



PREVALÊNCIA DE TIREOPATIAS EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 DE CAMPINAS-SP E REGIÃO



Pesquisador Responsável e Orientadora: **Profa. Dra. Elizabeth João Pavin,**

Pesquisador: **Ana Clara Llorente,** Pesquisadores colaboradores: **Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann**
Profa. Dra. Maria Cândida Ribeiro Parisi, Prof. Dr. Marcos Antonio Tambascia, Dr. José Walter Minicucci

Email: ana46@fcm.unicamp.br/ejpavin@fcm.unicamp.br

Ambulatório de DM tipo2 - Disciplina de Endocrinologia DCM FCM UNICAMP,
Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

Palavras chave: Diabetes melito tipo 2 - Tireoide - Disfunção

INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) é um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade. Relaciona-se a uma elevada prevalência associada a altas taxas de morbidade e mortalidade. Obesidade, sedentarismo, crescimento e envelhecimento populacional têm contribuído para que o número de pacientes diabéticos se eleve. Segundo estimativas, atualmente há cerca de 240 milhões de diabéticos e este número chegará a 366 milhões em 2030, correspondente a 4,4% da população.

Pacientes portadores de DM têm maior prevalência de disfunções tireoidianas quando comparados à população geral.

O diagnóstico de disfunções tireoidianas realizado através de observações clínicas é de difícil obtenção. Por outro lado, a prevalência de doença tireoidiana entre pacientes portadores de DM tipo 2 é elevada, justificando dosagens periódicas de TSH ultra-sensível (TSHus) para detectar alteração funcional assintomática. Além disso, a pesquisa de AAT bem como de US da tireoide, poderiam auxiliar neste diagnóstico, prevenindo o agravamento das tireopatias e possibilitando o tratamento precoce das possíveis alterações metabólicas do DM secundárias a estas disfunções.

OBJETIVOS

- Avaliar a função tireoidiana de pacientes portadores de DM2, determinando a prevalência de tireopatias comparando-a com a de indivíduos-controle.
- Verificar possíveis correlações entre a presença de disfunções tireoidianas e as características clínicas, laboratoriais do diabetes.
- Recomendar possível investigação periódica da função tireoidiana para o diagnóstico e tratamento precoces destes pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Sujeitos

O estudo incluiu 142 pacientes consecutivos, portadores de DM2, atendidos no ambulatório da Disciplina de Endocrinologia do HC-UNICAMP e um grupo controle constituído por 144 indivíduos pareados por sexo e idade, sem diagnóstico prévio de DM e tireopatias.

Crítérios de Inclusão

Diabéticos tipo 2 com diagnóstico após os 35 anos de idade, uso de anti-diabéticos orais por pelo menos 6 meses ao início do diagnóstico e ausência de cetoacidose.

Crítérios de Exclusão

História de irradiação na região cervical, doenças tireoidianas já diagnosticadas, tireoidectomia, presença de insuficiência renal crônica em diálise, doença grave associada e uso de drogas que interferiram na função da tireoide como beta-bloqueadores, amiodarona, interferon e corticóides em altas doses.

MÉTODOS

A avaliação funcional tireoidiana foi realizada através das dosagens séricas de T4L (VR: 0.74-2.1 ng/dl), T3L (VR: 0.21-2.1 ng/dl) e TSH-us (VR: 0,41-4,5 µUI/ml) e da pesquisa de anticorpos anti-peroxidase (ATPO) (VR < 76 IU/ml) e anti-tireoglobulina (ATG) (VR ≤ 120 IU/ml). Dados referentes à idade, após coleta de sangue venoso dos pacientes. Dados referentes à idade, gênero, índice de massa corpórea (IMC), idade de início e duração do DM e tipo de tratamento utilizado para o controle do diabetes, foram extraídos dos prontuários dos pacientes. Da mesma forma, coletamos os dados relacionados ao controle da doença, expressos através da média dos últimos 3 valores de hemoglobinas glicosiladas (HbA1c), perfil de gorduras, hipertensão arterial e à presença de complicações crônicas do diabetes (nefropatia, retinopatia e neuropatia).

Todos os pacientes foram avaliados quanto à presença ou não de bócio após exame físico.

As disfunções tireoidianas foram classificadas de acordo com os seguintes diagnósticos:

- Normal: níveis de T₄L, T₃L e TSH-us dentro dos valores de normalidade e ausência de anticorpos anti-tireoidianos.
- Hipotireoidismo subclínico autoimune: níveis normais de T4L e elevados de TSH-us (> 4,5 e < 10 µUI/ml), com pelo menos um anticorpo anti-tireoidiano positivo.
- Hipotireoidismo subclínico não autoimune: níveis normais de T4L e elevados de TSH-us (> 4,5 e < 10 µUI/ml).
- Hipotireoidismo clínico autoimune (Tireoidite de Hashimoto): T4L diminuído e TSH-us elevado (≥ 10 µUI/ml), com pelo menos um anticorpo anti-tireoidiano positivo.
- Hipotireoidismo clínico não autoimune: T4L diminuído e TSH elevado (≥ 10 µUI/ml).
- Hipertireoidismo subclínico autoimune: T4L em níveis aumentados e TSH-us diminuído, com pelo menos um anticorpo anti-tireoidiano positivo.
- Hipertireoidismo subclínico não autoimune: T4L em níveis normais e TSH-us diminuído.
- Hipertireoidismo clínico autoimune: níveis elevados de T₄ e/ou T3L e diminuídos de TSH-us, com pelo menos um anticorpo anti-tireoidiano positivo.
- Hipertireoidismo clínico não autoimune: níveis elevados de T₄ e/ou T3L e diminuídos de TSH-us,
- Sugestivo de Doença tireoidiana autoimune (DTAI): níveis elevados de pelo menos um anticorpo anti-tireoidiano: (ATPO) e/ou (ATG), sem disfunção tireoidiana.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para comparar as principais variáveis categóricas entre os grupos foram utilizados os testes Qui-Quadrado ou exato de Fisher (para valores esperados menores que 5), e o teste de Mann-Whitney para comparação de variáveis numéricas entre 2 grupos, devido à ausência de distribuição normal destas variáveis.

Para estudar os fatores associados com a disfunção tireoidiana nos pacientes diabéticos foi utilizada a análise de regressão logística univariada e multivariada, com critério Stepwise de seleção de variáveis.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% (P<0.05).

RESULTADOS

Tabela 1: Características clínicas dos pacientes diabéticos tipo 2 e controles

	Pacientes (n total= 142)	Controles (n = 144)	Valor p*
Mulheres	75 (52,82%)	76 (52,78%)	0,995
Homens	67 (47,18%)	68 (47,18)	
Idade (anos)	63,46 (± 10,02)	60,95 (± 10,35)	0,03
IMC (peso/altura ²)	29,11 (± 5,61)	28,84 (± 5,05)	0,912
Disfunção tireoidiana	35 (24,65%)	16 (11,11%)	0,003
Tempo de DM (anos)	17,10 (± 7,25)		
Idade de início (anos)	46,32 (± 10,38)		
HBA1C (%)	8,55 (± 1,76)		
Uso de exclusivo de ADO (S)	36,62%		
Uso de insulino terapia	83,8%		
HAS (S)	88,73%		
Dislipidemia (S)	66,9%		
Nefropatia (S)	55,63%		
Retinopatia (S)	55,63%		
Neuropatia (S)	54,23%		

Tabela 2: Características laboratoriais tireoidianas dos pacientes diabéticos tipo 2 e controles

	Pacientes (n = 142)	Controles (n= 144)	Valor p*
T4L (ng/dl)	1,33 ± 0,23 (Mediana = 1,32) 0,31 ± 0,18 (Mediana = 0,3)	1,26 ± 0,22 (Mediana = 1,24) 0,31 ± 0,09 (Mediana = 0,3)	0,005
T3L (ng/dl)	3,74 ± 3,95 (Mediana = 2,54)	2,9 ± 3,19 (Mediana = 2,04)	0,045
TSHUS (µUI/ml)	21 (14,79%)	12 (8,33%)	0,088
ACTg (IU/ml)	10 (7,04%)	11 (7,64%)	0,847

Diagrama 1: Prevalência de disfunção tireoidiana em pacientes com DM2

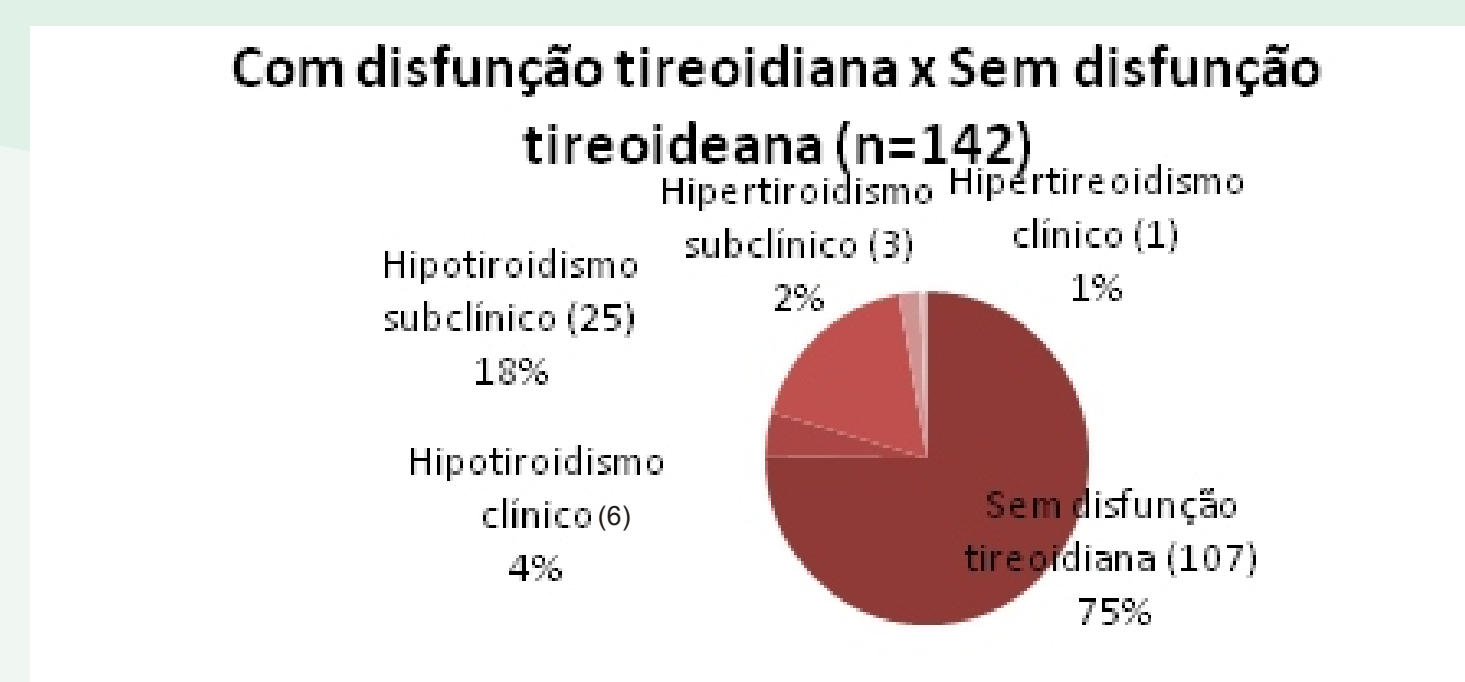


Diagrama 2: Disfunção tireoidiana no grupo controle

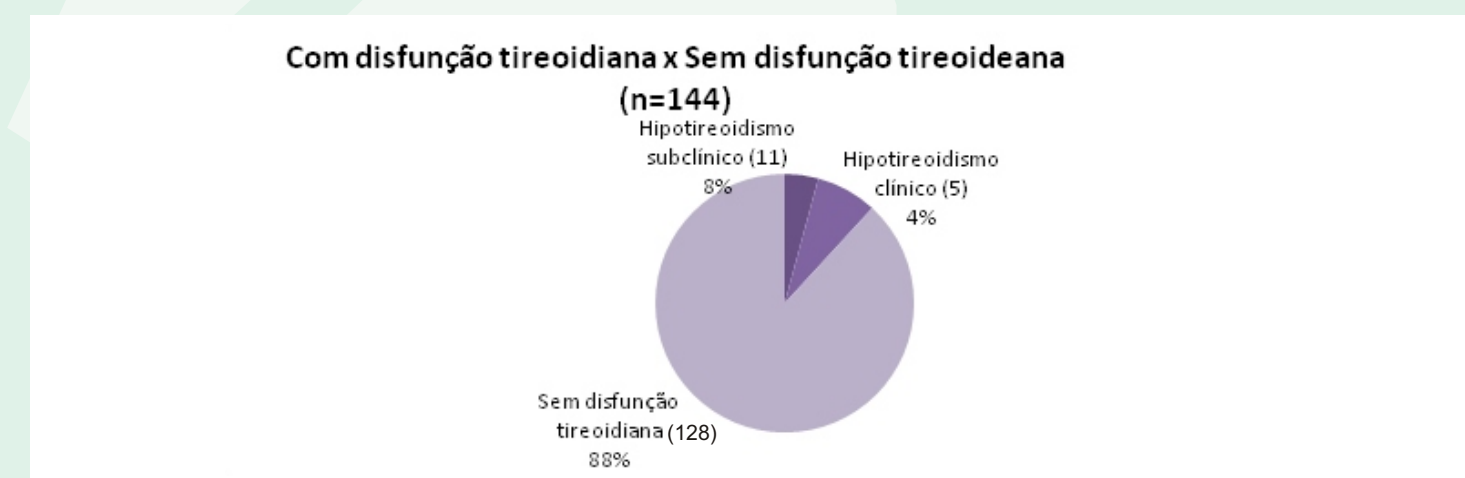


Tabela 3: Características clínicas dos pacientes com DM2 e controles sem disfunção

	Pacientes (n total= 107)	Controles (n = 128)	Valor p
Mulheres	53 (49,53%)	63 (49,22%)	0,962
Homens	54 (50,47%)	65 (50,78%)	0,962
Idade (anos)	63,28 (± 9,93)	60,41 (± 10,38)	0,028
IMC (peso/altura ²)	28,72 (± 5,02)	28,69 (± 4,98)	0,768

Tabela 4: Características laboratoriais tireoidianas dos pacientes com DM2 e controles sem disfunção

	Pacientes (n = 107)	Controles (n = 128)	Valor p*
T4L (ng/dl)	1,35 ± 0,22 (Mediana = 1,35) 0,3 ± 0,05 (Mediana = 0,3)	1,28 ± 0,21 (Mediana = 1,25) 0,31 ± 0,1 (Mediana = 0,31)	0,004
T3L (ng/dl)	2,54 ± 2,36 (Mediana = 2,05)	2,1 ± 0,98 (Mediana = 1,9)	0,303
TSHUS (µUI/ml)	8 (7,48%)	8 (6,25%)	0,0710
ACTg (IU/ml)	6 (5,61%)	8 (6,25%)	0,836

Tabela 5: Características clínicas dos pacientes com DM2 e controles com disfunção

	Pacientes (n total= 35)	Controles (n = 16)	Valor p*
Mulheres	22 (62,86%)	13 (81,25%)	0,189
Homens	13 (37,14%)	3 (18,75%)	0,189
Idade (anos)	64 (± 10,44)	65,25 (± 9,39)	0,745
IMC (peso/altura ²)	30,27 (± 7,06)	30,11 (± 5,56)	0,903

Tabela 6: Características laboratoriais tireoidianas dos pacientes com DM2 e controles com disfunção

	Pacientes (n = 35)	Controles (n = 16)	Valor p*
T4L (ng/dl)	1,25 ± 0,22 (Mediana = 1,26) 0,36 ± 0,36 (Mediana = 0,29)	1,11 ± 0,25 (Mediana = 1,15) 0,20 ± 0,03 (Mediana = 0,29)	0,083
T3L (ng/dl)	7,41 ± 5,38 (Mediana = 6,34)	9,34 ± 6,26 (Mediana = 6,61)	0,256
TSHUS (µUI/ml)	13 (37,14%)	4 (25%)	0,393
ACTg (IU/ml)	4 (11,43%)	3 (18,75%)	0,664

Tabela 7: Análise comparativa entre pacientes DM2 com e sem disfunção tireoidiana

	Com disfunção (n=35)	Sem disfunção (n=107)	Valor p**
Sexo (F/M)	22/13	53/54	0,171
Idade (= 59-60)	12/23	36/71	0,602
Idade de início DM (anos)	45,86 ± 12,25	46,47 ± 9,75	0,771
Tempo DM (anos)	17,77 ± 7,81	16,88 ± 7,08	0,442
HBA1C (%)	8,36 ± 1,84	8,62 ± 1,74	0,392
IMC	30,27 ± 7,06	28,72 ± 5,02	0,276
Uso exclusivo de ADO (sim)	16 (45,71%)	36 (33,64%)	0,198
Uso de insulino terapia	28 (80,00%)	91 (85,05%)	0,755
HAS (Sim)	31 (88,57%)	95 (88,79%)	1,00
Dislipidemia (Sim)	25 (71,43%)	70 (65,42%)	0,512
Nefropatia (Sim)	15 (42,86%)	2964 (59,81%)	0,080
Retinopatia (Sim)	16 (45,71%)	63 (58,88%)	0,174
Neuropatia (Sim)	19 (54,29%)	58 (54,21%)	0,993
T4L* (ng/dl)	1,25 ± 0,22	1,35 ± 0,22	0,027
T3L* (ng/dl)	0,36 ± 0,36	0,3 ± 0,05	0,694
TSHUS* (µUI/ml)	7,41 ± 5,38	2,54 ± 2,36	<0,001
ACTPO (IU/ml)	13 (37,14%)	8 (7,48%)	<0,001
ACTg (IU/ml)	4 (11,43%)	6 (5,61%)	0,262
Bócio (Sim)	11 (31,43%)	9 (8,41%)	0,002

Tabela 8: Análise comparativa entre pacientes DM2 com e sem disfunção autoimune tireoidiana

	Com disfunção auto imune (n=12)	Sem disfunção (n=107)	Valor p**
Sexo (F/M)	8/4	53/54	0,26
Idade (= 59-60)	4/8	36/71	0,442
Idade de início (média a.)	46 ± 9,64	46,47 ± 9,75	0,895
Tempo DM (anos)	18,75 ± 5,67	16,88 ± 7,08	0,258
HBA1C (%)	8,00 ± 1,39	8,62 ± 1,74	0,352
IMC	30,18 ± 6,21	28,72 ± 5,02	0,317
Uso exclusivo de ADO	8 (66,67%)	36 (33,64%)	0,031
Uso de insulino terapia	10 (83,33%)	91 (85,05%)	1,000
HAS (S)	11 (91,67%)	95 (88,79%)	1,000
Dislipidemia (S)	8 (66,67%)	70 (65,42%)	1,000
Nefropatia (S)	9 (75,00%)	64 (59,81%)	0,365
Retinopatia (S)	8 (66,67%)	63 (58,88%)	0,760
Neuropatia (S)	7 (58,33%)	58 (54,21%)	0,785
T4L* (ng/dl)	1,22 ± 0,21	1,35 ± 0,22	0,061
T3L* (ng/dl)	0,29 ± 0,05	0,30 ± 0,05	0,273
TSHUS* (µUI/ml)	8,96 ± 7,96	2,54 ± 2,36	<0,001
ACTPO (IU/ml)	12 (100%)	8 (7,48%)	<0,001
ACTg (IU/ml)	4 (33,33%)	6 (5,61%)	0,009
Bócio (S)	9 (75%)	9 (8,41%)	<0,001

*Valor expresso em média e desvio padrão

** Valor p referente ao teste de Mann-Whitney para comparação dos valores entre os dois grupos

Tabela 9. Análise de regressão logística univariada para disfunção tireoidiana nos diabéticos (n=142)

Variável	Categorias	Valor-P	O.R.*	IC 95% O.R.*
Bócio	Não Sim	--- 0,001	1,00 4,99	--- 1,86 – 13,40
ACTPO	Não Sim	--- <0,001	1,00 7,31	--- 2,71 – 19,77
T4L	Variável contínua	0,018	0,114	0,019 – 0,685
TSH	Variável contínua	<0,001	1,729	1,394 – 2,144

*OR (Odds Ratio) = Razão de risco para disfunção tireoidiana; (n=107 sem disf./n=35 com disf.) IC 95% OR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco. Ref.: nível de referência.

Tabela 10. Análise de regressão logística multivariada para disfunção tireoidiana nos diabéticos (n=142)

Variáveis Selecionadas	Categorias	Valor-P	O.R.*	IC 95% O.R.*
TSH	Variável contínua	<0,001	1,744	1,393 – 2,182
ACTPO	Não Sim	--- 0,002	1,00 8,11	--- 2,20 – 29,89

CONCLUSÕES

- A prevalência de disfunções tireoidianas é significativamente mais alta em pacientes portadores de DM2 quando comparada à de indivíduos controles, bem como à da população geral descrita na literatura.
- Dentre as disfunções encontradas, a mais prevalente é o hipotireoidismo sub-clínico, seguido do hipotireoidismo clínico, ambos assintomáticos, de etiologia autoimune ou não autoimune, havendo predomínio da forma não autoimune, tanto em diabéticos como nos indivíduos do grupo controle.
- Hipertireoidismo subclínico e por T3L de etiologia predominantemente autoimune foram diagnosticados na minoria dos casos, entretanto ocorreram em taxas mais elevadas do que à da população de mesma faixa etária não diabética.
- Presença de bócio, níveis elevados de anticorpo anti-peroxidase e de TSH constituíram os fatores de risco mais fortemente associados ao aparecimento de disfunção tireoidiana no DM2.

Agradecimentos especiais

- Arnaldo Moura Neto (médico endocrinologista e pós-graduado da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica- FCM-UNICAMP)
- Helymar Machado (estatístico da Câmara de Pesquisa FCM- UNICAMP)
- Elizabeth Ficher (bióloga da Disciplina de Endocrinologia- DCM-FCM-UNICAMP)
- Conceição Aparecida da Silva (bióloga do Laboratório especializado da Disciplina de Clínica Médica-DCM-FCM-UNICAMP)

