

Tireotropina (TSH) sérica e *Diabetes mellitus*

Serum thyrotropin (TSH) and *Diabetes mellitus*

Luana Menezes de Mélo¹, Ademir Luiz do Prado², Waldemar Volanski²,
Gislaine Custódio³, Rosângela Roginski Réa³, Geraldo Picheth², Fabiane
Gomes de Moraes Rego²

¹ Hospital Geral de Curitiba, Especialização em Análises Clínicas- Universidade
Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

² Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade
Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

³ Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do
Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Correspondência para:

Fabiane G.M. Rego

Departamento de Patologia Médica, Universidade Federal do Paraná, Rua
Prefeito Lothário Meissner, 632

80210-170 Curitiba – PR, Brasil

rego@ufpr.br

fone: (41)-3360-4068

RESUMO

Para avaliar a prevalência de doença tireoidiana em pacientes com diabetes tipo 1 (DM1), tipo 2 (DM2) e gestacional (DMG) e não diabéticos no Paraná (Brasil), uma triagem para doença tireoidiana foi realizada. Nós avaliamos as concentrações plasmáticas de tireotropina (TSH) e glicose do banco de dados dos pacientes do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no período entre janeiro de 2006 à setembro de 2011. Análises estatísticas foram utilizadas para analisar a relação entre o desenvolvimento de doença tireoidiana e características dos pacientes incluindo sexo, tipo de diabetes e concentrações plasmáticas de TSH e glicemia. Dados clínicos de 11.758 pacientes foram avaliados e classificados em quatro grupos: não diabéticos (n=11.758), DM1 (n=410), DM2 (n=389) e DMG (n=886). Doença tireoidiana esteve presente em 3.338 pacientes não diabéticos (17,1%), em 70 T1D (17,1%), em 82 T2D (21,1%) e em 85 DMG (9,6%). Não foi encontrada relação significativa entre a presença de doença tireoidiana e as concentrações plasmáticas de glicose. A alta prevalência de doença tireoidiana em pacientes diabéticos encontrada neste trabalho fala a favor de triagem de doença tireoidiana em população com diabetes.

Descritores: Doença tireoidiana, diabetes, prevalência, Brasil

ABSTRACT

To evaluate the prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 1, 2 and gestational diabetes (T1D; T2D and GDM) and no-diabetes in Parana (Brazil), a screening for thyroid dysfunction was performed. We retrospectively reviewed the computerized records of patients attending annual visits between January 2006 and September 2011 at Clinical Hospital of Federal University of Parana. Serum thyrotropin (TSH) and glycaemia at baseline visits were evaluated. Statistical analyses were used to analyze the relationship between development of thyroid dysfunction and patient characteristics including age, sex, type of diabetes, and baseline serum thyrotropin and glycaemia concentration. Clinical records of 11,758 patients were reviewed and classified in four groups: no diabetic (n=11,758), T1D (n=410), T2D (n=389) and GDM (n=886). Thyroid dysfunction was present in 3,338 no diabetic patients (17.1%), in 70 T1D (17.1%), in 82 T2D (21.1%) and in 85 GDM (9.6%). It was not found significant relationships between the presence of thyroid dysfunction and glycaemia levels. The high prevalence of thyroid dysfunction in diabetic patients founded in this work supports screening for thyroid dysfunction in diabetic population.

Keywords: thyroid dysfunction, diabetes, prevalence, Brazil

INTRODUÇÃO

Doenças tireoidianas e o *Diabetes mellitus* (DM) são duas patologias endócrinas de alta prevalência. A prevalência total de DM está aumentando e projeta-se que em 2030 existirão 366 milhões de diabéticos no mundo, afetando 4,4% em todos os grupos de idade. Contudo, um estudo recente mostrou que já em 2008 o número de diabéticos foi estimado em 347 milhões (DANAËI *et al.*, 2011).

O hipotireoidismo ou hipertireoidismo são frequentemente induzidos por um processo autoimune. Resultados da prevalência das alterações da tireoide em termos globais são sujeitos a considerável variação devido a diferentes definições das condições. Particularmente, dificultam as comparações entre os estudos as considerações da disfunção tireoidiana subclínica, o desenho do estudo, a seleção da população ou a definição dos grupos de pacientes. Em estudos populacionais, hipotireoidismo e o hipotireoidismo subclínico ocorrem entre 2-4% e 4-20% respectivamente, ambos sendo significativamente maiores em mulheres com idades acima de 60 anos. Em contraste, o hipertireoidismo e hipertireoidismo subclínico variam entre 0,3% e 1%, respectivamente (VANDERPUMP *et al.*, 1995; CANARIS *et al.*, 2000; HOLLOWELL *et al.*, 2002).

O DM e a doença tireoidiana parecem estar intimamente ligados (PERROS *et al.*, 1995). Um estudo de meta-análise envolvendo 10.920 pacientes com diabetes revelaram uma frequência média de doença tireoidiana de 11%. Os dados em diabetes tipo 1 não diferem dos diabéticos tipo 2, mas a prevalência em mulheres foi consistentemente duas vezes maior que em homens (KADIYALA; PETER and OKOSIEME, 2010).

O *Diabetes mellitus* (diabete melito) ou simplesmente, diabetes, é definido como um grupo de doenças caracterizadas por elevadas concentrações da glicose no sangue que resultam de defeitos na capacidade do organismo de produzir e/ou utilizar adequadamente o hormônio insulina produzido pelas células beta pancreáticas (SBD, 2009).

O DM1 é uma patologia resultante da deficiência de insulina decorrente da destruição das células beta pancreáticas que produzem o hormônio (VAN

DEN DRIESSCHE *et al.*, 2009; LEVITSKY and MISRA, 2010). A gênese do DM1 é preponderantemente autoimune (Diabetes tipo 1A), onde múltiplos fatores genéticos e ambientais também afetam a evolução e a severidade da doença (VAN DEN DRIESSCHE *et al.*, 2009).

As crianças e adolescentes com diabetes tipo 1, apresentam um risco maior para desenvolver outras doenças autoimunes, sendo as mais frequentes, a tireoidite de Hashimoto, bem como as doenças celíaca, gástrica e de Addison (BONIFACIO *et al.*, 2009; KAKLEAS *et al.*, 2009; LEVITSKY and MISRA, 2010). A estes pacientes são imputados um desequilíbrio do sistema imunológico, ou ainda, uma maior tendência de reagir aos antígenos e pouca tolerância aos auto-anticorpos (VAN DEN DRIESSCHE *et al.*, 2009). Segundo Karavanaki (2009) o aparecimento de auto-anticorpos circulantes contra proteínas celulares endócrinas, é, muitas vezes, o primeiro sinal detectado antes do aparecimento das manifestações clínicas do DM1, podendo ser utilizados para detecção precoce da doença. O desenvolvimento destes anticorpos tem componentes geneticamente determinados e são modificados por fatores ambientais (BONIFACIO *et al.*, 2009).

As endocrinopatias associadas são mais frequentes em paciente com DM1 que expressam o genótipo *HLA DR3*, devido a um período mais longo de dormência antes de desenvolver diabetes, presumivelmente porque a destruição das células beta é mais lenta ou/e ocorre em menor velocidade e estes são mais propensos a ter positividade para anticorpo anti-células da ilhota, quando comparados aos pacientes como genótipo *HLA DR 4*, os quais apresentam anticorpos anti-insulina, sendo menos propensos a desenvolver outras endocrinopatias autoimunes (LEVITSKY and MISRA, 2010).

Pacientes adultos com DM1 apresentam uma prevalência de 15 a 30% de doença autoimune da tireóide (KARAVANAKI *et al.*, 2009; VAN DEN DRIESSCHE *et al.*, 2009; LAFRANCHI, 2010) e crianças de 5 a 22%, o que corresponde a uma incidência de duas a quatro vezes superior a população em geral (KAKLEAS *et al.*, 2009). Cerca de 20% dos pacientes com DM1 possuem anticorpos positivos anti-tireóide (anti-peroxidase e/ou anti-tireoglobulina). Também, 2 a 5% de hipotireoidismo é observado em pacientes com DM1, com prevalência elevada de tireoidite de Hashimoto (HANSEN *et al.*, 2003).

Doenças tireoidianas autoimunes precedidas por auto-anticorpos para anti-tireoperoxidase (TPO) e tireoglobulina, estão frequentemente associadas com disfunções autoimunes como DM1 (BARKER *et al.*, 2005). Gonzalez e colaboradores (2007) confirmaram em seu estudo a alta prevalência de disfunção tireoidiana em jovens adultos com diabetes tipo 2.

O *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), formalmente conhecido como diabetes não insulino-dependente ou *diabetes mellitus* do adulto, é causado pela combinação da resistência à insulina ou a deficiência de produção deste hormônio. DM2 é a forma mais comum de diabetes, acometendo 85-95% dos diabéticos em países desenvolvidos (REAVEN, 1988; SACKS and MCDONALD, 1996).

A maior frequência de doença tireoidiana em DM1 quando comparada ao DM 2 foi relatada (PERROS *et al.*, 1995). Contudo, outros estudos tem reportado alta prevalência da disfunção tireoidiana em diabetes tipo 2 (RADAIDEH *et al.*, 2004; WARREN *et al.*, 2004).

O *Diabetes mellitus* gestacional (DMG) se assemelha ao diabetes tipo 2, e ocorre em aproximadamente 7% das gestações (AMERICAN-DIABETES-ASSOCIATION, 2011). O DMG, usualmente desaparece após o parto, mas se constitui como um fator de risco importante para o desenvolvimento posterior de DM 2 (SACKS *et al.*, 2011).

A fisiologia tireoidiana muda profundamente durante a gravidez e a interpretação dos testes de função tireoidiana depende do estágio de gravidez (GLINOER, 1997). As doenças tireoidianas predominam em mulheres em idade fértil e comprometem a gravidez e puerpério (KRASSAS; POPPE and GLINOER, 2010). A ausência de tratamento da doença tireoidiana durante a gravidez possui efeitos adversos tanto para o feto como para a gestante. Os efeitos deletérios se estendem após a gravidez e parto, comprometendo o desenvolvimento neurointelectual na fase inicial de vida da criança (CHAN and ROVET, 2003; LAZARUS, 2005; GÄRTNER, 2009).

Neste estudo foi avaliada a associação da doença tireoidiana, identificada pela concentração sérica de TSH com o *Diabetes mellitus* em uma população Brasileira.

SUJEITOS E MÉTODOS

Amostras

Foram capturados 11.758 registros de pacientes do banco de dados do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) atendidos no período de Janeiro de 2006 à Setembro de 2011, que apresentaram dosagens de glicemia menor que 100 mg/dL e TSH. Este grupo foi designado como não-diabético. Em paralelo, pacientes diagnosticados como portadores de Diabetes tipo 1 (DM1, n=410), Diabetes tipo 2 (DM2, n=389) e Diabetes Gestacional (DMG, n=886), com os critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2009) e Associação Americana de Diabetes (AMERICAN-DIABETES-ASSOCIATION, 2010). Informações de dados antropométricos foram obtidos para todos os pacientes. O projeto tem a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da UFPR.

Os pacientes foram classificados quanto a concentração de TSH sérico em (i) não-alterados (TSH 0,4-4,0 mIU/L), (ii) hipotiroideos (TSH maior que 4,0 mIU/L) e (iii) hipertiroideos (TSH menor que 0,4 mIU/L).

Métodos

O hormônio tireoestimulante (TSH) foi quantificado com método de quimioluminescência (Abbott) e a glicemia em jejum por método enzimático (hexoquinase-UV), ambos em sistema automatizado Architect ci8200, com calibradores e controles fornecidos pelo fabricante do reagente.

Análises Estatísticas

Os dados foram extraídos do banco de dados DB2 do HC-UFPR sendo selecionados em planilha dinâmica do tipo Excel.

As análises estatísticas foram realizadas com o programa Statística versão 8.0 para Windows (StatSoft Inc, CA, USA). Os dados não apresentaram distribuição normal e foram analisados por estatísticas não-paramétricas. As variáveis foram expressas em mediana e região interquartil (25%-75%). Foram

aplicadas estatísticas descritivas: as comparações entre dois grupos foram realizadas pelo teste Man-Whitney e entre grupos pelo teste Kruskal-Wallis. O teste do Chi-quadrado foi aplicado para variáveis discretas. A significância estatística foi estabelecida como $P < 0,05$ para todos os ensaios.

RESULTADOS

As características antropométricas e laboratoriais dos grupos em estudo são mostradas na tabela 1.

Tabela 1. Características antropométricas e laboratoriais da amostra em estudo.

Parâmetros	Grupos				P
	Não-diabéticos n=11758	DM1 n=410	DM2 n=389	DMG n=886	
Sexo (H/M), %	28,3/71,7	42,1/57,9	48,0/52,0	---	<0,001*
Idade, anos	41 (22-53)	27 (20,5-34)	63 (55-72)	31 (28-34)	<0,001
Glicose, mg/dL	89 (84-94)	206 (123-290)	141(107-195)	88 (81-98)	<0,001
TSH, mIU/L	1,85 (1,13-2,91)	1,91 (1,09-2,94)	1,97 (1,24-3,29)	1,67 (1,06-2,44)	<0,001

DM1, Diabetes tipo 1; DM2, diabetes tipo 2; DMG, diabetes gestacional. H, homem e M, mulher. Os valores estão apresentados como mediana e região interquartil (25-75% interquartil) ou frequência (%). Probabilidade (P), Kruskal-Wallis ou *Chi-quadrado.

Os grupos em estudo diferiram significativamente ($P < 0,001$) em todos os parâmetros estudados.

As frequências e características das alterações no TSH sérico, classificadas como hiper e hipotireoidismo são mostradas na tabela 2.

Tabela 2. Frequência e características das alterações no TSH sérico nos grupos em estudo.

Grupos	Parâmetros	Hipertireoidismo (TSH<0,4 mIU/L)	Hipotireoidismo (TSH>4,0 mIU/L)	P
Não- diabético	n=11758	4,3%	12,8%	
	Idade, anos	47,0 (35-59)	43,0 (23-56)	<0,001
	Sexo (H/M), %	16,0/84,0	27,9/72,1	<0,001*
	Glicemia, mg/dL	90,0 (84-94)	90,0 (85-95)	0,447
DM1	n=410	3,2%	13,9%	
	Idade, anos	23,0 (22-31)	28,0 (22-39)	0,880
	Sexo (H/M), %	53,8/46,2	40,3/59,7	0,375*
	Glicemia, mg/dL	241,0 (95-293)	180,0 (135-278)	0,509
DM2	n=389	2,6%	18,5%	
	Idade, anos	63,5 (61-71)	63,0 (56,5-72)	0,954
	Sexo (H/M), %	40,0/60,0	40,2/59,8	0,987*
DMG	n=886	3,9%	5,7%	
	Idade, anos	31,0 (27-34)	33,0 (30-35)	0,720
	Glicemia, mg/dL	93,0 (85-113)	89,0 (82-98)	0,172

H, homem; M, mulher

Probabilidade (P), Teste U de Mann-Whitney ou *teste do Chi-quadrado.

As frequências de hipertireoidismo nos grupos (2,6 a 4,3%) mostradas na Tabela 2 não apresentaram diferença significativa ($P < 0,240$; Chi-quadrado). No entanto, as frequências de hipotireoidismo foram significativamente diferentes ($P < 0,001$; Chi-quadrado) entre os grupos. Ainda, quanto ao hipotireoidismo, as comparações entre as frequências do grupo não-diabético (13,6%) e DM1 (13,9%), não-diabéticos e DM2 (18,5%), e DM1 e DM2, foram respectivamente (Chi-quadrado), $P = 0,609$; $P = 0,021$ e $P = 0,076$. A frequência de hipotireoidismo no grupo com diabetes gestacional (5,7%) foi significativamente ($P < 0,001$) menor, quando comparado a todos os demais grupos.

DISCUSSÃO

As características antropométricas e laboratoriais (Tabela 1) mostram que nos grupos em estudo a mediana da idade é compatível com outros estudos para o diabetes tipo 1 e 2 (WOODHOUSE *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2011; SEO *et al.*, 2011). Enquanto os portadores de DM1 são mais jovens (~27 anos), os diabéticos tipo 2 são mais velhos (> 60 anos). As gestantes diabéticas apresentaram a mediana da idade (31 anos) semelhante a outros estudos (AGARWAL *et al.*, 2006; TELEJKO *et al.*, 2007; WANG *et al.*, 2011) o que pode refletir as características das DMG atendidas no HC-UFPR, selecionadas pelo alto risco (AMERICAN-DIABETES-ASSOCIATION, 2010).

A concentração da glicemia em jejum para os diabéticos tipos 1 e 2, sugerem que estes, em média não tem bom controle glicêmico considerando uma glicemia <130 mg/dL como bom controle, como preconizado em outros estudos (AMERICAN-DIABETES-ASSOCIATION, 2005). Em contraposição o grupo com DMG apresenta glicemia em jejum similar ao grupo não-diabético, sugerindo que as gestantes diabéticas em estudo são bem controladas.

A disfunção tireoidiana neste estudo foi inferida pelas concentrações alteradas de TSH. A dosagem do TSH é o índice mais sensível da função da tireóide, na ausência de doença hipotálamo-hipófise. O limite do TSH normal e especialmente o limite superior tem sido questionado ao longo de anos. Estudos defendem que o valor superior de 3,5 – 4,0 mIU/L é adequado, contudo, a Associação Americana de Endocrinologistas recomenda o valor limite de 3,0 mIU/L e, outros pesquisadores sugerem a redução para 2,5 mIU/L (ABALOVICH *et al.*, 2007). Desta forma, a diminuição do limite superior tem consequências na definição do hipotireoidismo subclínico (SURKS and BOUCAI, 2010).

A concentração sérica de TSH se mostrou alterada em 17,1% (12,8% + 4,3%) no grupo não-diabético (Tabela 1). Estas diferenças podem ser devidas à definição da doença, heterogeneidade das populações estudadas, insensibilidade relativa do teste utilizado para avaliar a função tireoidiana e falta de utilização de testes de imagem da tireoide para o diagnóstico (VANDERPUMP *et al.*, 1995). Em comunidades sem deficiência de iodo, a

prevalência de hipotireoidismo espontâneo está entre 1-2%, sendo mais comum em mulheres com mais idade e 10 vezes mais comum em mulheres que em homens (TUNBRIDGE *et al.*, 1977; CANARIS *et al.*, 2000; HOLLOWELL *et al.*, 2002; VANDERPUMP, 2005). Estudos realizados no norte Europeu, Japão e Estados Unidos encontraram a prevalência de 0,06 a 1,2% em mulheres e 0,13 a 0,4% em homens (VANDERPUMP, 2011). Contudo, em outro estudo realizado na Grande São Paulo (Polo e São Bernardo) por Camargo e colaboradores (2006) foi relatado uma prevalência média de 6,66% de hipotireoidismo. A maior incidência observada neste estudo (12,8%), pode ser explicada pelo grupo não-diabético representar pacientes atendidos no âmbito hospitalar, com tendência a englobar grande variedade de alterações que afetam a concentração de TSH como a obesidade e depressão, mesmo na ausência de doença primária da tireóide (SURKS and BOUCAI, 2010). Além disso, a prevalência é maior em idosos (PARLE *et al.*, 1991). Adicionalmente, estudos mostram o aumento de incidência de hipotireoidismo com o aumento da idade (GUSSEKLOO *et al.*, 2004; VANDERPUMP, 2011), assim a idade no grupo em estudo (mediana 43 anos) está favorecendo esta maior incidência encontrada. Embora, a literatura seja concordante em relação a maior prevalência de hipotireoidismo no sexo feminino, encontramos a mesma incidência no sexo feminino (12,9%) e masculino (12,7%), sendo que não encontramos nenhuma característica aparentemente relevante para justificar este achado.

No grupo não-diabético foi encontrado um incidência de 4,3% de hipertireoidismo, correspondendo ao dobro da reportada (0,5-2%) para a população em geral (ROLDAN; ALONSO and BARRIO, 1999; VANDERPUMP, 2011). Esta divergência pode ser justificada por dois motivos. O primeiro, o valor de corte utilizado neste estudo foi inferior à 0,4 mU/L, sendo que *The National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) reporta que hipertireoidismo clinicamente significativo é definido como valores de TSH < 0,1 mU/L e T4 total >170 nmol/L (HOLLOWELL *et al.*, 2002). O segundo elemento de divergência foi a elevada idade do grupo em estudo (47 anos, mediana), uma vez que a prevalência do hipertireoidismo com o aumento da idade varia entre 0,4-2,0% (PARLE *et al.*, 1991; KANAYA *et al.*, 2002; GUSSEKLOO *et al.*,

2004). A prevalência do hipertireoidismo em mulheres encontra-se entre 0,5-2%, sendo 10 vezes mais comum em mulheres do que em homens (VANDERPUMP, 2011). A prevalência encontrada neste estudo foi maior (3,6%), provavelmente justificada da mesma forma que a maior prevalência encontrada para o hipotireoidismo mencionado acima. Mas de forma contrária ao hipotireoidismo, foi encontrado uma maior prevalência entre as mulheres em relação aos homens (0,68%), corroborando com os dados de Vanderpump (2011).

Os parâmetros idade e sexo apresentaram diferença significativa entre os grupos com hiper- e hipotireoidismo, enquanto que a glicemia permaneceu sem diferenças (90 mg/dL).

No grupo de pacientes DM1, a frequência de hipotireoidismo foi de 13,9% de hipotireoidismo, o que está em sintonia com outros estudos que descrevem incidências entre 15 a 30% de doença autoimune tireoidiana em pacientes diabéticos tipo 1 (KARAVANAKI *et al.*, 2009; VAN DEN DRIESSCHE *et al.*, 2009; LAFRANCHI, 2010). Contudo, estudos conduzidos no nordeste do Brasil mostraram uma prevalência de 20,6%, enquanto que outros autores encontraram uma frequência de 30,7% para a população brasileira (RAMOS *et al.*, 2003; SOUZA *et al.*, 2005; ARAUJO *et al.*, 2008). A presença de uma doença autoimune condiciona o paciente a maior susceptibilidade para outras doenças autoimunes. Vários estudos relatam um predomínio do sexo feminino (BUREK *et al.*, 1990; HOLL *et al.*, 1999; KORDONOURI *et al.*, 2005; ARAUJO *et al.*, 2008), contudo neste estudo não foi observado diferença significativa na distribuição por sexo de doença tireoidiana entre os pacientes com DM1 como relatado por Souza e colaboradores (2005) e Ramos e colaboradores (2003). Sabe-se que DM 1 é igualmente prevalente entre o sexo feminino e masculino, sendo que na maioria das populações tem sido reportado uma maior incidência no sexo masculino (KARVONEN *et al.*, 1997), o que poderia justificar a incidência de 29,3% no sexo masculino e 14,3% no sexo feminino encontrado no presente estudo.

No grupo de pacientes diabéticos tipo 2, a prevalência de 21,1% para a doença tireoidiana foi observada (Tabela 2). Incidência menor a encontrada no estudo de Celani, Bonati e Stucci (1994), de 31,4% e no de Díez, Sánchez e

Iglesias (2011) de 32,4%. Esta discrepância podem ser justificada pelo pequeno tamanho amostral (n=290) e valores de referência para TSH diferentes (0,45 a 3,66 mUI/L) utilizados por Celani, Bonati e Stucci (1994). Outros estudos reportam uma prevalência de doença tireoidiana entre 12,4-13,4% (PERROS *et al.*, 1995; RADAIDEH *et al.*, 2004; RAMASAMY *et al.*, 2011).

A idade média dos pacientes com DM2 neste estudo (63 anos, mediana) foi similar à descrita por outros estudos (CELANI; BONATI and STUCCI, 1994; DIEZ; SANCHEZ and IGLESIAS, 2011; RAMASAMY *et al.*, 2011).

Há uma maior frequência de disfunção tireoidiana em pacientes com DM1 comparada com pacientes com DM2 (BAGCHI, 1982; PERROS *et al.*, 1995; MATEJKOVA-BEHANOVA *et al.*, 2002; BAROVA *et al.*, 2004; AKBAR; AHMED and AL-MUGHALES, 2006; YASMIN *et al.*, 2006; ISHAY *et al.*, 2009). Já outros estudos reportaram a mesma prevalência entre os dois tipos de diabetes (RADAIDEH *et al.*, 2004; WARREN *et al.*, 2004; LIBMAN *et al.*, 2008). Nossos dados estão em concordância com os de Ramasamy e colaboradores (2011) que encontraram que a frequência das doenças tireoidianas são similares em pacientes com DM1 e DM2.

As frequências de hipotireoidismo e hipertireoidismo no grupo DM2 foram respectivamente, 18,5% e 2,6%. Ramasamy e colaboradores (2011) reportam que a influência do gênero é abolida em pacientes com concentrações de TSH superiores a 2,2 mU/L, o que poderia explicar a falta de prevalência no sexo feminino de doenças tireoidianas encontrada neste estudo. A prevalência de doenças tireoidianas obtida neste trabalho (21,1%) foi inferior a 31-32% descrita por Celani, Bonati e Stucci (1994) e por Díez, Sánchez e Iglesias (2011), e superior a 12-13% encontrado em outros estudos (RADAIDEH *et al.*, 2004; WARREN *et al.*, 2004; RAMASAMY *et al.*, 2011). A prevalência do hipertireoidismo obtido (2,6%) foi inferior ao encontrado por Celani, Bonati e Stucci (1994) que foi de 4,4% e Ramasamy e colaboradores (2011) que foi de 6,6%, mas semelhante ao encontrado por Radaideh e colaboradores (2004) que foi 3,4%.

Adicionalmente, as variáveis glicemia de jejum, idade e sexo não foram significativamente diferentes entre os pacientes diabéticos tipo 2 com hiper- ou hipotireoidismo avaliados neste estudo.

No grupo de diabéticas gestantes a incidência de doença tireoidiana foi de 9,5%, sendo de 5,7% de hipotireoidismo e 3,8% de hipertireoidismo (Tabela 2). Nosso estudo demonstra uma incidência de hipotireoidismo similar aos 6% descrito por Velkoska Nakova e colaboradores (2010) para este tipo de diabetes.

Lazarus (2011) descreve que o hipotireoidismo é mais comum na gravidez. Cerca de 5% das mulheres apresentam TSH elevado e frequentemente assintomático. Uma redução na concentração máxima de TSH durante a gravidez é esperada, particularmente no primeiro trimestre, impulsionado pelo aumento da gonadotrofina coriônica humana, que reage de forma cruzada no receptor de TSH, provocando um declínio no TSH circulante. Desta forma, concentrações de TSH entre 4,0 e 5,0 mIU/L, que eram considerados normais, podem representar uma alteração em gestantes. Um estudo realizado com gestantes confirma a necessidade da alteração dos valores de referência para este grupo particular, demonstrando que para o primeiro trimestre da gestação valores de TSH acima de 2,5 mIU/L e para o segundo e terceiro trimestre valores acima de 3,0 mIU/L, não devem ser considerados como normais (NEGRO *et al.*, 2010). O aumento na incidência de abortos espontâneos e partos prematuros em mulheres com hipotireoidismo materno foi associado a concentrações de TSH acima de 2,5 mIU/L (LAZARUS, 2011). Concentrações baixas de TSH em gestação podem comprometer intelectualmente o recém-nato produzindo déficits de aprendizado e QI, bem como um comprometimento do desenvolvimento psicológico. Portanto, é necessário uma redefinição para valores de TSH em gestantes, como a redução dos valores de referência para 0,03 – 2,5 mIU /L no primeiro trimestre de gestação e para o segundo e terceiro trimestre uma tolerância até 3,0 mIU /L , como proposto por Negro e colaboradores (NEGRO *et al.*, 2010).

Episódios de hipoglicemia têm sido relatados com frequência em pacientes diabéticos com hipotireoidismo (MOHN *et al.*, 2002). Contudo não foi encontrado correlação entre a glicemia com hiper- ou hipoglicemia em nenhum

dos grupos estudados neste trabalho. A ausência de correlação observada está em concordância com os trabalhos de Díez, Sánchez e Iglesias (DIEZ; SANCHEZ and IGLESIAS, 2011) e Ramasamy e colaboradores (RAMASAMY *et al.*, 2011), onde foram avaliados tanto a glicemia como a hemoglobina glicada.

A alta prevalência de doença tireoidiana nos pacientes diabéticos tipo 1, tipo 2 e DMG encontrada neste trabalho, indicam que a triagem de doença tireoidiana através da dosagem do TSH é relevante e deve ser realizada. Além disso, a forte associação entre diabetes tipo 1 e tipo 2 com doença tireoidiana possui uma implicação clínica importante, já que a resistência à insulina é afetada na presença da doença tireoidiana (DUNTAS; ORGIAZZI and BRABANT, 2011).

Várias diretrizes sobre tireóide sugerem o teste basal para detectar doença tireoidiana em pacientes com diabetes recém-diagnosticado, mas também dosagem de anticorpos anti-TPO, e adicionalmente o monitoramento anual através da dosagem de TSH. Há falta de homogeneidade nas recomendações entre diferentes diretrizes para a avaliação da função tireoidiana. Todas estas recomendações aplicam-se apenas para diabetes tipo 1, enquanto que para os afetados pelo tipo 2 os testes de função tireoidiana são recomendados apenas se uma doença autoimune é suspeitada (KADIYALA; PETER and OKOSIEME, 2010). Levando-se em consideração que a prevalência de doenças tireoidianas no DM2 é comparável ao DM1, mesmo que a relação genética seja menos compreendida, a recomendação para testes mais frequentes, numa base anual a bienal, parece ser justificável em grupos de maior risco como pacientes com mais de 50 anos, principalmente com sintomatologia sugestiva, títulos de anticorpos elevados ou dislipidemia. Nesta linha, Duntas, Orgiazzi e Brabant (2011), sugerem que dosagens iniciais de TSH e detecção de anticorpos anti-TPO iriam auxiliar na predição do desenvolvimento do hipotireoidismo em pacientes diabéticos.

Embora a prevalência de doenças tireoidianas nas gestantes diabéticas seja menor quando comparada aos diabéticos tipo 1 e 2, é quase o dobro do que em gestantes não diabéticas. Além disso, tanto o diabetes como doenças tireoidianas podem afetar a saúde da gestante como do feto e possuem

impacto sobre os cuidados obstétricos. Embora a triagem para doenças tireoidianas seja recomendada rotineiramente, a melhor compreensão da interação que ocorre entre o diabetes e doença tireoidiana neste grupo de pacientes merece atenção especial (LAZARUS, 2011).

A estratégia de testes de triagem anuais em pacientes diabéticos implica em aumento de custos para a saúde. O custo anual de testes de função tireoidiana no Reino Unido foi estimado em 30 milhões de libras (BECKETT and TOFT, 2003), sendo uma proporção considerável dos recursos destinada ao monitoramento periódico de pacientes eutiroidianos. Mas Ramasamy e colaboradores (2011) demonstraram que TSH é um bom preditor de hipotireoidismo em pacientes com diabetes, mesmo em concentrações dentro do intervalo de referência, e que triagem anual de doença tireoidiana em pacientes diabéticos com concentrações de TSH superior a 2,2 mIU/L pode ter um melhor custo benefício que a triagem universal.

Em síntese, nosso estudo mostra a alta prevalência de doença tireoidiana nas três populações estudadas de diabéticos e não diabéticos atendidos no Hospital de Clínicas da UFPR. Este estudo demonstra a alta prevalência de doenças tireoidianas nestes três grupos de pacientes diabéticos constituindo dados de importância clínica para elaboração de estratégias mais adequadas de seguimento clínico-laboratorial desses pacientes.

Referências:

ABALOVICH, M. *et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 92, n.8 Suppl, p. S1-47. 2007.

AGARWAL, M. M. *et al.* Thyroid function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus. **Gynecol Endocrinol.** v. 22, n.5, p. 261-6. 2006.

AKBAR, D. H.; AHMED, M. M.; AL-MUGHHALES, J. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics. **Acta Diabetol.** v. 43, n.1, p. 14-8. 2006.

AMERICAN-DIABETES-ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care.** v. 28 Suppl 1, p. S4-S36. 2005.

AMERICAN-DIABETES-ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**. v. 33 Suppl 1, p. S62-9. 2010.

AMERICAN-DIABETES-ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**. v. 34 Suppl 1, p. S62-9. 2011.

ARAUJO, J. *et al.* Prevalence of autoimmune thyroid disease and thyroid dysfunction in young Brazilian patients with type 1 diabetes. **Pediatr Diabetes**. v. 9, n.4 Pt 1, p. 272-6. 2008.

BAGCHI, N. Thyroid function in a diabetic population. **Spec Top Endocrinol Metab**. v. 3, p. 45-55. 1982.

BARKER, J. M. *et al.* Autoantibody "subspecificity" in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. **Diabetes Care**. v. 28, n.4, p. 850-5. 2005.

BAROVA, H. *et al.* Anti-GAD-positive patients with type 1 diabetes mellitus have higher prevalence of autoimmune thyroiditis than anti-GAD-negative patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. **Physiol Res**. v. 53, n.3, p. 279-86. 2004.

BECKETT, G. J.; TOFT, A. D. First-line thyroid function tests -- TSH alone is not enough. **Clin Endocrinol (Oxf)**. v. 58, n.1, p. 20-1. 2003.

BONIFACIO, E. *et al.* Endocrine autoimmunity in families with type 1 diabetes: frequent appearance of thyroid autoimmunity during late childhood and adolescence. **Diabetologia**. v. 52, n.2, p. 185-92. 2009.

BUREK, C. L. *et al.* Thyroid autoantibodies in black and in white children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and their first degree relatives. **Autoimmunity**. v. 7, n.2-3, p. 157-67. 1990.

CAMARGO, R. Y. *et al.* Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban area neighboring a petrochemical complex and a control area in Sao Paulo, Brazil. **Clinics (Sao Paulo)**. v. 61, n.4, p. 307-12. 2006.

CANARIS, G. J. *et al.* The Colorado thyroid disease prevalence study. **Arch Intern Med**. v. 160, n.4, p. 526-34. 2000.

CELANI, M. F.; BONATI, M. E.; STUCCI, N. Prevalence of abnormal thyrotropin concentrations measured by a sensitive assay in patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Res**. v. 27, n.1, p. 15-25. 1994.

CHAN, S.; ROVET, J. Thyroid hormones in fetal central nervous system development. **Fetal and Maternal Medicine Review**. v. 14, n.03, p. 32. 2003.

DANAEI, G. *et al.* National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. **Lancet**. v. 378, n.9785, p. 31-40. 2011.

DIEZ, J. J.; SANCHEZ, P.; IGLESIAS, P. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**. v. 119, n.4, p. 201-7. 2011.

DUNTAS, L. H.; ORGIAZZI, J.; BRABANT, G. The Interface between thyroid and diabetes mellitus. **Clin Endocrinol (Oxf)**. v. p. 2011.

GÄRTNER, R. Thyroid disorders during pregnancy. **Deutsche medizinische Wochenschrift**. v. 134, n.03, p. 04. 2009.

GLINOER, D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. **Endocr Rev**. v. 18, n.3, p. 404-33. 1997.

GONZALEZ, G. C. *et al.* Thyroid autoimmunity at onset of type 1 diabetes as a predictor of thyroid dysfunction. **Diabetes Care**. v. 30, n.6, p. 1611-2. 2007.

GUSSEKLOO, J. *et al.* Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. **JAMA**. v. 292, n.21, p. 2591-9. 2004.

HANSEN, D. *et al.* A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. **Eur J Endocrinol**. v. 148, n.2, p. 245-51. 2003.

HOLL, R. W. *et al.* Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA type. **Horm Res**. v. 52, n.3, p. 113-8. 1999.

HOLLOWELL, J. G. *et al.* Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **J Clin Endocrinol Metab**. v. 87, n.2, p. 489-99. 2002.

ISHAY, A. *et al.* Prevalence of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes. **Med Sci Monit**. v. 15, n.4, p. CR151-5. 2009.

KADIYALA, R.; PETER, R.; OKOSIEME, O. E. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. **Int J Clin Pract**. v. 64, n.8, p. 1130-9. 2010.

KAKLEAS, K. *et al.* Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. **Ups J Med Sci.** v. 114, n.4, p. 214-20. 2009.

KANAYA, A. M. *et al.* Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. **Arch Intern Med.** v. 162, n.7, p. 773-9. 2002.

KARAVANAKI, K. *et al.* Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). **Horm Res.** v. 71, n.4, p. 201-6. 2009.

KARVONEN, M. *et al.* Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DIAMOND Project Group. **Diabetes Metab Rev.** v. 13, n.4, p. 275-91. 1997.

KORDONOURI, O. *et al.* Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. **Arch Dis Child.** v. 90, n.4, p. 411-4. 2005.

KRASSAS, G. E.; POPPE, K.; GLINOER, D. Thyroid function and human reproductive health. **Endocr Rev.** v. 31, n.5, p. 702-55. 2010.

LAFRANCHI, S. **Acquired hypothyroidism in childhood and adolescenc.** Disponível em: <<http://www.clinicsource.com> <http://www.uptodate.com/contents/acquired-hypothyroidism-in-childhood-and-adolescence>>. Acesso em: 20/08/2011.

LAZARUS, J. H. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. **Treat Endocrinol.** v. 4, n.1, p. 31-41. 2005.

LAZARUS, J. H. Screening for thyroid dysfunction in pregnancy: is it worthwhile? **J Thyroid Res.** v. 2011, p. 397012. 2011.

LEVITSKY, L.; MISRA, M. **Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 Diabetes mellitus.** Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/associated-autoimmune-diseases-in-children-and-adolescents-with-type-1-diabetes-mellitus>>. Acesso em: 20/08/2011.

LIBMAN, I. M. *et al.* Thyroid autoimmunity in children with features of both type 1 and type 2 diabetes. **Pediatr Diabetes.** v. 9, n.4 Pt 1, p. 266-71. 2008.

LIU, Y. P. *et al.* Determinants of arterial properties in Chinese type-2 diabetic patients compared with population-based controls. **Acta Cardiol.** v. 66, n.5, p. 619-26. 2011.

- MATEJKOVA-BEHANOVA, M. *et al.* Autoimmune thyroiditis in non-obese subjects with initial diagnosis of Type 2 diabetes mellitus. **J Endocrinol Invest.** v. 25, n.9, p. 779-84. 2002.
- MOHN, A. *et al.* The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. **Diabet Med.** v. 19, n.1, p. 70-3. 2002.
- NEGRO, R. *et al.* Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 95, n.9, p. E44-8. 2010.
- PARLE, J. V. *et al.* Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. **Clin Endocrinol (Oxf).** v. 34, n.1, p. 77-83. 1991.
- PERROS, P. *et al.* Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. **Diabet Med.** v. 12, n.7, p. 622-7. 1995.
- RADAIDEH, A. R. *et al.* Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan. **Saudi Med J.** v. 25, n.8, p. 1046-50. 2004.
- RAMASAMY, V. *et al.* Value of baseline serum thyrotropin as a predictor of hypothyroidism in patients with diabetes mellitus. **Endocr Pract.** v. 17, n.1, p. 26-32. 2011.
- RAMOS, A. J. S. *et al.* Prevalência de doença tireoideana em pacientes com diabetes tipo 1. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.** v. 47, n.02, p. 06. 2003.
- REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes.** v. 37, n.12, p. 1595-607. 1988.
- ROLDAN, M. B.; ALONSO, M.; BARRIO, R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. **Diabetes Nutr Metab.** v. 12, n.1, p. 27-31. 1999.
- SACKS, D. B. *et al.* Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. **Clin Chem.** v. 57, n.6, p. e1-e47. 2011.
- SACKS, D. B.; MCDONALD, J. M. The pathogenesis of type II diabetes mellitus. A polygenic disease. **Am J Clin Pathol.** v. 105, n.2, p. 149-56. 1996.
- SBD. Diretrizes SBD. **Sociedade Brasileira de Diabetes.** v. p. 2009.
- SEO, M. H. *et al.* Management of blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus: a nationwide survey in korean. **Diabetes Metab J.** v. 35, n.4, p. 348-53. 2011.

SOUZA, O. L. *et al.* [Prevalence of thyroid autoimmunity in a group of patients with type 1 diabetes mellitus in Londrina, PR]. **Arq Bras Endocrinol Metabol.** v. 49, n.2, p. 228-33. 2005.

SURKS, M. I.; BOUCAI, L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 95, n.2, p. 496-502. 2010.

TELEJKO, B. *et al.* Circulating monocyte chemoattractant protein-1 in women with gestational diabetes. **Folia Histochem Cytobiol.** v. 45 Suppl 1, p. S153-6. 2007.

TUNBRIDGE, W. M. *et al.* The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. **Clin Endocrinol (Oxf).** v. 7, n.6, p. 481-93. 1977.

VAN DEN DRIESSCHE, A. *et al.* Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. **Neth J Med.** v. 67, n.11, p. 376-87. 2009.

VANDERPUMP, M. P. The epidemiology of thyroid disease. **Br Med Bull.** v. 99, p. 39-51. 2011.

VANDERPUMP, M. P. *et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. **Clin Endocrinol (Oxf).** v. 43, n.1, p. 55-68. 1995.

VELKOSKA NAKOVA, V. *et al.* Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in pregnant women with gestational diabetes and diabetes type 1. **Prilozi.** v. 31, n.2, p. 51-9. 2010.

WANG, W. *et al.* The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. **Eur J Endocrinol.** v. 164, n.2, p. 263-8. 2011.

WARREN, R. E. *et al.* Serum thyrotropin is a better predictor of future thyroid dysfunction than thyroid autoantibody status in biochemically euthyroid patients with diabetes: implications for screening. **Thyroid.** v. 14, n.10, p. 853-7. 2004.

WOODHOUSE, N. J. *et al.* Clinically-Defined Maturity Onset Diabetes of the Young in Omanis: Absence of the common Caucasian gene mutations. **Sultan Qaboos Univ Med J.** v. 10, n.1, p. 80-3. 2010.

YASMIN, T. *et al.* Pattern of thyroid autoimmunity in type 1 and type 2 diabetics. **J Coll Physicians Surg Pak.** v. 16, n.12, p. 751-4. 2006.