



# L'ipotiroidismo subclinico nei pazienti diabetici

Flavia Magri<sup>1</sup> · Giulia Bendotti<sup>1</sup> · Luca Chiovato<sup>1</sup>

Accettato: 21 luglio 2020 / Pubblicato online: 11 novembre 2020  
© The Author(s) 2020

## Un'associazione importante

L'ipotiroidismo subclinico (SCH) e il diabete mellito (DM) sono due condizioni cliniche a elevata prevalenza nella popolazione generale e spesso coesistono nello stesso paziente [1].

Recenti studi indicano che i pazienti affetti da DM presentano un rischio di 1,93 volte maggiore di sviluppare SCH rispetto ai soggetti non diabetici [2]. In effetti, la prevalenza di SCH nei pazienti diabetici (10,2%) è significativamente maggiore rispetto a quella della popolazione generale (4–9%) [2].

I principali fattori di rischio associati allo sviluppo di ipotiroidismo nei pazienti diabetici sono l'età, il sesso femminile, l'obesità e la presenza di anticorpi anti-tiroide [1]. Tuttavia, anche un graduale aumento del TSH nel tempo e una parallela diminuzione degli ormoni tiroidei si associano a un significativo rischio di sviluppare DM, indipendentemente da sesso e autoimmunità tiroidea [3].

## Quali le cause

Se il DM tipo 1 e l'ipotiroidismo condividono una predisposizione autoimmune, la relazione fra disfunzioni tiroidee e DM tipo 2 è più complessa e non del tutto chiarita. Studi in modelli animali suggeriscono che l'ipotiroidismo subclinico causi una resistenza all'insulina in adipociti e cellule muscolari scheletriche. Anche nell'uomo, l'ipotiroidismo subclinico si associa a insulino-resistenza e iperglicemia

mediate da alterazioni della secrezione di leptina, della traslocazione di GLUT4 e aumento della gluconeogenesi secondaria a incrementata espressione di fosfoenolpiruvato carbossichinasi.

## I vantaggi di normalizzare la funzione tiroidea

Sebbene l'ipotiroidismo subclinico sia nella maggior parte dei casi asintomatico, nella popolazione diabetica il rischio di progressione dalla forma subclinica a quella conclamata è, soprattutto nelle donne, maggiore rispetto alla popolazione generale. Nel paziente diabetico il ripristino dell'eutiroidismo mediante terapia con L-tiroxina riduce il rischio di sviluppare o peggiorare la dislipidemia e la malattia cardiovascolare aterosclerotica. Può inoltre prevenire l'aggravamento delle complicanze del diabete, sia microangiopatiche, come la nefropatia e la retinopatia, sia macroangiopatiche, come l'arteriopatia periferica [4]. La normalizzazione dei livelli di ormone tiroideo può inoltre migliorare la secrezione insulinica e l'insulino-resistenza. È infine importante ricordare che il rischio di miopia correlata all'uso di statine è maggiore nei pazienti diabetici con ipotiroidismo subclinico.

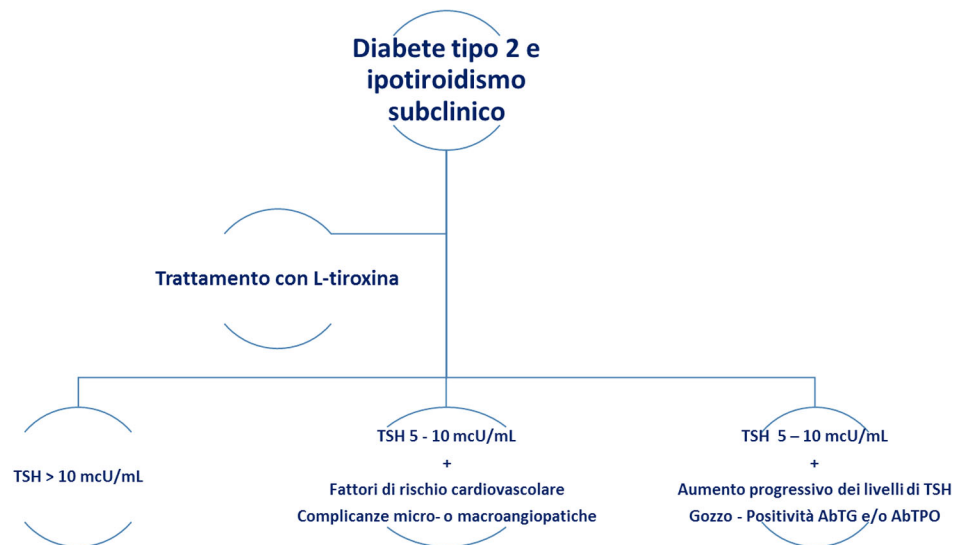
## Uno screening per l'ipotiroidismo?

Nei pazienti con DM di tipo 1 si raccomanda di valutare al momento della diagnosi il profilo ormonale e l'autoimmunità tiroidea. In caso di eutiroidismo, il profilo tiroideo è poi valutato annualmente [1]. Nei pazienti con DM di tipo 2 l'indicazione allo screening della funzione tiroidea è ancora

✉ F. Magri  
flavia.magri@icsmaugeri.it

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, IRCCS ICS Maugeri, Università di Pavia, Pavia, Italia

**Fig. 1** L'algoritmo per il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico nel paziente con diabete mellito tiene conto sia del fattore "tiroide", sia di quello "diabete"



controversa. La European Thyroid Association raccomanda di valutare TSH e FT4 nei pazienti con DM tipo 2 che presentino alterazioni del controllo glicemico non altrimenti spiegabili [5].

### Come normalizzare la funzione tiroidea

Il trattamento dell'ipotiroidismo conclamato o subclinico si basa sulla somministrazione orale di L-tiroxina (LT4), considerata ancora oggi il *gold standard* terapeutico. Il farmaco è disponibile in compresse, capsule soft gel e, più recentemente, come formulazione liquida. Il trattamento con LT4 è raccomandato sia dalla European Thyroid Association che dalla American Thyroid Association quando i livelli di TSH superino i 10 mcU/mL [5, 6]. A differenza dell'ipotiroidismo conclamato, esistono pochi studi prospettici che documentino reali benefici del trattamento sostitutivo nel SCH. Tuttavia, il possibile impatto negativo sull'insulino-resistenza e sulla dislipidemia ne giustificano l'impiego nella popolazione con DM e livelli di TSH meno elevati (Fig. 1). In pratica, il riscontro di un TSH compreso tra 5 e 10 mcU/mL, impone di considerare la terapia con LT4 nei pazienti con DM, soprattutto quando coesistono anticorpi anti-tiroide, gozzo, dislipidemia e fattori di rischio cardiovascolari. L'obiettivo della terapia con LT4 è il ripristino dell'eutiroidismo. Nel paziente diabetico è importante evitare la tireotossicosi, anche solo subclinica, perché potrebbe peggiorare il quadro glico-metabolico. Se il paziente diabetico è in trattamento con insulina, l'avvio del trattamento sostitutivo con LT4 può comportare l'aumento del fabbisogno insulinico. È inoltre importante ricordare che il concomitante trattamento con metformina può associarsi a una riduzione dei livelli di TSH. Di conseguenza, la titolazione della LT4 dovrà basarsi non solo sui valori di TSH ma anche su quelli di FT4 [7].

### Conclusioni

Ad oggi non esiste un consenso univoco sulla necessità di effettuare uno screening per l'ipotiroidismo nel paziente con DM di tipo 2. Tuttavia, l'elevata prevalenza di ipotiroidismo, soprattutto subclinico, nella popolazione diabetica e l'associazione con la maggiore incidenza e gravità delle complicanze micro- e macro-angiopatiche suggeriscono che sia importante valutare la funzione tiroidea non solo nei pazienti con DM di tipo 1 ma anche in quelli con il tipo 2. In ambedue i casi, la decisione di trattare deve essere personalizzata tenendo conto delle interazioni tra le due patologie e della politerapia spesso assunta da questi pazienti.

**Funding Note** Open access funding provided by Università degli Studi di Pavia within the CRUI-CARE Agreement.

**Conflitto di interesse** Gli autori Flavia Magri, Giulia Bendotti e Luca Chiovato dichiarano di non avere conflitti di interesse.

**Consenso informato** Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

**Studi sugli animali** Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

**Nota della casa editrice** Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not

permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Bibliografia

1. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP (2019) Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders. *Endocr Rev* 40(3):789–824
2. Han C, He X, Xia X et al (2015) Subclinical hypothyroidism and Type 2 diabetes: a systematic review and meta analysis. *PLoS ONE* 10(8):e0135233
3. Eun Jun J, Hwan Jee J, Cheol Bae J et al (2017) The association between changes in thyroid hormone and incident type 2 diabetes: A 7-year longitudinal study. *Thyroid* 27(1):29–38
4. Magri F, Chiovato L, Croce L, Rotondi M et al (2019) Thyroid hormone therapy for subclinical hypothyroidism. *Endocrine* 66(1):27–34
5. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH et al (2013) ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2(4):215–228
6. Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al (2012) Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 22(12):1200–1235
7. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I et al (2009) TSH-lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients: differences between euthyroid, untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T4 therapy patients. *Diabetes Care* 32(9):1589–1590