

Deep In



**ENDOCRINOLOGIA**



# Liquid Thyroxine Improves Outcomes in Hypothyroid Patients with Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome

La tiroxina liquida migliora gli outcome nei pazienti ipotiroidei con iperproliferazione batterica intestinale e sindrome dell'intestino irritabile

## *Gli autori*

Brittany Bohinc Henderson, Shelby P. Smith, Marlena E. Mengelkamp, Emma Kate Rhymer, Kensi N. Gray, Abigail G. Jackson, Samantha F. Henry, Stacey Chuang, Erin H. Stavarakas, Olivia M. Blair, Melissa Heaps

Publicato in *Endocr Pract.* 2024 Jun;30(6):505-12.

# Introduzione 1/2



I pazienti con ipotiroidismo e sindrome dell'intestino irritabile (IBS) presentano spesso disturbi gastrointestinali (GI) concomitanti, che compromettono l'assorbimento della levotiroxina (LT<sub>4</sub>).

Poiché la funzionalità tiroidea influenza l'attività intestinale, l'IBS, caratterizzata da sintomi quali stitichezza e/o diarrea, è **molto comune tra i pazienti affetti da ipotiroidismo** ed è associata a un'alterata motilità intestinale che interferisce con l'assorbimento della LT<sub>4</sub>.

L'alterata motilità intestinale può favorire una condizione di **iperproliferazione batterica intestinale (SIBO)**, una sindrome clinica causata dall'aumentata concentrazione di batteri nell'intestino tenue, i cui sintomi GI risultano sovrapponibili a quelli dell'IBS.

L'elevata carica batterica associata alla SIBO potrebbe, a sua volta, compromettere la dissoluzione e l'assorbimento della LT<sub>4</sub>. Pertanto, al fine di **garantire l'assorbimento adeguato della terapia e, quindi, la risoluzione dei sintomi dell'ipotiroidismo** è fondamentale identificare e trattare la SIBO nei pazienti ipotiroidei con IBS.

# Introduzione 2/2



La **prevalenza della SIBO nella popolazione generale non è nota**; tuttavia, la maggior parte degli esperti concorda sul fatto che sia **significativamente sottostimata**. Attualmente, tale patologia è **segnalata in oltre il 50% dei pazienti con ipotiroidismo e nel 30%-85% dei pazienti con IBS**.

**Possono contribuire allo sviluppo della SIBO diverse patologie** (tra cui ipotiroidismo, gastroparesi diabetica, intervento chirurgico di bypass gastrico, malattie infiammatorie gastrointestinali come morbo di Crohn e celiachia, patologie neuromuscolari sistemiche come il morbo di Parkinson, infezione da *H. pylori*) **e farmaci** (inclusi PPI, LT4 e oppiacei) **in grado di alterare la motilità intestinale e/o il pH gastrico**.

I **sintomi più comuni della SIBO**, come **dolore addominale, flatulenza, meteorismo, stitichezza e/o diarrea**, spesso si sovrappongono a quelli di altre patologie quali, ad esempio, IBS, diarrea funzionale, dispepsia funzionale e costipazione cronica. Il gold standard per la diagnosi della SIBO è rappresentato dal **Breath Test al lattulosio**, che consente di misurare la produzione di idrogeno e gas metano da parte dei batteri dopo la fermentazione del lattulosio nell'intestino tenue.

Il trattamento della SIBO comprende una **terapia antibiotica (singola o duplice)**, **associata all'adozione di una dieta a basso contenuto di FODMAP** (regime alimentare a ridotto tenore di oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e polioli fermentabili).



# Obiettivo dello studio 1/2

Il presente studio è stato disegnato al fine di **stabilire la prevalenza della SIBO nei pazienti con ipotiroidismo e IBS e dimostrare che la LT<sup>4</sup> in soluzione orale viene assorbita in modo più favorevole rispetto alla formulazione in compressa**. Infatti, bypassando la fase di dissoluzione a livello gastrico, **la formulazione liquida può favorire un migliorato assorbimento della LT<sup>4</sup> nell'intestino tenue, consentendo la risoluzione dei sintomi dell'ipotiroidismo e quelli GI.**



# Obiettivo dello studio 2/2

A tale fine, lo studio si è posto i seguenti endpoint:

▶ **endpoint primario:**

- **miglioramento della percentuale di pazienti con SIBO che raggiungevano livelli normali di TSH** dopo il passaggio, a parità di dosaggio, dalla formulazione in compresse a quella liquida di LT<sup>4</sup> alla settimana 6;

▶ **endpoint secondari:**

- **riduzione del dosaggio della LT<sup>4</sup> nei pazienti con SIBO nell'arco di 12 settimane** → miglioramento dell'assorbimento intestinale della formulazione liquida;
- **miglioramento dei sintomi dell'ipotiroidismo tra i pazienti con SIBO prima e dopo il passaggio alla formulazione liquida** → valutazione tramite questionario validato Thyroid Treatment Satisfaction Questionnaire (ThyTSQ);
- **miglioramento dei sintomi GI** → valutazione tramite *Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System* (IBS-SSS) e questionari IBS Global Assessment of Improvement (IBS-GAI), punteggi medi settimanali oggettivi BSCS (**Bristol Stool Chart Scale**) e frequenza dello svuotamento intestinale dopo il passaggio dalla compressa alla formulazione liquida.

# Metodi 1/3



Lo **studio prospettico di coorte, monocentrico, in aperto sulla soluzione orale di LT<sup>4</sup>** ha coinvolto **75 pazienti adulti con ipotiroidismo e sintomi GI compatibili con IBS**.

I pazienti arruolati, in monoterapia con LT<sup>4</sup> in compresse, avevano riportato nell'anno livelli di TSH variabili (definiti come livelli fluttuanti al di fuori del normale intervallo di riferimento di 0,4-4,0 uIU/ml) o subito **almeno un aggiustamento posologico negli ultimi 6 mesi**.

**Al momento dell'arruolamento, i pazienti sono passati dalla formulazione in compresse a un dosaggio equivalente della soluzione orale di LT<sup>4</sup>**. Dopo la 6<sup>a</sup> settimana, il dosaggio della formulazione liquida è stato aggiustato per fabbisogno individuale, al fine di raggiungere un livello di TSH compreso nel range di normalità 0,4-4,0 uIU/ml (**Figura 1**).

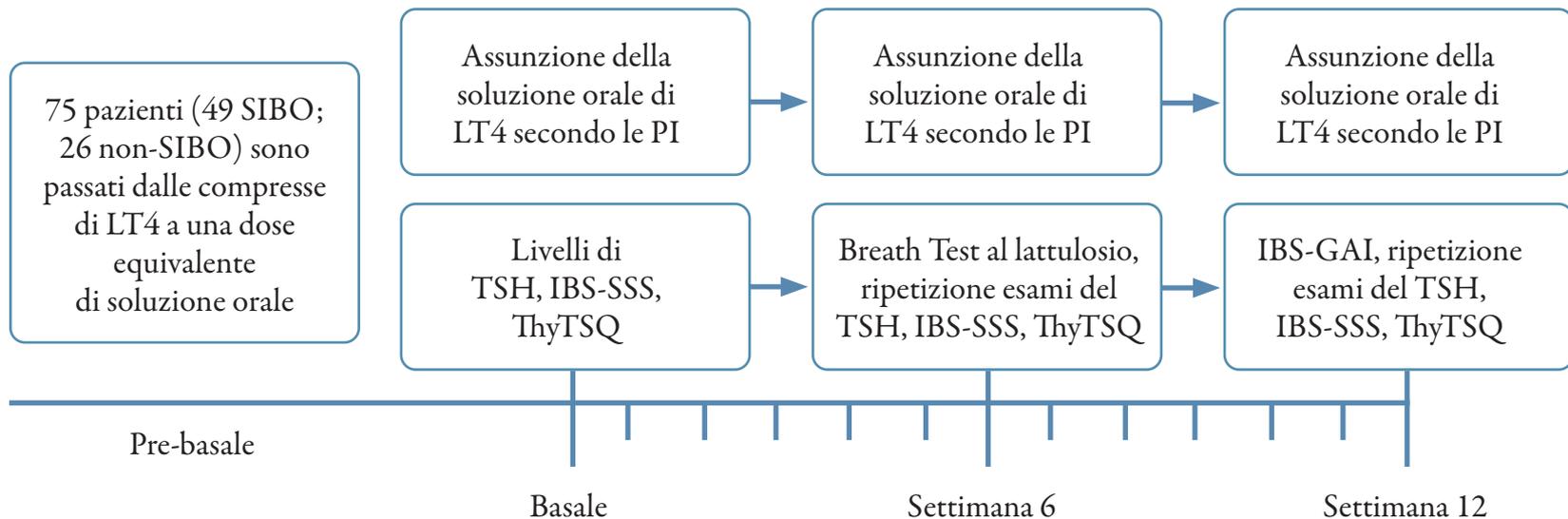
Alla 6<sup>a</sup> settimana, tutti i pazienti sono stati sottoposti al **Breath Test al lattulosio per la diagnosi di SIBO** (**Figura 1**).

Inoltre, al basale, alla 6<sup>a</sup> e alla 12<sup>a</sup> settimana, sono state raccolte le autovalutazioni dei pazienti ai **questionari IBS-SSS e ThyTSQ** (**Figura 1**).

# Metodi 2/3



Figura 1. Disegno dello studio



*IBS: sindrome dell'intestino irritabile; PI: indicazioni di prescrizione; SIBO: iperproliferazione batterica intestinale.*

# Metodi 3/3



Dopo 12 settimane di assunzione della formulazione liquida di LT<sup>4</sup>, ai pazienti è stata somministrata la **scala di valutazione globale del miglioramento dell'IBS (IBS-Global Assessment of Improvement, IBS-GAI)**, con l'indicazione di annotare tutte le evacuazioni quotidiane, quantificando la frequenza e l'aspetto delle feci secondo la **BSCS (Bristol Stool Chart Scale)**.

Dopo 12 settimane dal completamento dei questionari, i risultati relativi alla SIBO sono stati resi noti e discussi con i pazienti.

Alla conclusione dello studio, i pazienti risultati positivi alla SIBO sono stati trattati secondo lo standard di cura.

# Risultati 1/14



## *Reclutamento dei pazienti*

- ▶ Sono stati reclutati in totale 75 pazienti che presentavano ipotiroidismo primario in trattamento con compresse di LT<sub>4</sub> e con disturbi GI autoriferiti, tra cui valori BSCS anomali, frequenza delle evacuazioni anomala (stitichezza o diarrea) e dolore o gonfiore addominale coerenti con IBS. Nessun paziente presentava patologie infiammatorie intestinali (IBD), celiachia, gastroparesi o precedente intervento di bypass gastrico.

## *Prevalenza di SIBO*

- ▶ Tutti i pazienti arruolati erano affetti da ipotiroidismo e IBS. **49 pazienti (65,3%) sono risultati positivi alla SIBO** in base al Breath Test al lattulosio.

# Risultati 2/14



## *Outcome principale*

- ▶ **Il livello basale di TSH del gruppo SIBO era notevolmente più alto** (2,51 uIU/ml [mediana] [25%-75% CI 1,63-4,73]) **rispetto al gruppo non-SIBO** (1,57 uIU/ml [mediana] [25%-75% CI 0,566-2,90]), nonostante un dosaggio basale equivalente (P=0,047, Manne-Whitney).

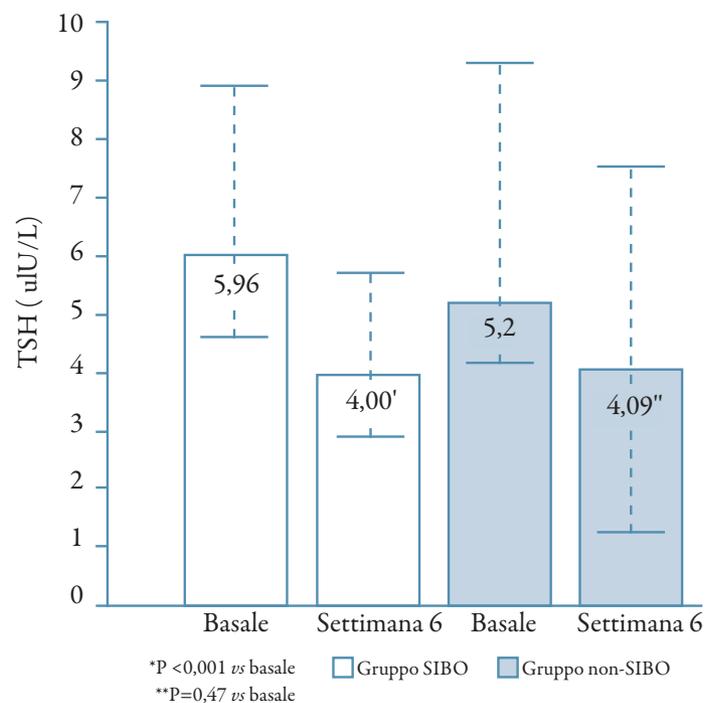
**Dopo il passaggio dalle compresse a un dosaggio equivalente della formulazione liquida, si è verificato un miglioramento significativo della percentuale dei pazienti con SIBO che ha raggiunto livelli normali di TSH (0,4-4,0 uIU/ml) entro la settimana 6 (57,14% al basale vs 77,55%) (P=0,021, test di McNemar/distribuzione binomiale; P=0,032, test Q di Cochran); il 71,43% dei pazienti ha mantenuto la normalizzazione del TSH entro la settimana 12.**

Tra i **pazienti con TSH al basale >4 uIU/ml** (suggestivo di un malassorbimento della compressa di LT4) **l'indice di funzionalità tiroidea è migliorato significativamente nel gruppo SIBO, passando da 5,96 uIU/ml a 4,00 uIU/ml (P <0,001) dopo lo switch a una dose equivalente della soluzione orale di LT4 (Figura 2).**

# Risultati 3/14



**Figura 2.** Miglioramento del TSH nei pazienti con TSH basale >4 uIU/ml



Nei pazienti con SIBO e TSH basale >4 uIU/ml, si è verificato un miglioramento significativo del TSH dal basale alla settimana 6: 5,96 uIU/ml, (25%-75% 4,83-8,98) a 4,00 uIU/ml, (25%-75% CI 2,91-5,77) (n=16, P <0,001; Wilcoxon Signed Ranks Test). Si è riscontrato un miglioramento del TSH anche tra i pazienti non affetti da SIBO, ma il gruppo era sottodimensionato per mostrare significatività. TSH al basale: 5,2 uIU/ml, (25%-75% CI 4,16-9,32) vs TSH a 6 settimane: 4,09 uIU/ml, (25%-75% CI 1,20-7,53) (n=4, P=0,47 NS; Wilcoxon Signed Ranks Test).

# Risultati 4/14



## *Outcome secondari*

- ▶ *Il passaggio dalla formulazione in compressa alla soluzione orale migliora l'assorbimento della LT4 nei pazienti affetti da SIBO.*

Per i pazienti con SIBO, alla settimana 12 il fabbisogno tiroxinico non è cambiato in modo significativo rispetto al basale e alla settimana 6 (la dose era equivalente per disegno dello studio). I dosaggi della LT4 espressi in mcg/kg al basale della compressa e quelli della soluzione liquida alla settimana 6 erano, rispettivamente,  $0,96 \text{ mcg/kg} \pm 0,43 \text{ mcg/kg}$ , non molto dissimili dai valori della soluzione liquida alla settimana 12, corrispondenti a  $0,97 \text{ mcg/kg} \pm 0,46 \text{ mcg/kg}$  ( $P=NS^*$ ). **Il miglioramento della percentuale di pazienti affetti da SIBO normalizzati alle settimane 6 e 12, a fronte di un dosaggio simile in mcg/kg tra compresse e soluzione liquida, supporta un migliore assorbimento della formulazione liquida di LT4.**

\*NS: non significativo.

# Risultati 5/14



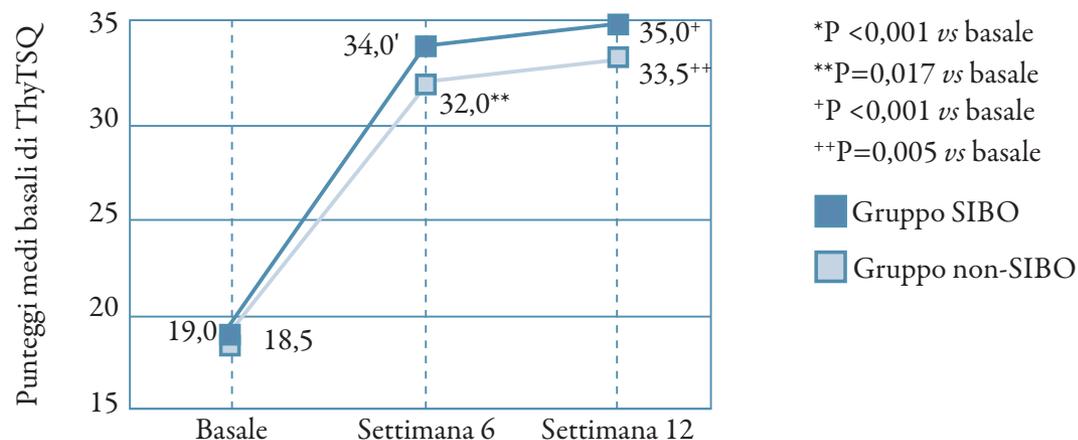
- ▶ *Il passaggio dalla formulazione in compressa alla soluzione orale migliora i sintomi correlati all'ipotiroidismo.*

Al momento del reclutamento, i pazienti avevano compilato il **ThyTSQ**, un questionario clinicamente validato per i sintomi correlati alla funzionalità tiroidea. I punteggi basali nei gruppi SIBO e non-SIBO erano coerenti con sintomi ipotiroidei non adeguatamente controllati dalla terapia in compresse. **Dopo 6 settimane di trattamento con la soluzione orale, il punteggio ThyTSQ è significativamente migliorato in entrambi i gruppi** (rispettivamente  $P=0,001$  e  $P=0,017$ ) e tale miglioramento si è mantenuto fino alla settimana 12 dal passaggio alla soluzione orale (rispettivamente  $P < 0,001$  e  $P=0,005$ ). Non è emersa alcuna differenza degna di nota nei punteggi ThyTSQ tra le settimane 6 e 12 ( $P=1,0$ ) (**Figura 3**). Per tutti i pazienti con IBS, nonostante lo stato di SIBO, **il passaggio dalle compresse alla formulazione liquida ha migliorato notevolmente i sintomi dell'ipotiroidismo**, in accordo al questionario ThyTSQ clinicamente validato.

# Risultati 6/14



**Figura 3.** Miglioramento dei punteggi medi ThyTSQ dopo il passaggio dalla compressa alla soluzione orale di LT4



I punteggi medi basali di ThyTSQ tra pazienti SIBO e non-SIBO erano, rispettivamente, 19,0 (14,0-24,0), mediana (IQR) e 18,5 (17,0-26,0) (P=NS, P=0,27). Dopo 6 settimane di trattamento con la soluzione orale, il ThyTSQ è migliorato significativamente in entrambi i gruppi arrivando a 34,0 (29-37) (SIBO) (P=0,001) e 32,0 (26,0-37,0) (non-SIBO), (P=0,017). Questo miglioramento si è mantenuto fino alla settimana 12 dal passaggio alla soluzione orale: 35,0 (IQR 31,0-38,0) (SIBO) (P < 0,001) e 33,5 (27,0-38,0) (non-SIBO) (P=0,005). Non è emersa alcuna differenza degna di nota nei punteggi ThyTSQ tra le settimane 6 e 12 (P=1,0).

# Risultati 7/14



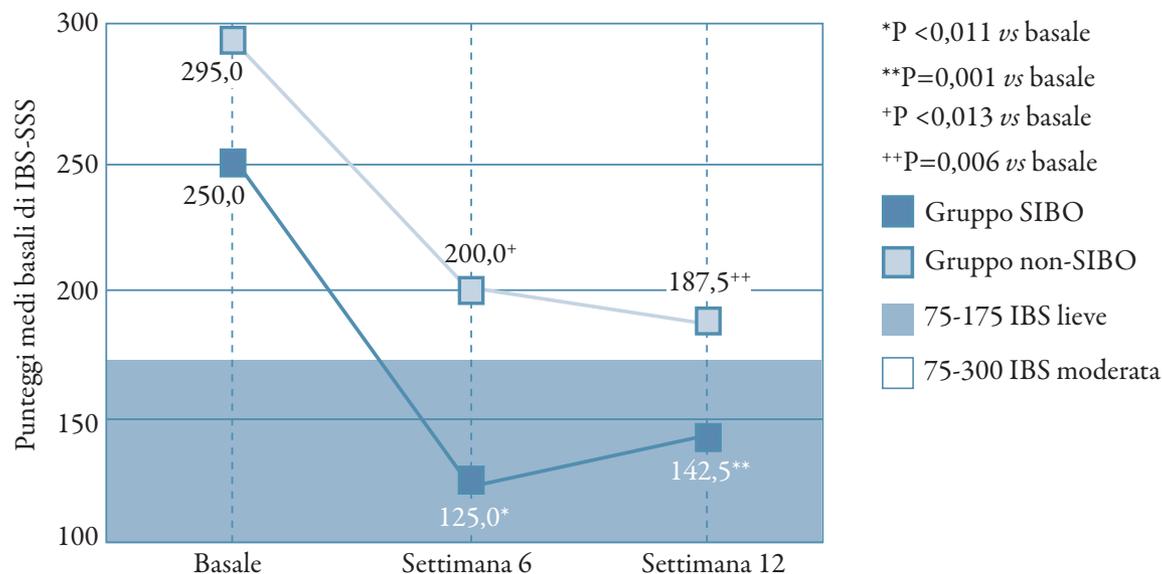
- ▶ *Il passaggio dalla formulazione in compressa alla soluzione orale attenua i sintomi di SIBO e IBS, migliorando significativamente la qualità della vita.*

**I punteggi medi IBS-SSS (questionario IBS clinicamente validato) sono migliorati significativamente in entrambi i gruppi dopo il passaggio dalle compresse alla formulazione liquida, indipendentemente dallo stato di SIBO.** Il passaggio alla nuova formulazione ha attenuato notevolmente i sintomi dell'IBS nei pazienti con SIBO da moderati a lievi. In 12 settimane è stato osservato un miglioramento significativo dei sintomi GI, come riportato dal questionario validato IBS-SSS, sia nei pazienti SIBO che in quelli non-SIBO dopo il cambiamento della formulazione (**Figura 4**).

# Risultati 8/14



**Figura 4.** Miglioramento dei punteggi IBS-SSS dopo il passaggio dalla formulazione in compressa alla soluzione orale di LT4



Dopo il passaggio dalla compressa alla soluzione orale, entrambi i gruppi di pazienti hanno riportato, nel tempo, un miglioramento significativo dei punteggi IBS-SSS (SIBO  $P < 0,001$ , non-SIBO  $P = 0,012$ ). Per i pazienti SIBO è stato registrato un miglioramento dei sintomi IBS da moderati a lievi. Nello specifico, il punteggio SIBO IBS-SSS al basale era 250 (195,0-325,0) (mediana, IQR 25%-75%), coerente con IBS moderata. Il punteggio si è ridotto nella 6<sup>a</sup> settimana a 125 (75,0-225,0) (mediana, IQR 25%-75%), ( $P = 0,011$ ) e nella 12<sup>a</sup> settimana a 142,5 (75,0-225,0) (mediana, IQR 25%-75%), ( $P < 0,001$ ). È stato osservato anche un miglioramento tra i pazienti del gruppo non-SIBO con punteggio basale: da 295 (200-325) (mediana, IQR) a 200 (110-250) (mediana, IQR) nella 6<sup>a</sup> settimana ( $P = 0,013$ ) e a 187,5 (110-322,5) (mediana, IQR) ( $P = 0,098$ ) nella 12<sup>a</sup> settimana.

IBS-SSS: Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System.

# Risultati 9/14



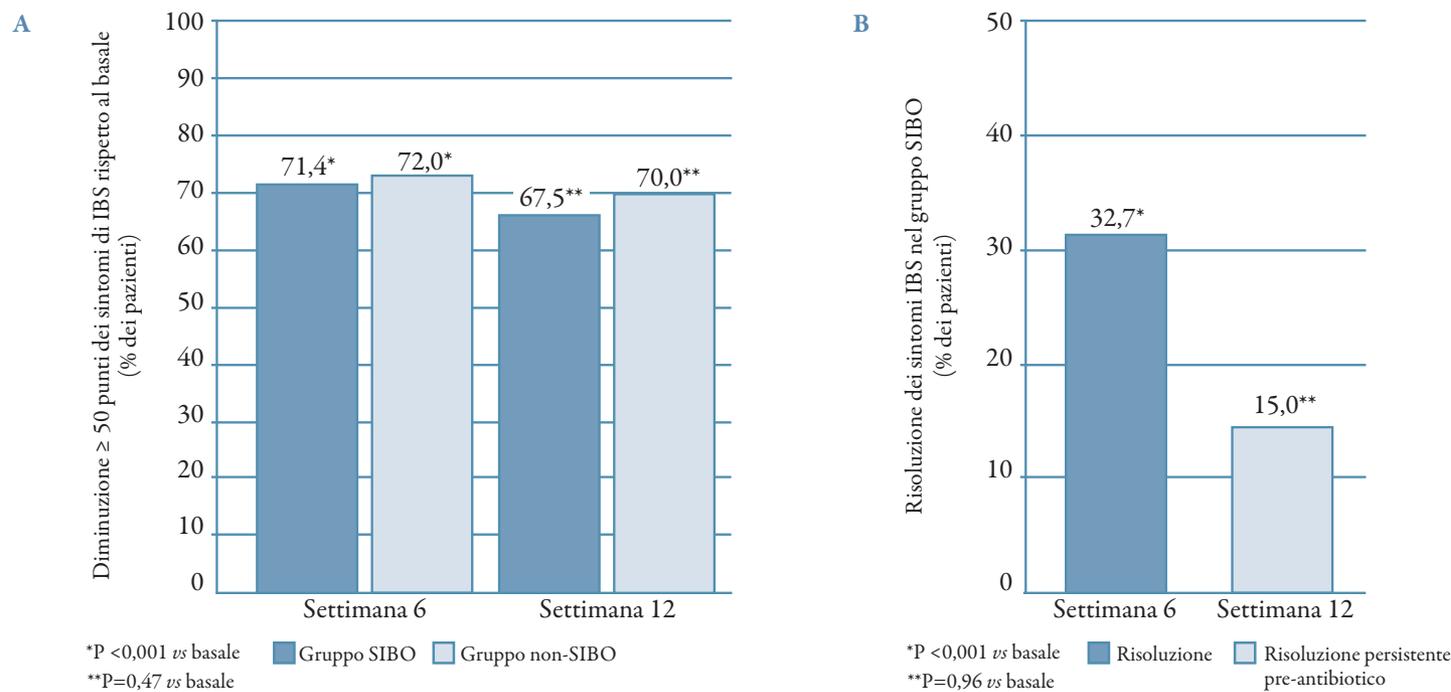
Le 5 domande del questionario IBS-SSS hanno fatto registrare punteggi migliori dopo il cambio di formulazione, con il beneficio più significativo sul parametro della qualità della vita (QoL). Il 71,4% dei pazienti con SIBO e il 72% dei pazienti non-SIBO hanno ottenuto un miglioramento clinicamente significativo dell'IBS (definito da una diminuzione di 50 punti nel punteggio rispetto al basale) entro la settimana 6. Tale beneficio si è mantenuto fino alla conclusione dello studio, con un miglioramento significativo nel 67,5% e nel 70% alla settimana 12, rispettivamente, nei 2 gruppi (Figura 5 A).

Inoltre, il passaggio dalla compressa alla soluzione orale ha controllato completamente i sintomi dell'IBS (come misurato dal questionario IBS-SSS) nel 32,7% dei pazienti con SIBO entro la settimana 6 ( $P < 0,001$  rispetto al basale), con una risoluzione protratta fino alla settimana 12 nel 15% dei casi ( $P=0,096$ ), anche prima del trattamento antibiotico (Figura 5 B).

# Risultati 10/14



**Figura 5.** Miglioramento rispetto al basale e risoluzione dei sintomi dell'IBS



- A** Miglioramento dei sintomi dell'IBS rispetto al basale. Circa il 70% dei pazienti ha riscontrato un miglioramento dei sintomi dell'IBS dopo il passaggio dalla compressa alla soluzione orale, indipendentemente dallo stato di SIBO.
- B** Risoluzione dei sintomi IBS. Nel gruppo SIBO (n=49), il 32,7% dei pazienti ha ottenuto una risoluzione completa dei sintomi entro la settimana 6 e il 15% di loro ha mantenuto la risoluzione dei sintomi entro la settimana 12, prima del trattamento antibiotico.

# Risultati 11/14



La risoluzione dei sintomi dell'IBS nei pazienti con SIBO era indipendente dal miglioramento del livello di TSH. **Risultati simili sono stati osservati nel gruppo non-SIBO, che aveva fatto registrare una risoluzione completa dei sintomi dell'IBS nel 20% e nel 15% dei casi, rispettivamente, entro le settimane 6 e 12**, sebbene la numerosità campionaria non fosse così elevata da raggiungere la significatività statistica ( $P=0,17$ ;  $n=26$ ). In analogia, tale risultato era indipendente dal miglioramento del TSH.

La valutazione dei sintomi dell'IBS ha mostrato **un miglioramento nel questionario IBS validato, l'IBS-GAI**: il 25% dei pazienti del gruppo SIBO è stato classificato come “responder” in seguito al passaggio alla soluzione orale. Tra quelli del gruppo non-SIBO, il 21% era risultato “responder”, con un miglioramento dei sintomi dopo 12 settimane di terapia con la soluzione orale, indipendentemente dalla normalizzazione del TSH. **In media, 1 paziente su 5 con ipotiroidismo e IBS (20,53%) ha ottenuto una remissione completa dei sintomi dell'IBS con il solo passaggio della terapia dalle compresse alla soluzione orale di LT4, indipendentemente dal miglioramento del valore del TSH o dal trattamento della SIBO sottostante.**

# Risultati 12/14

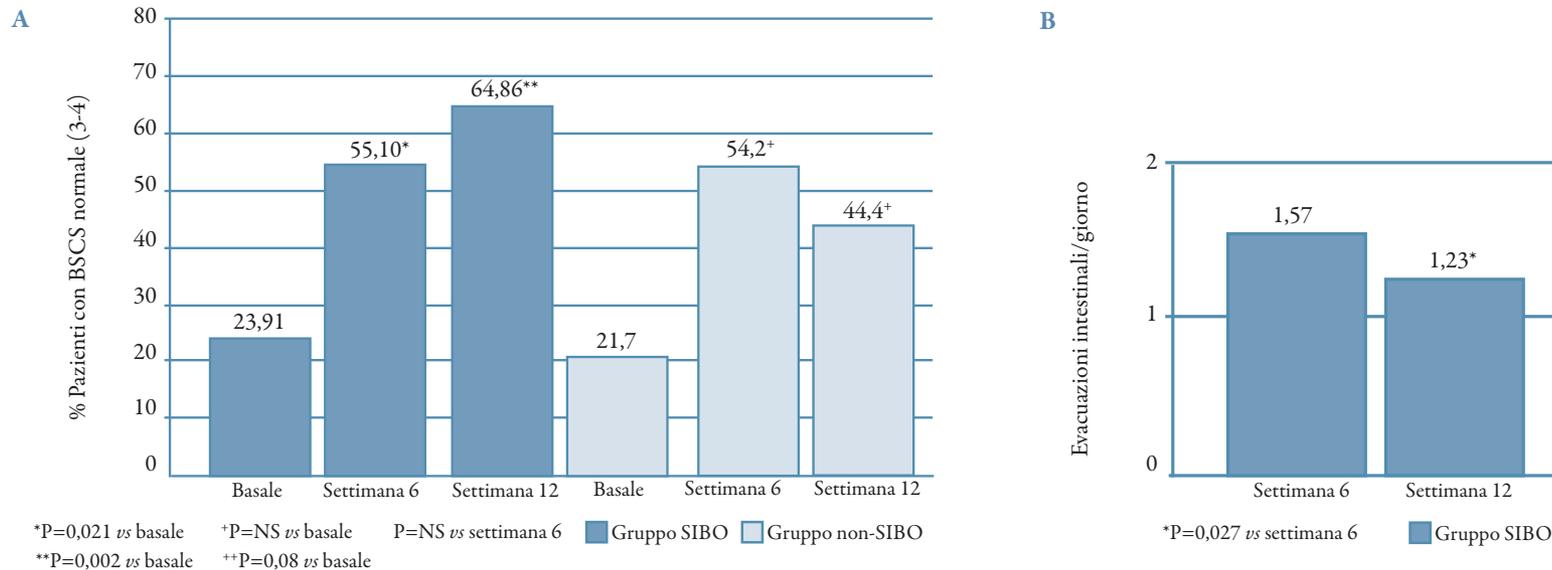


In aggiunta ai questionari validati, **i pazienti hanno dovuto registrare e documentare i valori quotidiani di BSCS e la frequenza delle evacuazioni** come misure oggettive di miglioramento dei sintomi intestinali (**Figura 6**). **In tutti i pazienti è stato osservato un miglioramento dopo il passaggio alla soluzione orale, dato suggestivo di un effetto favorevole della formulazione liquida sulla secrezione intestinale e sui sintomi (Figura 6 A)**. Tra i pazienti con SIBO, la frequenza intestinale è cambiata significativamente da  $1,57 \pm 0,97$  movimenti intestinali al giorno alla settimana 6 a  $1,23 \pm 0,76$  movimenti intestinali al giorno alla settimana 12 ( $P=0,027$ ) (**Figura 6 B**). Non si è manifestato alcun cambiamento nella frequenza tra i pazienti del gruppo non-SIBO.

# Risultati 13/14



**Figura 6.** Indicatori del miglioramento dei sintomi GI dopo il passaggio dalla compressa alla soluzione orale di LT4



BSCS: Bristol Stool Chart Scale.

- A** Normalizzazione dei punteggi BSCS: Bristol Stool Chart Scale. Tra tutti i pazienti, dopo il passaggio alla soluzione orale si è verificato un miglioramento in quelli con BSCS da 3 a 4 (normale).
- B** Effetto significativo sulla frequenza delle feci. Tra i pazienti SIBO, la frequenza intestinale è cambiata significativamente da  $1,57 \pm 0,97$  evacuazioni al giorno alla settimana 6, a  $1,23 \pm 0,76$  evacuazioni al giorno alla settimana 12 ( $P=0,027$ ), mentre nessun cambiamento nella frequenza è stato registrato tra i soggetti del gruppo non-SIBO (probabilmente sottodimensionato).

# Risultati 14/14

---



## *Eventi avversi*

- ▶ Per l'intera durata dello studio, **non sono stati segnalati eventi avversi o di sicurezza di grado 3 o 4**. L'evento avverso più comunemente segnalato è stato la stanchezza.

# Discussione e conclusioni



I risultati del presente studio confermano una **prevalenza della SIBO superiore al 50% nei pazienti affetti da ipotiroidismo**. In tale popolazione di pazienti ipotiroidei di difficile gestione clinica, **l'assorbimento delle compresse di LT<sub>4</sub> risulta alterato, con conseguente controllo subottimale dei sintomi ipotiroidei**. Tuttavia, **il passaggio dalle compresse alla soluzione orale di levotiroxina ha controllato significativamente i sintomi dell'ipotiroidismo, normalizzato il TSH e migliorato i sintomi dell'IBS, l'aspetto delle feci e la motilità intestinale indipendentemente dallo stato di SIBO**.

Dopo il passaggio dalla formulazione in compresse alla soluzione orale di LT<sub>4</sub>, **i sintomi GI sono migliorati in maniera significativa in entrambi i gruppi SIBO e non-SIBO**, come valutato dall'IBS-SSS. Infatti, in seguito all'assunzione della LT<sub>4</sub> in formulazione liquida, **il 70% dei pazienti con IBS ha ottenuto una risposta GI positiva e 1 paziente su 5 con IBS e ipotiroidismo ha riscontrato una risoluzione completa dei sintomi GI**, indipendentemente dalle variazioni del TSH.

**È probabile che il miglioramento dei sintomi di ipofunzione tiroidea sia dovuto non solo alla normalizzazione del TSH, ma anche al miglioramento del TSH nei casi di malassorbimento e all'assorbimento più favorevole della LT<sub>4</sub> a livello dell'intestino tenue.**

Poiché la motilità intestinale è un fattore chiave nello sviluppo della SIBO, **la soluzione orale di LT<sub>4</sub> potrebbe risultare utile anche nella prevenzione della SIBO ricorrente nei pazienti ipotiroidei.**

