



### Introducción

La insulinoresistencia (IR) es una característica común de la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), obesidad, enfermedad cardiovascular, síndrome de ovarios poliquísticos, intolerancia oral a la glucosa, entre otras afecciones. La IR se asocia con inadecuada respuesta de los tejidos periféricos a la insulina, aun cuando esta hormona se encuentra en concentraciones muy elevadas.

Se advierte que las alteraciones en la función tiroidea pueden desencadenar aumento de la IR, pero también debe tenerse presente que la anatomía de dicha glándula puede ser blanco del síndrome de IR en sí mismo. Es ampliamente conocido el efecto que las hormonas tiroideas (HT) tienen sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. En pacientes diabéticos que evolucionan con hipertiroidismo, se describe descompensación del control glucémico. El hipotiroidismo, en cambio (en especial en su forma subclínica), no tiene repercusión sobre la glucemia, aunque se ha demostrado una asociación con IR. Ésta constituye un elemento adicional e importante para definir el mayor riesgo cardiovascular descrito en esta población.

Con respecto a los cambios morfológicos, los nódulos y el bocio ocurren con mayor frecuencia en pacientes con diabetes y con IR que en la población general. Asimismo la ecografía tiroidea ha mostrado un volumen tiroideo significativamente mayor en individuos con diabetes tipo 1 (DM1) y DM2 con mal control de la enfermedad y/o complicaciones diabéticas, comparados con la misma población.

La prevalencia de patología tiroidea autoinmune es mayor en pacientes diabéticos que en la población general, informándose una tasa del 30% para DM1. En estos enfermos, a su vez, se presenta una mayor proporción de anticuerpos antitiroideos (ATPO y/o ATG) que la población general (12.5% contra 20%). Esto se debe principalmente al origen autoinmune que comparten. Por esto, las guías de la *American Diabetes Association* recomiendan pesquisar patología tiroidea en todos los pacientes con DM1. De igual modo, en los pacientes con síndrome metabólico (SM) se verifica que la proporción de casos de hipotiroidismo subclínico (SC) se halla francamente elevada. En cambio, en pacientes con DM2, en la que la prevalencia de trastornos tiroideos parece no modificarse.

Se define al SM como una constelación de factores de riesgo interrelacionados que generan un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, de DM2 y de mortalidad por todas las causas. Cabe agregar a estas últimas la asociación del SM con la ocurrencia de bocio multinodular (BMN). Si bien existen múltiples definiciones, sus principales componentes son: obesidad, IR, hipertensión, anormalidades en los hidratos de carbono y de los lípidos. Se destacan como factores predictivos más importantes para patología nodular tiroidea a la circunferencia de cintura y a la glucemia alterada.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	28/08	13/09



## **IR y Función Tiroidea**

### **Fisiopatología**

Las acciones de las HT sobre el metabolismo de la glucemia son las siguientes:

- aumentan la absorción intestinal de glucosa
- incrementan la gluconeogénesis y la glucógenolisis hepática
- aceleran la función de las células beta pancreáticas (principalmente T3)
- promueven la utilización periférica de glucosa, por aumento de los transportadores de glucosa tipo 4 (GLUT 4)

En el hipertiroidismo, al existir un exceso de HT, se ven exacerbados los efectos antes mencionados. Se observa aumento de la producción hepática de glucosa, con importante IR a nivel de este órgano. Pese al incremento de la captación de glucosa en los tejidos periféricos, existe inadecuada utilización de esta molécula con formación de lactato; este producto luego retorna al hígado y se transforma nuevamente en glucosa, generando gran gasto energético. En este punto también se genera IR periférica, pero queda enmascarada por el aumento de la irrigación muscular, propia del estado de tirotoxicosis. La secreción de insulina estaría aumentada, pero a expensas de pro-insulina (forma inactiva); además, existiría degradación acelerada de la hormona, que terminaría dando lugar a insulinopenia relativa para los niveles de glucemia.

Con respecto al hipotiroidismo, los estudios son más escasos. Se observaría atenuación de la producción hepática de glucosa y disminución de su captación por los tejidos periféricos. Sin embargo, en estos pacientes, se ha descrito aumento de la secreción de insulina estimulada por glucosa, con IR periférica. Esta resistencia sería secundaria a reducción de la expresión de los GLUT4 (regulado por T3) en músculo y tejido adiposo, así como también a una menor irrigación de los tejidos originada en la disfunción endotelial propia del hipotiroidismo.

### **Impacto Clínico de la IR sobre Pacientes con Trastornos Tiroideos**

Según lo mencionado, se podría sumar a la IR como factor de riesgo cardiovascular para el hipotiroidismo. Estos factores están determinados por el mayor riesgo de aterosclerosis por trastornos vasculares y lipídicos, aumento de proteína C reactiva, inflamación crónica, alteración de la coagulación, etc. Sorprendentemente, según varios estudios, esta asociación también se extiende a pacientes con tirotrófina (TSH) en el límite superior de lo normal, generando mayor riesgo de SM y trastornos lipídicos en este grupo de individuos.



Por otra parte, el hipertiroidismo genera gran descompensación metabólica con aumento de la mortalidad. Dicho impacto se evidencia principalmente en pacientes diabéticos con TSH < 0.34 mU/L. Este efecto puede revertir luego del tratamiento con antitiroideos.

### **IR y Morfología Tiroidea**

La obesidad y la IR predisponen no sólo al desarrollo de SM, sino también al de bocio y nódulos tiroideos. Este último hallazgo parece evidente, tanto en mujeres como en hombres. El bocio nodular representa la afección tiroidea más frecuente, particularmente en áreas geográficas con déficit de yodo.

La relación entre las alteraciones de la morfología tiroidea y la hiperinsulinemia con la IR está vinculada con la expresión normal de las células foliculares tiroideas del receptor de tirosinquinasa específico para insulina y factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1). Ambas moléculas se consideran factores de crecimiento tiroideo y estimulan la proliferación de las células de esta glándula. El aumento de insulina puede ocasionar entonces proliferación celular con bocio y la formación de nódulos.

Clásicamente se reconocen a la edad, el sexo femenino, la ingesta de yodo, ciertos fármacos, la paridad, el consumo de tabaco y alcohol, entre otros, como factores significativos e independientes relacionados con el bocio nodular. Todos estos factores, a su vez, interactúan con variables genéticas. Hoy se agregan a esta lista el SM y la IR.

Se ha informado que el SM (o, en algunos casos, alguno de sus componentes), fueron mas frecuentes en pacientes con BMN, en comparación con individuos con nódulos simples y con aquellos con función y morfología tiroidea normales. También se observó una asociación significativa entre el BMN y la hospitalización por causas cardiovasculares, una de las mayores consecuencias clínicas del SM.

Asimismo, en otro estudio en el que participaron 111 mujeres, se ha demostrado que la prevalencia de nódulos simples y de bocio es significativamente mayor en pacientes con IR (en forma independiente del índice de masa corporal) que en aquellos con sensibilidad normal a la insulina.

También se ha investigado una relación positiva entre la aparición de nódulos y la presencia de acrocordones, reconocidos como signo claro de IR, por lo cual se ha recomendado la pesquisa de patología tiroidea a todos los pacientes con estas lesiones.

Por otra parte, debido a que la metformina es un tratamiento posible para el SM, se ha estudiado su efecto sobre el tamaño de los nódulos benignos.



Se asume que los dos factores fisiológicos principales involucrados en el crecimiento tiroideo son la TSH y la dupla insulina-IGF-1. Por lo tanto, es dable suponer que si una o ambas hormonas están aumentadas, el efecto proliferativo sobre la tiroides se incrementa, con el fenómeno inverso si los niveles de ambas hormonas disminuyen. La TSH no sólo está involucrada en el control de funciones diferenciadas, sino que también regula la expresión de factores de crecimiento y sus receptores. Esto ha sido demostrado, por ejemplo, en la expresión de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF), y en la señalización insulina-IGF-1.

En el caso de la TSH, el tratamiento con T4 es muy controvertido en pacientes con nódulos. Algunos autores sugieren que deben tratarse sólo aquellos pacientes con nódulos menores de 2 cm y no complicados, es decir, sin fibrosis, calcificación, degeneración coloide o hemorragia, ya que se supone que estos tienen remanente de células foliculares sanas que pueden responder. Siguiendo el mismo razonamiento, en un estudio se publicó el efecto de la metformina en reducir el tamaño nodular, gracias a su efecto sobre la insulina. Se evidenció que, en pacientes con IR, la metformina disminuye el tamaño de los nódulos, mientras que la T4 sola no logra el mismo efecto sobre el volumen tumoral. La combinación de ambas potencia los resultados en pacientes con nódulos menores 2 cm e IR.

Se advierte que el gran estímulo de estos factores para inducir proliferación crónica y sostenida genera, además de bocio y nódulos benignos, la formación de nódulos malignos. Se ha evidenciado que un gran porcentaje de mujeres con cáncer papilar de tiroides (CPT) también padecían IR. Se cree que la alta prevalencia de la IR podría ser un factor de riesgo importante para el desarrollo del CPT, efecto conocido sobre otras neoplasias no tiroideas. Sin embargo, esta relación no se encontró para otros carcinomas tiroideos.

Si bien la incidencia de CPT se ha incrementado en las últimas décadas dado el examen más exhaustivo que se lleva a cabo en pacientes con nódulos, se cree que existiría otro factor involucrado. Existiría así relación con la epidemia de obesidad mundial y el SM que se observa en estos pacientes. La IR, uno de sus componentes, podría estar involucrada. A su vez, se ha descrito sobreexpresión de receptores de insulina en la mayoría de los tumores tiroideos, como un componente temprano de la carcinogénesis tiroidea. Una de las posibilidades es que estos receptores contribuyan en transmitir las señales mitogénicas de la insulina y sus homólogos, IGF-1 e IGF-2, que son producidos localmente en el cáncer de tiroides. Se ha visto que las células con ausencia de estos receptores no pueden ser transformadas por ningún oncogén. Este hallazgo prueba que la presencia de los receptores de IGF-1 es importante para el desarrollo del fenotipo maligno. A esto debe sumarse la inflamación crónica, que contribuye a la carcinogénesis, y que es compartida por la obesidad y el cáncer.

Uno de los principales puntos que se plantea es si los pacientes con IR y CPT tienen un pronóstico más favorable, es decir, si las neoplasias en este contexto son menos agresivas. En un estudio se ha informado mayor número de metástasis a distancia, tumores más voluminosos, y mayor compromiso ganglionar en pacientes con CPT sin IR, comparándolas con aquellas personas con IR. Este hecho se sustenta en que los pacientes sin IR desarrollarían cáncer por mayor susceptibilidad genética para algunas mutaciones (RAS, BRAF), mientras que los individuos con IR lo harían como consecuencia del estímulo proliferativo crónico de la insulina. Por último, sería lógico esperar que exista un tercer grupo de pacientes con CPT muy agresivo, en el cual coexisten la IR y la susceptibilidad genética para mutaciones somáticas de genes claves para la génesis tumoral.

En conclusión, la hiperinsulinemia generaría proliferación tiroidea, cuyas manifestaciones clínicas son evidentes por la formación de bocio y nódulos (benignos y malignos). Esta acción bociógena de la insulina se suma a los demás factores de riesgo de los pacientes con IR. Entonces, la glándula tiroidea se comporta como otra víctima del síndrome de IR.

### **Bibliografía**

- 1- Niepomniszcz H, Brenta G, Rezzónico J. Insulino-Resistencia y Tiroides. Tratado Argentino de Tiroides. Capítulo 88.
- 2- Rendina D, De Filippo G, Mossetti G, et al. Relationship between simple nodular goiter and metabolic syndrome in a geographic area with moderate iodine deficiency. J Endocrinol Invest. 2012;35(4):407-12.
- 3- Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcz H. Introducing the Thyroid Gland as Another Victim of the Insulin Resistance Syndrome. Thyroid 2008;18(4):461-4
- 4- Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcz H. High Prevalence of Thyroid Nodules in Patients with Achrocordons (Skin Tags). Possible Role of Insulin-Resistance. Medicina (B Aires). 2009;69(3):302-4.
- 5- Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcz H. Metformin Treatment for Small Benign Thyroid Nodules in Patients with Insulin Resistance. Metab Syndr Relat Disord. 2011;9(1):69-75.
- 6- Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcz H. Increased Prevalence of Insulin Resistance in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. Metab Syndr Relat Disord. 2009;7(4):375-80.
- 7- Herrera JD, Leiva PL, Martin ML. Insulinorresistencia asociada a cambios en los niveles de tirotrófina en pacientes eutiroideos o con disfunción tiroidea subclínica. Rev Argent Endocrinol Metab 2012;49:175-182.