

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТ СЪС СУБКЛИНИЧЕН ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ НА ФОНА НА НОВООТКРИТ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И ХИПЕРТОНИЯ

Елена Маринова, Мария Димова, Красимира Ненова, Лилия Стоянова

УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна, Клиника по вътрешни болести,
Медицински университет – Варна

A CLINICAL CASE OF A PATIENT WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND NEWLY DIAGNOSED DIABETES MELLITUS AND ARTERIAL HYPERTENSION

Elena Marinova, Mariya Dimova, Krasimira Nenova, Liliya Stoyanova

Clinic of Internal Medicine, St. Marina University Hospital, Varna,
Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Захарният диабет и хипотиреозидизмът са двете най-често срещани ендокринни нарушения, които при съчетанието си при един и същи пациент биха могли да протекат с по-различен ход, отколкото изолирано. Инсулинът и тиреоидните хормони са тясно свързани в клетъчния метаболизъм и техният ексцес или дефицит взаимно се повлияват. Познаването на връзките между тях е полезно в клиничната практика за скрининга и управлението на тези заболявания. Добре известно е, че хормоналните отклонения при една ендокринна жлеза могат да повлияят функцията и на другите жлези. Така например хипотиреозидизмът и хипертиреозидизмът променят стойностите на кръвната захар и трябва да се имат предвид при интерпретацията на лабораторните резултати. От друга страна наличието на захарен диабет, особено аутоимунната форма, става често причина да се търси асоциирано аутоимунно заболяване като тиреоидит на Хашимото. Представяме клиничен случай на пациентка с хипертонична криза, без известна до този момент артериална хипертония, която става повод да се диагностицират редици други заболявания, като тиреоидна дисфункция и захарен диабет. Представяме подхода при диагнозата, оценката на таргетните увреди и избора на терапия в светлината на последните съвременните ръководства.

Ключови думи: субклиничен хипотиреозидизъм, захарен диабет, артериална хипертония

ABSTRACT

Diabetes mellitus and hypothyroidism are the most common endocrine disorders and when concomitant in the same patient can change the course of each conditions in a rather different way than when running their course on their own. Both hormones - insulin and the thyroid hormone, act on cell metabolism and the excess or insufficient secretion of any of them affects the function of the other. In clinical practice, it is very useful to be familiar with the interaction between these two hormones for better screening and management of the diseases. It is well known that a single hormone dysfunction can change other hormone activity. It is the situation in hyper- or hypothyroidism, both influence blood glucose level and that should be taken into account when biochemistry is analyzed. On the other hand, diagnosing diabetes mellitus, especially the autoimmune form of the disease, directs our attention toward searching for another autoimmune disorder like Hashimoto thyroiditis. Here, we present a clinical case of a female patient with hypertensive crises with unestablished arterial hypertension, in whom additional concomitant disorders – thyroid dysfunction and diabetes mellitus, were diagnosed simultaneously. We discuss the approach to the diagnosis and target organ evaluation, as well as the management of the diseases in the light of the newest guidelines.

Keywords: subclinical hypothyroidism, diabetes mellitus, hypertension

Захарният диабет и хипотиреоидизмът са двете най-често срещани ендокринни нарушения, които при съчетанието си при един и същ пациент биха могли да протекат с по-различен ход, отколкото изолирано. Инсулинът и тиреоидните хормони са тясно свързани в клетъчния метаболизъм и техният ексцес или дефицит засяга функцията на другия. Познаването на връзките между тях е полезно в клиничната практика за скрининга и управлението на тези заболявания. Така например една тиреоидна дисфункция в посока на хипертиреоидизъм или хипотиреоидизъм би повлияла на контрола на съпътстващ захарен диабет. От друга страна, наличието на захарен диабет би насочило клиничното мислене към скрининг за недиагностицирана до този момент тиреоидна патология.

Тиреоидната дисфункция е често ендокринно нарушение с варираща честота. Проучването NHANES III установява честота на хипотиреоидизма сред участниците - 4,6%, а на хипертиреоидизма - 1,3%. Честотата расте с напредване на възрастта, като над 60-годишна възраст достига до 20%. За сравнение честотата на тиреоидната дисфункция при диабетна популация е 13,4% с по-голямо засягане на женския (31,4%), сравнено с мъжкия пол (6,9%).

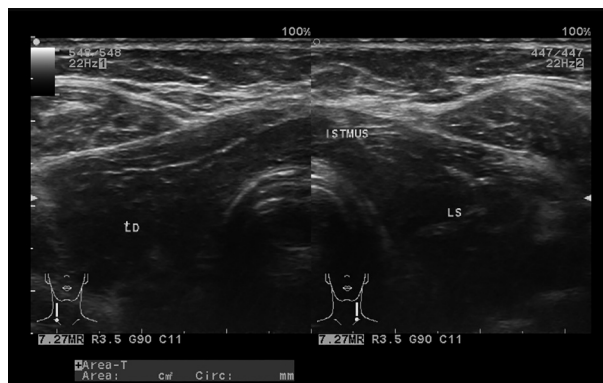
Представяме клиничен случай на пациентка на 62 г., постъпваща по спешност в клиника по вътрешни болести с хипертонична криза и прояви на остра левостранна сърдечна недостатъчност. Пациентката е без установени до този момент заболявания. От обективното състояние впечатление прави нормостеничен хабитус с нормален BMI 24, обиколка на талията 90 см с дискретно изразен двустранен екзофталм. Щитовидната жлеза е с палпираща се плътна консистенция, неболезнена. Белодробната находка включва единични сухи свиркащи хрипове, ритмична сърдечна дейност и е измерено артериално налягане 190/110 при сърдечна честота 100 удара/мин. Пациентката е с рискови фактори тютюнопушене и фамилна обремененост за артериална хипертония и захарен диабет по майчина линия. От проведените лабораторни изследвания - с данни за повишени стойности на общия и LDL-холестерола. Регистрирана е случайна кръвна захар (нямаща връзка с последния прием на храна) в стойности, които насочват диагностичното ни мислене за оценка на риска за въглехидратни нарушения. Използван за тази цел е FINDRISK диабетен рисков калкулатор, резултатите от който показват висок риск за наличен захарен диабет. Същият е потвърден посредством

изследване на гликиран хемоглобин, показващ патологично повишена стойност - 7,45%.

Табл. 1. Изследвания

Параметър	Стойност	Референтни стойности
Hb	157	120-150
Leuc	11,4	4.05-11.84
Урея	5,4	3.2-8.2
Креатинин	71	44-97
ASAT	19,9	0.0-34
ALAT	18	10-49
K	3,6	132-146
Na	140	3,5-5,5
Cl	100	99-109
Глюкоза	8,3	4,1-5,9
Общ холестерол	5,35	2,7-5,18
Триглицериди	1,36	0,10-1,70
HDL	1,07	> 1.3
LDL	3,66	1.1-2.8
Микроалбуминурия	норма	

Поради палпиращата се щитовидна жлеза, дискретния екзофталм и честото съчетание на тиреоидна патология при пациенти със захарен диабет, се проведе хормонален анализ и последващо ехографско изследване на щитовидната жлеза и имунологични изследвания, които еднозначно потвърждават новодиагностициран автоимунен тиреоидит на Хашимото. Хормоналната констелация отговаря на субклиничен хипотиреоидизъм с повишени стойности на TSH при запазени в норма нива на FT3 и FT4. Автоантителата към структурите на щитовидната жлеза (тиреопероксидазата и тиреоглобулин) са сил-



Фиг. 1. Ехографското изследване на щитовидната жлеза показва увеличени размери, неясни граници, силно хипоехогенна структура на паренхимата, единични фиброзни септи

но позитивни: anti-TPO >1000 (норма под 34) и anti-TG > 3000; TSH- 12,3 (0,4-4,0); FT3 – 3.55; FT4 – 12,5.

НАЗНАЧЕНО ЛЕЧЕНИЕ

По отношение на субклиничния хипотиреоидизъм се започна хормонална терапия с левотироксин с титриране на дозата от изходна 25 мг/дн. до постигане на нормални нива ТСХ. Препоръча се проследяване на нивата на липидния профил след 3 месеца и при липса на нормализиране при коригиран тиреоиден и въглехидратен метаболизъм, обмисляне на статиново лечение. Според последните препоръки на ADA/EASD от 2018 г. за лечение на захарния диабет се запазва мястото на метформин като инициална терапия, заедно с промяна в начина на живот. Стойностите на гликирания хемоглобин от 7,45% предполагат успех на терапията и постигане на таргетна стойност под 6,5% на фона на монотерапия с метформин.

ЕФЕКТИ НА ХИПОТИРЕОИДИЗМА ВЪРХУ ГЛЮКОЗНАТА ХОМЕОСТАЗА

Хипотиреоидизмът води до хипометаболизъм, което намалява нуждата на организма от инсулин. Поради оток на стомашно-чревната лигавица, се наблюдава намалена реабсорбция на глюкоза, постъпваща с приетата храна. От друга страна се намалява глюконеогенезата в черния дроб с намалено освобождаване на глюкоза в циркулацията. Тиреоидните хормони директно контролират секрецията на инсулин от бета-клетките. Хипотиреоидизмът повлиява и бъбречната функция като намалява гломерулната филтрация, водещо до намален бъбречен клирънс на инсулин. Всички тези промени в крайна степен водят до намалена секреция на инсулин, от една страна, а от друга, до повишаване на полуживота му в циркулацията, което, на фона на намалена абсорбция и образуване *de novo* на глюкоза, в крайна сметка повишава риска от настъпване на хипогликемия. Това дава обяснение защо при пациенти със захарен диабет на лечение с инсулин, при които настъпването на хипогликемии няма логично обяснение, това би могло да се дължи на неразпознат хипотиреоидизъм.

ЕФЕКТИ НА ХИПЕРТИРЕОДИЗМА ВЪРХУ ГЛЮКОЗНАТА ХОМЕОСТАЗА

Хипертиреоидизмът води до състояние на хипергликемия поради скъсен полуживот на инсулин в циркулацията, увеличена глюкозна аб-

сорбция в червата. Повишените нива на тиреоидни хормони водят до повишена експресия на GLUT2 рецептора в черния дроб и оттам до повишено освобождаване на глюкоза в циркулацията. Счита се, че при състояние на хипертиреоидизъм настъпва повишено освобождаване на инсулинови прекурсори, които са биологично неактивни и не водят до намаляване на стойностите на кръвната захар.

ЕФЕКТИ НА ЗАХАРНИЯ ДИАБЕТ ВЪРХУ ТИРЕОИДНАТА ФУНКЦИЯ

- При пациенти със захарен диабет се нарушава нощния пик на ТСХ и отговорът към стимулация с тиреоидин хормона, отделен от хипоталамуса.
- При пациенти с неконтролиран захарен диабет се наблюдават ниски нива на Т3 (синдром на ниския Т3), поради нарушена конверсия на Т4 до Т3, което се нормализира с подобряване на гликемичния контрол.
- Инсулиновата резистентност, съпътстваща захарния диабет тип 2, може да доведе до увеличаване на размерите на щитовидната жлеза и до състояние на увеличена склонност към образуване на възли.
- Диабетът повишава риска от загуба на зрение при пациенти с тиреоид-асоцирана офталмопатия (ТАО).

Вторична дислипидемия - добре известна е вторичната дислипидемия, която съпътства хипотиреоидизма и лошо контролирания захарен диабет. При хипотиреоидизма се наблюдават повишени стойности на общия холестерол, LDL и апов, като молекулярните механизми за това са намаленият брой на LDL рецепторите в черния дроб, както и намалената им активност, водещо до намален клирънс на LDL. При декомпенсиран захарен диабет промените в липидния профил са свързани предимно с повишени стойности на триглицеридите и намалени стойности на HDL.

Артериална хипертония - Изхождайки от указанията на Европейското дружество по артериална хипертония и Европейското дружество по кардиология за диагностициране на артериална хипертония (3) (Фиг. 2), при изследваната от нас пациентка поставихме Холтер-АН, записът от който е представен на Фиг. 3.

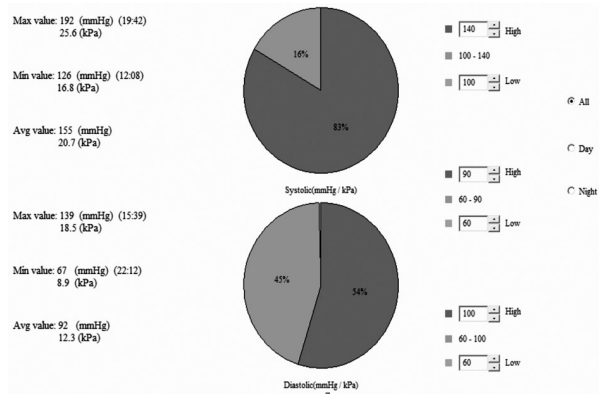
В по-голямата част от денонощието стойностите на артериалното налягане превишават нормалните, не се отбелязва и физиологичният нощен спад с повече от 10%. Дефинирането



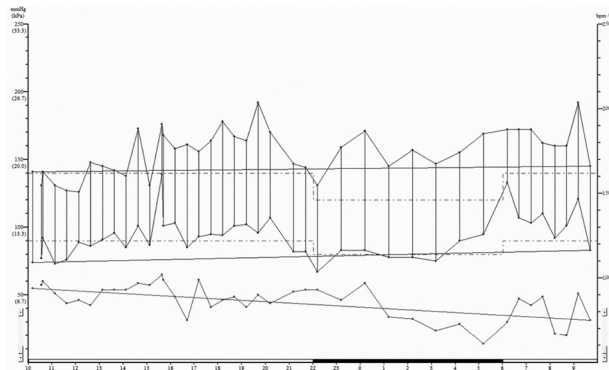
Фиг. 2. Скрининг и диагноза на АХ

на артериалната хипертония е според метода на измерване и за да приемем диагнозата, при Холтер-мониторинг е необходимо средната дневна систолна стойност да е над 130 mmHg и/или диастолна над 80 mmHg.

Начините на измерване на стойностите и съответните приемани за патологично повишени стойности са представени в следната таблица на Фиг. 4. При нашата пациентка средните дневни и нощни стойности са показани на следната графика и са ясно повишени: средната систолна стойност е 155 mmHg, а диастолна - 92 mmHg (Фиг. 5).



Фиг. 5. Средни стойности на АНС и АНД

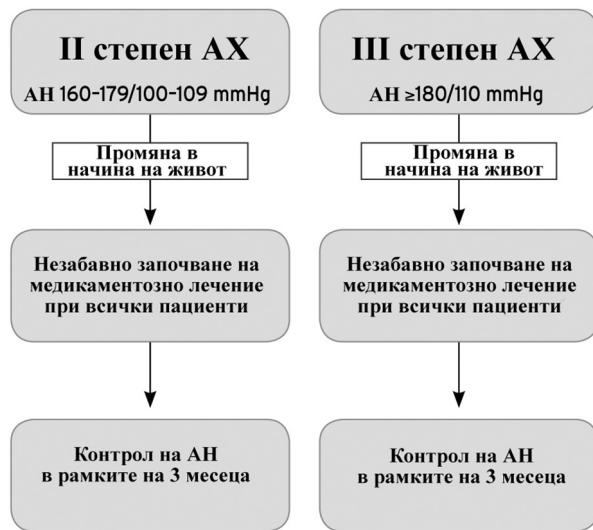


Фиг. 3. Холтер-АН

Категория	Систолно АН (mmHg)		Диастолно АН (mmHg)
АН измерено в кабинет	≥140	и/или	≥90
Холтер-АН			
Средно дневно АН	≥135	и/или	≥85
Средно нощно АН	≥120	и/или	≥70
Средно 24 ч.	≥130	и/или	≥80
Домашно измерване на АН	≥135	и/или	≥85

Фиг. 4. Дефиниция на АН според начина на измерване

Оценихме наличието на органични увреждания, като използвахме следните скринингови тестове: ЕКГ, изследване на урина за МАУ, съотношение албумин/креатинин, изчисляване на креатининов клирънс и фундоскопия. В нашия случай кардиограмата показва синусов ритъм, без наличие на ритъмни и проводни нарушения, но налични волтажни критерии за левокамерна хипертрофия; уринният анализ за МАУ бе отрицателен, клирънсът на креатинина е нормален – 79 мл/мин/1,73, а изследването на очните дъна показва налична вече ангиосклерозис ретине хипертиника II стадий. По-детайлно скриниране за органични увреди се извършва с ехокардиография, ултразвуково изследване на каротидите, за да се установи наличие на плаки и стенози, абдоминална ехоскопия, оценка на артериалната ригидност, измерване на индекса глезен-ръка, оценка на когнитивните функции и образно изследване на мозъчния паренхим, особено при анамнеза за мозъчно-съдова болест. При нас ехокардиографското изследване разкри концентрична левокамерна хипертрофия, увеличена индексирани левокамерна мускулна маса - 97 г/л² и запазена фракция на изтласкване, без значими клапни дисфункции; ехоскопията на корем показва като



Фиг. 6. Стъпки при стартиране на лечение

единствено отклонение от нормата лекостепенна чернодробна стеатоза; стойностите артериалната еластичност са по-високи за съответната възраст.

Следвайки указанията на ръководството за лечение на артериална хипертония (3) (Фиг. 6, 7), започнахме комбинирана терапия с два медикамента: лерканидипин 10 мг и зофеноприл 30 мг/дневно, като резултатът от лечението се преценява на третия месец (Фиг. 6). При пациенти във възрастовата група 18-65 години, с АХ и захарен диабет, прицелната стойност на достигане е под 130 или по-ниско, ако се толерира добре, но не и под 120 mmHg (Фиг. 7).

Възрастова група		
	Арт. хипертония	+ Захарен диабет
18-65 г.	Цел до 130 или по-ниско, ако се толерира Но не <120	Цел до 130 или по-ниско, ако се толерира Но не <120
65-79 г.	Цел до <140 до 130 ако се толерира	Цел до <140 до 130 ако се толерира

Фиг. 7. Целева стойност на АН

Монотерапия се препоръчва при високо нормално артериално налягане, много възрастни или увредени възрастни пациенти. Тройната комбинация не се препоръчва за начално лечение. Комбинацията от медикаменти, които трябва да подберем за стартиране на терапия, зависи от съпътстващите заболявания.

Последните гайдлайни ни дават много точни указания за избор на медикаменти, съобразно придружаващите заболявания:

При ЗД: АСЕи/АРБ + КА или Д (IA)

При КАБ: ББ или КА + АСЕи/АРБ (IA)

При ХБЗ: АСЕи/АРБ + КА или Д (бримков диуретик)

При МСБ: АСЕи/АРБ + КА или Д (IA)

При АА при ПМ: ББ и/или недихидропиридинови КА (IIaB)

При ХСН (потисната/запазена ФИ): АСЕи/АРБ + ББ, Д+ АА

При ХОББ: АСЕи/АРБ + КА, ПАБ: АСЕи/АРБ + КА или Д

Ние предпочетохме комбинацията зофеноприл 30 мг/дневно и лерканидипин 10 мг/дневно, защото съвременното лечение на пациентите с АХ не е единствено понижаване на стойностите на АН, но осигуряване на по-дълъг и по-качествен живот на пациентите чрез предпазване от органни увреждания. Зофеноприл осигурява специфична органна протекция поради мощното антиоксидантно действие, което го отличава от останалите представители на АСЕ инхибиторите и предпазва от развитие на нефропатия при пациенти със захарен диабет. Лерканидипин от своя страна също има нефропротективен и съдопротективен ефект и подобрява ендотелната функция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представяме случай от ежедневната клинична практика, при който поводът за лекарската консултация е хипертонична криза. След клиничен преглед, дискретните отклонения в статуса и лабораторните изследвания насочиха нашето диагностично търсене към провеждането на допълнителни изследвания. Бяха диагностицирани заболявания като артериална хипертония, захарен диабет тип 2, автоимунен тиреоидит на Хашимото със субклиничен хипотиреоидизъм и дислипидемия. Поставянето на горепосочените диагнози за първи път при пациентката изискваше оценка за евентуални таргетни органни увреди. Избраната терапия, съобразена с последните ръководства на кардиологичните и ендокринологични научни дружества, се индивидуализира спрямо конкретния случай, за да се постигне

нужният комплайънс за достигане на терапевтичните таргети.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European Thyroid Journal*. 2013;2(4):215-228. doi:10.1159/000356507.
2. Melanie J. Davies, David A. D'Alessio, Judith Fradkin, Walter N. Kernan, Chantal Mathieu, Geltrude Mingrone, Peter Rossing, Apostolos Tsapas, Deborah J. Wexler, John B. Buse. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* Sep 2018, dci180033; DOI:10.2337/dci18-0033
3. Williams B, Mancia G, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, *European Heart Journal* (2018) 00, 1–98 doi:10.1093/eurheartj/ehy339
4. Chaoxun Wang, The relationship between Type 2 Diabetes mellitus and Related Thyroid Diseases, *Journal of Diabetes Research* Volume 2013, Article ID 390534, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/390534>

Адрес за кореспонденция:
Елена Маринова
Клиника по Вътрешни болести
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
бул. „Хр. Смирненски“ 1
гр. Варна 9010
e-mail: elena.marinova@mu-varna.bg