

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ**



**POSIBILA ASOCIERE CA PATOLOGIE ENDOCRINOLOGICĂ
CU COMPONENTĂ AUTOIMUNĂ DINTRE DIABETUL ZAHARAT ȘI
TIROIDITA CRONICĂ LIMFOCITARĂ**

Conducător de doctorat:

PROF. DR. CHEȚA DAN MIRCEA

Student-doctorand:

PARLIȚEANU OANA-ANDREEA

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ**



***POSIBILA ASOCIERE CA PATOLOGIE ENDOCRINOLOGICĂ CU
COMPONENTĂ AUTOIMUNĂ DINTRE DIABETUL ZAHARAT ȘI
TIROIDITA CRONICĂ LIMFOCITARĂ***

Conducător științific:

PROF. DR. CHEȚA DAN MIRCEA

Student-doctorand:

PARLIȚEANU OANA-ANDREEA

2022

Cuprins

1.	PARTE GENERALĂ	4
1.1.	Diabetul Zaharat tip 2.....	4
1.2.	Tiroidita autoimună Hashimoto	5
1.3.	Asocierea între Diabetul Zaharat de tip 2 și Tiroidita autoimună Hashimoto ...	5
2.	PARTE SPECIALĂ	7
2.1.	Metodologia cercetării	7
2.1.1.	Introducere/scop	7
2.1.2.	Scopul cercetării	7
2.1.3.	Obiectivele cercetării.....	7
2.1.4.	Materiale și metodă	8
2.1.5.	Metoda folosită	9
2.1.6.	Materiale folosite	9
2.1.7.	Ipotezele cercetării	11
2.2.	Studiul 1: Determinarea incidenței tiroiditei autoimune cronic limfocitară în populația de pacienți diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2	11
2.2.1.	Introducere.....	11
2.2.2.	Obiective Studiul 1	11
2.2.3.	Scop	11
2.2.4.	Materiale și metodă	11
2.2.5.	Rezultate Studiul 1	12
2.2.6.	Discuții analitice Studiul 1	13
2.2.7.	Concluzii Studiul 1	15
2.3.	Studiul 2: Particularități clinicometabolice și terapeutice la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și tiroidită autoimună Hashimoto	15
2.3.1.	Introducere	15
2.3.2.	Obiective Studiul 2	15
2.3.4.	Scop	16
	Materiale și metodă	17
2.3.5.	Rezultate Studiul 2	17
2.3.6.	Discuții analitice Studiul 2.....	19
2.3.7.	Concluzii Studiul 2	22
2.4.	Concluzii generale	22
2.5.	Element de Originalitate.....	Error! Bookmark not defined.
	BIBLIOGRAFIE.....	27

Problema Fundamentală

În lucrarea de față ne-am propus să demonstrăm asocierea dintre Diabetul Zaharat tip 2 și Tiroidita Autoimună Hashimoto pornind de la o constatarea pe care am făcut-o în practica clinică curentă. Am observat o prevalență crescută a tiroiditei cronice limfocitare la pacienții cu diabet zaharat tip 2, lucru nedescris încă în literatura de specialitate.

La momentul în care am decis să facem o astfel de cercetare, se cunoșteau date doar despre asocierea dintre diabetul zaharat tip 1 și tiroidita Hashimoto, ambele fiind boli autoimune, frecvent asociate prin mecanismul fiziopatologic de producere și anume componenta imunologică.

Văzând, în mod repetat, aceste două patologii apărând în mod simultan, ne-a stârnit interesul referitor la această temă și ne-am dorit să vedem dacă constatările noastre au fost doar simple coincidențe sau în realitate există elemente clinice și paraclinice care demonstrează o astfel de asociere.

O astfel de cercetare este una de pionierat, originală, care nu a mai fost abordată până în prezent, astfel reprezintă o provocare și o ocazie de a aduce o contribuție la literatura de specialitate; contribuție care ne va ajuta să înțelegem mai bine implicațiile acestei asocierii.

În vederea studierii acestei teme ne-am gândit să concepem un studiu observațional, retrospectiv pe pacienții clinicii “Sanamed Hospital” din București. Pacienții clinicii sunt preponderent pacienți cu diabet zaharat, tipul 1 sau 2, fiind o unitate specializată în tratamentul afecțiunilor metabolice și endocrinologice.

Din baza de date de pacienți, vom căuta să comparăm dacă incidența asocierii dintre DZ2 și TH este similară cu datele descrise la nivel european sau dacă depășesc aceste estimări, ceea ce ne va ajuta să demonstrăm ipoteza inițială că cele două se asociază semnificativ statistic sau ne confruntăm doar cu o coincidență.

Ulterior, după demonstrarea ipotezei inițiale, ne dorim să aprofundăm cercetarea, să căutăm elemente clinice și paraclinice care susțin asocierea celor două patologii și care ne pot da detalii atât despre implicațiile pe termen scurt, mediu și lung ale acestei asocierii, cât și despre posibile metode de prevenție și eventual de tratament.

Scopul cercetării

“Posibila asociere ca patologie endocrinologică cu componentă autoimună dintre diabetul zaharat tip 2 și tiroidita cronică limfocitară”.

Studiul impactului asupra posibilei asocieri ca patologie endocrinologică cu componentă metabolică dintre diabetul zaharat de tip 2 și tiroidita cronică limfocitară autoimună este de a evalua variabilele comune care influențează și conduc către o asociere între patologii și relevanța față de variabilele de interpretat.

Obiectivele cercetării

În cadrul cercetării am urmărit obiective ce țin de impactul valorilor clinice, analizelor de laborator specifice DZ și tiroidita TH în raport cu vârsta, sexul, patologii tiroidiene asociate și alte variabile care conduc către o posibilă asociere dintre DZ2 și tiroidita cronică limfocitară.

Metodologia de cercetare

Instrumentul de lucru folosit a fost baza de date a clinicii "Sanamed Hospital" cu sediul în București, studiu observațional retrospectiv realizat în perioada: 01 Ianuarie 2016 – 31 Decembrie 2018. Datele colectate au fost utilizate pentru a identifica eventualele corelații în funcție de diferite variabile clinice și paraclinice cu accent pe patologia tiroidiană a pacienților cu diabet zaharat de tip 2.

Lotul/eșantionul inițial a cuprins un număr de 5064 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (DZ2) ce s-au prezentat la centru între Ianuarie 2016 și Decembrie 2018, evaluare inițială denumită Studiul 1. Determinarea incidenței tiroiditei autoimune cronice limfocitare în populația de pacienți diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2.

. Ulterior am selectat din acest grup inițial un număr de 150 pacienți ce au fost împărțiți în trei grupuri: 50 de pacienți aveau doar DZ2, 50 de pacienți aveau doar TH și 50 de pacienți aveau și DZ2 și TH (denumite Lotul 1, Lotul 2 și Lotul 3), etapă denumită Studiul 2: Particularități clinicometabolice și terapeutice la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și tiroidită autoimună Hashimoto.

1. PARTE GENERALĂ

1.1. Diabetul Zaharat tip 2

Stilul de viață este un factor important pentru dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2, ce include: obezitatea, activitatea fizică, dieta, stresul și urbanizarea. [1] Excesul de grăsime corporală stă la baza a 64% din cazurile de DZ2 la bărbați și 77% la femei. [2] Factorii alimentari, cum ar fi: băuturile îndulcite cu zahăr [3, 4] și tipul de grăsime din dietă par să joace, de asemenea, un rol important [5].

Un nivel ridicat de activitate fizică, o dietă sănătoasă, evitarea fumatului și consumul de alcool în mod moderat indică o rată de DZ 2 cu 82% mai mică iar la pacienții cu o greutate normală, rata a fost cu 89% mai mică. Regimul alimentar sănătos a fost definit ca unul cu conținut ridicat de fibre, cu un raport de grăsimi polinesaturate ridicate până la saturație, un consum redus de grăsimi trans și un indice glicemic mediu inferior [6].

S-a constatat că obezitatea contribuie la aproximativ 55% din cazurile de diabet zaharat de tip 2; [7] obezitatea cronică conduce la creșterea rezistenței la insulină care se dezvoltă în diabetul zaharat de tip 2, cel mai probabil datorită faptului că țesutul adipos (în special cel din abdomenul din jurul organelor interne) este o sursă de mai multe semnale chimice, hormoni și citokine, versus alte țesuturi.

1.2. Tiroidita autoimună Hashimoto

Tiroidita Hashimoto, sau altfel spus tiroidită limfocitară cronică sau boala Hashimoto, se definește ca fiind o patologie tiroidiană de etiologie autoimună, care va produce în mod progresiv distrucția parenchimului tiroidian [8] [9]. La început pot să nu existe simptome. [8] Pe parcursul evoluției boli, parenchimul tiroidian poate crește în volum și să formeze astfel o burtă nedureroasă. [8] Unii oameni vor ajunge la stadiul de hipotiroidism în care se îngrașă, sunt astenici, suferă de probleme de tranzit intestinal lent, de sindrom depresiv și de polialgii [8]. Glanda tiroidă va deveni atrofică odată cu o lungă evoluție a bolii [8]. Potențialele complicații includ limfomul tiroidian. [10]

1.3. Asocierea între Diabetul Zaharat de tip 2 și Tiroidita autoimună Hashimoto

Relația dintre tulburările tiroidiene și diabetul zaharat se caracterizează printr-o interacțiune complexă interdependentă. Stările de rezistență la insulină pot crește nodularitatea glandei tiroide și diabetul zaharat coexistent poate crește riscul de pierdere a vederii la pacienții cu boală Graves. Hipertiroidismul afectează controlul glicemiei la subiecții diabetici, în timp ce hipotiroidismul poate crește susceptibilitatea la hipoglicemii complicând astfel managementul diabetului. În plus, hormonii tiroidieni pot modifica în continuare metabolismul carbohidraților prin interacțiunea cu leptina, adiponectina și hormonii intestinului, și anume grelina. Această asociere și modificarea rezultată a efectelor metabolice necesită cercetări suplimentare. S-a demonstrat că disfuncțiile tiroidiene sunt mai răspândite la persoanele cu diabet zaharat și în special diabetul zaharat de tip 1. Mai mult, se pare că disfuncția tiroidiană neidentificată poate avea un impact negativ asupra diabetului zaharat și a complicațiilor acestuia.

O frecvență mai mare a retinopatiei și nefropatiei a fost observată la pacienții diabetici cu hipotiroidism subclinic, iar retinopatia mai severă a fost observată, de asemenea. Prin

urmare, tratamentul hipotiroidismului subclinic la pacienții cu diabet zaharat se poate dovedi benefic.

În concluzie, o abordare sistematică a testelor tiroidiene la subiecții diabetici este favorabilă; totuși, nu există linii directoare definitive privind screening-ul pentru disfuncția tiroidiană la pacienții diabetici. În cele din urmă, dacă toți pacienții cu diabet zaharat trebuie să fie examinați pentru funcția tiroidiană sau dacă pacienții cu boală tiroidiană subclinică trebuie tratați, merită o reconsiderare.

În ceea ce privește atitudinea trapeutică, cea mai obișnuită formă de tratament este terapia cu iod radioactiv. Aceasta implică administrarea pe cale orală a iodului radioactiv, care distruge lent celulele producătoare de hormoni tiroidieni în tiroidă, desi cei mai mulți oameni care fac tratament cu iod radioactiv dezvoltă hipotiroidism. Hipotiroidismul este mai ușor de gestionat și, de asemenea, are mai puține complicații de sănătate pe termen lung.

Dacă nu există hipertrofie tiroidiană importantă, iar funcția tiroidiană este normală, simpla prezență a anticorpilor antitiroidieni nu implică tratament.

Analizand prognosticul asocierii dintre diabet si tiroidite s-a constatat ca diabetul zaharat crește riscul evenimentelor cardiovasculare majore și al decesului, dar riscul crescut este variabil în rândul pacienților, în funcție de vârsta la debutul diabetului, durata diabetului zaharat, controlul glicemic, controlul tensiunii arteriale, controlul lipidelor, controlul tutunului, funcția renală, starea complicațiilor microvasculare, și alți factori. Când diabetul zaharat de tip 2 este diagnosticat la vârsta de 40 de ani, bărbații pierd o medie de 5,8 ani de viață, iar femeile pierd o medie de 6,8 ani de viață. Mortalitatea totală excesivă la cei cu diabet zaharat de tip 2 este cu aproximativ 15% mai mare, dar variază de la $\geq 60\%$ mai mare la adulții mai tineri, cu control scăzut al glicemiei și afectarea funcției renale, mai bine decât cei fără diabet zaharat pentru cei cu vârsta de 65 de ani și cu un control bun al glicemiei și fără insuficiență renală. [11]. Prevalența cumulativă a retinopatiei diabetice amenință aproximativ 4,4% în rândul adulților cu diabet zaharat de tip 2 și pare să fie mai mare pentru persoanele neagre de culoare non-hispanică, comparativ cu persoanele albe non-hispanice 9,3% față de 3,2% . Prevalența bolii renale în stadiu terminal este de aproximativ 1% la cei cu diabet zaharat de tip 2 (date transversale), dar prevalența cumulată a nefropatiei și / sau a bolii renale cronice este mult mai mare. Tratamentul eficient necesită un pacient motivat și informat, care își asumă în mod activ responsabilitatea pentru îngrijirea diabetului zaharat și o echipă de furnizori de servicii medicale care dorește să ajusteze frecvent medicamentele pentru a sprijini gestionarea cuprinzătoare a bolilor pe o perioadă lungă de timp.[12] De asemenea disfuncția tiroidiană simptomatică este cea mai frecventă complicație, cu aproximativ 5% dintre persoanele cu

hipotiroidism subclinic și tiroidită autoimună cronică progresând în fiecare an la insuficiența tiroidiană. Se întâmplă uneori perioade tranzitorii de tirotoxicoză (supraactivitatea tiroidei) și, rareori, boala poate progresa până la boala hipertiroidiană completă Graves cu orbitopatie activă. Cazurile rare de tiroidită autoimună fibroasă sunt prezente cu dispnee severă și disfagie, asemănătoare cu tumorile agresive ale tiroidei -dar aceste simptome se îmbunătățesc întotdeauna prin intervenție chirurgicală sau terapie cu corticosteroizi. Limfomul tiroidian primar al celulelor B afectează mai puțin de o persoană dintr-o mie și va afecta cel mai probabil persoanele cu tiroidită autoimună cu evoluție îndelungată. [13].

2. PARTE SPECIALĂ

2.1. Metodologia cercetării

2.1.1. Introducere/scop

Orientările actuale pentru tratarea pacienților cu diabet zaharat de tip 2 se bazează pe standarde glicemice derivate din datele epidemiologice; cu toate acestea, evoluția bolii, de la prediabet până la complicațiile stadiului final, nu este aceeași la toți pacienții. Complicațiile microvasculare, incluzând nefropatia, retinopatia și neuropatia, sunt puternic legate de hemoglobina A1c (HbA1c). Cu toate acestea, complicațiile vasculare pot să apară la pacienții care au HbA1c <7,0% și pot să apară chiar și la pacienții nediagnosticați din cauza creșterii tranzitorii ale concentrațiilor plasmatice ale glucozei.

2.1.2. Scopul cercetării

Demonstrarea asocierii dintre tiroidita autoimună și diabetul zaharat de tip 2 și evaluarea posibilor factori de risc implicați.

2.1.3. Obiectivele cercetării

În cadrul cercetării am urmărit obiective ce țin de impactul valorilor clinice, analizelor de laborator specifice DZ și tiroidita TH în raport cu vârsta, sexul, patologii tiroidiene asociate și alte variabile care conduc către o posibilă asociere dintre DZ2 și tiroidita cronică limfocitară.

Obiective principale:

- determinarea incidenței TH într-o populație cu DZ2 și evaluarea relației dintre factorii clinocometabolici în grupele de pacienți cu DZ2, TH, DZ2 și TH.

- determinarea existenței predictorilor independenți ai asocierii celor două patologii studiate și identificarea eventualilor factori de risc și a celor de protecție implicați în apariția TH la pacienții cu DZ2.

Ca obiective secundare ne-am propus:

- Determinarea ponderilor patologiilor asociate cu impact asupra celor două patologii studiate, în cele 3 loturi;
- Determinarea impactului insulinoresistenței, evaluată prin indici surogat de IR, în relație cu corelația prezenței sau absenței asocierii studiate;
- Determinarea corelației obezității cu prezența sau absența TH în lotul de pacienți cu DZ2;
- Determinarea corelației dislipidemiei cu prezența sau absența TH în lotul de pacienți cu DZ2;
- Determinarea corelației sindromului metabolic cu prezența sau absența TH în lotul de pacienți cu DZ2;
- Determinarea existenței particularităților clinicometabolice ale complicațiilor micro și macrovasculare ale DZ 2 la pacienții cu TH.

2.1.4. Materiale și metodă

Instrumentul de lucru folosit a fost baza de date a clinicii "Sanamed Hospital" cu sediul în București, studiu observațional retrospectiv realizat în perioada: 01 Ianuarie 2016 – 31 Decembrie 2018. Datele colectate au fost utilizate pentru a identifica eventualele corelații în funcție de diferite variabile clinice și paraclinice cu accent pe patologia tiroidiană a pacienților cu diabet zaharat de tip 2.

Lotul/eșantionul inițial a cuprins un număr de 5064 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (DZ2) ce s-au prezentat la centru între Ianuarie 2016 și Decembrie 2018. Ulterior am selectat din acest grup inițial un număr de 150 pacienți ce au fost împărțiți în trei grupuri: 50 de pacienți aveau doar DZ2, 50 de pacienți aveau doar TH și 50 de pacienți aveau și DZ2 și TH (denumite Lotul 1, Lotul 2 și Lotul 3). Loturile 1, 2 și 3 au fost selecționate consecutiv, s-a pornit de la pacienții care prezentau asocierea DZ2 și TH, iar în perioada imediat următoare s-au selectat și pacienții din loturile de control, 1 și 2, pe măsură ce s-au prezentat în clinică.

Din eșantionul inițial am colectat datele pentru Studiul 1, studiu în care am urmărit incidența TH într-o populație cu DZ2; acest studiu a fost denumit: Studiul 1: Determinarea incidenței tiroidei autoimune cronice limfocitare în populația de pacienți diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2.

A doua parte a acestei lucrări, a prezentat Studiul 2, studiu care a evaluat particularitățile pacienților cu DZ2, TH, DZ2 și TH; acest studiu a fost denumit: Studiul 2:

Particularități clinicometabolice și terapuetice la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și tiroidită autoimună Hashimoto.

Baza de date și prelucrarea datelor proprii s-a efectuat în Microsoft Office Excel 2010 și SPSS.

2.1.5. Metoda folosită

Pragurile de semnificație au fost notate cu simbolul „*” pentru a sprijini ușurința înțelegerii valorilor obținute astfel: * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

2.1.6. Materiale folosite

Am creat un studiu observațional retrospectiv, Studiul 1, folosind pacienții din clinca ”Sanamed Hospital” cu sediul în București, în care am inclus inițial un număr de 5064 de pacienți diabetici ce s-au prezentat la centru între Ianuarie 2016 și Decembrie 2018. Ulterior am selectat din acest grup inițial un număr de 150 pacienți ce au fost împărțiți în trei grupuri: 50 de pacienți aveau doar DZ2, 50 de pacienți aveau doar TH și 50 de pacienți aveau și DZ2 și TH (denumite Lotul 1, Lotul 2 și Lotul 3), acesta fiind Studiul 2.

Pentru acest studiu am obținut Acordul Comisiei de Etică a Clinicii ”Sanamed Hospital”, acord numărul 2591/12.03.2018.

Criterii de includere în Studiul 1:

- vârsta peste 16 ani,
- diagnostic anterior de DZ2 stabilit conform criteriilor mai jos enunțate,
- diagnostic anterior de TH stabilit conform criteriilor mai jos enunțate pentru pacienții din lotul 2,
- diagnostic stabilit în perioada de urmărire a studiului de TH stabilit conform criteriilor mai jos enunțate pentru pacienții din lotul 3,
- pacienți care au fost de acord cu prelucrarea datelor personale prin semnarea formularului de consimțământ informat al clinicii în care au fost investigați.

Criterii de excludere din studiu Studiul 1:

- diagnostic de DZ 1,
- prezența anticorpilor anti GAD în serul pacienților.

Criterii de includere Studiul 2:

- vârsta peste 16 ani,
- diagnostic anterior de DZ2 stabilit conform criteriilor mai jos enunțate,
- diagnostic anterior de TH stabilit conform criteriilor mai jos enunțate pentru pacienții din lotul 2,

- diagnostic stabilit în perioada de urmărire a studiului de TH stabilit conform criteriilor mai jos enunțate pentru pacienții din lotul 3,
- pacienți care au fost de acord cu prelucarea datelor personale prin semnarea formularului de consimțământ informat al clinicii în care au fost investigați.

Criterii de excludere Studiul 2:

- pacienți cu alte patologii autoimune asociate (boala Graves-Basedow, poliartrita reumatoidă, Lupus, boli inflamatorii intestinale, scleroză multiplă, psoriazis, vitiligo, Sindrom Guillain Barre, vasculita, Sindrom Sjogren, boala celiacă, hepatita autoimună, spondilartropatii, sindrom antifosfolipidic, etc.)
- prezența anticorpilor anti-TPO în serul pacienților din lotul 1,
- paciente însărcinate sau aflate în perioada de alăptare,
- pacienți cu patologii psihiatrice severe ce le împiedică discernământul,
- pacienți cu dizabilități fizice sau afectare cognitivă severă care le pot afecta mobilitate și deci posibilitatea de a se deplasa pentru continuarea investigațiilor necesare completării bazei de date din acest studiu,
- pacienți care au refuzat semnarea consimțământului informat al clinici de prelucarea a datelor personale,
- pacienți care au refuzat continuare investigațiilor ulterioare, necesare colectării datelor pentru prezentul studiu.

Pacienților incluși în studiu li s-au analizat suplimentar următorii parametree clinici și paraclinici: colesterol total, trigliceride, creatinina serică, eRFG calculat, acid uric, TGO, TGP, înălțime, greutate, perimetru abdominal, IMC, tensiune arterială. Aceștia au fost utilizați în scopul identificării posibilelor corelații și identificarea eventualelor factori de risc.

Pacienții au fost evaluați și din punct de vedere clinic; prezența sau absența următoarelor afecțiuni a fost căutată: obezitatea, dislipidemia, hipertensiunea arterială, complicații cronice micro și/sau macrovasculare ale DZ, boala cardiacă ischemică, insuficiența cardiacă congestivă, sindromul metabolic, steatoza hepatică, hiperuricemie/gută, cataractă, glaucom, depresia și preexistența unei patologii tiroidiene fiecare a fost definită conform criteriilor internaționale de diagnostic

Pentru a determina insulinorezistența am calculat markeri surogat pentru insulinorezistență. Am folosit valoarea Indicelui trigliceride și glucoză (Indicele TyG), Indicele de adipozitate viscerală (visceral adiposity index-VAI), Produsul de acumulare lipidică (lipid accumulation product –LAP) și raportul trigliceride pe HDL colesterol

(TG/HDL). Am mai calculat și variante ale TyG și anume TyG în relație cu IMC-ul (TyG-BMI) și în relație cu circumferința abdominală (TyG-WC). [14, 15]

2.1.7. Ipotezele cercetării

În acest sens, am formulat următoarele ipoteze:

- Pacienții diagnosticați cu DZ2 au un risc mai ridicat de a dezvolta TH comparativ cu populația generală;
- Pacienții ce prezintă un anumit grad de risc ridicat pentru DZ2 și TH , vor înregistra un grad înalt de asociere față de valorile medicale de laborator în raport cu patologii tiroidiene asociate, sindrom metabolic.

2.2. Studiul 1: Determinarea incidenței tiroiditei autoimune cronic limfocitară în populația de pacienți diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2

2.2.1. Introducere

Plecând de la o constatare avută în practica zilnică cu pacienții, ne-am propus să evaluăm incidența TH la pacienții cu DZ2. În rândul pacienților diagnosticați cu DZ2, am observat un număr mare de cazuri noi de TH. În literatura de specialitate a fost descrisă, anterior acestui studiu, doar asocierea dintre DZ1 și TH prin prisma mecanismului fiziopatologic autoimun care stă la baza celor două patologii, astfel constatările noastre erau fie doar simple coincidențe, fie există o legătură și între DZ2 și TH.

2.2.2. Obiective Studiul 1

În prima etapă a cercetării noastre ne-am propus să evaluăm incidența TH într-o populație cu DZ2, să determinăm, dacă ceea ce anterior constatasem, și anume o pondere crescută a tiroiditei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, se confirmă sau a fost doar o constatare întâmplătoare fără semnificație clinică.

2.2.3. Scop

Scopul principal al acestui prim studiu a fost să determine incidența TH în populația cu DZ2 din cadrul clinicii "Sanamed Hospital" din București, printr-un studiu observațional retrospectiv, pe durata a 3 ani, în perioada 01 ianuarie 2016- 31 decembrie 2018.

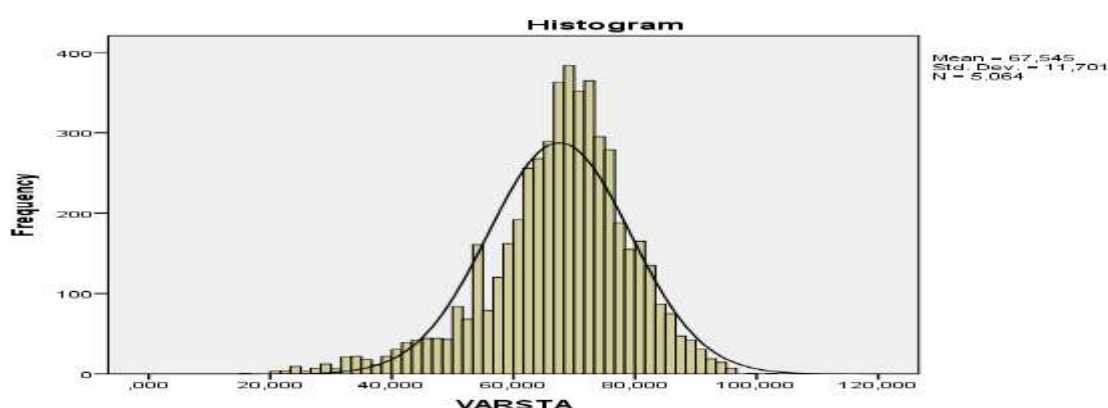
2.2.4. Materiale și metodă

S-au folosit pacienții din clinica "Sanamed Hospital", care au fost colectați pe perioada a 3 ani, între 01 ianuarie 2016- 31 decembrie 2018, a fost evaluat un număr total de 5064 pacienți cu DZ tip 2. Ulterior a fost calculată incidența pentru 100.000 de locuitori și datele au fost

comparate cu cele regăsite la nivelul populației europene; la nivel național astfel de date nu sunt disponibile, așadar comparația cu populația românească nu a fost posibilă.

2.2.5. Rezultate Studiul 1

Din lotul de 5064 de subiecți analizați în cadrul etapei inițiale a studiului nostru 2383 erau bărbați, ceea ce reprezintă un procent de 47,05% și 2681 (52,94%) erau femei. Putem spune că eșantionul inițial a fost împărțit în aproape două părți egale ceea ce nu a creat un bias de cercetare.



Grafic 2.1 Vârsta medie în lotul inițial

Referitor la media de vârstă din cadrul lotului inițial am avut $67,545 \pm 11,701$ ani, cu o vârstă mai înaintată pentru pacienții evaluați în secția de Diabet Zaharat ($68,508 \pm 10,653$ ani) față de cei evaluați în secția Endocrinologie ($57,058 \pm 16,432$ ani). Acest lucru era firesc, în contextul în care media de vârstă la debut a pacienților cu diabet zaharat tip 2 este una mai înaintată.

În perioada de trei ani în care s-a desfășurat studiul s-a constatat o incidență a TH la nivelul lotului de 5064 de pacienți diagnosticați cu DZ2 de $789.89/10^5$ pe an, cu o incidență de $230.80/10^5$ pe an în rândul bărbaților diabetici respectiv o incidență de $1286.83/10^5$ pe an în rândul femeilor. Comparativ cu raportările la nivel european ale incidenței TH în populația generală din Europa [16] ($259.12/10^5$ pe an, $85.36/10^5$ pe an la bărbați și $419.72/10^5$ pe an în rândul femeilor) se constată o diferență puternic semnificativă între incidența în populația generală și incidența în rândul pacienților diagnosticați cu DZ2 (tabel 2.3.2.1). Acest lucru confirmă ipoteza inițială a studiului. Remarcabil este faptul că un pacient cu diabet zaharat de tip 2 prezintă un risc de 3 ori mai mare de a dezvolta tiroidită cronică limfocitară (TH), de asemenea paciențele cu diabet zaharat de tip 2 o prevalență a tiroiditei Hashimoto de aproape 6 ori mai mare decât bărbații diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2.

	Total subiecți (n=5064)	Bărbați (n=2383)	Femei (n=2681)	Incidența totală pe an 10⁵	Incidența la bărbați pe an 10⁵	Incidența la femei pe an 10⁵
Cu TH dobândit după diagnosticul de DZ2 în prezentul studiu	80	11	69	789.89	230.80	1286.83
Incidența TH în populația generală a Europei*				259.12	85.36	419.72

Tabel 2.1. Incidența pacienților diagnosticați cu TH după dobândirea DZ2 în lotul studiat și incidența la nivel european. [16]

2.2.6. Discuții analitice Studiul 1

Comparând studiul nostru, de incidență a TH într-o populație cu DZ2, cu studiile de incidență referitoare la TH în populația generală, publicate în literatura de specialitate, am constatat similitudini. Într-un studiu condus de Wiersinga et colab. s-a fost arătată o prevalență a TH de 10-12% în populația generală, fiind ceea mai frecventă patologie autoimună întâlnită. Prevalența mai ridicată a fost observată la femei, aceasta crescând cu vârsta și fiind mai ridicată la populația albă versus populația de culoare din lume.[17]

În ceea ce privește incidența la nivel mondial, acest studiu a arătat o incidență de 350 per 10⁵ pe an la femei și de 60 per 10⁵ pe an la bărbați în zonele fără deficit de iod și 44 per 10⁵ pe an la femei și 12 per 10⁵ pe an la bărbați în zonele cu deficit de iod. [17] În studiul nostru incidența a fost de 789.89 per 10⁵, ceea ce ne permite să tragem concluzia că DZ2 poate fi un factor de risc implicat în apariția TH, din moment ce incidența din populația cu diabet zaharat de tip 2 este mult mai mare decât incidența în populația generală. Și în cadrul studiului nostru incidența a fost mai mare la femei decât la bărbați, ceea ce concordă cu rezultatele studiului menționat anterior. Populația din studiul nostru, eșantionul inițial de 5064 pacienți erau pacienți preponderent din București și din localitățile din vecinătatea apropiată capitalei țării, deci din zone fără deficit de iod, deasemenea pacienții erau din rasa albă (caucaziană). Comparând cu rezultatele studiului de mai sus, în care incidența cea mai ridicată a fost la pacienții albi din zone fără deficit de iod, putem spune ca rezultatele studiului nostru sunt în acord cu cele descrise în studiul lui Wiersinga et colab. În studiul nostru incidența cea mai crescută a fost la femei, de aproape 6 ori mai mare decât la bărbați; la femei a fost 1286.83 per

10⁵ pe an, în timp ce la bărbați a fost 230. 80 per 10⁵ pe an, aceste date concordă cu rezultatele din anterior menționat, unde s-a arătat o incidență mai crescută la femei versus bărbați.

Un alt studiu condus de Lee și colab., a arătat o incidență a TH în populația din Statele Unite ale Americii de 350 per 10⁵ pe an la femei și 80 per 10⁵ pe an la bărbați, cu o incidență de aproape 600 per 10⁵ în regiunea munților Apalași. În acest studiu s-a estimat o incidență a TH la nivel global de 30-150 per 10⁵, de 10-15 ori mai mare la femei decât la bărbați, apărând cel mai frecvent la grupa de vârstă 30-50 ani la femei, cu un vârf al incidenței la bărbați cu 10-15 ani mai târziu. [18] Rezultatele studiului nostru concordă cu cele din acest studiu, având o incidență mai crescută în rândul femeilor decât al bărbaților, de 6 ori mai mare. Grupa de vârstă la care a apărut cel mai frecvent în studiul nostru TH în populația cu DZ2 studiată, a fost la femei între 60-70 ani, și pentru bărbați a fost aceeași categorie de vârstă. Aceste rezultate nu sunt în acord cu cele ale studiului condus de Lee și colab., vârful de incidență din acel studiu fiind la vârsta de 30-50 ani pentru femei și 45-60 ani la bărbați. Putem spune că populația noastră fiind formată din pacienți cu DZ2, a avut o vârstă mai înaintată decât populația generală studiată în acel studiu de incidență a TH, astfel aceste rezultate sunt în acord cu media de vârstă a persoanelor studiate de către noi. Observăm, însă faptul că se păstrează proporția în relație cu sexul predominant, cel feminin.

Într-un alt studiu condus de Dong și colab. efectuat în cadrul armatei Americane, pe un număr de 20,270,688 de soldați, preponderent bărbați 85,8%, s-a descris o incidență a TH de 758 cazuri la femei și 548 cazuri la bărbați. În cadrul acestui studiu au arătat că incidența cea mai crescută a fost la populația albă caucaziană, și cea mai scăzută la femeile de culoare neagră (IRR, 0,33; 95% CI, 0,21-0,51) și bărbați de culoare neagră (IRR, 0,22; 95% CI, 0,11-0,47), la femeile din regiunea insulară Asia Pacifică (IRR, 0,31; 95% CI, 0,17-0,56) și la bărbații din această zonă (IRR, 0,23; 95% CI, 0,07-0,72). [19] Rezultatele acestui studiu sunt în principal determinate de sexul preponderant masculin al participanților la studiu (85,8% erau bărbați), însă, chiar și așa putem observa că numărul de cazuri de TH la femei este mai mare, 758, decât la bărbați 548. Ținând cont că populația feminină a studiului a fost de 14,2%, putem spune că incidența în populația feminină este mult mai mare decât în cea masculină. Aceste rezultate le-am obținut și noi în studiul nostru, o incidență mult mai ridicată la femei. Studiul nostru a evaluat doar populație albă, caucaziană, ceea ce prin comparație cu incidența crescută din studiul condus de Dong și colab. la populația albă, ar putea explica o rată mare de incidență și la populația din studiul nostru.

2.2.7. Concluzii Studiul 1

Ca și concluzie a Studiului 1 “Determinarea incidenței tiroiditei autoimune cronic limfocitară în populația de pacienți diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2” putem afirma că am demonstrat obiectivul principal: am arătat că DZ2 este factor de risc pentru dezvoltarea tiroiditei autoimune printr-o incidență mai mare a TH în rândul pacienților cu DZ 2 versus populația generală europeană ($789.89/10^5$ pe an, cu o incidență de $230.80/10^5$ pe an în rândul bărbaților diabetici respectiv o incidență de $1286.83/10^5$ pe an în rândul femeilor versus $259.12/10^5$ pe an, $85.36/10^5$ pe an la bărbați și $419.72/10^5$ pe an în rândul femeilor la populația generală la nivel european.)

2.3. Studiul 2: Particularități clinicometabolice și terapeutice la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și tiroidită autoimună Hashimoto

2.3.1. Introducere

După demonstrarea obiectivului principal al acestei teze de cercetare, dovedirea asocierii semnificativ statistice dintre DZ2 și TH, prin intermediul Studiului 1, Determinarea incidenței tiroiditei autoimune cronic limfocitară în populația de pacienți diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ne-am propus să evaluăm posibilele cauzele pentru ale acestei asocierii: ne-am propus să detectăm particularitățile clinicometabolice și terapeutice ale pacienților cu diabet zaharat tip 2 și tiroidită autoimună Hashimoto.

2.3.2. Obiective Studiul 2

Obiectivele studiului 2 sunt:

- Determinarea ponderilor patologiilor asociate cu impact asupra celor două patologii studiate, în cele 3 loturi
- Determinarea implicațiilor insulinorezistenței, evaluată prin indici surogat de IR, și anume dacă aceasta se corelează cu prezența sau absența asocierii studiate
- Determinarea corelației obezității cu prezența sau absența TH în lotul de pacienți cu DZ2
- Determinarea corelației dislipidemiei cu prezența sau absența TH în lotul de pacienți cu DZ2
- Să determinăm dacă sindromul metabolic se corelează cu prezența sau absența TH în lotul de pacienți cu DZ2
- Determinarea existenței particularităților clinicometabolice ale complicațiilor micro și macrovasculare ale DZ 2 la pacienții cu TH

2.3.4. Scop

Ne-am propus:

- evaluarea relației dintre factorii clinocometabolici în grupele de pacienți cu DZ2, TH, DZ2 și TH
- determinarea predictorilor independenți ai asocierii celor două patologii studiate
- evaluarea factorilor de risc sau factori de protecție implicați în apariția TH la pacienții cu DZ2

După ce am evaluat cei 5064 pacienți diagnosticați cu DZ tip 2 și am stabilit incidența TH în populația studiată, am elaborat un nou studiu, studiul 2- Particularități clinicometabolice și terapeutice la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și tiroidită autoimună Hashimoto, pentru a încerca să înțelegem mai bine asocierea dintre cele două patologii. Am selectat din lotul de pacienți cu DZ2 și TH un număr de 50 pacienți care a fost eligibil pentru a participa în studiul. Din numărul inițial de 80 pacienți diagnosticați cu TH, 11 sufereau și de alte boli autoimune (Boala Graves Basedow - 5, Poliartrită reumatoidă - 4, Vitiligo -1 și Spondilită anchilopoetică – 1), 7 aveau boli cronice în stadiu avansat sau dizabilități fizice ce îi împiedicau să continue investigațiile necesare pentru completarea bazei de date din studiu, 3 sufereau de boli psihice grave ce le împiedicau discernământul și 9 au refuzat continuarea investigațiilor necesare completării bazei de date a studiului. Astfel din totalul de 80 pacienți diagnosticați cu TH, doar 50 au fost eligibili după aplicarea criteriilor de excludere din studiu; astfel formându-se lotul 3. Lotul 1 a fost format din pacienți care aveau doar DZ2, proveniți tot din lotul inițial urmărit în studiul 1, din cei 5064 pacienți cu DZ tip 2 ai clinicii, acesta fiind lot martor. Lotul 2 a cuprins 50 pacienți cu TH din evidențele secției Endocrinologie, și acesta fiind tot lot martor. Selecția pacienților a fost una consecutivă, inițial au fost selectați pacienții din lotul 3, ulterior, din aceeași perioadă de timp, consecutiv, pe măsură ce s-au prezentat în clinică, au fost selectați pacienții pentru loturile 1 și 2.

Materiale și metodă



Grafic 2.12 Designul Studiului 2

2.3.5. Rezultate Studiul 2

Vârsta medie a pacienților din cele 3 loturi a fost 58.1 ani.

Eșantionul de studiu a fost format preponderent din pacienți de sex feminin 122 (81.3%) și (18.7%) bărbați. [20]

Am constatat diferențe semnificativ statistice între loturile 1 și 2 și între loturile 2 și 3 pentru parametrii : circumf. Abdominală, greutate, IMC, obezitate, dislipidemie, SM ; între loturi 1 și 3 pentru TAD, colesterol, complicații macro și microvasculare, depresie, VAI, TyG, TyGBMI, TyGWC, LAP.

Din analiza univariată au reieșit următorii factori de risc pentru apariția TH la pacienții cu DZ2 : greutate peste 83,5 kg, IMC peste 29,6 kg/m², HbA1c peste 5,85%, glicemia peste 122 mg/dl, TSH peste 1,1 pmol/L, TyG peste 4,7, TyG BMI peste 140,8, și TyGWC, sexul

feminin, consumul e alcool, fumatul, BCI, hipotiroidia, Gușa, complicațiile microvasculare ale DZ2, depresia și tratamentul cu insulină

După analiza multivariată a rezultat că s-a păstrat factorul de protecție TAD, iar ca și factori de risc au rămas IMC-ul, glicemia și indicele surogat de insulinorezistență TyG, sexul feminin, alcoolul, fumatul, Steatoza hepatică, BCI, hipotiroidismul și tratamentul cu insulină.

REZULTATE MARKERI SUROGAT PENTRU INSULINOREZISTENȚĂ

TyG	TyGBMI	TyGWC	LAP	VAI	TG/HDL
4,8886	149,6063	449,84	57,11	1,8315	3,0914

Tabel 2.2 Valori obținute la toate cele 3 loturi pentru marker surogați Lot1, Lot 2, Lot 3

Lot		TyG	TyGBMI	TyGWC	LAP	VAI	TG/HDL
Lot 1 DZ2	Medie	4.9461	157.3483	496.8141	67.3173	2.2955	3.2615
	N	50	50	50	50	50	50
	Dev. Standard	.23133	25.43355	96.40244	37.51971	1.71620	1.55994
	Mediană	4.9766	153.8312	480.6573	65.6570	2.1656	2.9156
Lot 3 DZ2+TH	Medie	5.0245	161.8517	479.7390	69.9242	1.6783	3.4651
	N	50	50	50	50	50	50
	Dev. Standard	.32335	34.00789	114.08299	52.19408	1.27814	1.99627
	Mediană	4.9746	158.2189	463.1977	61.6378	1.5874	3.0291
Lot 2 TH	Medie	4.6951	129.6190	372.9825	34.1159	1.5208	2.5476
	N	50	50	50	50	50	50
	Dev. Standard	.25271	28.41573	76.98818	28.70756	1.55027	1.56256
	Mediană	4.6625	124.8493	378.8840	24.5896	1.1877	2.0793
Total Lot 1,2,3	Medie	4.8886	149.6063	449.8452	57.1191	1.8315	3.0914
	N	150	150	150	150	150	150
	Dev. Standard	.30473	32.60511	110.94231	43.55847	1.55201	1.75201
	Mediană	4.8828	149.3270	428.8168	47.8244	1.5352	2.6170

Tabel 2.3 Indici surogat de IR pentru fiecare lot în parte Lot1, Lot 2 și Lot 3

În cele 3 loturi studiate s-a observat o valoare a TyG de peste 4,7, însă cea mai mare valoare a fost decelată în lotul combinat 5,02 (deviație standard 0,32335).

2.3.6. Discuții analitice Studiul 2

2.3.6.1.Rezistența la insulină la pacienții cu tiroidită Hashimoto și eutiroidie

Relația dintre rezistența la insulină (IR) și hipotiroidismul clinic și subclinic este bine documentată. Tiroidita Hashimoto (HT) este cea mai frecventă cauză a hipotiroidismului.

Tiroidita Hashimoto este o boală inflamatorie autoimună cronică și cea mai frecventă cauză de hipotiroidism la adulți. Se caracterizează prin infiltrarea histologică a celulelor T și B în glanda tiroidă. Afecțiunile autoimune detectează țesutul propriu al organismului ca fiind străin și lucrează pentru a o distruge. Prin urmare, sistemul imunitar începe să producă anticorpi anti-tiroidieni (anti-TPO) și anti-tiroglobulină (anti-Tg) pentru a distruge glanda tiroidă. Nu se știe de ce organismul începe să se comporte așa. Anticorpii tiroidieni ai peroxidazei sunt pozitivi în 95% din cazurile de tiroidită Hashimoto și 85% din boala lui Graves [21].

2.3.6.2.Discuție personală

Pentru a încerca să demonstrăm o legătură certă între IR și asocierea celor două patologii studiate în prezentul studiu am folosit indicii surogat de IR, indici care și-au demonstrat acuratețea și precizia în a stabili prezența IR în multe alte studii. [22-26]

Conform studiului lui Kim et al. markerul surogat de IR TyG a fost un predictor mai bun pentru DZ2 decât Homa-IR, VAI și LAP au avut și ele predicție pentru DZ 2 însă una mai modestă față de TyG. Concluzia acestui studiu a fost că acest marker TyG poate fi o ustensilă adițională folositoare pentru a determina care pacienți sunt la risc de IR și de DZ 2. [27]

Rezultatele acestui studiu pentru markerii surogat au fost TyG 4,7 +/- 0,2, VAI 2,5 +/- 1,9 și LAP 38,5 +/-31,9. În studiul nostru am obținut valori similare TyG 4,88, VAI 1,83 și LAP 57,11, valori pentru întreg lotul de pacienți 150 cumulativ din Lotul 1, 2 și 3.

Valoarea de cut-off pentru studiul lui Kim et al. Au fost 4,69 pentru TyG, 2,54 pentru VAI și 36,6 pentru LAP. În studiul nostru am obținut valori de cut-off de 4,7 pentru Tyg, 1,4 pentru VAI și 27,19 pentru LAP.

În studiul lui Guerrero-Romano et al. A fost stabilită o valoare de cut-off pentru determinarea IR a TyG de 4,68. [28] Având în vedere că rezultatele celor două studii amintite, au fost similare cu rezultatul studiului nostru, putem concluziona că și un TyG de 4,7, obținut de noi, este diagnostic pentru insulinorezistență.

Corelând rezultatele obținute în cele două studii conduse de Kimm et al. și Guerrero-Romano et al. cu rezultatele obținute în studiul nostru, putem afirma că valorile obținute de noi au fost diagnostice pentru IR.

În studiul condus de Kim și colab. s-a stabilit o relație strânsă între markerul surogat al IR, TyG și apariția DZ2, acesta dovedindu-se a fi un predictor mai bun pentru DZ2 decât HOMA-IR [27]

Într-o metaanaliză condusă de Song și colab. s-a arătat că obezitatea este factor de risc pentru apariția TH, cu OR 1,91 (CI 95% 1,10-3,32) $p=0,022$. [29] În studiul nostru, după analiza riscului, obezitatea nu s-a păstrat ca factor de risc, însă un IMC crescut, la limita de sus a supraponderiei, $29,6\text{kg/m}^2$, aproape de limita obezității, cu $p=0,008$ și un odds ratio de 1,230 (CI 95% 1,056-1,432), s-a dovedit a fi factor de risc în apariția TH la pacienții cu DZ2. Astfel datele obținute de noi sunt în acord cu cele enunțate de Song și colab.

Am regăsit rezultate similare cu studiul nostru și în publicația lui Du și colab., unde s-a demonstrat că la pacienții diabetici, o valoare ridicată a glicemiei a fost factor de risc implicat în apariția patologiilor tiroidiene, OR 2,653 (CI 95% 1,18-5,9), $p=0,019$ [30] rezultatele noastre au fost și ele în acord cu ce a prezentat Du și colab., o valoare glicemică peste 122mg/dl a fost și în cazul nostru predictor independent de apariție al TH la pacienții diabetici, OR 1,023 (CI 95% 1,007-1,040), $p=0,004$.

Studiul condus de Choi și colab. a fost primul care a indicat TyG ca fiind un marker surogat de IR acurat în evaluarea acestuia în relație cu disfuncția tiroidiană. A demonstrat valori predictive pentru patologia tiroidiană mai ridicate inclusiv față de HOMA-IR, OR 1,81, $p=0,031$. [31] Studiul nostru a arătat că la un TyG peste 4.7 riscul de a dezvolta TH în rândul pacienților cu DZ2 este de 65 de ori mai mare, OR 65,344 (CI 5,067-842,607), $p=0,001$. Putem afirma, ca și o concluzie faptul că studiul nostru este al doilea care demonstrează valoarea predictivă a TyG pentru patologiile tiroidiene și primul care face această descoperire în cazul tiroiditei autoimune Hashimoto.

În studiul condus de Lee și colab. [18], s-a arătat o incidență de 10-15 ori mai mare a TH în rândul femeilor, rezultate similare am descoperit și în studiul nostru, ceea ce ne permite să comentăm rezultatul obținut referitor la faptul că sexul feminin este factor de risc al apariției TH la pacienții cu DZ2. Pentru sexul feminin am obținut OR 23.176 (4.530-118,572) $p=0,0001$ după analiza multivariată efectuată comparativ pe loturile de pacienți cu DZ2 și cu TH și DZ2. Acest rezultat nu este deloc surprinzător în contextul incidenței mari a TH în rândul populației feminine.

Un alt factor de risc pentru dezvoltarea TH la pacienții cu DZ2, comparând loturile 1 și 3, pe care studiul nostru l-a descoperit a fost consumul de alcool, OR 7,048 (CI 95% 2,187-22,720), $p < 0,001$. Din rezultatele noastre putem afirma că alcoolul crește riscul de a dezvolta TH, pentru pacienți diabetici de 7 ori, ceea ce este semnificativ statistic. Comparând, cu literatura de specialitate, nu am regăsit un alt studiu care să ateste acest risc, prin urmare putem afirma că studiul nostru este primul care certifică relația de cauzalitate între cele două. Ba mai mult într-un studiu condus de Efferaimidis și colab. s-a arătat că nu există asociere între consumul de alcool și apariția de novo a anticorpilor TPO. Rezultatele acestui studiu nu sunt în acord cu rezultatele studiului nostru. [32]

Analiza univariată dintre loturile 1 și 3 a mai arătat că BCI este și el un factor de risc pentru dezvoltarea TH la pacienții cu DZ2, OR 5,318 (CI 95% 2,214-12,774), $p < 0,001$. Nu am regăsit în literatură alte studii care să fi abordat această relație, însă am regăsit un studiu în care s-a abordat relația inversă, a fost descris un risc de 2 ori mai crescut la pacienții cu TH de a dezvolta BCI, OR 2,06 (CI 95% 1,46-2,92). [33] Interpretând invers rezultatele, putem spune că și BCI poate fi factor de risc implicat în apariția TH, chiar cu o valoare de predicție mai mare, riscul fiind în acest caz de 5 ori mai mare, în cadrul populației cu DZ2. Rezultatul mai crescut este oarecum normal, dat fiind faptul că populația studiată de noi era compusă din diabetici, care au o pondere mai mare a BCI asociată. Din nou studiul nostru este primul care demonstrează o relație pozitivă de factor de predicție independent pentru BCI în ceea ce privește apariția TH la pacienții cu DZ2.

În studiul condus de Ogbonna și colab. [34] s-a arătat un risc mai crescut al pacienților cu patologii tiroidiene de a dezvolta nefropatie diabetică, OR 4,8, $p = 0,001$. Considerând nefropatia diabetică o parte a complicațiilor microvasculare ale diabetului zaharat putem spune că și rezultatele studiului nostru sunt similare cu cele ale studiului mai sus amintit. În cazul nostru, după analiza comparației dintre loturile 1 și 3, s-a arătat că există un risc de 4 ori mai mare la pacienții cu complicații microvasculare de a dezvolta TH în rândul populației cu DZ2, cu alte cuvinte prezența complicațiilor microvasculare este factor de risc pentru dezvoltarea asocierii dintre cele două patologii, OR 4,571 (CI 95% 1,963-10,646), $p < 0,001$.

Un alt parametru care a avut semnificație statistică de factor de risc al asocierii dintre TH și DZ2 a fost Depresia, de această dată la comparația între loturile 2 și 3, OR 9,333, (CI 1,121-77,204), $p < 0,001$. În studiul condus de Bode și colab. s-a demonstrat o valoare predictivă pozitivă pentru hipotirodism în ceea ce privește depresia, OR 1,30 (CI 95% 1,08-1,57), în timp ce pentru patologii autoimune tiroidiene rezultatele nu au fost concludente, OR 1,24 (CI 95% 0,89-1,74). [35] Din păcate această situație se confirmă și pentru noi, parametrul depresie

nepăstrându-și semnificația statistică pentru celelalte loturi și nici după analiza multivariată a datelor.

2.3.7. Concluzii Studiul 2

Din analiza univariată au reieșit următorii factori de risc pentru apariția TH la pacienții cu DZ2 : greutate peste 83,5 kg, IMC peste 29,6 kg/m², HbA1c peste 5,85%, glicemia peste 122 mg/dl, TSH peste 1,1 pmol/L, TyG peste 4,7, TyG BMI peste 140,8, și TyGWC, sexul feminin, consumul de alcool, fumatul, BCI, hipotiroidia, Gușa, complicațiile microvasculare ale DZ2, depresia și tratamentul cu insulină

După analiza multivariată a rezultat că s-a păstrat factorul de protecție TAD, iar ca și factori de risc au rămas IMC-ul, glicemia și indicele surogat de insulinorezistență TyG, sexul feminin, alcoolul, fumatul, Steatoza hepatică, BCI, hipotiroidismul și tratamentul cu insulină.

2.4. Concluzii generale

1. Diabetul zaharat tip 2 este factor de risc pentru dezvoltarea tiroiditei autoimune Hashimoto printr-o incidență mai mare a TH în rândul pacienților cu DZ 2 versus populația generală europeană.
2. Apartenența la Sexul feminin s-a dovedit a fi un factor de risc semnificativ statistic implicat în apariția TH la pacienții cu DZ2, cel mai probabil corelat cu ponderea crescută a patologiilor tiroidiene în general la femei.
3. Insulinorezistența pare a fi vectorul de legătură dintre TH și DZ2. O valoare a TyG, indice surogat al insulinorezistenței calculat, peste 4.7 s-a dovedit a fi factor de risc implicat în apariția TH la pacienții cu DZ2, acesta a crescut riscul de apariție a TH în populația cu DZ 2 de 65 de ori.
4. Supraponderea s-a dovedit a fi factor de risc implicat în asocierea TH la pacienții cu DZ2 cel mai probabil prin intermediul unui control metabolic precar, fiind știut faptul că supraponderea și obezitatea reprezintă un important substrat patogen al dezechilibrelor glicemice.
5. Obezitatea abdominală crește și ea riscul asocierii TH la DZ2 fiind tot produsă printr-o relație de cauzalitate cu dezechilibrul metabolic.
6. Glicemia crescută s-a dovedit a fi predictor independent de asociere al TH la DZ2, demonstrând încă o dată că un control metabolic inadecvat este cauza probabilă a asocierii celor două patologii studiate.

7. Tratamentul cu insulină a crescut riscul apariției TH la pacienții cu DZ2 de peste 7 ori, arătând încă o dată implicarea dezechilibrului metabolic în această asocieră.
8. Corelația dintre HbA1c crescută, sindrom metabolic și valori crescute ale ATPO s-a dovedit, cu o semnificație statistică crescută ($p < .001$) a fi legătură fiziopatologică dintre DZ 2 și TH.
9. Hipertensiunea sistolică crește riscul apariției TH la pacienții cu DZ2 de aproape 3 ori, prin mecanismul fiziopatologic al insulinorezistenței cerebrale implicat în apariția HTA, demonstrat prin valorile crescute ale indicilor surogat de insulinorezistență, ceea ce ne poate permite să concluzionăm că insulinorezistența este adevăratul factor de risc.
10. Tensiunea arterială diastolică scăzută se pare că are efect protector în apariția TH la pacienții cu DZ2 tocmai pentru că o valoare normală sau scăzută a TAD nu se asociază cu insulinorezistența, astfel nu numai că nu a crescut riscul dar, se pare că a conferit și protecție împotriva asocierii celor două patologii.
11. Steatoza hepatică este factor de risc al asocierii TH la pacienții cu DZ2, așa cum am demonstrat la pacienții cu un control metabolic scăzut și un grad ridicat de insulinorezistență.
12. Prezența Bolii Cardiace Ischemice a crescut riscul de asocieră a TH la DZ2 de două ori, mecanismul fiziopatologic incriminat pare a fi insulinorezistența, în special cea cardiacă, corelată cu un dezechilibru glicemic.
13. Hipotiroidia s-a dovedit a fi factor de risc pentru asocieră TH cu DZ2, o asocieră a unei valori necontrolate a TSH la populația de pacienți diabetici produce un dezechilibru metabolic care pare a fi adevăratul factor de risc al asocierii tiroiditei autoimune Hashimoto la DZ2.
14. Fumatul a crescut de 7 ori riscul pacienților cu DZ2 de a dezvolta TH, el fiind factor de risc al apariției patologiilor autoimune tiroidiene, s-a confirmat și în studiul nostru a fi factor de risc pentru TH.
15. Consumul de alcool a crescut riscul pacienților cu DZ 2 să dezvolte TH, de aproape 3,5 ori; cauza probabilă fiind distrucția parenchimului tiroidian prin toxicitate crescută urmată ulterior de un proces autoimun de distrucție.
16. Studiul nostru este **primul** studiu care demonstrează valoarea predictivă a TyG pentru tiroidita autoimună Hashimoto.
17. Studiul nostru este **primul** care certifică relația de cauzalitate între consumul de alcool și apariția TH la pacienții cu DZ2.

18. Din nou studiul nostru este **primul** care demonstrează o relație pozitivă de factor de predicție independent pentru BCI în ceea ce privește apariția TH la pacienții cu DZ2.

19. Rezultatele studiului nostru atestă necesitatea introducerii screening-ului pentru patologii autoimune tiroidiene și în rândul pacienților cu DZ tip 2.

Până în prezent, nu au existat cercetări asupra românilor privind asocierea DZ2 cu TH. Unul dintre punctele forte ale acestui studiu a fost măsurarea parametrilor demografici în grupurile diabetice și de control, precum și în rândul celor trei grupuri. Achiziționarea de cunoștințe despre modificările glicemice și ale hormonilor tiroidieni este esențială pentru dezvoltarea strategiilor de prevenire eficientă a complicațiilor și de scădere riscurilor pentru sănătate.

Pacienții cu tiroidită Hashimoto trebuie monitorizați pentru diabet zaharat de tip 2 și boli cardiovasculare. Studiile randomizate pe scară mai mare sunt necesare pentru a clarifica mecanismele tiroidiene și metabolice implicate în apariția asocierii acestor două patologii.

În urma cercetării noastre prin care am evaluat toți parametrii descriși mai sus, putem afirma că ipoteza de studiu inițială se confirmă; așadar există o asociere ca patologie endocrinologică cu componentă metabolică între diabetul zaharat de tip 2 și tiroidita cronică limfocitară. Componenta endocrinologică pare să fie hipertiroidismul, și mai ales, hipotiroidismul, iar componenta metabolică pare a fi insulinoresistența.

Această cercetare este prima de acest fel desfășurată în România, și, după cunoștințele mele, în lume, ea fiind deschizătoare de drumuri pentru alți cercetători care vor dori să aprofundeze studiul din alte posibile puncte de vedere; unul fiind evaluarea autoimunității sau a fiziopatologiei insulinoresistenței (prin testarea indicelui HOMA-IR) aspecte neabordate în prezenta lucrare.[185]

În urma analizei bazelor de date au fost extrase și alte date ce nu par a avea nici o legătură relațională cu scopul acestei lucrări dar care pot fi punctul de plecare pentru alte cercetări viitoare.

Acestea au fost studii retrospective ad-hoc cu limitările lor, acestea au fost :

-evaluarea pacienților dintr-o zonă geografică limitată, din București și din zonele limitrofe, motiv pentru care nu putem susține aplicabilitatea rezultatelor noastre la nivel național ; în România existând regiuni endemice pentru patologii tiroidiene, capitala nefiind una dintre acestea,

- numărul mic de pacienți evaluați în cadrul Studiului 2, 50 în fiecare lot, doar aceștia fiind eligibili pentru includere în studiu dintre cei 80 care au prezentat în lotul inițial asocierea dintre TH și DZ2,
- apartenența preponderent la genul feminin al pacienților din Studiul 2 reprezintă și ea o limitare a acestei cercetări,
- lipsa testării insulinemiei bazale și implicit calcularea HOMA-IR a fost o altă limitare a Studiului 2,
- imposibilitatea comparării rezultatelor Studiului 1 cu populația României, neexistând date la nivel național legate de incidența TH.

2.5. Element de Originalitate

Tema abordată în prezenta lucrare este una de actualitate pe marginea căreia nu s-au mai făcut alte cercetări, nefiind descrisă în referințele bibliografice atât naționale cât și în cele internaționale. Deși această asociere dintre DZ2 și TH este relativ frecvent întâlnită în cadrul populației, ea nu a fost până în prezent studiată. Lucrarea de față a efectuat un studiu de pionierat în ceea ce privește această temă, reușind să demonstreze certa asociere dintre cele două patologii. Această cercetare științifică a mai arătat și predictorii independenți de risc ai acestei asocierii.

Unicitatea acestei lucrări este baza mare de selecție a pacienților, eșantionul inițial de 5064 pacienți diabetici de tip 2 studiați, care au fost evaluați din punct de vedere demografic, clinic și paraclinic.

Prin prisma apartenenței la sexul feminin, fumatului, consumului de alcool, hipertensiunii arteriale sistolice, valorilor crescute ale glicemiei și TyG, supraponderiei, obezității abdominale, steatozei hepatice, hipotiroidie, bolii cardiace ischemice și tratamentului cu insulină am demonstrat că DZ2 se asociază cu TH.

În România o astfel de cercetare, privind asocierea DZ2 și TH, nu a fost efectuată anterior acestui studiu.

Acest studiu este primul de acest fel care a reușit demonstrarea valorii predictive a TyG pentru patologii tiroidiene autoimune și calitatea de predictor independent al BCI pentru apariția TH la pacienții cu DZ2 și relație de cauzalitate dintre consumul de alcool și apariția TH la pacienții cu DZ2.

Studiul de față deschide drumul către cercetări suplimentare necesare pentru a înțelege concret mecanismele implicate la nivel macro și micromolecular în asocierea celor două patologii. Viitoare studii sunt necesare pentru a aprofunda mai bine tema, fie prin prisma evaluării autoimunității sau a fiziopatologiei insulinoresistenței (prin testarea indicelui HOMA-IR), aspecte pe care prezenta lucrare nu le-a abordat.[527]

Această lucrare constituie un punct de referință pentru viitoare cercetări științifice asupra acestei teme, atât la nivel național cât și la nivel internațional reușind să demonstreze asocierea dintre DZ2 și TH, fapt ce nu a mai fost demonstrat în trecut.

BIBLIOGRAFIE

1. S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. (2011). Williams textbook of endocrinology (12th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders. pp. 1371–1435.
2. Visscher TL, Snijder MB, Seidell JC (2009). "Epidemiology: Definition and Classification of Obesity". In Kopelman PG, Caterson ID, Dietz WH (eds.). Clinical Obesity in Adults and Children (3rd ed.). Wiley-Blackwell. p. 7.
3. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Hu FB (23 March 2010). "Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk". *Circulation*, pp 1356–1364.
4. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Willett WC, Hu FB (November 2010). "Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis". *Diabetes Care*. pp 2477–2483.
5. Risérus U, Willett WC, Hu FB (January 2009). "Dietary fats and prevention of type 2 diabetes". *Progress in Lipid Research*. pp 44–51.
6. Mozaffarian D, Kamineni A, Carnethon M, Djoussé L, Mukamal KJ, Siscovic D (April 2009). "Lifestyle Risk Factors and New-Onset Diabetes Mellitus in Older Adults: The Cardiovascular Health Study". *Archives of Internal Medicine*. pp 798–807.
7. Eberhart MS, Ogden C, Engelgau M, Cadwell B, Hedley AA, Saydah SH (19 November 2004). "Prevalence of Overweight and Obesity Among Adults with Diagnosed Diabetes – United States, 1988–1994 and 1999–2002". *Morbidity and Mortality Weekly Report*. pp 1066–1068.
8. Hashimoto's Disease". NIDDK. May 2014. Archived from the original on 22 August 2016.
9. "Hashimoto's disease". Office on Women's Health, U.S. Department of Health and Human Services. 12 June 2017. Archived from the original on 28 July 2017. Retrieved 17 July 2017. This article incorporates text from this source, which is in the public domain.
10. Noureldine, SI; Tufano, RP (January 2015). "Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer". *Current Opinion in Oncology*. 27 (1): 21–5.
11. Melmed, Shlomo; Polonsky, Kenneth S .; Larsen, P. Reed; Kronenberg, Henry M., eds. (2011). Williams, Handbook of Endocrinology (12th edition). Philadelphia: Elsevier / Saunders. pp. 1371-1435.

12. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. (GBD 2015 Incidence of diseases and incidents and prevalence factors) (October 2016). "Global, regional and national incidence, prevalence and years were handicapped for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the global disease burden study 2015". *Lancet*. 388 (10053): pp. 1545-1602.
13. Fabrizio Monaco (2012). *Thyroid disease*. Taylor and Francis. pp. 78.
14. Kim B, Choi HY, Kim W, Ahn C, Lee J, Kim JG, Kim J, Shin H, Yu JM, Moon S. The cut-off values of surrogate measures for insulin resistance in the Korean population according to the Korean Genome and Epidemiology Study (KOGES). *PLoS One*. 2018 Nov 12;13(11):e0206994. doi: 10.1371/journal.pone.0206994. PMID: 30419056; PMCID: PMC6231635.
15. Lim J, Kim J, Koo SH, Kwon GC. Comparison of triglyceride glucose index, and related parameters to predict insulin resistance in Korean adults: An analysis of the 2007-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2019 Mar 7;14(3):e0212963.
16. Madariaga A.G., Palacios S.S., Guillen-Grima F., Galofre J.C. "The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis" *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 99(3); pp 923–931,2014
17. Wiersinga, W.M. (2018). Hashimoto's Thyroiditis. In: Vitti, P., Hegedüs, L. (eds) *Thyroid Diseases*. Endocrinology. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45013-1_7, DOIhttps://doi.org/10.1007/978-3-319-45013-1_7, Published 31 May 2018
18. Stephanie L Lee, MD, PhD; Chief Editor: George T Griffing, MD What is the incidence of Hashimoto thyroiditis in the US? Mar 25, 2020, <https://www.medscape.com/answers/120937-122448/what-is-the-incidence-of-hashimoto-thyroiditis-in-the-us>
19. McLeod DSA, Caturegli P, Cooper DS, Matos PG, Hutfless S. Variation in Rates of Autoimmune Thyroid Disease by Race/Ethnicity in US Military Personnel. *JAMA*. 2014;311(15):1563–1565. doi:10.1001/jama.2013.285606
20. **Parlițeanu, Oana, and Dan Cheța.** "Type 2 diabetes and Hashimoto Thyroiditis- Possible associations and clinica correlations - preliminary results". *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*; 25(3); pp 297-301, 2018

21. Ozkardes A., Ozata M., Beyhan Z., Vural O., Yardim M. Gundogan M.A. „Acute hypothyroidism leads to reversible alterations in central nervous system as revealed by somatosensory evoked potentials” *Electroencephalography and clinical neurophysiology*; 100(6); pp 500-504, 1996
22. Ji, B., Qu, H., Wang, H., Wei, H. & Deng, H. Association Between the Visceral Adiposity Index and Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance in Participants With Normal Waist Circumference. *Angiology*. **68**, 716–721 (2017).
23. Oh, J. Y., Sung, Y. A. & Lee, H. J. The visceral adiposity index as a predictor of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. **21**, 1690–1694 (2013).
24. Khan, H. S. The Lipid Accumulation Product Is Better Than BMI for Identifying Diabetes. *Diabetes Care*. **29**, 151–153 (2006).
25. Simental-Mendía, L. E., Rodríguez-Morán, M. & Guerrero-Romero, F. The Product of Fasting Glucose and Triglycerides as Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. **6**, 299–304 (2008).
26. Vasques, A. C. *et al.* TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract*. **93**, e98–e100 (2011).
27. Kim B, Choi HY, Kim W, Ahn C, Lee J, Kim JG, Kim J, Shin H, Yu JM, Moon S. The cut-off values of surrogate measures for insulin resistance in the Korean population according to the Korean Genome and Epidemiology Study (KOGES). *PLoS One*. 2018 Nov 12;13(11):e0206994. doi: 10.1371/journal.pone.0206994. PMID: 30419056; PMCID: PMC6231635.
28. Jali M.V., Kambar S., Jali S.M., Pawar N., Nalawade P. “Prevalence of thyroid dysfunction among type 2 diabetes mellitus patients.” *Diabetes and Metabolic Syndrome* ;11(Suppl 1); S105-S108, 2017
29. Song RH, Wang B, Yao QM, Li Q, Jia X, Zhang JA. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2019 Oct 1;10:2349

30. Du, Wenhua, Wang, Fei, Zhao, Meng, Zhang, Haiqing, Zhang, Xu, Zhao, Jiajun, Gao, Ling, 2019/01/01, Prevalence of thyroid disorders and associated risk factors with various glycemic status in North China, SN 1310-2818, vol. 33, issue 1, Taylor & Francis
31. Choi W, Park JY, Hong AR, Yoon JH, Kim HK, Kang H-C (2021) Association between triglyceride-glucose index and thyroid function in euthyroid adults: The Korea National Health and Nutritional Examination Survey 2015. PLoS ONE 16(7): e0254630.
32. Effraimidis G, Tijssen JG, Wiersinga WM. Alcohol consumption as a risk factor for autoimmune thyroid disease: a prospective study. Eur Thyroid J. 2012 Jul;1(2):99-104
33. Wei-Hung Chen, Yen-Kung Chen, Cheng-Li Lin, Jiann-Horng Yeh, Chia-Hung Kao, Hashimoto's Thyroiditis, Risk of Coronary Heart Disease, and L-Thyroxine Treatment: A Nationwide Cohort Study, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 100, Issue 1, 1 January 2015, Pages 109–114
34. Ogbonna SU, Ezeani IU. Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Jul 4;10:440.
34. Bode H, Ivens B, Bschor T, Schwarzer G, Henssler J, Baethge C. Association of Hypothyroidism and Clinical Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(12):1375–1383.
36. Chen G., Wu J, Lin Y. et all. „Association between cardiovascular risk, insulin resistance, beta-cell function and thyroid dysfunction : a cross-over study in She ethnic minority group of Fujian Province in China.” *European Journal of Endocrinology*; 163(5); pp 775-782, 2010

LISTĂ PUBLICAȚII

Lucrarea numărul 1: Anexa 2 Art. Jurnalul Român de Diabet

Titlul Lucrării: “Type 2 diabets and Hashimoto thyroiditis-possible association and clinical correlations-preliminary results”

Autori: Parlițeanu O.A, Cheța D.M

Publicație: Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases;

Ediție: Volume 25 (2018)/ No.3/July-September, pp. 297-301, **Pagina:** 297-301

<http://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/513>

Lucrarea numărul 2: Anexa 3 Art. Jurnalul Medical Român

Titlul Lucrării: „Posibilă aosićere ca patologie endocrinologică cu componentă autoimună dintre Diabetul zaharat tip 2 și Tiroidita limfocitară cronică”

Autori: Parlițeanu O.A, Cheța D.M

Publicație: Romanian Medical Journal

Ediție: Vol.LXVI no.1, Year 2019, **Pagina:** 55-59

https://view.publitas.com/amph/rmj_2019_1_art-11/page/1

Poster electronic: Anexa 4 Poster Electronic

“Diabetul Zaharat de tip 2 și tiroidita Hashimoto: posibile asocieri și corelații clinice-rezultate parțiale” prezentat în cadrul Congresului Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice- ediția a 44-a, Poiana Brașov, 23-26 Mai 2018 (Congres SRD 2018)

Autori: Parlițeanu O.A, Cheța D.M

Poster: Anexa 5 Poster

“Type 2 Diabetes and Hashimoto Thyroiditis-Possible Associations and Clinical Correlations-Preliminary Results” prezentat în cadrul celui de-al 34-lea Congres internațional de Medicină Internă,din Africa de Sud, Cape-Town, 18-21 Octombrie 2018 (Congres WICM 2018)

Autori: Parlițeanu O.A, Cheța D.M