

Cukorbetegség és pajzsmirigybetegek*

Reismann Péter dr. ■ Somogyi Anikó dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Mind a diabetes mellitus, mind a pajzsmirigy-rendellenességek a gyakori betegségek közé tartoznak. A cukorbetegség között a pajzsmirigy-rendellenességek két-háromszor gyakrabban fordulnak elő a nem cukorbeteg populációhoz képest. A legfontosabb befolyásoló tényezők az életkor, a női nem és az autoimmun eredetű diabetes mellitus. Tanulmányok szerint a cukorbetegség pajzsmirigy-rendellenességei csak az esetek felében kerülnek időben felismerésre. A közlemény röviden összefoglalja az autoimmun diabetes és thyreoiditis összefüggését, az 1-es típusú cukorbeteg terheseket érintő pajzsmirigy-működési rendellenességek kockázatát. Az összefoglaló érinti a túlsúlyosság és a pajzsmirigy-összefüggését, valamint a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére törzskönyvezett glükagonszerű peptid-1-analóg hatását a pajzsmirigy C-sejtjeire. Orv. Hetil., 2011, 152, 516–519.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, thyreoiditis, hypothyreosis, hyperthyreosis

Diabetes and thyroid disorders

Both diabetes mellitus and thyroid disorders are common diseases. According to epidemiologic studies the prevalence of specific thyroid disorders in diabetic subjects is two times higher. Risk factors are age, female gender and autoimmune diabetes mellitus. However, thyroid disorders are diagnosed only half of the cases in diabetic population. The review briefly summarizes the association of autoimmune diabetes mellitus and thyreoiditis, the risk of thyroid disorders in type 1 diabetic pregnant women. Furthermore, the influence of obesity in the risk on thyroid cancer and the effect of glucagon-like peptide 1 analogue on thyroid medullary C-cells are discussed. Orv. Hetil., 2011, 152, 516–519.

Keywords: diabetes mellitus, thyreoiditis, hypothyreosis, hyperthyreosis

(Beérkezett: 2011. január 23.; elfogadva: 2011. február 9.)

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Epidemiológiai adatok világítottak rá arra, hogy a cukorbetegség között a pajzsmirigy-rendellenességek majdnem kétszer olyan gyakran (10–15%) fordulnak elő, mint a nem cukorbetegség között (6–8%) [1, 2]. Nem cukorbeteg-specifikus kockázati tényező pajzsmirigy-rendellenességre az életkor és a női nem. Pajzsmirigy-rendellenesség kialakulására fokozza a kockázatot az autoimmun eredetű diabetes mellitus. A cukorbetegség között legnagyobb kockázatnak kitett alcsoportnak az 1-es típusú, felnőtt női populációt tekinthetjük, míg a legalacsonyabb kockázati csoport a felnőtt, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő férfiak. A nagy kockázati csoportban a leggyakoribb pajzsmirigy-rendellenesség a krónikus

autoimmun, lymphocytás thyreoiditis (Hashimoto-thyreoiditis). Irodalmi adatok arra utalnak, hogy cukorbetegség pajzsmirigy-rendellenességeit csak az esetek felében ismeri fel a kezelőorvos [3].

A cukorbetegség hatása a pajzsmirigyműködésre

A cukorbetegség befolyásolja a pajzsmirigy szabályozási mechanizmusait és a hormonmetabolizmust. A leggyakoribb eltérés cukorbetegségben a kissé alacsonyabb trijód-tironin- (T3-) szint normális tirotropin (thyreo-

*Az összefoglaló előadás formájában elhangzott „A diabetes mellitus és társbetegségek” szakmai továbbképzésen 2010. október 5-én.

ideastimuláló hormon: TSH) és tiroxin mellett (T₄), valamint a mérsékeltebb TSH-emelkedés TRH adására. Diabeteses ketoacidosis és más súlyos betegség során ezek az eltérések kifejezettebbek, ilyenkor gyakran észlelhető „alacsony T₃-szindróma” vagy más néven „euthyreoid sick szindróma”. Ebben az esetben a szervezetet érő, a homeosztázist jelentősen befolyásoló nem pajzsmirigy-eredetű hatás miatt nagyobb mértékben keletkezik inaktív, reverz trijód-tironin (rT₃), mint aktív T₃. A szénhidrátháztartás rendeződését követően csak több nap múltán tér vissza a normális tartományba az aktív pajzsmirigyhormon szintje. Nemcsak a szénhidrátháztartás akut felborulása, de a tartósan rossz szénhidrát-anyagcsere is befolyásolja a pajzsmirigyhormonok metabolizmusát. Fordított korrelációt találtak a T₃-szint és a hemogloblin A_{1c}-érték között 1-es típusú cukorbetegségben [4, 5].

A pajzsmirigyhormonok hatása – a dejodináz enzim aktivitása – a szénhidrát-metabolizmusra

A T₄-T₃ konverziót a különböző dejodináz- (D) altípusok katalizálják. A dejodinázaktivitás befolyásolja az intracelluláris pajzsmirigyhormon-háztartást. A 2-es típusú dejodinázt (D₂) több szövetben, sejttípusban azonosították, mint az agyban, az agyalapi mirigyben, a barna zsírszövetben, a szív-, valamint a harántcsíkt izomban. Az alacsony D₂-aktivitás mérsékeltebb inzulinérzékenységgel társul. Ennek hátterében az áll, hogy a glükóztranszporter-4 (GLUT-4) gén promotere előtt egy *T3-response element* található, amely így szabályozza a GLUT-4 átíródását. Alacsonyabb intracelluláris T₃ mellett a GLUT-4-átíródás is mérsékeltebb, így a cukor inzulin által mediált sejtbe jutása csökken. A GLUT-4 gén mellett a májban a glükoneogenezisért felelős gének promotere előtt is található *T3-response element*. Az aktuális pajzsmirigyhormon-ellátottság, a dejodinázaktivitás szabályozószereppel bír mind a sejtek cukorfelvételében, mind a máj glükoneogenezisében. Nemrég a D₂ génen található egyszeri nukleotidpolimorfizmusról (A/G, Thr92Ala) mutatták ki, hogy jelenléte magasabb inzulinrezisztenciával (HOMA) kapcsolt 2-es típusú cukorbetegségben [6, 7].

Autoimmun folyamatok

Autoimmun eredetű endokrin megbetegedések együttes előfordulása esetén felvetődik az autoimmun poliendokrin szindróma lehetősége. Ma 3 típust különítenek el. Cukorbetegség és pajzsmirigy-rendellenesség együttes előfordulása a 2-es és 3-as típusban fordul elő. A 2-es típusra jellemző az Addison-kór mellett autoimmun thyreoiditis és/vagy 1-es típusú diabetes mellitus kialakulása, míg a 3-as típusra a primer mellékvese-elégtelenség nem jellemző, itt az autoimmun thyreoiditis együtt

jelentkezik 1-es típusú diabetes mellitusszal. A fenti endokrin eltérések mellett más autoimmun betegségek is előfordulhatnak, mint a vitiligo, anaemia perniciosa, coeliakia stb. Az 1-es típusú cukorbetegség és az autoimmun thyreoiditisek (Hashimoto-thyreoiditis) közös előfordulásának genetikai alapjai intenzív kutatás tárgya. Számos humán leukocita-antigén (HLA) és nem HLA-génen talált genetikai eltérést azonosítottak, amelyek közös tényezőként, predispozícióként szerepelhetnek a fenti betegségek kialakulásában [3].

Pajzsmirigy-autoantitestek (aTPO: thyreoides peroxidázellenes antitest, aTGI: tireoglobulin-ellenes antitest) gyakrabban fordulnak elő 1-es típusú női cukorbeteg populációban. Az autoantitestek előfordulása mind az életkor előrehaladtával, mind a cukorbetegség időtartamával arányosan növekszik. Több vizsgálat eredménye szerint átlagosan 21–29%-ban található pajzsmirigyellenes antitest 1-es típusú cukorbeteg populációban. A legnagyobb kockázatú csoportban, a felnőtt női 1-es típusú cukorbetegségben ez az arány akár 65–68%-os is lehet. Lengyel munkacsoport vizsgálata szerint az aTPO és az aTGI együttes előfordulása 5 éven belül hypothyreosis kialakulását jelzi 1-es típusú cukorbeteg populációban [8, 9, 10, 11]. Ugyanakkor 2-es típusú cukorbetegségben nem gyakoribb a pajzsmirigy-autoantitestek előfordulása [6]. Az autoantitestek mellett a pajzsmirigy-ultrahangon észlelt thyreoiditisre jellegzetes echószerkezet is nagy prediktív értékkel rendelkezik, ezért egyes szakértők az ultrahangvizsgálat elvégzését is javasolják nagy kockázatú betegek esetén [12].

Autoimmun diabetes mellitus és autoimmun thyreoiditis együttes előfordulása esetén a glutamát-dekarboxiláz-ellenes autoantitest hosszabb ideig perzisztál, mint a normális pajzsmirigyműködéssel rendelkező 1-es típusú cukorbetegségben [8]. Egyes vizsgálatok szerint az autoimmun thyreoiditis mellett az endogén inzulin-elválasztás hamarabb eltűnik 1-es típusú cukorbetegségben [6]. Ugyanakkor úgy tűnik, hogy az autoimmun thyreoiditis nem befolyásolja a diabeteses késői szövődményeinek fellépését [13].

Kévs adat áll rendelkezésre a másik gyakori autoimmun thyreoiditis, a Graves-Basedow-kór és a diabetes mellitus kapcsolatáról. Egy holland vizsgálat azt mutatta ki, hogy cukorbetegség és Graves-Basedow-kór mellett kialakuló endokrin orbitopathia együttes előfordulása esetén a nervus opticus neuropathia gyakrabban fordul elő [14].

Terhesség és thyreoiditis

Terhes 1-es típusú cukorbetegnél a post partum thyreoiditis előfordulása háromszor-négyszer gyakoribb a normális terhésekhez képest. A gesztációs és 2-es típusú cukorbeteg között ilyenfajta összefüggés nem ismert. Ha a terhesség első trimeszterében már detektálható aTPO, akkor 35–50% esélye van arra, hogy a szülést követően post partum thyreoiditis (PT) alakul ki. Az aTPO-pozitivitás nemcsak PT-re hajlamosít, hanem növeli a ve-

télés, a koraszülés kockázatát. Az autoantitest-pozitív 1-es típusú cukorbeteg terheseknél a terhesség alatt nagyobb inzulinszükségletet és labilisabb szénhidrát-anyagcserét mutatott ki egy prospektív vizsgálat [15, 16, 17]. Ennek alapján javasolt az 1-es típusú cukorbeteg nőt családtervezés esetén pajzsmirigy-rendellenességre aktívan szűrni. Ismert, hogy a terhesség trimesztereiben változik a TSH normálértéke, miszerint az első trimeszterben a TSH normális felső határa 2,5 mU/l, míg a második és harmadik trimeszterben 3–3,5 mU/l. A nemzetközi társaságok ajánlása szerint terhesség esetén már a szubklinikus hypothyreosis is kezelendő. Pajzsmirigyautoantitest-pozitív, euthyreosisos terheseknél rendszeres TSH-szűrést kell végezni a terhesség, majd a post partum időszak alatt is, hogy a működészavart időben felismerhessük és kezelhessük [18].

Hypothyreosis és diabetes mellitus

Az alacsony pajzsmirigyhormonszint a szénhidrátháztartás majdnem minden szintjét befolyásolja a bélműködéstől, a tápanyag-felszívódástól kezdve, az inzulin-elválasztáson, a sejtekbe történő glükózbeáramlason át, a hypoglykaemia esetén fontos ellenregulációs hormonok elválasztásáig bezárólag. A csökkent T3-szint miatt a T3 szabályozása alatt levő gének átíródása csökken, így a GLUT-4 és a máj glükoneogenezis enzimjeinek transzkripciója alacsonyabb. Az alacsony GLUT-4-expresszió miatt inzulinrezisztencia alakul ki hypothyreosisban. A csökkent inzulinelválasztás, a csökkent cukorfelvétel és mérsékelt glükoneogenezis miatt a szénhidrát-anyagcsere labilissá válik, a hypoglykaemia gyakoribb lesz. Különösen fontos, hogy hypothyreosisban az idegrostok működése is lassul, következképp a reakcióidő megnő, a gondolkodás, cselekvés tompábbá válik. Ehhez társuló hypoglykaemia a munkahelyen, otthon, a közlekedésben a balesetveszélyt növeli [3].

Szubklinikai hypothyreosis áll fent, ha a TSH a normális tartomány felett van, míg a perifériás hormonszintek a normális tartományon belül találhatók. Szubklinikai hypothyreosis járhat tünetekkel és panaszokkal. Mind ez ideig kevés jól felépített, nagy esetszámú vizsgálat történt szubklinikai hypothyreosisban kapcsolatban, így a nemzetközi társaságok limitált adatok alapján tudják csak megfogalmazni erre vonatkozó javaslatukat. Még kevesebb adat áll rendelkezésre cukorbeteg populációval kapcsolatban. Szubklinikai hypothyreosis a lipidszintek emelkedésével járhat. Cukorbetegségben, amikor az atherosclerosis folyamata amúgy is felgyorsult, a magas lipidszintek negatívan befolyásolhatják a beteg szív-ér rendszeri kockázatát. Egy közelmúltban közzét metaanalízis szerint a szubklinikai hypothyreosis szív-ér rendszeri kockázata életkorfüggő. Míg 65 év alatt kialakuló szubklinikai hypothyreosis a cardiovascularis kockázatot növeli, addig a 65 év feletti korcsoportban protektív tényezőnek bizonyult [19].

Általánosságban ajánlható, hogy enyhe TSH-emelkedés nem kezelendő (kivéve terhesség), 10 mU/L feletti TSH esetén a hormonpótlás indítása szükséges. Az 5–10 mU/L közötti TSH esetén egyéni mérlegelés javasolt. Bizonyos esetekben, mint strúma, aTPO-pozitivitás, depresszió, gyermekkor, menstruációs rendellenesség, infertilitás fennállása esetén a kezelés javasolható [20].

Hyperthyreosis és diabetes

A hyperthyreosis előfordulása messze elmarad a hypothyreosis előfordulási gyakoriságától cukorbetegekben. Ugyanakkor az átlagnépességhez képest valamelyest gyakoribb a hyperthyreosis a cukorbetegek között. A cukorbetegek között itt is a női nem jelent fokozott kockázatot [3]. A thyreotoxicosis, függetlenül a kialakulás okától, mindig rontja a szénhidrátháztartást. Hyperthyreosis során felgyorsul a metabolizmus, katabolikus állapot alakul ki, amelynek során megnő a glükoneogenezis-szubsztrát elérhetősége. A máj glükoneogenezis-enzimjei fokozottabb mértékben íródnak át, így együttesen növelik a máj glükóztermelését. Az inzulindegradáció fokozódik. A hyperthyreosis során változó szénhidrátanyagcsere szintén egy inzulinrezisztenciára jellemző állapotot alakít ki. A hyperthyreosisra jellegzetes tünetek megjelenése mellett olykor tüneteiként is kialakulhat pajzsmirigy-túlműködés. Ilyenkor az addigi stabil szénhidrátháztartás felborulása, akár ketoacidosis kialakulása jelezheti a pajzsmirigyműködés-zavart [21, 22].

Pajzsmirigyrák

A 2-es típusú cukorbeteg populáció jelentős része túlsúlyos. A túlsúlyosság számos rosszindulatú megbetegedés kockázatát növeli. A pajzsmirigyrák kialakulásában is kockázati tényező lehet a túlsúlyosság. Metaanalízisek szerint mind férfiaknál, mind nőknél az 5 kg/m² BMI-növekedés jelentősen növeli a pajzsmirigyrák kialakulásának kockázatát [23].

Szintén a 2-es típusú cukorbeteg populációt érinti a kezelésükre engedélyezett glucagon-like peptid-1 (GLP-1) -analóg, a liraglutid pajzsmirigy-C-sejtekre gyakorolt hatása. Állatkísérleti eredmények szerint a hosszú távú liraglutidkezelés pajzsmirigy-C-sejt-hyperplasiával és tumor kialakulásával asszociált. Ennek hátterében az áll, hogy a GLP-1-receptor megtalálható a rágcélók pajzsmirigy-C-sejtjein. A GLP-1-analóg képes a C-sejtek GLP-1-receptorához is kötődni, így kalcitoninexpressziót és C-sejt-hyperplasiát stimulál. Ugyanakkor emlősökben a pajzsmirigy-C-sejtek GLP-1-receptor-expressziója jóval alacsonyabb, és a GLP-1-agonista nem aktiválja a receptort. Eddigi humán vizsgálatok azt mutatták, hogy 20 hónap utánkövetés során a liraglutid kezelt betegekben nem különbözött a kalcitoninszint az egyéb antidiabetikus kezelt betegekhez képest. Mindazonáltal a hosszú távú ha-

tása a liraglutidnak a humán pajzsmirigy-C-sejtekre nem ismert, és további vizsgálatokat igényel [24].

Következtetések

A pajzsmirigybetegek cukorbetegség között gyakoribbak. Különösen nagy kockázatúak az 1-es típusú felnőtt női cukorbetegség. Leggyakrabban autoimmun thyreoiditis alakul ki 1-es típusú cukorbetegségben. Terhességet tervező 1-es típusú cukorbeteg esetén a pajzsmirigy vizsgálata szükséges, mert gyakori a post partum thyreoiditis. Terhesség során már a szubklinikai hypothyreosis is kezelendő. 1-es típusú cukorbetegségben a pajzsmirigyfunkciót rendszeres TSH-ellenőrzéssel szűrni kell. A pajzsmirigyfunkció változása jelentős hatással van a szénhidrátháztartásra. Hypothyreosis esetén a hypoglykaemia kockázata növekszik, míg hyperthyreosis akár ketoacidosis állapotot is provokálhat. A cukorbeteg-gondozás során figyelniünk kell mind a típusos hypo-, illetve hyperthyreosisos tünetekre, valamint, ha nem tudjuk magyarázni a szénhidrátháztartás romlását, TSH meghatározásával érdemes ellenőrizni a pajzsmirigyfunkciót.

Irodalom

- [1] Perros, P., McCrimmon, R. J., Shaw, G. és mtsai: Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients. *Diabet. Med.*, 1995, 12, 622–627.
- [2] Canaris, G. J., Manowitz, N. R., Mayor, G. és mtsai: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, 526–534.
- [3] Vondra, K., Vrbikova, J., Dvorakova, K.: Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus. *Minerva*, 2005, 30, 217–236.
- [4] Kabadi, U. M.: Impaired pituitary thyrotrop function in uncontrolled type II diabetes mellitus: normalization on recovery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59, 521–525.
- [5] MacFarlane, I. A., Sheppard, M. C., Black, E. G. és mtsai: The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in type 1 diabetes: influence of diabetic metabolic control. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1984, 106, 92–96.
- [6] Vondra, K., Vrbikova, J., Bendlova, B. és mtsai: Differences in type I diabetes mellitus in young adults with and without thyroid autoimmunity. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2005, 113, 404–408.
- [7] Canani, L. H., Capp, C., Dora, J. M. és mtsai: The type 2 deiodinase A/G (Thr92Ala) polymorphism is associated with decreased enzyme velocity and increased insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 3472–3478.
- [8] De Block, C. E., De Leeuw, I. H., Vertommen, J. J. és mtsai: The Belgian Diabetes Registry: Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin. Exp. Immunol.*, 2001, 126, 236–241.
- [9] Roldan, M. B., Alonso, M., Barrio, R.: Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr. Metab.*, 1999, 12, 27–31.
- [10] Cardoso, C., Obwovoriole, A. E., Kuku, S. F.: A study of thyroid function and prevalence of thyroid autoantibodies in an African diabetic population. *J. Diabetes Complications*, 1995, 9, 37–41.
- [11] Vondra, K., Vrbikova, J., Sterzl, I. és mtsai: Thyroid autoantibodies and their clinical relevance in young adults with type 1 diabetes during the first 12 yr after diabetes onset. *J. Endocrinol. Invest.*, 2004, 27, 728–732.
- [12] Rubello, D., Gasparoni, P., Rota, G. és mtsai: Functional meaning of scintigraphic and echographic patterns, and of circulating anti-peroxidase antibodies in asymptomatic chronic thyroiditis. *Q. J. Nucl. Med.*, 1996, 40, 359–364.
- [13] De Block, C. E., Van Campenhout, C. M., De Leeuw, I. H. és mtsai: Soluble transferrin receptor level: a new marker of iron deficiency anaemia, a common manifestation of gastric autoimmunity in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23, 1384–1388.
- [14] Kalmann, R., Mouritz, M. P.: Diabetes mellitus: a risk factor in patients with Graves' orbitopathy. *Br. J. Ophthalmol.*, 1999, 83, 463–465.
- [15] Bech, K., Hoier-Madsen, M., Feldt-Rasmussen, U. és mtsai: Thyroid function and autoimmun manifestation in insulin-dependent diabetes mellitus during and after pregnancy. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1991, 124, 534–539.
- [16] Stagnaro-Green, A., Glinner, D.: Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 18, 167–181.
- [17] Bech, K., Hertel, J., Rasmussen, N. G. és mtsai: Effect of maternal thyroid autoantibodies and postpartum thyroiditis on the fetus and neonate. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1991, 125, 146–149.
- [18] Abalovich, M., Amino, M., Barbour, L. A. és mtsai: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrin Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, S1–S47.
- [19] Razvi, S., Shakoor, A., Vanderpump, M. és mtsai: The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93, 2998–3007.
- [20] Fatourechi, V.: Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin. Proc.*, 2009, 84, 65–71.
- [21] Paul, D. T., Mollah, F. H., Alam, M. K. és mtsai: Glycemic status in hyperthyroid subjects. *Mymensingh Med. J.*, 2004, 13, 71–75.
- [22] Sola, M., Morillas, C., Garzon, S. és mtsai: Association between diabetic ketoacidosis and thyrotoxicosis. *Acta Diabetol.*, 2002, 39, 235–237.
- [23] Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M. és mtsai: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 2008, 371, 569–578.
- [24] Bjerre Knudsen, L., Madsen, L. W., Andersen, S. és mtsai: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*, 2010, 151, 1473–1486.

(Reismann Péter dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: reismann@freestart.hu)