

Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Tiroid Hastalığı

Frequency Of Thyroid Diseases in Type 2 Diabetic Patients

Bengür TAŞKIRAN, Sibel GÜLDİKEN, Hande PEYNİRCİ,¹ Betül UĞUR ALTUN, Armağan TUĞRUL

Trakya Üniversitesi Tip Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne

Başvuru tarihi / Submitted: 27.08.2008 Kabul tarihi / Accepted: 23.09.2008

Amaç: Tiroid hastalıkları ve tip 2 diabetes mellitus (DM) toplumda sık görülen iki hastalıktır. Bu çalışmada, tip 2 diyabetik olgularda tiroid hastalıklarının sıklığını incelendi.

Hastalar ve Yöntemler: Trakya Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalında takip edilen tip 2 DM hastalarından tiroid fonksiyon testleri, anti-tirotoglobulin antikoru, anti-tiroid peroksidaz antikoru ve tiroid ultrasonografi ve/veya sintigrafi sonuçları bulunan 306'sı retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Yirmi dokuz (%9.5) olguda Hashimoto tiroiditi, beside (%1.7) multinodüler guatr, içinde (Graves hastalığı (%1) ve bir olguda (%0.3) toksik soliter adenom olmak üzere toplam 38 (%12.4) olguda tiroid hastalığı belirlendi.

Sonuç: Yapılan inceleme sonucunda tip 2 DM olgularında tiroid hastalıklarına genel popülasyondakine benzer sıklıkla rastlandığını tespit ettilik. Tip 2 DM'li hastaların, kardiyovasküler hastalık eğilimi yaratan başta hipotiroid olmak üzere tiroid hastalıkları açısından genel popülasyon için geçerli olan öneriler dışında ayrıca taramasına gerek olmadığı sonucuna vardık.

Anahtar sözcükler: Tiroid hastalıkları; tip 2 diabetes mellitus.

Objectives: Thyroid diseases and type 2 diabetes mellitus are two abundant diseases in general population. In this study, we evaluated the frequency of thyroid diseases in type 2 diabetic patients.

Patients and Methods: The study included 306 type 2 diabetic patients, who were followed up in Trakya University Department of Endocrinology and Metabolism Disorders. All patients had thyroid function tests, antithyroglobulin antibody values, antithyroid peroxidase values, and thyroid imaging (scintigraphy and/or ultrasonography).

Results: A total of 38 (12.4%) patients had thyroid diseases with the following distribution: 29 (9.5%) Hashimoto thyroiditis, five (1.7%) multinodular goitre, three (%1) Graves' disease, and one toxic solitary adenoma (0.3%).

Conclusion: We found that thyroid diseases in type 2 diabetics were seen as frequent as in general population. We suggest that there is no need to screen type 2 diabetics for thyroid diseases, hypothyroid in particular, that increase the risk for cardiovascular diseases, in addition to the recommended screening of the general population in guidelines.

Key words: Thyroid diseases; type 2 diabetes mellitus.

Tiroid hastalıkları ve diabetes mellitus (DM) toplumumuzda sık görülen iki hastalıktır. Çalışılan coğrafi bölge, kentsel-köysel alan, yaş grubu ve cinsiyete göre farklı olsa da genel olarak DM %6-8 oranında görülür, bu oranın

yaklaşık %90'ından tip 2 DM sorumludur.^[1] Tiroid hastalıklarının epidemiyolojisi tanı koyarken seçilen kriterlere bağlıdır. Bazı çalışmalarında patolojik tanımlara göre değerlendirme yapılırken, bazlarında görüntüleme ve laboratuvar

analizlerine yer verilmektedir. Bu nedenle epidemiyolojik araştırmalarda tanı için kullanılan yöntemler önemlidir. Genel olarak bu çalışmaların sonucunda tiroid hastalıklarının toplumsal sıklığının yaklaşık %7 olduğu söylenebilir.^[2]

Tip 2 DM genelde ileri yaşlarda, obezite zemininde, hiperinsülinemi ve/veya insülin direnci varlığı ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır.^[3] Tiroid hastalıklarından sık olarak karşılaşılan Basedow Graves hastalığı ve Hashimoto hastalığı ise otoimmün zeminde gelişmektedirler. Bunu sırasıyla toksik multinodüler guatr (MNG), toksik soliter adenom ve subakut tiroidit izler. Ayrıca bölgesel iyot alımının durumuna göre de tiroid hastalıklarına rastlanma sıklığı değişmektedir. Hipotiroidi iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde en sık kronik otoimmün tiroidite (atrofik otoimmün tiroidit ve Hashimoto tiroiditi) ve radyoaktif iyot ablasyonu veya cerrahi nedenlere bağlıdır. İyot eksikliği olan bölgelerde yeterli hormon yapılamamasına bağlı olarak hipotiroidi sık olarak görülmektedir.

Tip 1 diyabetik hastalarda tiroid hastalıklarının birlikte görülmeye sıklığının diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^[4] Tip 2 diyabetik olgularda bu birlikteliğin sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Oysa tiroid hormonlarındaki düzensizliklerin glukoz regülasyonunu etkilediği bilinmektedir. Bu çalışmada, Tip 2 diyabetik olgularda tiroid hastalığı sıklığını araştırmayı ve diyabetik hastaların diyabetik olmayanlara göre tiroid hastalığı açısından ayrıca taranmasına gerek olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'nde 1999-2008 yılları arasında açlık kan glukozu ve/veya oral glukoz tolerans testine göre tip 2 DM tanısıyla takip edilmiş hastalardan serbest T3, serbest T4, TSH, tiroid antikorları ve tiroid USG ve/veya tiroid sintigrafisi bulunanlar retrospektif olarak değerlendirildi. Aşlık kan glukozu ≥ 126 mg/dl ve/veya OGTT'de 2. saat değeri ≥ 200 mg/dl olanlar diyabetik kabul edildi. Öykü, aile öyküsü, yaşı,

kilo ve/veya anti GAD düzeyleri ile tip 1 ve tip 2 DM ayrimı yapıldı.

Radyoaktif iyot alımı (uptake) (RAIA) artmış, sintigrafide çevreyi suprese eden nodül(ler)in bulunmadığı olgular Basedow Graves hastalığı olarak kabul edildi. Bu hastalarda TSH supresyonu (<0.01 IU/L), serbest T4 ve/veya T3 yüksekliği (laboratuvar ölçümüne göre normalin üst sınırını aşan) söz konusuydu. Oftalmopatisi bulunan olgular RAIA sonucu olmasa da Graves hastalığı kabul edildi. Sintigrafide tek hiperaktif nodülün çevre tiroid dokusunu suprese ettiği, TSH'nin <0.1 IU/L olduğu olgular toksik soliter adenom tanısı aldı. Benzer nitelikte birden fazla nodülün, hipoaktif nodüllerle bir arada bulunduğu tiroid bezi ve benzer laboratuvar anormallikleri toksik MNG kabul edildi. Anti TPO yüksekliği bulunan ve/veya USG'de heterojenite belirlenen hipotiroidik hastalar (laboratuvar referans değerlerine göre üst normal sınırdan daha yüksek TSH) Hashimoto tiroiditi kabul edildi.

Tip 2 diyabetik olgular yukarıdaki tiroid hastalıkları tanı kriterlerine göre gruplara ayrıldı (Tablo 1). Yapıldığı dönemdeki tetkiklere göre etiyolojisine karar verilemeyenler dahil edilmedi. Sonuçta 306 dosyadaki veriler kaydedildi. Hastalardan 251'nin A1c değeri mevcut idi ve bu verileri ile tiroid hastalığı arasındaki ilişki değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Analizler için SPSS for Windows (versiyon 11.5) programı kullanıldı. Verilerin analizinde kesikli değişkenler için χ^2 , Student t-testi, Pearson korelasyon testi uygulandı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İncelenen 306 olgunun 268'inde (%87.6) tiroid fonksiyon testleri ve görüntüleme sonuçlarına göre herhangi bir tiroid hastalığı tespit edilmedi. Geri kalan olguların tiroid hastalıkları dağılımı ise Tablo 1'de gösterilmektedir.

Hashimoto tiroiditi bulunan 29 hastanın 14'ü ve MNG bulunan beş hastanın üçü levotiroksin tedavisi almaktaydı. Graves hastalığı ve toksik

Tablo 1. Tiroid hastlığı belirlenen 38 hastanın etiyolojiye göre dağılımı ve ortalama TSH düzeyleri

Etiyoloji	Hashimoto tiroiditi	MNG nedeniyle opere	MNG nedeniyle RAI	MNG	Graves hastlığı	TNG	Subakut tiroidit
Hasta sayısı	29	2*	1*	2*	3	1	0
TSH (IU/l)	1.50±0.90	4.79±4.66	1.41	0.20±0.19	0.92±1.09	1.7	0

*Toplam 5 MNG olgusu; %1.7. MNG: multinodüler guatr; RAI: radyoaktif iyot ablasyonu; TNG: toksik nodüler guatr.

soliter nodülü olanlardan replasman tedavisi alan yoktu.

Tiroid hastlığı bulunan (ort. yaşı 57.0 ± 11.5) ve bulunmayanların (ort. yaşı 54.9 ± 10.2) yaşları arasında anlamlı fark yoktu. Olgular cinsiyet ve yaşı açısından incelendiğinde kadın cinsiyette tiroid hastlıklarına daha sık rastlandığı görüldü (erkeklerde %36.27, kadınlarda %63.73; $p=0.037$). Hastaların TSH değerleri Tablo 1'deki gibidir.

Tiroid hastlığı olan grupta A1C ile tiroid hormonları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Buna göre Hashimoto tiroiditi bulunanlarda ortalama A1C 7.14 ± 1.48 iken, bu değer MNG nedeniyle opere olanlarda %5.6, MNG nedeniyle radyoaktif iyot ablasyonu yapılanlarda %5.7, MNG 9.5 ± 3.53 , Graves hastlığı olanlarda 7.66 ± 1.45 ve toksik soliter nodülü olanlarda %6.5 olarak saptandı.

TARTIŞMA

Tiroid hastlıkları ve diyabet genel popülasyonda sık rastlanan hastalıklardır. Bu iki hastlığın bir arada bulunması tedavisinin ve takibinin değerlendirilmesinde önemli olabilir. Genel olarak tip 1 olgularda yapılan tiroid hastlıkları sıklığı incelemelerinde otoimmün zeminde tiroid hastlıklarının da sıkça görüldüğü bildirilmiştir. Oysa tip 2 diyabette tip 1'e göre genetik etki daha belirgin olmakla beraber otoimmün temeli yoktur ve insülin direnci zeminde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterize bir hastalıktır.

Toplumda sık görülen tip 2 DM ve tiroid hastlığı bireliliği açısından farklı yayınlar mevcuttur. Chubb ve ark.^[5] Fremantle Diyabet çalışmasında tip 2 DM'li kadınların 1/12'sinde subklinik hipotiroidi belirlemiştir.

Yine tiroid fonksiyonuna göre yapılan bir taramada, tip 2 DM'li erkeklerde %6.9 oranında subklinik veya aşık hipotiroidizm saptanmıştır.^[6] Akbar ve ark.^[7] ise tip 2 DM'li hastalarda tiroid otoimmünitesini kontrol grubuna göre iki kat daha yüksek bulmuşlar (%10), ayrıca tiroid hormon disfonksiyonunun da yaklaşık iki kat daha fazla olduğunu saptamışlardır (%16). Tiroid disfonksiyonuna göre Ürdün'de yapılan bir başka taramada tip 2 DM'lilerde %12.5 oranında disfonksiyon saptanmıştır.^[8] Tiroid bozukluğunu %23.7 olarak saptayan bir çalışma da mevcuttur.^[9] Tip 2 DM'lilerde kronik otoimmün tiroidit oranını (yaklaşık %43) en az tip 1 DM'lilerdeki kadar sık bulan yazılar da vardır.^[10] Yalnız tiroid hormon durumunu değil USG ile tiroid morfolojisini de değerlendirmeye alan bir çalışmada tiroid hastlığı %51.6 olarak bulunmuştur.^[11] Biz de çalışmamızda tip 2 diyabetik olguda tiroid hastlıklarına %12.5 ile rastlayabileceğimizi saptadık. Tiroid hastlığının bulunmamasını, tek başına normal tiroid fonksiyon testi ve antikor düzeyiyle değerlendirdemedik. Ultrasonografide tiroid boyutlarının normal ve ekojenitesinin homojen olması kistas alındı. Etiyolojik sıklıklarına göre değerlendirildiğinde ise genel popülasyona benzer sıklıkta diyabetik olgularda bulunabileceğini tespit ettik. Buna göre en sık görülen tiroid patolojisi Hashimoto tiroiditiydi (%9.5). Bunu sırasıyla beş (%1.7) hastayla MNG, üç (%1) hastayla Graves hastlığı ve bir (%0.3) hastayla toksik soliter adenom izledi. Fakat çalışma grubumuzda diyabetik olmayan olgular incelenmediği için diyabeti olan veya olmayan olgulardaki sıklığın karşılaştırılması mümkün olmamaktadır. Şüphesiz çalışmalarda vaka seçiminde kullanılan yöntemlerdeki farklılık (yaş, cinsiyet, görüntüleme, tiroid hormon disfonksiyonu,

tiroid otoimmünite belirteçleri), daha önceden tanı alanların dahil edilme veya dışlanması durumu prevalansı etkilemektedir.

Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi en sık görülen tiroid hastlığı olarak tespit edilmiştir. Buna karşın tip 2 diyabetiklerde de Hashimoto tiroiditinin sık olması genel popülasyondaki sıklığının bir yansıması olabilir. Akbar ve ark.^[7] Tip 2 DM'de tiroid otoimmünitesinin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Fakat bu çalışmada kontrol grubunda tiroid otoimmünitesi sıklığı literatürde yer alan geniş ölçekli çalışmalara göre daha düşük (%15-24'e karşılık %5) bulunmaktadır. Bu nedenle tip 2 DM'de tiroid otoimmünitesinin diyabetik olmayan popülasyona göre anlamlı düzeyde daha fazla (%10'a karşılık %5) olduğu sonucu tartışmalıdır.

Ülkemizde günlük önerilen iyot alımı gelişmiş ülkelerle karşılaştırılabilir düzeyde değildir. Edirne ili iyot eksikliği ve endemik guatr açısından onde gelen illerdendir.^[12] Buna rağmen basit difüz guatrın en sık görülen etiyoloji olmasına prospektif ve tarama amaçlı popülasyon seçilmemesine ve hastaneye başvuran olguların incelenmesine bağladık.

Junik ve ark.^[13] kötü glisemik kontolle ve diyabetik komplikasyonla birlikte olan tip 2 DM'de tiroid hacminin daha fazla olduğunu, yine bu hastalarda nodüler ve difüz guatra daha sık rastlandığını buldular. Bizim çalışmamızda glisemik kontrol göstergesi olarak hemoglobin A1c kullanılmış fakat tiroid hastlığı ile arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak tiroid hacmi konusunda karşılaştırma yapmadık. Çalışmamız retrospektif bir inceleme olduğu için, glisemik kontrol ile tiroid volümleri arasındaki ilişki incelenmemiştir.

Bu sonuca dayanarak diyabetik olguların tiroid hastlığını düşündürecek anamnez ve fizik muayene bulguları olmadığı takdirde tiroid hastıkları açısından genel popülasyon için

geçerli olan öneriler dışında ayrıca taranmasının ek yarar sağlamayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
- Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. The epidemiology of thyroid diseases. Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 293-6.
- Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 1427-84.
- Vondra K, Vrbikova J, Dvorakova K. Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol* 2005;30:217-36.
- Chubb SA, Davis WA, Davis TM. Interactions among thyroid function, insulin sensitivity, and serum lipid concentrations: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5317-20.
- Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995;12:622-7.
- Akbar DH, Ahmed MM, Al-Mughales J. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics. *Acta Diabetol* 2006;43:14-8.
- Radaideh AR, Nusier MK, Amari FL, Bateiba AE, El-Khatib MS, Naser AS, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan. *Saudi Med J* 2004;25:1046-50.
- Odin VI, Belikova TV, Shustov SB, Pushkova ES, Emanuél' VL. Diabetes mellitus in elderly: comorbid characteristics of patients with different ontogenetic forms of the disease. *Adv Gerontol* 2006;18:90-5. [Abstract]
- Schröner Z, Lazúrová I, Petrovicová J. Autoimmune thyropathies in diabetics. *Vnitr Lek* 2006;52:137-43. [Abstract]
- Pimenta WP, Mazeto GM, Callegaro CF, Shibata SA, Marins LV, Yamashita S, et al. Thyroid disorders in diabetic patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:234-40. [Abstract]
- Erdogan G, Erdogan MF, Emral R, Baştemir M, Sav H, Haznedaroğlu D, et al. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. *J Endocrinol Invest* 2002;25:224-8.
- Junik R, Kozinski M, Debska-Kozinska K. Thyroid ultrasound in diabetic patients without overt thyroid disease. *Acta Radiol* 2006;47:687-91.