

TIREOPATIE E RISCHIO DI DIABETE DI TIPO 2

INTRODUZIONE

L'eccesso di ormoni tiroidei può interferire con secrezione, azione e *clearance* dell'insulina, e con produzione, captazione e *clearance* del glucosio, determinando iperglicemia (1). L'ipotiroidismo, al contrario, induce insulino-resistenza (2).

Numerosi studi suggeriscono una correlazione tra disordini tiroidei e rischio di diabete di tipo 2 (DM2). La correzione dell'ipotiroidismo clinico e subclinico determina riduzione della secrezione di insulina glucosio-indotta (3), mentre donne con ipotiroidismo subclinico hanno maggiore incidenza di diabete gestazionale (4). Uno studio di coorte (5), su una popolazione taiwanese di pazienti adulti valutata dal 2010 al 2012, aveva rilevato una maggiore frequenza di DM2 in soggetti con patologia tiroidea (n = 18224), sia iper- che ipotiroidici, rispetto ai controlli (n = 72896), in particolare entro un anno dalla diagnosi.

LO STUDIO

Uno studio di coorte israeliano ha valutato la **relazione tra alterazioni tiroidee in adolescenza e rischio di DM2 nella prima età adulta** (8).

Sono stati analizzati i dati di **1.382.560 adolescenti** (età media 17.3 anni) sottoposti a visita medica un anno prima del servizio militare obbligatorio fra il 1988 e il 2007 (dati ottenuti dalla *Israel Defence Force*), non affetti da diabete o disglucemia. Di questi, **6152** soggetti sono risultati **affetti da patologia tiroidea** (sospetto alla visita confermato da esami ematochimici successivi) e sono stati seguiti fino a dicembre 2016, con **follow-up medio di 18.5 anni** (max 45 anni di età) (dati ottenuti dall'*Israel National Diabetes Register*, INDR). Inoltre, solo un sottogruppo di questi pazienti (n = 1821) è stato caratterizzato negli anni 1988-1997 in base al disordine tiroideo specifico: 881 (48%) affetti da gozzo eutiroideo, 752 (41%) con ipotiroidismo, 188 (10%) con ipertiroidismo. Dopo il 1997 tutti i disordini tiroidei sono stati raggruppati in un codice unico.

End-point dello studio era l'incidenza di DM2 documentata da INDR, con un *follow-up* fino alla diagnosi di diabete, alla morte o al 31 dicembre 2016.

Variabili controllate erano BMI, livello intellettuale, stato socio-economico.

Risultati

La diagnosi di DM2 è stata effettuata nell'1.12% degli adolescenti con tireopatia vs lo 0.77% degli adolescenti senza tireopatia. Dopo aggiustamento per sesso, anno di nascita, BMI e variabili socio-demografiche, **l'hazard ratio per DM2 fra i soggetti con tireopatia è 2.3** (IC 95% 1.8-2.9). L'aumento del rischio è stato dimostrato in entrambi i sessi, in presenza o assenza di obesità.

La **diagnosi di DM2** è stata rilevata in età **più precoce** rispetto a quella dei soggetti senza tireopatia (32.8 ± 6.2 vs 35.3 ± 5.5 anni, $P < 0.001$).

Nel sottogruppo di soggetti caratterizzati in base alla patologia tiroidea, l'aumento del rischio si è rivelato associato a differenti alterazioni: il DM2 è stato diagnosticato in 15 pazienti affetti da gozzo eutiroideo (1.7%), in 16 ipotiroidici (2.2%) e in 4 ipertiroidici (2.2%), vs l'1.4% dei pazienti non affetti da tireopatia. L'associazione era evidente prima dei 30 anni di età e, anche se nello studio non sono disponibili dati sugli anticorpi anti-β-cellule, persisteva anche dopo esclusione dall'analisi dei pazienti diabetici in trattamento insulinico.

Conclusioni

La comparsa di **tireopatia nell'adolescenza** costituisce un **fattore di rischio per l'insorgenza precoce di DM2**, indipendentemente da BMI e fattori socio-economici.



Maria Laura De Feo (mldefeo@alice.it) & Commissione Endocrinologia dell'Adolescenza e della Transizione

Piernicola Garofalo (Coordinatore) (piernicolagarofalo@alice.it)

Roberto Castello, Gaetana Cerbone, Palma Dicorato, Elena Galazzi, Rossella Gaudino, Rosa Maria Paragliola, Maurizio Poggi, Grazia Maria Ubertini

COMMENTO

Si tratta del primo studio di popolazione che ha analizzato adolescenti dei due sessi, di tutta la nazione israeliana, seguiti fino ai 45 anni, con correzioni per BMI e fattori socio-economici. Gli altri studi pubblicati avevano incluso solo soggetti adulti, in un ampio *range* di età, seguiti per periodi molto inferiori. In Israele la carenza di iodio è rara, pertanto la maggior parte dei pazienti ipotiroidici è verosimilmente affetta da tiroidite autoimmune.

In questo lavoro è presente una significativa correlazione anche nei soggetti affetti da gozzo nodulare eutiroideo; l'interpretazione degli autori è che il gozzo rappresenta la principale manifestazione della tiroidite di Hashimoto nei bambini e negli adolescenti e la prevalenza di gozzo e ipotiroidismo nella popolazione studiata è simile, così come la frequenza di DM2, per cui le alterazioni della funzione tiroidea comparirebbero in tempi successivi.

Un **limite** del lavoro è l'assenza di esami di *screening* della funzione tiroidea nel disegno dello studio: i pazienti inseriti sono quelli con diagnosi di patologia tiroidea confermata biochimicamente sulla base di un sospetto clinico alla visita medica, per cui è possibile una sotto-stima dei soggetti con alterazioni subcliniche.

Un possibile *bias* è costituito dalla possibilità che i pazienti con distiroidismo abbiano controlli medici più frequenti rispetto a quelli non sintomatici, e quindi maggiore probabilità di diagnosi di diabete.

Nella coorte studiata è stata rilevata una bassa prevalenza di ipertiroidismo, pertanto i dati ottenuti risultano sotto-stimati e sono necessari ulteriori studi per confermare l'esistenza di correlazione con l'insorgenza di DM2.

La **rilevanza** di questo lavoro è legata alla raccolta sistematica di dati medici e socio-demografici di una intera popolazione, che includono il controllo sullo stato di salute e l'obesità all'inizio dello studio, e l'associazione di due *database* nazionali.

Dai dati ottenuti si evidenzia l'importanza della diagnosi di patologia tiroidea nell'infanzia e adolescenza e la necessità di intervenire precocemente per prevenire e/o ritardare la comparsa di DM2.

BIBLIOGRAFIA

1. Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr Pract* [2009, 15: 254-62](#).
2. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 4930-7](#).
3. Handisurya A, Pacini G, Tura A, et al. Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH). *Clin Endocrinol (Oxf)* [2008, 69: 963-9](#).
4. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, et al. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* [2012, 119: 983-8](#).
5. Chen RH, Chen HY, Man KM, et al. Thyroid diseases increased the risk of type 2 diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore)* [2019, 98: e15631](#).
6. Bardugo A, Derazne E, Zucker I, et al. Adolescent thyroid disorders and risk for type 2 diabetes in young adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: e3426-35](#).