

## Effetti a lungo termine del Raloxifene (SERMs) sulla funzionalità tiroidea nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale

I.A. LIZZIO, E. LO MAGNO, N.C. PLACENTI, R. GIORDANO, M. ROMANO, G. GAROFALO, L. GIUFFRIDA, I. AMORE, C. NAPOLI

**RIASSUNTO:** Effetti a lungo termine del Raloxifene (SERMs) sulla funzionalità tiroidea nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.

I.A. LIZZIO, E. LO MAGNO, N.C. PLACENTI, R. GIORDANO, M. ROMANO, G. GAROFALO, L. GIUFFRIDA, I. AMORE, C. NAPOLI

*In questi ultimi anni è andato sempre più diffondendosi, tra le terapie rivolte al trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, l'utilizzo di raloxifene, un modulatore selettivo dei recettori estrogenici (SERM).*

*Questa molecola viene utilizzata spesso anche in donne con alterata funzionalità tiroidea, oltre che in menopausa.*

*La relazione che intercorre tra la tiroide e gli ormoni femminili invita ad uno studio su un'eventuale azione agonista e/o antagonista di questo SERM sulla funzionalità tiroidea.*

*Diversi studi, non ultimo quello svolto presso il Reparto Universitario del P.O. Santo Bambino di Catania su 36 donne tra i 47 e i 68 anni d'età, in menopausa dal almeno 18 mesi, mette in evidenza che il trattamento con raloxifene ha determinato un lieve ma progressivo aumento dei livelli serici di TBG e che la somministrazione del farmaco, per periodi superiori ad un anno, non sembra modificare la funzionalità tiroidea, in toto, sia in soggetti eutiroidei che in soggetti con funzionalità alterata.*

*Ciononostante, è consigliato un normale controllo della tiroide nelle pazienti in cui il trattamento supera i 12 mesi.*

**SUMMARY:** Long-term effects of Raloxifene (SERMs) on thyroid function in the treatment of postmenopausal osteoporosis.

I.A. LIZZIO, E. LO MAGNO, N.C. PLACENTI, R. GIORDANO, M. ROMANO, G. GAROFALO, L. GIUFFRIDA, I. AMORE, C. NAPOLI

*Congenital heart diseases are one of the main causes of neonatal morbidity and mortality (50%). Foetal ecocardiograph (EF) is the easiest, most harmless and a non-dangerous system to evaluate the foetal heart's integrity. Counselling is one of the most important moments of the diagnosis. Cardiological counselling is useful to inform parents regarding the diagnosis of congenital heart disease, the implications of its problems and how to best manage any therapeutic possibility. In our study we have shown the approach reserved for pregnant women, with foetus affected by congenital heart disease, in our institute.*

KEY WORDS: Menopausa - Tiroide - SERM - Raloxifene  
Menopause - Thyroid - SERM - Raloxifene

### Introduzione

Il *primum movens* della menopausa è l'esaurimento ovarico dei follicoli, con conseguente diminuzione della produzione ciclica di estrogeni. Gli effetti collaterali

causati dalla deprivazione estrogenica sono diretti ed indiretti ed interessano molti organi e apparati;

I principali disturbi sono:

- vasomotori (*hot flush*);
- psicologici (abbassamento dell'umore, irritabilità);
- atrofia urogenitale;
- sessuali;
- cardiovascolari;
- osteoporosi post-menopausale.

L'osteoporosi è una patologia caratterizzata da una riduzione della massa ossea e dal deterioramento dell'architettura del tessuto, con conseguente aumento

della fragilità delle ossa e maggiore suscettibilità alle fratture.

In menopausa, per effetto della mancanza di estrogeni, si può avere una perdita accelerata della densità ossea dovuta, in questo caso, ad un riassorbimento osseo.

I fattori che predispongono all'osteoporosi sono: l'ereditarietà, il fumo, il consumo di alcolici, l'ossatura sottile, la menopausa precoce, la razza bianca e la vita sedentaria (1).

Dati clinici e sperimentali hanno dimostrato che esiste una correlazione tra il sistema riproduttivo femminile e la funzione tiroidea.

Gli estrogeni hanno importanti effetti sulla fisiologia tiroidea e in particolare influenzano la concentrazione totale degli ormoni tiroidei circolanti, incrementando i livelli sierici di TBG (la più importante proteina di trasporto che lega gli ormoni tiroidei che circolano nel sangue).

Della quota di iodotironine presenti nel sangue, solo una piccolissima parte circola in forma libera (responsabile del meccanismo di feedback negativo sulla secrezione ipofisaria di TSH); la maggior parte è legata a proteine di trasporto.

Un incremento di TBG si osserva in condizioni fisiologiche quali la gravidanza o in seguito all'assunzione di estrogeni a scopo anticoncezionale (2).

È stato osservato che vi è una maggiore risposta del TSH al TRH in donne che assumono contraccettivi orali. Questo è in parte attribuibile al fatto che gli estrogeni stimolano l'espressione per il TRH nelle cellule ipofisarie, altresì vi è una ridotta risposta del TSH al TRH nella donna anziana (3).

Gli studi di Whickham compiuti per 20 anni sulla popolazione generale inglese, hanno dimostrato che il rischio di sviluppare l'ipotiroidismo nella donna aumenta progressivamente con l'età, raggiungendo il valore di 13,7/1.000 per anno tra i 75 e gli 80 anni (4).

La terapia dell'ipotiroidismo si basa sulla somministrazione di L-tiroxina pervenendo ad un miglioramento della disfunzione coronarica reversibile, con effetti favorevoli sull'ipercolesterolemia, talora sull'ipertrigliceridemia che sono, talvolta, segni dell'ipotiroidismo clinico manifesto.

Nelle donne in menopausa, la terapia con L-tiroxina (se calibrata in modo da mantenere nella norma i livelli del TSH), non incrementa il processo osteoporotico.

Per quanto riguarda l'ipertiroidismo correlato alla menopausa, sono stati condotti studi sulla popolazione di Malmo in Svezia alla fine degli anni '80. Tali studi hanno dimostrato che l'ipertiroidismo aumenta con l'età e che, nelle donne oltre i 50 anni, il gozzo nodulare tossico e l'adenoma tossico sono responsabili della maggior parte (70%) dei casi di ipertiroidismo (5).

L'aspetto dell'ipertiroidismo da sottolineare nelle

donne in menopausa è l'aumentato rischio di osteoporosi.

Nell'ipertiroidismo si è osservato un aumento dei parametri del riassorbimento (calcio sierico, idrossiprolina urinaria), un aumento della formazione di osso (fosfatasi alcalina ed osteocalcina sieriche) ed un aumento della degradazione del collagene.

Il trattamento con iodio radioattivo, per l'assenza di rilevanti effetti collaterali, è considerato la terapia di prima scelta nelle pazienti ipertiroidee in menopausa.

## SERM

In alternativa alla terapia sostitutiva, sono disponibili alcune molecole appartenenti alla classe dei SERM (*Selective Estrogen Receptors Modulators*). Si distinguono SERM di:

- 1° generazione, clomifene, tamoxifene.
- 2° generazione, raloxifene, toremifene, droloxifene, idoxifene.

Nella terapia dell'osteoporosi post-menopausale viene utilizzato raloxifene che, rispetto agli estrogeni, non possiede effetti potenzialmente negativi sulla mammella; pare, anzi, ridurre l'incidenza del tumore.

Lo studio MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*), uno studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco con placebo, condotto su 7.705 donne in postmenopausa con osteoporosi, ha messo in evidenza che raloxifene, dopo 3 anni di trattamento, riduce il rischio di cancro della mammella del 76% e, alla dose di 60 o 120 mg/die, quello di fratture vertebrali del 30-50% senza determinare iperplasia endometriale. Esso può, tuttavia, aumentare le vampate ed è controindicato nelle donne con insufficienza venosa o con malattie cardiovascolari.

Il raloxifene appartiene alla categoria di farmaci denominati SERM, in grado di esercitare un'azione agonista a livello del SNC dell'apparato scheletrico e cardiovascolare, del tessuto cutaneo, epatico e vaginale, ed un'azione antagonista nell'utero e nella mammella.

Da un punto di vista chimico, i SERM hanno una struttura trifeniletilenica oppure sono composti 7-alfa alchilanti.

Raloxifene, differisce dalle stesse, in quanto possiede una struttura benzotiofenica.

Ad oggi sono noti due recettori per gli estrogeni:

- recettori  $\alpha$ , che predominano nell'utero e nella mammella;
- recettori  $\beta$ , che predominano nell'osso e sulle pareti vasali.

Da studi condotti *in vitro* su cellule tumorali mammarie, quando ancora era noto solo il recettore di tipo  $\alpha$ , è emerso che raloxifene, rispetto a tamoxifene, ha una capacità più marcata di spiazzare il legame recet-

tore-estrogeno (in questo caso, tra cellule tumorali umane e 17-beta estradiolo).

Studi condotti su modelli animali, hanno dimostrato la selettività tissutale di raloxifene sull'osso e sul metabolismo lipidico. Tale farmaco, infatti, si comporta da agonista, preservando la densità minerale ossea e riducendo i livelli di colesterolo anche in presenza di aterosclerosi indotta. Sul tessuto mammario e uterino, agisce come agonista inibendo la proliferazione dell'epitelio mammario e dell'endometrio.

I risultati ottenuti confermano che raloxifene è in grado di ridurre il numero e l'attività, *in vitro*, degli osteoclasti.

Sono state utilizzate tecniche di colorazione che hanno messo in evidenza particolari marker cellulari che monitorizzano l'attività delle cellule in studio. Nel caso specifico, il marker utilizzato per evidenziare gli osteoclasti è stato l'enzima specifico *fosfatasi acida tartaro-dipendente* (TRAP).

L'uso di questo marker ha messo in evidenza il marcato effetto inibitorio di raloxifene sul differenziamento e sull'attività delle cellule deputate al riassorbimento osseo; inoltre questo SERM, a differenza di tutti gli altri farmaci anti-riassorbitivi, è in grado di stimolare la proliferazione ed il differenziamento, *in vitro*, degli osteoblasti.

Questa duplice attività sulle cellule ossee, che caratterizza unicamente il raloxifene, sostanzia anche l'ipotesi che l'azione di prevenzione delle fratture, ottenute con raloxifene sia dovuta alla sua capacità di mantenere integra la normale qualità dell'osso garantendo, a differenza degli altri farmaci anti-riassorbitivi, un osso fisiologicamente normale (6).

Dal punto di vista molecolare, raloxifene induce un'attivazione del gene che codifica per il TGF 3 (*Transforming Growth Factor beta 3*) che, insieme ad altri fattori di crescita e citochine, induce la produzione di osteoblasti, inibisce l'attività e riduce la durata di vita degli osteoclasti (7).

## Scopo dello studio

Lo scopo del presente studio è quello di valutare gli eventuali effetti a lungo termine del trattamento con raloxifene sui parametri della funzionalità tiroidea in donne in post-menopausa.

## Materiali e metodi

Raloxifene è un farmaco che viene impiegato ormai da tempo nella terapia dell'osteoporosi postmenopausale, i cui effetti positivi sulla densità minerale ossea possono rendersi evidenti solo dopo lunghi periodi di

assunzione (oltre i 12 mesi). Ciò è stato evidenziato:

- dallo studio di Ceserini e coll. del 2004 (8) (follow-up di 1 anno) sugli effetti del farmaco nella ghiandola tiroidea in donne in post-menopausa confrontate con un gruppo di donne che assumevano placebo;
- dallo studio di Duntas e coll. del 2001 (9) sugli effetti a 3 e 6 mesi del trattamento con raloxifene, sui livelli di TBG in donne in post-menopausa, eutiroidee ed ipotiroidee;
- dallo studio di Hsu, e coll. del 2001 (10), che ha messo a confronto gli effetti degli estrogeni e quelli di raloxifene sugli ormoni tiroidei ad un anno dal trattamento, in una popolazione di donne asiatiche in post-menopausa (11-13).

Nel nostro studio sono state esaminate 36 donne di età compresa tra 47 e 68 anni, afferenti al Centro di Fisiopatologia del Climaterio presso il Reparto Universitario del P.O. Santo Bambino di Catania.

Le pazienti si trovavano in postmenopausa da almeno 18 mesi e presentavano osteopenia ( $n=21$ ) o osteoporosi ( $n=15$ ).

Il grado di osteopenia o osteoporosi è stato valutato considerando il T-score delle pazienti:

- pazienti osteopeniche con T-score da  $-1.0$  a  $-2.5$  DS;
- pazienti osteoporotiche con T-score oltre  $-2.5$  DS.

Le pazienti sono state suddivise in due gruppi:

**A. pazienti eutiroidee** ( $n=17$ ) con valori normali di TBG, TSH, FT3 ed FT4 che, al momento dei controlli, non avevano assunto salicilati, FANS o furosemide poiché questi farmaci inibiscono il legame di T3 e T4 alle proteine di trasporto;

**B. pazienti con patologie tiroidee** ( $n=19$ ) in trattamento con levo-tiroxina da almeno 24 mesi.

Le pazienti del gruppo B, erano in trattamento con LT4 per le seguenti patologie tiroidee:

- $n=3$  pazienti sottoposte a tiroidectomia per carcinoma,
- $n=14$  pazienti con gozzo nodulare non tireotossico (clinicamente evidenziato con l'inizio della menopausa);
- $n=2$  pazienti con ipotiroidismo secondario a tiroidite autoimmune (clinicamente evidenziata con l'inizio della menopausa).

Sono state escluse dallo studio le pazienti fumatrici, ipertese, con patologie cardiovascolari e quelle a rischio di TVP, perché il trattamento con raloxifene è controindicato in tali patologie.

Le pazienti in esame non avevano assunto estrogeni, da soli, od in combinazione con progesterone negli ultimi 12 mesi e non erano affette da nessun'altra malattia endocrina o metabolica.

Sono state inoltre escluse dallo studio le pazienti che presentavano una spiccata sintomatologia vasomotoria per evitare, da parte delle stesse, un'eventuale in-

terruzione della terapia con raloxifene, dato che questo SERM, non solo non ha azione sulle vampate, ma ne può addirittura determinare l'aumento. A tutte le pazienti è stato somministrato il farmaco alla dose di 60 mg/die.

## Dosaggi normali

È stato effettuato un prelievo di sangue prima dell'inizio del trattamento e dopo 3-6-12 e 18 mesi di terapia.

Alle pazienti in trattamento con LT4, è stato consigliato di non assumere l'ormone prima del prelievo di sangue, ma subito dopo, per non alterare i parametri ormonali.

Sono stati valutati i livelli serici di:  
TBG-T3-FT3-T4-FT4- e TSH.

La significatività statistica è stata valutata per  $p < 0.005$ . I dati sono espressi in  $\pm$  DS.

## Risultati

Nelle pazienti del gruppo A, i valori delle concentrazioni seriche di TBG – T3 – FT3 – T4 – FT4 e TSH all'inizio del trattamento e nei successivi controlli dopo 3, 6, 12 e 18 mesi, sono rappresentati nella Tabella 1.

Nelle pazienti di gruppo B, i valori delle concentrazioni seriche di TBG – T3 – FT3 – T4 – FT4 e TSH all'inizio del trattamento e nei successivi controlli, dopo 3, 6, 12 e 18 mesi, sono nella Tabella 2.

Dai risultati ottenuti si evidenzia come il trattamento con raloxifene abbia determinato un lieve ma progressivo aumento dei livelli serici di TBG in entrambi i gruppi: dall'8.7% a 3 mesi, a 22.4% a 18 mesi nel gruppo A, e dal 5.4% a 3 mesi, al 15.7% a 18 mesi nel gruppo B.

Nel gruppo dei pazienti che assumeva LT4 (gruppo B), l'incremento della TBG è stato più basso rispetto al gruppo di donne che non assumeva Levotiroxina (gruppo A). Ciò potrebbe essere dovuto all'effetto soppressivo che LT4 esercita sui livelli di TBG.

Nelle pazienti del gruppo A, il modesto aumento di TBG non sembra aver avuto alcuna conseguenza negativa, dato che le pazienti sono rimaste tutte clinicamente eutiroidee, e che i valori di FT4 – T4 – FT3 – T3 e TSH non si sono sostanzialmente modificati; al contrario di quanto è avvenuto nelle pazienti ipotiroidiche trattate con estrogeni nella post-menopausa, nelle quali, spesso, è necessario un adattamento della terapia con LT4, a causa di un marcato aumento di TBG.

Bisogna anche aggiungere che il trattamento con raloxifene è stato ben tollerato da tutte le pazienti e che, al controllo densitometrico dopo 18 mesi di trattamento, 31 pazienti su 36 (pari al 86%) avevano avuto un incremento della massa ossea.

TABELLA 1

Variabili	Start	Gruppo A			
		3 mesi	6 mesi	12 mesi	18 mesi
TBG( $\mu$ g/ml) (vn=21-52)	27.06 $\pm$ 1.32	29.41 $\pm$ 0.9	31.36 $\pm$ 1.2	32.23 $\pm$ 1.1	33.12 $\pm$ 0.9
T3(ng/dl) (vn=80-180)	121 $\pm$ 1.5	122 $\pm$ 13	124 $\pm$ 12	124 $\pm$ 15	125 $\pm$ 13
FT3(pg/ml) (vn=2,60-5,10)	3.7 $\pm$ 1.2	3.6 $\pm$ 0.2	3.8 $\pm$ 0.5	3.7 $\pm$ 0.3	3.6 $\pm$ 0.8
T4( $\mu$ g/dl) (vn=5,5-12)	8.4 $\pm$ 0.5	8.7 $\pm$ 0.3	8.6 $\pm$ 0.3	8.9 $\pm$ 0.2	8.8 $\pm$ 0.3
FT4(ng/dl) (vn=0,9-1,9)	1.3 $\pm$ 0.5	1.3 $\pm$ 0.4	1.5 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.6	1.5 $\pm$ 0.4
TSH(mU/l) (vn=0,49-4,67)	1.4 $\pm$ 0.7	1.4 $\pm$ 0.9	1.4 $\pm$ 1.3	1.6 $\pm$ 0.8	1.7 $\pm$ 0.9

TABELLA 2

Variabili	Start	Gruppo B			
		3 mesi	6 mesi	12 mesi	18 mesi
TBG( $\mu$ g/ml) (vn=21-52)	20.32 $\pm$ 1.3	21.41 $\pm$ 1.2	22.13 $\pm$ 0.9	22.65 $\pm$ 1.3	23.51 $\pm$ 0.8
T3(ng/dl) (vn=80-180)	134 $\pm$ 13	135 $\pm$ 12	137 $\pm$ 11	137 $\pm$ 13	138 $\pm$ 12
FT3(pg/ml) (vn=2.60-5.10)	3.5 $\pm$ 0.5	3.6 $\pm$ 0.2	3.5 $\pm$ 0.1	3.6 $\pm$ 0.4	3.4 $\pm$ 0.3
T4( $\mu$ g/dl) (vn=5.5-12)	9.4 $\pm$ 0.7	9.5 $\pm$ 0.3	9.7 $\pm$ 0.5	9.6 $\pm$ 0.2	9.7 $\pm$ 0.1
FT4(ng/dl) (vn=0.9-1.9)	1.8 $\pm$ 0.1	1.8 $\pm$ 0.1	1.7 $\pm$ 0.3	1.8 $\pm$ 0.4	1.8 $\pm$ 0.2
TSH(mU/l) (vn=0.49-4.67)	0.16 $\pm$ 0.7	0.15 $\pm$ 0.1	0.15 $\pm$ 0.2	0.16 $\pm$ 0.1	1.16 $\pm$ 0.3

## Conclusioni

Il trattamento con 60 mg/die di raloxifene, per periodi superiori ad un anno, determina solo una lieve ma significativa variazione dei livelli di TBG, mentre non sembra modificare la funzionalità tiroidea in toto, sia nei soggetti eutiroidei, che in quelli con funziona-

lità alterata ed in trattamento sostitutivo. Ciononostante, si dovrebbe consigliare un normale controllo della tiroide a tutte quelle pazienti che devono essere trattate per periodi superiori ai 12 mesi, dato che raloxifene è un farmaco che solitamente viene utilizzato per diversi anni nella terapia della osteoporosi post-menopausale.

## Bibliografia

1. AUDRAN MJ. *Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis*. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4(3): 394-401.
2. SURKS MI, SIEVERT R. Drugs and thyroid function. *The New England Journal of Medicine* 1995; 333:1688.
3. MARIOTTI S, FRANCESCHI C, COSSARIZZA A, PINCHERA A. *The aging thyroid*. *Endocrine Reviews* 1995; 16: 686.
4. VANDERPUMP MPJ, TUNBRIDGE WMG, FRENCH JM et al. *The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Wickham Survey*. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 1995; 43:55.
5. BERGLUND J, ERICSSON UB, HALLENGREN B. *Increased incidence of thyrotoxicosis in Malmo during the years 1988-1990 as compared to the years 1970-1974*. *Journal of Internal Medicine* 1996; 239:57.
6. Dalla relazione presentata al Corso di aggiornamento *SERMs e fratture vertebrali*, nell'ambito del Primo Congresso Nazionale S.I.O.M.M.S. (Società Italiana dell'Osteoporosi e del metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro), Milano, 3-6 ottobre 2001.
7. BALFOUR JA, GOA KL. *Raloxifene*. *Drugs Aging* 1998; 12:335-342.
8. CESARINI G, MORGANTI S, REBECCHI I, BERTONE L, CEDA GP, BACCHI-MODENA A, SGARABOTTO M P, BALDINI M, ABBONDI F, VALENTI G, LEWIS E. BRAVERMEN. *A one-year follow-up on the effects of Raloxifene on thyroid function in post-menopausal woman*. *Menopause* 11:176-179.
9. DUNTAS LH, MANTZOU E, KOUTRAS D. *Lack of substantial effects of Raloxifene on Thyroxine-Binding Globulin in post-menopausal women: dependency on thyroid status*. *Thyroid* 2001;11:779-782.
10. HSU SH, CHENG WC, JANG MW, TSAI KS. *Effects of long-term use of Raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, on thyroid function test profiles*. *Clin Chem* 2001 Oct; 47(10): 1865-7.
11. MARQUSEE E, BRAVERMAN LE, LAWRENCE JE, CARROL JS, SEELY EW. *The effect of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women with breast cancer*. *J Clin Oncol* 1995 Apr; 13(4): 854-7.
12. ANKER GB, LONNING PE, AAKVAAG A, LIEN EA. *Thyroid function in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen*. *Scand J Clin Lab Invest* 1998 Apr; 58(2): 103-7.
13. DREPER MW, FLOWERS DE, NEILD JA, HUSTER WJ, ZERBE RL. *Antiestrogenic properties of Raloxifene*. *Pharmacology* 1995 Apr; 50(4): 209-17.