

Alteraciones tiroideas en diabetes mellitus tipo 2

Thyroid alterations in type 2 diabetes mellitus

Jhoalmis Sierra-Castrillo¹ <https://orcid.org/0000-0002-8732-5048>, Lyz Jenny Gómez-Rave² <https://orcid.org/0000-0001-7055-4103>, Maricarmen Chacín-González³ <https://orcid.org/0000-0002-5208-9401>, Joselyn Rojas Quintero⁴ <https://orcid.org/0000-0003-4994-075X>, Valmore Bermúdez-Pirela³ <https://orcid.org/0000-0003-1880-8887>

¹Universidad de Santander (UDES), Cúcuta, Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Grupo de Investigación Biogen, Cúcuta, Colombia.

²Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia (IUCMA), Facultad de Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación Biociencias, Medellín, Colombia.

³Universidad Simón Bolívar. Facultad de Ciencias de la Salud, Barranquilla, Colombia.

⁴Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses que declarar

Autor de correspondencia: Universidad de Santander (UDES), Cúcuta, Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Grupo de Investigación Biogen.

E-mail: jho.sierra@mail.udesa.edu.co jhosica1988@hotmail.com Correspondencia: Avenida 4 Calle 10N Urbanización El Bosque, Cúcuta, Colombia

579

Resumen

La diabetes mellitus es una de las enfermedades no transmisibles que causa más defunciones a nivel mundial. Cursa con alteraciones en el metabolismo de la glucosa derivadas de la baja disponibilidad de insulina o resistencia a su acción. Estudios recientes indican que hay una relación entre la diabetes mellitus y la disfunción tiroidea, mediada por disturbios en el eje hipotálamo – hipófisis – tiroideas, reducción de la actividad de la tiroides, sinergismo de rutas mitogénicas, aumento del estado inflamatorio, el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina. La alteración más frecuente es el hipotiroidismo subclínico y se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino por lo que se sugiere realizar periódicamente el perfil tiroideo a estos pacientes. Es necesario que desde la práctica clínica se tengan en cuenta estas implicaciones para brindar un tratamiento oportuno, mejorar complicaciones derivadas como las enfermedades cardiovasculares y disminuir las cifras de morbilidad.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, disfunción tiroidea, resistencia a la insulina, hipotiroidismo, TSH, T4, T3.

teration is subclinical hypothyroidism and it occurs more frequently in women, so it is suggested to periodically perform the thyroid profile to these patients. It is necessary that in clinical practice these implications are taken into account in order to provide timely treatment, improve complications such as cardiovascular disease and reduce morbidity and mortality rates.

Keywords: diabetes mellitus type 2, thyroid dysfunction, insulin resistance, hypothyroidism, TSH, T4, T3.

Introduction

De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el 2015 en el mundo las enfermedades no transmisibles (ENT) causaron el 70% de las defunciones. Dentro de ellas, las de origen cardiovascular, pulmonar, el cáncer y la Diabetes Mellitus (DM) se ubican en los primeros lugares¹.

Se identifica la DM2 como una enfermedad crónica multifactorial e inmunomediada que conduce a la deficiencia en la producción de insulina y/o resistencia a la insulina (IR) en las células diana. Al parecer, para el desarrollo de la DM2 es necesaria la coexistencia de aberraciones en la disposición de glucosa, en la secreción de insulina por las células β pancreáticas y en el metabolismo dentro de los adipocitos, el hígado y los músculos. Se suma a esto la sobreexpresión de moléculas inmunomoduladoras que crean un ambiente inflamatorio de bajo grado permanente^{2,3}. Por lo tanto, es posible observar durante el cuadro diabético además de las altas concentraciones de glucosa sérica, el aumento en los niveles de lipoproteínas, ácidos grasos y citoquinas. Estos hechos podrían dar lugar a un

Abstract

Diabetes mellitus is one of the world's leading non-communicable diseases. It leads to alterations in glucose metabolism due to the low availability of insulin or resistance to its action. Recent studies indicate that there is a relationship between diabetes mellitus and thyroid dysfunction, mediated by disturbances in the hypothalamus - pituitary - thyroid axis, and reduced deiodinase activity, synergism of mitogenic routes, increased inflammatory status, oxidative stress and insulin resistance. The most frequent al-

fenómeno denominado glucotoxicidad o glucolipototoxicidad donde se compromete la estabilidad de varios tejidos⁴.

A partir de varias investigaciones, se ha podido establecer un vínculo estrecho entre la DM con disfunción en el sistema endocrino tiroideo. Estadísticas indican que la DM y la disfunción tiroidea (DT) son las endocrinopatías más comunes en las poblaciones, aumentando su frecuencia de aparición con la edad y presentándose con mayor prevalencia en mujeres, lo que las convierte en un problema de salud pública que se debe intervenir⁵.

La DT se describe como un conjunto de desórdenes relacionados con la glándula tiroidea, que podrían implicar al eje hipotálamo-hipofisario dada su estrecha relación. Generalmente se diagnostica a partir de la determinación de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) producida desde la hipófisis y las hormonas tetrayodotironina o tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) sintetizadas por los tirocitos. Cambios por encima o por debajo de las concentraciones establecidas como "normales", dan lugar a los cuatro grupos de clasificación clínico-patológica más comúnmente utilizados; hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico, hipertiroidismo e hipertiroidismo subclínico^{6,7}.

¿Cómo es posible entender la disfunción tiroidea desde la diabetes tipo 2?

El surgimiento de la DT en un estado diabético está sujeto a modificaciones cruciales ocurridas en diferentes procesos. Es fácil pensar en la posibilidad de encontrar una relación estrecha entre la DM2 y la DT si se toma como base que la insulina y las hormonas tiroideas se encargan de la regulación del metabolismo.

En principio, se habla de cambios en el eje neuroendocrino hipotálamo - hipófisis -tiroidea. Dichos cambios parecen estar propiciados por la IR y la posterior hiperinsulinemia compensatoria. Gracias al efecto anabólico de la insulina se produce una mejora en la disponibilidad de la TSH, se suma a ello el aumento de la concentración sérica del péptido C, liberado de manera conjunta con la insulina desde las células β en el páncreas a partir de la proinsulina. Hasta hace poco se creía que este péptido era no funcional, pero hoy se sabe que modula algunas funciones celulares al ligarse a un receptor de superficie acoplado a proteína G. Uno de sus efectos es favorecer la actividad de la bomba sodio-potasio ATPasa (Na⁺-K⁺ ATPasa) necesaria para la síntesis proteica de muchas hormonas incluyendo la TSH^{8,9}. Sin embargo, se requieren más estudios que permitan dilucidar la fisiopatología de este proceso, dado que estudios en animales muestran que durante la diabetes inducida hay reducción en la síntesis y por ende en los niveles séricos de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) producida desde el hipotálamo, lo que acarrea simultáneamente una reducción de TSH, T4 y T3 en suero^{10,11}.

También se han evidenciado trastornos en la etapa de conversión de T4 a T3 en algunas células blanco como los hepatocitos, en respuesta a la disminución de la expresión y función de enzimas deiodinasas, lo que hace posible en-

contrar niveles bajos de T3¹². Incluso, hay soportes que indican que durante la prediabetes los niveles bajos de T3 libre (FT3) están acompañados de un incremento atípico de T3 reversa (rT3), un producto alterno de la deshalogenación de T4 con menos actividad biológica que T3^{13,14,15}.

Los factores autoinmunes e inflamatorios son otro aspecto a considerar. Pacientes con DM1 son más propensos a desarrollar autoanticuerpos dirigidos contra otras glándulas endocrinas además del páncreas, entre ellas la tiroides. Se pueden encontrar en estos individuos anticuerpos anti-tiroglobulina (Tg-Ab), anti-peroxidasa tiroidea (TPO-Ab), anti-receptor de TSH (TR-Ab) entre otros. Ahora se han expuesto teorías que defienden que el surgimiento de DT en DM2 obedece a causas autoinmunes^{16,17}. El estado inflamatorio crónico de la DM2 está relacionado con la elevación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral- alfa (TNF- α), las interleuquinas 6, 8 y 1 (IL-6, IL-8, IL-1) y la leptina, provenientes en gran parte de los macrófagos del tejido adiposo y del estrés oxidativo producido posiblemente por la elevación de metabolitos como glúcidos, lípidos y ácidos grasos. De este modo, debe considerarse la obesidad como un factor que participa sinérgicamente en la aparición de complicaciones asociadas^{18,19,3}.

Recientes investigaciones revelan la existencia de una correlación directa entre la IR, la obesidad y las adipocitoquinas con la disfunción del simportador sodio - yoduro (NIS), una proteína de membrana que facilita el transporte activo de yoduro en las células foliculares y en los enterocitos, lo que se traduce en bajos niveles séricos del anión y en alteraciones en la síntesis de tirocinas²⁰.

El incremento del estrés oxidativo por aceleración de la cadena respiratoria, facilita la aparición de especies reactivas de oxígeno (ROS), el aumento del óxido nítrico (NO) y el consumo de antioxidantes endógenos. Además, la exposición permanente de la glucosa a las proteínas séricas y constitutivas favorece su interacción y posterior unión irreversible a través de mecanismos de glicación, formándose diferentes productos finales de glicación avanzada (AGEs). Estos desequilibrios han sido implicados en la patogénesis de enfermedades autoinmunes tiroideas^{21,22,23}.

Finalmente, la sobreposición de rutas mitogénicas mediadas por los altos niveles de insulina, los factores de crecimiento insulínico 1 y 2 (IGF 1 y 2), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el péptido similar al glucagón -1 (GLP-1), actúan como factores de crecimiento de las células que componen la tiroides, lo que altera la división celular y la morfología glandular. Sustentando lo anterior, hay estudios que indican que la prevalencia de nódulos tiroideos aumenta con la presencia simultánea de DM en parte por la sobreexpresión de los IGF en las células foliculares y células C, más grave aún, este estímulo en el crecimiento es uno de los agentes considerados como desencadenantes del carcinoma de tiroides (CT). En la mayoría de estas células malignas los receptores para insulina y los IGFs están sobre expresados^{9,24,25}.

¿Qué efectos se espera encontrar como consecuencia del desarrollo de disfunción tiroidea durante la diabetes tipo 2?

La DT que se observa con mayor prevalencia en las poblaciones con DM2 es el hipotiroidismo, específicamente el hipotiroidismo subclínico, aunque también se evidencia en menor proporción el hipertiroidismo. Esta condición establece una relación significativa con la edad y tiene un predominio sustancial en el sexo femenino. Aun así, la aparición del tipo de DT está sujeto a ciertas condiciones como el grupo poblacional estudiado, la etnia y factores ambientales^{5,26,27}.

Hay mayor afectación metabólica, especialmente en lo referido al movimiento, transformación y utilización de la glucosa, los lípidos y los aminoácidos, que predisponen al surgimiento de patologías cardiovasculares como aterosclerosis, enfermedad coronaria, accidentes vasculares e hipertensión²⁸. Por otra parte, existe un riesgo aumentado en el desarrollo de nefropatía, neuropatía, retinopatía diabética^{29,30}.

Lo anterior tiene un impacto negativo en las cifras de morbimortalidad de sujetos con DM2. Se debe considerar que tanto la DM2, como el hipotiroidismo y la hipertensión arterial son enfermedades que aparecen de manera silenciosa y que pueden permanecer ocultas durante tiempos prolongados, de ahí la necesidad de intervenir oportunamente al paciente diabético a fin de prevenir complicaciones y mejorar su expectativa de vida³¹.

En general, en el hipotiroidismo diabético hay un consumo lento de insulina, baja disposición de glucosa, retraso en la gluconeogénesis y aumento de los niveles de colesterol total, pudiendo llevar fácilmente a hipoglucemia y predisponiendo a la aparición de síndrome coronario agudo. Mientras tanto, en el hipertiroidismo diabético hay mayor absorción de glucosa intestinal y mayor generación por gluconeogénesis, lo que hace difícil en control de la glucemia aumentando la IR^{32,17,3}.

Conclusions

Dentro de la práctica clínica debe tratarse con cuidado al paciente diabético teniendo presente que la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para la aparición de disfunciones tiroideas, que abarcan no sólo la glándula tiroidea y las hormonas producidas allí, sino también al eje hipotálamo – hipófisis y la actividad de enzimas deiodinasas en los tejidos blanco. Estas alteraciones son propiciadas en gran medida por la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, el estrés oxidativo, la activación conjunta de vías mitogénicas y la obesidad vista desde el papel mediador que ejerce en la inflamación crónica.

Un análisis periódico del perfil tiroideo podría favorecer el control de la glucemia y la lipemia al facilitar el diagnósti-

co y tratamiento oportuno, con ello además se previenen otras complicaciones como las enfermedades cardiovasculares derivadas y se reducen las cifras de morbimortalidad.

Agradecimientos: a la Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia, a la Universidad de Santander sede Cúcuta y la E.S.E IMSALUD Cúcuta.

References

1. Organización Mundial de la Salud. Las 10 causas principales de defunción en el mundo Nota descriptiva no 310, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/>; 2017. [consultada el 8 de septiembre de 2017].
2. Banerjee M, Saxena M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: role in type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*. 2012; 413(15-16):1163-1170. DOI:10.1016/j.cca.2012.03.021
3. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *J Diabetes Res*. 2013; 2013: 1-9. DOI:10.1155/2013/390534
4. Poitout V, Robertson R. Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes--a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology*. 2002; 143(2):339-342. DOI:10.1210/endo.143.2.8623
5. Azing N. Type 2 diabetes mellitus and thyroid dysfunction: an intertwined duo. *AJDM*. 2015; 22(2):21-23.
6. Jefferys A. Thyroid dysfunction and reproductive health. *TOG*. 2015; 17: 39-45. DOI:10.1111/tog.12161
7. Karnath B, Hussain N. Signs and Symptoms of Thyroid Dysfunction. *Hospital Physician*. Turner White Communications Inc. 2006; 2006: 43-48.
8. Wahren J. Role of C-peptide in human physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278 (5): E 759-768. DOI: 10.1152/ajpendo.2000.278.5.E759
9. Makandar A, Sonagra A, Shafi N. Study of thyroid function in type 2 diabetic and non-diabetic population. *IJMSPH*. 2015; 4(6):769-772. DOI:10.5455/ijmsph.2015.20012015155
10. Perros P, McCrimmon R, Shaw G, et al. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients; value of annual screening. *Diabet. Med*. 1995; 7: 622-627. DOI: 10.1111/(ISSN)1464-5491
11. Calvo R, Escobar M, Escobar R, et al. Maternal nonthyroidal illness and fetal thyroid hormone status, as studied in the streptozotocin-induced diabetes mellitus rat model. *Endocrinology*. 1997; 138:1159-1169. DOI: 10.1210/endo.138.3.4997
12. Tang Y, Yan T, Wang G, Chen Y, Zhu Y, Jiang Z, et al. Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2017; 2017:1-8. DOI: 10.1155/2017/1617458
13. Donckier J. Endocrine disease and diabetes. In *Textbook of Diabetes Mellitus*. Eds JC Pickup and G Williams, vol. 27, pp 21-7, Blackwell Publishing Company, Chichester, UK, 2003.
14. Desai M, Irani A, Patil K, Pandya C. The importance of reverse triiodothyronine in hypothyroid children on replacement treatment. *Arch Dis Child*. 1984; 59:30-35.
15. Shah S. Thyroid disease in diabetes mellitus. *JAPI*. 1984; 32(12):1057-1059.
16. Shun C, Donaghue K, Phelan H, Twigg S, Craig M. Thyroid autoim-

- munity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2014; 31(2):126–135. DOI: 10.1111/dme.12318
17. Barmpari M, Kokkorou M, Micheli A, Alexiou I, Spanou E, Noutsou M, et al. Thyroid Dysfunction among Greek Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus as a Disregarded Comorbidity. *Journal of Diabetes Research.* 2017; 2017: 1-7. DOI:10.1155/2017/6505814
 18. Sierra J. Gómez L. Asociación de los niveles de adiponectina y del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-) con la albuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Medicina & Laboratorio.* 2017; 23:257-270.
 19. Uddin S, Hussain A, Siraj A, Khan O, Bavi P, Al-Kuraya K. Role of leptin and its receptors in the pathogenesis of thyroid cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2011; 4(7):637–643. DOI:101480565
 20. Lecube A, Zafon C, Gromaz A, Fort J, Caubet E, Baena J, et al. Iodine deficiency is higher in morbid obesity in comparison with late after bariatric surgery and non-obese women. *Obes Surg.* 2015; 25(1):85–89. DOI: 10.1007/s11695-014-1313-z
 21. Ruggeri R, Vicchio T, Cristani M, Certo R, Caccamo D, Alibrandi A, et al. Oxidative Stress and Advanced Glycation End Products in Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid.* 2016; 26(4):504-511. DOI: 10.1089/thy.2015.0592
 22. Kashihara N, Haruna Y, Kondeti V, Kanwar Y. Oxidative stress in diabetic nephropathy. *Curr Med Chem.* 2010; 17:4256-4269.
 23. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2009; 16 (4): 1103–1123. DOI: 10.1677/ERC-09-0087
 24. He L, Zhang S, Zhang X, Liu R, Guan H, Zhang H. Effects of insulin analogs and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on proliferation and cellular energy metabolism in papillary thyroid cancer. *Oncotargets Ther.* 2017; 10: 5621-5631. DOI: 10.2147/OTT.S150701
 25. Malaguarnera R, Vella V, Nicolosi M, Belfiore A. Insulin Resistance: Any Role in the Changing Epidemiology of Thyroid Cancer?. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017; 8:314. DOI:10.3389/fendo.2017.00314
 26. Jain A, Prakash Patel R. A study of Thyroid disorder in Type 2 Diabetes Mellitus. *Sch. J. App. Med. Sci.* 2016; 4(12B):4318-4320. DOI: 10.21276/sjams.2016.4.12.27
 27. Khan N, Muttalib M, Sultana G, Mishu F, Nesa A. Study of Thyroid Disorders among Type 2 Diabetic Patients Attending a Tertiary Care Hospital. *Mymensingh Med J.* 2017; 26(4):874-878.
 28. Petrosyan L. Relationship between high normal TSH levels and metabolic syndrome components in type 2 diabetic subjects with euthyroidism. *J Clin Transl Endocrinol.* 2015; 2 (3): 110-113. DOI: 10.1016/j.jcte.2015.02.004
 29. Hage M, Zantout S, Azar S. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. *J Thyroid Res.* 2011; 2011: 1-7. DOI: 10.4061/2011/439463
 30. Ramesh V, Geetha R, Anitha D, Swamy N, Panneerselvam T. The Study of Thyroid Dysfunction among Type 2 Diabetic Patients. *Int. J. Curr. Res. Aca. Rev.* 2015; 3(9):14-18. DOI: 10.20546/ijcrar
 31. Jørgensen P, Langhammer A, Krokstad S, Forsmo S. Mortality in persons with undetected and diagnosed hypertension, type 2 diabetes, and hypothyroidism, compared with persons without corresponding disease - a prospective cohort study; The HUNT Study, Norway. *BMC Fam Pract.* 2017; 18(1):98. DOI: 10.1186/s12875-017-0672-7
 32. Bheemasenachari M. Thyroid dysfunction study among Type 2 Diabetes Mellitus patients attending a Tertiary care Hospital. *IOSR-JDMS.* 2017; 16(11):19-21. DOI: 10.9790/0853-1611031921

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción
Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

WEB OF SCIENCE (WOS)

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS)

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

Google Scholar

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCALIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



cdch-ucv.net

publicaciones@cdch-ucv.net

WWW.REVHIPERTENSION.COM

WWW.REVDIABETES.COM

WWW.REVSINDROME.COM

[WWW.REVISTA AVFT.COM](http://WWW.REVISTAAVFT.COM)