

Hipotireoidismo e doença auto-imune tireoidiana em diabéticos Tipo 2

Hypothyroidism and autoimmune thyroid disease in Type 2 diabetic patients

Pedro Wesley Souza do Rosário¹; Michelle Aparecida Borges²; Tiago Alvarenga Fagundes³; Saulo Purisch⁴

RESUMO

Introdução: Este estudo avaliou a prevalência de doença tireoidiana auto-imune e hipotireoidismo em diabéticos tipo 2 sem fatores de risco ou tireoidopatia aparente. **Métodos:** Foram selecionados 230 pacientes consecutivos diabéticos tipo 2. Destes, foram excluídos 111 pacientes que já apresentavam fatores de risco para disfunção tireoidiana. Os 119 pacientes restantes tinham exame clínico normal e foram investigados com dosagens de TSH, T4 livre e antiTPO. O grupo-controle foi constituído de 80 pacientes não diabéticos, semelhantes em relação a sexo e idade. Gestantes foram excluídas. **Resultados:** AntiTPO foi positivo em 10 (8,4%) e TSH > 5 mUI/l em 11 (9,2%) dos 119 diabéticos tipo 2; e hipotireoidismo franco foi demonstrado em quatro (3,3%). No grupo-controle, antiTPO foi positivo em seis (7,5%) e TSH > 5 mUI/l em sete pacientes (8,7%). Hipotireoidismo franco foi encontrado em dois (2,5%). **Conclusão:** diabéticos tipo 2 sem fatores de risco conhecidos não apresentaram maior prevalência de doença auto-imune ou disfunção tireoidiana.

Palavras-chaves: Doenças da Glândula Tireóide/epidemiologia; *Diabetes Mellitus* Tipo 2; Hipotireoidismo.

ABSTRACT

Introduction: This study evaluated the prevalence of autoimmune thyroid disease and hypothyroidism in type 2 diabetic patients without risk factors or apparent thyroid disease. **Method:** A total of 230 consecutive type 2 diabetic patients were selected. Of these, 111 patients were excluded because they presented risk factors for thyroid dysfunction. The remaining 119 patients had a normal clinical exam and were submitted to the determination of TSH, free T4 and anti-TPO. The control group consisted of 80 non-diabetic patients matched for gender and age. Pregnant women were excluded. **Results:** Anti-TPO was positive in 10 (8.4%) of the 119 type 2 diabetic patients and TSH was > 5 mIU/l in 11 (9.2%). Overt hypothyroidism was demonstrated in 4 (3.3%) patients. In the control group, anti-TPO was positive in 6 (7.5%) patients and TSH was > 5 mIU/l in 7 (8.7%). Overt hypothyroidism was observed in 2 (2.5%) patients. **Conclusion:** We conclude that type 2 diabetic patients without known risk factors present no higher prevalence of autoimmune disease or thyroid dysfunction.

Key words: *Thyroid Diseases/epidemiology; Diabetes Mellitus Type 2; Hypothyroidism.*

INTRODUÇÃO

A relação entre diabetes tipo 1 (DM1), de etiologia auto-imune, e disfunção tireoidiana, sobretudo hipotireoidismo, é bem conhecida, tanto em crianças e adolescentes^{1,2} quanto em adultos.²⁻⁴ Menos compreendida parece ser a associa-

¹ Doutor em Clínica Médica pela Santa Casa de Belo Horizonte

² Pós-Graduada em Clínica Médica da Santa Casa de Belo Horizonte

³ Residente em Endocrinologia da Santa Casa de Belo Horizonte

⁴ Professor Titular de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Departamento de Tireóide da Clínica de Endocrinologia da Santa Casa de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Endereço para correspondência
Pedro Wesley Souza Rosário
Centro de Estudos e Pesquisa da Clínica de Endocrinologia e Metabologia (CEPCEM)
Av Francisco Sales, 1111, 5 andar Ala D, Santa Efigênia,
Belo Horizonte – MG, Brasil;
CEP 30150-221
E-mail: pedrorosario@globo.com

ção entre DM 2 e doença tireoidiana, demonstrada por alguns autores em nosso meio,^{3,5} mas não por outros.⁶ Apesar da elucidação do mecanismo ligando essas duas doenças endócrinas poder gerar valiosa contribuição no entendimento dessas condições^{5,7,8}, na prática clínica a questão é: “diabéticos tipo 2 devem ser investigados, mesmo assintomáticos, para doenças tireoidianas?”

É importante lembrar que, independentemente de serem diabéticos ou não, alguns indivíduos já são considerados de alto risco para disfunção tireoidiana, merecendo investigação laboratorial (dosagem de TSH) mesmo se assintomáticos.⁹ Assim, quando se conclui que se deve solicitar TSH em diabéticas com mais de 60 anos ou história familiar positiva de disfunção tireoidiana, acrescenta-se pouco, pois essas condutas já são recomendadas independentemente da constatação de diabetes.⁹ Pode-se ser ainda mais objetivo: “diabéticos tipo 2 que não apresentem fatores de risco para disfunção tireoidiana e sem doença clinicamente aparente devem ser investigados para tireoidopatias?”

Outro ponto a ser discutido é a importância do grupo-controle nesses estudos, pois apenas a constatação de uma “elevada” prevalência de tireoidopatias em diabéticos tipo 2 não indica necessariamente investigação. Para isto, exige-se a demonstração de que essa prevalência é maior que na população não diabética ou de que as tireoidopatias apresentam comportamento diferente (mais agressivo) em diabéticos tipo 2, como, por exemplo maior probabilidade de um nódulo não palpável ser maligno ou repercussões mais graves do hipotireoidismo assintomático não tratado. Sem essas demonstrações, a recomendação de rastreamento é questionável.

Com estas considerações, apresenta-se um estudo envolvendo diabéticos tipo 2 com o objetivo de avaliar a prevalência de doença tireoidiana auto-imune e hipotireoidismo em pacientes sem fatores de risco ou doença clinicamente aparente⁹, comparando com um grupo-controle.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram selecionados inicialmente 230 pacientes consecutivos, com idade no diagnóstico de DM entre 25-65 anos, considerados diabéticos tipo 2 (apresentação sem cetoacidose ou hiperglicemia

sintomática, sem necessidade de insulina por pelo menos 12 meses após o diagnóstico e ausência de anticorpos antiGAD).⁴ Destes, não foram incluídos no estudo 111 pacientes (48,2%) que já apresentavam fatores de risco para disfunção tireoidiana e, portanto, com indicação de investigação, mesmo se não fossem diabéticos.⁹ Consideraram-se nesses 111 também cinco casos que estavam em uso de amiodarona^{10,11} ou lítio.¹² Neste grupo, antiTPO positivo, TSH acima de 5mUI/l e hipotireoidismo franco (T4 livre baixo) foram encontrados em 27, 31,5 e 13,5%, respectivamente. A Tabela 1 apresenta as condições que foram consideradas de risco para disfunção tireoidiana.

Tabela 1 - Fatores considerados de risco para disfunção tireoidiana⁹

Passado de radiação ou I ¹³¹ (2 pacientes)
Cirurgia tireoidiana (8 pacientes)
Uso L-T4 (5 pacientes) ou DAT (1 paciente) previamente
Doença auto-imune conhecida (10 pacientes)
História familiar de doença tireoidiana (primeiro grau) - (45 pacientes)
Bócio ou doença nodular clinicamente aparente (20 pacientes)
Mulheres com mais de 60 anos (15 pacientes)
Também consideramos uso de amiodarona ^{10,11} e lítio ¹² (5 pacientes)

Dos 119 pacientes restantes, nove estavam em uso de L-T4 e tiveram a terapia reduzida para metade da dose com nova dosagem do TSH após seis semanas; se TSH normal, continuava-se reduzindo até completa suspensão da L-T4¹³, comprovando ou não o hipotireoidismo nesses casos. Todos os 119 pacientes tinham exame clínico normal e foram investigados com dosagens de TSH, T4 livre e antiTPO. O grupo-controle foi constituído de 80 pacientes encaminhados a um laboratório privado para realização de *check-up*, semelhantemente ao grupo de diabéticos (Tabela 2), e foram investigados da mesma forma. Grávidas foram excluídas em ambos os grupos.

Anticorpos antiTPO e TSH foram determinados por imunoquimioluminescência (ICMA), com valores de referência de até 35 U/ml e 0,3-5 mUI/l, respectivamente. T4 livre foi dosado por radioensaio, com valor de referência de 0,75 a 1,8 ng/dl.

Este estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da nossa Instituição.

Tabela 2 - Características do grupo-controle

Idade entre 25-65 anos (mediana 47 anos versus 48,2 nos 119 diabéticos)

Não diabéticos (pelo TTOG)

Exame clínico normal

Ausência de fatores de risco para disfunção tireoidiana⁹

Proporção mulheres:homens 41:39 (versus 59:60 nos 119 diabéticos)

RESULTADOS

AntiTPO foi positivo em 10 (8,4%) e TSH acima de 5mUI/l em 11 (9,2%) dos 119 diabéticos tipo 2 sem fatores de risco para disfunção tireoidiana ou tireoidopatia aparente (TSH elevado em 40% dos casos antiTPO positivo *versus* 6,5% com anti-PO negativo). Hipotireoidismo franco (T4 livre baixo) foi demonstrado em apenas quatro casos (3,3%), 20% no grupo antiTPO positivo *versus* 1,8% nos pacientes antiTPO negativo.

No grupo-controle, o antiTPO foi positivo em seis (7,5%) e TSH > 5 mUI/l em sete pacientes (8,7%). Hipotireoidismo franco foi encontrado em apenas dois casos (2,5%). Desta forma, as prevalências de antiTPO positivo, TSH elevado e hipotireoidismo franco, objetivos do estudo, não foram maiores em diabéticos tipo 2 sem fatores de risco ou doença tireoidiana aparente, quando comparados ao grupo-controle.

DISCUSSÃO

Neste estudo, quando excluídos pacientes que já deveriam ser avaliados com dosagem do TSH, independentemente do diabetes,⁹ não se demonstrou maior prevalência de doença auto-imune tireoidiana e hipotireoidismo em diabéticos tipo 2, comparado ao controle. Em oposição, Pimenta *et al.*³ mostraram elevada prevalência de tireoidopatias nesses pacientes, maior que no grupo-controle, motivando a recomendação de dosagem de TSH em todo diabético.^{3,14} Entretanto, no referido estudo,³ doença auto-imune (tireoidite de Hashimoto e doença de Graves) foi encontrada em 10% dos pacientes com DM2 *versus* 9,3% no controle e hipo ou hipertireoidismo em 20,3% *versus* 18,6%. Desta forma, disfunção tireoidiana não foi mais freqüente em diabéticos tipo 2 que no controle e o que na verdade diferenciou os diabéticos do controle foi a doença nodular atóxica.

Reconhece-se que em qualquer série uma prevalência elevada de disfunção tireoidiana foi encontrada em diabéticos tipo 2, variando de 9,2% (nesta) a aproximadamente 20%^{3,5}, o que, em princípio, justificaria rastreamento desses pacientes com TSH. No entanto, alta prevalência também tem sido demonstrada na população geral em nosso meio^{15,16} ou no grupo-controle dos estudos.^{3,5} Além disso, muito possivelmente, grande parte dos diabéticos tipo 2 com hipotireoidismo tem fatores de risco conhecidos para disfunção tireoidiana, sendo difícil estabelecer uma relação de independência do diabetes. Neste sentido, chama-se a atenção para o fato de quase metade dos diabéticos avaliados neste estudo já apresentar fatores conhecidos para disfunção tireoidiana. Assim, reforça-se que na presença de condições de risco⁹, comuns nos diabéticos tipo 2, o TSH deve ser realizado nesses pacientes, como em qualquer outro, mas, na ausência dessas condições, a relação diabetes e disfunção tireoidiana carece de mais dados.

Admitindo uma prevalência semelhante à de pacientes não diabéticos, quando isoladas outras condições, o rastreamento com TSH não seria justificado em diabéticos tipo 2 sem outros fatores de risco ou ter-se-ia que realizá-lo também na população geral. Restaria o argumento da maior gravidade do hipotireoidismo assintomático em diabéticos tipo 2. Em relação ao hipotireoidismo subclínico, na maioria dos casos, ainda que efeitos negativos sobre os lipídeos¹⁷ e função endotelial tenham sido demonstrados e que esses fatores sejam relevantes nos diabéticos tipo 2. Deve-se admitir que a recomendação de tratamento ainda não encontra evidência suficiente⁹ e nenhum tratamento diferenciado tem sido reservado a diabéticos tipo 2 a este respeito.^{9,12} Finalmente, o hipotireoidismo franco, mas assintomático, tem impacto controvertido sobre o diabetes, não sendo nítida que a repercussão seja de tal gravidade que se justifique o rastreamento.¹⁸ A repercussão do hipotireoidismo assintomático em diabéticos não foi avaliada neste e em outros estudos.^{3,5}

CONCLUSÕES

Concluiu-se que diabéticos tipo 2 sem fatores de risco conhecidos⁹ não apresentaram maior prevalência de doença auto-imune ou disfunção tireoidiana e a recomendação de dosagem de TSH em

todo diabético carece de mais estudos, considerando-se que não existe evidência suficiente de que o tratamento do hipotireoidismo em diabéticos tenha impacto diferenciado e resulte em relevante benefício que justifique sua detecção, mesmo quando a prevalência não difere da população geral.

REFERÊNCIAS

1. Ramos AJ, Costa AD, Benicio AV, Ramos AL, Silva CR, Carvalho CR, et al. Prevalence of thyroid disease in patients with type 1 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003; 47:177-82.
2. Souza OL, Diehl LA, Carleto Jr. LD, Garcia V, Carrilho AJ, Oliveira ML, Almeida HG. Prevalence of thyroid autoimmunity in a group of patients with type 1 diabetes mellitus from Londrina, PR. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49:228-33.
3. Pimenta WP, Mazeto GM, Callegaro CF, Shibata SA, Marins LV, Yamashita S, Padovani CR. Thyroid disorders in diabetic patients. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49:234-40.
4. Rosario PW, Reis JS, Amim R, Fagundes TA, Calsolari MR, Silva SC, Purisch S. Comparison of clinical and laboratory characteristics between adult-onset type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care.* 2005; 28:1803-4.
5. Magalhaes FO, Borges MCL, Castanheira JC, Pereira GA. Association of type 2 diabetes and autoimmune hypothyroidism: Is type 2 diabetes a disease of immune system? The Endocrine Society's 87th Annual Meeting 2005; p.2-422.
6. Rosario PW, Reis JS, Borges MA, Amim R, Calsolari MR, Silva SC, Purisch S. Extrapaneatic autoimmunity in patients with latent autoimmune diabetes of adults. *Diabetes Care.* 2005; 28:496-7.
7. Nascimento-Saba CC, Brito AC, Pereira MJ, Carvalho JJ, Rosenthal D. Autoradiographic thyroid evaluation in short-term experimental diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res.* 1998; 31:299-302.
8. Machado VL, Ludwig AC, Marques M. Decreased basal and acute insulin-stimulated effect on the uptake of glucose and amino acid in vitro by thyroid glands from streptozotocin-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29:1549-55.
9. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004; 291:228-38.
10. Fuks AG, Vaisman M, Buescu A. Thyroid dysfunction and cardiological management in patients receiving amiodarone. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 82:523-32.
11. Pavan R, Jesus AM, Maciel LM. Amiodarone and the thyroid. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004; 48:176-82.
12. Romaldini JH, Sgarbi JA, Farah CS. Subclinical thyroid disease: subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48:147-58.
13. Freitas MC, Lima LHC. Diagnóstico e tratamento do hipotireoidismo. In: Vilar L, Castellar E, Moura E, Leal E, Machado AC, Teixeira L, Campos R, Editores. *Endocrinologia clínica.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. p.219-36.
14. Silva RC. Importância da avaliação da função tireoidiana em pacientes com diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49:180-2.
15. Mendonça SCL, Jorge PT. Estudo da função tireoideana em uma população com mais de 50 anos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46:557-65.
16. Vaisman M, Baima J, Marante T, Henriques JM, Andrade RG, Sichieri R. Prevalence of hypothyroidism in a probabilistic sample of women over 35 years from the city of Rio de Janeiro, Brazil. The Endocrine Society's 87th Annual Meeting 2005; P2-554.
17. Cabral MD, Costa AJ, Santos M, Vaisman M. Lipid profile alterations in subclinical hypothyroidism. *Endocrinologist.* 2004; 14:121-5.
18. Chubb SA, Davis WA, Inman Z, Davis TM. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin Endocrinol. (Oxford)* 2005; 62:480-6.