

INTRODUZIONE

La levotiroxina sodica (T_4) è il farmaco di scelta nella terapia dell'ipotiroidismo, nel trattamento del gozzo multinodulare non tossico e nel *follow-up* del carcinoma tiroideo differenziato (1). Secondo il rapporto del 2011 dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) la T_4 è il settimo principio attivo per consumo territoriale tra i farmaci di Classe A del Sistema Sanitario Nazionale in Italia.

Il malassorbimento della T_4 è divenuto oggetto di studio solo di recente, perché fino a pochi anni fa mancava il requisito essenziale per poter sospettare l'alterazione dei meccanismi preposti all'assorbimento dell'ormone, ovvero la somministrazione di una dose giornaliera individualizzata (2). Mancavano, inoltre, conoscenze sulle possibili interferenze sui valori sierici di TSH e quindi sulla possibilità dell'errore di valutazione del principale *marker* dell'adequazione della terapia tiroxinica. L'insieme di queste incertezze ha permesso, negli anni, l'uso di dosaggi eccessivi ($>2,5/3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$) o di dosi francamente insufficienti ($<1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$) che conducevano, da un lato, a effetti indesiderati e, dall'altro, all'inadeguatezza terapeutica. Primi a segnalarsi i rilevanti effetti collaterali correlati all'ipertiroidismo iatrogeno, come l'aumentato riassorbimento osseo e i disturbi del ritmo cardiaco, quali la tachicardia sinusale e la fibrillazione atriale. L'identificazione delle conseguenze del sovradosaggio della T_4 ha indotto a maggior cautela e condotto alla prescrizione di posologie sempre più modeste, fino a un vero e proprio ipotiroidismo iatrogeno, anche se in forma subclinica (3). Oltre al ruolo dell'ipotiroidismo subclinico nel determinismo delle patologie cardiovascolari e delle alterazioni del profilo lipidico, va segnalato, in gravidanza, l'aumentato rischio di abortività e di complicanze ostetriche

L'impatto delle patologie gastrointestinali sul trattamento tiroxinico

Proposto da Corrado Betterle

Camilla Virili, Maria Giulia Santaguida, Loredana Bianchi, Nunzia Brusca, Miriam Cellini, Marco Centanni

Unità Operativa Complessa di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, "Sapienza" Università di Roma, Ospedale Santa Maria Goretti, AUSL Latina

Negli ultimi anni l'approccio alla terapia tiroxinica è mutato da una condizione di empirismo posologico a una fine calibrazione che consente di prevederne un dosaggio individualizzato. Il mancato raggiungimento del target terapeutico in corso di terapia con levotiroxina può derivare non solo da un inadeguato rapporto medico-paziente o dall'interazione con altri farmaci, ma anche e soprattutto dalla presenza di patologie gastrointestinali concomitanti, frequentemente occulte. La terapia tiroxinica diviene così, oltre che strumento terapeutico, un possibile strumento diagnostico.

©2013, Editrice Kurtis

nonché del possibile *deficit* psicointellettivo del nascituro.

Da ciò si evince l'importanza dell'identificazione di una dose giornaliera ottimale, individualizzata per il singolo paziente, che consenta di evitare gli effetti collaterali del sovradosaggio e/o dell'insufficiente trattamento farmacologico ma anche le continue variazioni della posologia. Studi recenti hanno chiarito che il target terapeutico della T_4 non è funzione lineare della dose ingerita, ma dipende dall'effettivo assorbimento dell'ormone a livello intestinale (4). È stato inoltre dimostrato come le numerose condizioni di aumentato fabbisogno (fisiologiche, nutrizionali e/o farmacologiche), nonché la mancata diagnosi di malassorbimento ormonale (2), possano condurre a continue modifiche del dosaggio del farmaco e controlli ematici ripetuti.

Un semplice calcolo consente di rilevare un incremento della spesa sanitaria pari a 171,90 euro/paziente/anno, laddove, a causa del mancato rispetto di una di queste condizioni (es. digiuno e/o interferenza farmacologica), si ripetano per tre volte nell'arco di un anno i dosaggi degli ormoni tiroidei (Tabella 1).

LA DOSE INDIVIDUALIZZATA DELLA TIROXINA (INDIVIDUALLY TAILORED DOSE)

L'individuazione dei fattori che determinano il dosaggio di T_4 nella classica formulazione in compresse, appropriato per il singolo paziente, ha profondamente mutato le modalità di somministrazione dell'ormone. In passato, infatti, la dose era dettata essenzialmente dalla formulazione terapeutica disponibile.

Corrispondenza: Marco Centanni, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Viale Regina Elena 324, 00161 Roma.
E-mail: marco.centanni@uniroma1.it

Tabella 1

Simulazione dei costi diagnostici in caso di mancato raggiungimento del target terapeutico in corso di trattamento con T_4 .

Numero di pazienti	Costo dosaggio TSH	Costo dosaggio FT_4	Costo dosaggio FT_3	Totale	Totale per 3 ripetizioni annue
1				57,30 €	171,90 €
100	19,10 €	19,10 €	19,10 €	5.730 €	17.190 €
1.000				57.300 €	171.900 €
10.000				573.000 €	1.719.000 €

Dopo questo approccio empirico, è stata proposta una formula matematica che individuava nel valore pretrattamento del TSH il miglior indicatore del dosaggio ottimale di T_4 (1). Negli ultimi 10 anni è stata riscontrata una sostanziale proporzionalità fra il fabbisogno di T_4 e il peso corporeo, individuando una correlazione specifica con la quantità di massa magra e quindi con il peso corporeo ideale del soggetto. Oltre a questi parametri oggettivi, la dose ideale può essere influenzata dai dati antropometrici (età e sesso) di ogni singolo paziente nonché da alcune condizioni interferenti, sebbene i pareri e le risultanze non siano sempre univoci.

Anche sulle modalità di somministrazione sono state acquisite nuove conoscenze. È stato infatti dimostrato che il fabbisogno dell'ormone è minore se, assunta la compressa a digiuno, si attende almeno un'ora prima di ingerire cibi o bevande. Questo dato è stato posto in relazione con le cinetiche di assorbimento (picco massimo tra i 60 e i 90 minuti successivi all'assunzione) (4). La nozione del digiuno prima dell'assunzione di T_4 deve quindi essere oggi integrata dall'indicazione che il digiuno vada protratto per almeno un'ora dopo l'ingestione dell'ormone. Per quanto concerne il *timing* dell'assunzione, contrariamente a quanto indicato sui foglietti illustrativi del farmaco, la dogmatica indicazione della necessità di ingerire la compressa al mattino è stata messa in dubbio da dati che hanno dimostrato il raggiungimen-

to del *target* terapeutico, senza peraltro indurre variazioni nel ritmo circadiano del TSH, anche in caso di assunzione serale dell'ormone (5). Questa ulteriore modalità terapeutica è utile nei soggetti in politerapia o in trattamento con farmaci che alterino l'assorbimento della T_4 orale. In attesa delle evidenze cliniche che si otterranno con l'utilizzo delle nuove formulazioni liquide, l'individuazione del dosaggio teorico o ideale della T_4 in compresse, non può prescindere dalla valutazione di due fattori essenziali: l'interpretazione del TSH sierico come *marker* terapeutico e le condizioni che influenzano l'assorbimento della T_4 (Figura 1).

GLI INTERFERENTI DEL TSH

Il TSH è considerato il miglior *marker* dell'adeguatezza della terapia tiroxinica. Tuttavia, il valore del TSH sierico dipende in maniera decisiva dal *feedback* negativo eser-

citato dalla T_3 intraipofisaria sulla produzione della tireotropina. A loro volta, i livelli di T_3 intraipofisari riflettono solo parzialmente la concentrazione di T_3 circolante, essendo determinati essenzialmente dall'espressione locale della desiodasi di tipo 2, la cui attività è esaltata in condizioni di ipotiroidismo (2). L'ipofisi è dunque un organo privilegiato in tali condizioni, così come altri tessuti quali la tiroide e l'encefalo in cui l'attività desiodativa locale è preponderante e garantisce la stabilità dei livelli di T_3 e quindi l'espletamento della sua azione biologica. I tessuti in cui l'attività desiodasica di tipo 2 sia scarsa o assente potrebbero, perciò, trovarsi in condizioni di ipotiroidismo a dispetto dei normali livelli ematici di TSH. Su tali considerazioni, recentemente è stato proposto di restringere il *range* di normalità del TSH, considerando che più del 95% dei soggetti sani eutiroidei ha un valore di TSH al di sotto di 2,5 mU/l (6), anche se tale argomento è ancora oggetto di dibattito nella comunità scientifica. È necessario, inoltre, ricordare che il TSH, utilizzato come *marker* di adeguatezza del trattamento tiroxinico, può risultare inattendibile in numerose condizioni, poiché numerosi fattori possono interferire sui suoi livelli sierici (Tabella 2): è raccomandata, infatti, un'attenta rivalutazione del suo utilizzo come indice predittivo isolato dell'omeostasi tiroidea.

Figura 1

Prerequisiti essenziali per la determinazione del dosaggio giornaliero individualizzato di T_4 .

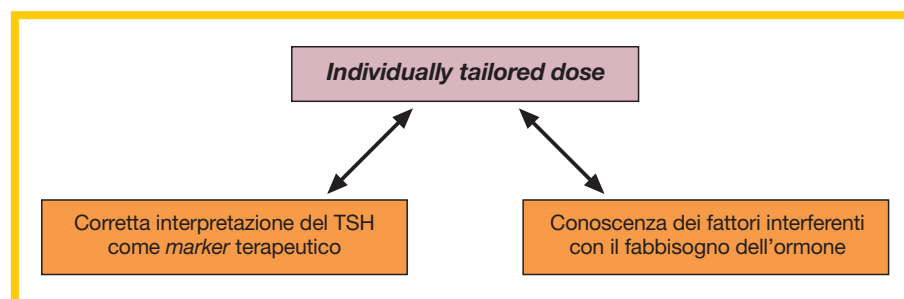


Tabella 2

Condizioni interferenti con il valore del TSH sierico.

- Picco circadiano notturno e condizioni che lo alterano (deprivazione acuta di sonno)
- Gravidanza (β hCG)
- Senescenza
- Adenomi ipofisari TSH-secermenti
- Malnutrizione proteico-calorica
- Ipotiroidismo centrale
- Farmaci

CONDIZIONI NON PATOLOGICHE CHE INTERFERISCONO CON IL FABBISOGNO TIROXINICO

Nell'individuazione del dosaggio teorico/ideale di T_4 è necessario considerare un pre-requisito essenziale ovvero la conoscenza dei fattori che interferiscono con il fabbisogno dell'ormone tra cui riconosciamo condizioni fisiologiche e/o parafisiologiche e condizioni francamente patologiche. In *Figura 2* sono elencate le

cause non patologiche di variazioni del fabbisogno tiroxinico. Perché una terapia farmacologica di lungo periodo, quale quella con levotiroxina, sia effettuata con successo è fondamentale un corretto rapporto medico-paziente. L'assunzione irregolare del farmaco fino alla sospensione della terapia è stata riportata come causa più frequente di fallimento della terapia tiroxinica ed è conosciuta come pseudomalassorbimento. Variazioni della dose efficace di T_4 possono altresì essere determinate dall'uso di differenti preparazioni farmaceutiche della T_4 . La *Food and Drug Administration* e le associazioni scientifiche di settore hanno più volte consigliato di evitare l'alternanza di preparati ormonali di differenti case farmaceutiche che possono differire per veicolo, eccipiente, solubilità pur essendo bioequivalenti (*Figura 2*). Questa problematica è sentita con sensibilità diverse nei diversi paesi poiché la formulazione in compressa, oltre a essere la più diffusa, è spesso l'unica disponibile. Tuttavia, le nuove for-

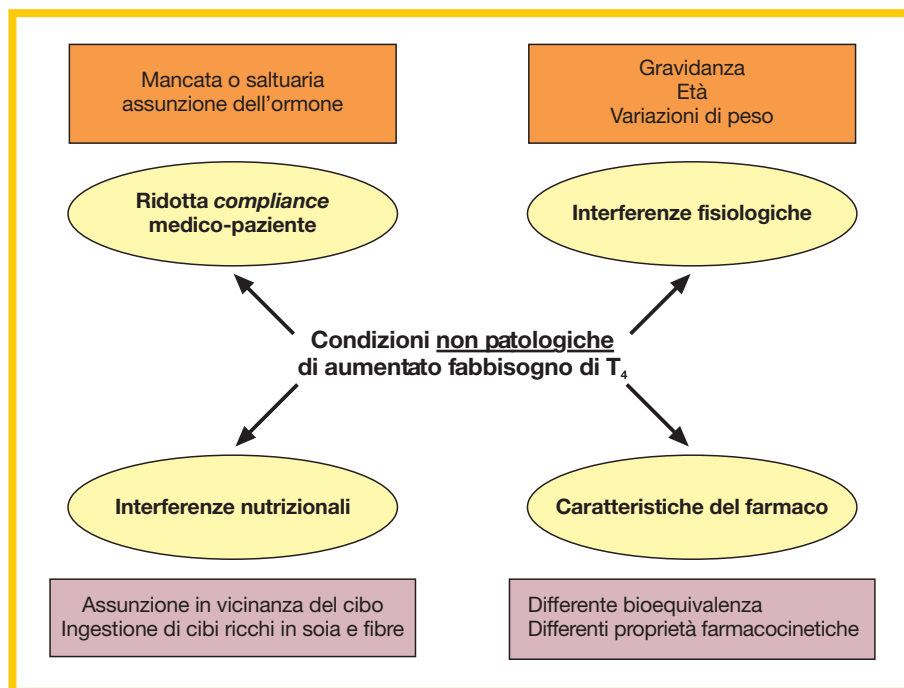
mulazioni farmaceutiche (softgel, liquida, ecc.) sono una realtà in alcuni paesi e l'Italia è tra questi. La maggiore solubilità di tali preparati ne aumenta la biodisponibilità e può consentire una ulteriore riduzione delle dosi terapeutiche (7). Tuttavia le esperienze cliniche sono ancora in corso e i dati consolidati sembrano incoraggianti ma non ancora conclusivi.

Il periodo post-menopausale nelle donne e in generale l'avanzare dell'età riducono il fabbisogno della T_4 . La causa del ridotto fabbisogno giornaliero di T_4 sodica che si riscontra in questi pazienti è in genere ascrivibile alla ridotta clearance della T_4 e al più basso indice di massa corporea caratteristici di questa categoria di soggetti. La gravidanza è considerata invece una condizione parafisiologica responsabile di un aumento del fabbisogno tiroxinico. Molteplici meccanismi sono alla base di questo incremento e sono riferibili all'aumento della clearance renale dello iodio e dei livelli sierici delle proteine di trasporto delle iodotironine, al trasferimento di T_4 al feto nonché all'attività desiodativa placentare della T_4 .

In *Tabella 3* sono elencati i principali farmaci che, con differenti meccanismi, possono alterare la biodisponibilità dell'ormone tiroideo (8).

Figura 2

Condizioni non patologiche che causano un aumento del fabbisogno giornaliero di T_4 .



IL MALASSORBIMENTO PATOLOGICO DELLA TIROXINA

Le condizioni patologiche che interferiscono con l'azione terapeutica della T_4 sono state identificate in maniera sistematica solo di recente (*Tabella 4*). Sebbene le specifiche modalità dell'assorbimento intestinale della T_4 non siano note, la sua capacità di attraversare la membrana cellulare è cruciale rispetto alla farmacocinetica dell'ormone. L'internalizzazione della T_4 nelle cellule bersaglio avviene attraverso vari meccanismi: a) mediante trasportatori specifici (MCT-8); b) mediante trasportatori multispecifici (MCT-10, che trasporta anche aminoacidi aromatici, e OATP1C1, che facilita anche il

Tabella 3

Farmaci e aumento del fabbisogno di T_4 : livelli di interferenza.

Riduzione della acidità gastrica	Adsorbimento nel lume intestinale	Alterato catabolismo della T_4	Legame alle proteine plasmatiche
Inibitori di pompa protonica	Solfato ferroso	Carbamazepina	Estrogeni
Sucralfato*	Sequestranti degli acidi biliari	Fenitoina	Raloxifene
Idrossido di alluminio*	Resine a scambio ionico	Fenobarbitale	
Idrossido di magnesio*	Chelanti dei fosfati		
Calcio carbonato*			

*Possono anche creare complessi insolubili con la T_4 .

passaggio intracellulare degli estrogeni); c) per trasporto mediato attivo (9); d) per diffusione passiva. Sebbene gli ormoni tiroidei vengano considerati molecole lipofile, la presenza della catena laterale costituisce un ostacolo al passaggio efficiente attraverso la parte centrale idrofobica del doppio stato lipidico, condizionando una minore permeabilità del farmaco. L'assorbimento della T_4 sodica varia tra il 62 e l'82% della dose ingerita e ha luogo a livello della mucosa del piccolo intestino (circa il 20% nel duodeno, il 45% nel digiuno e la restante parte nell'ileo) (10) in modalità lineare nella prima ora dopo l'ingestione, per poi raggiungere un *plateau*. L'utilizzo della dose individualizzata ha con-

Tabella 4

Malassorbimenti patologici della T_4 .

Patologie gastriche
Infezione attiva da <i>H. pylori</i>
Gastrite cronica inattiva <i>H. pylori</i> -indotta
Gastrite cronica atrofica
Gastroresezioni
Patologie intestinali
Malattia celiaca
Intolleranza al lattosio
Malattie infiammatorie croniche intestinali
Sindrome da sovracrescita batterica dell'intestino tenue
Infezione da <i>Giardia Intestinalis</i> e altre parassitosi
Anastomosi digiuno-ileali e resezioni intestinali

sentito l'individuazione su ampia scala delle condizioni di alterato fabbisogno tiroxinico e alla caratterizzazione del vero malassorbimento intestinale e dell'ostacolo assorbito da cause gastriche.

IL MALASSORBIMENTO INTESTINALE

Tra le patologie intestinali che possono alterare l'assorbimento, vanno certamente annoverate le forme di flogosi intestinale quali il morbo celiaco, il deficit di lattasi, gli interventi di *bypass* digiuno-ileale o altre resezioni intestinali e le infezioni parassitarie come la giardiasi cronica. Sfortunatamente, gli studi su tale argomento sono limitati alla segnalazione come *case report*; soltanto nell'ultimo anno è stato pubblicato il primo lavoro sistematico che dimostrava l'incrementato fabbisogno di T_4 nei pazienti affetti da malattia celiaca (11). L'argomento è stato quindi affrontato solo di recente e mancano dati di popolazione sull'eventuale ruolo delle più rare malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) e dell'*overgrowth* batterico dell'intestino tenue sull'assorbimento dell'ormone tiroideo. I meccanismi attraverso cui le patologie a carico dell'intestino tenue possono provocare il malassorbimento della T_4 non sono completamente noti. Sono stati ipotizzati come possibili meccanismi la riduzione della superficie assorbente dovuta all'accorciamento o alla distruzione dei villi intestinali e la permanenza di materiale indigerito che adsorbe

l'ormone all'interno del lume intestinale (11). Questi aspetti sono tipici del morbo celiaco e dell'intolleranza al lattosio. Ulteriori elementi di ostacolo al corretto assorbimento della T_4 sembrano essere le alterazioni dei vari componenti della barriera intestinale e in particolare le variazioni della quantità e della composizione dello strato di muco che riveste le cellule colonnari intestinali e/o a causa della sovracrescita di flora batterica patogena. Anche la crescita dei parassiti quali la *Giardia intestinalis* è in grado di isolare fisicamente la parete dal lume intestinale. Un ulteriore possibile meccanismo di disturbo al corretto processo di internalizzazione dell'ormone tiroideo nell'enterocita potrebbe essere rappresentato dalle alterazioni della motilità intestinale (Tabella 5).

DISORDINI DEL MICRO- E MACROAMBIENTE GASTRICO E AUMENTO DEL FABBISOGNO TIROXINICO

L'evidenza di un ruolo permissivo della fisiologica secrezione acida gastrica nell'efficienza del processo di assorbimento intestinale della T_4 è stata acquisita solo di recente, sulla base di evidenze cliniche dimostranti l'aumentato fabbisogno di ormone in soggetti affetti da patologie gastriche o in terapia con inibitori di pompa protonica (12). Le alterazioni dell'acidità gastrica che

Tabella 5

Meccanismi putativi di malassorbimento della T_4 nelle patologie intestinali.

Alterazioni della mortalità intestinale
Riduzione della superficie assorbente per: <ol style="list-style-type: none"> interventi chirurgici accorciamento o distruzione dei villi intestinali
Permanenza di materiale indigerito in grado di assorbire la T_4
Stratificazione di parassiti a livello epiteliale del piccolo intestino
Variazioni qualitative e quantitative del muco

determinano un aumentato fabbisogno di T_4 sono correlate a eventi lesivi, spesso cronici, di origine infettiva, autoimmune, nonché a reflussi biliari o a resezioni chirurgiche. Tra questi disturbi vanno essenzialmente annoverati l'infezione attiva da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e lo spettro delle gastropatie a essa correlate. L'infezione da *H. pylori*, batterio Gram-, colpisce nel mondo occidentale circa il 50% della popolazione e provoca una gastrite acuta e/o cronica ma anche patologie gastriche più gravi nel 10-15% degli individui infettati. La gravità dell'infiammazione gastrica e delle possibili sequele di tale infezione sono determinate dai fattori di virulenza espressi dal ceppo batterico nonché dalle caratteristiche genetiche dell'ospite. L'infezione da *H. pylori* provoca una riduzione dell'acidità gastrica dovuta, nella fase acuta dell'infezione, alla secrezione da parte dei granulociti neutrofili di interleuchina 1β . Anche nella seconda fase, quando il processo infiam-

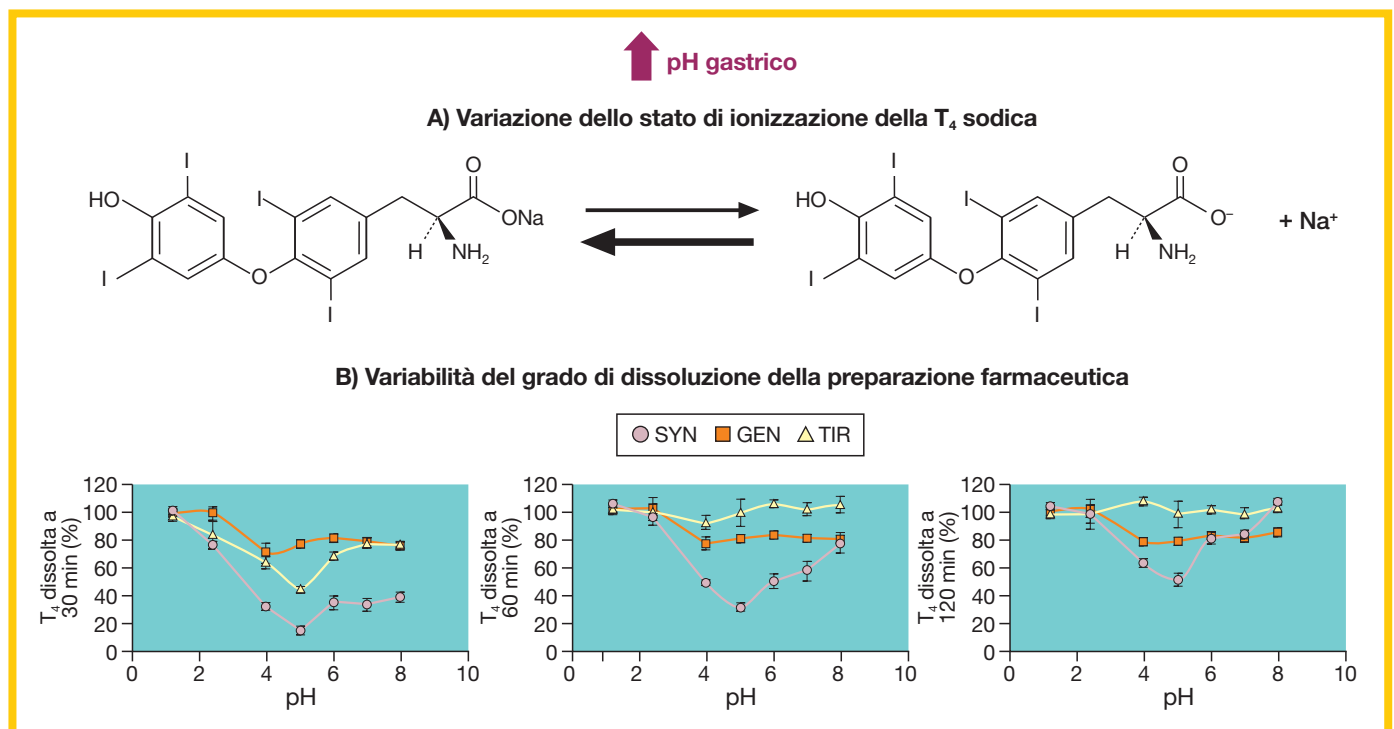
matorio diviene cronico, si assiste a una riduzione dell'acidità gastrica, in tal caso dovuta all'inibizione dell'attività della subunità α della H^+/K^+ -ATPasi, enzima responsabile della produzione di HCl da parte delle cellule parietali gastriche. In soggetti geneticamente predisposti, la cross-reattività fra epitopi dell'*H. pylori* e autoantigeni dell' H^+/K^+ -ATPasi strutturalmente affini (*molecular mimicry*) può innescare una gastrite atrofica autoimmune. Peraltro, la medesima cross-reattività può essere innescata anche da altre somiglianze antigeniche con agenti patogeni di varia natura. Anche per l'atrofia gastrica totale o parziale, in cui si ha la perdita immunomediata della funzione acido-secerne, è stata provata la necessità dell'aumento del fabbisogno giornaliero di T_4 . Non sono riportati in letteratura dati relativi al fabbisogno tiroxinico in pazienti con infezione da *H. pylori* pregressa.

Non è noto il meccanismo che determina un aumentato fabbisogno

di T_4 in pazienti con alterazioni della secrezione acida gastrica. Ciò che è noto è che la forma farmaceutica differisce dalla T_4 nativa per un processo di salificazione in presenza di idrossido di sodio. La minore efficienza di assorbimento intestinale della T_4 sodica potrebbe quindi essere ascrivita alla mera variazione dello stato di ionizzazione della molecola che consentirebbe un passaggio meno efficace della T_4 attraverso la barriera intestinale (13). L'ipoaclordria potrebbe invece essere responsabile di alterazioni del grado di dissoluzione della preparazione farmaceutica in accordo con gli studi di Pabla e coll. (7) (Figura 3). Questa evidenza clinica è stata supportata da uno studio di bioequivalenza fra tre preparazioni di T_4 in commercio negli USA effettuato nel 2009, che ha confermato l'importanza del valore del pH sul profilo di dissoluzione e quindi sulla biodisponibilità della levotiroxina sodica assunta *per os*. Per tutte e tre le preparazioni in esame è stata provata la massima percentuale

Figura 3

Meccanismi putativi di malassorbimento della T_4 nelle patologie gastriche. Modificata da (7).



di dissoluzione a livelli di pH sovrapponibili a quelli gastrici di soggetti sani a digiuno. Al crescere del pH, i profili di dissoluzione si riducevano significativamente e differivano tra i vari preparati.

CONCLUSIONI

Dal complesso di queste informazioni si evince che molte patologie del tratto gastrointestinale inducono un malassorbimento dell'ormone tiroideo che richiede un aumento del dosaggio. Nell'impostare un trattamento con T₄ *per os* è perciò importante:

- identificare un dosaggio di T₄ individualizzato come pre-requisito di qualunque studio del malassorbimento della T₄;
- conoscere il ruolo dei *bias* del TSH sierico che possono inficiare la corretta impostazione terapeutica tiroxinica;
- sospettare e individuare le principali patologie gastrointestinali come causa putativa di alterazione dell'assorbimento della T₄;

- incentivare la conoscenza dei meccanismi di assorbimento dell'ormone per individuare preparazioni farmaceutiche in grado di migliorarne l'efficienza terapeutica anche in condizioni patologiche.

Il complesso *iter* cognitivo e diagnostico che abbiamo descritto, oltre a consentire la calibrazione terapeutica della T₄, permette di diagnosticare disordini gastrointestinali che rischierebbero, vista la frequente aspecificità dei sintomi, di rimanere misconosciuti. La terapia tiroxinica diviene così strumento diagnostico oltre che terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Wiersinga WM 2001 Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res* 56 (Suppl 1):74-81.
2. Centanni M, Franchi A, Santagiuda MG, et al 2007 La terapia tiroxinica: dall'empirismo al dosaggio individualizzato. *Rec Prog Med* 98:445-451.
3. Biondi B 2012 Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26:431-446.
4. Benvenuto S, Bartolone L, Squadrito S, et al.

- 1995 Delayed intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid* 5:249-253.
5. Bolk N, Visser T, Nijman J, et al 2010 Effects of evening vs morning levothyroxine intake. *Arch Intern Med* 170:1996-2003.
6. Wartofsky L, Dickey RA 2005 The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5483-5488.
7. Pabla D, Akhlaghi F, Zia H 2009 A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Eur J Pharm Biopharm* 72:105-110.
8. Liwanpo L, Hershman JM 2009 Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:781-792.
9. Visser WE, Friesema EC, Visser TJ 2011 Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol* 25:1-14.
10. Hays MT 1991 Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid* 1:241-248.
11. Virili C, Bassotti G, Santagiuda MG, et al 2012 Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E419-E422.
12. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al 2006 Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 354:1787-1795.
13. Lahner E, Annibale B, Delle Fave G 2009 Systematic review: *Helicobacter pylori* infection and impaired drug absorption. *Aliment Pharmacol Ther* 29:379-386.

QUADRO SINOTTICO DEI FARMACI CITATI

Principio attivo	Nome commerciale	Casa farmaceutica	Tipo di preparazione	Dosaggio	
Levotiroxina	Eutirox	Bracco spa div. farmaceutica	Compresse	25 µg	
				50 µg	
				75 µg	
				88 µg	
				100 µg	
				112 µg	
				125 µg	
				137 µg	
				150 µg	
				175 µg	
200 µg					
Tiracrin	Geymonat spa		Compresse	100 µg	
Tirosint	Ibsa Farmaceutici Italia srl		Compresse	50 µg	
				100 µg	
				Gocce <i>per os</i>	100 µg/ml
				Flaconcini <i>per os</i> 1 ml	25 µg/ml
				50 µg/ml	
				75 µg/ml	
				100 µg/ml	