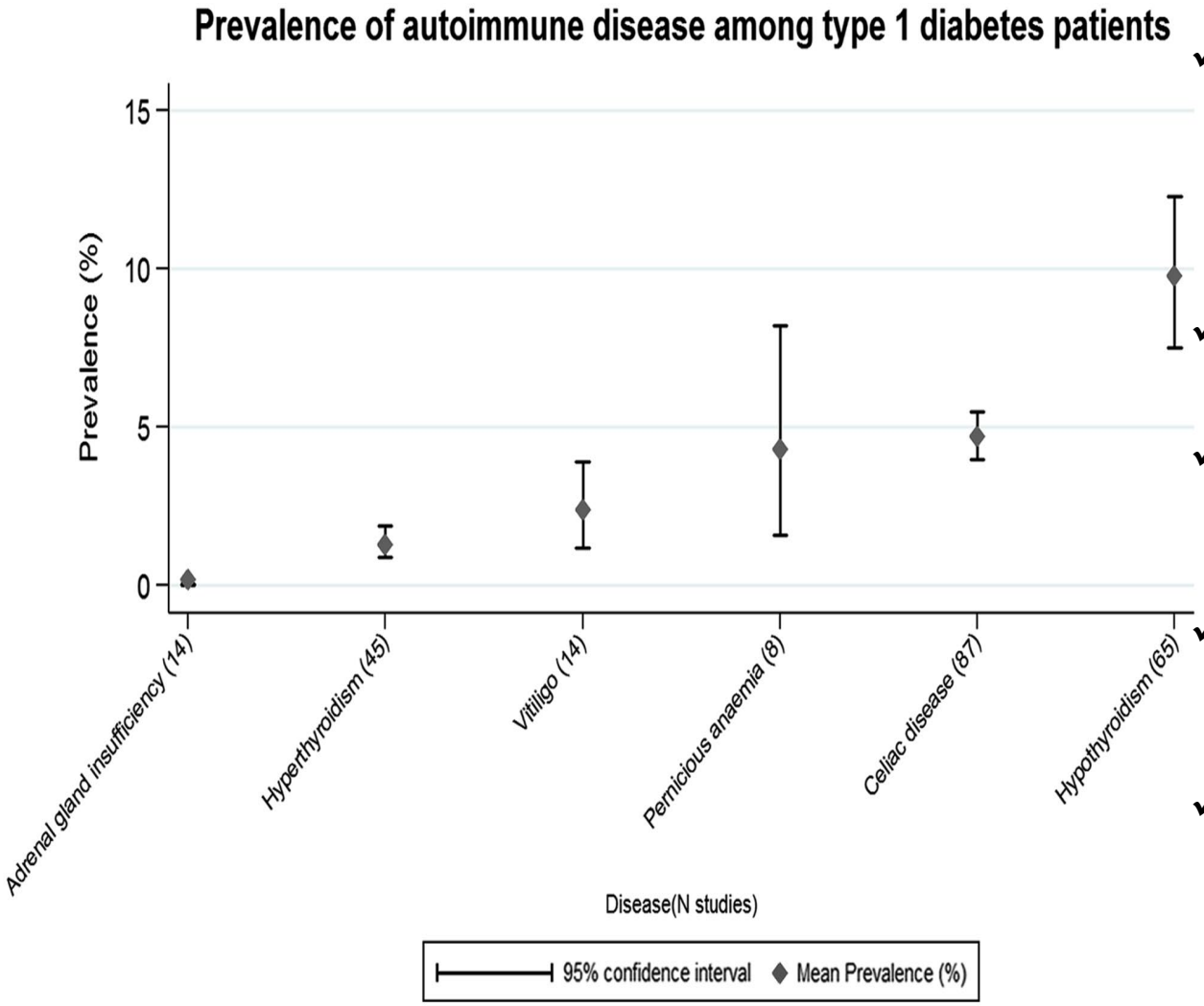
# Хипотиреоидизъм и диабет

**Д-р Ралица Мекова**

**Клиника по ендокринология и болести на обмяната,**
**Университетска болница Софиямед**

Мерк е спонсор на презентацията.
Лекторът представя материала от името на Мерк.
Лекторът представя информация, която е в съответствие с приложимото законодателство и кодекси.
BG-NOND-00010/ Май, 2021

# Честота на автоимунен хипотиреоидизъм при ЗД тип 1 - метаанализ на 65 проучвания




- ✓ **Най- честото автоимунно заболяване, съпътстващо ЗДТ1 е автоимунният хипотиреоидизъм - средна честота 9.8% при средна възраст 19.2 г (от 0.6 до 44% в зависимост от възрастта)**
- ✓ **2 пъти е по-голяма честотата в сравнение със здравата популация.**
- ✓ **С нарастване на възрастта на болните на всеки 10 години честотата се покачва с 4.6%.**
- ✓ **С давността на диабета се покачва и честотата на хипотиреоидизма - с 8.8% за всеки 10 години.**
- ✓ **Най-висока е честотата в Южна Европа и някои части на Азия.**

*Nederstigt C et al. Eur J Endocrinol. 2019 Feb*

# Честота на автоимунен хипотиреоидизъм при ЗД тип 1 - A Finnish Nationwide Study

- ✓ **Едно от най-мащабните популационни проучвания в страната с най-висока честота на ЗДТ1 в света, включващо 4758 пациенти със ЗДТ1 от Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study и 12710 здрави контроли.**

- ✓ **Всеки 5ти пациент със ЗДТ1 има асоциирано друго автоимунно заболяване.**

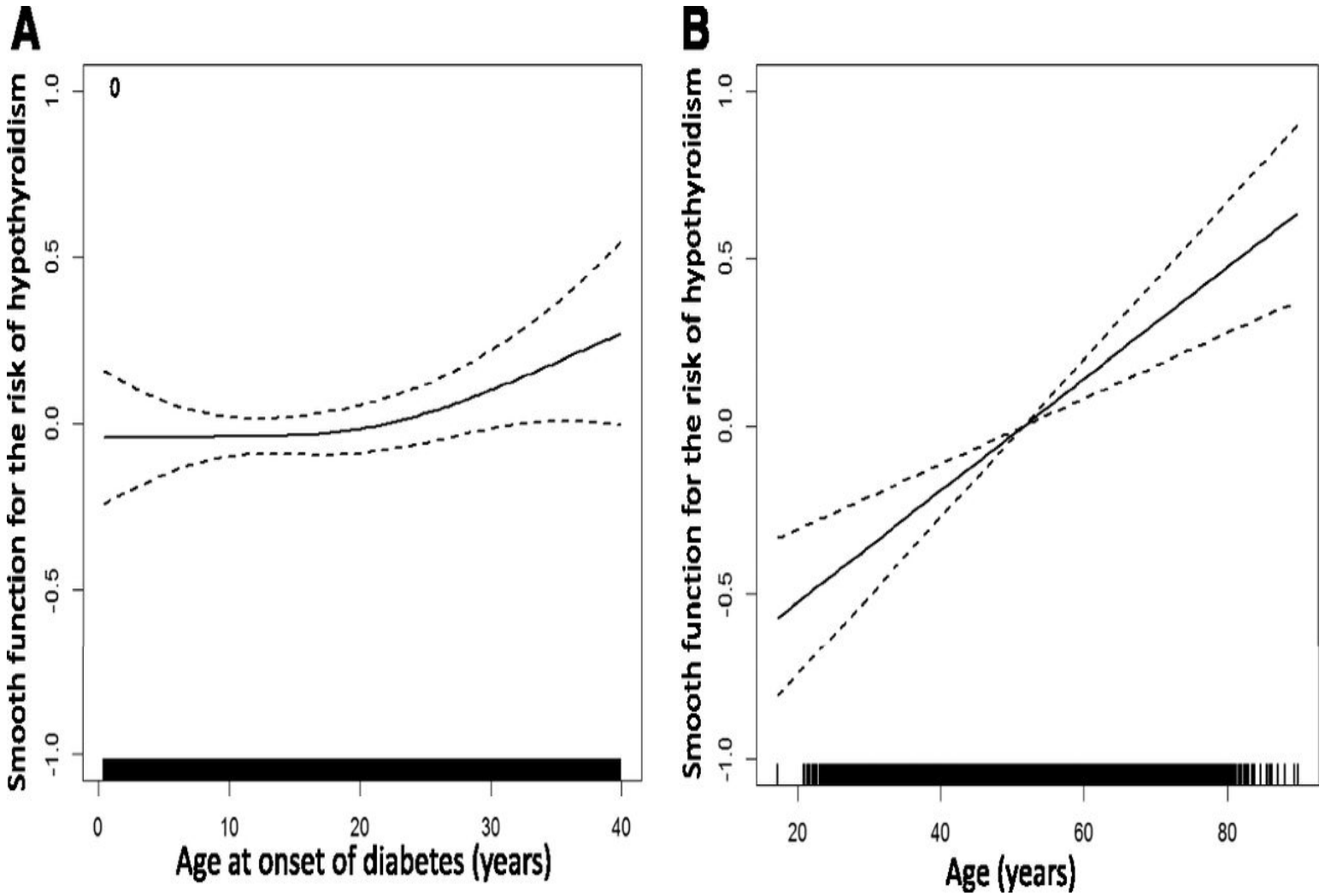
- ✓ **Най-често това е хипотироидизъм - 18.1% от болните (честотата е 2 пъти по-голяма от тази в метаанализа вероятно поради по-високата средна възраст на кохортата - 50г vs 19.2 г. в метаанализа на Nederstigt C. et al, 2019 г).**

- ✓ **3.4 пъти по-висок риск за хипотиреоидизъм при болни със ЗДТ1 от общата популация.**

- ✓ **Почти 3 пъти по-висок риск при жените в сравнение с мъжете.**

***Mäkimattila S et al. Diabetes Care. 2020***

# Честота на автоимунен хипотиреоидизъм при ЗД тип 1 - A Finnish Nationwide Study




- ✓ **Късното начало на захарния диабет (след 20 годишна възраст) покачва допълнително вероятността за хипотиреоидизъм /A/.**
- ✓ **С напредване на възрастта на болните се покачва и честота на хипотиреоидизма /B/.**

*Mäkimattila S et al, Diabetes Care. 2020*

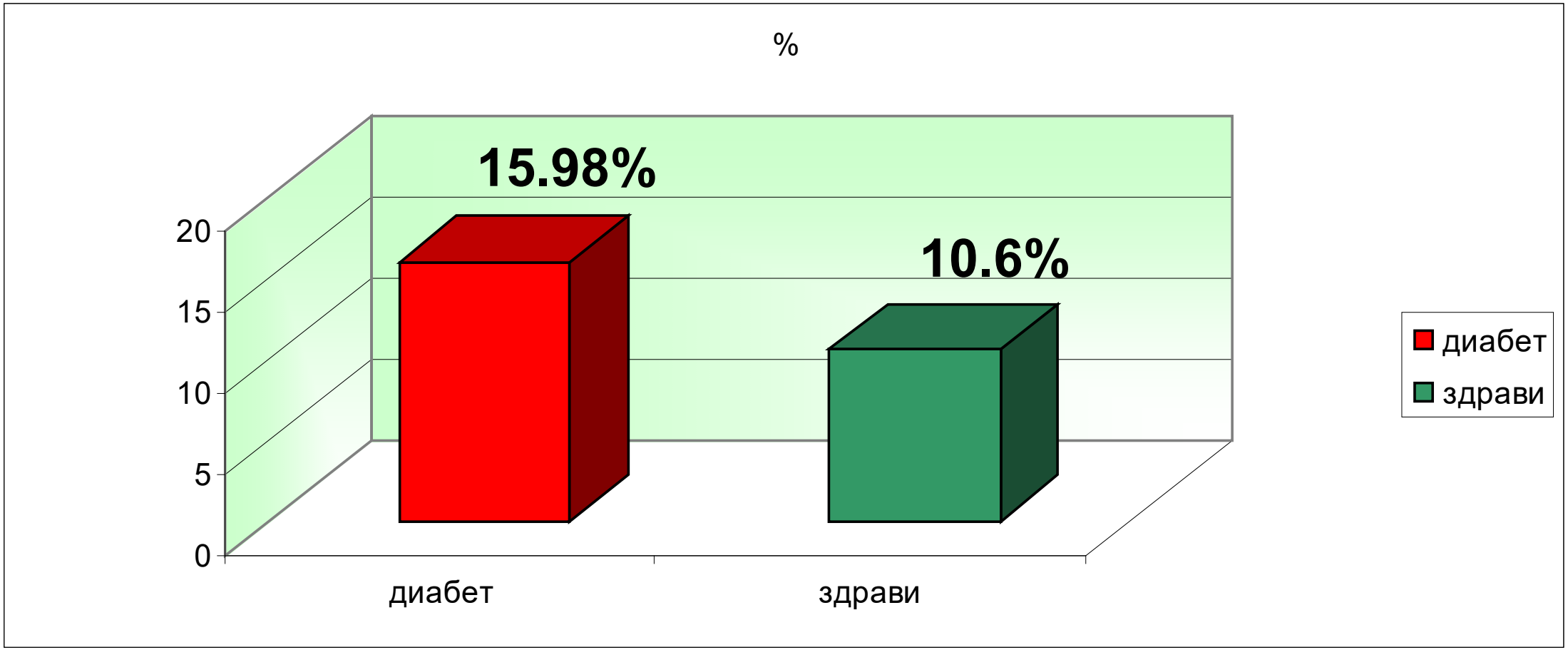
# Честота на хипотиреоидизма при ЗД тип 2

| Subgroups | Prevalence (95% CI) | No of study | Heterogeneity | | Case/Total |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | $I^2$% | *P* value | |
| **Sex** | | | | | 919/7378 |
| **Female** | 14.9 (12.4–17.5) | 17 | 79.4 | <0.001 | 593/3892 |
| **Male** | 8.8 (7.1–10.5) | 17 | 63.9 | <0.001 | 326/3486 |
| **Mean Age** | | | | | 919/7378 |
| **<60 years old** | 10.9 (8.8–12.9) | 9 | 64.2 | 0.004 | 339/3009 |
| **≥60 years old** | 12.7 (9.7–15.8) | 8 | 89.0 | <0.001 | 580/4369 |
| **Location** | | | - | - | 919/7378 |
| **Europe** | 9.1 (7.1–11.0) | 2 | 26.2 | 0.244 | 128/1430 |
| **Africa** | 4.7 (0.5–9.9) | 1 | - | - | 3/64 |
| **China** | 12.6 (10.7–14.6) | 14 | 79.5 | <0.001 | 788/5884 |
| East China | 12.2 (10.8–13.6) | 8 | 21.5 | 0.259 | 354/2919 |
| West China | 9.4 (2.9–15.9) | 2 | 85.9 | 0.008 | 54/531 |
| North China | 11.0 (8.3–13.6) | 2 | 37.3 | 0.207 | 93/840 |
| South China | 14.3 (10.4–18.3) | 1 | - | - | 43/300 |
| Central China | 18.9 (16.7–21.0) | 1 | - | - | 244/1294 |

- ✓**Варира между 6 и 20% в различните популации.**
- ✓**В България честотата е висока -16.5%.**
- ✓**Основни рискови фактори отново са възраст над 65 г, женски пол и положителни ТРО антитела.**

***Борисова А-М. и сътр. Епидемиология на ендокринните заболявания в България, 2016, 328; Han C et al, PLoS One. 2015;***

# Честота на Тиреоидна дисфункция: диабетици – 15.98%, недиабетици – 10.6%, ns




*А-М. Борисова, А. Шинков, Й. Влахов, Л. Даковска, Т. Металова. Скрининг за ендокринни заболявания в българското популация ≥20-годишна възраст (предварителни данни). 15ти Национален симпозиум по ендокринология, 19-21 април 2012, Пловдив.*

# Препоръки на Американската диабетна асоциация за скрининг за тиреоидни заболявания при ЗД

## При ЗД тип 1:

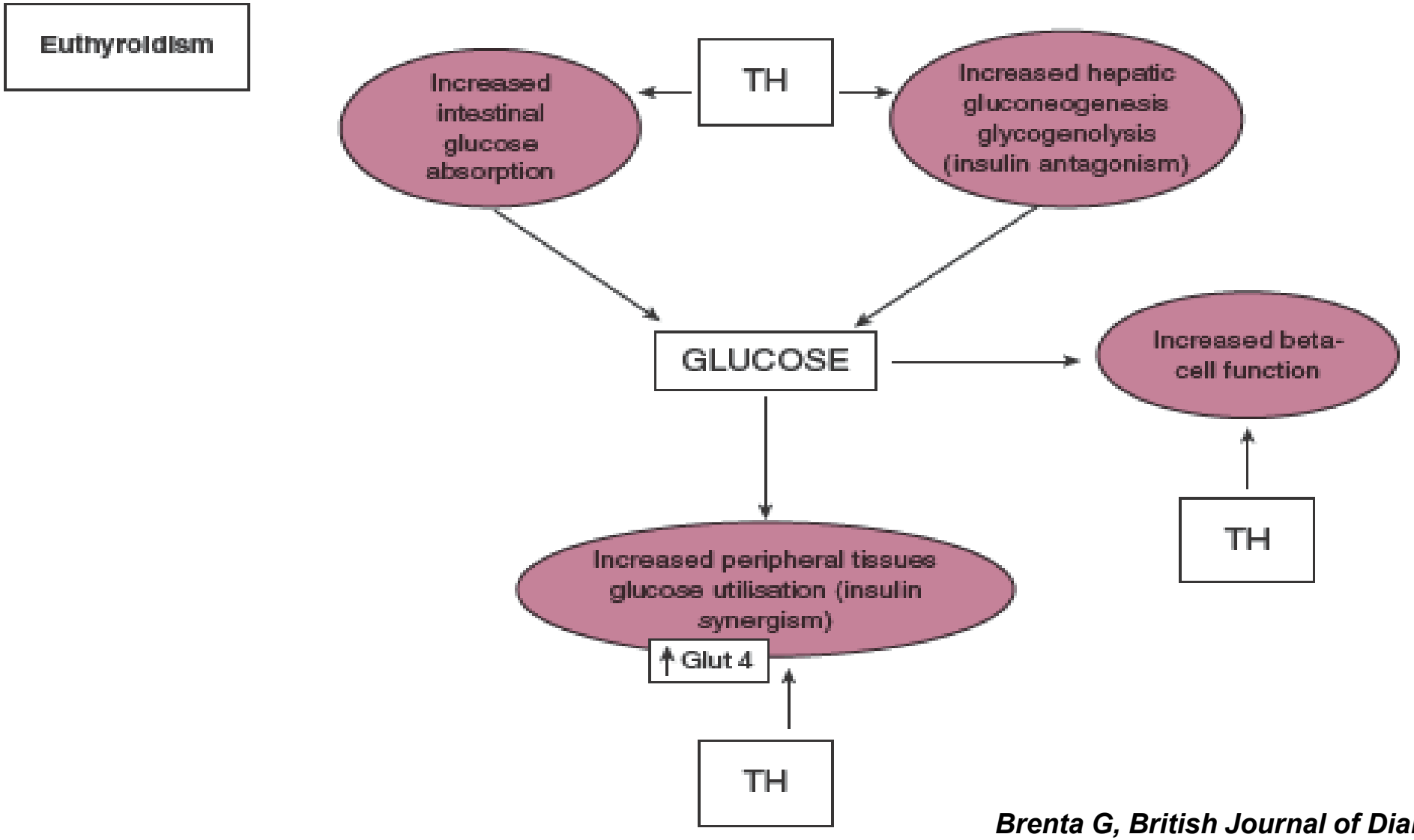
- Изследване на TSH, TPO Ab и Tg Ab при диагностициране на диабета.
- Контрол на TSH скоро след компенсиране на гликемията.
- Ежегоден скрининг при изходно отрицателни TPO Ab и на всеки 6 месеца, когато са положителни или когато има симптоми като гуша, нарушения в растежа при деца, необясними вариации в гликемията.

## При ЗД тип 2:

- Палпация при всички пациенти.
- TSH при всички пациенти над 50 г.
- TSH при всички болни с дислипидемия

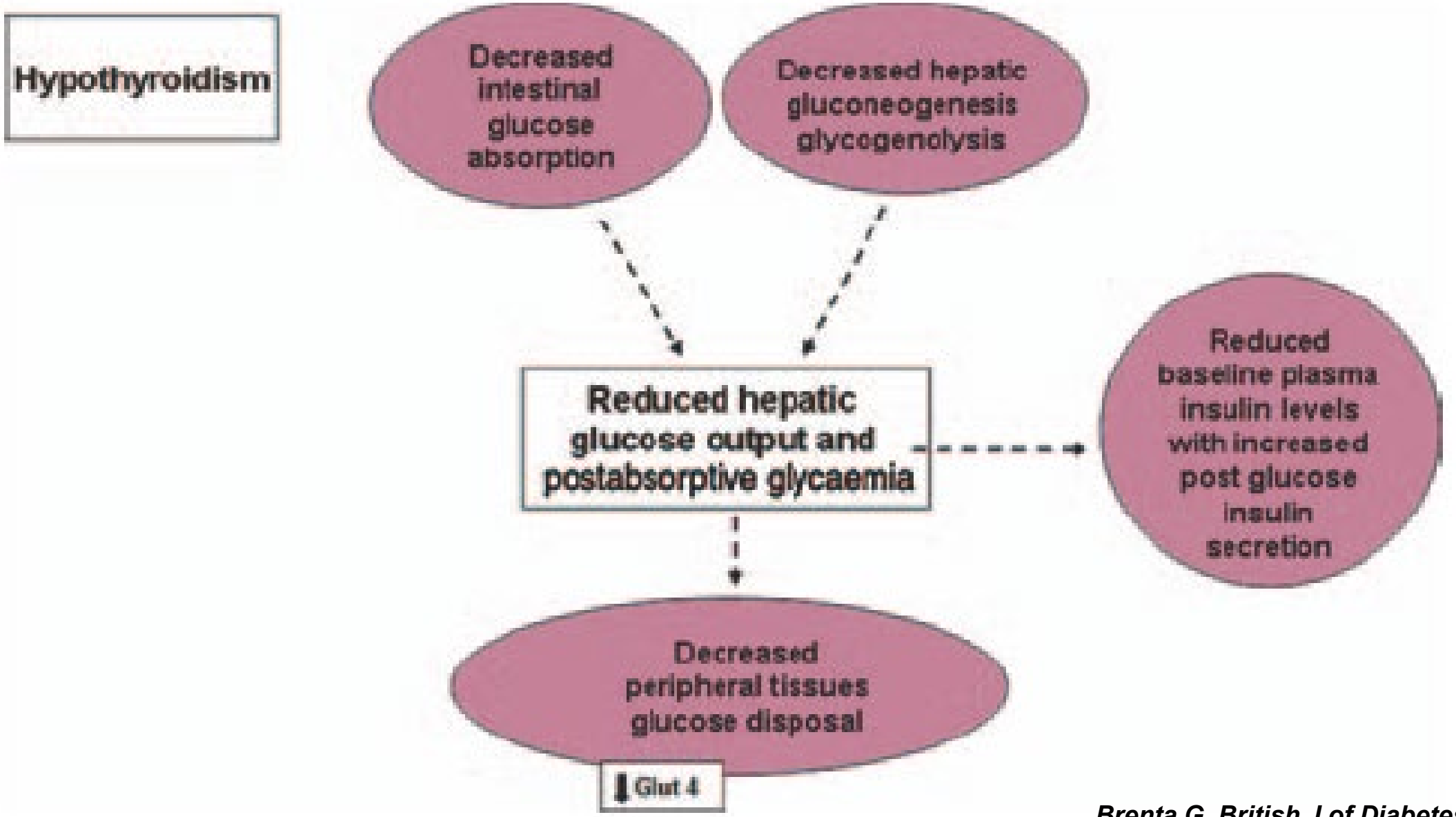
*ADA, 2008*

# Тиреоидните хормони повлияват глюкозната хомеостаза



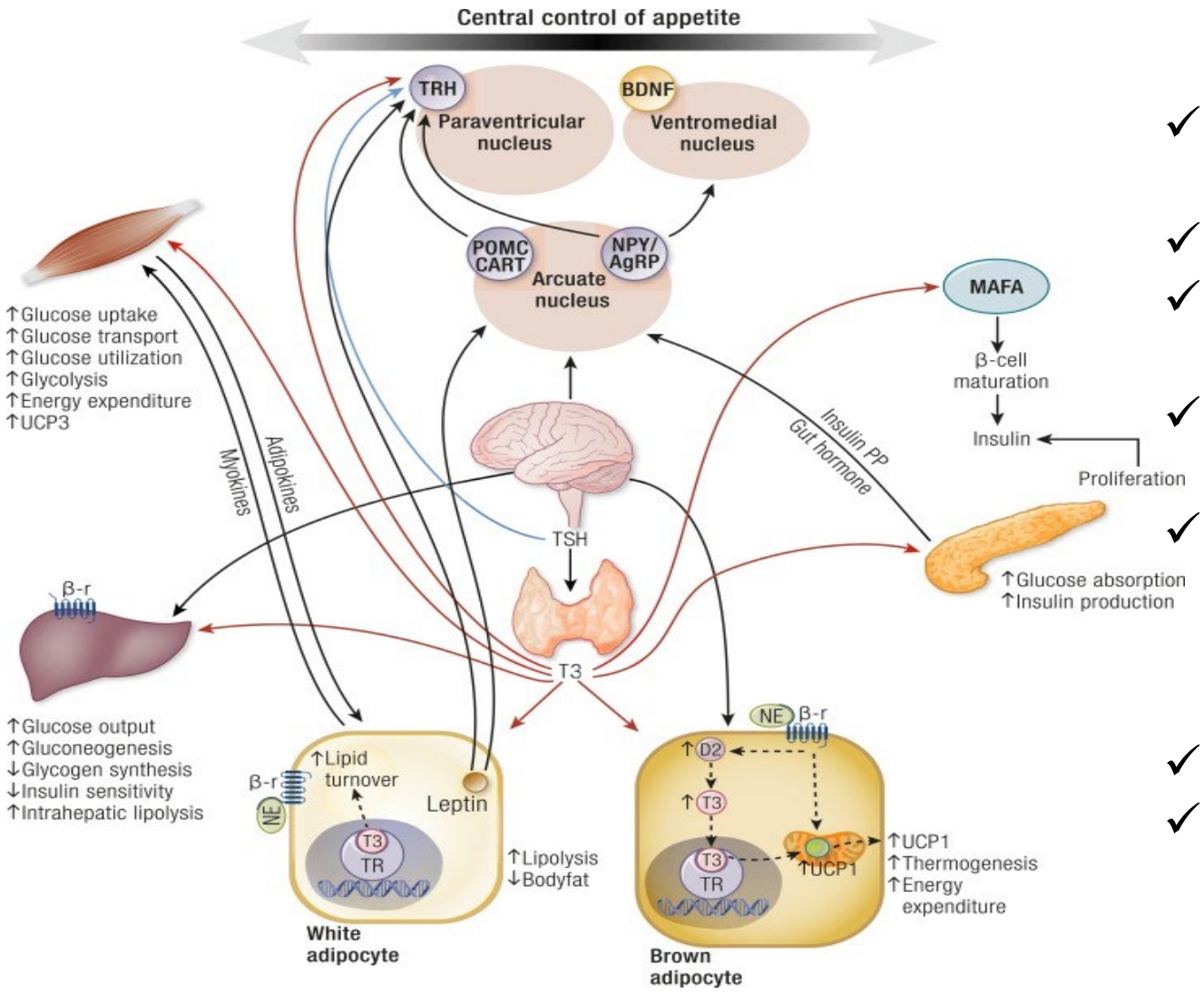

*Brenta G, British Journal of Diabetes 2010,10:172.*

# Хипотиреоидизъм и глюкозна хомеостаза




*Brenta G, British J of Diabetes 2010,10:172.*

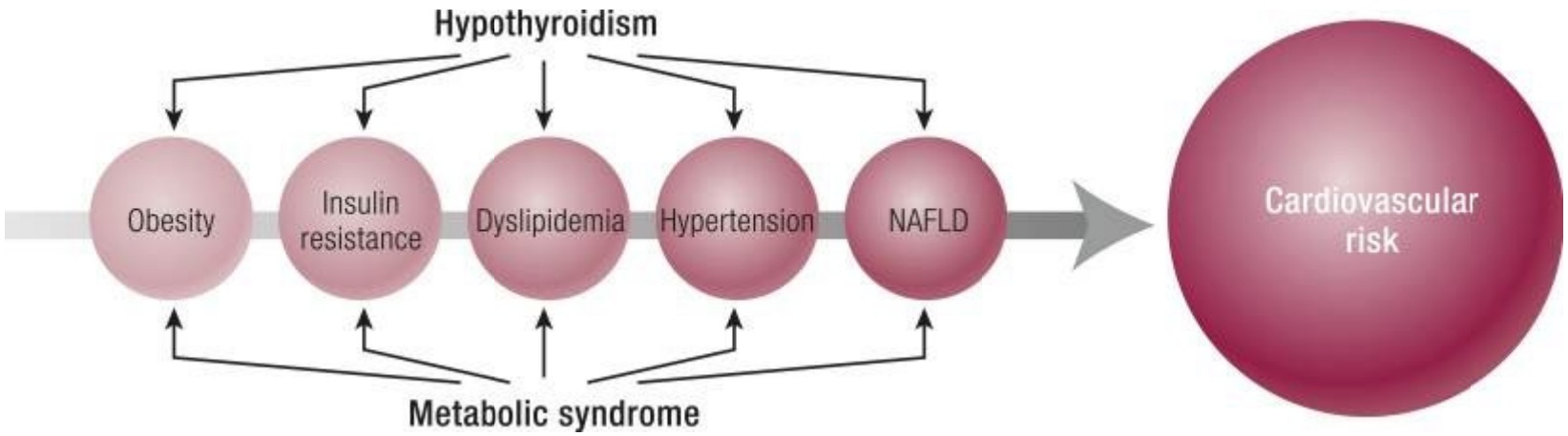
# Ефект на намалените тиреоидни хормони върху глюкозния метаболизъм




- ✓ **Намалена абсорбция на глюкозата в стомашно-чревния тракт**
- ✓ **По-ниска постпрандиална гликемия**
- ✓ **Забавено усвояване на глюкозата в периферните тъкани**
- ✓ **Намалена чернодробна и мускулна глюконеогенеза и гликогенолиза**
- ✓ **Нормална, намалена или увеличена инсулинова секреция, но удължен плазмен полуживот на инсулина (намален бъбречен клирънс}**
- ✓ **Риск от хипогликемии**
- ✓ **Намалени инсулинови нужди**

*Biondi B et al. Endocr Rev. 2019 Jun*

# Ефект на намалените тиреоидни хормони върху останалите сърдечносъдови рискови фактори




- ✓ Покачване на телесното тегло
- ✓ Инсулинова резистентност
- ✓ Атерогенна дислипидемия
- ✓ Влошен контрол на АН
- ✓ Повишена честотата на неалкохолната стеатозна болест
- ✓ В резултат допълнително повишен сърдечно-съдов риск
- ✓ Повишена честота на хроничните диабетни усложнения

*Biondi B et al, Endocr Rev. 2019*

# Ефект на ЗД върху тиреоидните хормони

**При еутиреоидни диабетици нивото на T3, T4, TSH зависи от гликемичния статус. При лош гликемичен контрол:**

- ✓ **Намалява периферната конверсия на T4 до T3 (5'-монодейодиназна реакция).**
- ✓ **Губи се нормалният нощен пик на TSH, както и отговора му на TRH. С нормализиране на гликемията тези отклонения изчезват, но не се нормализира нощния пик в TSH при болните със C-пептид=0 т.е. при липса на собствена инсулинова секреция.**
- ✓ **"Синдром на ниския T3" при диабетна кетоацидоза (ниски T3, FT3, висок rT3, нормални T4 и TSH).**

*Diabetes and Thyroid diseases, 2003,23,4,120-123.*

# Ефект на Захарния диабет върху структурата на щитовидната жлеза

- ✓ При ултразвуково изследване се установява по-голяма честота на гушавостта при болните със ЗД без наличие на клинично изявено тиреоидно заболяване.
- ✓ Смята се, че осмотичната диуреза играе голяма роля в повишената йодурия, което води до компенсаторно увеличение на щитовидната жлеза при системно лошо компенсираните болни с ЗДТ1. Йодурията корелира с глюкозурията и с нивото на HвA1c.
- ✓ Хиперинсулинизмът при ЗДТ2 може да бъде причина за увеличения обем на щитовидната жлеза - инсулинът, като растежен фактор стимулира пролиферацияна на тиреоицитите.

*Junik R. et al. Acta Radiol 2006, 47:687-691.*

**Лошо контролираният Захарен диабет може да затрудни диагнозата на хипотиреоидизма.**

**Уместна е оценка на тиреоидния статус след трайно компенсиране на гликемията.**

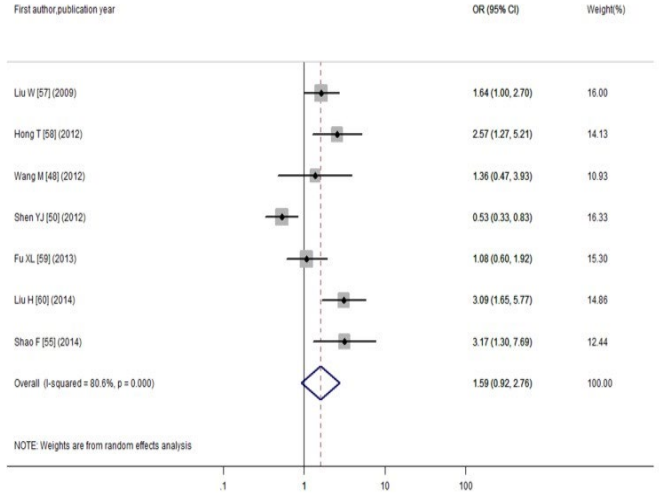
# Стратегия – заместително и друго лечение при клиничен хипотиреоидизъм

- ✓ **Некомпенсираният хипотиреоидизъм води до риск от хипогликемии и често налага намаляване на дозите на инсулин/перорални медикаменти.**
- ✓ **След компенсиране на хипотиреоидизма се прави задължителна преоценка на антидиабетната терапия.**
- ✓ **Препоръчва се първоначално компенсиране на хипотиреоидизма и едва след това включване на терапия със статин при необходимост.**
- ✓ **NB! Рискът от статин индуцирана миопатия е по-голям при болни с хипотиреоидизъм.**
- ✓ **Преоценка на антихипертензивната терапия след компенсиране на хипотиреоидизма.**
- ✓ **Насочено търсене за наличие на хронични диабетни усложнения поради по-високата им честота при хипотиреоидизъм.**

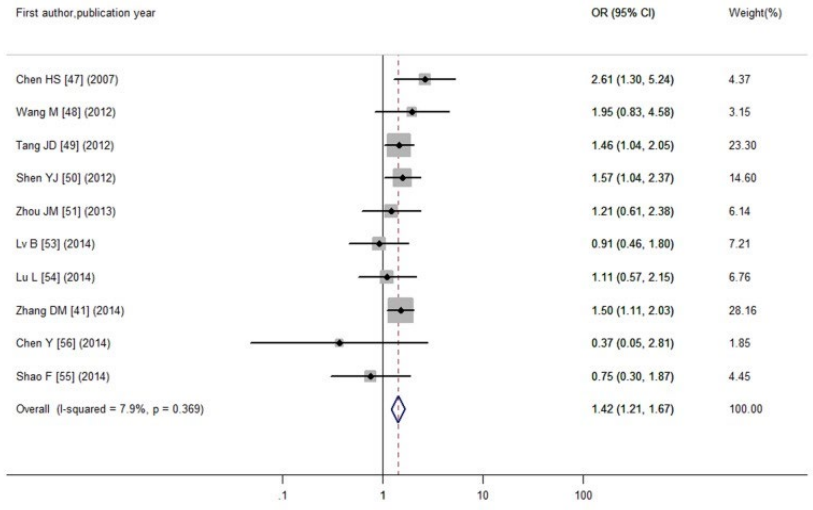
# Субклиничен хипотиреоидизъм (СКХТ) и Захарен диабет – проблем с голяма честота без ясен терапевтичен отговор

# Честотата на всички хронични усложнения при пациенти със ЗДТ2 е по-висока при СКХТ-метаанализ на 36 статии

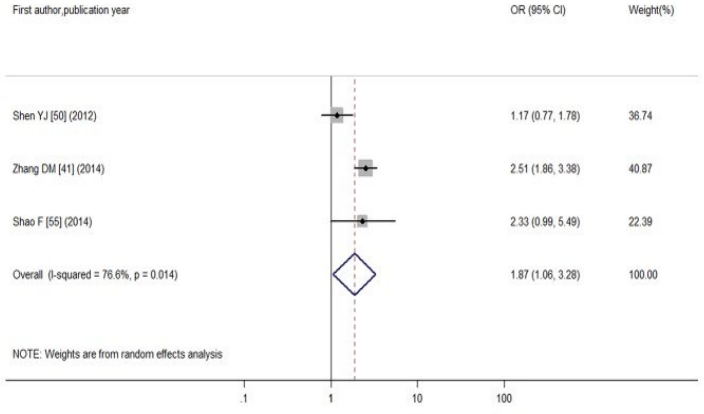
OR 1.43 for CHD in T2DM with SCH



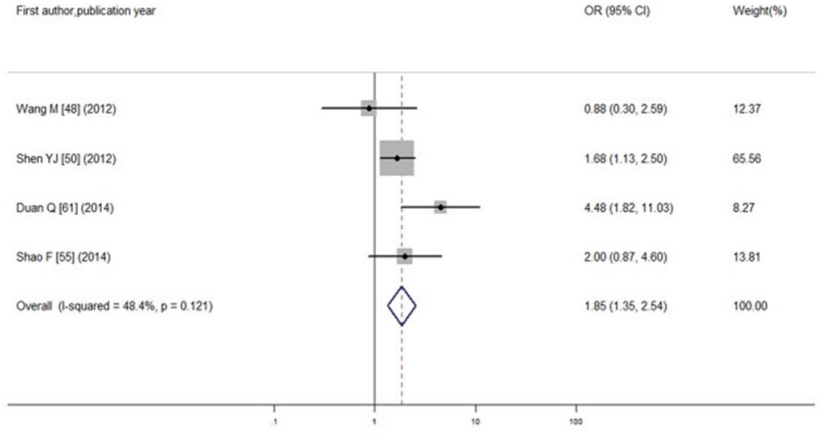

OR of 1.74 for DN in T2DM with SCH.




OR -1.87 for DPN in T2DM with SCH




OR-1.85 for PAD in T2DM with SCH




- ✓ **С 43% за коронарна болест на сърцето (CHD)**
- ✓ **Със 74% за диабетна нефропатия (DN)**
- ✓ **С 87% за диабетна полиневропатия (DPN)**
- ✓ **С 85% за перифирна артериална болест (PAD)**

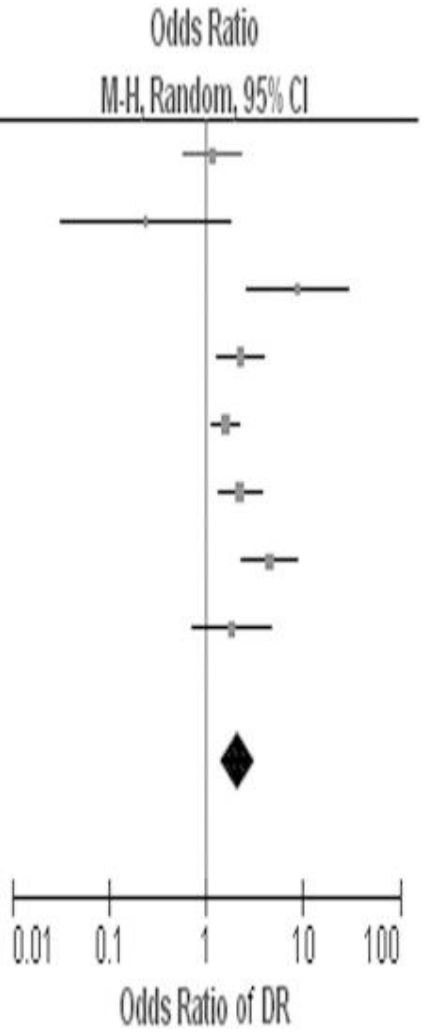
*Han C et al,PLoS One. 2015*

# Диабетна ретинопатия

| Study or Subgroup | DR Events | DR Total | NDR Events | NDR Total | Weight | Odds Ratio M-H, Random, 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Chen HS 2007 | 14 | 144 | 27 | 320 | 13.7% | 1.17 [0.59, 2.30] |
| Chen Jihai 2012 | 1 | 28 | 44 | 327 | 3.5% | 0.24 [0.03, 1.80] |
| Guo Dan 2012 | 13 | 17 | 27 | 100 | 7.7% | 8.79 [2.63, 29.30] |
| Kim 2011 | 35 | 172 | 26 | 256 | 15.7% | 2.26 [1.30, 3.92] |
| Tang Jiandong 2012 | 101 | 509 | 63 | 463 | 18.8% | 1.57 [1.11, 2.22] |
| Yang Guangran 2010 | 51 | 136 | 32 | 152 | 16.1% | 2.25 [1.33, 3.79] |
| Yang Jinkui 2010 | 71 | 87 | 56 | 113 | 14.0% | 4.52 [2.34, 8.70] |
| Zheng Yongqiang 2012 | 10 | 29 | 18 | 81 | 10.4% | 1.84 [0.73, 4.66] |
| Total (95% CI) | | 1122 | | 1812 | 100.0% | 2.13 [1.41, 3.23] |
| Total events | 296 | | 293 | | | |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.21$; $Chi^2 = 20.72$, df = 7 (P = 0.004); $I^2 = 66\%$

Test for overall effect: Z = 3.57 (P = 0.0004)




- ✓ **Субклиничният хипотиреоидизъм увеличава двукратно риска за диабетна ретинопатия при ЗДТ2.**
- ✓ **Метанализ на осем обсервационни проучвания по типа „случай-контрола“ показва OR = 2.13 ( 95% CI : 1.41 – 3.23), p < 0.001**

*Wu J et al, Sci Rep. 2015.*

# Диабетна нефропатия (ДН)

- ✓ **Болните със ЗДТ2 и СКХТ имат значимо по-високи нива на албуминурия и ТСХ се счита за независим рисков фактор за албуминурия.**

- ✓ **Честотата на ДН е до 3 пъти по-висока при СКХТ и е свързана с повишения сърдечносъдов риск при тези болни.**

- ✓ **В лонгитудинално проучване се установява , че прогресията на ACR в рамките на 1 година е значимо по-голяма при болни със СКХТ в сравнение с еутиреоидни диабетици.**

*Yasuda T et al,Diabetes Res Clin Pract. 2011; Chen Hset al, Diabet Med. 2007; Xie J et al,BMC Endocr Disord. 2019*.

# Коронарна болест на сърцето

- ✓ **Честотата на коронарната болест на сърцето е увеличена при болни със ЗДТ2 със СКХТ - OR 1.993 (95% CI: 1.135-3.497), p=0.016.**
- ✓ **Тази връзка е по-силна при болни ≥65 г. в сравнение с по-младите - OR 2.474 (95% CI: 1.173-5.220), p=0.017.**
- ✓ **Противоречиви и оскъдни са данните за връзката с мозъчно съдовата болест.**

***Jia F et al, Diabet Med. 2015***

# Заместително лечение при субклиничен хипотиреоидизъм - ефект върху въглехидратния метаболизъм

- ✓ **Няколко малки проучвания при болни с инсулинова резистентност при ЗДТ2 и субклиничен хипотиреоидизъм показва, че при заместително лечение с левотироксин (25-50 мкг дневно) след 6 месеца нивата на пре- и постпрандиалната гликемия, инсулина на гладно, HbA1c, плазмените липиди и CRP са значимо по-ниски.**

- ✓ **Липсват доказателства от големи плацебо-контролирани проучвания.**

*Bilic-Komarica E al, Med Arch. 2012; Velija-Asimi Z et al, Med Arh. 2007; Handisurya A et al, Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Dec*

# Заместително лечение при СКХТ - да или не?

- ✓ Липсват данни от клинични проучвания дали заместителното лечение при субклиничен хипотиреоидизъм ще намали честотата на диабетните усложния при тези болни.

- ✓ Международните организации препоръчват индивидуална преценка спрямо липидния профил и индивидуалния сърдечносъдов риск при съответния болен.
- ✓ Но..

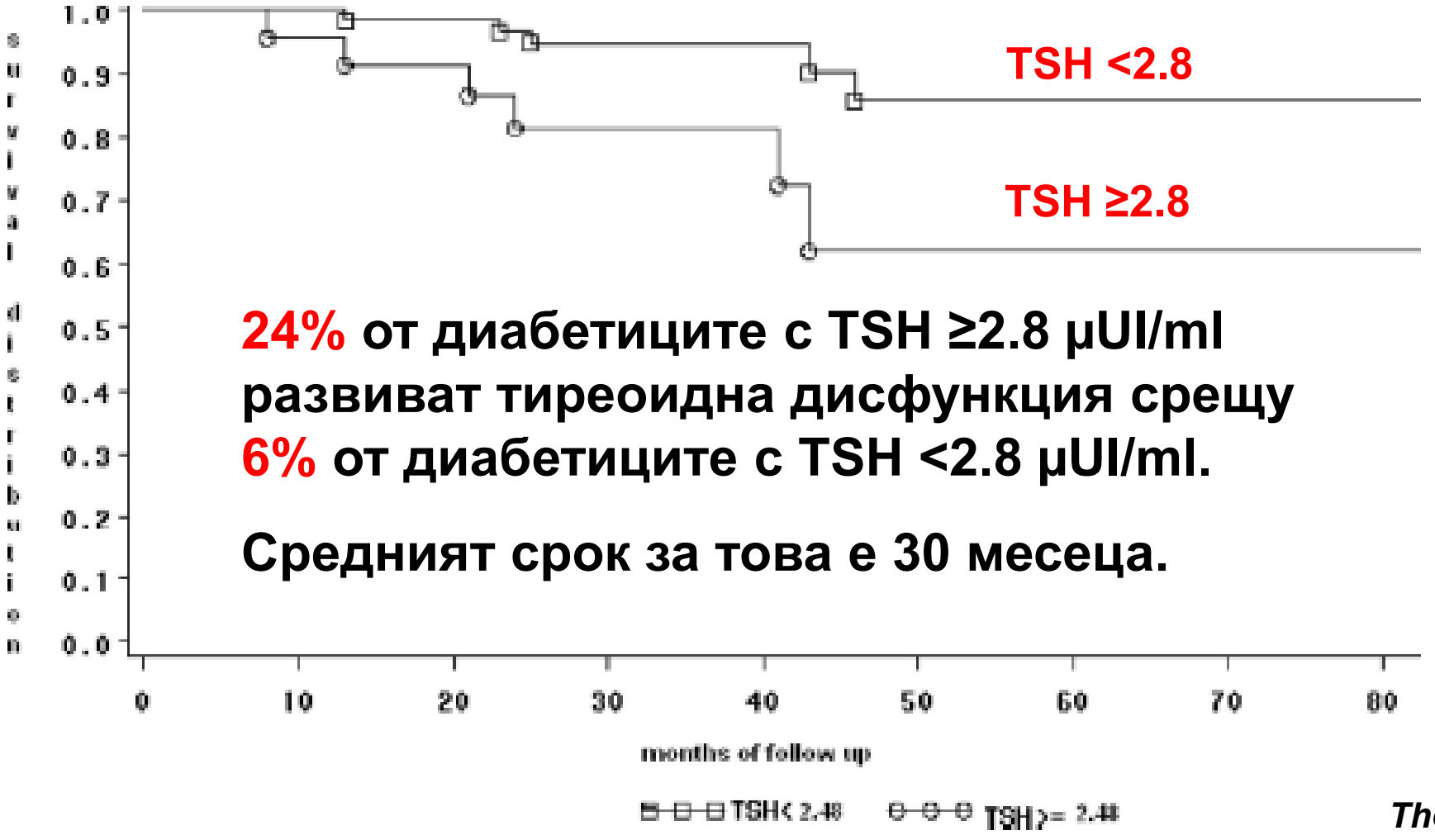
# Заместително лечение при СКХТ (не само диабетици) - ефект върху преживяемостта

**Метаанализ от 2021 г на 5 обсервацонни и 2 плацебо-контролирани проучвания, включващи общо 21055 участника показа, че:**

- ✓ **Заместителното лечение при по-млади пациенти (под 65-70 г) значимо намалява**
  - **смъртността от всякакви причини (pooled RR=0.50, 95% CI: 0.29-0.85, p=0.011)**
  - **сърдечносъдовата смъртност (pooled RR=0.54, 95% CI: 0.37-0.80, p=0.002)**
- ✓ **Заместителното лечение при по-възрастни пациенти (над 70 г) няма такъв ефект.**

*Peng CC al, J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan*

# Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без тиреоидна дисфункция при диабетици според нивото на TSH (log-rank, p<0.018).




**24%** от диабетиците с TSH ≥2.8 μUI/ml развиват тиреоидна дисфункция срещу **6%** от диабетиците с TSH <2.8 μUI/ml.

Средният срок за това е 30 месеца.

*Raquel V. et al.*
*The Endocrinologist 2008;18:81-84.*

# В обобщение

- ✓ **Честотата на клиничния и субклиничния хипотиреоидизъм при болни със ЗД е кратно по-висока от тази в общата популация и се увеличава с напредване на възрастта и давността на диабета, особено при жени, поради което е уместен регулярен скрининг на тези групи болни.**

- ✓ **Болните с некомпенсиран хипотиреоидизъм имат повишен риск от хипогликемии, както и допълнителен СС риск. След започване на заместителното лечение се препоръчва преоценка на антидиабетната, антихипертензивната и антилипемична терапия.**

- ✓ **При болните със субклиничен хипотиреоидизъм се наблюдава по-висока честота на хроничните диабетни усложнения. Липсват данни дали заместителното лечение би намалило тази честота.**

- ✓ **Вероятно провеждането на заместителна терапия при болни със СКХТ под 65-70 г. възраст има положителен ефект върху преживяемостта.**

# Vise versa - ефект на терапията с Метформин върху тиреоидеята?

- ✓ Мета-анализ на 7 съобщения, включващи 206 пациента показва , че Мет намалява нивото на ТСХ  при клиничен, като и при субклиничен хипотиреоидизъм, но не и при еутиреоидни пациенти.
- ✓ 2 проспективни проучвания показват, че Мет намалява нивото на ТСХ и при еутиреоидни пациенти, но с изходно ниво на ТСХ над 2.5-2.9 mU/L.
- ✓ Този ефект е обратим (при спиране на Мет ТСХ се връща към изходните нива).
- ✓ Този ефект на Мет не е свързан с промяна в периферните хормони.
- ✓ Метформинът преминава кръвно-мозъчната бариера, поради което хипотетичните механизми се свързват с потенциалното му влияние върху тиреоидните рецептори или модулиращо действие върху дейодиназите в хипоталамо-хипофизарната система.
- ✓ Метаанализ на малкия брой проучвания (общо 187 пациента в крайния анализ) показва, че лечението с Мет намалява размера на тиреоидните възли при болни с инсулинова резистентност (чрез намаление на хиперинсулинемията и пролиферативния й ефект), но няма ефект върху обема на жлезата.

*Lupoli R et al. J Clin Endocrinol Metab. 2014; He X et al, Thyroid. 2019*