

Deep In



**ENDOCRINOLOGIA**



# Levothyroxine Therapy in Gastric Malabsorptive Disorders

---

La terapia con levotiroxina nei disordini gastrici malassorbitivi

---

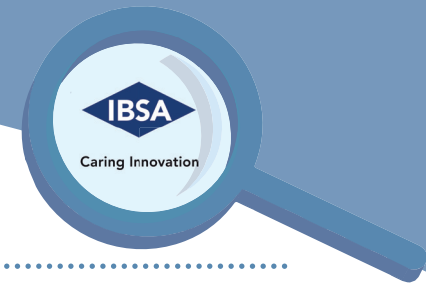
*Gli autori*

Camilla Virili, Nunzia Brusca, Silvia Capriello, Marco Centanni

---

Publicato in *Front. Endocrinol.* 2021 Jan 28;11:621616.

# Background



La monoterapia con **levotiroxina sodica (LT<sub>4</sub>)** è il **gold standard per il trattamento dell'ipotiroidismo** ed è fortemente raccomandato il ricorso a un dosaggio personalizzato. Tuttavia, un numero significativo di pazienti non mostra una risposta biochimica e/o clinica adeguata al trattamento; di conseguenza, sono **richieste dosi sempre maggiori di LT<sub>4</sub> per raggiungere livelli target di TSH**.

Una terapia tiroxinica a lungo termine con dosi subottimali di ormone ha tuttavia ripercussioni sull'organismo riconducibili a un ipotratamento; in aggiunta, **i ripetuti monitoraggi e i frequenti aggiustamenti della dose sono stati correlati a un incremento della spesa sanitaria**.

Tra le **cause dell'aumento del fabbisogno di LT<sub>4</sub>** è stato evidenziato il ruolo dell'**alterata fisiologia gastrica sull'assorbimento intestinale della molecola**. Il meccanismo attraverso il quale l'assorbimento intestinale della LT<sub>4</sub> è compromesso nei pazienti con disturbi gastrici non è del tutto chiaro, ma sembra essere dovuto alle proprietà chimico-fisiche della molecola di LT<sub>4</sub> sia nella forma nativa che in quella salificata.

Diversi studi clinici hanno inoltre suggerito che **le variazioni della fisiologia gastrica potrebbero avere un impatto profondo sulla biodisponibilità della LT<sub>4</sub> orale, portando a un aumento del fabbisogno del farmaco**.



# Obiettivo dello studio

**Esaminare quali dei seguenti fattori interferenti:**

- ▶ farmaci
- ▶ alimenti
- ▶ disturbi gastrici
- ▶ procedure chirurgiche

**influenzano l'assorbimento della levotiroxina in compresse.**

# Contributo gastrico alla biodisponibilità dei farmaci 1/2



La maggior parte dei farmaci viene assorbita a livello intestinale, grazie alla sua ampia estensione superficiale e alla presenza di differenti trasportatori sulla mucosa intestinale.

L'assorbimento attraverso la **mucosa duodenale** è a sua volta regolato dall'integrità e dalla motilità di quest'ultima, dalla composizione del muco e dalla popolazione microbica residente.

L'ambiente gastrico esercita importanti effetti sulla biodisponibilità e sulla farmacocinetica. Infatti, la cosiddetta **fase gastrica rappresenta un prerequisito fondamentale per l'assorbimento intestinale del farmaco**. Una volta raggiunto lo stomaco, **il farmaco va incontro a disgregazione, dissoluzione e possibile precipitazione**; inoltre, **il principio attivo deve raggiungere il sito effettivo di assorbimento**.

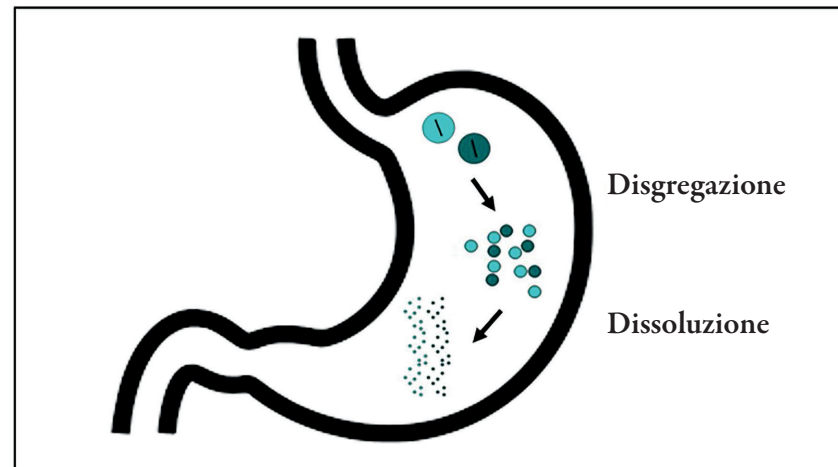
La **fase di disgregazione** comporta il **rilascio del principio attivo dalla matrice solida** e la sua **durata è fortemente influenzata dal tipo di formulazione** (compresse, capsule molli, a rilascio immediato), **dalla composizione in eccipienti, dallo stato di digiuno o dalla presenza di cibo nello stomaco, dal tempo di permanenza e dalla motilità gastrica**.

Simultaneamente avviene il **processo di dissoluzione del farmaco**, che consiste nel **passaggio in soluzione di molecole di soluto dalla fase solida a quella liquida**, rappresentata dal succo gastrico. Anche in questo caso, il processo **può essere influenzato dalle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco** (ad esempio, dimensione delle particelle e polimorfismi) e **dalle condizioni chimico-fisiche del succo gastrico**, tra le quali spiccano il **ruolo del pH e la viscosità del succo gastrico** (**Figura 1**).

# Contributo gastrico alla biodisponibilità dei farmaci 2/2



Figura 1. Assorbimento delle diverse formulazioni di tiroxina.



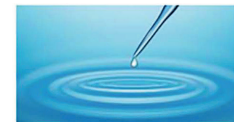
Eccipienti vari

Disgregazione/dissoluzione influenzate dal pH del succo gastrico



Gelatina, glicerolo

Disgregazione/dissoluzione influenzate in misura minore dal pH del succo gastrico



Alcol, glicerolo

Disgregazione/dissoluzione non necessarie

# Struttura della levotiroxina

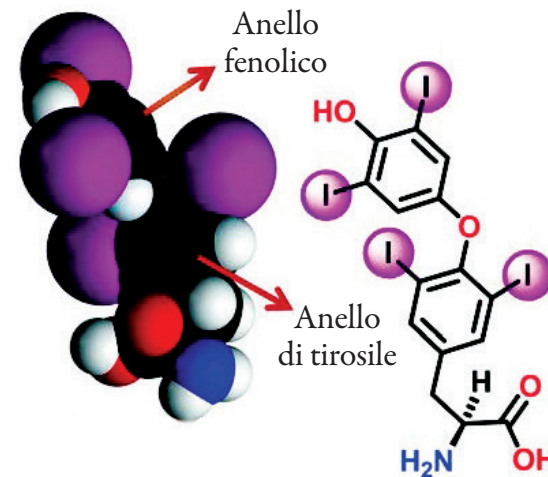


Gli ormoni tiroidei presentano un **nucleo di tironina**, un **etere difenilico in cui i due gruppi fenilici planari sono orientati con un angolo di 120 gradi**. **Quattro atomi di iodio** nelle posizioni 3,5,3' e 5' e la **presenza del gruppo ossidrilico 4' nell'anello esterno** caratterizzano la tiroxina (T4) (**Figura 2**).

La **levotiroxina (LT4)** è l'**isomero levogiro della tiroxina**, chimicamente identico all'ormone naturale, comunemente salificato in forma di **sale sodico pentaidrato**.

**Mondal *et al.* [1]** hanno dimostrato che **esistono due polimorfismi della LT4**. Questi autori hanno verificato l'esistenza di **due strutture cristalline, il cui comportamento in soluzione differisce significativamente a diversi pH**. Gli autori hanno ipotizzato che **questi cambiamenti nella solubilità pH-dipendenti potrebbero influenzare la biodisponibilità orale e l'assorbimento del farmaco**. La solubilità complessiva in soluzione acquosa della LT4 a 25°C diminuisce quando il pH aumenta da 1 a 3, raggiungendo il livello più basso a pH 7, valore dopo il quale si assiste a un nuovo aumento della solubilità.

**Figura 2.** Struttura della LT4



[1] Mondal S, Muges G. *Structure Elucidation and Characterization of Different Thyroxine Polymorphs*. *Angew Chem Int Ed Engl* (2015) 54(37):10833-7.

# L'interferenza sull'efficacia della LT4 avviene a livello gastrico 1/3



## ■ *Alimenti e farmaci*

Diversi farmaci e alimenti interferiscono con l'assorbimento orale della LT4. I meccanismi che possono alterare le fasi del processo di assorbimento e metabolismo della LT4 si realizzano principalmente:

- ▶ **modificando il pH** dello stomaco o adsorbendo l'ormone a livello gastrico;
- ▶ attraverso una possibile **competizione per i trasportatori intestinali** o adsorbendo l'ormone a livello intestinale;
- ▶ **influenzando il legame della LT4 alle proteine plasmatiche**;
- ▶ **modulando i processi catabolici della LT4**.

I primi due meccanismi sono associati a un aumentato fabbisogno di LT4 e sono condivisi da alcuni alimenti interferenti.

Il cibo stesso può rappresentare un ostacolo alla biodisponibilità orale dei farmaci a livello gastrico, compresa la LT4. Nella pratica clinica, **la tempistica dell'assunzione della terapia prima o dopo il consumo del pasto non è un elemento trascurabile per il successivo assorbimento intestinale**.

**I meccanismi di interferenza** che interessano la LT4 durante il passaggio gastrico sono rappresentati dalle variazioni del pH gastrico e dal legame della LT4 in ambiente acido.



# L'interferenza sull'efficacia della LT4 avviene a livello gastrico 2/3



Gli antiacidi sono tra le categorie di farmaci più prescritte nel mondo.

L'effetto degli **inibitori di pompa protonica (PPI)** sembra essere correlato al meccanismo d'azione che determina un **aumento del pH gastrico**, condizione che **influisce sulla disgregazione e sulla dissoluzione della compressa di LT4**.

Tuttavia, l'effetto netto dei PPI sulla farmacocinetica della LT4 è più complesso e parzialmente dovuto alle **complicate variazioni della fisiologia gastrointestinale**, conseguenti all'**uso prolungato dei PPI** (ovvero variazioni della viscosità del muco gastrico, eccessiva crescita batterica).

Il **carbonato di calcio** mostra, invece, una capacità specifica di **legare in vitro la tiroxina**: sembra infatti **legarsi alla molecola in maniera dose-dipendente quando il pH è 2**, mentre si **dissocia dal legame quando il pH è 7,4**.

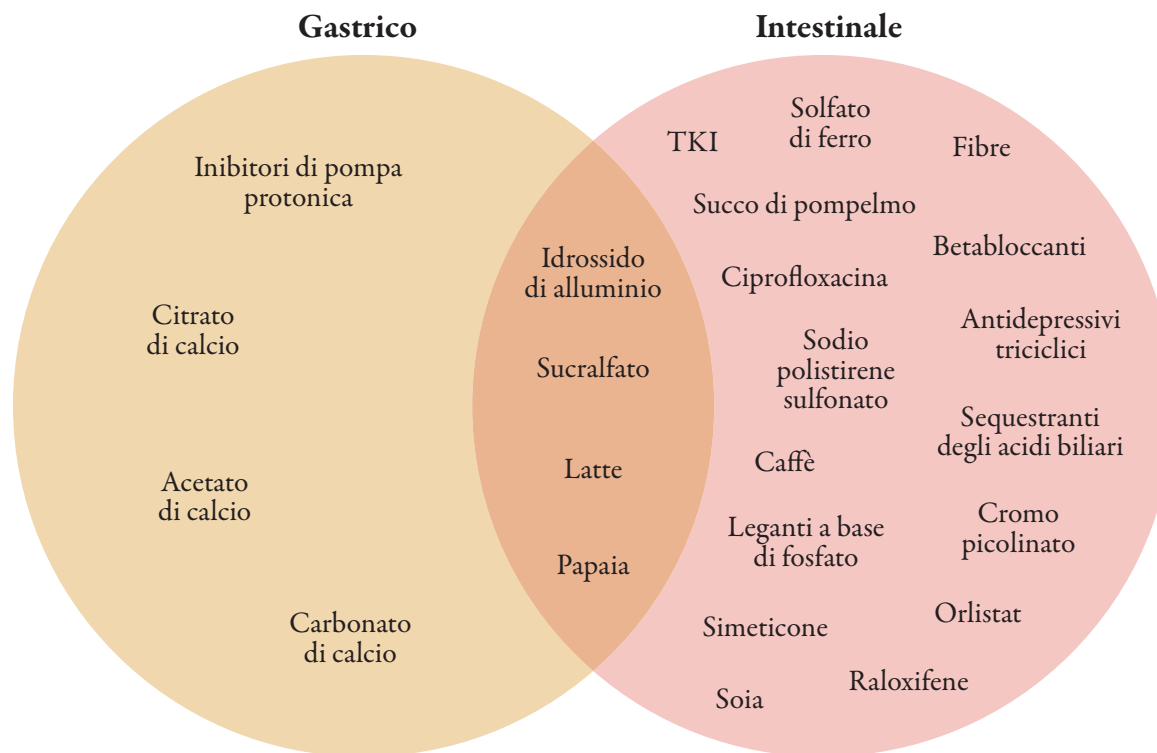
Diversi **nutrienti** (ad esempio, soia, alimenti ricchi di fibre, caffè ecc.) **legano specificamente la LT4 nel lume intestinale**. È interessante notare, tuttavia, che **alcuni interferiscono con l'assorbimento a livello gastrico**, come il **frutto di papaia**, che sembra agire provocando una significativa riduzione della secrezione acida indotta dall'istamina.

Il consumo di **latte** sembra interferire con l'assorbimento della LT4 a causa delle proteine e del calcio contenuto, nonché per il suo pH alcalino (**Figura 3**).

# L'interferenza sull'efficacia della LT4 avviene a livello gastrico 3/3



**Figura 3.** Nutrienti, alimenti, farmaci: sito prevalente di interferenza con l'assorbimento della tiroxina.



Fonte: Virili C, Antonelli A, Santaguida MG et al. *Gastrointestinal malabsorption of thyroxine.* Endocr Rev (2019) 40:118-36.

# Disturbi gastrici e patologie della tiroide 1/3



Da un punto di vista clinico, l'associazione tra disturbi gastrici e patologie della tiroide è molto frequente. Tra soggetti con disturbi gastrici è stato descritto un **fabbisogno aumentato di LT<sub>4</sub> nei pazienti con infezione da *Helicobacter pylori*, gastrite atrofica cronica, in coloro che hanno subito un intervento chirurgico gastrico o nei pazienti con gastroparesi**. Tra questi, l'infezione da *Helicobacter pylori* è la **più rilevante** poiché la sua prevalenza stimata è circa del **48% in tutto il mondo**, nonostante le ampie discrepanze regionali (Oceania 24% vs Africa 79%).

Il ruolo dell'**infezione da *H. pylori*** sulla compromissione della biodisponibilità della LT<sub>4</sub> è stato descritto per la prima volta nel 2006 [2]. In questo lavoro, e anche in uno successivo, l'aumento del fabbisogno di LT<sub>4</sub> veniva revertito in seguito all'eradicazione dell'*H. pylori* e veniva evidenziata anche la possibilità di insorgenza di una **tireotossicosi iatrogena mantenendo le dosi di LT<sub>4</sub> dopo la rimozione dell'infezione**.

La **gastrite cronica autoimmune è di frequente associata a disordini autoimmuni della tiroide e tale associazione rappresenta uno dei casi più frequenti di poli-autoimmunità**. I disordini autoimmuni della tiroide e dello stomaco sono caratterizzati dall'azione di trigger ambientali su un background genetico predisponente, che porta alla perdita della *self-tolerance*, cioè dell'equilibrio tra pathway cellulari pro- e anti-infiammatori. La **comorbilità di malattie autoimmuni tiroidee e gastriche presenta specifici profili di citochine immunoregolatorie**.

[2] Centanni M, Gargano L, Canettieri G *et al.* Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. N Engl J Med. 2006 Apr 27;354(17):1787-95.

# Disturbi gastrici e patologie della tiroide 2/3



La **gastrite atrofica autoimmune** è caratterizzata da **acloridria** e, di conseguenza, da un **elevato fabbisogno di LT<sub>4</sub>**, che è massimo nei pazienti che presentano atrofia gastrica e infezione da *H. pylori*. La prevalenza della gastrite atrofica autoimmune, spesso sottodiagnosticata, è stata stimata tra lo 0,5 e il 5%.

L'acidoridria è anche una caratteristica della **gastrectomia laparoscopica a manica (SG)**, la procedura bariatrica più comune eseguita negli USA.

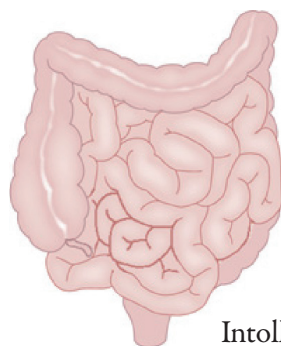
Nonostante la maggior parte degli studi che hanno esaminato il fabbisogno di LT<sub>4</sub> nei pazienti con SG abbiano descritto un dosaggio invariato o una diminuzione della dose necessaria, **la normalizzazione in base al peso corporeo indicava chiaramente un aumentato fabbisogno dell'ormone dopo questa procedura**. Ai pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica viene anche consigliato di utilizzare PPI e micronutrienti che possono interferire con l'assorbimento della LT<sub>4</sub>; inoltre, il maggior fabbisogno di LT<sub>4</sub> può essere conseguenza della variazione del volume gastrico e della riduzione dell'acidità e della motilità della restante parte dello stomaco.

**Questi pazienti, infatti, manifestano spesso uno svuotamento gastrico accelerato, che può compromettere la disgregazione e la dissoluzione della compressa di LT<sub>4</sub>.**

# Disturbi gastrici e patologie della tiroide 3/3



**Figura 4.** Malassorbimento gastrointestinale della tiroxina: disturbi e patologie.



Intolleranza al lattosio  
Celiachia  
Sindrome da iperproliferazione batterica (SIBO)  
Parassitosi intestinali  
Disturbi della motilità

Spesso **non evidenti**



Infezione da *Helicobacter pylori*  
Antrite  
Pangastrite  
Atrofia gastrica  
Disturbi della motilità



**Clinicamente evidenti**

Sindrome dell'intestino corto

Diversione biliopancreatica

Bypass gastrico (RYGB)

Bendaggio gastrico

Gastrectomia a manica (SG)

Cirrosi epatica

Steatorrea

Fonte: Virili C, Antonelli A, Santaguida MG et al. *Gastrointestinal malabsorption of thyroxine.* Endocr Rev (2019) 40:118-36.



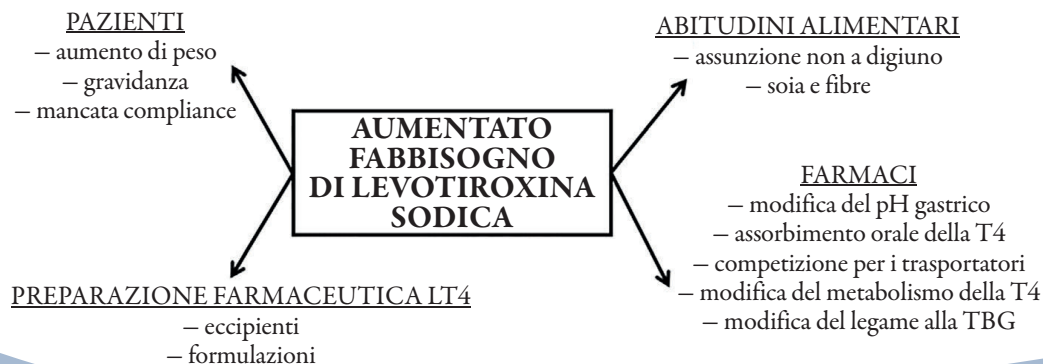
# Quando sospettare disturbi gastrici che influenzano l'assorbimento della LT4 1/3

Tre caratteristiche principali possono condurre al sospetto di un disturbo gastrico:

- ▶ **sintomi clinici;**
- ▶ **malassorbimento** di farmaci e micronutrienti;
- ▶ presenza di un' **anemia cronica inspiegabile.**

Nonostante il ristretto indice terapeutico, **per lungo tempo sono stati prescritti dosaggi di LT4 empirici e non personalizzati.** Al contrario, un **prerequisito essenziale per rilevare il malassorbimento gastrico è un'attenta personalizzazione della terapia tiroxinica, utile per individuare la minima dose efficace di LT4.** L'efficacia terapeutica della LT4 può essere inficiata da numerosi bias che comportano un aumento del fabbisogno dell'ormone, tra cui le caratteristiche dei pazienti e le abitudini alimentari (**Figura 5**).

**Figura 5.** I bias fisiologici e farmacologici del trattamento con levotiroxina orale da accertare prima della diagnosi di malassorbimento.





# Quando sospettare disturbi gastrici che influenzano l'assorbimento della LT4 2/3

Il **momento dell'assunzione della LT4** rappresenta il fattore fondamentale per raggiungere il target terapeutico utilizzando la più bassa dose efficace.

Altre caratteristiche rilevanti da considerare sono la **massa corporea magra o l'indice di massa corporea, l'età e lo stato gravidico**. Un'indagine farmacologica anamnestica accurata è fondamentale per evitare interferenze con terapie concomitanti e/o alimenti interferenti e, una volta esclusi, si può giungere al sospetto di un malassorbimento gastrointestinale della LT4. La presenza concomitante di anemia macro o microcitica rafforza l'ipotesi di un malassorbimento da patologia gastrica.

**La gastrite atrofica è una malattia prevalentemente silente, che progredisce da una lieve infiammazione gastrica cronica ad uno stadio avanzato di atrofia e metaplasia.**

**Gli anticorpi specifici rilevabili contro le cellule parietali e contro *H. pylori* rappresentano marcatori affidabili** di sospetto, al pari dei livelli di gastrina a digiuno. Tuttavia, la diagnosi di gastrite superficiale o atrofica deve essere basata su biopsie multiple ed esame istologico (**Figura 6**).





# Quando sospettare disturbi gastrici che influenzano l'assorbimento della LT4 3/3

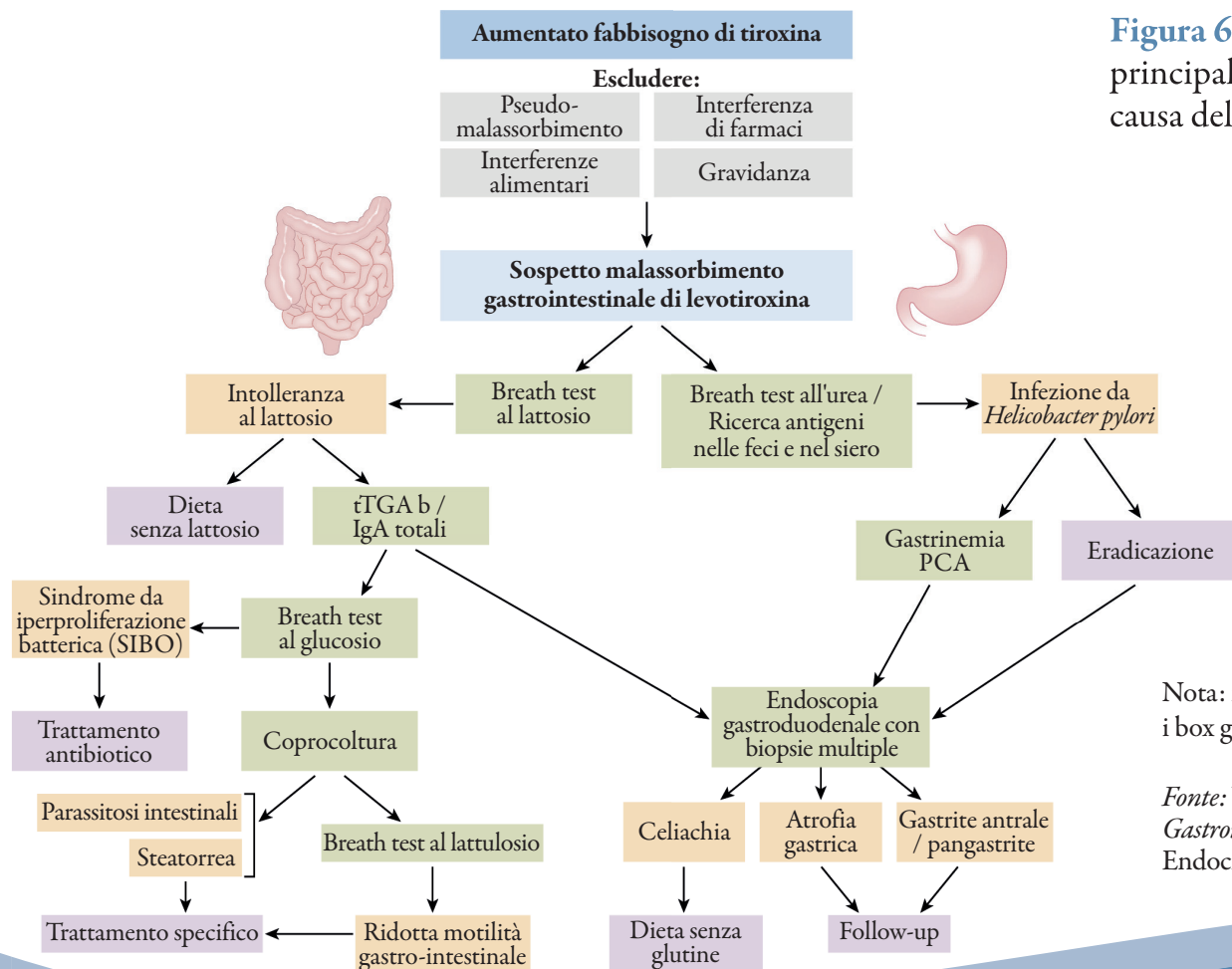


Figura 6. Algoritmo diagnostico delle principali patologie gastrointestinali causa del malassorbimento della LT4.

Nota: i box rosa rappresentano malattie diagnosticate; i box grigi rappresentano i metodi diagnostici.

Fonte: Virili C, Antonelli A, Santaguida MG et al. *Gastrointestinal malabsorption of thyroxine.* *Endocr Rev* (2019) 40:118-36.





# L'uso di una nuova formulazione nell'aumentato fabbisogno conseguente a patologie gastriche 1/3

La necessità di superare l'ostacolo dell'aumentato fabbisogno ormonale delle compresse di LT4 ha condotto allo sviluppo di **nuove formulazioni: le capsule molli (softgel) e la soluzione liquida.**

- ▶ In uno studio *in vitro*, Pabla *et al.* [3] hanno analizzato il profilo di dissoluzione a diversi pH di due formulazioni in compresse (una di marca e una generica) e in **capsule softgel** e queste ultime hanno mostrato una **migliore performance a pH medio >3**, valore in cui la curva di dissoluzione della compressa di LT4 decresce.
- ▶ Lo studio di farmacocinetica di Colucci *et al.* [4] ha dimostrato che, in soggetti sani e in condizioni di digiuno, la formulazione in **capsule softgel è bioequivalente alla compressa di LT4.**
- ▶ **Il processo di dissoluzione della softgel** osservato nel corso di una sessione di endoscopia in una volontaria sana **avviene 21 minuti dopo l'assunzione** [5].

[3] 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) 72:105-10.

[4] Colucci P, D'Angelo P, Mautone G *et al.* *Pharmacokinetic Equivalence of a Levothyroxine Sodium Soft Capsule Manufactured Using the New Food and Drug Administration Potency Guidelines in Healthy Volunteers Under Fasting Conditions.* Ther Drug Monit (2011) 33(3):355-61.

[5] Fiorini G, Ribichini D, Pasquali R, Vaira D. *In vivo dissolution of levothyroxine softgel capsules.* Intern Emerg Med (2016) 11:1151-2.



# L'uso di una nuova formulazione nell'aumentato fabbisogno conseguente a patologie gastriche 2/3

- ▶ **La formulazione softgel ha mostrato una migliore performance nel mantenimento dei livelli target di TSH, nonostante il dosaggio inferiore rispetto alla compressa, nella maggior parte dei pazienti con gastrite superficiale, atrofia gastrica e resistenti al trattamento per *H. pylori* [6].**
- ▶ **L'efficacia clinica della formulazione softgel in un paziente trattato in concomitanza con inibitori di pompa protonica è stata descritta in un caso clinico [7].**
- ▶ **Lo studio di Ernst *et al.* [8], che includeva pazienti con disturbi gastrici, ha dimostrato che il passaggio dalla formulazione in compressa a quella softgel comporta un numero minore di aggiustamenti della dose, con conseguente risparmio sui costi sanitari.**

[6] Santaguida MG, Virili C, Del Duca SC, Cellini M, Gatto I, Brusca N, *et al.* *Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption.* *Endocrine* (2015) 49:51-7.

[7] Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenga S. *Switching levothyroxine from the tablet to the oral solution formulation corrects the impaired absorption of levothyroxine induced by proton-pump inhibitors.* *J Clin Endocrinol Metab* (2014) 99(12):4481-6.

[8] Ernst FR, Sandulli W, Elmor R, Welstead J, Sterman AB, Lavan M. *Retrospective study of patients switched from tablet formulations to a gel cap formulation of levothyroxine: results of the CONTROL Switch Study.* *Drugs R D* (2017) 17:103-15.



# L'uso di una nuova formulazione nell'aumentato fabbisogno conseguente a patologie gastriche 3/3

- ▶ È stata dimostrata la bioequivalenza della formulazione liquida rispetto alle compresse ma, poiché il principio attivo è già in soluzione, **il tempo per raggiungere la circolazione sistemica è significativamente più breve rispetto alle compresse e alle preparazioni softgel [9].**
- ▶ Un ulteriore problema rilevante sull'assorbimento della LT4 è l'effetto dell'assunzione con il cibo: due studi hanno documentato che **la formulazione liquida è meno sensibile all'azione interferente degli alimenti** rispetto alla tradizionale compressa [10, 11].
- ▶ Lo studio di Ferrara *et al.* [12], condotto su più di 50.000 pazienti trattati con LT4, ha mostrato una **riduzione significativa del numero di misurazioni del TSH sierico dopo il passaggio dalle compresse alla formulazione liquida.**
- ▶ Infine, una recente meta-analisi, analizzando gli studi in cui i pazienti trattati con la compressa di LT4 mostravano valori di TSH non ottimali, ha evidenziato che **il passaggio alla formulazione liquida, alla stessa dose, aiuta a raggiungere i livelli target di TSH [13].**

[9] Yue CS, Scarsi C, Ducharme MP. *Pharmacokinetics and potential advantages of a new oral solution of levothyroxine vs. other available dosage forms.* *Arzneimittelforschung* (2012) 62:631-6.

[10] Cappelli C, Pirola I, Gandossi E *et al.* *Thyroid hormone profile in patients ingesting softgel capsule or liquid levothyroxine formulations with breakfast.* *Int J Endocrinol* (2016) 2016:9043450.

[11] Morelli S, Reboldi G, Moretti S *et al.* *Timing of breakfast does not influence therapeutic efficacy of liquid levothyroxine formulation.* *Endocrine* (2015) 52:571-8.

[12] Ferrara R, Ientile V, Arcoraci V *et al.* *Treatment pattern and frequency of serum TSH measurement in users of different levothyroxine formulations: a population-based study during the years 2009-2015.* *Endocrine* (2017) 58(1):143-52.

[13] Virili C, Giovanella L, Fallahi P *et al.* *Levothyroxine Therapy: Changes of TSH Levels by Switching Patients from Tablet to Liquid Formulation. A Systematic Review and Meta-Analysis.* *Front. Endocrinol. (Lausanne)* (2018) 9:10.



# Conclusioni

---

Diverse patologie gastriche possono alterare l'assorbimento della levotiroxina modificando il pH dello stomaco e interferendo, quindi, con la fase di dissoluzione delle compresse.

**Endocrinologi e MMG dovrebbero, quindi, essere consapevoli del ruolo dello stomaco sul successivo assorbimento intestinale quando trattano pazienti con LT4.**

