

GIMBE®
Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group

Decisioni Cliniche e Prove di Efficacia
La pratica clinica è dissociata dalle evidenze?
Rimini, 25-26 marzo 2006

Workshop Clinici Interattivi (1)
Il TSH aumentato:
“troppo” o “troppo poco”

Gian Matteo Garozzo
Mario Parenti
Michele Zini

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- Il dott. Gabriele è un capitano della Guardia di Finanza di 40 anni, laureato in legge sposato con un figlio
- Padre iperteso, emitiroidectomizzato ai primi anni '60 - per motivi non precisati – in terapia sostitutiva con buon compenso.
- Madre con storia di ipertensione ed ipercolesterolemia
- Abitudini di vita regolari: non beve, non fuma e pratica regolarmente sport.
- BMI 24 PAO 120/75 mmHg

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- Nulla da rilevare sino all'aprile del 2000, quando - in occasione di un controllo biumorale - viene evidenziato un colesterolo totale 328 mg%
- Richiedo un profilo lipidico completo, oltre ad alcuni esami biumorali

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- Colesterolo T 330 mg%
- C-HDL 80 mg%
- LDL 239 mg%
- Trigliceridi 44 mg%
- Glicemia 77 mg%
- Funzione epatica e renale nella norma

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- Inizio pravastatina 20 mg/die.
- A luglio 2000:
 - Colesterolo totale 257 mg%
 - Colesterolo HDL 69 mg%
 - Colesterolo LDL 166 mg%
 - Trigliceridi 111 mg%
- A settembre 2000 il paziente vuole interrompere la statina

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- Nei mesi da aprile a settembre 2000 il dott. Gabriele incrementa progressivamente di peso (10 kg).
- Lo convingo ed eseguire alcune indagini che riscontrano:
 - TSH 41.6 mIU/L (v.n. 0.45-4.5 mIU/L)
 - FT3 ed FT4
 - anticorpi antitiroidei positivi
- Nulla di rilevante nella storia clinica e nell'esame obiettivo

GIMBE® © 1996-2006

CLINICAL QUESTIONS



GIMBE® © 1996-2006

1. TSH

1. Qual è il tuo sospetto diagnostico iniziale?

1. Non ho elementi sufficienti
2. Tiroidite autoimmune
3. Ipotiroidismo subclinico
4. Ipotiroidismo conclamato

GIMBE® © 1996-2006

*Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al.
American Thyroid Association,
American Association of Clinical Endocrinologists,
Endocrine Society*

Subclinical thyroid disease Scientific review and guidelines for diagnosis and management

JAMA 2004;291:228-38

GIMBE® © 1996-2006

U.S. Preventive Services Task Force

Screening for thyroid diseases

Ann Intern Med 2004;140:125-41

GIMBE® © 1996-2006

**clinical
evidence**

Primary hypothyroidism

Search date January 2005

Birte Nygaard

GIMBE® © 1996-2006

CLINICAL QUESTIONS



GIMBE® © 1996-2006

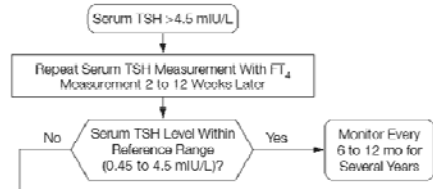
1. TSH

2. Quale decisione clinica per il dott. Gabriele?

1. Ripeto la determinazione di TSH e FT4
2. Prescrivo terapia sostitutiva
3. Invio allo specialista

GIMBE® © 1996-2006

Suggested Approach to Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism



GIMBE® © 1996-2006

JAMA 2004

Scenario Clinico

- Propongo al dott. Gabriele una terapia sostitutiva con eutirox, che il paziente rifiuta per "timore degli ormoni".
- A novembre 2000, il TSH si mantiene elevato (36 mIU/L) ed il colesterolo totale 352 mg%.

GIMBE® © 1996-2006

CLINICAL QUESTIONS



GIMBE® © 1996-2006

1. TSH

3. Ritieni appropriato richiedere test di imaging in questa fase?

1. No
2. Sì, ecografia tiroidea
3. Sì, scintigrafia tiroidea
4. Sì, entrambe

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- Prescrivo una ecografia tiroidea che dimostra "tiroide ai limiti superiori, un nodulo isolato isoecogeno di 0.6 cm al lobo dx con vascolarizzazione periferica al color-doppler ed assenza di linfonodi".
- Seguendo il suggerimento del collega ecografista richiedo anche una scintigrafia, che evidenzia "diffusa riduzione ed irregolarità della captazione del tracciante, senza alterazioni focali".

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- A fine marzo 2001, eseguo un nuovo controllo della funzionalità tiroidea:
 - TSH 37 (v.n. 0.45 - 4.5 mIU/L)
 - FT4 0.77 (v.n. 0.8 - 2.0 ng/dL)
 - Anticorpi antitiroide positivi
- Ormai rassegnato, il dott. Gabriele (incoraggiato dalla moglie e "contento" di non prendere la statina), inizia eutirox 50 µg/die.

GIMBE® © 1996-2006

Scenario Clinico

- Dopo qualche giorno ritorna nel mio studio riferendo precordialgie correlate all'assunzione del farmaco.
- Riduco il dosaggio a 25 µg/die, ottenendo una buona tollerabilità della terapia.

GIMBE® © 1996-2006

CLINICAL QUESTIONS



GIMBE® © 1996-2006

1. TSH

4. Ritieni che il dosaggio iniziale dell'eutirox era:

1. Appropriato
2. Inappropriato in eccesso (dose elevata)
3. Inappropriato in difetto (dose bassa)

GIMBE® © 1996-2006

Dosaggio terapia sostitutiva

- In younger adults, treatment is started with 50-100 µg levothyroxine daily, and titrated by 25-50 µg every 6 weeks until the TSH level is in the normal range.
- Once the appropriate dose has been established, it remains constant in most people.
- Adverse effects occur if the levothyroxine dose is excessive, or if the initial increase in metabolism is too rapid, and include symptomatic hyperthyroidism (e.g. anginal pain, tachycardia, weight loss, heat intolerance, and hyperactivity).

GIMBE® © 1996-2006

Prodigy, 2005

Dosaggio terapia sostitutiva

- Levothyroxine has a narrow therapeutic range, and small changes in absorption or metabolism can result in clinical or subclinical hypo- or hyperthyroidism.
- Its absorption is reduced by calcium, iron and anion-exchange resins. It is therefore best taken on an empty stomach, preferably before breakfast.
- Its metabolism is accelerated by enzyme-inducing drugs (e.g. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, and rifampicin).

GIMBE® © 1996-2006

AACE, 2002

Scenario Clinico

- Nel maggio 2001 decido di richiedere una consulenza endocrinologica, allegando gli esami recentemente eseguiti.
 - TSH 6.89 (v.n. 0.45 - 4.5 mIU/L)
 - FT4 0.75 (v.n. 0.8 - 2.0 ng/dL)
- L'endocrinologo preferisce seguire il caso nel tempo (*wait and see*) e sospende la la terapia sostitutiva, con grande soddisfazione del dott. Gabriele che, comunque, persevera nel non assumere la statina!

CLINICAL QUESTIONS

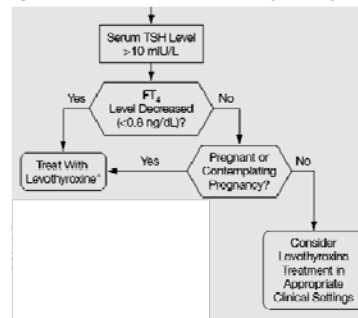


1. TSH

5. Condividi la decisione clinica dello specialista?

- No
- Sì

Suggested Approach to Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism



Ipotiroidismo Subclinico Quali end point della terapia sostitutiva?

- Progression to overt hypothyroidism
- Adverse cardiac end points
- Elevations in serum total and LDL cholesterol
- Cardiac dysfunction
- Systemic hypothyroid symptoms
- Neuropsychiatric symptoms

Table 1. Quality of Evidence on the Strength of Association and Risks/Benefits of Treatment of Subclinical Hypothyroidism

Clinical Condition	Strength of Association	
	Serum TSH 4.5-10 mIU/L	Serum TSH >10 mIU/L
Progression to overt hypothyroidism	Good	Good
Adverse cardiac end points	Insufficient	Insufficient
Elevations in serum total and LDL cholesterol	Insufficient	Fair
Cardiac dysfunction	†	Insufficient
Systemic hypothyroid symptoms	None	Insufficient
Neuropsychiatric symptoms	None	Insufficient

Abbreviations: LDL, low-density lipoprotein; TSH, thyroid-stimulating hormone.
 *Thyroid hormone therapy normalizes serum TSH at any TSH concentration. Overt hypothyroidism occurs earlier in untreated patients with serum TSH >10 mIU/L than in those with serum TSH between 4.5 and 10 mIU/L.
 †Data did not distinguish between serum TSH concentrations between 4.5 and 10 mIU/L and >10 mIU/L.

clinical evidence

QUESTIONS	
What are the effects of treatments for clinical (overt) hypothyroidism?	3
What are the effects of treatments for subclinical hypothyroidism?	5

INTERVENTIONS	
TREATING OVERT HYPOTHYROIDISM	
Beneficial	*No RCT evidence, but there is clinical consensus that levothyroxine is beneficial in clinical (overt) hypothyroidism. A placebo controlled trial would be considered unethical. See glossary
Levothyroxine (L-thyroxine)*	
Unknown effectiveness	
Levothyroxine (L-thyroxine) plus liothyronine	4
SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM	
Unknown effectiveness	
Levothyroxine (L-thyroxine)	5

GIMBE® © 1996-2006

Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al.

Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism.
A double-blind, placebo-controlled study

J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2099-106

GIMBE® © 1996-2006

- Experts give conflicting advice about the treatment of subclinical hypothyroidism.
- The main gap in the evidence is the lack of convincing data from controlled trials that early treatment reduces lipid levels, symptoms, or the risk for cardiovascular disease in patients with mild thyroid dysfunction.

GIMBE® © 1996-2006 USPSTF, 2004

TSH level greater than 10 mIU/L

- If this is confirmed on repeat testing at least 3 months after the initial tests, many experts recommend to start the treatment, because:
 - the annual rate of progression to overt hypothyroidism is 5%.
 - the likelihood of adverse effects on lipid profile and cardiac function is thought to be greater with increasing levels of TSH.

GIMBE® © 1996-2006 Prodigy, 2005

TSH level less than 10 mIU/L

- Most experts recommend to only consider treatment if TSH level is rising or the person develops convincing clinical symptoms.
- If symptoms do not improve, consider stopping treatment.
- Some experts recommend that if antithyroid antibodies are present and TSH continues to be raised on repeat testing, treatment should be started due to the increased risk of developing overt hypothyroidism.

GIMBE® © 1996-2006 Prodigy, 2005

Scenario Clinico

- I controlli eseguiti dal dott. Gabriele nel corso di questi anni, mostrano un TSH oscillante tra 6.0 e 12.0 mIU/L, con valori di FT4 sempre nella norma
- A gennaio 2006
 - TSH 4.12 (v.n. 0.45 - 4.5 mIU/L)
 - FT4 0.91 (v.n. 0.8 - 2.0 ng/dL)
 - Glicemia 102 mg%
 - Colesterolo totale 320 mg%
 - PAO 135/85 mmHg
- A febbraio 2006, l'endocrinologo conferma l'atteggiamento "wait and see", prescrivendo controlli semestrali di TSH, FT3 ed FT4

GIMBE® © 1996-2006

CLINICAL QUESTIONS



GIMBE® © 1996-2006

1. TSH

6. Nel follow-up di un paziente con ipotiroidismo subclinico non trattato, oltre ai parametri glicometabolici, quali indagini ritieni appropriate?

1. TSH
2. TSH, FT4
3. TSH, FT4, FT3
4. TSH, FT4, FT3, anticorpi anti-tiroide

GIMBE® © 1996-2006

CLINICAL QUESTIONS



GIMBE® © 1996-2006

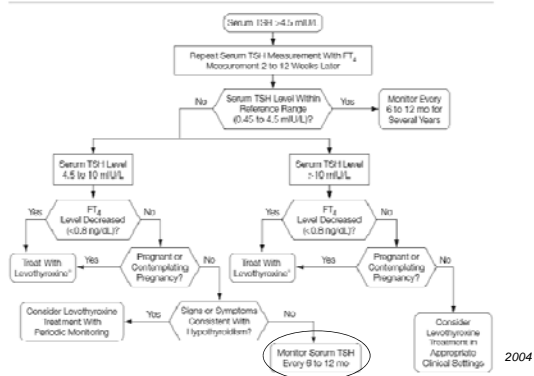
1. TSH

7. Nel follow-up di un paziente con ipotiroidismo subclinico non trattato, con quale frequenza ritieni appropriato eseguire TSH e FT4?

1. Mensile
2. Trimestrale
3. Semestrale
4. Annuale

GIMBE® © 1996-2006

Figure 1. Suggested Approach to Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism



GIMBE® ©

2004