

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO “HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES”
UNIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA

**PATOLOGÍA TIROIDEA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2
DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO
“HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES”**

www.bdigital.ula.ve

Autor:

Judith Pérez

Residente de Endocrinología

Tutor(a):

Yajaira Zerpa

Especialista en Endocrinología

Asesor metodológico:

Mariela Paoli

Especialista en Endocrinología

Mérida, Venezuela, 2015

**PATOLOGÍA TIROIDEA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2
DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL INSTITUTO AUTÓNOMO
“HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES”**

www.bdigital.ula.ve

**Trabajo especial de grado presentado por el Médico Cirujano Judith Pérez CI:
13.203.963 ante el consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes,
como credencial de mérito para la obtención del Grado de Especialista en
Endocrinología.**

Autor:

Judith Pérez

Médico Cirujano

Especialista en Medicina Interna

Residente de Endocrinología

Tutora:

Dra. Yajaira Zerpa de Milliani

Especialista en Endocrinología

Profesora Asistente de la ULA

Asesor metodológico:

Mariela Paoli

Especialista en Endocrinología

Profesora Titular de la ULA

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Página
Portada.....	I
Índice de contenido.....	Iv
Índice de tablas y figuras.....	V
Resumen.....	Vi
Abstract.....	Vii
1.- Introducción.....	1
Marco teórico.....	3
Antecedentes.....	9
Justificación.....	10
Objetivos.....	12
2.- Materiales y Métodos.....	13
Diseño de la Investigación	13
Población y Muestra.....	13
Procedimiento.....	14
Métodos.....	15
Sistema de Variables.....	15
Análisis Estadístico.....	16
3.- Resultados.....	17
4.- Discusión.....	29
5.- Conclusiones y Recomendaciones.....	35
6.- Referencias Bibliográficas.....	36

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
Tabla 1.- Características generales según sexo de los pacientes con DM2 estudiados..	18
Tabla 2.- Patología tiroidea según sexo en los pacientes con DM2 estudiados.....	19
Tabla 3.- Función y morfología tiroidea según sexo en los pacientes con DM2 estudiados.....	20
Fig. 1.- Cáncer de tiroides según sexo en los pacientes con DM2 estudiados.....	21
Tabla 4.- Patología tiroidea según grupos de edad en los pacientes con DM2.....	22
Tabla 5.- Patología tiroidea según duración de la DM2.....	23
Tabla 6.- Patología tiroidea según estado nutricional en los pacientes con DM2.....	24
Tabla 7.- Patología tiroidea según la presencia o no de HTA en los pacientes con DM2.....	24
Tabla 8.- Patología tiroidea según la presencia o no de dislipidemia en los pacientes con DM2.....	25
Tabla 9.- Patología tiroidea según tratamiento hipoglicemiante recibido en los pacientes con DM2.....	26
Tabla 10.- Patología tiroidea según tratamiento con metformina en los pacientes con DM2.....	27
Tabla 11.- Patología tiroidea según el control metabólico en los pacientes con DM2...	28

RESUMEN

Patología tiroidea en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo “Hospital Universitario de Los Andes”

Resumen

Objetivo: Determinar la frecuencia de patología tiroidea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo “Hospital Universitario de Los Andes”

Materiales y métodos: Estudio observacional, descriptivo. Se revisaron 2147 historias de la consulta de diabetes del IAHULA. Se registraron los antecedentes personales, último examen físico, resultados de laboratorios, lipidograma, hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos, ecosonograma tiroideo, tratamiento empleado y comorbilidades asociadas.

Resultados: La presencia de bocio en la población estudiada fue del 30,4%, sin diferencias por género; el tipo más frecuente fue el bocio nodular con el 29%. La disfunción tiroidea estuvo presente en el 13,9% de los pacientes, la hipofunción fue la de mayor frecuencia con el 12,4%. En este estudio no se evidenció asociación estadística entre patología tiroidea y dislipidemia, hipertensión, control metabólico, índice de masa corporal ni tratamiento empleado para la diabetes. Con respecto al cáncer de tiroides, se presentó en el 0,69% de la población estudiada con mayor frecuencia en el sexo femenino predominando el cáncer papilar.

Conclusiones: Nuestro estudio presenta porcentajes similares de patología tiroidea a los reportados a nivel mundial en diabetes mellitus tipo 2, por lo que se debe realizar despistaje rutinario para identificar la presencia de patología tiroidea y garantizar el tratamiento adecuado de la misma.

Palabras claves: Diabetes, disfunción tiroidea, frecuencia.

ABSTRACT

Thyroid disease in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. "Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes"

Objective: To determine the frequency of thyroid disease in patients with type 2 diabetes mellitus Endocrinology Service of the Autonomous Institute "University Hospital of Los Andes"

Materials and methods: observational, descriptive study. 2147 stories consulting Institute diabetes were reviewed. Personal history, last physical exam, lab results, lipid profile, thyroid hormones, thyroid antibodies, thyroid sonography, employee treatment and comorbidities were recorded.

Results: The presence of goiter in the population studied was 30.4% with no gender differences; the most common type was nodular goiter with 29%. Thyroid dysfunction was present in 13.9% of patients, hypofunction was the most frequent with 12.4%. In this study no statistical association between thyroid disease and dyslipidemia, hypertension, metabolic control, BMI and diabetes treatment used was evident. With regard to thyroid cancer, he appeared at 0.69% of the study population more frequently in females predominantly papillary cancer.

Conclusions: Our study shows similar rates of thyroid disease than those reported worldwide in diabetes mellitus type 2, so that routine screening should be performed to identify the presence of thyroid disease and ensure proper treatment of it.

Keywords: Diabetes, thyroid dysfunction, frequently.

AGRADECIMIENTOS

✚ Agradezco a Dios, y a la Virgen por brindarme la bendición de seguir mi vocación para ayudar al prójimo, e iluminar mi camino.

✚ A mis padres, por consagrar su apoyo y amor en todo momento...

✚ A mi hijo, Judnier, por ser mi fuente inagotable de fuerza, entereza y amor, por ser mi inspiración para seguir adelante y ser el motivo de mi vivir...

✚ A mis hermanos, por su apoyo, consideración, y amor, impulsándome siempre a continuar...

✚ A mis familiares, por siempre estar allí, por sus palabras de aliento y motivación.

✚ A todo el personal de enfermería, personal de salud, personal obrero y colegas, con quienes compartí en este trayecto, de quienes además de conocimientos, me brindaron una experiencia de vida excepcional!...

Gracias a todos!!

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus se define como la hiperglucemia producida por un déficit en la secreción o acción de la insulina o por ambos. La hiperglucemia crónica se asocia, a largo plazo, con daño, disfunción y fallo de varios órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos (1). La etiopatogenia de la diabetes mellitus es multifactorial y poligénica, y es el resultado de complejas interacciones entre múltiples factores genéticos y ambientales. El déficit absoluto o relativo de insulina en los órganos diana es la base de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, de las grasas y de las proteínas que tienen lugar en la diabetes. La alteración en la secreción de insulina y los defectos en la acción de la misma coexisten, con frecuencia, en el mismo paciente (2).

La diabetes está alcanzando proporciones endémicas y la Organización Mundial de la Salud ha calculado que para el 2030 habrá 366 millones de diabéticos en el mundo. Este aumento es a expensas de la diabetes mellitus tipo 2 y además un porcentaje importante de estos tendrán más de 65 años de edad. Los mayores aumentos de prevalencia de diabetes en los próximos 25 años se van a dar en la India, China, Estados Unidos y Sudamérica y está en relación con un incremento notable de la población, nutrición inadecuada, aumento de la obesidad y el sedentarismo (2).

Con respecto a las hormonas tiroideas estas juegan un papel crítico en la diferenciación celular y en la vida adulta, ayudan a mantener la homeostasis termogénica y metabólica. Los efectos de la T3 y la T4, al regular el metabolismo basal de todas las células, resultan esenciales para el normal crecimiento, desarrollo y función de órganos y sistemas. En buena parte, las enfermedades de la tiroides resultan primariamente de

procesos autoinmunes que, bien llevan a la sobreproducción de hormonas tiroideas (tirotoxicosis), o bien causan destrucción glandular y disminución de la producción hormonal (hipotiroidismo) (3).

Los componentes esenciales del sistema regulador de la función tiroidea lo constituyen la hormona hipotalámica liberadora de tirotropina (TRH), la tirotropina u hormona hipofisaria estimulante del tiroides (TSH) y la triyodotironina (T3). La TRH y la TSH ejercen un efecto estimulador, mientras que la T3 ejerce un efecto inhibidor (2).

Las alteraciones anatómicas y funcionales de la glándula tiroidea tienen una elevada prevalencia en todas las edades y especialmente en el sexo femenino. Generalmente son de instauración lenta e insidiosa por lo que en muchas ocasiones el diagnóstico es casual y a veces tardío. La coexistencia de otras patologías asociadas y sus respectivos tratamientos enmascaran los síntomas de enfermedad tiroidea y alteran la interpretación de las pruebas biológicas (4).

Los estudios epidemiológicos estiman que la prevalencia de las alteraciones de la función tiroidea en adultos es de 1 al 4%, siendo superior en mujeres y personas con síndrome de Down y aumentan con la edad. Se estima una incidencia anual en adultos de 0,05 al 0,1% para el hipertiroidismo y del 0.08 al 0.2% para el hipotiroidismo (4).

Recientemente se ha visto una fuerte asociación de los efectos pleiotrópicos de las hormonas tiroideas en varios procesos vasculares y metabólicos, lo que es más la disfunción tiroidea puede aumentar los riesgos de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos a través de la interrelación con dislipidemia, resistencia insulínica y disfunción endotelial, por lo tanto debido al aumento en la frecuencia de patología tiroidea en pacientes diabéticos y sus probables efectos deletéreos en la función metabólica y cardiovascular se plantea la investigación de esta patología en pacientes diabéticos (4).

Marco Teórico

La enfermedad tiroidea y la diabetes mellitus tipo 1 y 2 están fuertemente asociadas. La base de la fisiopatología de esta asociación fue solo recientemente dilucidada (5). Una variedad de estudios tienen evidencia en diversos y complejos fallos bioquímicos, genéticos y hormonales reflejos de esta asociación fisiopatológica (6). Entre la diabetes tipo 1 y enfermedad tiroidea autoinmune hay conexión o susceptibilidad genética; en la diabetes mellitus tipo 2 uno de los mecanismos fisiopatológicos en estudio es el de la regulación de la 5'adenosin monofosfato cíclico protein-Kinasa (AMPK), ya que esta no solo modula la sensibilidad a la insulina sino también el feedback de las hormonas tiroideas en el apetito y gasto de energía (5).

La diabetes mellitus tanto la tipo 1 como 2 pueden inducir un estado de T3 bajo caracterizado por niveles séricos bajos de T3 total y libre, aumentando T3 reversa (rT3) pero cercano a las concentraciones séricas normales de T4 y TSH. La relación entre diabetes mellitus tipo 2 y disfunción tiroidea ha sido un campo poco explorado, pudiéndose plantear respuesta a varios hechos del síndrome metabólico que incluyen aterosclerosis, hipertensión y desordenes cardiovasculares (5).

Evidencia epidemiológica sugiere un fondo común entre enfermedad tiroidea y diabetes mellitus. Sin embargo, la identificación de genes en común actualmente está restringida casi exclusivamente a las causas autoinmunes. A pesar de la frecuencia de enfermedad tiroidea asociada con diabetes mellitus tipo 2 las conexiones genéticas son cada vez menos caracterizadas. Hay pocos estudios proponiendo una causa genética directa. Recientes datos en el polimorfismo del gen de la deiodinasa tipo 2 (DIO2), Thr92Ala, sugieren que está asociado con aumento del riesgo de DM tipo 2. Estos datos fueron

sustentados por un meta-análisis de 11000 individuos, evidenciándose un posible rol de la tri-iodotironina (T3) intracelular en la sensibilidad insulínica (5).

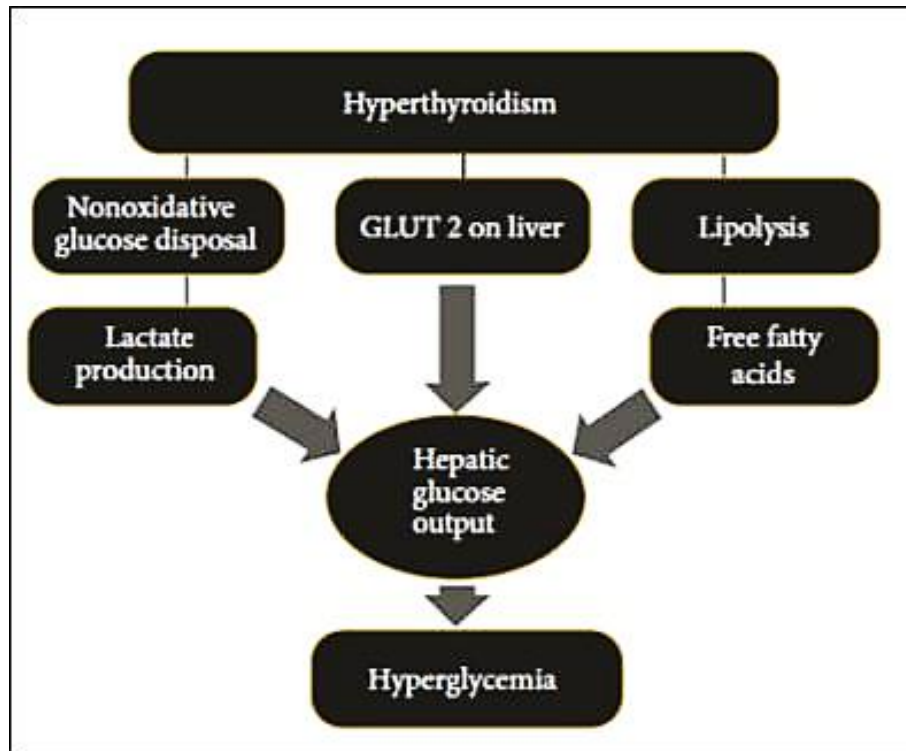
La alteración en la eliminación y metabolismo de la glucosa en adipocito, musculo e hígado junto con el daño en la secreción de insulina por las células betas pancreáticas constituyen las cuatros principales anormalidades de órganos y sistemas que juegan un papel definitivo en la patogénesis de la DM tipo 2. La resistencia a la insulina ha sido demostrada en el hipertiroidismo así como también en el hipotiroidismo. También conduce a daño en el metabolismo lipídico según recientes estudios. Por lo que parece ser que la resistencia a la insulina es la posible conexión entre DM tipo 2 y disfunción tiroidea (6).

La resistencia a la insulina y la función de la célula beta están inversamente relacionadas con la hormona estimulante de la tiroides, lo cual se explica por los efectos antagónicos de la insulina y las hormonas tiroideas y el aumento de la TSH. Cuando los niveles séricos de TSH están altos usualmente las hormonas tiroideas están bajas (mecanismo feedback negativo). Un aumento de la TSH, las hormonas tiroideas disminuyen y los efectos antagónicos de la insulina se debilitan (6).

Las hormonas tiroideas controlan directamente la secreción de insulina

1.- Tirotoxicosis; induce el aumento de la producción de glucosa por el hígado es la razón principal de la inducción de hiperinsulinemia, inducción de la intolerancia a la glucosa y desarrollo de resistencia insulínica. La intolerancia a la glucosa en tirotoxicosis es causada por la elevada producción de glucosa hepática junto con la desregulación de la glicogenolisis. La tirotoxicosis puede llevar a cetoacidosis debido a la elevada acción lipolítica y aumento hepático de la B oxidación (6).

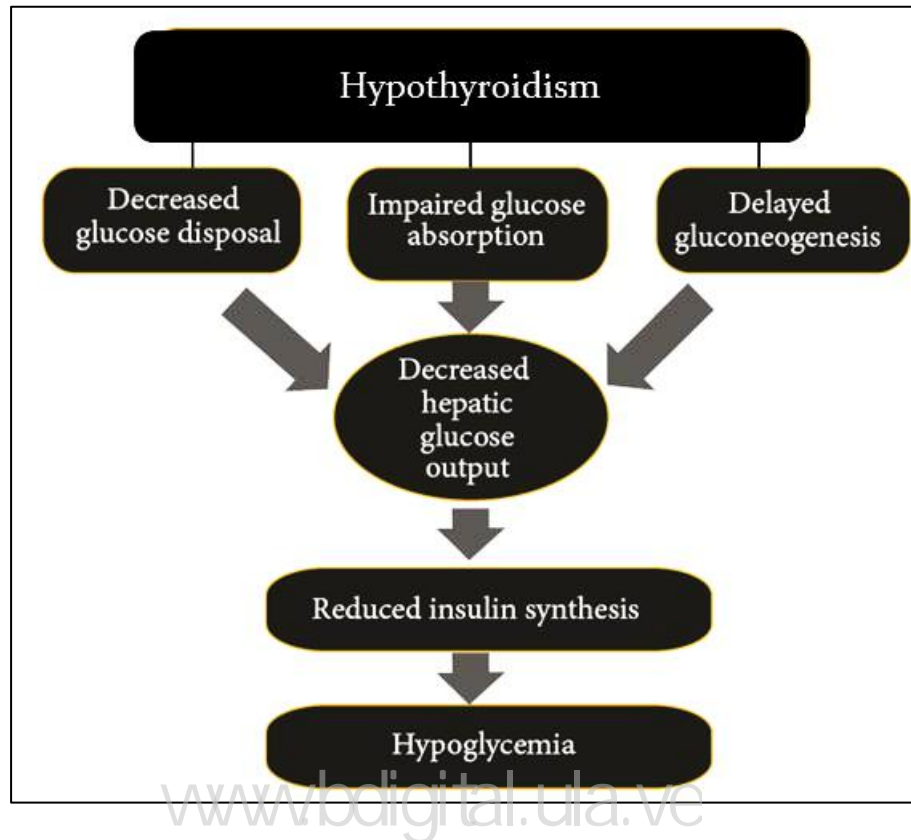
Figura 1. Hipertiroidismo



www.bdigital.ula.ve

2.- Hipotiroidismo; hay reducción en la absorción de glucosa desde el tracto gastrointestinal acompañado por la prolongada acumulación de glucosa periférica, gluconeogénesis, disminución de la producción de glucosa hepática y reducción la eliminación de glucosa es típico del hipotiroidismo. En hipotiroidismo subclínico, disminuye el índice de insulina causado por la perturbación en la expresión del gen del transporte de glucosa tipo 2 (GLUT 2) la translocación puede llevar a resistencia insulínica. Debido a la reducción del aclaramiento renal de insulina en condiciones de hipotiroidismo, los requerimientos fisiológicos de insulina van disminuyendo. En condiciones de anorexia el hipotiroidismo pueden contribuir a reducir la insulina (6).

Figura 2. Hipotiroidismo.



En todos los estudios epidemiológicos de disfunción tiroidea, el aumento en la ingestión de comida y el aumento del apetito son síntomas específicos en hipertiroidismo, pero esto no es una conclusión constante. Las bases moleculares de estos cambios son actualmente poco claras, diversos datos indican un impacto directo en la homeostasis de la glucosa. Hay co-expresión de neuropéptidos involucrados en la regulación del apetito tales como los factores de transcripción relacionada a la cocaína y amfetamina (CART); factores controladores del apetito tales como péptido relacionado al agouti (AgRP) y neuropéptido Y (NPY); además de hormonas controladoras del apetito leptina y grelina. La regulación fisiológica parece sin embargo depender de la generación local de T3 desde tiroxina (T4) en

células gliales especializadas y los tanicitos los cuales expresan deiodinasa tipo 2 DIO2 (7-9).

La disipación del calor como base molecular del gasto de energía está basado en la termogénesis en el tejido adiposo pardo a causa de la activación de la proteína desacopladora tipo 1 (UCP1) a nivel mitocondrial. Se revela una estrecha relación entre concentraciones de hormonas tiroideas y gasto de energía. La UCP1 está bajo el control del sistema nervioso simpático y los ácidos grasos libres. La T3 es un importante regulador de este proceso. La Pro-opio-melano-cortina (POMC) y la alfa hormona estimulante del melanocito (MSH) son clave en la regulación del consumo de energía y están estrechamente relacionadas por la leptina y la ghrelina. La leptina estimula a la POMC a través de la activación de alfa y posiblemente beta MSH aumentando el gasto de energía, mientras que la ghrelina contrarresta esos efectos (10). Recientes investigaciones sugieren un importante rol en la regulación hipotalámica en la homeostasis de lípidos y glucosa (11).

El AMPK, un sensor conservador de energía celular regula el metabolismo celular, integra señales nutricionales y hormonales en el hipotálamo. El AMPK tiene conexión con la regulación de la glucosa por la síntesis de ácidos grasos libres por la carboxilación del acetil-Coa desde la malonil-Coa, las cuales son catalizadas por la acetil-coa carboxilasa (ACC). Las hormonas tiroideas afectan directamente esos pasos regulatorios. Cambios en el AMPK fueron ligados a CPT1 (carniti-palmitoyl-transferasa 1), y estos tienen conexión con la regulación dependiente de hormonas tiroideas y la regulación periférica de energía, péptido como la ghrelina también tienen como objetivo la AMPK/CPT1 hipotalámica. Son importantes los efectos de la ghrelina en AMPK/CPT1 en la contra-regulación de

hipoglicemia pero puede también tener efectos a largo plazo en la homeostasis de la energía (11).

La metformina es un antidiabético oral considerado como droga de primera elección en el tratamiento de la DM tipo 2, así como también demostró reducir la mortalidad en pacientes obesos con DM cuando se usaba como prevención secundaria (12). El efecto principal de la metformina es de suprimir la gluconeogénesis hepática vía la activación de la AMPK, un prerrequisito de los efectos inhibitorio de la droga a nivel hepático. La metformina no es metabolizada pero si transportada por un transportador catión orgánico (OCT), el OCT1 y OCT2 (11).

La metformina tiene un efecto opuesto en el AMPK hipotalámico inhibiendo la actividad de la enzima. Aunque para nuestro conocimiento, no hay estudios disponibles sobre la regulación de las sub-formas de AMPK hipotalámico. Los efectos de la metformina en la actividad de la AMPK hipotalámico es contrarrestada por los efectos de T3 a nivel hipotalámica (11). Múltiples investigaciones han estudiado el efecto de la metformina en la disminución de los valores séricos de TSH, T4, T3 en diversos grupos de estudios en pacientes diabéticos con disfunción o no de la glándula tiroidea sin embargo aún no se ha dilucidado el porqué de los diversos resultados en las distintas poblaciones estudiadas, por lo que se mantienen en estudio (11,12).

Las hormonas tiroideas tienen influencia en diversos procesos fisiopatológicos; metabolismo de lípidos, proteínas y carbohidratos. La literatura es puntual cuando le atribuye influencias antiaterogénicas y lipolíticas a los análogos de las hormonas tiroideas. Sin embargo los efectos deletéreos en hueso, músculo y corazón son el principal obstáculo. Los Análogos de las hormonas tiroideas están preparando la vía para el desarrollo de nuevas estrategias en el tratamiento de la aterosclerosis, obesidad y diabetes. Recientes

investigaciones y subsecuentes conclusiones han proporcionado varias señales que contemplan vías de complejos mecanismos fisiopatológicos relacionado con el aumento de la glicemia en disfunción tiroidea. Aún siguen realizándose estudios para dilucidar mecanismos bioquímicos y fisiológicos relacionados con esta terapéutica (11).

Antecedentes

La disfunción tiroidea y diabetes mellitus son los dos desordenes endocrinológicos más comunes (5). Datos en la prevalencia global están sujetos a considerables variaciones debido a las diferentes definiciones de la patología, particularmente de la disfunción tiroidea subclínica, en el diseño de los estudios y en la selección de la población o grupos definidos de pacientes (13).

La prevalencia de desórdenes tiroideos en diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) fue reportado en 13,4% con mayor prevalencia (31,4%) en mujeres comparado con el (6,9%) en hombres (6). En Grecia la prevalencia de disfunción tiroidea en diabéticos tipo 2 fue reportado en 12,3% (14) y 16% en Arabia Saudita por Akbar et al (15). Considerablemente los pacientes diabéticos tipo 2 fueron más propensos a desordenes tiroideos (6).

Imagen 3. Cuadro de prevalencia

Study (References)	Sample size	Woman (%)	Age (years)		Study setting	Type of diabetes	Thyroid dysfunction, %		
			Mean	Range			Total	Men	Women
Gray et al.	605	51	Not stated	21–84	Hospital clinic	T1DM	12	6.1	17
Celani et al.	290	55	61	40–93	Hospitalised patients*	T2DM	31.4	19.8	40.9
Perros et al.	1310	58	54	13–95	Hospital clinic	T1DM, T2DM	13.4	8.8	16.8
Smithson et al.	223	43	65	17–93	Community practice	T1DM, T2DM	10.8	2.6	9.5
Hansen et al.	105	51	13†	2–18	Community study	T1DM	4.8	1.8	8
Kordonouri et al.	7097	51	12	0.3–20	Multi-centre study	T1DM	9.5	9.3	10.1
Radaideh et al.	908	53	50	26–85	Hospital clinic	T2DM	12.5	6.5	17.5
Chubb et al.	382	100	64	12.5‡	Community study	T2DM	10.4	NA	10.4

*These were patients with poor glycaemic control; thyroid dysfunction mostly improved with correction of hyperglycaemia. †Median. ‡SD. NA, not applicable; T1DM, type-1 diabetes; T2DM, type-2 diabetes.

Reciente meta-análisis con datos disponibles en 10920 pacientes con DM revela una significativa frecuencia de enfermedad tiroidea de 11%. Los datos en DM tipo 1 no difieren de los de DM tipo 2, pero la prevalencia en mujeres fue más del doble que en los hombres (6,16).

Hay una amplia variabilidad en la prevalencia reportada en diferentes estudios variando entre 4-8% y 31-4%, explicada en parte por las diferentes definiciones usadas para el diagnóstico de diabetes mellitus y enfermedad tiroidea. Cuando las pruebas de anticuerpos de DM tipo 1 y enfermedad tiroidea autoinmune fueron incluidas, la tasa de prevalencia fueron mucho más altas. Esto fue confirmado en un estudio donde se evaluó la prevalencia de varios anticuerpos en una población de 814 individuos con DM tipo 1 en cuales los antitiroideos peroxidasa (Ab-TPO) y/o anticuerpos antitiriglobulina (Ab-TG) fueron los autoanticuerpos más comúnmente expresados, alcanzando una proporción de 29% (13).

Diversos estudios han asumido y comprendido el rol, importancia y necesidad de la determinación de disfunción tiroidea en pacientes con DM tipo 2. Esto ha sido inequívocamente evidente que la evaluación de la disfunción tiroidea en pacientes DM tipo 2 necesariamente deben ser anual (6,16).

Justificación

Ante los resultados de estudios previos con respecto a la presencia de patología tiroidea en pacientes diabéticos tipo 2, la relación entre la disfunción tiroidea en el control metabólico, el aumento en frecuencia de la coexistencia de estas dos endocrinopatías, y por no encontrarse en la revisión bibliográfica estudios de prevalencia nacional de la asociación de estas dos patologías se plantea la realización de un estudio observacional, descriptivo para determinar la frecuencia y/o presencia de patología tiroidea en diabetes mellitus tipo 2.

Objetivos

Objetivo general

Determinar la frecuencia de patología tiroidea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) del servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

Objetivos específicos

1. Establecer la frecuencia y tipo de bocio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del servicio de Endocrinología del Hospital Universitario los Andes.

2. Definir estado de función tiroidea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del servicio de Endocrinología del Hospital Universitario los Andes.

3. Identificar la presencia de cáncer tiroideo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del servicio de Endocrinología del Hospital Universitario los Andes.

4. Establecer la asociación entre presencia de enfermedad tiroidea y las comorbilidades que presenta el paciente con diabetes mellitus tipo 2.

5. Establecer la asociación entre la presencia de enfermedad tiroidea y los tratamientos empleados para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2.

MATERIALES Y METODOS

Diseño de la investigación

Se trata de un estudio observacional tipo descriptivo

Sujetos

De la consulta especializada de Diabetes de la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida-Venezuela se realizó la revisión de las historias de los pacientes atendidos desde Junio del año 2009 a Diciembre del 2014, obteniéndose un total de 2373 de las cuales se tuvo acceso a 2147 historias, las cuales se revisaron y registraron los datos.

Criterios de inclusión

Pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2, atendidos en la consulta de diabetes del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario Los Andes.

Procedimiento

1. Se solicitó la autorización al servicio de Registro de estadísticas e Historias médicas del IAHULA para la revisión de las historias médicas de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2
2. Se revisó la historia de cada paciente con DM2 que acudió a la consulta de diabetes del servicio de Endocrinología. Se revisaron y se llenaron los datos de todos los pacientes no solo aquellos con patología tiroidea.

Técnica y recolección de datos

Se realizó la recolección de datos mediante el llenado de la ficha de recolección donde se registró y almacenó la información obtenida de las historias médicas de los pacientes con DM2. Esta ficha constó de una primera parte con los datos de identificación del paciente y variables demográficas. La segunda parte incluyó antecedentes personales no asociados a diabetes ni tiroides (hipertensión arterial, intervenciones quirúrgicas, patología oncológica, inmunológica). La tercera parte, antecedentes familiares (madre, padre, hijos, hermanos) tales como diabetes, hipertensión, cardiopatía o síndromes coronarios, antecedentes de enfermedades oncológicas o inmunológicas. En la cuarta parte se describió el examen físico de la última consulta médica y se especificaron datos como índice de masa corporal, cifras tensionales, valores de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, evaluación y clasificación del bocio. La quinta parte incluyó los exámenes de laboratorio tales como valores de hormonas tiroideas (TSH, T4L, T3L), anticuerpos antitiroideos (antiTPO, antiTg), valores de glicemia en ayuna y post prandial, hemoglobina glicosilada, urea y creatinina, además estudios imagenológicos como el ecosonograma tiroideo; se estableció el diagnóstico de disfunción tiroidea (hipo o hiperfunción) en todo paciente con el antecedente del mismo, aunque en la actualidad se encuentre en eufunción tiroidea bajo tratamiento; por último, la sexta parte especificó el tipo de tratamiento que recibe el paciente para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), para la patología tiroidea según sea el caso (farmacológico, quirúrgico o con yodo radioactivo) y cualquier otro tipo de tratamiento médico.

Sistema de variable

- Variable independiente:
 - Diabetes mellitus tipo 2.
- Variable dependiente:
 - Patologías tiroideas.
- Variable interviniente:
 - Antecedentes familiares.

Categorización de variables:

1. Índice de Masa Corporal según valores de referencia de la OMS (1)
 - Normal 18,5 – 24,9 Kg/m²
 - Sobrepeso 25,0 – 29,9 Kg/m²
 - Obesidad grado I 30,0 – 34,9 Kg/m²
 - Obesidad grado II 35,0 – 39,9 Kg/m²
 - Obesidad grado III >40 Kg/m²
2. Cifras Tensionales se considera control de tensión arterial cifras menores de 140/90 mmHg, según valores de referencia del 8vo comité de hipertensión arterial (JNC 8) (17).
3. Bocio: según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (1)
 - Grado 0: Sin bocio palpable
 - Grado 1: Bocio palpable, no visible en posición normal.
 - 1a: Palpable pero no visible en la extensión del cuello
 - 1b: Palpable y visible en la extensión del cuello
 - Grado II: Visible con el cuello en posición normal

- Grado III: Visible a distancia
4. Objetivo de glicemia según Asociación Americana de Diabetes 2015 (18)
- Glicemia en ayunas: 80 – 130 mg/dl
 - Glicemia post prandrial: < 180 mg/dl
 - Hemoglobina glicosilada: < 7%

Análisis estadísticos

Los resultados se reportaron en tablas y gráficos. Las variables cualitativas se expresaron en números absolutos y porcentajes y las variables cuantitativas en promedio y desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS Windows 20. Las variables cualitativas se analizaron por el Chi cuadrado y Test de Fisher. Las variables cuantitativas se analizaron con la prueba de Mann Whitney y análisis de Kruskal-Wallis, según el caso, ya que mostraron una distribución diferente a la normal. Un valor de p menor de 0,05 se tomó como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan las características generales según el sexo de los pacientes diabéticos tipo 2 del estudio. De los 2147 pacientes estudiados el 60,8% correspondió al sexo femenino. La edad promedio fue de $56,09 \pm 6,96$ años; en relación a los grupos de edad se encontró que el 22,4% de los pacientes se encontraban en el grupo de 30-50 años, el 57% entre 51-60 años y el 20,6% de 61 y más años, con proporciones similares para ambos sexos en todas las edades. La duración de la diabetes presentó una media de $7,8 \pm 2,6$ años en la población estudiada; en relación al rango de duración, el 10,3% de la población presentó una duración menor de 5 años, el 74,8% de 5-10 años y el 14,9% mayor de 10 años de duración, sin diferencia significativa entre sexos. En relación al índice de masa corporal (IMC), el promedio fue de $25,89 \pm 2,8$ Kg/m² para la población total, mayor en el sexo femenino ($26,04 \pm 2,85$ vs $25,66 \pm 2,79$ Kg/m²) y con significancia estadística ($p= 0,003$); en el grupo de normopeso se ubicó el 23,1% de la población, (27,1 % del sexo masculino vs 20,6% del sexo femenino) , igualmente con significancia estadística ($p= 0,002$); el 61,4% de la población presentó sobrepeso (62,9% del sexo femenino vs 59% del sexo masculino); el 15,5% de la población presentó obesidad (16,5% del sexo femenino vs 13,9% del sexo masculino) sin diferencia significativa entre ellos. La hipertensión arterial estuvo presente en el 61,4% de la población estudiada, (59,1% en el sexo femenino y 65,1% en el sexo masculino). El 44,9% de los pacientes presentó dislipidemia, (44,4% del sexo femenino vs 45,7% del sexo masculino). En relación al tratamiento que recibían, el 74,5% de los pacientes solo usaba hipoglicemiantes orales, el 10,7% recibía solo insulina, y el 14,8% recibe ambos tratamientos, sin mostrar diferencias entre sexos. En relación al control metabólico se

aprecia que solo el 16,5% de los pacientes estudiados se encuentra en buen control, sin diferencias entre ambos sexos.

Tabla 1.-Características generales según sexo de los pacientes con DM2 estudiados.

VARIABLES	Total n=2147	Femenino n=1305 (60,8)	Masculino n=842 (39,2)	Valor p
Edad (años)	56,09±6,94	56,07±6,93	56,14±6,96	NS
Grupos de Edad:				
30-50 años	482 (22,4)	294 (22,5)	188 (22,3)	NS
51-60 años	1223 (57,0)	744 (57,0)	479 (56,9)	
61 y más años	442 (20,6)	267 (20,5)	175 (20,8)	
Duración Diabetes	7,80±2,66	7,81±2,65	7,80±2,67	NS
Rango (años)	1-20	1-18	2-20	
< 5 años	222 (10,3)	131 (10,0)	91 (10,8)	NS
5-10 años	1606 (74,8)	979 (75,0)	627 (74,5)	
> 10 años	319 (14,9)	195 (14,9)	124 (14,7)	
IMC (kg/m²)	25,89±2,84	26,04±2,85	25,66±2,79	0,003
Normopeso	497 (23,1)	269 (20,6)	228 (27,1)	0,002
Sobrepeso	1318 (61,4)	821 (62,9)	497 (59,0)	
Obesidad	332 (15,5)	215 (16,5)	117 (13,9)	
HTA				
Si	1319 (61,4)	771 (59,1)	548(65,1)	NS
No	828 (38,6)	534 (40,9)	294 (34,9)	
Dislipidemia				
Si	965 (44,9)	580 (44,4)	385 (45,7)	NS
No	1089 (50,7)	666 (51,0)	423 (50,2)	
No determinado	93 (4,3)	59 (4,5)	34 (4,0)	
Tipo Tratamiento				
Solo Hipoglic. Orales	1600 (74,5)	975 (74,7)	625 (74,2)	NS
Insulina	229 (10,7)	130 (10,0)	99 (11,8)	
Ambos	318 (14,8)	200 (15,3)	118 (14,0)	
Control Metabólico				
Buen Control	355 (16,5)	209 (16,0)	146 (17,3)	NS
Mal Control	1792 (83,5)	1096 (84,0)	696 (82,7)	

Datos en X±DE y N (%). Variables continuas: Mann Whitney. Categóricas: Chi Cuadrado

La Tabla 2 corresponde a la patología tiroidea según sexo en la población de diabéticos tipo 2 estudiada (n=2147), el bocio estuvo presente en el 30,4% de los pacientes, el 3,5% correspondió a bocio grado IA, el 13,3% presentó bocio grado IB, el 12,8% presentó bocio grado II y el 0,8% presentó bocio grado III. El tipo de bocio predominante fue el bocio nodular (29% vs 1,4%). El 22,5% de los pacientes se encontraban en eufunción tiroidea; la hipofunción estuvo presente en el 12,4% de los pacientes y la hiperfunción en el 1,5% de los pacientes. Los datos de la función tiroidea estuvieron disponibles solo en 783 pacientes del grupo de estudio, no se evidenció diferencia significativa entre ambos sexos.

Tabla 2.-Patología tiroidea según sexo en los pacientes con DM2 estudiados.

Variables	Total n= 2147	Femenino n= 1305 (60,8)	Masculino n=842 (39,2)
Bocio			
Si	652 (30,4)	397 (30,4)	255 (30,3)
No	1495 (69,6)	908 (69,6)	587 (69,7)
Grado de Bocio			
IA	75 (3,5)	42 (3,2)	33 (3,9)
IB	285 (13,3)	174 (13,2)	111 (13,2)
II	274 (12,8)	168 (12,9)	106 (12,6)
III	18 (0,8)	13 (1,0)	5 (0,6)
Tipo Bocio			
Difuso	29 (1,4)	17 (1,3)	12 (1,4)
Nodular	623 (29)	380 (29,1)	243 (28,9)
Función Tiroidea			
Eufunción	483 (22,5)	290 (22,2)	193 (22,9)
Hipofunción	267 (12,4)	165 (12,6)	102 (12,1)
Hiperfunción	33 (1,5)	21 (1,6)	12 (1,4)
No Determinado	1364 (63,5)	829 (63,5)	535 (63,5)

Datos en N (%). Chi cuadrado

En la tabla 3 se presenta la relación entre la función y la morfología tiroidea según el sexo de los pacientes diabéticos estudiados. De los 267 pacientes que presentaron

hipofunción, el 73,4% presentó bocio, predominando en el sexo femenino (75,8% vs 69,9%); el 1,5% mostró anticuerpos antiperoxidasa (Anti TPO) positivos, y el 0,7% presentó antitiroglobulina (anti Tg) positivos, sin diferencias significativas entre sexos. De los 33 pacientes que se encontraron en hiperfunción, el 63,9% presentó bocio, predominando en el sexo femenino (66,7% vs 58,3); el 39,4% presentaron anticuerpos anti TPO positivos y el 42,4% presentan anticuerpos anti Tg positivos; es de hacer notar que todas las pacientes femeninas con hipertiroidismo (n=21) presentaron anticuerpos positivos, no así los pacientes masculinos. De los 483 pacientes en eufunción tiroidea, el 83,2% presentó bocio; anticuerpos antiTPO positivos en el 0,4 % de los pacientes y Anti Tg positivos solo en el 0,2% de dicha población, sin diferencias significativas según el sexo. Se observaron anticuerpos antitiroideos positivos en 36 pacientes de 783 pacientes con disfunción tiroidea, a pesar de habersele solicitado a todos los pacientes con dicha disfunción.

Tabla 3.-Función y morfología tiroidea según sexo en los pacientes con DM2 estudiados.

Variab les	Total	Femenino	Masculino
Hipofunción (n=267)			
Sí Bocio	196 (73,4)	125 (75,8)	71 (69,9)
No Bocio	71 (26,6)	40 (24,2)	31 (30,4)
Anti TPO+	4 (1,5)	2 (1,2)	2 (2,0)
Anti Tg+	2 (0,7)	1 (0,6)	1 (1,0)
Hiperfunción (n=33)			
Sí Bocio	21 (63,9)	14 (66,7)	7 (58,3)
No Bocio	12 (36,4)	7 (33,3)	5 (41,7)
Anti TPO+	13 (39,4)	10 (47,6)	3 (25,0)
Anti Tg+	14 (42,4)	11 (52,4)	3 (25,0)
Eufunción (n=483)			
Sí Bocio	402 (83,2)	241 (83,1)	161 (83,4)
No Bocio	81 (16,8)	49 (16,9)	32 (16,6)
Anti TPO+	2 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,5)
Anti Tg+	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,5)

Datos en N (%). Chi cuadrado.

Hubo 15 pacientes con cáncer de tiroides, 14 del sexo femenino, 12 con cáncer papilar y 2 con cáncer folicular, y solo 1 paciente del sexo masculino con cáncer papilar de tiroides (Fig 1).

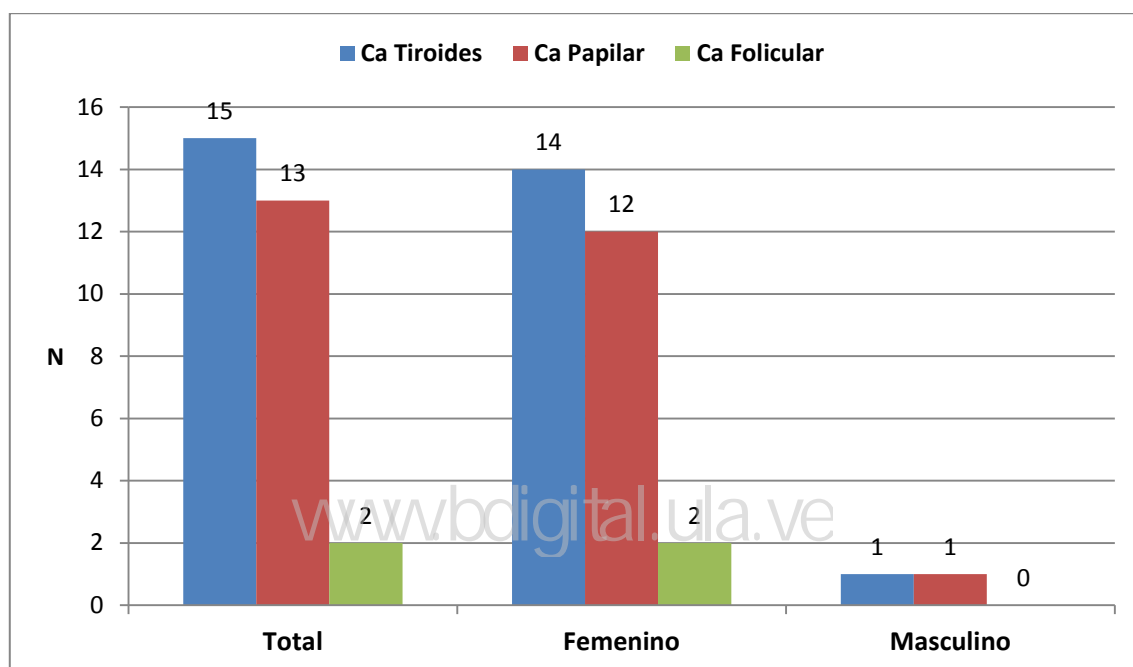


Fig. 1.- Cáncer de tiroides según sexo en los pacientes con DM2 estudiados.

La tabla 4 muestra la patología tiroidea según morfología y función de acuerdo a los grupos de edad de los pacientes estudiados. Se describe la presencia de bocio en el 30,1% de los 482 pacientes que se ubicaron en el grupo de edad entre 30-50 años, en el 30,6% de los 1223 pacientes ubicados en el grupo de edad entre 51-60 años y en el 30,1% de los 442 pacientes en el grupo de edad mayores de 61 años. El hipotiroidismo estuvo en el 33,3% del grupo de edad entre 30-50 años, en el 35,9% de 51-60 años y en el 30% de 61 años y más. El hipertiroidismo se observó en el 4,6% del grupo de 30-50

años de edad, en el 5,1% de 51-60 años y en el 1,3% en el de 61 años y más. La eufunción tiroidea estuvo en el 62,1% del grupo de 30-50 años, en 59% de 51-60 años y en 68,8% del grupo de 61 años y más, sin demostrarse diferencias según los diferentes grupos de edad.

Tabla 4.-Patología tiroidea según grupos de edad en los pacientes con DM2.

Patología tiroidea	30-50 años n=482	51-60 años n= 1223	61 y más años n= 442
Morfología Tiroidea			
Bocio	145 (30,1)	374 (30,6)	133 (30,1)
No Bocio	337 (69,9)	849 (69,4)	309 (69,9)
Función Tiroidea^a			
Hipotiroidismo	58 (33,3)	161 (35,9)	48 (30,0)
Hipertiroidismo	8 (4,6)	23 (5,1)	2 (1,3)
Eufunción	108 (62,1)	265 (59,0)	110 (68,8)

Datos en N (%) a: Función tiroidea determinada en 783 pacientes

www.bdigital.ula.ve

La tabla 5 relaciona la patología tiroidea y la duración de la diabetes: menos de 5 años (n=222), 5-10 años (n=1606), más de 10 años (n=319). El bocio se presentó en el 33,3% de los pacientes con menos de 5 años de duración de la diabetes, en el 29,9% de los pacientes entre 5-10 años y en el 30,7% de los pacientes con más de 10 años; la hipofunción tiroidea se presentó en el 37% de los pacientes con menos de 5 años de duración de la diabetes, en el 32,9% de los pacientes de 5-10 años y en el 37,5% de los pacientes con más de 10 años; el hipertiroidismo se presentó en el 3% de los pacientes que tienen menos de 5 años con diabetes, en el 4,7% de los pacientes entre 5-10 años y en el 4,2% de los pacientes con más de 10 años de duración; en eufunción se encontraban el 60% de los pacientes que tienen menos de 5 años con diabetes, el 62,3% de los pacientes con 5-10 años y en el 59,8% de los pacientes que tienen más de 10 años de

duración de la diabetes; no se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas variables y la duración de la diabetes.

Tabla 5.-Patología tiroidea según duración de la DM2.

Patología tiroidea	Menos 5 años n=222	5-10 años n=1606	Más de 10 años n=319
Morfología Tiroidea			
Bocio	74 (33,3)	480 (29,9)	98 (30,7)
No Bocio	148 (66,7)	1126 (70,1)	221 (69,3)
Función Tiroidea^a			
Hipotiroidismo	37 (37,0)	188 (32,9)	42 (37,5)
Hipertiroidismo	3 (3,0)	27 (4,7)	3 (4,2)
Eufunción	60 (60,0)	356 (62,3)	67 (59,8)

Datos en N (%) a: Función tiroidea determinada en 783 pacientes

La Tabla 6 muestra el estado nutricional de los pacientes estudiados y su relación con la patología tiroidea. Se evidenció la presencia de bocio en el 31,6% de los pacientes con normopeso, en el 29,4% de los pacientes con sobrepeso y en el 32,2% de los pacientes obesos; el hipotiroidismo se presentó en el 32,1% de los pacientes con normopeso, en el 36,1% de los pacientes con sobrepeso y en el 29,3% de los pacientes obesos; el hipertiroidismo en el 2,7% de los pacientes normopeso, en el 4,6% de los pacientes con sobrepeso y en el 4,9% de los pacientes obesos; y la eufunción se presentó en la mayoría de los pacientes en proporciones similares, sin importar el estado nutricional: 65,2% de los pacientes normopeso, 59,2% de los pacientes con sobrepeso y en el 65,9% en pacientes con obesidad.

Tabla 6.-Patología tiroidea según estado nutricional en los pacientes con DM2.

Patología tiroidea	Normopeso n=497	Sobrepeso n=1318	Obesidad n=332
Morfología Tiroidea			
Bocio	157 (31,6)	388 (29,4)	107 (32,2)
No Bocio	340 (68,4)	930 (70,6)	225 (67,8)
Función Tiroidea^a			
Hipotiroidismo	59 (32,1)	172 (36,1)	36 (29,3)
Hipertiroidismo	5 (2,7)	22 (4,6)	6 (4,9)
Eufunción	120 (65,2)	282 (59,2)	81 (65,9)

Datos en N (%) a: Función tiroidea determinada en 783 pacientes

La tabla 7 muestra la relación entre la patología tiroidea y la presencia o no de hipertensión; del total de pacientes diabéticos estudiados el 61,4% eran hipertensos y de estos, el 29,6% presenta bocio; sin embargo el 38,6% de los pacientes diabéticos no presentaron hipertensión, pero de manera similar se presenta bocio en el 31,6% de ellos. El 33,7% de los pacientes con hipertensión presenta hipotiroidismo, el 4,4% presenta hipertiroidismo y el 61,9% se encuentra en eufunción, no se observa una diferencia significativa de la patología tiroidea en asociación con la hipertensión arterial.

Tabla 7.-Patología tiroidea según la presencia o no de HTA en los pacientes con DM2.

Patología tiroidea	HTA n=1319 (61,4)	No HTA n= 828 (38,6)
Morfología Tiroidea		
Bocio	390 (29,6)	262(31,6)
No Bocio	929 (70,4)	566 (68,4)
Función Tiroidea^a		
Hipotiroidismo	161 (33,7)	106 (34,8)
Hipertiroidismo	21 (4,4)	12 (3,9)
Eufunción	296 (61,9)	187 (61,3)

Datos en N (%) a: Función tiroidea determinada en 783 pacientes

En la tabla 8 se presenta la morfología y la función tiroidea de los pacientes diabéticos estudiados según la presencia o no de dislipidemia. La población estudiada fue del 95,6% ya que el 4,3% no presentaban resultados de lípidos; del total de pacientes evaluados el 47% (n=965) presentó dislipidemia, y de estos, 30,4% tuvo bocio; 34,6% hipotiroidismo, 3,7% hipertiroidismo y el 61,7% se encontró en eufunción. Sin embargo de los 1089 pacientes sin dislipidemia, el 30,1% de los pacientes presentó bocio, el 34,4 % hipotiroidismo, el 4,1% hipertiroidismo y el 61,5% se encontró en eufunción, porcentajes muy similares en ambos grupos de estudio.

Tabla 8.-Patología tiroidea según la presencia o no de dislipidemia en los pacientes con DM2.

Patología tiroidea	Sí Dislipidemia n=965 (47)	No Dislipidemia n=1089 (53)
Morfología Tiroidea		
Bocio	293 (30,4)	328 (30,1)
No Bocio	672 (69,6)	761 (69,9)
Función Tiroidea^a		
Hipotiroidismo	123 (34,6)	134 (34,4)
Hipertiroidismo	13 (3,7)	16 (4,1)
Eufunción	219 (61,7)	240 (61,5)

Datos en N (%) a: Función tiroidea determinada en 783 pacientes

La tabla 9 muestra la correlación entre la patología tiroidea y el tratamiento hipoglucemiante empleado por los pacientes estudiados; la presencia de bocio se documentó en el 30,4% de los pacientes que usa solo hipoglucemiantes orales, en el 32,3% de los que usan solo insulina y en el 28,6% de los que usan ambas terapias; el hipotiroidismo estuvo presente en el 33,8% de los pacientes que usan solo hipoglucemiantes orales, en el 37,5% de los que solo usan insulina y en el 33% de los que usan ambas terapias; en el caso del hipertiroidismo, estuvo presente en el 4,9% de los

pacientes que solo usan hipoglucemiantes orales, en el 1,3% de los pacientes que solo usan insulina y en el 2,6% de los que usan ambas terapias; en eufunción se encontraron la mayoría de los pacientes, 61,2% de los que usan solo hipoglucemiantes orales, en el 61,3% de los que solo reciben insulina y en el 64,3% de los pacientes que reciben ambas terapias.

Tabla 9.-Patología tiroidea según tratamiento hipoglicemiante recibido en los pacientes con DM2.

Patología tiroidea	Solo Orales n= 1600 (74,5)	Solo Insulina n= 229 (10,7)	Ambos n= 318 (14,8)
Morfología Tiroidea			
Bocio	487 (30,4)	74 (32,3)	91 (28,6)
No Bocio	1113 (69,6)	155 (67,7)	227 (71,4)
Función Tiroidea^a			
Hipotiroidismo	199 (33,8)	30 (37,5)	38 (33,0)
Hipertiroidismo	29 (4,9)	1 (1,3)	3 (2,6)
Eufunción	360 (61,2)	49 (61,3)	74 (64,3)

Datos en N (%) a: Función tiroidea determinada en 783 pacientes

En la tabla 10 se presenta la presencia de patología tiroidea en los pacientes diabéticos del estudio tratados con metformina; el 71,4% usa metformina sola o combinada con otra terapia; de estos pacientes el 29,5% presentó bocio, el 33,6% presentó hipofunción, el 4,5% hiperfunción, y la mayoría de los pacientes, el 62% se encontró en eufunción, sin demostrarse asociación estadística entre el uso de la metformina y estas variables.

Tabla 10.-Patología tiroidea según tratamiento con metformina en los pacientes con DM2.

Patología tiroidea	Metformina: Sola o Combinada n= 1533 (71,40)	Otros Tratamientos n= 614 (28,59)
Morfología Tiroidea		
Bocio	452 (29,5)	200 (32,6)
No Bocio	1081 (70,5)	414 (67,4)
Función Tiroidea^a		
Hipotiroidismo	188 (33,6)	79 (35,4)
Hipertiroidismo	25 (4,5)	8 (3,6)
Eufunción	347 (62,0)	136 (61,0)

Datos en N (%) a: Función tiroidea determinada en 783 pacientes

La tabla 11 muestra la relación entre la patología tiroidea y el control metabólico en los pacientes diabéticos; solo el 16,5% de los pacientes estudiados se encontraban en buen control, y de estos, el 34,6% presentó bocio, sin embargo de los 1792 (83,5%) pacientes en mal control metabólico, el 29,5% presenta bocio, lo cual corresponde a un valor de p con una diferencia estadística marginal del 0,05. El hipotiroidismo se presentó discretamente más elevado en el grupo de mal control metabólico (36% vs 25,5%), igualmente con una diferencia estadística marginal (p= 0,06); pero ni el hipertiroidismo ni la eufunción tiroidea mostraron diferencia asociada al control metabólico (5,0 % vs 4,0 % y 69,5 % vs 60 5 %) respectivamente, para buen y mal control de la diabetes.

Tabla 11.-Patología tiroidea según el control metabólico en los pacientes con DM2.

Patología tiroidea	Buen control n=355 (16,5)	Mal control n=1792 (83,5)	Valor p
Morfología Tiroidea			
Bocio	123 (34,6)	529 (29,5)	0,055
No Bocio	232 (65,4)	1263 (70,5)	
Función Tiroidea^a			
Hipotiroidismo	36 (25,5)	231 (36,0)	0,06
Hipertiroidismo	7 (5,0)	26 (4,0)	NS
Eufunción	98 (69,5)	385 (60,0)	NS

Datos en N (%) a: Función tiroidea determinada en 783 pacientes. Chi cuadrado: p=0,055

www.bdigital.ula.ve

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 y la disfunción tiroidea son las dos patologías endocrinológicas más comunes de la población adulta y desde hace varios años se ha reportado la asociación entre ellas (19,20). Existe una gran variabilidad en lo que respecta a la prevalencia de patología tiroidea y diabetes mellitus tipo 2 según los diferentes estudios revisados a nivel mundial (21). Además existe variabilidad en el número de pacientes estudiados y métodos empleados para la evaluación de la función tiroidea, aumentando la diferencia entre los resultados de los diversos estudios realizados.

El presente estudio demuestra la frecuencia de patología tiroidea en los pacientes diabéticos tipo 2 que acuden al servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital de Los Andes; con respecto a la función tiroidea se obtuvo que de los pacientes diabéticos evaluados, el 13,9% presentó algún tipo de disfunción tiroidea; esta frecuencia es menor que la obtenida en el estudio de Aguirre y col de 27,9% en Ecuador (22), Jerkovich y col de 54,2% en Argentina (23), Diez y col de 32,4% en España (24) y Celani y col de 31,4% en Italia (25), y aproximándose más a las encontradas por Perros y col de 13,4% (26), a las reportadas para la población de Grecia donde la prevalencia fue del 12,3% (14), a las de Arabia Saudita con el 16% (15) y a las reportadas por Randaideh y col del 12,5% (27) en Jordania; es importante mencionar que el 63,5% de los pacientes estudiados no tenía evaluación de las hormonas tiroideas. Con respecto al tipo de disfunción tiroidea, todos los estudios coinciden en que el mayor porcentaje de disfunción corresponde a la hipofunción, siendo el hipotiroidismo sub-clínico el más frecuente; nuestra investigación

no escapa de esa relación donde la hipofunción tiroidea ocupa el mayor porcentaje siendo del 12,4%, seguido por la hiperfunción en el 1,5% de la población estudiada.

Desde el punto de vista morfológico, en nuestro estudio, la presencia de bocio estuvo en el 30,4% de la población diabética, de los cuales el 29% eran de tipo nodular. Cuando se presenta la asociación con la función tiroidea, se aprecia que el 73,4% de los pacientes en hipofunción y el 63,9% de los pacientes en hiperfunción presentaron bocio, pero es importante mencionar que el 83,2% de los pacientes en eufunción igualmente presentaron bocio; la mayoría de los estudios antes mencionados no describen la presencia de este hallazgo clínico, pero otros estudios realizados en Argentina (Jerkovich y col) revelan que la frecuencia de bocio fue del 27,4% a predominio de la forma multinodular y de 25,7% de la forma nodular (23); igualmente Niepomniszcze y col en el año 2004 en España mencionan la presencia de porcentajes similares; otros investigadores (28) mostraron que en el área metropolitana de Buenos Aires, la prevalencia de bocio fue de 6% en diabéticos; un estudio realizado en Zaragoza reportó que el bocio difuso normofuncionante se presentó en el 14,28% y el bocio multinodular hiperfuncionante en el 7% (29) de los pacientes diabéticos, similares a los porcentajes encontrados en nuestro estudio. En relación al género, diversos estudios realizados sobre patología tiroidea en pacientes diabéticos muestran una mayor frecuencia de esta en el sexo femenino (14,15,22-27), tal como se presenta en el grupo de nuestros pacientes pero con menor rango de diferencia entre ambos géneros.

La frecuencia de autoinmunidad en la población de diabéticos tipo 2 en estudios realizados en Argentina, España, Arabia Saudita, Grecia y Jordania es variable, el estudio NHANES III muestra un porcentaje de Anticuerpos Anti-Tiroglobulina (ATG) y Anticuerpos Anti Peroxidasa (ATPO) de 10,4 % y 11,3 %, respectivamente en la población

general (3). Al realizar la comparación estadística de anticuerpos AntiTPO entre el grupo de hipofunción y eufunción se encontró un mayor porcentaje en los hipotiroideos con anticuerpos positivos (31,7% vs 17,1%), lo que justificaría la realización de los anticuerpos, en los pacientes con disfunción tiroidea (22); en nuestro estudio solo un pequeño grupo de pacientes tenían reporte de dichos anticuerpos; 4,59%, sin embargo es de hacer notar que todas las pacientes femeninas con hipertiroidismo presentaron anticuerpos positivos, sin significancia estadística en comparación con los otros grupos de estudio (22,23).

En cuanto al comportamiento según grupo etario, el envejecimiento es un factor asociado a cambios morfológicos y funcionales de la glándula tiroidea, lo cual se relaciona con aumento en la prevalencia de disfunción tiroidea conforme incrementa la edad (30); en nuestra población, la mayor frecuencia de bocio fue en el grupo de 51-60 años con el 30,6% y 41% en disfunción tiroidea. Con respecto a los años de duración de la diabetes, la mayor frecuencia de bocio estuvo presente en los pacientes que tenían más de 10 años de diabetes, con el 30,7% y la disfunción tiroidea en el 41,7%, frecuencia similar se evidenció en otros estudios (14,15,22-27).

La patología tiroidea se asocia a diversas alteraciones del metabolismo lipídico debido fundamentalmente al trastorno en el aclaramiento y metabolismo de los ácidos grasos libres y de algunas lipoproteínas. Como consecuencia, es habitual detectar en estos pacientes elevaciones plasmáticas de Colesterol Total, LDL-c y Triacilglicéridos (31), en nuestro estudio a diferencia de otros, los pacientes con patología tiroidea no mostraron mayor frecuencia de dislipidemia; es de hacer notar que los pacientes del estudio fueron medicados una vez que se detectó la disfunción tiroidea, por lo que probablemente la evaluación del perfil lipídico se realizó en eufunción tiroidea, lo que explica la falta de

asociación; además en varios pacientes no se realizó la evaluación de cada lipoproteína, lo cual interfiere en la discriminación de la patología.

Por otra parte, la presencia de patología tiroidea en los pacientes con DM2 constituye un factor de riesgo agregado para la aparición de complicaciones como nefropatía, cardiopatía y retinopatía diabética, la disfunción tiroidea por diversos mecanismos aún en estudio aumentan el riesgo de enfermedad aterosclerótica macrovascular, disminuye el rendimiento cardíaco, aumenta la resistencia vascular periférica aunado a vasoconstricción renal conllevando a deterioro progresivo de la tasa de filtración glomerular (21,31-34), por tal motivo se hace indispensable el diagnóstico y tratamiento precoz de la disfunción tiroidea.

Los factores de riesgo de la disfunción tiroidea y la diabetes son similares entre sí, el mal control de una de estas patologías afectan la respuesta metabólica aumentando el riesgo cardiovascular, por tal motivo en nuestro estudio fue importante la relación del estado nutricional, evidenciándose que el bocio se presentó con una mayor frecuencia, del 32,2%, en los pacientes con obesidad, en cambio la disfunción tiroidea se presentó en el 40,7% de los pacientes con sobrepeso, datos que coinciden con los trabajos realizados en Ecuador, Grecia, La India, Nigeria y por Perros et al donde estudian la relación de estas patologías con el índice de masa corporal (14,22,26,35,36), la hipertensión arterial en cambio no mostró asociación estadística con la patología tiroidea, a diferencia de otros trabajos realizados donde la pre hipertensión e hipertensión si mostró dicha asociación, estos estudios fueron los realizados por Papazafiropoulou et al, Vázquez et al, Jerkovich et al, Diez et al, Radaideh et al, Lardiés et al, Ghazali et al, planteando además que la coexistencia de estas patologías en estudio asociadas a factores de riesgo como dislipidemia

e hipertensión arterial aumenta el riesgo de aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y disfunción endotelial (14,22-24,27,29,36).

En relación al control metabólico de la diabetes, diversos estudios han demostrado que generalmente predomina el mal control metabólico sin considerar la presencia o no de patología tiroidea, nuestro país no escapa a esa realidad, Duarte y col, Venezuela 2009 (37) realizaron un estudio con un total de 4075 pacientes donde el 91,4% eran diabéticos tipo 2, 65% de los pacientes pertenecían al sexo femenino, y el 76% de los pacientes se encontraban en mal control metabólico, de manera similar en nuestro estudio, donde el 83,5% de los pacientes se encontraba en mal control metabólico, con predominio no significativo del sexo femenino. No se encontró asociación entre la patología tiroidea y el control metabólico, recordando que estos pacientes ya se encontraban en tratamiento y por tanto en eufunción tiroidea, a diferencia de los estudios realizados en Argentina, Ecuador, España, India, Nigeria, Jordania, Arabia Saudita, Grecia, donde el mal control metabólico predominó en los pacientes diabéticos con patología tiroidea con mayor predominio en la hipofunción, datos que se relacionan con la literatura donde explican los múltiples y complejas señales que explican el efecto metabólico de la asociación de estas dos patologías (14,22,23,24,26,27,35,36).

De acuerdo al tratamiento empleado para el control de la diabetes y la asociación con disfunción tiroidea son pocos los estudios realizados; en nuestro estudio el 38,8% de los pacientes que presentaron disfunción tiroidea recibía solo insulina y el 35,6% hipoglucemiantes orales e insulina, porcentaje mayor al presentado en el estudio de Jerkovich y col (23), donde el 10,5% recibió solo insulina y el 7,9% terapia combinada. Otro estudio que describe el efecto del tratamiento hipoglucemiante en estos pacientes es el realizado por Witting y col (38) donde explica que en pacientes con nuevo diagnóstico de

patología tiroidea se recomienda el uso de insulina en etapas temprana para evitar complicaciones desde el punto de vista metabólico que pudieran agravar la función tiroidea, sin embargo, plantea que no hay diferencia significativa entre el uso de hipoglucemiantes orales o insulina, siempre y cuando el objetivo sea lograr un adecuado control metabólico (38). Estudios realizados para evaluar el efecto de la metformina en pacientes diabéticos con disfunción tiroidea (11,39,40) reportan que el uso de ésta podría condicionar que los valores de TSH disminuyan significativamente sin afectar el valor de T4L, sin embargo, en nuestro estudio la frecuencia de disfunción tiroidea fue similar entre los pacientes que usaban metformina sola o combinada y aquellos que tenían otro tipo de tratamiento; se tiene el inconveniente de que no se obtuvieron valores de hormonas tiroideas en todos los pacientes que usaban metformina, ni en el momento adecuado para comparar la efecto de ésta sobre dichos valores.

La diabetes está asociada con incremento del riesgo de la presencia de varios tipos de cáncer entre estos el cáncer de tiroides (41,42). Esta patología tiroidea según la estadística mundial se presenta en el 7-15% de la población general y el tipo histológico más común es el carcinoma papilar en un 90% (43), representa el 1-1,5% de los nuevos cáncer diagnosticados cada año (44). En pacientes diabéticos diversos estudios describen que el riesgo de presentar cáncer de tiroides es mayor, entre 18 y 25%, a predominio del sexo femenino y del tipo papilar (45-47); en nuestro estudio la frecuencia fue muy baja, apenas del 0,69%, menor en comparación a estos estudios pero con similitud con respecto a tipo histológico y género.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1.- En la población de diabéticos tipo 2 del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, la frecuencia de bocio fue del 30,4%, siendo más frecuente el bocio nodular con un 29%, y sin diferencias por género.

2.- El 13,9% de los pacientes diabéticos presentó disfunción tiroidea, predominando la hipofunción tiroidea (12,4% vs 1,5%).

3.- El cáncer tiroideo estuvo presente en 15 pacientes, de los cuales 13 presentaron cáncer papilar y 2 cáncer folicular, predominó en el sexo femenino.

4.- No se observó asociación significativa de la patología tiroidea con la hipertensión arterial o la dislipidemia en la población estudiada.

5.- No se determinó asociación estadística entre el uso de algún tratamiento específico para la diabetes y la presencia de patología tiroidea en la población estudiada.

6.- La presencia de bocio y el hipotiroidismo estuvieron discretamente más elevados en el grupo de mal control metabólico de la diabetes, sin llegar a significancia estadística.

7.- Se recomienda la realización de un protocolo de estudio detallado para el descarte de patología tiroidea en los pacientes portadores de diabetes tipo 2.

8.- Se recomienda enfatizar en la descripción detallada de los datos reportados en las historias clínicas además del examen físico realizado al paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albarran J. Endocrinología, Editorial Panamericana. 2da edición. Madrid. 2011
2. Fazio, J, Carrizo, N. Autoinmunidad y patología tiroidea en pacientes diabéticos, 2006. Vol 43. Argentina
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al., Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(2): 489–499.
4. Monasterio J, Benevides A. Patología tiroidea en contigencia común. IL3. Universidad de Barcelona. 2006-2007.
5. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Jul; 75(1): 1-9.
6. Wang Ch. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Journal of Diabetes Research.* 2013; 2013: 1-9
7. Hollenberg, A.N. The role of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) neuron as a metabolic sensor. *Thyroid*, 2008; 18: 131–139.
8. Ghamari-Langroudi, M., Vella, K.R., Srisai, D. Sugrue M., Hollenberg A. Cone R. Regulation of thyrotropin-releasing hormone-expressing neurons in paraventricular nucleus of the hypothalamus by signals of adiposity. *Molecular Endocrinology.* 2010; 24: 2366- 2381.

9. Ishii, S., Kamegai, J., Tamura, H., Shimizu T., Sugihara H., Oikawa S. Triiodothyronine (T3) stimulates food intake via enhanced hypothalamic AMP-activated kinase activity. *Regulatory Peptides*. 2008; 151: 164–169.
10. Vondra K, Vrbikova J. Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol*. 2005; 30 (4): 217-36.
11. Cappelli C., Rotondi M., Pirola I., Agosti B. Thyreotropin levels in diabetic patients on metformin treatment. *European Journal of Endocrinology*. 2012; 167: 261–265.
12. Rotondi M., Cappelli C., Magri F., Botta R., Dionisio R., Iacobello C., et-al, Thyroidal effect of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 75(3): 378-81.
13. Franzese A., Buono P., Mascolo M., Leo A., Valerio G., Thyroid autoimmunity starting during the course of type 1 diabetes denotes a subgroup of children with more severe diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1201–2.
14. Papazafiropoulou A, Sotiropoulos A, Kokokaki A, Kardara M, Stamataki P, Pappas S. Prevalence of Thyroid Dysfunction among greek type 2 diabetic patients attending an outpatient clinic. *J Clin Med Res* 2010; 2:75-8.
15. Akbar D., Ahmed M., AL-Mughales J. Thyroid disfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2006; 43:14-18.
16. Kadiyala R, Peter R., Okosieme O. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *International Journal of Clinical Practice*. 2010; 64 (8): pp. 1130.

17. Paul A. James; Suzanne Oparil; Barry L. Carter, PharmD; William C. Cushman; Cheryl Dennison-Himmelfarb, RN, ANP. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. doi:10.1001/jama.2013.284427.
18. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2015. The Journal of Clinical and Applied Research and Education. January 2015. Volume 38, supplement 1.
19. Palma CC, Pavesi M, Guedes V., Silva E., Motta M, Pereira L., et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with Diabetes Mellitus. Diabetol Metab Syndr 2013; 5:58.
20. Hage M, Zantout MSM, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. J Thyroid Res 2011; 2011: 439463.
21. Bermudez V, Cabrera M, Chávez C. Comportamiento epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en individuos adultos con hipotiroidismo subclínico del Municipio de Maracaibo, Venezuela. Rev Latinoamericana de Hipertensión 2013; 8: 64-71.
22. Vázquez J, Valmore B. Comportamiento epidemiológico del hipotiroidismo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la ciudad de Loja – Ecuador. Revista Latinoamericana de Hipertensión. 2013; 8 (4).
23. Jerkovich F, Moncet D, Remón J, Isaac G. Prevalencia de tiroideopatías en pacientes con diabetes tipo 2. Servicio de Endocrinología, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Argentina. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2014; 51: 3.
24. Diez JJ, Sánchez P, Iglesias P. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2011; 119:201-207.

25. Celani MF, Bonati ME, Stucci N. Prevalence of Abnormal Thyrotropin Concentrations Measured by a sensitive assay in patients with type diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1994; 27:15-25.
26. Perros P1, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med*. 1995; 12 (7): 622-7.
27. Radaideh AR, Nusier MK, Amari FL, Bateiha AE, El-Khateeb MS, Naser AS, Ajlouni KM. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan. *Saudi Med J*. 2004; 25:1046-50.
28. Niepomnische H, Sala M, Danilowicz K, Pitoia F, Bruno O. Epidemiología del bocio palpable en el Gran Buenos Aires, un área suficiente en yodo. *Medicina (Buenos Aires)*. 2004; 64:7-12.
29. Lardiés S, G. Verdes Sanz. Estudio de prevalencia de patología tiroidea en pacientes diabéticos ingresados por descompensación hiperglucémica en una planta de Endocrinología. B. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. *Av Diabetol*. 2014; 30 (Espec Congr):160.
30. Almario A, Gonzalez EF, Paez-Hernandez C, Sandoval-Serrano L, Vargas-Camelo LM, Garcia-Manrique JG. Hipotirodismo subclinico en el adulto mayor: una propuesta académica para los médicos familiares. *Aten Fam* 2011;18:44-7.
31. O'Brien T, Dineen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc*. 1993; 68:860-6.
32. Chen HS, Wu TE, Jap TS, Lu RA, Wang ML, Chen RL, Lin HD. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2007; 24:1336-44.

33. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Risk of coronary heart disease and mortality for adults with subclinical hypothyroidism. *JAMA*. 2010; 304:1365-74.
34. Kim BY, Kim CH, Jung CH, Mok JO, Suh KI, Kang SK. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2011; 58:1065-70.
35. Laloo Demitrost and Salam Ranabin. Thyroid dysfunction in type 2 Diabetes Mellitus; a retrospective study. *Indian. J Endocrinol Metab*. 2012 December; 16 (suppl 2): S334-S335.
36. Ghazali S. M and Abbiyesuku F. M. Thyroid dysfunction in type 2 diabetics seen at the University College Hospital, Ibadan, Nigeria. *Nig. J. Physiol. Sci.* 2010; 173 – 179.
37. Edson D., Raimundo Celestino Silva Neves. Glycemic control and its correlates in patients with diabetes in Venezuela: Results from a nationwide survey. *DIAB-4684*. 2009; p8.
38. Witting V., Dominik Bergis, Dilek Sadet and Klaus Badenhoop. Thyroid disease in insulin-treated patients with type 2 diabetes: a retrospective study. *Thyroid Research*. 2014, 7:2.
39. Cappelli C, Mario Rotondi. TSH-Lowering Effect of Metformin in Type 2 Diabetic Patients Differences between euthyroid, untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T4 therapy patients. *Diabetes Care*. 2009; 32:1589–1590.
40. Vigersky R., Filmore-Nassar A., and Glass A. Thyrotropin Suppression by Metformin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 91(1):225–227.

41. S. S. Coughlin, E. E. Calle, L. R. Teras, J. Petrelli, and M. J. Thun, "Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults," *American Journal of Epidemiology*. 2004, 159(12): 1160–1167.
42. C. H. Tseng, "Diabetes and non-Hodgkin's lymphoma: analyses of prevalence and annual incidence in 2005 using the National Health Insurance database in Taiwan," *Annals of Oncology*. 2012; 23(1): 153–158. Article ID mdr334.
43. Bryan R. Haugen, Erik K. Alexander. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. American Thyroid Association. 2015: DOI: 10.1089/thy.2015.0020
44. Pellegriti G., Frasca F., Regalbuto C., Squatrito S., and Vigneri R. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. *Journal of Cancer Epidemiology*. 2013; 2013: 10. Article ID 965212
45. Yeo Y., Ma SH., Hwang Y., Horn-Ross PL., Hsing A., Lee KE., et al. Diabetes Mellitus and Risk of Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014 9(6): e98135. doi:10.1371/journal.pone.0098135.
46. Chodick G., Heymann AD., Rosenmann L., Green MS., Flash S., Porath A., et al., "Diabetes and risk of incident cancer: a large population-based cohort study in Israel," *Cancer Causes and Control*. 2010; 21(6): 879–887.
47. Meinhold CL., Ron E., Schonfeld SJ., Alexander BH., Freedman DM., Linet MS., et al., Nonradiation risk factors for thyroid cancer in the US radiologic technologists study. *American Journal of Epidemiology*. 2010; 171(2): 242–252.