

Tireopatie e diabete. Raccomandazioni per la pratica clinica



segreteria@aemmedi.it

Parole chiave: Diabete mellito, Tireopatie, Consensus, Disordini endocrini
Key words: Diabetes mellitus, Thyroid disease, Consensus, Endocrine disorders

Il Giornale di AMD, 2014;17:182-188



E. Guastamacchia¹, V. Triggiani¹, A. Agliandolo², A. Aiello³, L. Ianni⁴, M. Maccario⁵, M. Zini⁶, C. Giorda⁷, R. Guglielmi⁸, C. Betterle⁹, R. Attanasio¹⁰, G. Borretta¹¹, E. Papini⁸, R. Castello¹², A. Ceriello¹³

¹ Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università di Bari "A. Moro"; ² SC Diabetologia, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, PO "Villa Scassi" ASL 3, Genova; ³ UOC di Diabetologia, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Cardarelli, Campobasso; ⁴ UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Misericordia e Dolce - ASL4, Prato; ⁵ Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, SCU di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo dell'AS "Città della Salute e della Scienza", Torino; ⁶ Servizio di Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia; ⁷ SC Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino; ⁸ Dipartimento di Malattie Endocrine Metaboliche e Digestive, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM); ⁹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Unità di Endocrinologia, Università di Padova; ¹⁰ Ambulatorio di Endocrinologia, Istituto Galeazzi IRCCS, Milano; ¹¹ SC di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, ASO S. Croce e Carle, Cuneo; ¹² Divisione di Endocrinologia e Metabolismo, Azienda Ospedaliera di Verona; ¹³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Barcelona

Riassunto

Le malattie della tiroide e il diabete mellito, le endocrinopatie di più frequente riscontro nella pratica clinica, sono non raramente associate nello stesso soggetto. Un'alterata funzione tiroidea può influenzare la tolleranza glucidica e peggiorare il controllo metabolico in pazienti con diabete.

La tireotossicosi, d'altra parte, aumenta il rischio di emergenze iperglicemiche, mentre l'ipotiroidismo di rilievo clinico può determinare il peggioramento del compenso glicemico. Le conseguenze dell'associazione tra alterazioni della funzione tiroidea e diabete mellito influenzano sfavorevolmente il rischio cardiovascolare e le complicanze microangiopatiche del diabete. I trattamenti utilizzati sia per la cura del diabete che delle tireopatie possono influenzare reciprocamente tali condizioni. Infine, la prevalenza di gozzo multinodulare, ma non quella del carcinoma tiroideo, appare più elevata nel diabete di tipo 2.

Questo documento intende mettere a fuoco le evidenze disponibili sui problemi clinici legati all'associazione di tireopatie e diabete mellito, allo scopo di formulare suggerimenti utili per la pratica clinica.

Summary

Thyroid disease and diabetes mellitus are the endocrine disorders most frequently found in clinical practice, and are often associated in the same subject. Impaired thyroid function may affect the glucose tolerance and worsen the metabolic control in patients with diabetes.

Thyrotoxicosis, on the other hand, increases the risk of hyperglycemic emergencies, while hypothyroidism can cause clinically relevant worsening of glycemic control. The association between

thyroid disease and diabetes mellitus adversely affects and increases the risk of cardiovascular and microvascular complications of diabetes. The treatments of both diabetes and thyroid disease may influence each other such conditions. Finally, the prevalence of goitre, but not that of the thyroid carcinoma, appears higher in the type 2 diabetes than in non diabetic people.

This document focuses on the available evidence on the clinical problems related to the association of thyroid diseases and diabetes mellitus, in order to formulate suggestions useful for clinical practice.

Perché un documento di consenso su tireopatie e diabete mellito?

Le malattie della tiroide e il diabete mellito sono le endocrinopatie di più frequente riscontro nella pratica clinica e sono spesso associate nello stesso individuo. In alcuni casi è presente un comune substrato genetico/epigenetico, mentre in altri l'associazione deriva dall'aumentata incidenza delle singole entità morbose con l'avanzare dell'età.

La metodologia adottata nell'elaborazione di questo documento per garantire una valutazione ben bilanciata dei dati esistenti in letteratura sull'argomento è stata la GRADE system (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) che classifica le evidenze in quattro livelli di qualità (molto basso, basso, moderato, alto, utilizzando rispettivamente i simboli ⊗○○○, ⊗⊗○○, ⊗⊗⊗○, e ⊗⊗⊗⊗), e le raccomandazioni in due gradi (forte, debole). Quelle che

abbiamo indicato come “raccomandazioni” derivano dalle evidenze più forti; i “suggerimenti” dalle evidenze più deboli⁽¹⁻⁵⁾.

Epidemiologia dell'associazione diabete mellito – tireopatie

La prevalenza dell'ipotiroidismo, manifesto o subclinico, è di circa il 4.6% nella popolazione statunitense di 12 anni o più⁽⁶⁾. Entrambe le condizioni sono significativamente più frequenti nelle donne al di sopra dei 60 anni. Le percentuali per l'ipertiroidismo, manifesto o subclinico, sono rispettivamente 0.3% e circa 1%⁽⁷⁻¹⁰⁾.

In Italia vi sono più di 3.000.000 di diabetici, pari al

5.5% della popolazione generale. Di questi circa 250.000, pari al 7.6%, hanno il diabete di tipo 1 (DMT1)⁽¹¹⁾.

La prevalenza di alterazioni della funzione tiroidea in pazienti con diabete mellito è più alta che nella popolazione generale⁽¹²⁻¹⁵⁾.

In uno studio osservazionale su 1301 diabetici adulti è stata riportata una prevalenza media di alterazione della funzione tiroidea pari al 13.4%, più alta nelle donne con DMT1 (31.4%) e più bassa nei maschi con diabete di tipo 2 (DMT2, 6.9%)⁽¹⁶⁾. Una metanalisi su 10.920 pazienti diabetici ha rivelato una frequenza media di malattia tiroidea dell'11%, senza differenze tra DMT1 e DMT2, ma con prevalenza più alta nelle donne⁽¹⁵⁾.

Le tireopatie autoimmuni (AITD) sono le più frequenti

Tabella 1. Frequenza di AITD in pazienti con DMT1.

| Anno | Autori (bibliografia) | Numero di casi | Età dei pazienti | Pazienti con sola positività degli anticorpi | Ipotiroidismo clinico | Iperitiroidismo clinico | Disfunzione tiroidea subclinica | % totale AITD |
|------|-------------------------------|----------------|---------------------|--|-----------------------|-------------------------|---------------------------------|----------------|
| 1963 | Moore ⁽¹⁹⁾ | 33 | adulti | 15.0% | 3.0% | n.r. | n.r. | 18.0% |
| 1970 | Goldstein ⁽²⁰⁾ | 155 | bambini | 8.0% | n.r. | n.r. | n.r. | n.r. |
| 1970 | Irvine ⁽²¹⁾ | 671 | Tutte le età | 17.5% | n.r. | n.r. | n.r. | n.r. |
| 1973 | Nerup ⁽²²⁾ | 66 | n.r. | 17.0% | n.r. | n.r. | n.r. | n.r. |
| 1980 | Neufeld ⁽²³⁾ | 504 | Bambini | 17.0% | n.r. | n.r. | n.r. | n.r. |
| 1981 | Riley ⁽²⁴⁾ | 771 | bambini | 17.6% | n.r. | n.r. | n.r. | |
| 1982 | Court ⁽²⁵⁾ | 134 | Bambini/adulti | 10.4% | 2.2% | n.r. | n.r. | 12.6% |
| 1982 | Kokkonen ⁽²⁶⁾ | 84 | 12-19 anni | 11.9% | 0.0% | n.r. | n.r. | 11.9% |
| 1984 | Gilani ⁽²⁷⁾ | 58 | 1-18 anni | 12.0% | 3.5% | n.r. | n.r. | 15.5% |
| 1985 | Maclaren ⁽²⁸⁾ | 1456 | Tutte le età | 23.0% | n.r. | n.r. | n.r. | n.r. |
| 1987 | Drell ⁽²⁹⁾ | 3779 | n.r. | 17.9% | n.r. | n.r. | n.r. | n.r. |
| 1990 | Konttinen ⁽³⁰⁾ | 133 | bambini | 24.0% | n.r. | n.r. | n.r. | n.r. |
| 1992 | Landin-Olsson ⁽³¹⁾ | 473 | 15-34 anni | 5.0% | n.r. | n.r. | n.r. | n.r. |
| 1995 | Radetti ⁽³²⁾ | 1419 | bambini | 2.5% | 0.07% | 0.07% | 1.3% | 3.9% |
| 1995 | Perros ⁽¹⁶⁾ | 406 | adulti | n.r. | 10.5% | 4.2% | 8.1% | n.r. |
| 1995 | Abrams ⁽³³⁾ | 157 | 10-39 anni | 17.1% | n.r. | n.r. | n.r. | n.r. |
| 1996 | Jefferson ⁽³⁴⁾ | 974 | bambini | n.r. | 2.2% | 0.2% | n.r. | n.r. |
| 1996 | Lorini ⁽³⁵⁾ | 212 | Bambini/adolescenti | 16.4% | n.r. | 0.4% | n.r. | 16.8% |
| 1997 | Presotto ⁽³⁶⁾ | 1741 | Tutte le età | 11.8% | 0.8% | 1.6% | n.r. | 14.1% |
| 1998 | McCanlies ⁽³⁷⁾ | 265 | bambini | n.r. | 15.1% | 9.3% | 11.5% | n.r. |
| 1998 | Chang ⁽³⁸⁾ | 243 | n.r. | 21.8% | n.r. | n.r. | n.r. | 21,8 |
| 1999 | Hansen ⁽³⁹⁾ | 105 | bambini | 13.3% | 0.9% | n.r. | 1% | 15.2% |
| 1999 | Roldan ⁽⁴⁰⁾ | 204 | <20 anni | n.r. | n.r. | n.r. | n.r. | 17.6% |
| 2000 | Gambelunghè ⁽⁴¹⁾ | 67 | adulti | 12.0% | 6.0% | 1.5% | 4.5% | 24.0% |
| 2000 | Rattarasarn ⁽⁴²⁾ | 50 | Tutte le età | 32.0% | n.r. | n.r. | n.r. | n.r. |
| 2001 | De Block ⁽⁴³⁾ | 399 | Tutte le età | 17.0% | 4.0% | 3.0% | n.r. | 24.0% |
| 2002 | Kordonouri ⁽⁴⁴⁾ | 7097 | Bambini/adolescenti | 21.6% | n.r. | n.r. | n.r. | n.r. |
| 2004 | Barova ⁽⁴⁵⁾ | 210 | Tutte le età | 29.6% | n.r. | n.r. | n.r. | n.r. |
| 2005 | Prazny ⁽⁴⁶⁾ | 51 | adulti | 13.7% | 7.8% | 0 | 2.0% | 22.5% |
| 2005 | Vondra ⁽⁴⁷⁾ | 49 | 18-35 anni | 26.5% | n.r. | n.r. | n.r. | n.r. |
| 2005 | Barker ⁽⁴⁸⁾ | 814 | bambini | 29% | n.r. | n.r. | n.r. | n.r. |
| 2006 | Volzke ⁽⁴⁹⁾ | 224 | adulti | 19.6% | 0.9% | 0.4% | 3.5% | n.r. |
| 2007 | Mantovani ⁽⁵⁰⁾ | 383 | Bambini/adolescenti | 16.7% | n.r. | n.r. | 7.3% | n.r. |
| 2010 | Warncke ⁽⁵¹⁾ | 28.671 | Tutte le età | 19.6% | n.r. | n.r. | n.r. | n.r. |
| | Totale casi | 52.058 | | 2.5-32% | 0-15.1% | 0.07-9.3% | 1-11.5% | 3.9-24% |

n.r.= non riportata

patologie autoimmuni associate al DMT1⁽¹⁷⁾. La tabella 1 riporta la prevalenza di AITD nei pazienti con DMT1.

La frequenza di AITD latente, clinica o potenziale è estremamente variabile (3.9-24%) nei vari studi per le differenze nelle popolazioni studiate in termini di età (bambini, adolescenti, adulti), gruppi etnici, numero di soggetti studiati, determinazione del TSH, metodiche di valutazione degli anticorpi anti-tiroide ed estensione di tale dosaggio anche alla popolazione non diabetica⁽¹⁸⁾.

Nei pazienti con AITD il DMT1 e/o gli anticorpi anti-pancreas sono più frequenti rispetto alla popolazione generale. Infatti, il DMT1 si manifesta nel 3-8% dei pazienti affetti da tiroidite cronica autoimmune e nell'1-5% dei pazienti con malattia di Graves^(12,39,52-54). Inoltre, nei pazienti con AITD senza diabete manifesto si riscontrano frequentemente i marcatori del diabete autoimmune: ICA 1.3-19%^(53,55-60), GADAbs 5.1-11%^(53,61,62), IA2 0.9-4%^(63,64), IAA 3.8-3.9%⁽⁶¹⁾.

Il rischio di sviluppare DMT1 nei pazienti con AITD con positività per gli anticorpi anti-pancreas aumenta con livelli più alti di ICA e storia familiare di DMT1^(65,66) ed è direttamente correlato al numero di marcatori autoimmuni pancreatici positivi⁽⁶⁷⁾. Perciò, i pazienti con AITD dovrebbero essere accuratamente valutati per la possibile coesistenza di DMT1 clinico, latente o potenziale e viceversa.

La frequenza di disfunzione tiroidea nel DMT2 appare uguale a quella descritta nel DMT1, verosimilmente a causa dell'età più avanzata dei pazienti con DMT2^(68,69).

L'ipotiroidismo è la forma più comune di disfunzione tiroidea nei pazienti diabetici, con una prevalenza del 5.7%⁽¹⁶⁾. È stata riportata una prevalenza dell'8.6% nella popolazione diabetica femminile⁽⁶⁹⁾ e del 6% negli adolescenti diabetici⁽⁷⁰⁾.

Lo studio di Díez et al⁽⁷¹⁾, condotto su 2023 soggetti, mostrava un significativo aumento del rischio di ipotiroidismo in pazienti con DMT2 sopra i 65 anni (odds ratio, OR 4.02), con evidenti differenze tra maschi e femmine (OR 4.82 vs 2.60), obesi e non obesi (OR 2.56 vs 3.11), pazienti con e senza auto-anticorpi tiroidei (OR 4.26 vs 2.93). Lo sviluppo di ipotiroidismo sembra direttamente correlato alla tiroidite autoimmune, alla presenza di macroangiopatia e al trattamento con metformina. Questi dati suggeriscono l'opportunità di uno screening per ipotiroidismo in pazienti con DMT2 sopra i 65 anni, specialmente in presenza di macroangiopatia o trattamento con metformina.

L'incidenza dell'ipertiroidismo in corso di diabete è più alta che nella popolazione generale (circa 1%)⁽¹⁶⁾. In pazienti con DMT2 è documentata una prevalenza di ipertiroidismo subclinico neodiagnosticato del 4.3% nelle femmine e del 3.5% nei maschi (il rischio relativo era significativamente aumentato solo per le femmine)⁽⁷²⁾. Rispetto ai pazienti diabetici senza ipertiroidismo, quelli con ipertiroidismo subclinico erano più anziani, avevano una maggiore durata di malattia diabetica, mo-

stravano valori più bassi di glicemia a digiuno, avevano una maggiore prevalenza di gozzo, erano più spesso in dietoterapia. L'analisi multivariata mostra che l'età e la presenza di gozzo sono significativamente correlati con l'ipertiroidismo subclinico nei pazienti con DMT2. In conclusione, l'età avanzata e la presenza di gozzo sono significativamente e indipendentemente correlati con la presenza di ipertiroidismo subclinico nella popolazione diabetica.

La presenza di DMT2 non predice l'incidenza di disfunzione tiroidea nella popolazione diabetica anziana⁽⁷³⁾ e non sembrerebbe esservi relazione tra presenza di tireopatia e parametri clinici correlati alla malattia diabetica, quali durata della malattia, grado di compenso glicemico, presenza di complicanze⁽⁷⁴⁾.

Implicazioni cliniche dell'associazione disfunzione tiroidea - diabete mellito

Genetica: le sindromi poliendocrine autoimmuni

Il DMT1 e l'AITD, entrambe malattie mediate da cellule T organo-specifiche, si manifestano non raramente nello stesso individuo e in membri della stessa famiglia^(75,76), a suggerire una suscettibilità genetica in comune. La prevalenza di tiroidite autoimmune e/o di anticorpi anti-tiroide nei soggetti con DMT1 può raggiungere il 48% rispetto a 3-10% della popolazione generale. L'incidenza di tiroidite post-partum in pazienti con DMT1 è tre volte quella osservata nella popolazione generale⁽⁷⁷⁾. Gli auto-anticorpi (TPOAb e TgAb) sono più frequenti in pazienti con DMT1 e nei loro familiari di primo grado⁽⁷⁸⁾ e la loro presenza sembra predire un rischio più elevato di disfunzione tiroidea⁽⁷⁹⁻⁸²⁾.

La coesistenza di DMT1 e AITD nello stesso paziente è una variante della sindrome polighiandolare autoimmune (APS) di tipo 3 (variante APS-3A).

Per l'influenza di fattori epigenetici, il rischio di AITD in una famiglia con padre con DMT1 aumenta del 6%, contro un 3% nel caso che a esserne affetta sia la madre. Nonostante la forte associazione genetica, la conoscenza sulla possibilità di trasmettere la suscettibilità genetica per DMT1 e AITD è ancora incompleta⁽¹⁴⁾.

L'effettuazione di uno studio multi-generazionale di associazione su tutto il genoma su 88 famiglie con diabete e tireopatia ha dimostrato che *HLA-II*, *CTLA-4*, *FOXP3* e *PTPN22* sono i maggiori geni implicati nella suscettibilità congiunta a DMT1 e AITD⁽⁸³⁾. Sono stati proposti numerosi altri loci in relazione alla potenziale suscettibilità genetica^(14,84).

Più di un terzo dei pazienti con DMT1 sviluppa APS. Oltre a presentare AITD (tiroidite di Hashimoto o malattia di Graves) nel 15-30% dei casi, essi possono manifestare gastrite autoimmune e/o anemia perniziosa (5-10%), celiachia (4-9%), vitiligine (2-10%) o morbo di Addison (0.5%)⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾.

Nella pratica clinica alla diagnosi di DMT1 è utile uno screening sierologico. Secondo l'American Diabetes Association (ADA)⁽⁸⁸⁾ e la Canadian Diabetes Association⁽⁸⁹⁾ questo dovrebbe includere TSH, TPOAb e TgAb. Nei casi con TSH alterato e/o con anticorpi anti-tiroide positivi, si dovrebbe procedere con ecografia della tiroide. ADA specifica che il dosaggio di TSH andrebbe praticato dopo aver ottenuto un soddisfacente compenso glicemico.

Il follow-up a lungo termine dovrebbe comprendere controlli periodici della funzione tiroidea con dosaggio di TSH e TPOAb. Tali esami andrebbero ripetuti ogni 1-2 anni se i TPOAb sono inizialmente negativi e più frequentemente (ogni 6 mesi) in caso di TPOAb positivi o se compaiono sintomi disfunzionali tiroidei, gozzo o rallentamento della velocità di crescita nei bambini^(85,88,89).

In caso di associazione DMT1-AITD, dovrebbe essere consigliato uno studio genetico del paziente e uno screening sierologico dei parenti di primo grado nel contesto di una possibile APS, tenendo conto dei relativi costi e della disponibilità di centri qualificati.

Le correlazioni genetiche sono meno ben caratterizzate nel DMT2. Dati recenti sul polimorfismo Thr92Ala del gene che codifica la deiodinasi di tipo 2 (DIO2) suggeriscono che l'omozigosi per questo polimorfismo si associ a un aumento del rischio di DMT2⁽⁹⁰⁾. Questi dati sono sostenuti da una metanalisi in circa 11.000 individui e indicano un possibile ruolo della tri-iodotironina (T3) nel modulare la sensibilità insulinica⁽¹⁵⁾.

Indicazioni per la pratica clinica

1. Nel DMT1, così come nel Diabete Autoimmune Latente dell'Adulto (LADA), **raccomandiamo** al momento della diagnosi iniziale di eseguire uno screening sierologico che comprenda TSH, TPOAb e TgAb, (quest'ultimo test soprattutto nei bambini con TPOAb negativi). **Suggeriamo** che il successivo follow-up includa un monitoraggio annuale della funzione tiroidea con la determinazione del TSH, se TPOAb e/o TgAb sono positivi in presenza di eutiroidismo; in pazienti con anticorpi anti-tiroide negativi il TSH potrebbe essere rivalutato ogni 2-3 anni.
- 2) Nel paziente con DMT1, sia in presenza che in assenza di AITD, dovrebbe essere ricercata la presenza di gastrite autoimmune (anticorpi anti-mucosa gastrica, emocromo e gastrinemia) e di celiachia (anticorpi anti-transglutaminasi della classe IgA e IgG).

Iper-tiroidismo e diabete

Nei pazienti diabetici con tireotossicosi è ben documentato un aumentato rischio di iperglicemia grave, a volte complicata da chetoacidosi (DKA), quando confron-

tati con diabetici eutiroidi^(15,91). Eventi chiave sono: aumentata produzione epatica di glucosio, aumentato assorbimento glucidico intestinale, minore emivita dell'insulina legata a maggiore velocità di degradazione della stessa e immissione in circolo di precursori insulinici biologicamente inattivi come la pro-insulina⁽⁹²⁾. L'ipertiroidismo è associato con aumento dell'insulino-resistenza⁽⁹³⁻⁹⁵⁾. Nel DMT2 i livelli sierici di insulina aumentano dopo la comparsa di tireotossicosi. Questa alterazione è prontamente corretta dal ripristino della normale funzione tiroidea⁽⁹⁶⁾.

L'iperglicemia di nuovo riscontro in un soggetto ipertiroideo deve essere, pertanto, rivalutata dopo la correzione della disfunzione tiroidea⁽⁹⁷⁾. L'ipertiroidismo peggiora considerevolmente il compenso metabolico nel diabetico e può essere un fattore precipitante verso la DKA. Nei diabetici che presentano DKA senza cause evidenti, occorre indagare la funzione tiroidea nel sospetto di tireotossicosi come evento precipitante⁽⁹⁸⁻⁹⁹⁾. La diagnosi di diabete può non essere subito riconosciuta nei pazienti con tireotossicosi e, d'altro canto, i sintomi della tireotossicosi possono essere mascherati dal quadro clinico dello scompenso glicometabolico. In corso di DKA il dosaggio degli ormoni tiroidei può fornire risultati inaffidabili e si può realizzare un quadro di sindrome da bassa T3⁽¹⁰⁰⁾.

È stata osservata una maggiore prevalenza di orbitopatia di Graves (GO) in soggetti con DMT1, per la comune base autoimmune delle due patologie e per il potenziale ruolo della microangiopatia diabetica. Nei pazienti con GO associata a DM (rispetto ai pazienti con sola GO), la prevalenza di neuropatia ottica distiroidea è maggiore e la prognosi è peggiore per la maggiore vulnerabilità del nervo ottico nei confronti della pressione endo-orbitaria⁽⁵⁴⁾.

Nei pazienti affetti da DMT2, infine, la coesistenza di ipertiroidismo potrebbe aumentare il rischio cardiovascolare (CV) già elevato in questi soggetti⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾.

Indicazioni per la pratica clinica

1. **Suggeriamo** la valutazione della funzionalità tiroidea in corso di chetoacidosi al fine di escludere un ipertiroidismo misconosciuto. Il profilo ormonale deve essere interpretato con cautela in relazione alla frequente coesistenza della sindrome da bassa T3.
2. **Suggeriamo** un adeguamento della terapia in pazienti con diabete dopo la comparsa di ipertiroidismo.
3. **Suggeriamo** di considerare i diabetici ipertiroidei come un gruppo a rischio più elevato per eventi CV, soprattutto se anziani o con precedenti CV o con fibrillazione atriale.
4. **Raccomandiamo** di rivalutare l'iperglicemia di nuovo riscontro nei soggetti ipertiroidei dopo normalizzazione della funzione tiroidea.

Ipotiroidismo e diabete

In corso di **ipotiroidismo clinico** si determina una condizione di insulino-resistenza, dovuta a una minore capacità di traslocazione insulino-mediata del GLUT-4⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾. Il deficit di ormoni tiroidei sembra determinare una ridotta espressione dei trasportatori di glucosio sodio-dipendenti dell'orletto a spazzola intestinale, che potrebbe ridurre la capacità di assorbimento glucidico⁽¹⁰⁷⁾. Inoltre, l'ipotiroidismo si associa a una riduzione della produzione epatica di glucosio⁽¹⁰⁷⁾. Pertanto, la minore capacità di metabolizzare il glucosio in periferia è bilanciata da una ridotta produzione epatica di glucosio e da un minore assorbimento intestinale di carboidrati.

Nel diabete mellito in terapia ipoglicemizzante, lo sviluppo di uno stato ipotiroideo può esporre ad aumentato rischio di ipoglicemia per la ridotta produzione endogena di glucosio^(12,70).

In caso di riscontro di insulino-resistenza, ridotta tolleranza glucidica (IGT) o franco diabete, è consigliabile una valutazione della funzionalità tiroidea: in caso di ipotiroidismo, la valutazione glico-metabolica andrebbe ripetuta dopo il ripristino dell'eutiroidismo⁽¹⁰⁵⁾.

Il DMT2 scarsamente controllato è frequentemente associato ad alterazioni transitorie della funzione tiroidea: i livelli di TSH nel range dell'ipotiroidismo subclinico si normalizzano col miglioramento del compenso glico-metabolico⁽¹⁰⁴⁾. Inoltre, la presenza del diabete sembra costituire un fattore che limita l'efficacia del trattamento con L-tiroxina nell'ipotiroidismo^(12,70,104).

L'ipotiroidismo manifesto, a causa dei possibili effetti su dislipidemia, ipertensione e insulino-resistenza, può accentuare il rischio CV associato al diabete⁽¹⁰⁸⁾. Nei soggetti a elevato rischio CV, come i soggetti con DMT2, ove il target di colesterolo-LDL e non HDL risulta stringente (rispettivamente < 100 mg/dL e < 130 mg/dL), il trattamento sostitutivo con L-tiroxina normalizza solo parzialmente il profilo lipidico, rendendo necessaria una terapia di combinazione per ottenere un'ulteriore riduzione del 10-20% del colesterolo LDL⁽¹⁰⁹⁾. Il rischio di miopia da statine è maggiore quando il soggetto non è ancora eutiroidico^(110,111). È consigliabile comunque utilizzare un più basso dosaggio di statina in combinazione con altre terapie ipolipemizzanti^(108,111-118).

Per quanto concerne l'**ipotiroidismo subclinico**, nei soggetti con diabete non è stata rilevata una maggiore progressione verso l'ipotiroidismo manifesto rispetto alla popolazione generale⁽¹⁵⁾. In caso di positività dei TPOAb, il monitoraggio del TSH dovrebbe essere effettuato ogni 6-12 mesi^(9,69,119).

Pur non essendovi al momento chiare evidenze circa l'influenza dell'ipotiroidismo subclinico sul controllo metabolico^(70,120) e sul rischio CV nel diabete^(9,69,108,112,121), potrebbe essere presa in considerazione l'opportunità di una cauta terapia sostitutiva^(122,123).

L'ipotiroidismo, sia subclinico che manifesto, sembra essere un fattore di rischio aggiuntivo per l'insorgenza di nefro- e retinopatia diabetica, ma non vi è chiara evidenza che la terapia sostitutiva con L-tiroxina possa ridurre il rischio e/o la progressione delle complicanze diabetiche microangiopatiche negli ipotiroidici⁽¹²⁴⁻¹³⁰⁾.

Indicazioni per la pratica clinica

1. In caso di ripetuti episodi ipoglicemici, particolarmente nel DMT1, **suggeriamo** di escludere la presenza di ipotiroidismo mediante determinazione del TSH sierico.
2. In pazienti con dislipidemia, **raccomandiamo** di introdurre le statine solo dopo aver eseguito il dosaggio del TSH e corretto l'eventuale ipotiroidismo, per prevenire il rischio di miopia.
3. Nei pazienti diabetici con ipotiroidismo subclinico, **raccomandiamo** di controllare i valori del TSH ogni 6 mesi per la possibile progressione verso l'ipotiroidismo franco e il conseguente peggioramento dell'insulino-resistenza.
4. **Suggeriamo** la correzione dell'ipotiroidismo subclinico nel diabete a partire da valori di TSH di 5-10 mUI/L, specialmente se si associano sintomi, gozzo o desiderio di gravidanza.
5. **Suggeriamo** la determinazione del TSH nei soggetti con insulino-resistenza, IGT o franco diabete.

Associazione tra diabete e alterazioni della funzione tiroidea in gravidanza e nel post-partum

Nelle donne gravide con ipotiroidismo subclinico può essere presente un modesto aumento del rischio di diabete mellito gestazionale (GDM) rispetto alle donne gravide eutiroidiche⁽¹³¹⁾.

La prevalenza di disfunzione tiroidea nelle diabetiche è tre volte più elevata rispetto alla popolazione femminile generale durante la gravidanza, in particolare nel primo trimestre e nel primo anno post-partum⁽⁷⁷⁾. Fino al 25% delle donne con DMT1 può presentare una disfunzione tiroidea post-partum (PPTD)⁽¹³²⁾, da attribuirsi al rebound autoimmune del post-partum in una pre-esistente tiroidite di Hashimoto misconosciuta.

Le donne affette da DMT1 mostrano una più frequente positività per i TPOAb durante la gravidanza rispetto alle non diabetiche⁽¹³²⁻¹³⁴⁾. Il riscontro di TSH elevato associato ad AITD nella fase precoce della gravidanza, inoltre, è correlato a un aumentato rischio di GDM^(66,135).

Nel post-partum, nelle donne con DMT1 TPOAb positive è indicata una sorveglianza della funzione tiroidea, con dosaggio del TSH dopo 3, 6 e 12 mesi dal parto⁽¹³⁶⁾.

Indicazioni per la pratica clinica

1. **Raccomandiamo** il dosaggio di TSH e Ab anti-tiroidei nelle donne con DMT1 che inizino o che abbiano intenzione di iniziare una gravidanza. Ricordiamo che nel I trimestre di gravidanza il TSH deve essere mantenuto nel range 0.2-2.5 mUI/L.
2. Quando il TSH è più alto rispetto ai valori ritenuti normali per il primo trimestre di gravidanza, **suggeriamo** di effettuare lo screening per diabete gestazionale.
3. Nella gravida diabetica con normale TSH e positività dei TPOAb **suggeriamo** di dosare i livelli di TSH dopo 3, 6 e 12 mesi dal parto.

Peculiarità dell'associazione disfunzione tiroidea e DMT1 in età pediatrica

L'AITD, in particolare la tiroidite di Hashimoto, è la più comune patologia autoimmune nei bambini e adolescenti con DMT1^(24,32,35,39,40,85,137). La maggior parte dei pazienti al momento della diagnosi è asintomatica e solo in pochi soggetti si manifesta un'alterata funzione tiroidea (franca o subclinica), ipotiroidismo nell'80% e ipertiroidismo nel 20%⁽⁷⁰⁾. L'AITD sembra correlata con l'insorgenza del DMT1 in età pre-puberale e le manifestazioni cliniche sono più severe rispetto ai diabetici senza AITD. Questi dati sottolineano l'importanza di uno screening per l'AITD nella popolazione con DMT1, ponendo particolare attenzione all'età pre-puberale⁽¹²⁰⁾.

L'ipotiroidismo subclinico è associato con un incrementato rischio di episodi ipoglicemici sintomatici. La correzione dell'ipotiroidismo migliora il controllo metabolico, riducendo gli episodi ipoglicemici⁽⁷⁰⁾.

Sono scarsi i dati riguardanti l'associazione tra malattia di Graves e DMT1 nell'infanzia e nell'adolescenza^(24,32,35,40,39,137).

Indicazioni per la pratica clinica

1. **Suggeriamo** lo screening per la patologia tiroidea autoimmune (TSH, TPOAb, TgAb, seguito da eventuale ecografia tiroidea) nella popolazione pediatrica con DMT1.
2. **Raccomandiamo** di non eseguire una periodica valutazione dei TRAb nei bambini con DMT1.

Gozzo, noduli e carcinoma della tiroide nei diabetici

È stata riportata un'aumentata prevalenza di gozzo multinodulare nel DMT2^(138,139), tuttavia il rischio di carcinoma tiroideo non è aumentato nei soggetti diabetici⁽¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾.

Indicazioni per la pratica clinica

1. **Suggeriamo** di non eseguire di routine lo screening ecografico della tiroide alla diagnosi di DMT2.
2. **Raccomandiamo** che l'inquadramento della patologia nodulare tiroidea non si discosti nel diabetico da quanto previsto per la popolazione generale.

Terapia del diabete e funzione tiroidea

Alcuni farmaci utilizzati nel trattamento del diabete possono influenzare la funzione tiroidea. Le disfunzioni tiroidee, d'altro canto, possono a loro volta avere effetti sulla terapia del diabete.

Metformina

È il farmaco di prima scelta nel trattamento del DMT2, in assenza di controindicazioni⁽¹⁴³⁾.

È stata segnalata una correlazione fra trattamento con metformina e insorgenza di ipotiroidismo in pazienti con DMT2 eutiroidei. I pazienti in terapia con metformina mostravano valori di TSH significativamente più elevati rispetto ai soggetti non trattati con tale farmaco, ma, all'analisi di regressione multipla, la terapia con metformina non appariva più come variabile significativa, quando venivano incluse variabili come BMI, iperlipidemia e macroangiopatia diabetica⁽⁷¹⁾.

Dopo alcuni mesi dall'inizio del trattamento con metformina nei diabetici con ipotiroidismo primitivo, è stata segnalata una lenta riduzione dei livelli plasmatici di TSH, non associata ad alterazioni delle concentrazioni plasmatiche di FT4 ed FT3. Tale effetto, che appariva reversibile con la sospensione della metformina, non si rilevava nei soggetti eutiroidei⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁷⁾. Pertanto, anche se il reale impatto della metformina resta da stabilire, i livelli di TSH dovrebbero essere monitorati nei 12 mesi successivi all'inizio della terapia con metformina nei pazienti ipotiroidei. È stato riportato che le dimensioni del carcinoma tiroideo sono più piccole nei diabetici trattati con metformina, suggerendo un possibile effetto inibitorio sulla crescita tumorale da parte di tale farmaco⁽¹⁴⁸⁾.

Sulfaniluree (SU)

Sono stati segnalati effetti anti-tiroidei e "gozzigeni", attribuiti a una riduzione di captazione dello iodio da parte delle SU di prima generazione (carbutamide, clorpropamide e tolbutamide), mentre dopo 4 mesi di trattamento con gliclazide si è evidenziato un aumento di volume della ghiandola con ridotta captazione dello iodio⁽¹⁴⁹⁻¹⁵⁴⁾. Tali dati, tuttavia, non costituiscono al momento una controindicazione all'uso delle SU nei pazienti con patologia nodulare tiroidea.

Glitazoni

In pazienti affetti da DMT2 e GO è stata descritta un'esacerbazione di quest'ultima in seguito al trattamento con glitazoni, apparentemente non associata a modificazioni dello stato funzionale tiroideo⁽¹⁵⁵⁾. L'effetto edemigeno dei glitazoni, tuttavia, non sembra essere responsabile del peggioramento della GO. Infatti, l'interruzione del trattamento con pioglitazone non determina una rapida remissione dell'orbitopatia. In colture di tessuto adiposo orbitario, dopo trattamento con pioglitazone, si ha un incremento da 2 a 8 volte della differenziazione dei preadipociti. È opportuno, pertanto, utilizzare con cautela i glitazoni nei diabetici con GO in fase attiva⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁸⁾. Il rosiglitazone può ridurre il rischio di carcinoma della tiroide in pazienti con DMT2⁽¹⁵⁹⁾.

Incretino-mimetici

Studi preclinici su modelli animali hanno evidenziato un'associazione fra il trattamento con exenatide o liraglutide e la comparsa di anomalie delle cellule C della tiroide, con progressiva iperplasia e sviluppo di adenomi. Le lesioni erano precedute da un aumento dei livelli di calcitonina plasmatica. Negli studi clinici sull'uomo non sono state evidenziate significative modificazioni della calcitonina nei trattati rispetto ai controlli. L'assenza di tale evento nell'uomo è attribuibile alla maggiore sensibilità e densità dei recettori per il GLP1 nelle cellule C del topo e all'alto dosaggio utilizzato nei modelli animali. La liraglutide è comunque sconsigliata in pazienti con storia personale o familiare di carcinoma midollare della tiroide o di neoplasia endocrina multipla tipo 2 (MEN-2)⁽¹⁶⁰⁻¹⁶⁴⁾.

Insulina

La terapia insulinica non sembra determinare alterazioni dirette della funzione tiroidea.

Nei diabetici insulino-trattati che presentino una tireotossicosi si verifica un aumento del fabbisogno insulinico e può essere pertanto richiesto un incremento della posologia dell'insulina^(12,165). Nei diabetici insulino-trattati in cui insorga ipotiroidismo, si può verificare una riduzione del fabbisogno insulinico in conseguenza del minor assorbimento di glucosio a livello intestinale e della ridotta produzione epatica di glucosio. È necessaria, pertanto, una riduzione della dose di insulina somministrata, per prevenire il rischio di ipoglicemie e la posologia deve essere modulata in rapporto alla correzione dell'ipotiroidismo^(12,70,165).

Terapia delle tireopatie e diabete

La levo-tiroxina, quando somministrata in eccesso, determinando una condizione di tireotossicosi iatrogena,

può influenzare negativamente il metabolismo glucidico.

Non sembra che i farmaci anti-tiroidei determinino effetti sensibili sul compenso glicemico, a parte gli effetti derivanti da un eventuale ipotiroidismo iatrogeno da sovradosaggio.

L'uso di β -bloccanti nella tireotossicosi può influire negativamente sulla capacità del paziente di avvertire le ipoglicemie^(166,167).

I corticosteroidi utilizzati nella terapia della GO, o nella prevenzione della sua esacerbazione conseguente a terapia radiometabolica, possono determinare scompenso glicemico nel diabetico o l'insorgenza di una forma iatrogena di diabete.

Indicazioni per la pratica clinica

1. **Raccomandiamo** di rivalutare il profilo tiroideo a 6-12 mesi dall'inizio del trattamento con metformina nei soggetti diabetici affetti da ipotiroidismo primitivo trattato con L-tiroxina.
2. Nei pazienti in trattamento con sulfaniluree non vi sono evidenze sufficienti per suggerire o meno la valutazione periodica di TSH, FT4 ed ecografia tiroidea.
3. **Raccomandiamo** di non somministrare pioglitazone ai diabetici affetti da orbitopatia di Graves.
4. **Raccomandiamo** di tenere in attenta considerazione gli effetti negativi sul controllo metabolico che potrebbero derivare dalla necessità di ricorrere a terapia corticosteroidea in caso di insorgenza/esacerbazione dell'orbitopatia.
5. **Raccomandiamo** di non somministrare analoghi del GLP1 a soggetti con anamnesi personale o familiare di carcinoma midollare tiroideo o MEN-2.
6. **Raccomandiamo** di rivalutare la posologia della terapia insulinica nei pazienti con ipotiroidismo, considerato l'aumentato rischio di ipoglicemia.
7. **Raccomandiamo** nel diabetico in trattamento con β -bloccanti per tireotossicosi di usare speciali precauzioni per prevenire l'aumentato rischio di ipoglicemia non avvertita.

BIBLIOGRAFIA

Si rimanda al sito AMD per le referenze bibliografiche, pubblicate con l'intero documento scaricabile nella sezione Linee-guida e Raccomandazioni http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2014/DOCUMENTO%20CONSENSO%20AME_AMD%20TIREOPATIE%20DIABETE%20DEFINITIVO.pdf.