

Possible association as endocrinological pathology with autoimmune component between type 2 diabetes mellitus and chronic lymphocytic thyroiditis

Posibilă asociere ca patologie endocrinologică cu componentă autoimună dintre diabetul zaharat tip 2 și tiroidita cronică limfocitară

Oana-Andreea Parlițeanu^{1,2}, Dan Mircea Cheța^{3,4}

¹Spitalul Clinic „Nicolae Malaxa“, București, România

²Sanamed Hospital, București, România

³Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București, România

⁴Institutul Național de Diabet Zaharat, Nutriție și Boli Metabolice „Prof. Dr. Nicolae Paulescu“, București, România

REZUMAT

Introducere. În practica curentă s-a observat asocierea frecventă dintre diabetul zaharat tip 1 (DZ1) și tiroidita autoimună Hashimoto (TH) și cu boala celiacă, această asociere având o componentă comună autoimună. S-a mai observat însă și o asociere a diabetului zaharat tip 2 (DZ2) cu TH.

Scop. Obiectivul primar al acestei cercetări a fost să evaluăm posibila relație dintre DZ2 și TH, deoarece singura corelație descrisă anterior în literatura de specialitate a fost aceea dintre DZ1 și TH prin mecanism autoimun. Obiectivul secundar a fost să evaluăm dacă există o similitudine între caracteristicile DZ2 și TH și dacă componenta metabolică joacă un rol în această asociere.

Materiale și metodă. Am creat un studiu observațional retrospectiv folosind pacienți din clinica Sanamed Hospital, București. Pe parcursul anilor 2016 și 2017, în clinica noastră, au fost consultați un număr de 150 pacienți, dintre care 50 aveau DZ2, 50 aveau TH și 50 aveau atât DZ2, cât și TH.

Rezultate. Principalele observații ale studiului au fost următoarele: prevalența obezității a fost mai mare la pacienții care aveau DZ2 ($p < 0,001$) decât la pacienții din lotul cu TH ($p < 0,001$), dar era prezentă în ambele grupuri și a fost în concordanță cu datele găsite în relație cu rolul insulinorezistenței atât la DZ2, cât și la TH. Dislipidemia a fost mai des întâlnită la pacienții cu TH (59%) decât la pacienții cu DZ2 (36%). dislipidemia s-a mai corelat și cu steatoză hepatică ($r = 0,34$, $p < 0,01$); boala cardiacă ischemică (BCI) a fost și ea mai frecventă la pacienții din grupul cu TH ($p < 0,001$) decât la pacienții din grupul cu DZ2 ($p < 0,001$); BCI s-a corelat și cu valoarea anticorpilor TPO ($r = -0,25$, $p < 0,01$); în lotul de pacienți care aveau atât DZ2, cât și TH, valoarea HbA1c s-a corelat cu pre existența unor patologii tiroidiene ($p < 0,001$).

Concluzii. Am ajuns la concluzia că există o asociere între caracteristicile DZ2 și TH și o interacțiune între cele două, care ține cont de componenta metabolică.

Cuvinte cheie: diabet zaharat tip 2, tiroidită, autoimun, corelație

ABSTRACT

Background. It is a well-established practice that after the onset of type 1 diabetes (T1DM) the next conditions to be checked are Hashimoto thyroiditis (HT) as well as celiac disease. In children, T1DM most frequently is associated with celiac disease and in adults it associates HT. Also we have seen a high association between type 2 diabetes (T2DM) and TH.

Aims. The primary objective is to evaluate the possible relationship between type 2 diabetes (T2DM) and Hashimoto thyroiditis (HT), since the only correlation described until now is between T1DM and HT based on the autoimmune mechanism. The secondary end-point is to evaluate if there is a correlation between the characteristics of type 2 diabetes and autoimmune thyroiditis and if the metabolic component may be a factor of association.

Methods. We designed a retrospective, observational research, enrolling patients from “Sanamed” Hospital from Bucharest. Between 2016 and 2017 in our clinic a number of 150 were enrolled: 50 only with T2DM, 50 only with HT and 50 with both T2DM and HT.

Results. The main observations of the study were the following: the prevalence of obesity was higher in patients with T2DM ($p < 0.001$) than in the lot with HT ($p < 0.001$) but was present in both groups and this was

Corresponding author:

Dr. Oana-Andreea Parlițeanu

E-mail: oana_andreea@yahoo.com

Article History:

Received: 21 February 2019

Accepted: 1 March 2019

consistent with the data that we encountered about insulin resistance in T2DM and TH; dyslipidemia was higher in the thyroiditis group (59%) than in the group of patients with T2DM (36%); also dyslipidemia was correlated with hepatic steatosis ($r = 0.34$, $p < 0.001$); ischemic cardiac disease was more frequent in the HT group ($p < 0.001$) than in the diabetes group ($p < 0.001$); ischemic cardiac disease was correlated with the value of TPO antibodies ($r = -0.25$, $p < 0.01$); in the group that had both T2DM and HT, the HbA1c was correlated with pre-existing thyroid pathology ($p < 0.001$).

Conclusion. We have reached the conclusion that there is an association between the characteristics of T2DM and HT, as well as an interaction between these two diseases, considering their metabolic component.

Keywords: type 2 diabetes, thyroiditis, autoimmune, correlation

INTRODUCERE

Relația dintre tulburările tiroidiene și diabetul zaharat se caracterizează printr-o interacțiune complexă interdependentă. Stările de rezistență la insulină pot crește nodularitatea glandei tiroide și diabetul coexistent poate crește riscul de pierdere a vederii la pacienții cu boală Graves-Basedow. Hipertiroidismul afectează controlul glicemiei la subiecții diabetici, în timp ce hipotiroidismul poate crește susceptibilitatea la hipoglicemii, complicând astfel controlul diabetului. În plus, hormonii tiroidieni pot modifica în continuare metabolismul carbohidraților prin interacțiunea cu leptina, adiponectina și hormonii intestinului – și anume grelina. Această asociere și modificarea rezultată a efectelor metabolice necesită cercetări suplimentare. S-a demonstrat că disfuncțiile tiroidiene sunt mai răspândite la persoanele cu diabet zaharat. Mai mult, se pare că disfuncția tiroidiană neidentificată poate avea un impact negativ asupra diabetului zaharat și a complicațiilor acestuia.

Diabetul de tip 2 se dezvoltă atunci când celulele β nu reușesc să secrete insulină suficientă, de obicei în contextul creșterii rezistenței la insulină. O minoritate de persoane diagnosticate cu diabet zaharat de tip 2 prezintă dovezi ale autoimunității insulare (1,2). Obezitatea este un factor major de risc pentru diabetul zaharat de tip 2 (3,4), cu etiologie genetică complexă și de mediu.

Rezistența la insulină se dezvoltă cu depuneri de grăsimi ectopice în ficat și mușchi. De asemenea, grăsimea se poate acumula în pancreas și poate contribui la scăderea funcției celulei β , inflamația insulelor și moartea eventuală a celulelor β (5). Diabetul de tip 2 are loc la niveluri diferite de compoziție a IMC / organismului la diferite persoane și la IMC mai scăzut pentru asiatici și americanii asiatici (6). Pentru persoanele sensibile, poate exista un „prag de grăsime” personal la care se produce acumularea de grăsimi ectopice, înrăutățind rezistența la insulină și ducând la decompensarea celulelor β .

Pierderea în greutate îmbunătățește sensibilitatea la insulină în ficat și mușchii scheletici și poate, de asemenea, să reducă acumularea de grăsimi pancreatice (7). Defectele din secreția de insulină sunt cel puțin parțial reversibile, cu restricție de energie și pierdere în greutate la prediabet și la diabetul de tip 2 cu debut recent (8). Din păcate, este dificil de inversat diabetul de lungă durată, chiar și cu pierderea în greutate mare, asociată cu chirurgia bariatrică (9).

SCOP

Obiectivul principal al acestui studiu a fost să evalueze relația dintre diabetul zaharat tip 2 (DZ2) și tiroidita Hashimoto (TH), având în vedere că în literatura de specialitate a fost descrisă doar o legătură între diabetul zaharat tip 1 și tiroidita autoimună, legătură descrisă printr-un mecanism autoimun.

Obiectivul secundar a fost să evaluăm dacă există o corelație între caracteristicile DZ2 și TH și dacă componenta metabolică poate fi un factor de asociere.

MATERIALE ȘI METODĂ

Am creat un studiu observațional retrospectiv folosind pacienții din clinica „Sanamed Hospital”, cu sediul în București, în care am inclus un număr de 150 pacienți pe parcursul anilor 2016-2017. Pacienții au fost împărțiți în trei grupuri: 50 de pacienți aveau doar DZ2, 50 de pacienți aveau doar TH și 50 de pacienți aveau și DZ2 și TH (grupuri denumite lotul 1, lotul 2 și lotul 3). Pentru a demonstra prezența sau absența DZ2 s-au folosit criteriile de diagnostic ADA (American Diabetes Association), și anume: un diagnostic pozitiv de DZ este atunci când $HbA1c \geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) sau o valoare a glucozei à jeun este ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l); pentru TH s-au măsurat anticorpii TPO și o valoare peste 8 UI/l a fost considerată pozitivă, indicând prezența tiroiditei autoimune. Determinările de la-

borator au fost făcute din sânge venos prin metoda HPLC (HLG723GB), în cazul HbA1c cu valori normale de referință 4,5-6,0%; pentru glicemie, s-a folosit ser prin metoda spectrometriei (Lab 600), cu valori de referință normale între 75 și 115 mg/dl; iar pentru ATPO s-a folosit ser prin metoda MiniVidas, cu valori normale de referință < 8 UI/ml.

Alți parametri biologici evaluați la toți pacienții au fost TSH și Free T4, aceștia au fost evaluați din ser după metoda MiniVidas și au avut ca valori normale de referință intervalul 9,0-21,80/pmol/l pentru Free T4 și 0,25-5/uUI/ml pentru TSH.

Pacienții au fost evaluați și din punct de vedere clinic; a fost căutată prezența sau absența următoarelor afecțiuni: obezitatea, dislipidemia, hipertensiunea arterială, boala cardiacă ischemică, sindromul metabolic, steatoza hepatică și preexistența unei patologii tiroidiene, fiecare fiind definită conform criteriilor internaționale de diagnostic.

REZULTATE

Studiul de față a inclus trei loturi de participanți, fiecare format din 50 de pacienți. Primul lot include pacienți diagnosticați cu DZ. Media de vârstă a pacienților este de 61,5 ani, având vârste cuprinse între 38 (minimum) și 77 (maximum), cu o abatere standard de 9,21.

În cadrul lotului 1, sexul participanților este distribuit aproape egal, cu 24 de pacienți de sex masculin (48%) și 26 pacienți sex feminin (52%).

Cel de-al doilea lot include pacienți diagnosticați cu TH. Media de vârstă a pacienților este de 53,6 ani, având vârste cuprinse între 16 (minimum) și 87 (maximum), cu o abatere standard de 17,1.

Sexul participanților din lotul 2 este distribuit predominant feminin, cu 2 pacienți de sex masculin (4%) și 48 pacienți de sex feminin (96%).

Cel de-al treilea lot include pacienți diagnosticați atât cu DZ, cât și TH. Media de vârstă a pacienților este de 59,1 ani, având vârste cuprinse între 39 (minimum) și 81 (maximum), cu o abatere standard de 6,64.

Sexul participanților din lotul 3 este distribuit predominant feminin, cu 2 pacienți de sex masculin (4%) și 48 pacienți de sex feminin (96%).

Principalele observații ale studiului au fost următoarele: prevalența obezității a fost mai mare la pacienții care aveau DZ2 ($p < 0,001$) decât la pacienții din lotul cu TH ($p < 0,001$), dar era prezentă în ambele grupuri și a fost în concordanță cu datele găsite în relație cu rolul insulinoresistenței atât la DZ2, cât și la TH, așa cum se prezintă în Figura 1.

Dislipidemia a fost mai des întâlnită la pacienții cu TH (59%) decât la pacienții cu DZ2 (36%) după cum se poate vede în Figura 2. Dislipidemia s-a mai corelat și cu steatoza hepatică ($r = 0,34$, $p < 0,001$). Boala cardiacă ischemică (BCI) a fost și ea mai frecventă la pacienții din grupul cu TH ($p < 0,001$) decât la pacienții din grupul cu DZ2 ($p < 0,001$). BCI s-a corelat și cu valoarea anticorpilor TPO ($r = -0,25$, $p < 0,01$); în lotul de pacienți care aveau atât DZ2, cât și TH, valoarea HbA1c s-a corelat cu preexistența unor patologii tiroidiene ($p < 0,001$).

Parametrii valorici sunt descriși în Tabelul 1.

TABELUL 1. Parametrii studiați în toate grupurile

	Minimum	Maximum	Medie	Deviație standard
IMC (kg/m ²)	20,20	49,30	32,25	6,65
HbA1c (%)	5,58	11,40	7,31	1,37
Glicemie (mg/dl)	96,00	226,00	155,76	40,10
TSH (uUI/ml)	0,07	14,94	2,93	2,73
Free T4 (pmol/l)	1,00	25,10	14,13	4,62
ATPO (IU/l)	5,80	1.362,94	245,14	284,03

IMC – Indice de masă corporală; HbA1c – Hemoglobină glicozilată; Glicemie (măsurată à jeun);

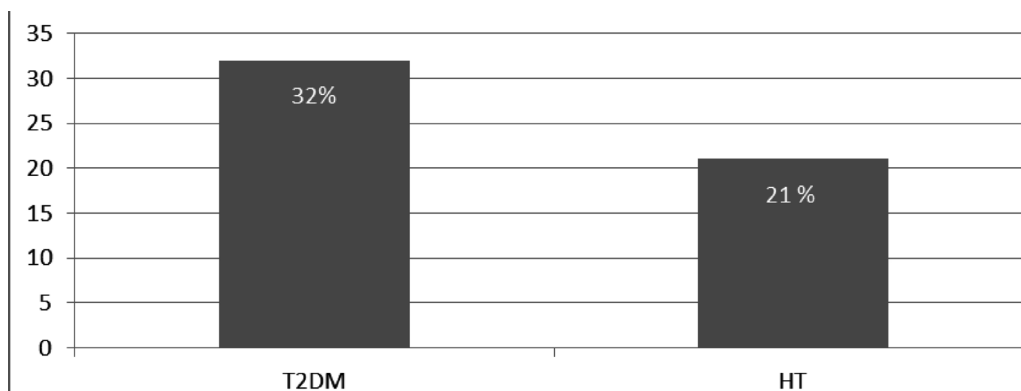


FIGURA 1. Prevalența obezității

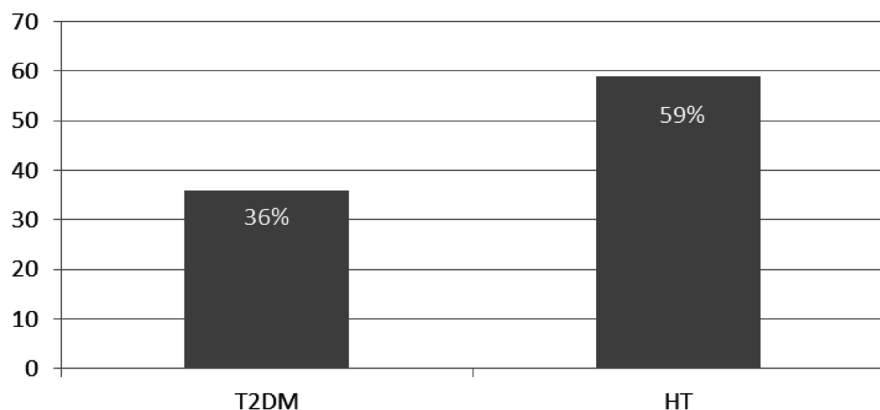


FIGURA 2. Prevalența dislipidemiei

DISCUȚII

În cercetarea noastră, am observat că obezitatea se corelează cu DZ2, apariția acesteia fiind mai mare decât în cazul pacienților cu TH: 32% față de 21%. În literatura de specialitate, în cadrul studiului elaborat de Papazinfropoulou et al., s-a arătat că pacienții cu disfuncție tiroidiană au un indice de masă corporală (IMC) mai mare decât cei fără (10). Astfel am făcut o corelație cu insulinorezistența la cele două categorii de pacienți, cei cu DZ2 și cei cu TH, dar și la cei ce aveau ambele patologii. Rezistența la insulină în mușchi și ficat este o trăsătură caracteristică a T2DM. O homeostază a glucozei nedeteriorate și răspunsul secretar al insulinei intacte și sensibilitatea neperturbată a țesuturilor la insulină sunt esențiale pentru menținerea nivelurilor normale de glucoză din sânge (11-14). Rezistența la insulină și funcția celulelor β sunt corelate invers cu hormonul de stimulare a tiroidei, care poate fi explicat prin efectele insulino-antagoniste ale hormonilor tiroidieni și o creștere a TSH. TSH seric mai mare corespunde, de obicei, hormonilor tiroidieni mai mici prin mecanismul de feedback negativ. Pe măsură ce TSH crește, hormonii tiroidieni scad, iar efectele antagoniste ale insulinei sunt slăbite. Aceste observații demonstrează că dezechilibrul de insulină este strâns asociat cu disfuncția tiroidiană și cu fenomenul mediat prin disfuncția celulelor β (15). Hipertiroidismul a fost asociat cu rezistența la insulină, care a fost asociată cu creșterea turnoverului de glucoză, creșterea absorbției intestinale a glucozei, creșterea concentrației de glucoză hepatică, creșterea concentrațiilor de acid gras liber, creșterea concentrației plasmatică a insulinei postprandiale și a nivelului proinsulinei și creșterea transportului glucozei periferice însoțite de glucoză utilizare (16,17). Pacienții cu T2DM cu

disfuncție tiroidiană s-au dovedit a fi mai susceptibili la cetoză (18) și ketogeneză (19). Rezistența la insulină s-a dovedit a fi asociată cu hipotiroidismul subclinic, care, la rândul său, este asociat cu afectarea echilibrului lipidic și a riscului de apariție a sindromului metabolic (20,21,22).

În studiul nostru am găsit rezultate care ne sugerează o asociere între DZ2 și TH, la fel ca în studiul condus de Radaideh et al. în Iordania, în care au evaluat prevalența bolilor tiroidiene și a autoimunității la pacienții cu DZ2. Ei au constatat că 5,9% dintre pacienții care au DZ2 au fost în trecut diagnosticați cu patologie tiroidiană; per total, 12,5% dintre pacienții cu DZ2 au și o patologie tiroidiană asociată, iar nivelul ATPO a fost pozitiv la 8,3% dintre pacienții cu DZ2 (10). Într-un alt studiu, condus de Ravishankar et al., nivelul ATPO a fost, de asemenea, crescut, fiind pozitiv la 29,4% dintre pacienții cu DZ2 (23).

Rezultatele studiului nostru au arătat că, în grupul cu TH, prevalența BCI a fost mai mare (49%) cu o valoare semnificativ statistică, $p < 0,001$, prevalență mai mare decât în grupul cu DZ2 (38%). Această patologie s-a corelat puternic și cu prezența steatozei hepatice ($p < 0,01$) și valoarea ATPO ($p < 0,01$), în lotul combinat ce aveau și DZ2 și TH. Am suspionat o posibilă legătură între toate acestea și mecanismul insulinorezistenței.

Altă caracteristică similară cu literatura de specialitate și cu studiul Ravishankar et al. este și rezultatul studiului nostru legat de dislipidemie, care a fost mai frecvent întâlnită în grupul cu TH (59%) versus (36%) în grupul cu DZ2. În studiul mai sus menționat, se constatare că pacienții cu patologii tiroidiene asociate au avut valori mai ridicate ale colesterolului, HDL-colesterolului, LDL-colesterolului și ale trigliceridelor (23).

CONCLUZII

După ce am evaluat toți parametrii, am ajuns la concluzia că există o puternică asociere între diabetul zaharat tip 2 și tiroidita autoimună Hashimoto.

Per total, rezultatele studiului nostru au fost în acord cu rezultatele menționate în literatura de spe-

cialitate. Acesta a fost unul dintre primele studii desfășurate în România pe această temă și deschide drumul către alte cercetări care pot analiza multe alte aspecte ale acestei asocieri, cum ar fi compo- nenta autoimună, neevaluată în studiul de față.

BIBLIOGRAFIE

- Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003; pp 1721-1728.
- Hagopian WA, Lernmark A, Rewers MJ et al. TEDDY – Association of environmental markers with childhood type 1 diabetes mellitus revealed by a long questionnaire on early life exposures and lifestyle in a case-control study. *Ann NY Acad Sci* 2006; pp 320-326.
- R Buzzetti, M Spoletini, S Zampetti, G Campagna, L Marandola, F Panimolle, F Dotta, C Tiberti – for the NIRAD Study Group (NIRAD 8). Tyrosine Phosphatase-Related Islet Antigen 2(256–760) Autoantibodies, the Only Marker of Islet Autoimmunity That Increases by Increasing the Degree of BMI in Obese Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015 Mar; 38(3): 513-520.
- Brooks-Worrell BM, Boyko EJ, Palmer JP. Impact of islet autoimmunity on the progressive β -cell functional decline in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2014; pp 3286-3293.
- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*, 1994; pp 961-969.
- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; pp 481-486.
- Van der Ziji NJ, Goossens GH, Moors CCM et al. Ectopic fat storage in the pancreas, liver and abdominal fat depots: Impact on β -cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):459-467.
- Henry RR, Wallace P, Olefsky JM. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycaemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*, 1986 Sep;35(9):990-998.
- Araneta MR, Kanaya AM, Hsu WC et al. Optimum BMI cut points to screen asian americans for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2015 May;38(5):814-820.
- EKPE, Ekpe Lawson. Correlation between Diabetes Mellitus and Thyroid Dysfunction: Genetic Basis and Literature Review. *Advances in Bioscience & Clinical Medicine*, 2016 Vol.04 No. 02.
- DeFronzo RA, Gunnarsson R, Björkman O, Olsson M, Wahren J. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1985 Jul;76(1):149-155.
- DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004 Jul;88(4):787-835.
- Mari A, Wahren J, DeFronzo RA, Ferrannini E. Glucose absorption and production following oral glucose: Comparison of compartmental and arteriovenous-difference methods. *Metabolism*, 1994 Nov; 43(11):1419-1425.
- Mandarino L, Bonadonna R, McGuinness O, Wasserman D. Regulation of muscle glucose in vitro, in Jefferson LS, Cherrington AD, editors Handbook of Physiology Vol. 2. Oxford, UK: Oxford University Press; 2001, pp. 803-848.
- Chen G, Wu J, Lin Y et al. Associations between cardiovascular risk, insulin resistance, beta-cell function and thyroid dysfunction: A cross-sectional study in She ethnic minority group of Fujian Province in China. *Eur J Endocrinol*. 2010 Nov;163(5):775-782.
- Brenta G, Celi FS, Pisarev M, Schnitman M, Sinay I, Arias P. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance. *Thyroid*, 2009 Jun;19(6):665-669.
- Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001; 109 Suppl 2:S225-239.
- Beylot M, Riou JP, Bienvenu F, Mornex R. Increased ketonaemia in hyperthyroidism. Evidence for a beta-adrenergic mechanism. *Diabetologia*. 1980;19(6):505-510.
- Beylot M. Regulation of in vivo ketogenesis: Role of free fatty acids and control by epinephrine, thyroid hormones, insulin and glucagon. *Diabetes Metab*. 1996 Oct;22(5):299-304.
- Rezzonico J, Niepomniszcze H, Rezzonico M, Pusiol E, Alberto M, Brenta G. The association of insulin resistance with subclinical thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2011 Sep;21(9):945-949.
- Peppia M, Betsi G, Dimitriadis G. Lipid Abnormalities and Cardiometabolic Risk in Patients with Overt and Subclinical Thyroid Disease. *Journal of Lipids*. 2011.
- Wang CC, Reusch JE. Diabetes and cardiovascular disease: Changing the focus from glycemic control to improving long-term survival. *Am J Cardiol*. 2012 Nov 6;110(9 Suppl):588-688.
- Ravishankar SN, Champakamalini, Venkatesh, Mohsin. A prospective study of thyroid - dysfunction in patients with Type 2 diabetes in general population. *iMedPub Journals* 5(12), 2013