Screenare tutti gli ipercolesterolemici per ipotiroidismo prima di prescrivere statine?

Data 03 gennaio 2008
Categoria metabolismo

L'ipotiroidismo oltre che causare ipercolesterolemia può favorire la rabdomiolisi per cui alcuni autori propongono di screenare gli ipercolesterolemici candidati alla terapia con statine per l'ipotiroidismo al fine anche di ridurre il rischio di rabdomiolisi, ma i costi appaiono insostenibili.

Le statine possono indurre disturbi muscolari (1) dalle mialgie fino a rabdomiolisi. L'American College of Cardiology (ACC), l'American Heart Association (AHA) ed il National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), hanno identificato tre tipi di miopatia:
mialgia: dolore o debolezza muscolare senza incremento dei livelli di CK
miosite: dolore o debolezza muscolare con incremento dei livelli di CK
rabdomiolisi: disturbi muscolari con incremento dei livelli di CK 10 volte più elevati rispetto al limite superiore e associati generalmente a mioglobinuria (2).
che possono insorgere poco dopo l'inizio della terapia o dopo diversi mesi.
La miopatia da statine sembra in qualche modo legata ad una deficienza acquisita dei livelli plasmatici di ubichinone (coenzima Q10) riducendone i livelli circolanti anche se la somministrazione di supplementi di coenzima Q10 per ridurre il rischio di miopatia è controverso (4,5) . In casodi comparsa di mialgie o di un sospetto clinico di miopatie più gravi in corso di terapia con statine è opportuno dosare il CK e la terapia con statine deve essere immediatamente interrotta qualora i livelli di Ck superino di 10 volte quelli normali (2).
I principali fattori di rischio per lo sviluppo di miopatia durante la terapia con statine (vedi tabella) sono: età avanzata, alcolismo, bassa statura, insufficienza renale cronica, patologie epatiche, diabete ed ipotiroidismo (7,8).

Alcuni di questi fattori di rischio sono coesistenti nei pazienti in cui è indicata la terapia con statine, specialmente le donne anziane, in cui occorre particolare attenzione al momento dell'inizio della terapia (7). Per queste ragioni, nei pazienti ad alto rischio, la terapia con statine dovrebbe essere inizialmente effettuata a bassi dosaggi e dovrebbe essere mantenuta alla minima dose terapeutica in tutti i pazienti (7).

Ipotiroidismo ipercolesterolemia e rabdomiolisi
I pazienti affetti da ipotiroidismo si può verificare un notevole incremento dei livelli di CK, spesso associato a miopatia o rabdomiolisi (11,13). Iniziare una terapia con statine in tali pazienti potrebbe quindi comportare un aumento del rischio di rabdomiolisi severa (11).
Nei casi di ipercolesterolemia secondaria ad ipotiroidismo, la terapia con statine può essere controindicata, mentre la somministrazione di tiroxina esogena può essere sufficiente a normalizzare sia i livelli di colesterolo, sia quelli di CK (11).
In uno studio olandese è stato osservato che la prevalenza dell'ipotiroidismo nei pazienti con iperlipidemia si attesta intorno al 4.2% (14). Gli autori raccomandano di effettuare, in tutti i pazienti affetti da ipercolesterolemia, degli screening biochimici per l'ipotiroidismo. Altri test utili a smascherare patologie nascoste includono misurazione dei livelli di CK e test per la funzionalità renale (15).
Questo approccio potrebbe prevenire la prescrizione di farmaci ipocolesterolemizzanti a pazienti per i quali sono controindicati ed evitare la possibile insorgenza di reazioni avverse.

Conclusioni
I pazienti prima di iniziare una terapia con statine dovrebbero essere screenati per valutare la funzionalità tiroidea. I pazienti affetti da ipotiroidismo dovrebbero ricevere una adeguata terapia sostitutiva con ormoni tiroidei prima di valutare la necessità di un trattamento ipocolesterolemizzante in quanto la sola correzione dell'ipotiroidismo può risolvere la dilipidemia. Un ipotiroidismo non trattato aumenta il rischio di miosite da farmaci ipolipemizzanti.
La Committee on Safety of Medicines avverte che la rabdomiolisi associata all'uso di farmaci ipolipemizzanti come fibrati e statine sembra essere un evento raro (circa 1 caso ogni 100.000 anni di trattamento) ma può essere più frequente in soggetti con insufficienza renale o nei casi di ipotiroidismo.

Fonte: A. Oteri: Statine, disturbi muscolari e alterazioni tiroidee. Una riflessione; www.farmacovigilanza.org

Commento di Luca Puccetti, Renato Rossi e Paolo Tomasi

Il numero di DDD è di norma espresso come "DDD/1000 abitanti die", e cioè come numero medio di dosi di farmaco consumate giornalmente ogni 1000 abitanti. In base al rapporto OSMED 2005 (16) in Italia le DDD delle statine sono pari a 4. Proiettando molto rudemente questi dati sull'intera popolazione italiana se ne ricaverebbe che sono circa 240.000 i pazienti in trattamento quotidiano con statine quindi, in base alle stime della Committee on Safety of Medicines, ci aspetteremo ogni anno circa 2,4 casi rabdomiolisi, se ipotizzassimo che tutti questi casi siano correlati con

l'ipotiroidismo. Anche ammettendo che il numero di nuovi soggetti da mettere ogni anno in trattamento con statine per l'indicazione ipercolesterolemia (escludendo quindi sia i soggetti già in trattamento che quelli da trattare con statine per indicazioni diverse dall'ipercolesterolemia, ad esempio pregresso IMA, diabete etc.) sia pari solo al 10% dell'intero pool di pazienti in trattamento con questi agenti ipolipemizzanti circa 24.000 soggetti dovrebberro essere screenati. Ammettendo di dosare il TSH (costo per esame 19 euro in base al nomenclatore tariffario del Lazio, 17) il costo totale sarebbe di 8.664.000 euro ossia 3.610.000 euro per ogni rabdomiolisi evitata. La proposta di screenare tutti i soggetti ipercolesterolemici indistamente per ipotiroidismo prima di iniziare una terapia con statine al solo fine di ridurre il rischio di miopatie gravi non pare dunque cost-effective. Tuttavia l'ipercolesterolemia è uno dei sintomi dell'ipotiroidismo e teoricamente, di fronte ad un paziente con colesterolo alto, sarebbe opportuno fare, in una logica di case finding, una ricerca delle forme secondarie, quindi chiedere anche un TSH. La prevalenza dell'ipotiroidismo (TSH>10) nelle donne anziane può arrivare al 2%, ed al 5% ad 80 anni (Eden S et al., 1988); l'ipotiroidismo subclinico nella popolazione generale è addirittura del 6% (Wiersinga WM, 1995) e naturalmente può associarsi ad ipercolesterolemia; una simile correlazione esiste anche nei maschi, ma la prevalenza dell'ipotiroidismo è più bassa (Bindels AJ et al., 1999).
Il rapporto costo/efficacia dello screening aumenterebbe considerando i benefici del trattamento dell'eventuale ipotiroidismo e/o aumentando la specificità dell'intervento, ad esempio restringendo il campo ai soggetti con altri sintomi indicativi di ipotiroidismo oltre all'ipercolesterolemia ed alle donne oltre 60 anni. Anche se la USPSTF nelle sue linee guida (21) afferma di non aver potuto determinare un bilancio esatto dei benefici e dei rischi dello screening delle tireopatie in soggetti asintomatici, due articoli pubblicati da JAMA (18,19) concludono che, sebbene non ci siano evidenze a sostegno di uno screening di popolazione, questo potrebbe essere utile nelle donne gravide, nelle donne oltre i 60 anni e in soggetti ad alto rischio per disfunzione tiroidea. L'American College of Physicians consiglia di fare un TSH alle donne con più di 50 anni che abbiano sintomi generali anche se aspecifici che potrebbero essere ascrivibili all'ipotiroidismo(20).
In conclusione appare razionale dosare il TSH nelle donne anziane ipercolesterolemiche, non tanto per il problema della miopatia (rara) quanto perché il trattamento dell'eventuale ipotiroidismo può indurre un miglioramento od una normalizzazione della colesterolemia, oltre al miglioramento degli altri sintomi, se presenti.

Bibliografia

1) Circulation 2000;101:207–13.
2) Circulation 2002; 106:1024–28.
3) JAMA 2003;289:1681–90.
4) Am J Cardiol. 2002;90(suppl 10B):50K-60K.
5) Mol Aspects Med.1997;18(suppl):S137-44.
6) Curr Atheroscler Rep 2002;4:34–41.
7) South Med J 2001;94:1023–6.
8) Ann Pharmacother. 2002;36:288-295.
9) Drug Saf. 2000;22:441-457.
10) Gale EA, Anderson JV. Diabetes mellitus and other disorders of metabolism. In: Kumar P, Clark M, editors. Clinical medicine. 4th ed. London: WB Saunders;1998:992.
11) Hung YT, Yeung VT. Hypothyroidism presenting as hypercholesterolaemia and simvastatin-induced myositis. Hong Kong Med J 2000; 6: 423-4.
12) J Nephrol. 2005;18:773-6.
13) Clin Chem Lab Med 2002; 40: 609-11.
14) Arch Intern Med 1995;155:1490-5.
15) Durrington PN. Lipid disorder and stroke. In: Weatherall DJ, Leddingham JGG, Warrel DA, editors. Oxford textbook of medicine. 3rd ed. Oxford: Oxford Medical Publishers; 1995:1411-14.
16) http://217.148.96.203/aifa/servlet/wscs_render_attachment_by_id/111.124256.1150984099521.pdf?id=111.113375.1150959209567
17) http://www.regione.lazio.it/binary/web/sanita_regionale_wordpress/nomenclatore_tariffario_RLazio.1159435842.pdf
18) JAMA. 2004; Jan 14; 291:228-238
19) JAMA. 2004; Jan 14; 291:239-243
20) Ann Intern Med 1998;129:141-3
21)Ann Inter Med 2004 Jan 20; 140: 125-127, 128-141