

## L-T4 PRIMA DI COLAZIONE O *BEDTIME* IN PAZIENTI IPOTIROIDEI: UNA METANALISI

### Introduzione

L'ipotiroidismo clinico è una condizione patologica diffusa in tutto il mondo, con prevalenza variabile tra lo 0.2-5.3% in Europa, lo 0.3-3.7% negli USA e l'1.1% in Cina. Il trattamento di scelta per questa condizione è la levotiroxina (L-T4), il cui assorbimento avviene nel digiuno e nell'ileo ed è potenziato dal pH acido gastrico (1). Esistono, però, diversi **fattori in grado di interferire con l'assorbimento di L-T4**:

- condizioni patologiche: celiachia, intolleranza al lattosio, gastrite atrofica, infezione da *Helicobacter Pylori*, malattie infiammatorie croniche intestinali;
- assunzione di farmaci (tra cui inibitori di pompa protonica, anti-acidi, sali di calcio e di ferro, resine a scambio ionico);
- alimenti: caffè, dieta ricca in fibre.

Un tema molto dibattuto negli ultimi anni è quello relativo al **timing di assunzione** dell'L-T4. Attualmente la *American Thyroid Association* ne raccomanda l'assunzione 60 minuti prima di colazione (o comunque non meno di 30 minuti prima) o *bedtime* (almeno 3 ore dopo la cena), ove non sia possibile un adeguato distanziamento dalla colazione (2). Sono stati condotti diversi studi che hanno valutato l'efficacia dell'assunzione di L-T4 prima di colazione e prima di andare a dormire, con risultati contrastanti.

### Lo studio

Una recente **meta-analisi** ha confrontato i due differenti *timing* nell'assunzione di L-T4 nei pazienti con ipotiroidismo (3). Dei 2884 studi valutati, sono stati selezionati **10 studi prospettici o randomizzati controllati** (RCT), pubblicati tra il 2001 e il 2018, condotti in 7 Paesi (USA, Paesi Bassi, India, Cina, Turchia, Iraq e Croazia), su un totale di **687 partecipanti**, con età media tra 13.7 e 84 anni, tutti trattati con **L-T4 in compresse** (non *soft gel* o formulazione liquida) per un periodo dai 2 ai 6 mesi. Obiettivo dello studio era quello di confrontare i livelli di TSH, FT4 e FT3 nei pazienti che assumevano L-T4 prima di colazione rispetto a coloro che la assumevano prima di andare a dormire.

**Non sono emerse differenze statisticamente significative sui livelli di TSH** (10 studi valutati, differenza media standardizzata -SMD = 0.09, IC95% -0.12, +0.30, P = 0.39) e di **FT3** (6 studi valutati, SMD = -0.19, IC95% -0.53, +0.15, P = 0.28), mentre i **livelli di FT4** sono risultati **maggiori** nella **somministrazione bedtime** rispetto a quella mattutina (9 lavori valutati, SMD = -0.27, IC95% -0.52, -0.02, P = 0.03).

### Commento

La terapia sostitutiva con L-T4 ha l'obiettivo di normalizzare i livelli sierici di TSH e ormoni tiroidei e favorire la risoluzione di sintomi e segni correlati all'ipotiroidismo. Questa è la prima revisione sistematica con meta-analisi con l'obiettivo di confrontare gli effetti dei differenti *timing* di assunzione della L-T4 (prima di colazione e *bedtime*) sulla funzione tiroidea di pazienti con ipotiroidismo. Gli autori, alla luce dei risultati, sostengono che la somministrazione *bedtime* di L-T4 abbia la medesima efficacia dell'assunzione prima di colazione. Tuttavia, sottolineano una serie di **limiti** del loro studio:

- il numero di studi inclusi è relativamente piccolo (sebbene si tratti di studi prospettici o RCT) e quello di studi di alta qualità è limitato;
- esiste una significativa eterogeneità negli studi inclusi, concernente l'età dei pazienti (bambini, adulti e anziani), il disegno e la posologia di L-T4;
- i dati di alcuni studi sono solo stimati, in quanto non erano riportati media e deviazione standard.

Occorrono, pertanto, ulteriori studi per poter affermare che la somministrazione 3 ore dopo cena sia addirittura più efficace rispetto alla classica somministrazione mattutina.



Nella nostra pratica clinica, la somministrazione di L-T4 *bedtime* potrebbe essere considerata nei pazienti con difficoltà ad attendere 60 minuti prima di colazione, al fine di migliorare l'aderenza alla terapia e favorire il raggiungimento degli obiettivi terapeutici senza dover incrementare (come spesso succede) la posologia di L-T4. Tuttavia, ove possibile, appare preferibile la somministrazione di L-T4 al mattino a digiuno. Inoltre, la recente disponibilità delle formulazioni liquida e *soft gel* offre valide alternative per ridurre i tempi di attesa tra l'assunzione del farmaco e la colazione, garantendo il raggiungimento di un adeguato compenso (4).

#### **Bibliografia**

1. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, et al. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr Rev* [2019, 40: 118-36](#).
2. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* [2014, 24: 1670-751](#).
3. Pang X, Pu T, Xu L, Sun R. Effect of L-thyroxine administration before breakfast vs at bedtime on hypothyroidism: A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2020, 92: 475-81](#).
4. Vita R, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S. The administration of L-thyroxine as soft gel capsule or liquid solution. *Expert Opin Drug Deliv* [2014, 11: 1103-11](#).