

Diabetes mellitus: Thyreomimetica en thyreostatica

3061

Afkorting: DM1 = diabetes mellitus type 1, DM2 = diabetes mellitus type 2

Datum literatuursearch: 27 januari en 4 februari 2022

CONCLUSIE

Er is sprake van een relatieve contra-indicatie en er is aanvullende actie nodig. Reden: schildklierhormonen hebben invloed op de glucoseregulatie, volgens verschillende bronnen die worden genoemd in dit contra-indicatie rapport. Het zou het kunnen dat de dosering van diabetesmedicatie moet worden aangepast bij toepassing van thyreomimetica-of statica bij klinische schildklierfunctiestoornissen.

Patiënten met een schildklierfunctiestoornis en diabetes mellitus kunnen worden behandeld door een specialist of de huisarts. Bij diabetes mellitus heeft de patiënt een grote rol in de behandeling. De patiënt controleert namelijk zelf de therapie met behulp van zelfmonitoring. Bewaking bij de huisarts en in de apotheek is wenselijk, om de patiënt nogmaals te wijzen op eventuele veranderingen in de bloedsuikerspiegel. En om alert te zijn op een eventuele noodzaak voor aanpassen van de diabetesbehandeling.

Bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie en complicaties zoals diabetische nefropathie kan therapie met levothyroxine een gunstig effect hebben.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- De invloed van schildklierhormonen op de glucoseregulatie wordt beschreven in de referenties onder "Overig".
- Er lijkt een wisselwerking te zijn tussen behandeling van schildklierfunctiestoornissen en glucoseregulatie.
- Er is geen informatie gevonden over eventuele aanpassing van de dosering of soort diabetesmedicatie bij gebruik van thyreomimetica of thyreostatica bij klinische (symptomatische) hyper-of hypothyreoïdie.
- Er zijn studies gevonden over toepassing van levothyroxine bij diabetes voor een andere indicatie van hypothyreoïdie. De geïnccludeerde patiënten hadden euthyreoïdie of subklinische hypothyreoïdie.
- Projectgroep KNMP, 10-01-2011: er is onvoldoende bewijs voor een contra-indicatie. Mohn et al., 2002 tonen dat subklinische hypothyreoïdie leidt tot een verhoogd risico op hypoglykemieën en dat levothyroxine dit corrigeert. Lihara et al, 2008 tonen een verhoogd risico op hypoglykemie bij levothyroxinegebruik, maar sluiten (subklinische) hypothyreoïdie als oorzaak niet uit.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	Thyreomimeticum-of staticum
C(omparison / Control)	Placebo of patiënten zonder diabetes mellitus
O(utcome)	Ontregeling diabetes mellitus*, toename micro- of macrovasculaire complicaties

* Verandering in glucosespiegel of HbA1c, wijziging in diabetesmedicatie, toename hyper- of hypoglykemieën

Zoektermen:**PUBMED:**

Zoekactie 1: ((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (hyperglycemia[MeSH Terms]) OR (hypoglycemia[MeSH Terms])) AND ((levothyroxine sodium[MeSH Terms]) OR (liothyronine[MeSH Terms]) OR (carbimazole[MeSH Terms]) OR (thiamazole[MeSH Terms]) OR (propylthiouracil[MeSH Terms]) OR (sodium iodate[MeSH Terms]) OR (sodium iodide[MeSH Terms]))

Filters applied: Humans, from 2010/9/1 - 2022/1/27

Zoekactie 2: ((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (hyperglycemia[MeSH Terms]) OR (hypoglycemia[MeSH Terms])) AND ((levothyroxine sodium[MeSH Terms]) OR (liothyronine[MeSH Terms]) OR (carbimazole[MeSH Terms]) OR (thiamazole[MeSH Terms]) OR (propylthiouracil[MeSH Terms]) OR (sodium iodate[MeSH Terms]) OR (sodium iodide[MeSH Terms]) OR (thyroid hormone*))

Filters applied: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, Humans, from 2010/9/1 - 2022/2/4

Dit is een herziening van een rapport uit 2011, waarvoor literatuur is gezocht in het najaar van 2010. Er is daarom gezocht vanaf 2010.

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Bruinstroop E et al. Low-Dose Levothyroxine Reduces Intrahepatic Lipid Content in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and NAFLD. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:2698-2706 RCT	n = 20 <i>n = aantal patiënten met DM2 en nonalcoholic fatty liver disease en levothyroxine</i>	Resultaten • Studie bij Aziatische, mannelijke, euthyreïde patiënten met DM2 en <i>nonalcoholic fatty liver disease</i> met een gemiddelde BMI van 30,9 kg/m² (obees, FH). • Therapie: levothyroxine in een mediane onderhoudsdosis van 18,75 mcg per dag (range: 12,5 mcg elke 2 dagen tot 87,5 mcg per dag) gedurende 16 weken na een titratiefase • <i>Per protocol</i> analyse met gegevens van 20 patiënten • 19 patiënten gebruikten metformine, 11 een sulfonylureumderivaat, 6 een DPP-4-remmer, 4 insuline, 16 een statine, 2 vitamine E, 9 een ACE-remmer of ATII-antagonist, 5 een calciumantagonist, 4 een bètablokker, 3 een fibraat en 1 ezetimib. • Primaire uitkomstmaat was een afname in het percentage vet in de lever (<i>intrahepatic lipid content</i>). • Na de 16 weken behandeling met een onderhoudsdosis levothyroxine was het gemiddelde vetpercentage in de lever afgenomen van 13% tot 11% (P = 0,046) • Parameters m.b.t. bloedglucoseregulatie behoorden tot de secundaire uitkomstmaten. Hierin werd geen significante verandering waargenomen: ○ HbA_{1c} voor studie gemiddeld 62 mmol/mol, eind studie ook

		gemiddeld 62 mmol/mol, P = 0,800 ○ Nuchtere bloedglucose voor studie gemiddeld 7,8 mmol/L, eind studie gemiddeld 8,2 mmol/L, P = 0,477 ○ Nuchtere insuline voor studie gemiddeld 34 mE/L, eind studie gemiddeld 38 mE/L, P = 0,0662 ○ HOMA-IR (maat voor insulineresistentie) voor studie gemiddeld 11,4, eind studie gemiddeld 13,9, P = 0,415 Opmerkingen auteurs • Eventuele placebo-effecten zijn niet uit te sluiten. Maar de patiënten hadden het advies gekregen om hun gebruikelijke beweeg- en eetpatroon te handhaven tijdens de studie. • Het aantal geïnccludeerde patiënten was lager dan het benodigde aantal van 34 om een verandering van 3% in levervet te kunnen detecteren met een power van 80%. • Een verbetering in vetpercentage in de lever was gecorreleerd aan een verbetering in HbA1c en vermindering van insulineresistentie Opmerkingen KNMP • Klein aantal patiënten geïnccludeerd. • Geïnccludeerd waren Aziatische, euthyreoïde, obese patiënten met DM2. De resultaten zijn mogelijk niet representatief voor de algemene Nederlandse patiëntenpopulatie met diabetes mellitus, voor wie het advies bij dit contra-indicatierapport is opgesteld. • De auteurs noemen een verandering in levervetpercentage, maar de power van de studie was te laag om te kunnen zien of dit significant was. • Het is niet bekend of tijdens de studie de dosering van diabetesmedicatie is aangepast.
Chen Y et al. The effect of L-thyroxine substitution on oxidative stress in early-stage diabetic nephropathy patients with subclinical hypothyroidism: a randomized double-blind and placebo-controlled study. Int Urol Nephrol 2018;50:97-103 RCT	n = 43 <i>n = aantal patiënten met DM2, subklinische hypothyreoïdie en levothyroxine</i>	Resultaten • 42 euthyreoïde patiënten met DM2 en diabetische nefropathie en 41 patiënten met DM2, diabetische nefropathie en subklinische hypothyreoïdie kregen gedurende 24 weken placebo • 43 patiënten met DM2, diabetische nefropathie en subklinische hypothyreoïdie kregen gedurende 24 weken levothyroxine, met een startdosis van 12,5 mcg per dag die langzaam werd opgehoogd op geleide van klinisch beeld en labwaarden.

		- Alle patiënten volgden een aangepast dieet en werden behandeld met subcutaan insuline. - Er werden geen significante verschillen in bloedglucosespiegels waargenomen tussen start en einde van de studie. - De urinaire excretiesnelheid van albumine was na 24 weken significant afgenomen en verschilde niet meer significant van die in de euthyroïde groep. - De urinaire excretiesnelheid van albumine was na 24 weken significant toegenomen in de groep met subklinische hypothyreoïdie en placebo. Opmerkingen auteurs - Suppletie therapie met levothyroxine bij patiënten met diabetische nefropathie en subklinische hypothyreoïdie kan mogelijk albuminurie en oxidatieve stress verminderen. Opmerkingen KNMP - Het is niet bekend of de insulinedosering en/of het dieet werden aangepast gedurende de studie. - Het is aannemelijk dat de insulinedosering gedurende de studie werd aangepast op geleide van bloedglucosespiegels.
Liu P et al. Can levothyroxine treatment reduce urinary albumin excretion rate in patients with early type 2 diabetic nephropathy and subclinical hypothyroidism? A randomized double-blind and placebo-controlled study. Curr Med Res Opin. 2015;31:2233-40 RCT	n = 60 <i>n = aantal patiënten met vroege diabetische nefropatie + subklinische hypothyreoïdie en levothyroxine</i>	Resultaten - Gerandomiseerde, dubbelblinde studie onder patiënten met vroege diabetische nefropathie en subklinische hypothyreoïdie. 60 patiënten gebruikten levothyroxine en 59 placebo gedurende 48 weken. - De gemiddelde dosis levothyroxine was 24,6 mcg/dag (range: 12,5-50 mcg/dag). - Alle patiënten kregen diabeteseducatie, een dieet, voldoende lichaamsbeweging en subcutaan insuline. - Een gezonde leefstijl werd geadviseerd. - Glucosespiegel en HbA1c werden gemonitord en indien nodig werd de insulinedosering aangepast. - De primaire uitkomstmaat was het verschil tussen beide groepen in verandering in urinaire excretiesnelheid van albumine. Deze verandering was in de placebogroep 8 mcg/min. en in de levothyroxinegroep -8 mcg/min. ($p < 0,001$). - Er werden geen significante verschillen waargenomen in parameters m.b.t. bloedglucoseregulatie.

		Opmerkingen auteurs - Levothyroxinetherapie kan mogelijk de progressie van nierschade vertragen bij patiënten met vroege diabetische nefropathie en subklinische hypothyreoïdie. Meer onderzoek is nodig. Opmerkingen KNMP - In deze studie is de insulinedosering zo nodig aangepast op grond van monitoring van glucosespiegel en HbA1c. Er is niet onderzocht of hierin verschillen waren tussen de placebogroep en de levothyroxinegroep.
--	--	---

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder is relevante informatie opgenomen uit artikelen met aanvullende informatie, naslagwerken, richtlijnen en SmPC's.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Biondi B et al. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders. <i>Endocrine Reviews</i> 2019;40:789-824 Geraadpleegd: pag. 789, 798-805 en 815-824 Review	Resultaten/aanbevelingen auteurs - Bij patiënten met hyperthyreoïdie wordt glucose-intolerantie vooral veroorzaakt door hepatische insulineresistentie. Dit komt doordat een overmaat aan schildklierhormoon de endogene glucoseproductie en insulinebehoefte doet toenemen en de hepatische insulinegevoeligheid doet afnemen. - Hyperthyreoïdie is in verband gebracht met een toegenomen degradatie van insuline. - Schildklierhormoon induceert apoptose van bètacellen in de pancreas. - De insulineresistentie die geassocieerd is met hyperthyreoïdie kan worden verbeterd met herstel van euthyreoïdie. - Patiënten met hyperthyreoïdie hebben een verhoogd risico op ernstige hyperglykemie en al bestaande diabetes mellitus kan worden verergerd door hyperthyreoïdie. - Na behandeling van hyperthyreoïdie met thyreostatica moet de glykemische controle opnieuw worden bepaald. - Bij hypothyreoïdie is de door glucose geïnduceerde insulinesecretie verminderd na behandeling met T4 (levothyroxine). - Bij diabetes met hypothyreoïdie is de insulinebehoefte verminderd vanwege een afname in de renale klaring van insuline. - Tijdens behandeling van hypothyreoïdie moeten insulinedoses worden aangepast. Bij start van de behandeling zijn mogelijk hogere doses nodig.
Gauthier BR et al. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. <i>Aging Cell</i> 2020;19:e13260 Review	- Schildklierhormonen beïnvloeden het koolhydraatmetabolisme. - Gluconeogenese en glycogenolyse worden versterkt door schildklierhormonen in een proces dat weefsels van brandstof voorziet.

	Bij patiënten en in experimentele modellen van hypothyreoïdie is waargenomen dat bij toediening van schildklierhormoon de respons op insuline verbeterde.
Rochon C et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. Clin Sci (Lond) 2003 Jan;104(1):7-15. Pubmed abstract, geen toegang tot volledige tekst. Genoemd als referentie in Gauthier et al. 2020.	- De invloed van insuline op het glucosemetabolisme werd onderzocht bij: 6 hypothyreoïde patiënten werden behandeld met schildklierhormoon 6 gezonde vrijwilligers, voorafgaand aan en na tijdelijke inductie van matige hyperthyreoïdie - Insuline werd toegediend samen met een infuus met aminozuren - De kinetiek van glucose werd bepaald gedurende continue infusie van [6,6-(2)H(2)]glucose - Voorafgaand aan infusie van insuline en glucose waren de insuline- en glucosespiegels vergelijkbaar bij alle deelnemers - De infusiesnelheid van insuline was vergelijkbaar voor alle deelnemers. De plateauwaarde voor insuline was lager na behandeling met schildklierhormoon. Dit was het geval in beide groepen. - De infusiesnelheid van (exogeen) glucose die nodig was om de plasmaglucosespiegels in steady state te houden nam toe bij behandeling van hypothyreoïde patiënten met schildklierhormoon ($P < 0,05$), maar niet bij gezonde vrijwilligers. - Behandeling met schildklierhormoon leidde in beide groepen tot een significante toename in basale glucose-eliminatie ($P < 0,05$). - Insuline, toegediend samen met glucose en aminozuren, stimuleerde glucose-eliminatie significant ($P < 0,05$). - De stapsgewijze toename in glucose-eliminatie na infusie was iets groter na behandeling met schildklierhormoon, maar dit was niet statistisch significant. - Na behandeling met schildklierhormoon van hypothyreoïde patiënten was de ratio tussen stapsgewijze toename in glucose-eliminatie en plasma-insuline significant verbeterd ($P < 0,05$). Deze ratio nam ook toe bij de gezonde vrijwilligers, maar dit was niet significant. Conclusie en opmerkingen auteurs: - Schildklierhormonen verbeteren het effect van insuline op het stimuleren van de glucose-eliminatie die gerelateerd is aan insulinemie. - Dit fenomeen is mogelijk erg gevoelig, omdat het alleen duidelijk was bij lage spiegels van schildklierhormoon.
Harbuwono D et al. Improvement of Metabolic Parameters Resulted from Levothyroxine Therapy in Hypothyroid Type 2 Diabetes Mellitus Patient. Acta Med Indones 2016;2:145-7 Casus	- Een 51-jarige, obese patiënte met ongecontroleerde DM2 en struma neeg naar klinische hypothyreoïdie. - Ze werd behandeld met insuline en 100 mcg thyroxine per dag. - Na 6 maanden was de glykemische controle sterk verbeterd. - De insulinedosering bleef gelijk tijdens behandeling met levothyroxine.

Torimoto K et al. Glucose variability before and after treatment of a patient with Graves' disease complicated by diabetes mellitus: assessment by continuous glucose monitoring. <i>Endocr J</i> 2014;61:321-8 Casus	• Een 48-jarige patiënte met de ziekte van Graves werd in 1999 behandeld met thiamazol. • Na 6 maanden stopte ze op eigen initiatief. • In januari 2011 werd ze in het ziekenhuis opgenomen met een thyreotoxische crisis. • Na behandeling met propylthiouracil 300 mg/dag, kaliumjodide 50 mg/dag en prednisolon 30 mg.dag verbeterde haar toestand. • Kaliumjodide en prednisolon werden gestaakt en de patiënte werd overgebracht naar een ander ziekenhuis. • Hier werd DM2 vastgesteld en patiënte werd intensief behandeld met insuline. Omdat de hyperthyreoïdie aanhield, werd de behandeling met propylthiouracil voortgezet. • De patiënte ontwikkelde opnieuw een thyreotoxicose en haar glykemische controle verslechterde. Op dag 5 werd continue glucosemonitoring gestart. • Rond 4.00u werd een dageraadfenomeen waargenomen (hyperglykemie vóór de eerste maaltijd van de dag). • Vanaf dag 7 werd de insulinedosering verhoogd. • Op dag 9 werd kaliumjodide 100 mg.dag herstart. • Op dag 10 werd de insulinedosering weer aangepast. • De glykemische controle verbeterde naarmate de schildklierfunctie verbeterde en het dageraadfenomeen verdween uiteindelijk.
Stockley's Drug Interactions, 12th Edition (diabetesmedicatie + thyreomimetica en thyreostatica)	• Geen informatie
Goodman&Gilman's The pharmacological basics of therapeutics. Brunton L et al, 13 Edition, 2018. Pag.793	• De invloed van schildklierhormoon op het koolhydraatmetabolisme is complex • Bij thyreotoxicose is er sprake van insulineresistentie • Bij hypothyreoïdie is er sprake van een verminderde glucose-absorptie uit de darm, verminderde insulinesecretie en verminderde perifere glucose-opname • Bij patiënten met hypothyreoïdie zonder DM is dit meestal niet klinisch relevant • Bij patiënten met DM en hypothyreoïdie zou er sprake kunnen zijn van een verminderde insulinebehoefte

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG-standaard Diabetes mellitus type 2, september 2018.	In de NHG-standaard wordt geadviseerd om patiënten met diabetes mellitus type 2 elke 3 maanden te controleren. Patiënten met een goed(e) of acceptabel(e) nuchtere bloedglucosewaarde/HbA1c, lipidspectrum en bloeddruk kunnen elke 6 maanden worden gecontroleerd.
NHG-standaard Schildklieraandoeningen, juni 2013	• Bij een schildklierfunctiestoornis is er vaak sprake van een auto-immuunziekte. Deze gaat vaak samen met een andere auto-immuunaandoening, zoals Diabetes mellitus type 1 • Aanbevolen wordt om tijdens behandeling te overleggen met een internist bij een moeilijk instelbare diabetes mellitus type 1. Bij patiënten met diabetes mellitus, vooral type1 en hypothyreoïdie is de behoefte aan insuline of orale bloedglucoseverlagende middelen verhoogd [bron: Wiersinga WM. Schildklieraandoeningen als contra-indicatie. In: De Smet PAGM, Van Loenen AC, Offerhaus L, Van der Does E, editors. Medicatie begeleiding. Houten/Deurne: Bohn Stafleu Van Loghum, 1990].

SPC en IM

Bron	Resultaten/opmerkingen
SPC Euthyrox (levothyroxine), RVG 09009, 10-03-2020	<u>Rubr. 4.5, Interacties:</u> Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen. Om deze reden dienen de bloedglucosespiegels bij het begin van schildklierhormoontherapie regelmatig gecontroleerd te worden en dient, indien nodig, de dosering van het antidiabetische middel te worden aangepast.
SPC Cytomel (liothyronine), RVG 108769, 14-01-2019	<u>Rubr. 4.5, Interacties:</u> Het instellen van therapie met Cytomel kan de behoefte aan insuline en orale bloedsuikerverlagende middelen doen toenemen.
SPC Carbimazol Teva, RVG 50906, 27-03-2019	Geen informatie
SPC Propylthiouracil Aurobindo, RVG 52546, 30-11- 2020	Geen informatie
SPC Strumazol (thiamazol), RVG 02224, 15-02-2019	<u>Rubr. 4.8, bijwerkingen:</u> zeer zelden: insuline auto-immuunsyndroom (met sterke verlaging van het bloedglucose)
IM Schildkliermiddelen- Thyreomimetica en Schildkliermiddelen – Thyreostatica, KNMP Kennisbank, geraadpleegd 20- 01-2022	Interacties, niet beoordeeld: Bij het instellen van therapie met thyreomimetica kan de behoefte aan bloedglucoseverlagende middelen toenemen. Omgekeerd kan een verlaging van de dosis thyreomimetica leiden tot hypoglykemie indien de dosis bloedglucoseverlagende middelen niet wordt aangepast.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	7 april 2022