

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

Distiroidismo y su correlación con Diabetes Mellitus en la Clínica de Tiroides del Hospital General de México: Reporte Epidemiológico

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. CAROLINA DEL SOCORRO SOLIS HERRERA

ASESORES Y COLABORADORES
DRA. A. SARA ARELLANO MONTAÑO
DR. VALENTÍN SANCHEZ PEDRAZA
DR. PEDRO AUSTRIA GARCÍA

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios sobre todas las cosas.

A Pedro, pilar de fuerza e inspiración diaria.

A mis Padres y hermanos, ejército aliado en toda mis guerras.

A todos mis compañeros de trabajo, quienes con sus diversas aportaciones engrandecieron mi horizonte y colaboraron de muchas formas a mi formación.

PRÓLOGO

AGRADECIMIENTOS

CAPITULO I: Marco teórico

Introducción

Resumen

1.1 Antecedentes Históricos

1.2 Epidemiología

1.3 Factores de Riesgo

1.4 Tamizaje

CAPITULO II: Material y métodos

2.1 Planteamiento del problema

2.2 Hipótesis

2.3 Objetivos

2.4 Justificación

2.5 Diseño

2.6 Criterios de inclusión

2.7 Criterios de exclusión

2.8 Cédula de recolección de datos

2.9 Descripción general del estudio

2.10 Análisis estadístico

CAPITULO III: Resultados

3.1 Análisis de resultados

CAPITULO IV: Discusión, conclusiones y recomendaciones

4.1 Discusión

4.2 Conclusiones y recomendaciones

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCIÓN

Definición: La enfermedad tiroidea es una entidad patológica que puede afectar de forma adversa el control de la diabetes y tiene el potencial de afectar de forma negativa el desenlace final. La enfermedad tiroidea se encuentra comúnmente en la mayoría de las formas de diabetes y se asocia con enfermedad avanzada, particularmente en diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y enfermedad autoinmune de fondo como la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) (1-9).

En este trabajo se pretende establecer la correlación entre la enfermedad tiroidea y la diabetes mellitus tipo 2 en una población de pacientes atendida en la Clínica de Tiroides del Servicio de Endocrinología del Hospital General de México en el período comprendido entre 1992-2008, una población rica en número y diversidad.

En la literatura médica universal existe muy poca información disponible entre la mencionada correlación, ya sea preexistencia de DMT2 con la aparición posterior de algún tipo de enfermedad tiroidea particularmente hipotiroidismo y/o en segunda instancia la preexistencia de enfermedad tiroidea y la posterior manifestación de la diabetes mellitus, la cual se presenta de forma menos frecuente en el tipo 2 y de forma más frecuente cuando la tiroidopatía cuenta con un componente autoinmune y el posterior desarrollo de DMT1 similar al presentado en el Síndrome Poliglandular Autoinmune (SPA).

RESUMEN

Introducción: Existe muy poca información con respecto a la incidencia de distiroidismo en pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 y prácticamente nula información en cuanto a la presentación de distiroidismo, particularmente hipotiroidismo en pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2. Estudios transversales han reportado el riesgo de disfunción tiroidea en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 es de 6 al 25% y 3 al 6% respectivamente.

Objetivo: Determinar la prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 y 2 en la población tratada en la Clínica de Tiroides del Hospital General de México.

Material y métodos: Estudio con diseño transversal, retrospectivo, comparativo y abierto. Estudio transversal, con fuente del archivo clínico de la Clínica de Tiroides del Servicio de Endocrinología del Hospital General de México en el período comprendido entre Enero de 1992 y Abril del 2008, comparativo entre los pacientes con distiroidismo y su asociación con los previamente diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1 y 2. Se utilizó el SPSS 15 versión en español para la estadística descriptiva, variables demográficas y análisis de los datos y proporciones, éstas últimas con t de Student y U de Mann-Whitney.

Resultados: Se encontró una distribución por sexo de los pacientes captados con distiroidopatías en la clínica de tiroides. Hombres n:76 (7.95), Mujeres n: 880 (92.05%) con un total de 956 pacientes. Se encontraron como principales diagnósticos en primer lugar bocio multinodular no tóxico, seguido de Bocio Tóxico Difuso y Cáncer Papilar de Tiroides, encontrándose en cuarto lugar el hipotiroidismo primario.

Conclusiones: Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 y la incidencia de distiroidismo en estos pacientes, principalmente hipotiroidismo primario. Sin embargo es necesario hacer estudios longitudinales de estos pacientes para establecer la historia natural de la enfermedad y el desenlace final.

Palabras clave: *Distiroidismo, hipotiroidismo, diabetes mellitus.*

CAPÍTULO II

MATERIAL Y MÉTODOS

Título: Distiroidismo y su correlación con diabetes mellitus en la clínica de tiroides del Hospital General de México. Reporte Epidemiológico.

Planteamiento del problema: ¿Cuál es la prevalencia de la presencia de distiroidismo en los pacientes previamente diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1 y 2 en la Clínica de Tiroides del Hospital General de México (HGM) ?

Antecedentes.

La diabetes y la enfermedad tiroidea son ambas patologías endócrinas o patologías relacionadas a hormonas. Cuando la patología tiroidea ocurre en un individuo con diabetes, puede hacer el control de la glucosa una tarea más difícil.

Efectos en la diabetes: El hipertiroidismo aumenta la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, la glucosa aumenta en relación a la rápida depuración del fármaco antidiabético. Además aumenta la resistencia a la insulina por tejidos periféricos y aumenta la liberación de glucógeno hepático a la circulación portal y aumenta la absorción de hexosa a nivel intestinal. (2-4) En el caso del hipotiroidismo, al enlentecerse el metabolismo la glucosa sérica puede disminuir ya que la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos antitiroideos se enlentece, prolongando su vida media. En el hipotiroidismo no es infrecuente que los pacientes ameriten disminuir la dosis del fármaco para prevenir episodios de hipoglucemia (2-4).

Por otro lado la diabetes mellitus influencia la evaluación de la tirotoxicosis (aumento de hormonas tiroideas circulantes) aumentando falsamente los niveles sanguíneos de tiroxina (T4) y triiodotironina (T3) durante la hiperglucemia severamente descontrolada. Un subtipo de la DMT1 comparte características inmunogenéticas similares con la tiroiditis autoinmune familiar. Estudios en familiares de primer grado de pacientes portadores de DMT1 muestran alta prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos circulantes en los familiares. Los anticuerpos anti-células del islote, detectados en la mayoría de los pacientes con DMT1 al inicio de la enfermedad, tienden a persistir únicamente en aquellos pacientes con síndrome poliglandular autoinmune que incluya tiroiditis (3,7,8). Las enfermedades autoinmunes comparten factores de riesgo genético incluyendo HLA (antígeno leucocitario humano), el gen A relacionado al complejo mayor de histocompatibilidad clase 1 (M1C-A), el gen para la tirosina

fosfatasa linfoide (PTPN22), y el antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4). Además la susceptibilidad genética para algunas enfermedades autoinmunes se ha relacionado a poliformismos que son órgano específicos, por ejemplo, el polimorfismo en la repetición en bloque del nucleótido (VNTR: Variable nucleotide tandem repeat) en el gen de la insulina se ha asociado con riesgo de desarrollar diabetes tipo 1.

La genotipificación molecular del HLA ha revelado muchos subtipos de los alelos definidos serológicamente y la secuencia genética única que codifica para cada cadena polimorfa de las moléculas de histocompatibilidad a dado un número de identificación único. De tal manera que la molécula DQ que es la molécula de histocompatibilidad más fuertemente asociada a la autoinmunidad endocrina, se le ha asignado un número para cada cadena de secuencia única alfa y beta. Los ejemplos son DQA1*0501 para la cadena alfa y DQB1*0201 para la cadena beta de la molécula DQ (también llamada DQ2) comúnmente codificada en los haplotipos DR3 (DRB1*0301). Un haplotipo consiste de una serie de alelos de diferentes genes en una región continua de un cromosoma (ej.: alelos DQA1 y DQB1) que se heredan en forma conjunta. Un genotipo es una combinación de haplotipos en ambos cromosomas. Por ejemplo, el genotipo HLA con mayor riesgo para desarrollar DMT1 es DR3-DQ2, DR-DQ8 (DQ8= DQA1*0301-DQB1*0302). Un subtipo específico DR4, DRB1*0404, de este gen muestra fuerte asociación con la enfermedad de Addison. El haplotipo DR3-DQ2 se asocia con enfermedad celiaca con ausencia o presencia de DMT1. Este haplotipo se ha asociado con enfermedad tiroidea autoinmune. Muchos de los desordenes en el Síndrome Poliglandular Tipo II están asociados con un haplotipo extendido HLA formado por HLA-A1, B8, DR3, DQA1*0501, DQB1*0201 y HLA-DR4, DQA1*0301, DQB1*0302. Estos incluyen a la enfermedad de Grave's, tiroiditis atrófica, DMT1 (también asociado a DR4). Enfermedad de Addison (también asociado a DR4), miastenia gravis y enfermedad celiaca.

Mientras algunos alelos HLA aumentan el riesgo de padecer la enfermedad, otros parecen estar asociados con protección de la enfermedad. Por ejemplo los alelos DQ: DQA1*0102-DQB1*0602 (usualmente asociado con DR2) confieren fuerte protección de la diabetes 1A en una forma dominante, pero confieren susceptibilidad a otra alteración autoinmune, la Esclerosis Múltiple. Esta protección no es general para la autoinmunidad endócrina ya que el DQB1*0602 no confiere protección para la enfermedad de Addison (8).

Epidemiología.

La prevalencia de la enfermedad tiroidea en la población general se estima de 6.6%, siendo el hipotiroidismo la patología más frecuente (12). Estudios transversales han reportado que el 7.5% de mujeres y 2.8% de hombres de todas las edades en el Reino Unido, tienen una Hormona estimulante del tiroides (TSH) elevada (13). Recientemente el estudio de *Prevalencia de la Enfermedad Tiroidea de Colorado* (Colorado Thyroid Disease Prevalence Study) reportó que aproximadamente 25,682 individuos que acudieron a una feria de salud, 11.7% tenían una concentración sérica de TSH anormal (14). Se detectó hipotiroidismo primario (TSH >5.1mU/l) en 9.5% e hipertiroidismo en 2.1% de los individuos los cuales la mayoría se encontraban asintomáticos (14). La prevalencia de la enfermedad tiroidea aumenta con la edad avanzada y en individuos con anticuerpos antitiroideos (15-19). En el estudio Wickham de cohortes con seguimiento a 20 años (13), la incidencia media anual de hipotiroidismo espontáneo aumento de 4 a 27% en mujeres con anticuerpos anti-tiroideos positivos. En la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III), en una muestra de 17,353 personas mayores de 12 años de edad representando la distribución geográfica y étnica de la población de los Estados Unidos, reportó una prevalencia de hipotiroidismo de 4.6% (0.3% clínico y 4.3% subclínico) e hipertiroidismo en 1.3% (0.5% clínico y 0.7% subclínico) (20).

Factores de Riesgo

Los trastornos tiroideos autoinmunes son las enfermedades autoinmunes más prevalentes en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (21-24). Estudios transversales han reportado una prevalencia de hipotiroidismo en 12-24% de mujeres y 6% en hombres portadores de DMT1, así como una prevalencia del 3-6% en diabetes mellitus tipo 2 (22-25). El hipertiroidismo ocurre en el 1-2% de pacientes con diabetes (3, 22) La prevalencia de anticuerpos anti tiroperoxidasa (TPO) (antes anticuerpos antimicrosomales) se ha reportado un 80% den pacientes con DMT1 y TSH elevada y 10 a 20% en pacientes diabéticos con TSH normal (3, 27-29). La mayoría de los pacientes tienen enfermedad subclínica y el desarrollo de diabetes usualmente precede al diagnóstico de hipotiroidismo (3). Debido a la aumentada prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con diabets mellitus tipo 1, se recomienda un tamizaje regular de niveles séricos de TSH (21). Sin embargo faltan estudios prospectivos a largo plazo para evaluar la incidencia e historia natural de las enfermedades tiroideas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y hay practicamente nula información en cuanto a datos epidemiológicos de individuos portadores de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad tiroidea.

Recomendaciones de tamizaje

La Asociación Americana de Tiroides (ATA) recomienda tamizar la función tiroidea en todos los pacietes a los 35 años de edad de forma inicial y después reevaluar cada 5 años. Se indica un tamizaje mas frecuente en individuos de alto rieso o con sintomas. La Asociación Americana de Endocrinologos Clínicos (AACE) recomienda tamizaje con niveles séricos de TSH en mujeres en edad reproductiva o durante el primer trimestre del embarazo (30).

En el 2005 la AACE, ATA, y la Sociedad de Endocrinología (TES) publicaron un consenso en relación al tamizaje para la disfunción subclínica de tiroides (31). Los autores del consenso recomendaron medir anticuerpos anti-TPO en pacientes evaluados por hipotiroidismo subclínico ya que los que cuentan con anticuerpos positivos tienen mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo franco (31). En pacientes con DMT1 se recomienda medir anticuerpos anti-TPO en el momento del diagnóstico de la diabetes. Si los anticuerpos están presentes se recomienda medir de forma anual la TSH sérica. En la diabetes mellitus tipo 2 se recomienda que los médicos midan la TSH al momento del diagnóstico de diabetes y cada 5 años posteriormente (6).

Hipótesis: La prevalencia de distiroidismo en pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 y 2 posiblemente sea similar o mayor a la reportada en la literatura universal en los pacientes de la clínica de tiroides del HGM.

Objetivos:

Objetivo General: Determinar la prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 y 2 en la población tratada en la Clínica de Tiroides del Hospital General de México

Objetivo secundario: Reportar la prevalencia de las diferentes tiroidopatías en los pacientes de la Clínica de Tiroides del Hospital General de México.

Justificación: Existe muy poca información con respecto a la incidencia de distiroidismo en pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 y prácticamente nula información en cuanto a la presentación de distiroidismo, particularmente hipotiroidismo en pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2. Estudios transversales han reportado el riesgo de disfunción tiroidea en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 es de 6 al 25% y 3 al 6% respectivamente. Se sabe la enfermedad tiroidea puede alterar de forma importante el control de la glucosa en el paciente con diabetes mellitus haciendola difícil de tratar, siendo muchas veces la primera sub-diagnosticada. No existen reportes en la población mexicana en cuanto a la correlación entre estas dos entidades en estudios transversales por lo que se necesita iniciar con los mismos para posteriormente realizar estudios longitudinales para evaluar la historia natural del distiroidismo en pacientes con diabetes mellitus y evaluar los desenlaces finales.

Diseño: Transversal, retrospectivo, comparativo y abierto.

Criterios de inclusión: Pacientes tratados en la clínica de tiroides por cualquier patología con o sin diagnóstico previo corroborado por un endocrinólogo de diabetes mellitus tipo 1 o 2.

Criterios de exclusión: Cualquiera que no cumpla con los criterios de inclusión.

Cédula de recolección de datos: Expediente clínico.

Descripción general del estudio: Estudio transversal, con fuente del archivo clínico de la Clínica de Tiroides del Servicio de Endocrinología del Hospital General de México en el período comprendido entre Enero de 1992 y Abril del 2008, comparativo entre los pacientes con distiroidismo y su asociación con los previamente diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1 y 2. El diagnóstico de diabetes mellitus se realizó de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de diabetes de 1997.

Análisis estadístico: Se utilizó el SPSS 15 versión en español para la estadística descriptiva, variables demográficas y análisis de los datos y proporciones, éstas últimas con t de Student y U de Mann-Whitney.

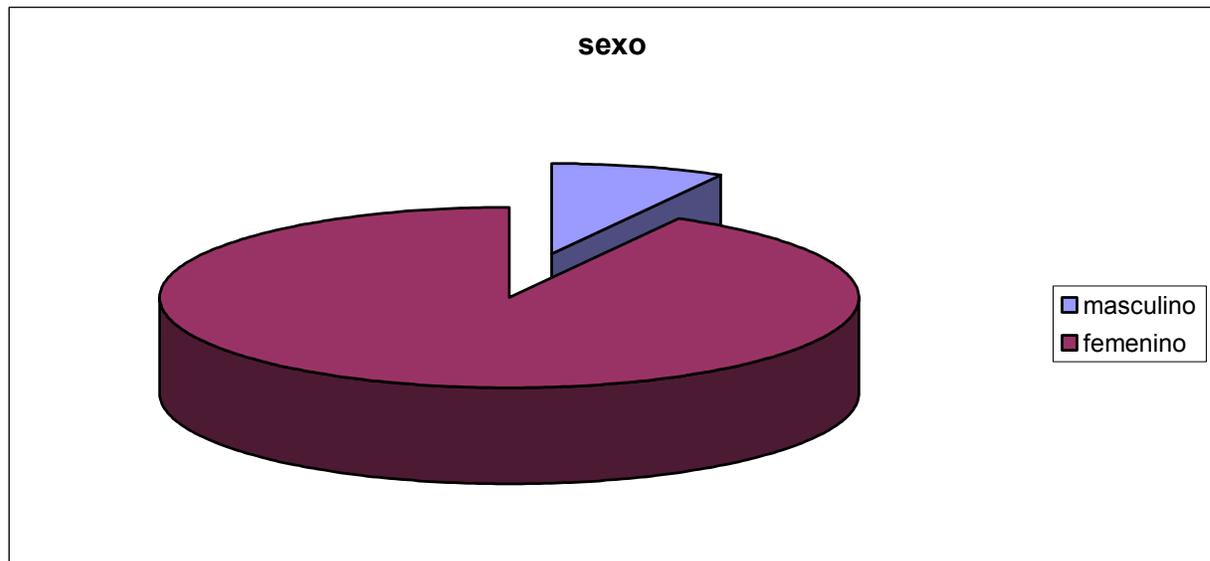
Distribución por sexo de los pacientes con distiroidopatías en la Clínica de Tiroides

FIGURA 1. Distribución por sexo de los pacientes captados con distiroidopatías en la clínica de tiroides. Hombres n:76 (7.95), Mujeres n: 880 (92.05%). Total 956 pacientes.

Tabla 1. Descripción para la clasificación de los diferentes diagnósticos de distiroidismo según la clasificación utilizada en la clínica de tiroides.

Diagnósticos

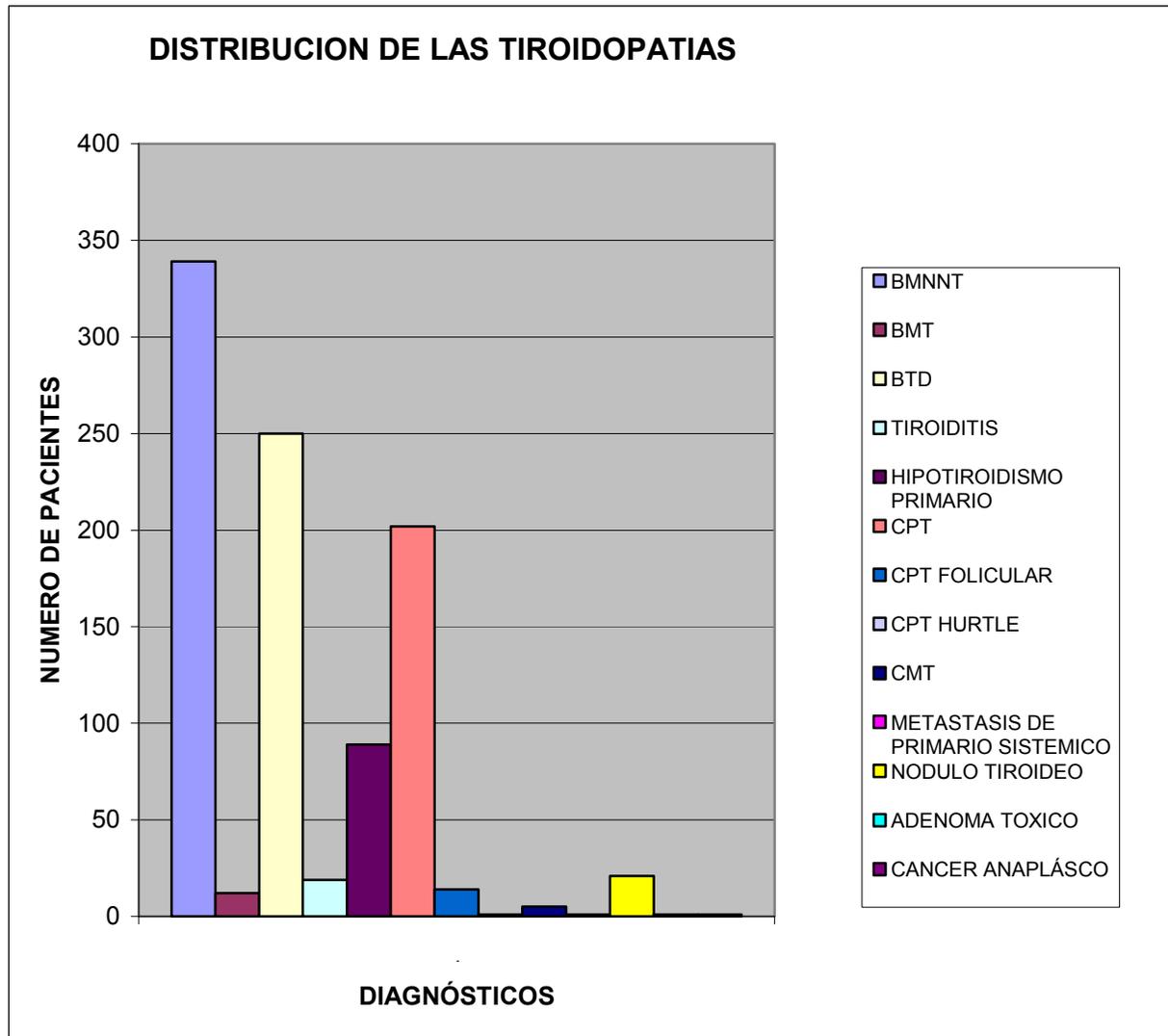
bmnt: bocio multinodular no toxico:	1
bmt: bocio toxico multinodular:	2
btd: bocio toxico difuso:	3
tiroiditis	4
hipotiroidismo	5
cpt: cáncer papilar de tiroides:	6
cpt variedad folicular	7
cpt variedad hurtle	8
cáncer medular de tiroides	9
metástasis de otro cáncer	10
nódulo tiroideo	11
adenoma tóxico	12
cáncer anaplásico	13

Tabla 2. Estadística descriptiva de la frecuencia y porcentaje en los diferentes diagnósticos de distiroidismo en los 956 pacientes captados por la Clínica de Tiroides.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00	339	35.5	35.5	35.5
	2.00	12	1.3	1.3	36.8
	3.00	250	26.2	26.2	62.9
	4.00	19	2.0	2.0	64.9
	5.00	89	9.3	9.3	74.2
	6.00	202	21.1	21.2	95.4
	7.00	14	1.5	1.5	96.9
	8.00	1	.1	.1	97.0
	9.00	5	.5	.5	97.5
	10.00	1	.1	.1	97.6
	11.00	21	2.2	2.2	99.8
	12.00	1	.1	.1	99.9
	13.00	1	.1	.1	100.0
	Total	955	99.9	100.0	
Perdidos	Sistema	1	.1		
Total		956	100.0		

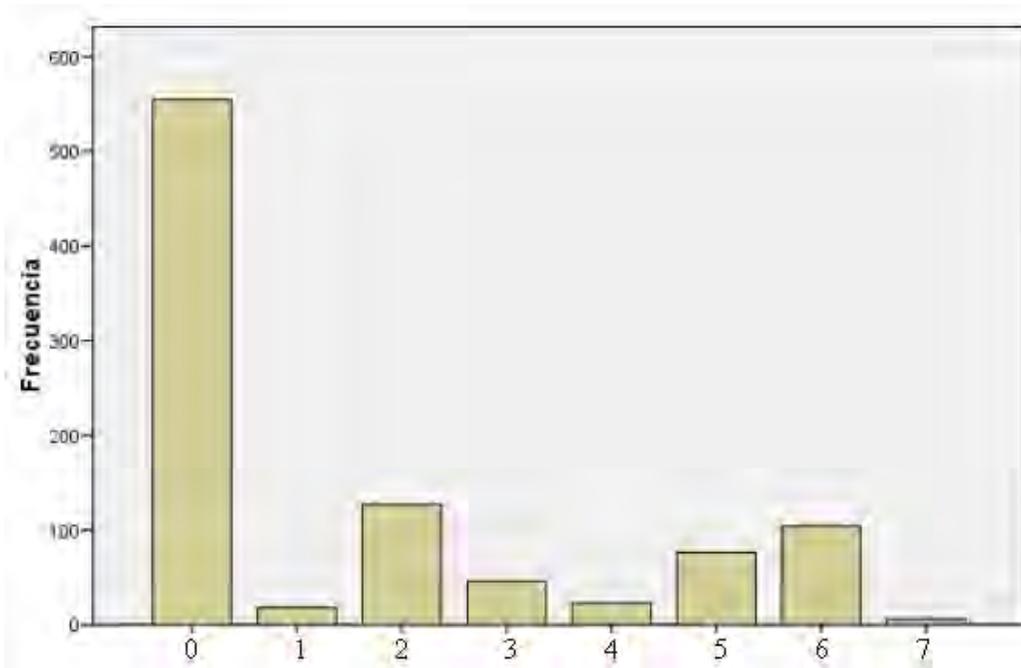
Nótese la variación y la frecuencia en los porcentjes observados en los pacientes captados como portadores de una tiroidopatía en la clínica de tiroides, según la tabla 1, para la identificación de la patología se observa en primer lugar la alta prevalencia de bocio multinodular no tóxico en primer lugar, seguido de Bocio Tóxico Difuso y Cáncer Pupilar de Tiroides, encontrándose en cuarto lugar el hipotiroidismo primario.

FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN GRAFICA DE LAS TIROIDOPATÍAS



Distribución gráfica de las tiroidopatías descritas previamente en la tabla 2 según la frecuencia y porcentaje. Nótese el predominio del bocio multinodular no tóxico, el bocio tóxico difuso y el cáncer papilar de tiroides.

Diagnósticos de patologías crónico-degenerativas preexistentes al diagnóstico de distiroidismo



	Patologías preexistentes
0	Ninguna patología preexistente al diagnóstico de distiroidismo
1	DMT1
2	DMT2
3	DMT2 + HAS
4	Dislipidemia
5	HAS
6	Obesidad
7	OTROS

Distribución de por frecuencia y porcentaje de las patologías subyacentes previo al diagnóstico de distiroidismo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	.00	555	58.1	58.1	58.1
	1.00	18	1.9	1.9	60.0
	2.00	127	13.3	13.3	73.3
	3.00	46	4.8	4.8	78.1
	4.00	23	2.4	2.4	80.5
	5.00	76	7.9	8.0	88.5
	6.00	104	10.9	10.9	99.4
	7.00	6	.6	.6	100.0
	Total	955	99.9	100.0	
Perdidos	Sistema	1	.1		
	Total	956	100.0		

Correlación entre diagnósticos preexistentes y nuevos diagnósticos de distiroidismo. Nótese la aumentada frecuencia del diagnóstico de DMT2 en primer lugar con un 13.3 por ciento y obesidad en segundo lugar con un 10.9%. Por otro lado la baja frecuencia de “otros diagnósticos” (entre los que se encuentra el Lupus eritematoso, esófago de Barret, Linfoma, Tuberculosis pulmonar) y diabetes mellitus tipo.

En relación a los resultados descritos anteriormente se observa en primer lugar la existencia de un importante predominio del sexo femenino en nuestra población, coincidiendo con la literatura internacional donde la mayoría de las enfermedades endócrinas y particularmente la tiroidopatías, se presentan con mayor frecuencia en este grupo.

En segundo lugar se observa según la estadística descrita de los datos recolectados el importante predominio del bocio multinodular no tóxico como el diagnóstico principal en la Clínica de Tiroides, lo anterior seguido de los diagnósticos de bocio tóxico difuso y cáncer diferenciado de tiroides principalmente de tipo papilar, quedando en cuarto lugar el diagnóstico de hipotiroidismo.

La tercera observación importante es la alta prevalencia de enfermedades crónico- degenerativas preexistentes asociadas al nuevo diagnóstico de distiroidismo, la cual coincide con la estadística nacional siendo en primer lugar la obesidad seguida de la diabetes mellitus tipo 2 y de esta asociada a hipertensión arterial. Encontrándose una asociación significativa entre estas tres entidades y los diagnósticos de bocio multinodular no tóxico e hipotiroidismo.

En cuanto a los últimos hallazgos descritos y en relación al objetivo primario de este trabajo, si se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 y la incidencia de distiroidismo en estos pacientes, principalmente hipotiroidismo primario.

Cabe mencionar que dentro de las debilidades de este estudio, el grupo de pacientes evaluados fueron pacientes que se encontraban en tratamiento en la Clínica de Tiroides, buscándose de forma retrospectiva enfermedades crónicas degenerativas asociadas, sin embargo es importante recalcar que los pacientes con hipotiroidismo primario generalmente son evaluados y tratados en la consulta de Endocrinología General y que no es infrecuente que no necesiten ser canalizados a la Clínica de Tiroides para su posterior seguimiento. Lo anterior sin duda influye en los resultados y correlaciones mencionadas, otro factor importante que desafortunadamente no se encontró en la mayoría de los expedientes clínicos revisados fue la determinación de anticuerpos anti-peroxidasa los cuales hubieran sido de gran utilidad y posiblemente de interesantes hallazgos para establecer el riesgo anual de distiroidismo en la población mexicana evaluada.

Dentro de las fortalezas del estudio se documenta nuevamente la creciente prevalencia de obesidad, diabetes mellitus e hipertensión en la población general y que la aparición de distiroidismo en estos pacientes posiblemente se ha incrementado en los últimos años aun por razones no bien esclarecidas. Dentro de las conclusiones finales se puede establecer que si se encontró una correlación entre la diabetes mellitus y la presencia posterior de hipotiroidismo primario, sin embargo es necesario hacer estudios longitudinales de estos pacientes para establecer la historia natural de la enfermedad y el desenlace final.

BIBLIOGRAFIA

1. Johnson L. Diabetes control in thyroid disease. *Diabetes spectrum* 19: 148-153, 2006
2. American Diabetes Association. Thyroid disease and diabetes. *Diabetes spectrum/patient information* 09/02, 2008
3. Mouradian M, Abourizk N: Diabetes mellitus and thyroid disease. *Diabetes Care* 6:512–520, 1983
4. Wu P. Thyroid disease and diabetes. *Clinical diabetes* 18:1, 2000
5. Johnson J. Diabetes and Thyroid Disease: A likely combination. *Diabetes Spectrum* 15:3, 2003
6. Chubb S.A.P., Davis W.A, Inman Z. and Davis T.M.E. Prevalence and Progression of Subclinical Hypothyroidism in Women with Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Clin Endoc* 62: 480-486, 2005
7. Umpierrez G, Latif K, Murphy M, Lamberth H, et al. Thyroid Dysfunction in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 24:4 1181-1185, 2003
8. Kronenberg: *Williams Textbook of endocrinology*, 11th ed. 2008. Cap. 41.
9. Annemieke r, sthephan j. Bakker L, Links T. Rijk O et al. Thyroid Function is Associated with components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects. *J Clin endoc and metab* 92:2 491-486, 2007

10. Haymart M, Repplinger D, Levenson F, Elson D et al. higher Serum Thyroid Stimulating Hormone Level in thyroid Nodule Patients is Associated with Greater Risk of Differentiated Thyroid Cancer and Advanced Tumor Stage. *J Clin endocrinol Metab* 93:3 809-814, 2008
11. Kajantie E, Phillips D., Osmond C, Barker D et al. Spontaneous hypothyroidism in Adult Women is Predicted by Small Body Size at Birth and during Childhood. *J Clin Endocrinol and metabolism* 91 (12): 4953-56, 2006
12. Wang C, Crapo LM: The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26:189–218, 1997
13. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA: The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 7:481–493, 1977
14. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160: 526–534, 2000
15. Eggertsen R, Petersen K, Lundberg PA, Nystrom E, Lindstedt G: Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit. *BMJ* 297:1586– 1592, 1988
16. Cooper DS: Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective. *Ann Intern Med* 129:135–138, 1998
17. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P: The aging thyroid: increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA* 242:247–250, 1979

18. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al: The incidence of thyroid disorders in the community: a twentyyear follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43:55–68, 1995
19. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC: Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 34:77–83 1991
20. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE: Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988–1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87:489–499, 2002
21. Riley WJ, Maclaren NK, Lezotte DC, Spillar RP, Rosenbloom AL: Thyroid autoimmunity in insulin-dependent diabetes mellitus: the case for routine screening. *J Pediatr* 99:350–354, 1981
22. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM: Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 12:622–627, 1995
23. Gray RS, Irvine WJ, Clarke BF: Screening for thyroid dysfunction in diabetics (Letter). *BMJ* 2:1439, 1979
24. Feely J, Isles TE: Screening for thyroid dysfunction in diabetics (Letter). *BMJ* 1:1678, 1979
25. Duckworth WC, Badlissi J, Kitabchi AE: Thyroid function in diabetes. In *The Thyroid Gland*. Vanmiddleworth L, Ed. Chicago, Year Book Medical, 1986, p. 247–261

26. Nerup J, Binder C: Thyroid, gastric and adrenal auto-immunity in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol* 72:279–286, 1973
27. Nabarro JD, Mustaffa BE, Morris DV, Walport MJ, Kurtz AB: Insulin deficient diabetes: contrasts with other endocrine deficiencies. *Diabetologia* 16:5–12, 1979
28. Radetti G, Paganini C, Gentili L, Bernasconi S, Betterle C, Borkenstein M, Cvijovic K, Kadrnka-Lovrencic M, Krzisnik C, Battelino T, et al: Frequency of Hashimoto's thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 32:121– 124, 1995
29. The DCCT Research Group: The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): design and methodologic considerations for the feasibility phase. *Diabetes* 35:530– 545, 1986
30. US Preventive Service Task Force: Screening for thyroid disease: recommendation statement. *Ann intern Med* 140:125-127; 2004.