

AVALIAÇÃO DE NÍVEIS SÉRICOS DE TSH EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

ASSESSMENT OF SERUM TSH LEVELS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Glauber Lilargem Siqueira¹, Jerônimo José de Miranda Lopes¹, João Antônio Sezinando Barboza Pessanha¹, Davi Luís Cordeiro Sales Porto¹, Priscilla Damião Araújo Lima², Guilherme Alcantara Cunha Lima²

¹Graduando em medicina pela Faculdade de Medicina de Campos

²Professor associado de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Campos

Contato:glauberlilargem@gmail.com,

RESUMO

A associação entre o diabetes tipo 1 e doenças tireoidianas autoimunes é bem descrita na literatura, estando claramente indicado o rastreio de tireoidopatias em diabéticos tipo 1, mesmo que em indivíduos assintomáticos. Não obstante, a presença de distúrbios tireoidianos está associada à piora do controle glicêmico em diabéticos, bem como aumento da prevalência e gravidade das complicações da doença. A correlação entre o diabetes tipo 2 e distúrbios tireoidianos não está clara, baseando-se em resultados conflitantes de estudos clínicos. Dados de custo-eficácia e estudos longitudinais são escassos na literatura. Desta forma, a necessidade de rastreio de doença tireoidiana nessa população permanece indefinida. Este estudo transversal avaliou 120 participantes assintomáticos (60 diabéticos tipo 2 e 60 não diabéticos), sem distúrbio tireoidiano conhecido, através da dosagem sérica de TSH. Não foram observadas diferenças estatísticas dos níveis plasmáticos de TSH entre os grupos ($p=0,29$), embora uma significativa parcela de indivíduos diabéticos assintomáticos tenha apresentado anormalidades do TSH (8,33 %).

Baseando-se em estudos de desfechos clínicos, a pesquisa de anormalidades do TSH em diabéticos tipo 2 poderia apresentar benefícios, tendo em vista a influência desta anormalidade no perfil glicídico e nas complicações do diabetes, bem como sua detecção em parcela significativa de indivíduos diabéticos assintomáticos. Palavras-chave: TSH, tireoidopatia diabetes tipo 2.

ABSTRACT

The association between type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease is well described in the literature, and screening for thyroid disease in type 1 diabetics is clearly indicated, even if asymptomatic. Nevertheless, the presence of thyroid disorders is associated with both the worsening of glycaemic control in diabetics, and increases in the prevalence and severity of the complications related to the disease. Based on conflicting results from clinical studies, the correlation between type 2 diabetes and thyroid disorders is uncertain. Cost-efficiency data and longitudinal studies are scarce in the literature. As a result, the requirement to screen for thyroid disease in this population remains unclear. This cross-sectional study evaluated 120 asymptomatic participants (60 type 2 diabetic and 60 non-diabetic patients), without known thyroid disorder, through dosages of serum TSH. No statistical differences in plasma TSH levels were observed between the groups ($p = 0.29$), although a significant portion of asymptomatic diabetic individuals presented TSH abnormalities (8.33%). Based on studies of clinical outcomes, investigation of TSH abnormalities in type 2 diabetics could present benefits, due to the influence of this abnormality on glycidic profile and complications of diabetes, as well as its detection in a significant portion of asymptomatic diabetic individuals. Key-words: TSH, thyroid disease, type 2 diabetes.

INTRODUÇÃO

O diabetes é um distúrbio do metabolismo glicídico, de origem multifatorial, caracterizado primariamente por hiperglicemia mantida e que pode resultar em inúmeras complicações micro (retino, neuro e nefropatia) e macrovasculares (dislipidemia, doenças coronarianas e cerebrovasculares), que tornam essa patologia um importante problema de saúde pública, não só pela elevada morbimortalidade, quanto também pela alta prevalência¹. Hipo e hipertireoidismo são patologias do metabolismo intermediário, também muito frequentes na prática clínica, associadas a aumento do risco cardiovascular devido a complicações como hipertensão arterial, dislipidemia e hiperglicemia^{2,3}. Diabetes Mellitus (DM) e hipotireoidismo são as duas endocrinopatias mais prevalentes, podendo coexistir num mesmo indivíduo.

A associação entre diabetes tipo 1, de etiologia autoimune, e doenças tireoidianas autoimunes (doença de Graves, Tireoidite de Hashimoto) é bem descrita na literatura, estando, portanto, indicado o rastreio de tireoidopatia em pacientes com diabetes tipo 1, através da dosagem seriada de TSH, mesmo em pacientes assintomáticos⁴. Esta associação é facilmente explicada pela mesma etiologia destas doenças, ocasionadas por distúrbios da imunidade, principalmente em indivíduos jovens⁵.

Estudos que avaliaram a prevalência de distúrbios tireoidianos em pacientes diabéticos tipo 2 revelaram resultados inconclusivos, não sendo possível afirmar até o momento se é necessário o rastreio universal nestes indivíduos ou se a investigação laboratorial deve obedecer aos mesmos preceitos de pacientes não diabéticos. Enquanto alguns trabalhos revelam aumento da prevalência⁶⁻⁹, outros não observaram diferença estatística nos valores de TSH em grupos com ou sem diabetes^{5,10}. Outros dados devem ser levados em consideração ao se determinar um rastreio universal, tais como os gastos com a saúde pública e o impacto sobre os desfechos de saúde naqueles indivíduos diagnosticados com doença tireoidiana pelo rastreio e tratados precocemente.

Diferentes publicações, incluindo grandes estudos epidemiológicos, apresentaram conclusões conflitantes. Manjunath et al observaram que pacientes diabéticos tipo 2 apresentaram níveis séricos de TSH mais elevados do que indivíduos pré-diabéticos e não diabéticos⁶. Uma metanálise envolvendo 61 estudos selecionados identificou aumento de 93% de hipotireoidismo subclínico em

pacientes diabéticos tipo 2⁷. Da mesma forma, uma recente publicação detectou aumento da prevalência de hipotireoidismo subclínico, principalmente em mulheres com mau controle glicêmico⁸. Um importante estudo prospectivo longitudinal, com seguimento por 7,9 anos, identificou que hipofunção tireoidiana esteve relacionada com aumento do risco de diabetes e de progressão para diabetes em indivíduos pré-diabéticos⁹.

Por outro lado, em um estudo envolvendo mais de 83.000 participantes, houve clara associação entre doença tireoidiana autoimune e diabetes tipo 1, porém nenhuma correlação foi reportada para com diabéticos tipo 2⁵. Da mesma forma, Gopinath et al não observaram aumento da prevalência de disfunção tireoidiana em pacientes idosos portadores de diabetes tipo 2, em comparação a não diabéticos¹⁰.

Propomos um estudo envolvendo pacientes diabéticos tipo 2 e não diabéticos, afim de avaliar os níveis séricos de TSH e a prevalência de distúrbios tireoidianos subclínicos em ambos os grupos.

Avaliar a prevalência de valores séricos anormais de TSH em pacientes diabéticos tipo 2, comparando-os com os resultados obtidos em indivíduos não diabéticos, de mesma faixa etária.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, com análise comparativa dos resultados entre dois grupos distintos. Após a submissão e aprovação do projeto de pesquisa no Comitê de ética em pesquisa, foram selecionados 120 pacientes, atendidos nos ambulatórios de Endocrinologia, Clínica Médica e Reumatologia do Hospital Escola Álvaro Alvim (Campos dos Goytacazes-RJ), obedecendo os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Selecionamos 60 indivíduos com diagnóstico de diabetes tipo 2 (grupo DM) e outros 60 não diabéticos (grupo controle), com idade entre 40-65 anos, sem conhecimento de patologia tireoidiana prévia. Excluímos pacientes com outra doença autoimune conhecida concomitante, usuários de amiodarona e com histórico de cirurgia ou doença nodular tireoidiana. Todos os participantes concordaram com a participação no estudo, mediante consentimento informado através de assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Todos os participantes colheram exames laboratoriais, incluindo dosagens de TSH, que foram certificados como anormais se em valores acima ou abaixo do limite de normalidade adotados pelos laboratórios em que os exames foram colhidos.

Tabela 1. Resultados do Grupo DM x Controle.

Variável	DM	Controle	P
Idade (anos)	55,38±0,94	53,63±1,03	0,21
TSH	2,33±0,20	2,05±0,17	0,29
Peso (Kg)	77,30±1,75	80,30±2,56	0,33
Altura (m)	1,65±0,01	1,63±0,01	0,16
IMC	28,33±0,54	30,15±0,78	0,06
PA Sistólica	129,17±2,37	124,83±2,53	0,21
PA Diastólica	81,00±0,94	79,83±1,22	0,45

DM= Diabetes Mellitus; P= Significância

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram calculadas as médias e erros-padrão das variáveis nos grupos DM e controle, sendo as mesmas comparadas pelo teste t de Student, com dados não pareados, adotando-se o nível de 5% de significância ($p < 0,005$). Dados como idade, valor sérico de TSH, índice de massa corporal, pressão arterial e número de medicamentos anti-hipertensivos e anti-obesidade foram obtidos. As análises foram realizadas no aplicativo Sistema para análises Estatísticas e Genéticas (SAGE, versão 9.1).

RESULTADOS

Os grupos foram comparáveis para idade, permitindo a comparação estatística dos demais resultados. Não houve diferença estatística entre dados de pressão arterial sistólica, diastólica e índice de massa corporal entre os grupos. Não observamos diferença estatística entre os níveis séricos de TSH em ambos os grupos.

No grupo DM, 5 participantes (8,33%) apresentaram elevação do TSH, apesar de assintomáticos, e nenhum paciente apresentou dosagem de TSH abaixo do valor de normalidade. Já no grupo controle, 3 participantes (5%) apresentaram alteração dos níveis de normalidade do TSH, sendo que 2 participantes (3,33%) tiveram TSH acima do valor de normalidade e 1 participante (1,66%) valor suprimido do TSH.

DISCUSSÃO

O controle da glicemia plasmática decorre da ação integrada de hormônios reguladores (Insulina) e contrarreguladores (Glucagon, GH, Epinefrina, Norepinefrina). Os hormônios tireoidianos também exercem funções no metabolismo glicídico, ao controlar a expressão de proteínas de membrana envolvidas na captação da glicose (GLUT-4), na extração celular de glicose (GLUT-2), de enzimas intracelulares envolvidas na gliconeogênese e glicogenólise (glicose-6-fosfato, piruvato carboxilase), bem como do efeito permissivo à ação adrenérgica, através da expressão na membrana celular de receptores α_2 ¹¹. Desta forma, os hormônios tireoidianos influenciam direta ou indiretamente os níveis circulantes de insulina e dos hormônios contrarreguladores, bem como interferem em seus mecanismos de ação, promovendo alterações no metabolismo glicídico, sobretudo quando em excesso ou em deficiência.

De fato, sabe-se que indivíduos com hipertireoidismo apresentam risco aumentado de intolerância à glicose e diabetes devido ao aumento da velocidade de absorção intestinal de glicose, do aumento da gliconeogênese hepática e da resistência hepática à insulina¹². Diferentes estudos reportaram a piora do controle glicêmico em pacientes que desenvolveram hipertiroidismo¹³.

Por outro lado, o hipotireoidismo também está associado ao aumento do risco de hiperglicemia, sendo

que um dos mecanismos propostos é a diminuição da expressão de GLUT-4 em tecidos musculares, reduzindo a captação periférica de glicose e induzindo a resistência insulínica^{7,14}. Diversos autores observaram que pacientes com níveis elevados de TSH apresentam maior grau de resistência à insulina¹⁵⁻¹⁷, bem como descreveram que a resistência insulínica é minimizada após a reposição de levotiroxina em indivíduos hipotireóides¹⁸. Anil et al relataram que ocorre uma nítida correlação positiva entre os níveis séricos de TSH com o índice de massa corporal (IMC) e a circunferência da cintura, que se encontram aumentados no diabetes tipo 2. Neste sentido, sabendo que o tecido adiposo leva a uma intensificação da secreção de TSH, por produção de substâncias hormonais, como a leptina, com ação no Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide, foi estabelecido que a associação de maiores níveis de leptina, encontrados em pacientes com diabetes tipo 2 obesos, pode estar relacionada com um aumento nos níveis de TSH, estendendo-se, também, a pacientes portadores de síndrome metabólica¹⁹.

A inter-relação entre hormônios da tireoide e a sensibilidade à ação da insulina podem desempenhar um papel crucial nas fases iniciais do metabolismo da glicose. Em particular, a elevação do TSH está associada a mudanças desfavoráveis em diversos parâmetros metabólicos, tais como no perfil lipídico, peso corporal, pressão arterial e controle glicêmico, resultando em piora do controle do diabetes e aumento do risco de complicações crônicas²⁰. Furukawa et al²¹ observaram uma prevalência de 8,7% de hipotireoidismo subclínico em pacientes DM 2, prevalência acima da reportada na população em geral²². Aumento da prevalência destes distúrbios em diabéticos tipo 2 também foram observadas por Han et al⁷.

Além disso, hipotireoidismo subclínico foi ainda mais prevalente em indivíduos com nefropatia diabética, acometendo 20,7% dos indivíduos com esta condição²¹. Yasuda et al observaram que pacientes com hipotireoidismo subclínico e diabetes apresentaram níveis urinários de albumina mais elevados do que diabéticos sem disfunção tireoidiana, sugerindo que disfunção tireoidiana subclínica pode ser fator de risco independente de tal complicação e deva ser tratada nesta população²³. Correlação positiva entre níveis elevados de TSH e neuropatia diabética periférica também foram observados por Zhao et al²⁴. Em importante metanálise publicada recentemente, Han et al⁷ observaram uma prevalência de 10,7% de

hipotireoidismo subclínico em indivíduos diabéticos tipo 2, bem como maior risco de complicações crônicas da doença (neuropatia, retinopatia, nefropatia e doença arterial periférica).

Diversos autores têm relatado aumento da prevalência de distúrbios tireoidianos em pacientes diabéticos. A associação entre diabetes tipo 1 e doença tireoidiana autoimune é amplamente descrita na literatura. Por apresentarem a mesma etiologia, é recomendável o rastreio de rotina para doença tireoidiana autoimune em indivíduos com diabetes tipo 1, sendo a periodicidade variável entre os diferentes consensos⁴.

A associação entre doenças tireoidianas autoimunes e diabetes tipo 2, bem como a indicação de exames periódicos de rastreio permanecem incertas, como já descrito. Palma et al sugeriram uma triagem de rotina para doenças tireoidianas em pacientes diabéticos tipo 2, dado a maior prevalência e piora da resposta ao tratamento e agravamento de complicações nesta população, tais como hipertensão, dislipidemia, nefropatia e obesidade²⁵. Por outro lado, Duntas et al apontaram para a necessidade de melhor definição das interações entre diabetes e hormônios tireoidianos visando o melhor tratamento do diabetes⁴. A clara associação entre doenças tireoidianas autoimune e diabetes tipo 1 reforçam a necessidade de *screening* nestes pacientes, mas os resultados inconsistentes entre a relação diabetes tipo 2 e doenças tireoidianas tornam questionável a indicação de testes tireoidianos de rotina, devendo-se levar em consideração a relação custo-benefício da mesma^{26,27}.

Outro ponto a ser destacado na inter-relação diabetes x distúrbios tireoidianos é a já descrita influência da metformina nos níveis séricos de TSH. De fato, estudos concluíram que pacientes em uso de metformina apresentam redução comparativa dos níveis séricos de TSH^{28,29}. Este efeito parece ocorrer em pacientes que já apresentam disfunção tireoidiana, mas não naqueles com função tireoidiana normal²⁹. No nosso estudo, 90% dos participantes do grupo diabetes estavam em uso de metformina, incluído aqueles que apresentaram TSH aumentado, consistindo um possível viés de interpretação. Apesar do nosso conhecimento acerca do tema, não excluímos pacientes em uso diário de metformina, tendo em vista a alta prevalência e importância do uso da mesma em indivíduos diabéticos, dado que é terapia de primeira linha, somente não indicada para o tratamento em casos de contraindicação ou intolerância grave.

CONCLUSÕES:

Neste estudo, não observamos diferença significativa dos níveis séricos de TSH entre os grupos, embora tenhamos notado uma prevalência de anormalidades do TSH no grupo diabetes acima da referida para a população em geral, em concordância com dados obtidos de outros estudos epidemiológicos.

Este resultado deve ser levado em consideração, visto que uma parcela significativa da população diabética estudada, mesmo que assintomática, apresentou elevação dos níveis plasmáticos de TSH, requerendo tratamento. Além do mais, a já confirmada inter-relação entre hipotireoidismo com pior controle glicêmico e

agravamento de complicações diabéticas nos faz atentar para a detecção precoce e adequado tratamento do distúrbio tireoidiano.

O número de participantes do estudo e a alta prevalência de indivíduos usuários de metformina no grupo diabetes podem ter contribuído na interpretação dos resultados.

Novos estudos populacionais longitudinais, bem como trabalhos que levem em consideração a relação custo-benefício do rastreio e tratamento de anormalidades tireoidianas na minimização de comorbidades e complicações diabéticas são necessárias para definir a eficácia do rastreio universal de tireoidopatias no diabetes tipo 2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35 (Suppl 1):S64-71.
- 2- Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363:793-803
- 3- Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2008;358:2594-605
- 4- Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clinical Endocrinol*. 2011;75:1-9.
- 5- Fleiner HF, Bjoro T, Midthjell K, Grill V, Asvold BO. Prevalence of thyroid dysfunction in autoimmune and type 2 diabetes: The population-based HUNT Study in Norway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):669-77
- 6- Manjunath SC, Krishnamurthy V, Puttaswamy BK, Prabhu S, Vishwanathaiah PM. Prevalence of subclinical thyroid disorders in type 2 diabetes mellitus. *Int J Med Public Health*. 2013;3:330-4.
- 7- Han C, He X, Xia X et al. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2015;10(8):1-22
- 8- Jali MV, Kambar S, Jali SM, Pawar N, Nalawade P. Prevalence of thyroid dysfunction among type 2 diabetes mellitus patients. *Diab Met Syndr: Clin Res Ver*. 2017 Article in press
- 9- Chaker L, Lightart S, Korevaar TIM et al. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. *BMC Medicine*. 2016;14:150
- 10- Gopinath B, Wang JJ, Kifley A, Wall JR, Leeder SR, Mitchell P. Type 2 diabetes does not predict incident thyroid dysfunction in the elderly. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82:e11-3
- 11- Fliers E, Klieverik LP, Kalsbeek A. Novel neural pathways for metabolic effects of thyroid hormones. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21:230-6
- 12- Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? *J Thyroid Res*. 2011;2011:152580.
- 13- Maxon HR, Kreines KW, Goldsmith RE, Knowles HC. Long-term observations of glucose tolerance in thyrotoxic patients. *Arch Intern Med*. 1975;135(11):1477-80
- 14- Weinstein SP, O'Boyle E, Haber RS. Thyroid hormone increases basal and insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle. The role of GLUT4 glucose transporter expression. *Diabetes*. 1994;43:1185-9
- 15- Wolide AD, Zawdie B, Alemayehu T, Tadesse S. Association between thyroid hormone parameters and dyslipidemia among type 2 diabetes mellitus patients: comparative cross-sectional study. *Diab Met Syndr: Clin Res Ver*. 2017. Article in press
- 16- Mehran L, Amouzegar A, Tohidi M, Moyaedi M, Azizi F. Serum free thyroxine concentration is associated with metabolic syndrome in euthyroid subjects. *Thyroid*. 2014;24(11):1566-74
- 17- Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):491-6
- 18- Handsuryia G, Pacini A, Tura A, Gessl A, Kautzky-Willer. Effects os thyroxine replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical and overt hypothyroidism (OH). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(6):963-9
- 19- Anil C, Akkurt, Ayturk S, Kut A, Gursoy A. Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area. *Metabolism*. 2013;62:970-5

- 20- Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract.* 2010;64:1130-9
- 21- Furukawa S, Yamamoto S, Todo Y et al. Association between subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Journal.* 2014;61:1011-8
- 22- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977;7:481-93
- 23- Yasuda T, Kaneto H, Kuroda A et al. Subclinical hypothyroidism is independently associated with albuminuria in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94:e75-e77
- 24- Zhao W, Zeng H, Zhang X et al. A high thyroid stimulating hormone level is associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients. *Diab Res Clin Pract.* 2016;115:I22-I29
- 25- Palma CCSV, Pavesi M, Nogueira VG et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2013;5:58
- 26- Badman MK, Chowdhury TA. Should thyroid function tests be done annually in all patients with diabetes? *Diabet Med.* 2002;19(Suppl. 3):7-9
- 27- Chubb SAP, Davis WA, Inman Z, Davis ME. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clinical Endocrinol.* 2005;62:480-6.
- 28- Pappa T, Alevizaki M. Metformin and thyroid: an update. *Eur Thyroid J.* 2013;2(1):22-8
- 29- Lupoli R, Di Minno A, Tortora A, Ambrosino A, Lupoli GA, Di Minno MN. Effects of treatment with metformin on TSH levels: a meta-analysis of literature studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):E143-8