un'elevata affinità per le proteine di trasporto plasmatiche ed è facilmente idrolizzata in ambiente acido (• **Tabella 1**).

Per comprendere le conseguenze metaboliche della sulfoconiugazione, si può prendere come riferimento un lavoro che risale agli anni ottanta [2]. Sappiamo che nel fegato la desiodasi di tipo 1 converte la T₄ in T₃ e che quest'ultima, al contrario, costituisce un pessimo substrato per l'enzima stesso. Nello studio di Otten, incubando un campione di epatociti con T₃ e aggiungendo quantità crescenti di solfato, si verificava un'accelerazione della degradazione dell'ormone con la comparsa di iodio libero. La spiegazione di questo fenomeno veniva ottenuta aggiungendo propiltiuracile (PTU) al liquido di coltura delle stesse cellule: il PTU è un inibitore della D1 e la sua presenza inibiva la formazione di iodio libero mentre si associava alla comparsa di T₃ solfato. Gli autori potevano in tal modo concludere che il solfato favorisce la produzione di T₃ solfato e che quest'ultima, contrariamente all'ormone attivo, viene rapidamente

• **Figura 1.** Sulfoconiugazione della T₃



desiodata dalla D_I epatica. Grazie a questi studi oggi sappiamo che il processo di sulfoconiugazione non costituisce solo un meccanismo per facilitare l'escrezione biliare della T₃ ma rappresenta una via che ne accelera la degradazione.

Al contrario, la sulfoconiugazione garantisce la protezione dall'azione della desiodasi di tipo 3 (D₃), enzima che degrada attivamente la T₃ e che ritroviamo in diversi tessuti come placenta e cute [3].

Tutto ciò ha dei risvolti in termini pratici: se andiamo a misurare i livelli sierici di T₃ solfato notiamo notevoli differenze nelle diverse condizioni cliniche. In particolare, si rilevano basse quantità dell'ormone nel soggetto eutiroideo, mentre i livelli circolanti sono elevati nell'ipertiroideo (per aumento del precursore, cioè della T₃), ma anche nell'ipotiroideo, nelle malattie non tiroidee, nel feto e nel neonato, tutte condizioni in cui è inibita la D_I [4, 5].

A conferma di queste osservazioni, quando a pazienti ipertiroidei veniva somministrato sodio ipodato, un agente di contrasto che inibisce la D_I, si osservava una riduzione dei livelli plasmatici di T₃ accompagnata da un incremento della T₃ solfato e della rT₃.

La presenza di concentrazioni molto elevate del metabolita nella vita fetale e neonatale ha indotto a ipotizzare che la T₃ solfato, in seguito a desolfatazione, possa rappresentare in qualche misura una sorgente di T₃ attiva. A questo proposito, è stata dimostrata la presenza nel fegato di un sistema enzimatico in grado di desolfatare la T₃ solfato e, quindi, di riattivarla [6, 7].

Inoltre, somministrando T₃ solfato per via intraperitoneale a ratti ipotiroidei era

• Tabella 1. Proprietà della T₃ solfato

• Molecola idrofila
• Affinità trascurabile per il recettore nucleare della T ₃
• Elevata affinità per le proteine plasmatiche di trasporto
• Suscettibile all'idrolisi acida
• Rapida desiodazione a opera della desiodasi di tipo 1 (D ₁)
• Resistente alla desiodazione da parte della desiodasi di tipo 3 (D ₃)

possibile ripristinare una regolare curva di crescita e normalizzare diversi altri parametri relativi allo stato tiroideo degli animali [8]. In particolare, in seguito a una singola iniezione di T₃ solfato si otteneva una normalizzazione dei livelli sierici della T₃, che rimaneva costante per circa 8 ore.

I risultati di studi preliminari condotti nell'uomo [9] indicano che la T₃ solfato può essere assorbita dopo somministrazione orale in pazienti ipotiroidei; in aggiunta, dopo somministrazione di T₃ solfato si osserva un aumento proporzionale delle concentrazioni sieriche di T₃ che rimane stabile per almeno 48 ore, diversamente da quanto si osserva dopo somministrazione dell'ormone attivo. Dopo somministrazione di T₃ si verifica infatti un rapido picco di assorbimento seguito da un'altrettanto veloce discesa che si conclude nel giro di poche ore. In teoria, quindi, la T₃ solfato potrebbe rappresentare una formulazione a lento rilascio in grado di migliorare la soddisfazione di quei pazienti ipotiroidei che continuano a lamentare disturbi da deficit ormonale, nonostante la normalizzazione dei parametri sierici ottenuta con la somministrazione della sola L-tiroxina.

Riferimenti bibliografici

- [1] Roche J, Michel R, Michel O, Etling N. *Biliary excretion of a sulfoconjugate of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (T-3) after administration of this hormone to the rat.* C R Hebd Seances Acad Sci 1957 Sep 23;245(13):1089-91.
- [2] Otten MH, Mol JA, Visser TJ. *Sulfation preceding deiodination of iodothyronines in rat hepatocytes.* Science 1983 Jul 1;221(4605):81-3.
- [3] Santini F, Hurd RE, Chopra IJ. *A study of metabolism of deaminated and sulfoconjugated iodothyronines by rat placental iodothyronine 5-monodeiodinase.* Endocrinology 1992;131:1689-94.

- [4] Chopra IJ, Wu SY, Teco GNC, Santini F. *A radioimmunoassay for measurement of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate: studies in thyroidal and nonthyroidal diseases, pregnancy, and neonatal life.* J Clin Endocrinol Metab 1992;75:189-94.
- [5] Santini F, Chiovato L, Ghirri P, Lapi P, Mammoli C, Montanelli L *et al.* *Serum iodothyronines in the human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis.* J Clin Endocrinol Metab 1999;84:493-8.
- [6] Kung MP, Spaulding SW, Roth JA. *Desulfation of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate by microsomes from human and rat tissues.* Endocrinology 1988;122:1195-200.
- [7] Santini F, Chopra IJ, Wu SY, Solomon DH, Chua Teco GN. *Metabolism of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate by tissues of the fetal rat: a consideration of the role of desulfation of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate as a source of T₃.* Pediatr Res 1992 Jun;31(6):541-4.
- [8] Santini F, Hurd RE, Lee B, Chopra IJ. *Thyromimetic effects of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate in hypothyroid rats.* Endocrinology 1993;133(1):105-10.
- [9] Santini F, Giannetti M, Ricco I, Querci G, Saponati G, Bokor D *et al.* *Steady state serum t₃ concentrations for 48 hours following the oral administration of a single dose of T₃ sulfate.* 95th Annual Meeting of the Endocrine Society, San Francisco June 15-18 2013, FP34-1.

Il futuro per il trattamento del paziente ipotiroideo

Antonio Bianco, Sabina Casula

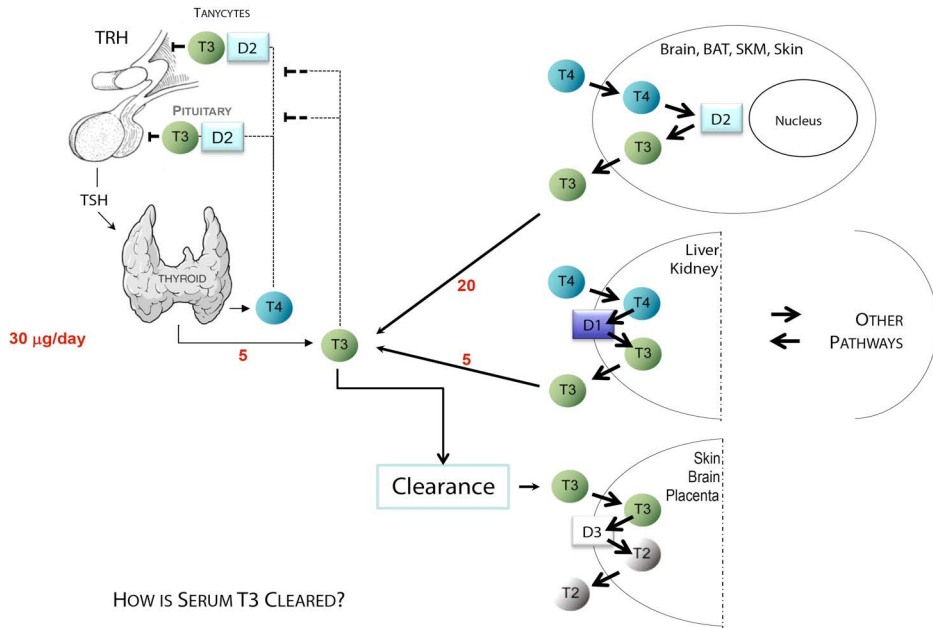
Division of Endocrinology, Diabetes & Metabolism, Department of Medicine, University of Miami

L'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide garantisce l'omeostasi ormonale tiroidea producendo T₃ e T₄ e regolando le concentrazioni dei due ormoni attraverso un meccanismo di feedback che è molto preciso. I neuroni ipotalamici deputati alla produzione del TRH e le cellule ipofisarie secernenti TSH sono sensibili sia a T₄ sia a T₃ e questo perché, grazie all'attività della desiodasi di tipo 2, si verifica una conversione locoregionale di T₄ in T₃. Dunque, l'asse risponde allo stesso tempo sia alla T₃ prodotta dalla conversione locale della T₄ a livello dell'ipotalamo e dell'ipofisi, sia alla T₃ circolante (• **Figura 1**).

Sappiamo che la maggior parte degli effetti biologici degli ormoni tiroidei, come la cognizione, il metabolismo, la crescita e lo sviluppo, è mediata dall'interazione della T₃ con recettori nucleari. L'organismo produce ogni giorno circa 30 µg di T₃, di cui, però, solo 5 µg provengono direttamente dalla tiroide; la restante quota di ormone si ottiene dalla conversione periferica della T₄ operata dalle desiodasi di tipo 1 e 2 (D₁ e D₂). Questi enzimi presentano un differente livello di espressione a livello dei vari tessuti dell'organismo. La D₁, ad esempio, è presente soprattutto nei reni e nel fegato, mentre la D₂ è espressa nel cervello, cute, muscolo scheletrico e tessuto adiposo bruno. La T₄ che arriva nei tessuti è convertita in T₃ in un compartimento situato nei pressi del nucleo della cellula, e la T₃ ottenuta resta nella cellula per alcune ore (il "tempo di equilibrio" con il plasma è di circa 3-4 ore per la D₂ e approssimativamente di 30 minuti per la D₁), per poi essere riversata di nuovo in circolo. Quindi, ogni giorno, circa 20 µg di T₃ vengono prodotti in seguito alla conversione dalla T₄ mediata dalla D₂, mentre la D₁, che presenta una minore affinità per la T₄, è responsabile della produzione di circa 5 µg/die di ormone attivo. La T₃, in seguito, costituisce un ottimo substrato per la desiodasi di tipo 3 che la trasforma in T₂ inattivandola (• **Figura 1**).

Studi di Andersen, in seguito a monitoraggi prolungati di TSH, FT₃ e FT₄, hanno dimostrato che i livelli sierici di FT₃ si mantengono piuttosto stabili nel tempo [1].

• **Figura 1.** L'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e i tessuti contenenti le desiodasi



Per capire in che modo l'organismo preserva la concentrazione sierica di T₃, uno studio di alcuni decenni fa di Larsen ha analizzato ratti sottoposti a dieta priva di iodio. Mentre i livelli sierici di T₄ diminuivano e il TSH aumentava, la T₃ sierica rimaneva stabile. Ciò è stato osservato anche in soggetti che vivono in aree iodocarenti. Nel complesso, queste osservazioni suggeriscono che l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide tende a difendere la T₃ circolante, preservandola anche in corso di carenza iodica [2].

Che cosa succede se inattiviamo D₂, considerando che la maggior quota di T₃ deriva dall'attività di questo enzima? Il lavoro di Christoffolete *et al.* del 2006 dimostra che i livelli di T₃ si presentano normali nel topo knock-out (ko) per D₂ in gran parte per un incremento compensatorio della produzione di T₃ da parte della tiroide [3].

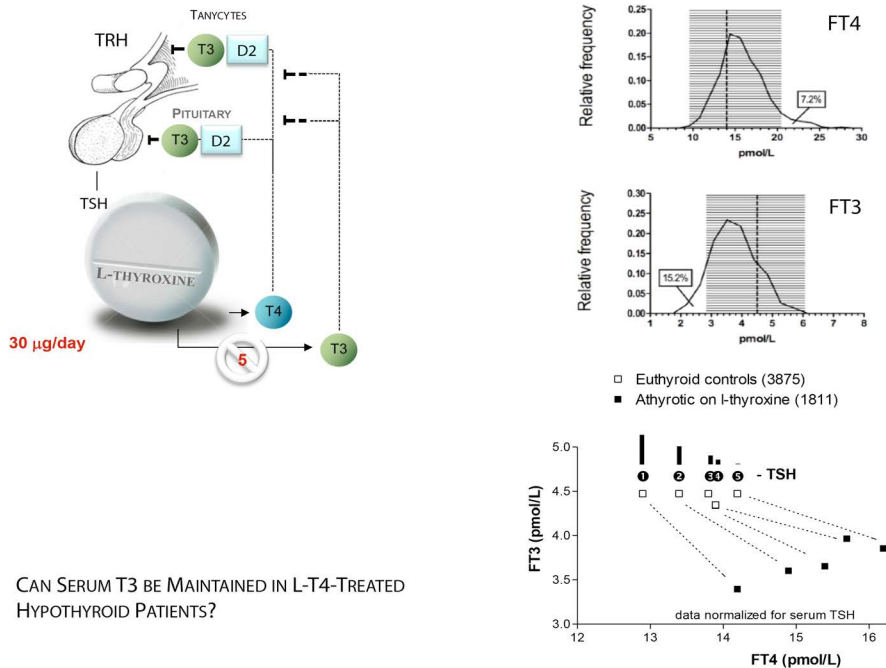
Inoltre, valutando la T₃ sierica in un altro modello di topo ko per D₂ solo nelle cellule ipofisarie secernenti TSH (abbiamo confermato che l'attività di D₂ veniva persa solamente in queste cellule e non in altre regioni del cervello), questa era normale, a dispetto di alterazioni a carico del TSH e della FT₄.

Sulla base di tutte queste evidenze, possiamo dunque concludere che l'unità ipotalamo-ipofisi-tiroide sia fondamentale per assicurare livelli sierici stabili di T₃, e che il ruolo di maggior rilievo venga svolto proprio dalla tiroide [4].

Cosa succede nell'ipotiroidismo primario? Le linee guida attuali suggeriscono di trattare i pazienti con ipotiroidismo primario con levotiroxina (T_4) in monoterapia. Questo tipo di trattamento porta in genere a una risoluzione dei sintomi e alla normalizzazione di TSH e FT_4 e, nella maggior parte dei casi, anche dei livelli di T_3 , che deriva esclusivamente dall'attivazione periferica di T_4 mediata dalle desiodasi. Tuttavia, circa il 10-15% dei pazienti ipotiroidei in monoterapia con levotiroxina, nonostante siano eutiroidei dal punto di vista biochimico, presentando normali livelli di TSH, restano sintomatici. Quindi si ipotizza che la piccola quota di T_3 che la tiroide produce abbia un ruolo chiave nel raggiungimento di quella sensazione di benessere che alcuni pazienti ipotiroidei in monoterapia con levotiroxina hanno difficoltà a conseguire.

Uno studio di Gullo *et al.* dimostra che l'eutiroidismo non può essere ripristinato in tutti i pazienti atireotici attraverso la sola monoterapia levotiroxinica (● **Figura 2**). Stratificando questi dati sulla base del TSH sierico, gli autori hanno comparato pazienti eutiroidei e ipotiroidei in monoterapia con uguali livelli di TSH e hanno osservato che per ogni valore del TSH i soggetti atireotici presentano valori relativamente più

● **Figura 2.** La monoterapia con levotiroxina non può garantire l'eutiroidismo in tutti i pazienti atireotici



Fonte: Gullo *et al.*, 2011 [5], modificata.

bassi di T₃ e più alti di T₄. Di conseguenza, i pazienti post-chirurgici possono mantenere un livello normale di TSH solo grazie a una dose terapeutica in eccesso di T₄ che compensa una deficienza relativa di T₃. Dunque, il TSH sierico, in questi casi, non può essere un indicatore attendibile di eutiroidismo, in quanto, anche se il TSH è normale, la T₃ può essere bassa. Questa situazione può influire soprattutto su quegli organi/tessuti che, non presentando D₂, dipendono esclusivamente dalla T₃ sierica [5].

Un altro fattore che rende difficile la comprensione reale dello stato tiroideo scaturisce dalle metodiche di dosaggio ormonale. È quello che si osserva nello studio di Jonklaas *et al.*, in cui si comparano i valori di T₃ di pazienti tiroidectomizzati, ottenuti mediante metodo immunologico e spettrometria di massa. Il metodo immunologico sovrastima i valori ormonali rispetto alla spettrometria di massa quando i valori si aggirano intorno ai 100 ng/dl o meno, e dunque sottostima il numero di pazienti con bassi livelli di T₃ [6].

In uno studio di Geffner *et al.*, il PTU (propiltiuracile), un inibitore di D₂, venne somministrato a pazienti ipotiroidei in monoterapia con levotiroxina. Gli autori osservarono che mentre FT₄ non cambiava, riduzioni minime di T₃ sierica facevano duplicare i livelli di TSH. Possiamo quindi dedurre che minime oscillazioni dell'FT₃ rendono l'ipofisi ipotiroidea. Di conseguenza, questa condizione dovrebbe verificarsi anche in tutti gli altri tessuti che dipendono dalla T₃ plasmatica [7].

Sappiamo che esiste un equilibrio tra la T₃ plasmatica e quella tissutale e che non tutte le cellule dipendono esclusivamente dalla T₃ plasmatica. Nel cervello la T₃ svolge un ruolo fondamentale nel processo di cognizione. La D₂ è responsabile di più della metà della quota di T₃ presente nel cervello murino. Di conseguenza, animali ko per D₂ presentano una riduzione fino al 50% di T₃ cerebrale rispetto ai topi wild type, supportando fortemente l'ipotesi che qualsiasi interferenza sull'attività di D₂ possa interferire con la funzione cerebrale e/o provocare sintomi intellettivi o cognitivi [8].

Esiste nell'uomo una sindrome clinica associata al deficit di D₂? E se esiste, potrebbe giustificare l'utilizzo della terapia combinata in alcuni pazienti?

Il gruppo di Celi ha identificato uno specifico polimorfismo (Thr92Ala DIO₂), associato a un particolare fenotipo metabolico: aumento del BMI e intolleranza al glucosio. In effetti, topi D₂ ko sono obesi e presentano intolleranza al glucosio. Successivamente, molti altri studi hanno confermato questa correlazione, cercando poi di capire se, in qualche modo, il polimorfismo stesso potesse determinare un simile fenotipo, dal momento che quest'associazione non è sufficiente per confermare che il polimorfismo stia effettivamente influenzando l'attività di D₂ [9].

Studi di Panicker *et al.* hanno dimostrato che pazienti ipotiroidei portatori del polimorfismo nel gene DIO₂ hanno una risposta clinica neurocognitiva migliore con la terapia di combinazione (T₃ e T₄) rispetto alla monoterapia standard. Da queste osservazioni si potrebbe speculare che in questi pazienti la D₂ non fosse in grado di produrre quantità sufficienti di T₃. Tuttavia, questa ipotesi dovrà essere confermata e non esclude necessariamente la possibilità che ci siano altre spiegazioni a riguardo [10].

● **Tabella 1.** Effetto sul TSH della monoterapia rispetto alla terapia combinata

Study		TSH		
		Monotherapy	Combined Therapy	SMD* (95%CI)
Crossover	Escobar-Morreale 2005	1.95 (1.44)†	2.56 (1.65)	0.394 (-0.139, 0.928)
	Rodriguez 2005	2.90 (3.40)	3.30 (4.00)	0.108 (-0.426, 0.642)
	Siegmund 2004	1.50 (1.30)	0.50 (0.60)	-0.988 (-1.600, -0.376)
	Walsh 2003	1.50 (2.10)	3.1 (2.10)	0.763 (0.489, 1.036)
	Bunevicius 2002	0.45 (0.48)	0.47 (0.46)	0.043 (-0.834, 0.919)
	Bunevicius 2009	0.80 (2.50)	0.50 (1.10)	-0.155 (-0.639, 0.328)
	Subtotal			0.054 (-0.469, 0.576)
	Test for Heterogeneity	Q-value = 32.336 (df =5)	I ² = 84.537	p < 0.001
	Overall effect (Random)	Z-value = 0.201		p = 0.841
Non-Crossover	Valizadeh M 2009	2.00 (0.80)	2.50 (1.20)	0.490 (-0.023, 1.004)
	Sawka 2003	1.70 (1.70)	1.80 (1.80)	0.057 (-0.563, 0.677)
	Clyde 2003	2.10 (1.70)	2.00 (1.80)	-0.057 (-0.648, 0.534)
	Subtotal			0.199 (-0.129, 0.528)
	Test for Heterogeneity	Q-value = 2.158 (df = 2)	I ² = 7.327	p = 0.340
	Overall effect (Fixed)	Z-value = 1.188		p = 0.235
Total				0.101 (-0.261, 0.462)
	Test for Heterogeneity	Q-value = 34.788 (df = 8)	I ² = 77.004	p < 0.001
	Overall effect (Random)	Z-value = 0.546		p = 0.585

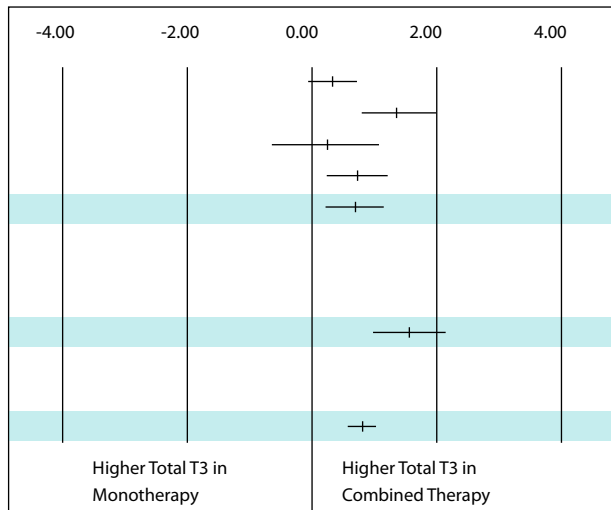
Fonte: Casula et al., dati non pubblicati.

Cosa succede alla T₃ plasmatica quando somministriamo la terapia combinata? Per rispondere a questa domanda abbiamo svolto una revisione sistematica e una meta-analisi su 10 trial randomizzati, 7 dei quali erano crossover. In particolare, abbiamo valutato e comparato i livelli di TSH, FT₄ e di T₃ totale dopo trattamento (dati non pubblicati). Nonostante livelli sovrapponibili di TSH, la nostra analisi ha rilevato una significativa differenza nei livelli di FT₄ e T₃ totale tra pazienti in monoterapia e pazienti in terapia combinata. In particolare, i pazienti in monoterapia con levotiroxina presentavano valori più elevati di FT₄ plasmatica, suggerendo che questo fosse probabilmente necessario a mantenere nella norma il TSH. Inoltre, i pazienti in terapia combinata presentavano livelli significativamente più elevati di T₃ totale (● **Tabella 1**, ● **Figura 3**).

Questo aumento di T₃ sierica può risultare utile per quei tessuti, come il cervello,

● **Figura 3.** Effetto sulla T3 totale della monoterapia rispetto alla terapia combinata

Study		Total T3		
		Monotherapy	Combined Therapy	SMD* (95%CI)
Crossover	Appelhof 2005	1709.40 (292.60)†	1832.60 (400.40)	0.352 (-0.053, 0.757)
	Rodriguez 2005	1131.90 (294.14)	1603.14 (385.00)	1.375 (-0.782, 1.969)
	Bunevicius 2002	3500.00 (1000.00)	3800.00 (1400.00)	0.247 (-0.633, 1.126)
	Bunevicius 2009	1339.00 (585.20)	1801.80 (646.80)	0.750 (0.251, 1.250)
Subtotal				0.696 (0.215, 1.177)
Test for Heterogeneity Q-value = 8.783 (df =3) I ² = 65.843				p = 0.032
Overall effect (Random)				Z-value = 2.835 p = 0.005
Non-Crossover	Valizadeh M 2009	2032.00 (385.00)	2525.60 (215.60)	1.582 (1.002, 2.162)
	Overall effect	Z-value = 5.347		p < 0.001
Total				0.101 (-0.358, 1.390)
Test for Heterogeneity Q-value = 16.833 (df = 4) I ² = 76.237				p = 0.002
Overall effect (Random)				Z-value = 3.320 p = 0.001



Fonte: Casula et al., dati non pubblicati.

in cui si verifica una deficitaria attività della desiodasi di tipo 2. Da questa metanalisi comunque resta, al momento, ancora da chiarire se la differenza nei livelli di T₃ possa realmente riflettere una migliore risposta clinica. Sono necessari altri studi per definire i benefici e le complicanze che possono scaturire sottoponendo i pazienti a livelli sopra-fisiologici di T₃ per lunghi periodi di tempo.

In conclusione, possiamo affermare che l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide è fondamentale per il mantenimento dei livelli di T₃ circolante e che il ruolo principale è svolto dalla tiroide.

Sono necessari nuovi studi per stabilire se il livello sierico di T₃ si possa mantenere normale anche in assenza della ghiandola tiroidea e per individuare nei pazienti ipotiroidei la quantità residua ghiandolare minima necessaria per mantenere un livello normale di T₃.

Inoltre, è importante chiarire se la normalizzazione dei livelli sierici di T₃ sia clinicamente rilevante. Infine, sarà necessario confermare il ruolo clinico della funzione di D₂ e, più precisamente, se la deficitaria attività dell'enzima possa davvero giustificare la persistenza dei sintomi nei pazienti in monoterapia con levotiroxina con normali livelli di TSH.

Riferimenti bibliografici

- [1] Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. *Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease.* J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1068-72.
- [2] Riesco G, Taurog A, Larsen R, Krulich L. *Acute and chronic responses to iodine deficiency in rats.* Endocrinology 1977 Feb;100(2):303-13.
- [3] Christoffolete MA, Ribeiro R, Singru P, Fekete C, da Silva WS, Gordon DF *et al.* *Atypical expression of type 2 iodothyronine deiodinase in thyrotrophs explains the thyroxine-mediated pituitary thyrotropin feedback mechanism.* Endocrinology 2006 Apr;147(4):1735-43.
- [4] Fonseca TL, Correa-Medina M, Campos MP, Wittmann G, Werneck-de-Castro JP, Arrojo e Drigo R *et al.* *Coordination of hypothalamic and pituitary T3 production regulates TSH expression.* J Clin Invest 2013 Apr 1;123(4):1492-500.
- [5] Gullo D, Latina A, Frasca F, Le Moli R, Pellegriti G, Vigneri R. *Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients.* PLoS One 2011;6(8):e22552.
- [6] Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ. *Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy.* JAMA 2008 Feb 20;299(7):769-77.

- [7] Geffner DL, Azukizawa M, Hershman JM. *Propylthiouracil blocks extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine and augments thyrotropin secretion in man.* J Clin Invest 1975 Feb;55(2):224-9.
- [8] Galton VA, Wood ET, St Germain EA, Withrow CA, Aldrich G, St Germain GM *et al.* *Thyroid hormone homeostasis and action in the type 2 deiodinase-deficient rodent brain during development.* Endocrinology 2007 Jul;148(7):3080-8.
- [9] Mentuccia D, Proietti-Pannunzi L, Tanner K, Bacci V, Pollin TI, Poehlman ET *et al.* *Association between a novel variant of the human type 2 deiodinase gene Thr92Ala and insulin resistance: evidence of interaction with the Trp64Arg variant of the beta-3-adrenergic receptor.* Diabetes 2002;51:880-3.
- [10] Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, Dayan CM. *Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients.* J Clin Endocrinol Metab 2009 May;94(5):1623-9.

Conclusioni

Durante la discussione prevista nell'ambito di questo secondo Forum di Endocrinologia, organizzato dalla Fondazione IBSA, sono emersi diversi argomenti che sono stati occasione di confronto, ma anche di dibattito fra i partecipanti.

In particolare, un tema caldo è stato quello relativo all'inadeguatezza del TSH come unico marker di funzionalità tiroidea e alla necessità di disporre di altri marcatori tissutali. La questione è alquanto spinosa, soprattutto considerando che lo stato tissutale tiroideo dipende solo in parte dalla concentrazione plasmatica di T₃, provenendo anche dall'espressione dei trasportatori di membrana, dall'interazione con le selenodesiodasi e dall'espressione e attività dei recettori nucleari. Il TSH, quindi, per quanto sia un ottimo marker ipofisario, non riflette esattamente quello che sta succedendo in tessuti diversi dall'ipofisi. La T₃ circolante può essere di aiuto in qualche caso ma, anch'essa, non può essere considerata un marcatore ottimale, per i motivi precedentemente espressi.

D'altra parte, non è il caso di generalizzare: il TSH attualmente resta comunque un marker "robusto" nella pratica clinica quotidiana, risultando poco sensibile in una piccola nicchia di pazienti. Ed è proprio per questi ultimi che è necessario individuare altri marker. Identificare un marcatore tissutale "ottimale" è un'impresa ardua, soprattutto se si considera che teoricamente bisognerebbe disporre di uno specifico marker per ogni singolo tessuto.

A proposito dell'affidabilità del TSH, attualmente esiste un dibattito riguardo la necessità e la possibilità di eseguire il contemporaneo dosaggio delle frazioni ormonali libere, o almeno di uno dei due ormoni. Infatti, se è vero che il cosiddetto TSH reflex costituisce un espediente per limitare la spesa sanitaria, esso risulta inadeguato in diverse circostanze; abbiamo già visto come il valore del TSH possa risultare falsato da numerosi agenti interferenti; a questi si aggiungono altri bias relativi al dosaggio,

e, dunque, ai kit utilizzati in laboratorio, nonché alle variazioni individuali di questo marker, anche di tipo circadiano. Il TSH reflex, quindi, può risultare un buon compromesso economico per ridurre i costi, riservando il dosaggio di almeno uno dei due ormoni (meglio l'FT₄ secondo le linee guida americane) nei casi più sospetti (autoimmunità, familiarità, prospettiva di una gravidanza ecc.), così come nelle forme sospette di ipotiroidismo centrale.

Un altro aspetto che è emerso dalla discussione è quello relativo all'ambiguità che si associa alla definizione di benessere del paziente. Si tratta, infatti, di un parametro evidentemente soggettivo e attualmente non disponiamo di strumenti e marker adeguati per valutarlo. Non necessariamente il benessere coincide con la sensazione di "star bene" del paziente e, inoltre, non possiamo farci guidare solamente dalle preferenze del paziente stesso nell'adottare una specifica strategia terapeutica. A tale riguardo, diversi studi di correlazione tra terapia e "well-being" sono stati rivisitati alla luce del fatto che, in molti casi, il benessere dei pazienti derivava da un lieve sovradosaggio dell'ormone, e dunque da uno stato di lieve ipertiroidismo. Ciò può essere anche il motivo per cui, spesso, pazienti ipertiroidei riferiscono di star peggio dopo aver ristabilito l'eutiroidismo mediante la terapia. Tuttavia, se lo scopo ultimo del trattamento fosse proprio far sentire bene il paziente, potrebbe avere un razionale incrementare leggermente il dosaggio ormonale, monitorando, poi, strettamente il paziente, anche a fronte dell'aumentato rischio cardiovascolare a cui esso verrebbe inevitabilmente esposto. Dunque, il dibattito resta aperto; se da una parte quello che riferisce il paziente ha la sua rilevanza, dall'altra bisogna tener conto delle complicanze a lungo termine che una condizione non più fisiologica potrebbe avere a carico di diversi organi e tessuti.

Tra le condizioni che interferiscono sulla sensazione di benessere del paziente in terapia con levotiroxina e normali livelli di TSH, si può annoverare anche il deficit di vitamina D, che può accompagnarsi ad astenia, affaticamento muscolare e depressione. In questo forum si è inoltre discusso dell'opportunità di dosare in questi soggetti la vitamina D e, in caso di deficit, di instaurare un'adeguata terapia sostitutiva.

Un altro elemento di dibattito è stato quello relativo alla necessità di eseguire un iter diagnostico per evidenziare un eventuale malassorbimento in caso non si raggiunga il target terapeutico in seguito a somministrazione della dose teorica di levotiroxina. L'obiezione in merito a questa prassi giustificata deriva dalla significativa fisiologica variabilità individuale del metabolismo del farmaco: assorbimento, velocità di degradazione, clearance ecc. Inoltre, ogni parametro clinico, per definizione, può essere fallace, per cui potrebbe essere sufficiente ripetere il dosaggio ed eventualmente aggiustare minimamente la dose, piuttosto che far scattare tutta una serie di indagini anche costose e invasive, da riservare, magari, ai casi con sospetto clinico più fondato. Occorre tuttavia precisare che lo screening per il malassorbimento, in realtà, prevede inizialmente esami poco invasivi e costosi, come ad esempio l'urea breath test, che, considerando l'elevata incidenza dell'infezione da *Helicobacter pylori* nella popola-

zione generale, fornirebbe, in ogni caso, informazioni clinicamente utili, indipendentemente dal potenziale malassorbimento. Le indagini più invasive, come ad esempio le endoscopie, potranno essere riservate nelle fasi più avanzate del processo diagnostico.

Dalla discussione è emerso anche un altro problema: se è vero che la dose nell'anziano va ridotta del 20% rispetto allo standard, come risolvere il contrasto con le linee guida dell'OMS che, invece, suggeriscono di incrementare la dose in questi pazienti in relazione alla fisiologica riduzione dell'assorbimento del farmaco con l'aumentare dell'età? In realtà, questa discrepanza non sembra sussistere, in quanto nell'anziano alla riduzione dell'assorbimento si associa un concomitante rallentamento del metabolismo di T₄, che fa in modo che il tempo di permanenza dell'ormone in circolo sia sufficiente a garantire un'omeostasi circolatoria.

Un'aggiunta problematica del trattamento dell'ipotiroidismo nell'anziano deriva dalla ridotta capacità dell'organismo dopo una certa età di adattarsi al deficit ormonale e di garantire l'omeostasi tissutale dell'ormone tiroideo. Numerosi lavori inoltre, hanno evidenziato un fisiologico innalzamento dei livelli di TSH, "normale" negli individui di età avanzata. Il trattamento dell'ipotiroidismo, soprattutto nelle forme subcliniche, potrebbe pertanto risultare controproducente in virtù dei potenziali effetti negativi che anche un lieve eccesso di ormone può provocare nell'anziano.

Durante il forum, si è discusso a lungo anche sulle potenzialità della ricerca nell'ambito dello studio di vari polimorfismi di geni coinvolti nel metabolismo degli ormoni tiroidei e sulla possibile correlazione tra sequenze esoniche e valori del TSH e di FT₄ in centinaia di pazienti, con la pratica clinica.

Un punto importante e suggestivo, poi, riguarda l'associazione tra polimorfismi di alcuni geni e T₃ sierica: studi condotti su piccoli numeri di pazienti sembrano dimostrare l'esistenza di una correlazione significativa, ma studi ulteriori sono necessari per dimostrarne il reale significato.

Nella pratica clinica, non è infrequente osservare pazienti che presentano valori casualmente elevati di TSH, totalmente asintomatici, con frazioni ormonali libere nella norma, in assenza di familiarità per malattie tiroidee o autoimmunità. Questi casi potrebbero essere espressione di un polimorfismo a livello ipofisario tale da spiegare l'aumento isolato del TSH? In parte forse è così, ma allo stato attuale non ci sono sufficienti dati a disposizione per confermarlo. Un'altra problematica relativa a questo sottogruppo di pazienti riguarda l'approccio terapeutico. In linea generale sono da considerare ipotiroidei subclinici, ma non c'è consenso per quanto riguarda il trattamento, considerando anche che alcuni di essi non traggono beneficio dal trattamento ormonale. Dunque, sarebbe più indicato valutare attentamente caso per caso e decidere in relazione al singolo paziente sull'opportunità di trattare.

Sono poi emersi anche diversi spunti per il futuro della ricerca sul metabolismo periferico dell'ormone tiroideo. Sarebbe, ad esempio, interessante osservare cosa accadrebbe se il gene per la desiodasi di tipo 2 fosse inattivato non solo nella tiroide ma anche in altri organi, come ad esempio l'ipotalamo. La questione è molto complessa.

È stata dimostrata una cospicua presenza di D₂ nei taniciti, cellule specializzate di origine gliale che agiscono come cellule staminali, ma non è stato ancora possibile creare taniciti privi di D₂.

Altro tema stimolante riguarda la correlazione tra il metabolismo periferico dell'ormone tiroideo e il metabolismo basale. Sicuramente l'identificazione della risposta del gene della D₂ all'AMP ciclico è uno dei primi link molecolari individuati tra metabolismo tiroideo e segnale adrenergico, ma i determinanti metabolici di questo cross-talk ancora non si conoscono. Disporre di maggiori informazioni in merito potrebbe aiutare, tra l'altro, a comprendere, ad esempio, il motivo per cui si verificano differenti risposte metaboliche al medesimo stimolo, come può essere il freddo, nei due sessi.

Sono, inoltre, necessari studi per analizzare le modalità con cui diversi farmaci possano interferire con la terapia tiroxinica nell'ipotiroidismo. Spesso i pazienti ipotiroidici assumono molte terapie di cui conosciamo l'interferenza sul metabolismo della levotiroxina, come l'assorbimento, il legame alle proteine di trasporto ecc. Sappiamo ancora molto poco, al contrario, sulla possibilità di questi farmaci di interferire sull'attività delle desiodasi; alcuni, come l'amiodarone e i β -bloccanti, hanno dimostrato effetti in tal senso, ma i dati attualmente disponibili risultano alquanto insufficienti.

Riguardo al possibile uso clinico della T₃ solfato, è stato esposto il dubbio sul reintrodurre nell'organismo una sostanza che fisiologicamente viene eliminata. Effettivamente, somministrando la T₃ solfato, non c'è nessuna pretesa di mimare una condizione fisiologica, e i suoi effetti metabolici devono essere ancora del tutto definiti.

In conclusione, sono ancora molti i quesiti relativi al futuro per il paziente ipotiroidico e molti degli spunti ricevuti sono sicuramente ancora da approfondire. L'importanza della personalizzazione della terapia (*individually tailored dose*) sui singoli pazienti ipotiroidici è il messaggio che deve entrare nella pratica clinica a contatto quotidiano con una patologia dalla forte rilevanza sociale quale è l'ipotiroidismo.

L'analisi dei dati provenienti dalla ricerca sia di base che clinica e le prospettive future nell'ambito della terapia per l'ipotiroidismo sono i temi affrontati e vivacemente dibattuti nel corso del II Forum di Endocrinologia organizzato dalla Fondazione IBSA.

Il Forum, che ha visto la partecipazione di autorevoli specialisti internazionali, offre interessanti spunti di riflessione e rappresenta un utile contributo per raggiungere l'obiettivo da tutti auspicato: una diagnostica tempestiva e corretta e una terapia sempre più personalizzata ed efficace nel futuro del paziente ipotiroideo.