

Deep In



ENDOCRINOLOGIA



TSH evaluation in hypothyroid patients assuming liquid levothyroxine at breakfast or 30 min before breakfast

Valutazione del TSH in pazienti ipotiroidei che assumono levotiroxina liquida a colazione o 30 minuti prima (a digiuno)

ovvero... TICO 2

Gli autori

I. Pirola, E. Gandossi, D. Brancato, F. Marini, A. Cristiano, A. Delbarba, B. Agosti, M. Castellano, C. Cappelli

Publicato in *J Endocrinol Invest.* 2018 Nov;41(11):1301-1306.

Background



L'ipotiroidismo è una patologia cronica diffusa, con una prevalenza del 2% nella popolazione.

Sebbene la gestione dell'ipotiroidismo sia generalmente considerata piuttosto semplice, i risultati di diverse survey hanno dimostrato che una grossa percentuale di pazienti trattati con levotiroxina (LT₄) (40-48%) riceve un dosaggio inadeguato.

Inoltre, a causa di diversi fattori che possono interferire con l'assorbimento intestinale (cibo, dieta ricca di fibre, caffè, farmaci, resezione intestinale o gastrica e alcune patologie), le linee guida raccomandano che la terapia venga assunta a digiuno, ma proprio questa indicazione è causa di una scarsa aderenza terapeutica da parte dei pazienti.

I risultati dello studio TICO (Cappelli C. *et al.*), condotto nel 2016, dimostrarono che i pazienti ipotiroidei mantenevano facilmente uno stato di eutiroidismo nonostante assumessero la LT₄ in formulazione liquida durante la colazione, evidenziando che la somministrazione dello stesso dosaggio di LT₄ in soluzione liquida assunta a colazione oppure a digiuno aveva effetti indistinguibili sul profilo ormonale tiroideo.



Obiettivo dello studio

Verificare, su un numero di pazienti elevato, eventuali differenze nei livelli sierici di TSH assumendo LT4 liquida a colazione oppure 30 minuti prima (in stato di digiuno).

Materiali e metodi 1/2



Disegno dello studio

- ▶ 761 pazienti (età media $46,2 \pm 10,8$ anni; 72,9% genere femminile)

Criteri di inclusione

- ▶ Età: 18-75 anni.
- ▶ Tiroidite di Hashimoto (HT). I soggetti con elevati livelli di anticorpi antiperoxidasi e antitireoglobulina con eterogeneità del parenchima tiroideo associata a ridotta ecogenicità sono stati considerati pazienti HT.
- ▶ Tiroidectomia per gozzo nodulare benigno.

Criteri di esclusione

- ▶ Soggetti con scompenso cardiaco congestizio (NYHA III-IV).
- ▶ Malattia coronarica.
- ▶ Ipertensione di grado severo.
- ▶ Diabete non controllato (HBA1c >64 mmol/mol).
- ▶ Dislipidemia non trattata.
- ▶ Donne in gravidanza o in allattamento.

Caratteristiche di base dei pazienti

Numero	761
Genere femminile	555
Età	$46,9 \pm 10,8$
BMI	$24,6 \pm 5,6$
Tiroidite di Hashimoto	498 (65,4)
Tiroidectomia totale	263 (34,6)
TSH, mIU/L	15,8 (10,4-88,6)
fT4, pg/ml	10,3 (5,2-17,5)
fT3, pg/ml	3,0 (2,0-4,6)

Materiali e metodi 2/2



Trattamento

- ▶ Il dosaggio iniziale di LT₄ è stato determinato attraverso la valutazione clinica, tenendo conto dei livelli di TSH, della funzione tiroidea residua, dell'età, del peso corporeo e delle comorbidità.
- ▶ Dopo 8 settimane di terapia, durante le quali i pazienti assumevano LT₄ a digiuno, sono stati valutati i livelli di TSH, fT₄ e fT₃ per verificare il raggiungimento dell'eutiroidismo ($0,2 \leq \text{TSH} \leq 4,2 \text{ mIU/L}$):
 - se l'**eutiroidismo non era stato raggiunto**, la dose di LT₄ veniva aggiustata e il nuovo dosaggio veniva assunto dal paziente per ulteriori 8 settimane, alla fine delle quali venivano ripetuti gli esami;
 - se l'**eutiroidismo era stato raggiunto**, veniva chiesto ai pazienti di assumere LT₄ a colazione e gli esami erano ripetuti dopo 6 mesi.
- ▶ Ai pazienti è stato chiesto di non modificare a colazione le proprie abitudini alimentari per l'intero svolgimento dello studio.

Risultati 1/4

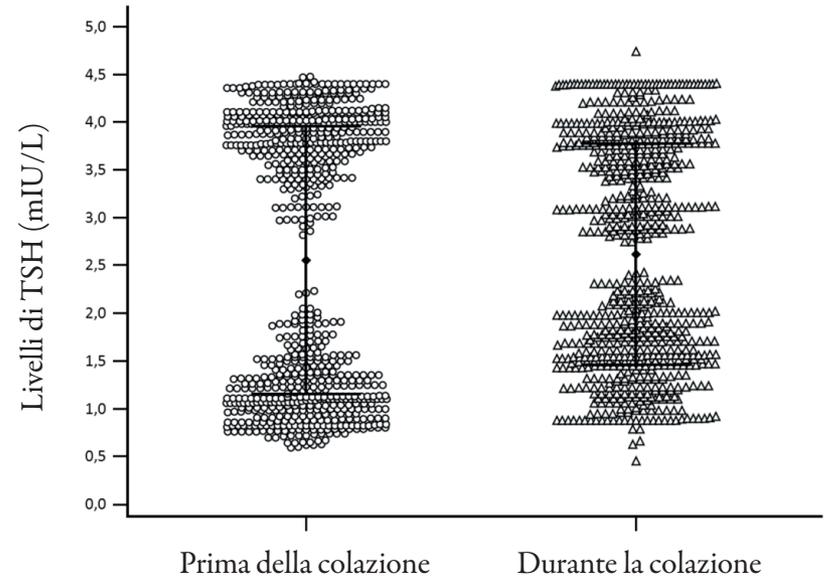


Dei 761 pazienti che hanno completato lo studio, 498 (65,4%) erano in terapia sostitutiva per HT, mentre 263 (34,6%) dopo tiroidectomia per gozzo nodulare benigno.

La **dose media di LT₄** assunta dai pazienti alla fine della prima sequenza (in stato di digiuno) era **75 µg/die** e, come previsto dal protocollo, **non è variata quando è stata assunta a colazione.**

Alla fine dello studio, non è stata osservata **nessuna differenza significativa** nei livelli sierici di TSH, **indipendentemente dal fatto che la LT₄ fosse stata assunta a colazione o 30 minuti prima a digiuno** ($2,61 \pm 1,79$ vs. $2,54 \pm 1,86$ mIU/L, rispettivamente, $p=0,455$).

Livelli medi di TSH (95% IC) dopo 6 mesi di trattamento assunto “durante” o “prima” della colazione (n=761)



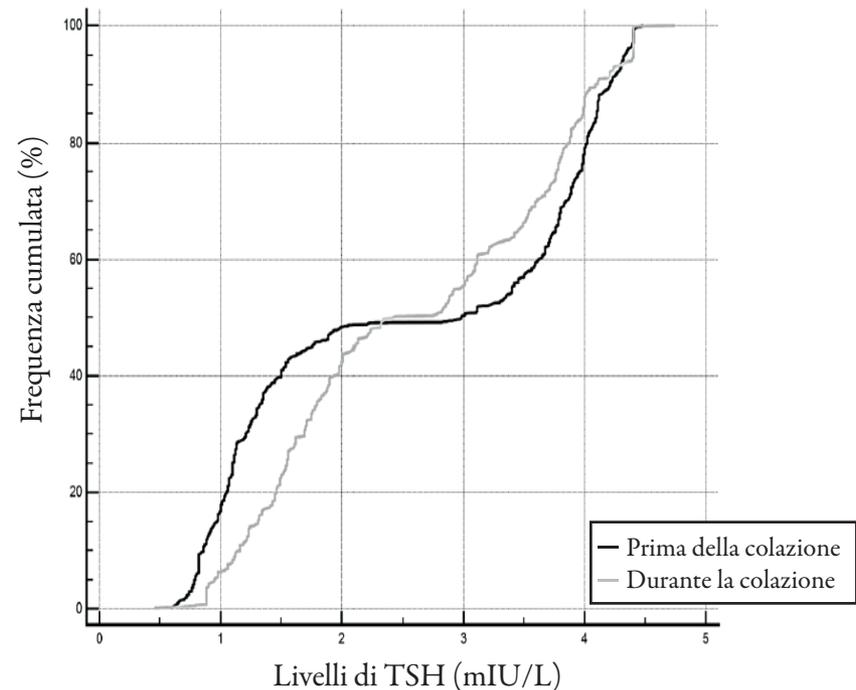
Risultati 2/4



Anche le distribuzioni di frequenza cumulata* dei due gruppi non è risultata significativamente diversa ($p=0,531$).

* La frequenza cumulata è la somma della frequenza delle osservazioni con valore della variabile inferiore o uguale al valore considerato; è un sistema di raggruppamento di una serie di dati in modo da poter individuare facilmente quali valori sono più frequenti e quali più rari.

Distribuzione della frequenza cumulata dei livelli di TSH dopo 6 mesi di trattamento, distribuito in assunzione “durante” o “prima” della colazione

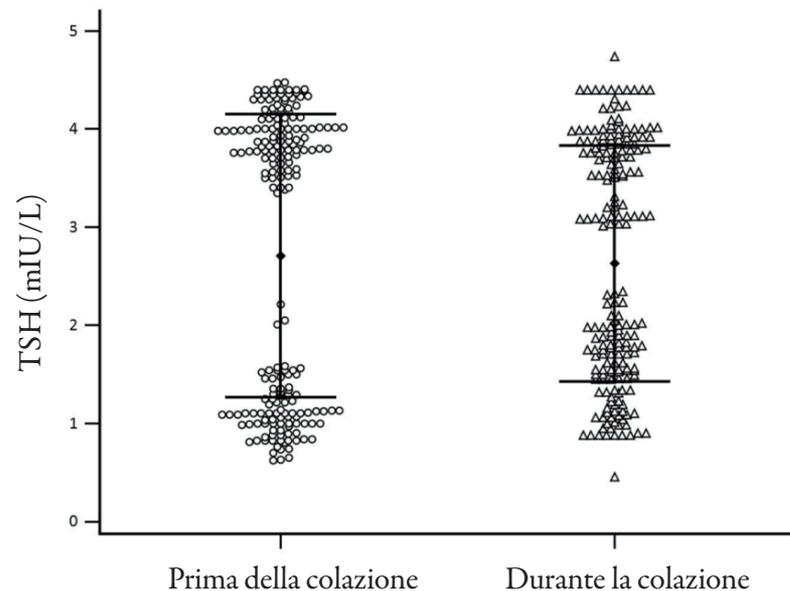


Risultati 3/4



I risultati di una **sotto-analisi** effettuata su **202 pazienti** che **assumevano farmaci concomitanti** (ad esempio PPI, integratori contenenti calcio o ferro) **oppure utilizzavano a colazione latte di soia o fibre** hanno dimostrato che **non vi è alcuna differenza nei livelli di TSH** assumendo la LT4 prima o durante la colazione utilizzando i prodotti sopraindicati ($2,69 \pm 1,96$ vs. $2,63 \pm 1,53$ mIU/L; $p=0,732$).

Livelli mediani di TSH (95% IC) dopo 6 mesi di trattamento distribuito in assunzione “durante” e “prima” della colazione in un sottogruppo di pazienti ($n=202$) che assumevano farmaci concomitanti o utilizzavano a colazione prodotti a base di latte di soia e fibre



Risultati 4/4



La variazione mediana dei valori di TSH (calcolata come “valori di TSH dopo LT4 assunta a colazione - valori di TSH dopo LT4 assunta a digiuno”) è + 0,06 mIU/L (95% IC -0,03 a +0,17 mIU/L), con un range compreso tra -3,53 e +3,78 mIU/L.

È stata eseguita, inoltre, un’analisi di regressione multivariata* per identificare i fattori indipendentemente correlati con tale variazione. I risultati hanno evidenziato che le uniche variabili correlate significativamente con l’ampiezza della variazione del TSH sono l’età ($p=0,0007$) e il dosaggio di LT4 ($p=0,047$).

- ▶ Non è stato riportato alcun evento avverso.
- ▶ Nessuno dei pazienti ha notato cambiamenti di sapore nell’abituale colazione.
- ▶ Quasi tutti i pazienti affermano che preferirebbero assumere la terapia direttamente a colazione.

* Tecnica di analisi statistica volta a individuare la dipendenza lineare tra una variabile data e un gruppo di variabili indipendenti.

Analisi di regressione multivariata con la variazione di TSH come variabile dipendente

Covariabili	Coefficiente	SE	p
Età	0,016	0,004	0,0007
Genere femminile	-0,092	0,114	0,322
Causa di ipotiroidismo	0,041	0,002	0,101
Interferenza colazione	0,184	0,118	0,108
Dosaggio di LT4	0,226	0,003	0,047

Conclusioni



Questo studio estende, in una più ampia coorte di pazienti ipotiroidei, i risultati dello studio TICO, confermando che **la somministrazione dello stesso dosaggio di LT₄ in soluzione liquida orale assunta a digiuno oppure durante la colazione ha effetti indistinguibili sul profilo ormonale tiroideo.**

Una caratteristica importante dello studio è il suo **approccio “real-life”**, che ha rispettato le abitudini alimentari a colazione e l’assunzione di farmaci e di integratori. Non sono stati esclusi, infatti, i pazienti in trattamento farmacologico concomitante (inclusi inibitori della pompa protonica, sucralfato, integratori di calcio o ferro) o quelli che assumevano fibre e prodotti a base di latte di soia a colazione. Gli unici soggetti esclusi sono stati quelli che hanno dovuto introdurre la metformina, poiché è noto l’effetto di questa nel ridurre i valori del TSH.

L’unica limitazione dello studio è costituita dal fatto che la formulazione liquida è disponibile solo in Italia, quindi tutti gli studi sono stati condotti sullo stesso gruppo etnico omogeneo con abitudini simili a colazione, mentre sarebbe interessante avere i dati in popolazioni differenti, con diverse abitudini alimentari.

I risultati dello studio, insieme alla preferenza unanime espressa dai pazienti nell’assumere il farmaco direttamente a colazione, rappresentano un vantaggio significativo per la formulazione liquida di LT₄ rispetto alle tradizionali compresse LT₄, al fine di massimizzare la compliance terapeutica dei pazienti.

