



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL “GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO PEDIATRA

**FRECUENCIA DE ENFERMEDAD TIROIDEA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
PEDIÁTRICA EN EL HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ
GARZA” CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

TUTORES TEMÁTICO Y METODOLÓGICO

DRA. BLANCA ESTELA AGUILAR HERRERA
DRA. LORENA LIZÁRRAGA PAULÍN

RESIDENTE DE PEDIATRÍA

DRA. MÓNICA MARGARITA MADRIGAL GONZÁLEZ

Facultad de Medicina



MÉXICO, D.F. AGOSTO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **31/07/2012**

DRA. BLANCA ESTELA AGUILAR HERRERA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Frecuencia de enfermedad tiroidea en Niños y Adolescentes con Diabetes Mellitus Tipo 1 en el servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional La Raza

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A_U_T_O_R_I_Z_A_D_O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3502-91

ATENTAMENTE


DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dra. Luz Arcelia Campos Navarro

Directora de Educación e Investigación en Salud

Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Luz Elena Bravo Ríos

Titular del Curso de Pediatría Médica

Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Blanca Estela Aguilar Herrera

Asesor de Tesis

Endocrinóloga Pediatra

Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Lorena Lizárraga Paulín

Asesor de Tesis

Endocrinóloga Pediatra

Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Blanca Estela Aguilar Herrera

Endocrinóloga Pediatra

Médico Adscrito

U.M.A.E. Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”,
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

Matrícula: 5998476

Dirección del investigador principal: Avenida Jacarandas y Vallejo S/N Colonia La Raza.
Tel. 57245900 ext. 23499, Departamento de Endocrinología Pediátrica.

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dra. Lorena Lizárraga Paulín

Endocrinóloga Pediatra

Médico Adscrito

U.M.A.E. Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”,
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

Matrícula: 99365829

Dirección del investigador principal: Avenida Jacarandas y Vallejo S/N Colonia La Raza.
Tel. 57245900 ext. 23499, Departamento de Endocrinología Pediátrica.

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dra. Mónica Margarita Madrigal González

Residente de Pediatría

U.M.A.E. Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”,
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

Matrícula. 99368689

Dirección del investigador asociado: Avenida Jacarandas y Vallejo S/N Colonia La Raza.
Tel. 57245900 ext. 23499, Departamento de Endocrinología Pediátrica.

Dedicatoria

A mis Papis:

Por su ejemplo de lucha, esfuerzo y superación, por su apoyo incondicional, paciencia y cariño.

A mi familia:

Por su confianza, cariño, fe... Por ser mi fuerza y mi porqué.

Al Dr. Eric Naum García:

Por su apoyo y guía, por ser un ejemplo de entrega, amor y pasión por la profesión, y en especial por su amistad invaluable.

A mis amigos:

Porque pese al tiempo y las ausencias, siempre están a mi lado con su sonrisa y los breves pero lindos momentos.

Agradecimientos

Agradezco a mi tutora de tesis, la Dra. Blanca Estela Aguilar Herrera, por ayudarme a concebir este proyecto y que a través de su guía, apoyo, compromiso y dedicación ha sido posible finalizarlo.

A la Dra. Lorena Lizarraga Paulín, por su accesibilidad, disposición y contribución para realizar este proyecto.

A todos los integrantes del servicio de endocrinología pediátrica, por recibirme en su espacio y darme las facilidades para concluir este trabajo.

A todos los médicos con los que he tenido oportunidad de trabajar y convivir durante mi formación en la residencia de pediatría, porque me han enseñado medicina, pediatría y sobre todo por enseñarme y guiarme en aquello que no se aprende en los libros.

A los niños del Hospital General CMN La Raza por enseñarme, porque a través de ellos he entendido que la pediatría es la rama de la medicina que se encarga de atender a la población más vulnerable, flexible, alegre, imaginativa y juguetona.

ÍNDICE

RESUMEN	1
I. MARCO TEÓRICO	2
1. Diabetes Mellitus	2
2. Clasificación de Diabetes Mellitus de acuerdo a la ADA 2012 ²	2
3. Epidemiología de la diabetes tipo 1	2
4. Diabetes Mellitus Tipo 1.....	3
5. Inmunología y diabetes tipo 1.....	4
6. Enfermedad Tiroidea Autoinmune.....	5
7. Diabetes Mellitus Tipo 1 asociada a Enfermedad Tiroidea Autoinmune.....	6
II. METODOLOGÍA	10
III. RESULTADOS	11
IV. DISCUSIÓN	16
V. CONCLUSIONES	18
VI. BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

Título: Frecuencia de enfermedad tiroidea en Niños y Adolescentes con Diabetes Mellitus Tipo 1 en el servicio de Endocrinología Pediátrica en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza

Contexto: La diabetes mellitus tipo 1 es el tipo de diabetes más frecuente en la edad pediátrica; se caracteriza por una destrucción paulatina de las células pancreáticas mediada por una respuesta inmune; se desconoce el mecanismo exacto, pero se asocia a mayor riesgo en la frecuencia de otras enfermedades autoinmunes, probablemente por factores genéticos. La enfermedad tiroidea autoinmune tiene alta prevalencia en pacientes con DM 1, reportándose del 4 al 18%, en la mayoría de los casos con desarrollo de hipotiroidismo, considerando como factores de riesgo el género femenino, la pubertad y un mayor tiempo de evolución de la DM 1. Es importante la detección oportuna de la enfermedad a fin de evitar alteraciones en el crecimiento y en el control metabólico de los pacientes.

Metodología: Se realizó un estudio transversal, retrolectivo, observacional y descriptivo en el servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” con el objetivo de conocer la prevalencia de enfermedad tiroidea en esta población, así como el tiempo de evolución de DM1 y el estadio de Tanner al diagnóstico de enfermedad tiroidea. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 referido en las hojas de concentrado de la consulta externa de Enero del 2008 a Enero del 2012, con edad de 1 año a 15 años 11 meses. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, obteniendo: nombre, número de seguridad social, género, edad y estadio de Tanner al momento del diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM); presencia de enfermedad tiroidea detectada por medio de perfil tiroideo; en caso de presentar alteración tiroidea, se obtuvo edad y estadio de Tanner al momento del diagnóstico de la misma, así como tiempo de evolución de la diabetes y el tratamiento para la enfermedad tiroidea, con esta información, se realizó una base de datos en Microsoft Excel; se analizaron los datos por medio de estadística descriptiva con frecuencias, porcentajes, media, desviación estándar y rangos a través del software SPSS v. 17.

Resultados: Se incluyeron 456 pacientes, 210 (46.1%) hombres y 246 (53.9%) mujeres, con edad media de 13.8 ± 3.7 años y promedio de edad al momento del diagnóstico de DM1 de 8.1 ± 3.6 años. La frecuencia de enfermedad tiroidea fue de 14% (64 pacientes), de los cuales 62 (13.6%) tuvieron hipotiroidismo y 2 (0.4%) hipertiroidismo. De los pacientes con hipotiroidismo 21 (33.9%) fueron hombres y 41 (66.1%) mujeres; con edad media al diagnóstico de enfermedad tiroidea de 11 ± 3.5 años en hombres y 9.8 ± 3.8 años en mujeres. El tiempo de evolución de la DM1 al momento del diagnóstico de hipotiroidismo se encontró con una media de 3.7 años. De los pacientes con hipertiroidismo, la enfermedad se presentó en un hombre a los 5 años de edad, 8 años previo a la diabetes y en una mujer de 12 años, un mes posterior al diagnóstico de DM1. El estadio de Tanner mamario observado al diagnóstico de DM 1 fue: I, 139 (56.5%); del 2 al 5, 107 (43.5%) y al diagnóstico de Enfermedad Tiroidea estadio I, 14 (34.1%) y del 2 al 5, 27 (65.9%). El Tanner testicular al diagnóstico de DM 1 fue etapa prepuberal (estadio 1) 145 pacientes (69%) y etapa puberal (estadios 2 al 5), 65 (31%); a diferencia de lo observado al diagnóstico de hipotiroidismo, donde 8 (38.1%) pacientes presentaban estadio 1 y estadios 2 al 5 (etapa puberal), 13 (61.9%).

Conclusiones: La frecuencia de enfermedad tiroidea en nuestra población fue significativa, dentro de los parámetros reportados en la literatura, esto pese a no contar con detección de anticuerpos antitiroideos, demostrando que la determinación de perfil tiroideo anualmente es esencial para identificar disfunción tiroidea, tal como se recomienda en las guías internacionales para diagnóstico y tratamiento de DM1.

I. MARCO TEÓRICO

1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica, resultado de defectos en la secreción de insulina, acción de la misma o ambos. Las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas que se encuentran en la diabetes se deben a la acción deficiente de la insulina en tejidos diana. ¹

2. Clasificación de Diabetes Mellitus de acuerdo a la ADA 2012 ²

- a) Diabetes Mellitus Tipo 1 (por destrucción de células β , por lo general conduce a deficiencia absoluta de insulina)
 - a. *1a Inmunomediada*
 - b. *1b Idiopática*
- b) Diabetes Mellitus Tipo 2 (resultado de un defecto en la secreción de insulina de forma progresiva secundario a resistencia a la insulina)
- c) Otros Tipos específicos de Diabetes Mellitus
 - a. *Defectos genéticos de la función de la célula β*
 - b. *MODY*
 - c. *Defectos de la acción de la insulina*
 - d. *Enfermedades del páncreas exócrino*
 - e. *Endocrinopatías*
 - f. *Acción de drogas o tóxicos*
 - g. *Infecciones*
 - h. *Síndromes genéticos*
- d) Diabetes Mellitus gestacional

3. Epidemiología de la diabetes tipo 1

En la mayoría de países occidentales, los niños y adolescentes con DM son tipo 1, y por lo menos la mitad fueron diagnosticados antes de los 15 años. ^{1, 3, 4}

Se ha observado un incremento estacional de casos de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), siendo más frecuente en meses invernales. ^{1, 5-7}

La incidencia varía bastante entre cada país, ciudad y etnia, oscilando de 0.1 a 57.6 por 100 000). ^{1, 8-11}

La DM1 presenta alta prevalencia entre los 4 y 6 años y aún mayor entre los 10 y 14 años.

Se ha observado una tendencia al aumento en la incidencia de DM 1, incluso en niños menores de 5 años.¹²

En México, en el año 2010, se reportó una tasa de 16.85 por 100 000 habitantes de casos de diabetes mellitus tipo 1¹³. En la edad pediátrica, la incidencia fue más alta entre los 15 a 19 años, siendo de 9.25%. La entidad con mayor número de casos nuevos fue el Estado de México, seguido por Chihuahua y Baja California Sur, de acuerdo con lo descrito en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE).¹⁴

4. Diabetes Mellitus Tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 se caracteriza por destrucción paulatina de las células β pancreáticas, debido a un proceso inmunológico mediado en un huésped susceptible que ha sido expuesto a un desencadenante ambiental, lo que conduce a un déficit absoluto de insulina. Los individuos susceptibles pueden ser detectados por la presencia de diversos marcadores inmunológicos, así como por estudios que demuestran la pérdida progresiva de la capacidad secretora de las células β .

Los síntomas característicos que presentan los niños con diabetes son poliuria, polidipsia, polifagia, visión borrosa, pérdida de peso con glucosuria y cetonuria¹. El diagnóstico es formulado en un período variable de 2 a 6 semanas; en algunos casos existe una rápida progresión de los síntomas, los que se acompañan de vómitos, deshidratación y grados variables de compromiso de conciencia, cuadro correspondiente a cetoacidosis diabética¹².

En el 90% de los pacientes se detectan anticuerpos anti-islotos(ICA), anti-descarboxilasa del ácido glutámico (antiGAD), anti-insulina (IAA) y transmembrana tirosin-fosfatasa (IA-2); el 10% de los casos es considerado idiopático y no presenta marcadores serológicos de autoinmunidad.¹²

Cuando la presentación clínica es típica de DM 1, frecuentemente asociada a cetoacidosis diabética, pero con anticuerpos ausentes, la diabetes se clasifica como Tipo 1B (Idiopática).¹

Los pacientes afectados tienen una deficiencia absoluta de la secreción de insulina. La mayoría de los casos son secundarios a la destrucción de los islotes β pancreáticos mediado por linfocitos T; los síntomas se presentan cuando aproximadamente el 90% de las células β han sido destruidas.¹⁵

La susceptibilidad para diabetes mellitus tipo 1 autoinmune está determinada por múltiples genes, hasta ahora detectándose más de 40 localizaciones genómicas asociadas^{1, 16},

entre éstos se encuentran los genes HLA con una específica combinación de alelos de los loci DRB1, DQA1 y DQB1.^{1,17-18.}

Los factores ambientales que inician la destrucción de las células β pancreáticas aún son desconocidos, el proceso inicia generalmente meses o años antes de las manifestaciones clínicas. Algunas infecciones causadas por Enterovirus han sido asociadas al desarrollo de DM 1 relacionada con autoanticuerpos.

5. Inmunología y diabetes tipo 1

Los sujetos considerados de alto riesgo para desarrollar diabetes pueden ser identificados mediante:

- a) Determinación del antígeno leucocitario humano (HLA)
- b) Detección de anticuerpos contra las células insulares (ICA)
- c) Detección de anticuerpos contra la insulina (AAI)
- d) Detección de anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD) o proteína 64.kD
- e) Prueba de tolerancia a la glucosa rápida.

Hasta el momento, los ICA continúan siendo los marcadores principales en la diabetes mellitus tipo 1 y su prevalencia e importancia han sido establecidas en población cubana.¹⁹

La diabetes mellitus tipo 1 puede presentarse de manera similar a la del tipo 2, con un desarrollo lento, diagnosticándose por lo general por debajo de los 40 años de edad; los pacientes presentan peso corporal bajo y progresan a la insulinodependencia en meses o pocos años después del diagnóstico clínico, detectándose concentraciones de péptido C e insulina circulante disminuidas, con una mayor frecuencia de HLA DR3 y DR4 y detección de ICA positivo y anticuerpos anti-GAD. En estos pacientes se puede comprobar una baja reserva pancreática de péptido C y de insulina. Al cuadro clínico antes descrito se denomina diabetes latente autoinmune de presentación tardía (LADA).¹⁹

Existen otros padecimientos autoinmunes que se presentan con mayor frecuencia en pacientes con DM tipo 1, como la enfermedad tiroidea autoinmune y la enfermedad celiaca, por lo que dentro del seguimiento debe considerarse su detección y manejo.

La enfermedad tiroidea autoinmune está comúnmente asociada a DM, presentando anticuerpos antitiroideos positivos al diagnóstico de diabetes hasta en una cuarta parte de los pacientes con DM 1. La presencia de anticuerpos se considera predictiva de

disfunción tiroidea, generalmente causando hipotiroidismo; incrementando con ello el riesgo de hipoglucemia sintomática y disminución del crecimiento lineal².

6. Enfermedad Tiroidea Autoinmune

La glándula tiroides constituye el órgano endocrino más frecuentemente afectado por las enfermedades inmunes órgano específicas, presentando una expresividad clínica variada dependiendo del componente de la respuesta autoinmune que predomine en cada caso.²⁰

La enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) es la patología de tiroides más frecuente en niños y adolescentes²¹, con una prevalencia en la población general de 2.9% a 3.4%²²

Diferentes factores han sido asociados con el desarrollo de autoinmunidad tiroidea como son herencia, incremento de la edad, género femenino, pubertad, uso de estrógenos, embarazo y dieta rica en yodo.²²

Frecuentemente la ETA se detecta de forma incidental durante una evaluación médica de rutina por la presencia de bocio u otras enfermedades, a menudo encontrándose en fase inicial. En ausencia de signos o síntomas de insuficiencia tiroidea, los pacientes pueden estar eutiroideos o sólo mostrar discreta elevación de TSH, sin embargo la función tiroidea puede deteriorarse con el tiempo, por lo tanto, la detección temprana de ETA es importante para prevenir los efectos negativos del hipotiroidismo, especialmente en niños y adolescentes.

La mayoría de los pacientes con autoanticuerpos antitiroideos se encuentran clínica y bioquímicamente eutiroideos, considerándose incierto cuántos de ellos desarrollarán posteriormente disfunción tiroidea.²³

Algunos estudios han abordado la historia natural de la ETA en niños y adolescentes, reportándose que la función tiroidea puede mantenerse estable durante años o fluctuar con el tiempo.

Fava y colaboradores realizaron seguimiento durante 2 años a 23 pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, a través de evaluación clínica, de laboratorio y ultrasonido, observando que la evolución clínica de los pacientes con ETA en estadio temprano es muy lenta; los eutiroideos permanecían igual durante el seguimiento; quienes tenían hipotiroidismo subclínico y bocio, al recibir tratamiento con levotiroxina producía involución del bocio y los que presentaban marcadas alteraciones en la estructura tiroidea ultrasonográfica se asociaron a peor función tiroidea.²¹

Los anticuerpos que principalmente median la respuesta autoinmune humoral contra tiroides son: antitiroglobulina, antihormona tiroidea, antisecondo antígeno del coloide, anti

receptor de tirotropina (TSH) y antimicrosomales (ACM). Estos últimos se detectan en todos los tipos de enfermedad tiroidea autoinmune, alcanzan títulos máximos en la tiroiditis de Hashimoto, incluso en aquellos casos en que otros anticuerpos son negativos. El antígeno microsomal está dirigido a la peroxidasa tiroidea, una enzima que cataliza la yodación de residuos de tirosina en tiroglobulina con un peso molecular de alrededor del 105 Kd y que se encuentra presente tanto en citoplasma como en el polo apical de la membrana de las células tiroideas. Estos anticuerpos son los responsables de la citotoxicidad dependiente de complemento observada en el suero de los pacientes con tiroiditis o enfermedad de Graves – Basedow.²⁰

Actualmente es posible medir anticuerpos más sensibles y antígeno específicos como los anticuerpos anti-peroxidasa (TPOAb), sin embargo estos anticuerpos no siempre se detectan en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune.²⁴

7. Diabetes Mellitus Tipo 1 asociada a Enfermedad Tiroidea Autoinmune

La DM tipo 1 y la enfermedad tiroidea autoinmune frecuentemente ocurren al mismo tiempo, una condición clasificada como una variante del síndrome poliglandular autoinmune tipo 3 (SPAv 3). Ambas, son enfermedades autoinmunes órgano específicas caracterizadas por infiltración de la glándula por células T y B autorreactivas, además de producción de anticuerpos dirigidos a órganos diana (islotos pancreáticos y tiroides), resultando en la disfunción o destrucción.²⁵

En los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1, la prevalencia de enfermedad tiroidea es más alta que en la población general, con predominio en mujeres e incrementando con la duración de la enfermedad.²⁶

Algunos reportes en pacientes pediátricos con DM 1, muestran una prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune del 4 – 18%,²² específicamente en Estados Unidos de América se refiere del 7.3% y 23.4% en niños italianos.²⁰

En diversos estudios realizados en niños y adultos con DM 1, se ha encontrado una prevalencia de autoanticuerpos antitiroideos (TAb) del 8-44%,²⁷ más del 50% progresará a enfermedad tiroidea autoinmune clínica. También se ha reportado que el 2.3% de los niños con ETA tienen anticuerpos para islotos pancreáticos, comparados con 0% de los controles. Aunque los mecanismos exactos de esta asociación están todavía en estudio, hay evidencia creciente de que los factores genéticos juegan un papel importante.²⁵

La positividad de autoanticuerpos antitiroideos en individuos con DM 1, se ha reportado más alta en pacientes en edad pediátrica, en comparación con la población en general, encontrándose positiva entre 7 y 40%. Los TAb tienden a ser más altos en los pacientes

con DM 1 de más de 10 años de evolución y son más frecuentes en mujeres que en hombres.²⁰

El desarrollo de tiroiditis autoinmune, en niños con DM 1, ha sido asociado con marcadores genéticos específicos.²² Se ha demostrado que 3 loci confieren susceptibilidad para DM 1+ ETA en el mismo individuo: HLA DR, CTLA-4 y PTPN 22. El locus que muestra mayor asociación con SPAV3 es locus HLA clase II. El análisis detallado de locus HLA clase II demostró que el alotipo de HLA más importante que contribuye a la susceptibilidad para DM 1 y ETA fue DR3-DQB1*0201, con DR3 confiere la mayor parte de riesgo compartido.²⁵

Específicamente, hipertiroidismo ha sido relacionado con la presencia de HLA DQA1*0301, DQB1*0301, DQB1*0201 e hipotiroidismo con HLA DQA1*0501. La presencia de DQB1*05 parece ser factor protector para el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune.²²

Debido a que la DM tipo 1 y la ETA se encuentran fuertemente asociadas de forma individual con diferentes secuencias de HLA clase II, se han efectuado estudios donde se realizaron secuencias del gen HLA DR en pacientes con SPAV III y controles, identificándose algunas secuencias de aminoácidos: DRβ-Try-26, DRβ-Leu-67, DRβ-Lys-71 y DRβ-Arg-74 fuertemente asociadas con SPA 3 ($P=5.4 \times 10^{-14}$ OR=8.38). Un análisis de regresión logística demostró que DRβ-Leu-67 ($P=1.6 \times 10^{-3}$) y DRβ-Arg-74 ($P=5.1 \times 10^{-3}$) tienen fuertes efectos independientes sobre la susceptibilidad a la enfermedad. En contraste, siete secuencias de aminoácidos se consideraron protectoras Leu-26, Phe-26, Ile-67, Asp-70, Glu-71, Ala-71 y Gln 74.²⁵

La disfunción tiroidea puede afectar el control metabólico en pacientes diabéticos y en algunos estudios han reportado una mayor severidad de la diabetes cuando se asocia a enfermedad tiroidea autoinmune.²⁶ El hipertiroidismo aumenta la intolerancia a la glucosa y el hipotiroidismo la disminuye. La secreción de glucagón aumenta en el hipertiroidismo y disminuye en el hipotiroidismo; la gluconeogénesis y la glucogenólisis se incrementan en el hipotiroidismo. La respuesta glucorreguladora de las catecolaminas y la hormona del crecimiento se encuentran aumentadas en el hipertiroidismo.²⁰

De manera similar, existe afección en los valores fisiológicos de TSH, triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) por cambios en la homeostasis de la glucosa y en cetoacidosis. Las características principales incluyen concentraciones séricas bajas de T3, niveles elevados de triyodotironina reversa (T3r) y niveles bajos, normales o altos de T4 total. Dichos niveles regresan a valores normales después de la administración de insulina y corrección de la hiperglucemia.²⁰

En México, en 1998, el Dr. Rivero Escalante realizó un estudio en el Hospital Infantil de México donde se determinó la frecuencia de enfermedad tiroidea autoinmune en niños con DM 1, relacionando la búsqueda intencionada de bocio, perfil tiroideo y anticuerpos microsomales (ACM); estudió una población de 108 pacientes, de los cuales 18.5% (20) presentaron disfunción tiroidea, 13.9% tuvieron bocio y 6.4% anticuerpos microsomales positivos. De los pacientes con bocio 53.3% fue eutiroideo, hipotiroideo el 33.3% e hipertiroideo 13.3%. El desarrollo de hipotiroidismo se detectó posterior al inicio de DM 1 (2.76 ± 0.9 años) y el hipertiroidismo prácticamente al mismo tiempo que la DM 1 (0.47 ± 1.18 años); sólo 50% de los pacientes con alteración tiroidea presentó datos clínicos de distiroidismo, siendo los más frecuentes piel y cabello secos, seguido por estreñimiento y mal aprovechamiento escolar. Se reportó un valor predictivo positivo de 71% y un valor predictivo negativo del 86% para disfunción tiroidea con ACM, considerándose éstos como un factor de riesgo y no un factor determinante. Concluyéndose que se encuentra una frecuencia elevada de pacientes diabéticos tipo 1 con bocio y disfunción tiroidea.

En el 2007, en un estudio de investigación no publicado, realizado en el Instituto Nacional de Pediatría por la Dra. Martínez Cruz y colaboradores, determinaron las alteraciones en la función tiroidea y su repercusión en el control metabólico en niños y adolescentes con DM1A que acudieron a la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología; incluyeron 170 pacientes con diagnóstico de DM1A, de los cuales 41.1% tuvieron función tiroidea normal y 58.82% (100 pacientes) presentaron patología tiroidea distribuidos de la siguiente forma: tiroiditis en 43 pacientes (25.3%) y bocio en 57 pacientes (33.52%). En 11 de los pacientes la tiroiditis se corroboró por biopsia por aspiración con aguja fina (tiroiditis en 10 (5.9%) pacientes y 1 (0.59%) con tiroiditis de Hashimoto). La patología tiroidea se observó desde el inicio del diagnóstico de DM y se asoció a valores de HbA_{1c} inicial significativamente más altos que en los pacientes sin esta patología ($p=0.01$). A mayor edad y más tiempo de evolución, la presencia de alteración tiroidea fue más frecuente ($p=0.000$).

En ambos estudios concluyen que es importante realizar el tamizaje tiroideo sistemático en todos los pacientes con DM1 con pruebas anuales de función tiroidea para detectar disfunción tiroidea subclínica.

Existe un acuerdo general sobre la utilidad de la detección sistemática de enfermedad tiroidea autoinmune en la población con diabetes tipo 1, dada su alta prevalencia, pero el procedimiento y la frecuencia siguen siendo controvertidas.²⁶

Los estándares de cuidados de Diabetes publicados por la Asociación Americana de Diabetes en el 2012, recomiendan solicitar anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina una vez realizado el diagnóstico de DM1, así como medir la concentración sérica de TSH posterior al diagnóstico y una vez que se ha establecido el control metabólico; si se

encuentra dentro de parámetros normales debe realizarse chequeo cada 1 - 2 años, especialmente en pacientes que presenten síntomas de disfunción tiroidea, bocio o crecimiento anormal.²

II. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio no experimental, bajo un diseño transversal, retrolectivo, observacional y descriptivo en el servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 referido en las hojas de concentrado de la consulta externa en el periodo de Enero del 2008 a Enero del 2012, con edad de 1 año a 15 años 11 meses, al momento de acudir a consulta, con el objetivo de conocer la prevalencia de enfermedad tiroidea en esta población, así como el tiempo de evolución de DM1 y el estadio de Tanner al diagnóstico de enfermedad tiroidea.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, obteniéndose los siguientes datos: nombre, número de seguridad social, género, edad y estadio de Tanner al momento del diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM); presencia de enfermedad tiroidea detectada por medio de perfil tiroideo (hipotiroidismo o hipertiroidismo) realizado por el médico tratante; en caso de presentar alteración tiroidea, se obtuvo edad y estadio de Tanner al momento del diagnóstico de la misma, así como tiempo de evolución de la diabetes y el tratamiento para la enfermedad tiroidea. Se excluyeron 21 pacientes: 12 por no contar con expediente clínico y 9 por expediente clínico incompleto.

Una vez captada la información del expediente clínico en la hoja de recolección, se realizó la base de datos en Microsoft Excel registrándose las variables mencionadas previamente; se analizaron los datos por medio de estadística descriptiva con frecuencias, porcentajes, media, desviación estándar y rangos a través del software SPSS v. 17.

III. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 456 pacientes (Gráfico 1); 210 (46.1%) del sexo masculino y 246 (53.9%) del sexo femenino, con una edad media de 13.8 ± 3.7 años. El promedio de edad al momento del diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 fue de 8.1 ± 3.6 años.

Porcentaje de pacientes según género con diagnóstico de DM 1

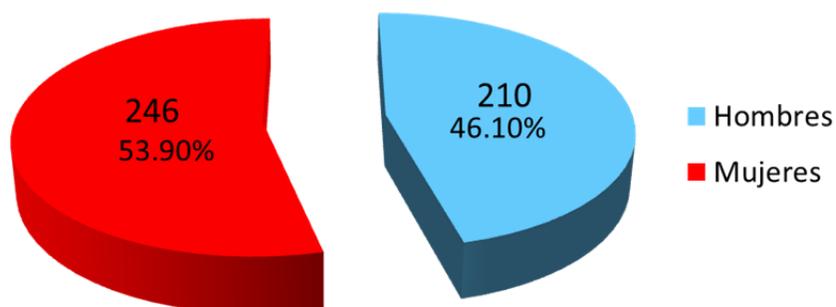


Gráfico 1

Del total de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, 64 (14%) de ellos presentaron enfermedad tiroidea: 62 (13.6%) hipotiroidismo y 2 (0.4%) hipertiroidismo (Gráfico 2).

Frecuencia de Enfermedad Tiroidea en pacientes con diagnóstico de DM1

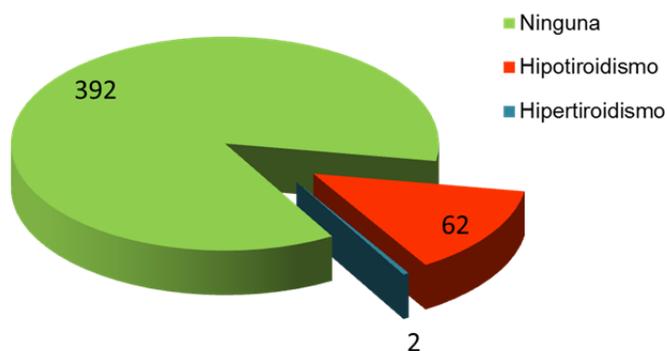


Gráfico 2

De los 62 pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo; 21 fueron hombres (33.9%) y 41 mujeres (66.1%) (Gráfico 3), con edad media al diagnóstico de enfermedad tiroidea de 11 ± 3.5 años para los pacientes del sexo masculino y 9.8 ± 3.8 años en las pacientes del sexo femenino. Respecto al tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus tipo 1 al momento del diagnóstico de hipotiroidismo, se encontró con una media de 3.7 años, con un rango de 0 a 11 años en hombres, y en mujeres una media de 2.6 años, con un rango similar de 0 a 11 años.

Porcentaje de pacientes de acuerdo a género con diagnóstico de Hipotiroidismo

■ Hombres ■ Mujeres

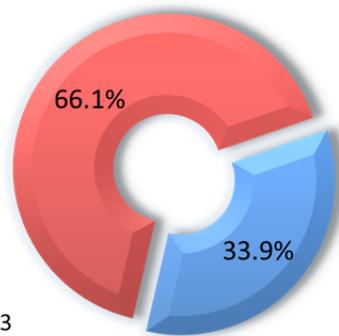


Gráfico 3

De los 2 pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo: uno de ellos del sexo masculino presentó hipertiroidismo (Enfermedad de Graves Basedow) a los 5 años de edad, tratado inicialmente con metimazol, recibiendo posteriormente tratamiento con ^{131}I a los 8 años de edad; 5 años más tarde (a los 13 años de edad) debuta con DM1. El segundo paciente es una adolescente que presenta DM 1 a los 12 años 6 meses de edad y un mes después se le detecta hipertiroidismo recibiendo tratamiento con metimazol y finalmente ^{131}I . Ambos pacientes actualmente con sustitución tiroidea a base de levotiroxina.

En el caso de las pacientes del sexo femenino, el estadio de Tanner mamario más frecuente que presentaban al momento del diagnóstico de DM1 fue el estadio 1 en 139 pacientes (56.5%), seguido del estadio 2, en 39 pacientes (15.9%). En los sujetos con hipotiroidismo, el estadio de Tanner predominante al momento del diagnóstico fue el Tanner 1 en 14 pacientes (34.1%), seguido del estadio 3 en 13 pacientes (31.7%). (Gráficos 4 y 5)

Tanner Mamario al diagnóstico de DM1

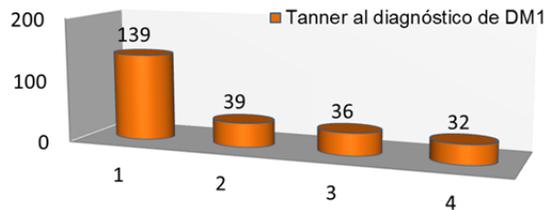


Gráfico 4

Tanner Mamario al diagnóstico de Hipotiroidismo

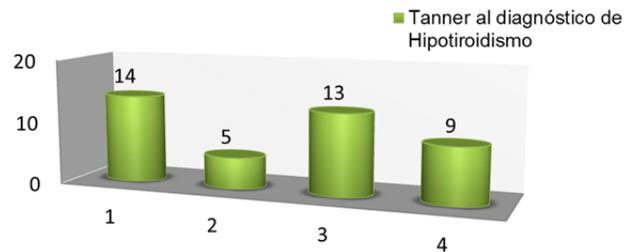


Gráfico 5

En los pacientes del sexo masculino, el Tanner testicular más frecuente al diagnóstico de DM 1 fue estadio 1 en 145 pacientes (69%), seguido de estadio 3 en 28 (13.3%); a diferencia de lo observado en relación al estadio de Tanner al momento del diagnóstico de Hipotiroidismo, en donde 8 pacientes (38.1%) presentaban estadio 1, seguido de los estadios 3 y 4 con 6 pacientes (28.6%) cada uno. (Gráficos 6 y 7).

Tanner testicular al diagnóstico de DM1

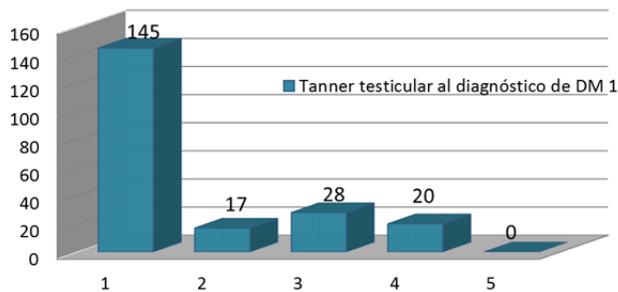


Gráfico 6

Tanner testicular al diagnóstico de Hipotiroidismo

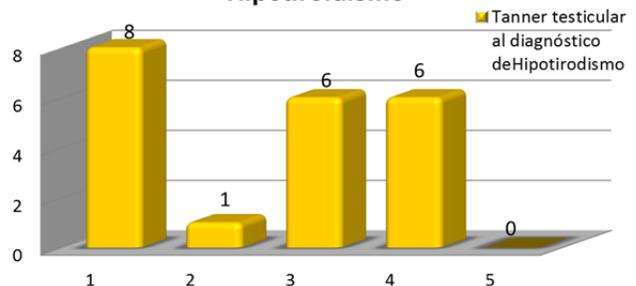
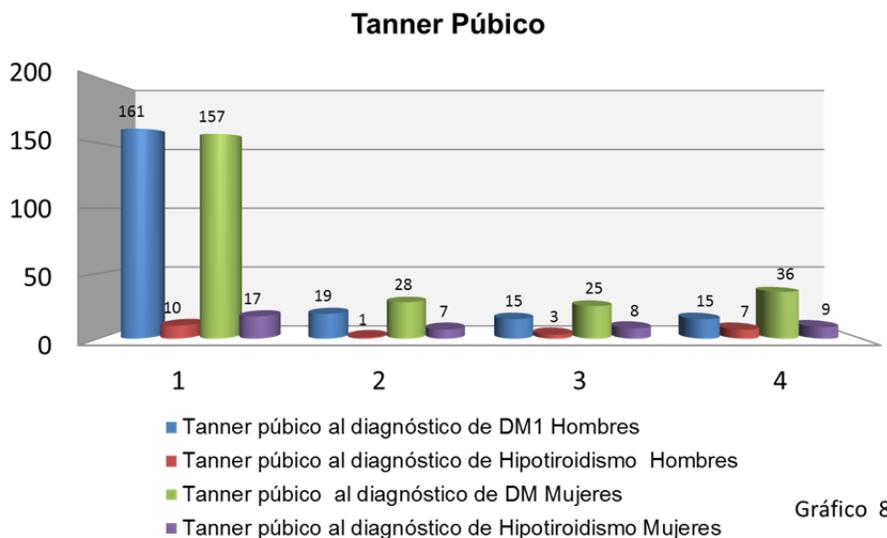


Gráfico 7

En las mujeres, el Tanner púbico al diagnosticar DM1 era estadio 1 (prepuberal) en 157 pacientes (63.8%), y en 89 (36.2%) pacientes estadios 2 al 4 (etapa puberal). Al diagnóstico de Hipotiroidismo se encontraron 17 (41.5%) pacientes en etapa prepuberal y 24 (58.5%) en etapa puberal. En los hombres, al momento del diagnóstico de DM1, 161 (76.6%) pacientes presentaban Tanner púbico 1, y 49 (23.4%) se encontraban en estadio puberal 2 al 4. Al realizar el diagnóstico de hipotiroidismo, el Tanner más frecuente fue el prepuberal (estadio 1) en 10 pacientes (47.6%). (Gráfico 8)



Al analizar únicamente el grupo de pacientes con DM 1 e hipotiroidismo, el sexo femenino al diagnóstico de DM1, presentaba franco predominio de estadio 1, (prepuberal) 65.8% (27 pacientes) y ningún paciente con desarrollo puberal completo, en comparación con el Tanner presente al diagnóstico de hipotiroidismo donde sólo 14 pacientes estaban en estadio 1 (34.1%) y el resto se encontraba en diferentes estadios de desarrollo puberal, con predominio de Tanner mamario 3 en 13 pacientes (31.7%). (Gráfico 9).

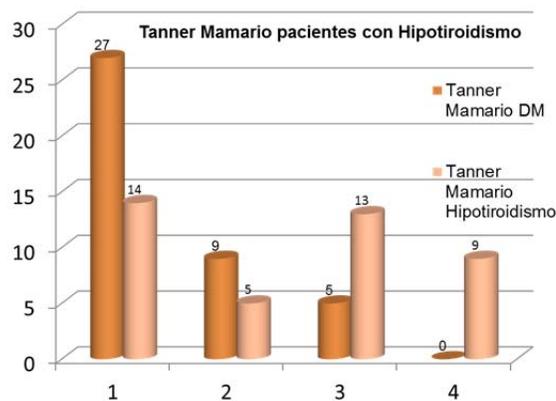


Gráfico 9

En los hombres con DM1 e hipotiroidismo el Tanner testicular predominante al diagnóstico de DM1, fue el estadio 1 en 14 pacientes (66.7%); el resto distribuidos en el estadio 2 con 4 sujetos (19%), y estadio 4 en 3 (14.3%) de ellos; en contraste al diagnóstico de hipotiroidismo 13 pacientes (61.9%) se encontraban ya con desarrollo puberal. (Gráfico 10)

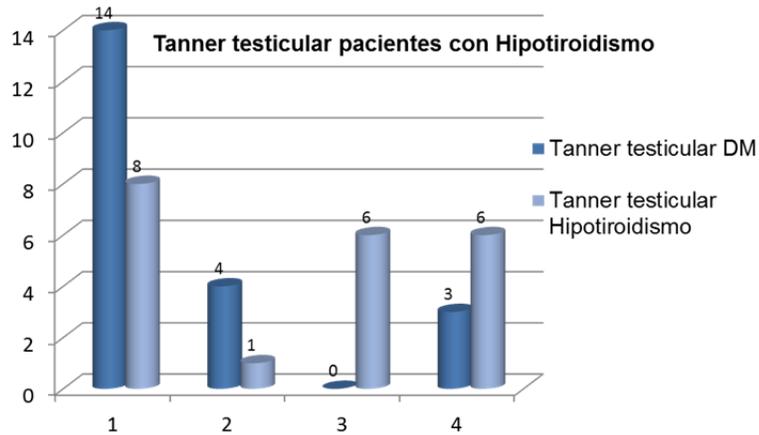


Gráfico 10

Finalmente, respecto al Tanner púbico de pacientes con DM1 e hipotiroidismo, en ambos sexos hubo predominio de estadio 1 al diagnóstico de DM1; las mujeres con 73% (30 pacientes) y hombres con 76% (16 pacientes); al diagnóstico de hipotiroidismo, si bien aún predomina el Tanner prepuberal, se incrementa la frecuencia de pacientes en estadios 2- 4, en mujeres 58.6% (24 pacientes) y hombres en 52.4% (11 pacientes). (Gráficos 11 y 12).

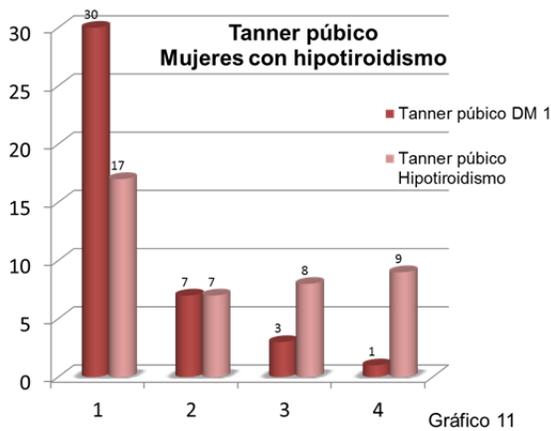


Gráfico 11

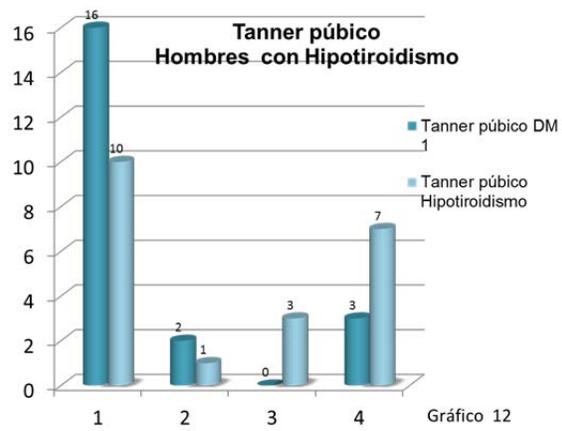


Gráfico 12

IV. DISCUSIÓN

La DM 1 corresponde al 5 -10% de los casos de Diabetes a nivel mundial, la segunda más prevalente posterior a DM 2.²⁸ Alrededor del mundo, los estudios epidemiológicos indican que la incidencia de DM1 ha incrementado del 2 al 5%; es el tipo de diabetes más común en niños y adolescentes.²⁸ Si bien, la mayoría de enfermedades de carácter autoinmune presentan predominio por el sexo femenino, no ocurre así en la DM1; en nuestra población se observa una relación hombre: mujer de 0.85:1, sin franco predominio de sexo, como lo reportado en la literatura.

La edad media al diagnóstico de DM1 fue de 8.1 ± 3.6 años, un poco por debajo del rango reportado en estudios multicentricos internacionales como el DIAMOND Project (Multinational Project for Childhood Diabetes) realizado por la OMS donde el pico máximo de incidencia de DM1 se encuentra entre los 10 – 14 años.²⁸

Existe un acuerdo general sobre la utilidad de la detección sistemática de enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) en la población con DM1, dada su alta prevalencia, pero el procedimiento y la frecuencia siguen siendo controvertidos.²⁶

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) y varios autores recomiendan la detección anual para enfermedad tiroidea en todos los sujetos con DM 1, con la medición de niveles de TSH, considerado el procedimiento más sensible para identificar disfunción tiroidea; debido a que los anticuerpos pueden persistir por muchos años sin desarrollar esta disfunción. Otros reportes sugieren la detección usando TSH y determinación de anticuerpos antiperoxidasa anualmente, en pacientes en quienes estos resulten positivos, realizar determinación de TSH cada 6 a 12 meses. Finalmente un tercer grupo propone determinar TSH sólo en los pacientes con anticuerpos antiperoxidasa positivos.²⁶

La frecuencia de enfermedad tiroidea en los pacientes con DM en nuestra población fue del 14%, acorde a lo reportado en otros estudios a nivel mundial donde la prevalencia es del 4 - 18%. Es importante señalar que en este trabajo el diagnóstico de enfermedad tiroidea se realizó a través de la medición del perfil tiroideo, dado que tenemos como limitante no contar con determinación de anticuerpos antitiroideos; a diferencia de otros estudios donde el diagnóstico se realiza básicamente a través de la determinación de los mismos (antiperoxidasa y antitiroglobulina).

Se han identificado como factores de riesgo para la presentación de enfermedad tiroidea el inicio de la DM1 mayor edad, así como el tiempo de evolución de ésta. En el caso de nuestros pacientes que presentaron enfermedad tiroidea, la edad media al diagnóstico fue de 11 ± 3.5 años para los pacientes del sexo masculino y 9.8 ± 3.8 años en las pacientes del sexo femenino. Cabe señalar que como lo reportado en otros estudios el diagnóstico de hipertiroidismo fue previo o concomitante con el diagnóstico de la DM1, en

uno de nuestros dos pacientes se detectó 1 mes posterior al diagnóstico de diabetes y en el segundo incluso fue 8 años previo a la presentación de la diabetes; parecido a lo que había sido observado en el estudio de Rivero – Escalante en donde encontraron 0.42 ± 0.5 años con respecto al diagnóstico de diabetes.²⁰

En relación al hipotiroidismo en nuestros pacientes el tiempo de evolución de DM1 promedio fue de 3.7 años en hombres, y en mujeres de 2.6 años, con un rango de 0 a 11 años en ambos sexos. Similar al estudio de Rivero- Escalante donde el diagnóstico fue a los 2.76 ± 0.9 años posteriores al inicio de la diabetes²⁰; mientras que en el estudio de González el tiempo de evolución fue mayor, con promedio 8.1 ± 4.2 años.²⁶

Como se ha podido observar, en los pacientes con disfunción tiroidea el hipotiroidismo fue la entidad predominante, siendo de 96.8% (62 sujetos) en nuestro grupo. Discretamente mayor al 85% reportado por Rivero²⁰ y similar al 92.5% reportado por McKenna.³⁰ En cuanto a la distribución por sexo, se encontró predominio del sexo femenino con un 66.1% y sólo un 33.9% en varones; mientras que en el estudio de Rivero – Escalante la presentación en mujeres fue aún mayor, en un 88.2%.

Por otra parte, intentamos establecer una relación entre el inicio de enfermedad tiroidea y el estadio puberal de los pacientes. Se observó que en el sexo femenino al diagnóstico de DM1 había franco predominio de estadio 1 (prepuberal) 65.8%, a diferencia del presentado a la detección de hipotiroidismo, en donde el 65.9% ya se encontraba con brote puberal, lo que muestra que prácticamente se invirtió la relación entre ambas condiciones. Los pacientes del sexo masculino mostraba la misma tendencia donde el 66.7% estaban en estadio 1 cuando presentaron DM1, en contraste con el 61.9% que tenía ya brote puberal al diagnóstico de hipotiroidismo. En el estudio de McKenna, en el que se realizó diagnóstico de enfermedad tiroidea mediante la determinación de anticuerpos, se reportó que el 76% de los pacientes se encontraba en brote puberal³⁰. Esto muestra que pese a que el método diagnóstico fue diferente en ambos estudios, la enfermedad tiroidea tiene mayor prevalencia en estadios puberales. Aunque en estos estudios no hubo diferencia en el comportamiento en cuanto a sexo. Holl y colaboradores encontraron que en la etapa prepuberal no había diferencia de la positividad de anticuerpos antitiroideos, pero en etapas puberal y postpuberal las mujeres fueron significativamente más susceptibles a tener anticuerpos antitiroideos elevados en comparación con los varones³¹.

En el estudio de Rivero- Escalante establecen una relación entre la presentación de bocio y estadio puberal, encontrando que el 100% de los pacientes presentaban algún grado de desarrollo puberal; independientemente del tipo de disfunción tiroidea asociada al bocio.²⁰

V. CONCLUSIONES

La prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con DM1 varía de acuerdo a la población en estudio. En nuestros pacientes se encontró una frecuencia del 14%, considerándose significativa y dentro de la prevalencia reportada en la literatura a nivel mundial. A pesar de que los diversos estudios recomiendan la determinación de anticuerpos antitiroideos en pacientes con DM1 como predictivos de enfermedad tiroidea asociada, el valor de las pruebas de función tiroidea de acuerdo con lo observado en nuestro trabajo es muy alto, ya que no existió diferencia en la detección de pacientes con disfunción tiroidea entre ambos métodos.

Es importante enfatizar que las recomendaciones internacionales sugieren realizar perfil tiroideo anualmente en todos los pacientes con diabetes mellitus autoinmune como herramienta indispensable, debido a que es el método más sensible para detectar enfermedad tiroidea asociada, no así la determinación de anticuerpos antitiroideos que pueden permanecer positivos sin desarrollar datos de disfunción tiroidea.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ **Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC.** Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009; 10: 3–12.
- ² **American Diabetes Association.** Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012; 35 Supl: 11-63.
- ³ **Thunander M, Petersson C, Jonzon K, Fornander J, Ossiansson B, Torn C, et al.** Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res Clin Pr* 2008; 82: 247–55.
- ⁴ **Vandewalle CL, Coeckelberghs MI, De L, Du ICM, Schuit FC, Pipeleers DG, et al.** Epidemiology, clinical aspects and biology of IDDM patients under age 40 years. Comparison of data from Antwerp with complete ascertainment with data from Belgium with 40% ascertainment. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care* 1997; 20: 1556–61.
- ⁵ **Green A, Brutti G, Patterson CC, Dahlquist G, Vsoltesz G, Schober E, et al.** Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355: 873–76.
- ⁶ **Levy-Marchal C, Patterson C, Green A.** Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The Eurodiab Ace Study Group. *Diabetologia* 1995; 38: 823–30.
- ⁷ **Weets I, Kaufman L, Van Der AB, Crenier L, Rooman RP, De Block C, et al.** Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in Belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-Dq2/Dq8- negative males, which explains the male to female excess in incidence. *Diabetologia* 2004; 47: 614–21.
- ⁸ **DIAMOND Project Group.** Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006; 23: 857–66.
- ⁹ **Harjutsalo V, Sjoberg L, Tuomilehto J.** Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008; 371: 1777–82.
- ¹⁰ **International Diabetes Federation.** *Diabetes Atlas*. 2^a ed. Belgium. Ref Type: Serial (Book, Monograph) 2003.
- ¹¹ **Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G.** Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989 – 2003 and predicted new cases 2005-20: A multicenter prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027–33.
- ¹² **Asenjo S, Muzzo S, Pérez MV, Ugarte F, Willshaw ME.** Consenso en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo 1 del niño y del adolescente. *Rev Chil Pediatr.* 2007; 78: 534- 41.
- ¹³ **Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.** Incidencia de los casos nuevos en enfermedades por grupo de edad. Registro Semanal de casos probables. Estado Unidos Mexicanos. 2010
- ¹⁴ **Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.** Casos probables de diabetes mellitus insulino dependiente por grupos de edad. Casos registrados en el sistema de notificación semanal. Estado Unidos Mexicanos. 2010
- ¹⁵ **Gepts W.** Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 1965; 14: 619–33.
- ¹⁶ **Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, et al.** Genome-wide association study and meta- analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2009; 41: 703- 7.

- ¹⁷ **Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al.** HLA DR-DG haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* 2008; 57: 1084–1092.
- ¹⁸ **Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, Cordell HJ, Todd JA, Gale EA, et al.** Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: A population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocr Metab* 2004; 89: 4037–43.
- ¹⁹ **Licea ME.** Autoinmunidad y diabetes mellitus [editorial]. *Rev Cubana Endocrinol* 1999; 10: 83-4.
- ²⁰ **Rivero H, Dorantes LM, García L, Coyote N, Martínez C, Palafox H, et al.** Frecuencia de enfermedad tiroidea autoinmune en niños con diabetes mellitus tipo 1. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001; 58: 627- 34.
- ²¹ **Fava A, Oliverio R, Giuliano S, Parlato G, Michniewicz, Indrieri A, et al.** Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid* 2009; 19: 361-67.
- ²² **Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Fotinou A, Kanariou M, Karayianni C, et al.** Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Upsala J Med Sci.* 2009; 114: 214-20.
- ²³ **Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F.** Thyroid Autoimmunity in subjects with type 1 Diabetes Mellitus: An Analysis of Prevalence within a defined geographical area in Sicily, Italy. *JCMD* 2011; 000: 1-4
- ²⁴ **Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Hoier- Madsen M, Jacobsen BB, Hegedüs L.** Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin- dependent Diabetes Mellitus. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 512-18.
- ²⁵ **Meconi F, Osman R, Monti MC, Greenberg DA, Concepcion ES, Tomer Y** Shared molecular amino acid signature in the HLA- DR peptide binding pocket predisposes to both autoimmune diabetes and thyroiditis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 16899-903.
- ²⁶ **González GC, Capel I, Rodríguez J, Mauricio D, De Leiva A, Pérez A.** Thyroid Autoimmunity at Onset of Type 1 Diabetes as a Predictor of Thyroid Dysfunction. *Diabetes Care* 2007; 30: 1611-12.
- ²⁷ **Radaideh AR, El- Khateeb M, Batieha AM, Nasser AS, Ajlouni KM.** Thyroid function and thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2003; 24: 352-55.
- ²⁸ **Maahs DM, West N, Lawrence JM, Mayer – Davis J.** Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39: 481-97.
- ²⁹ **Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters – Kieslich A, Grabert M, et al.** Thyroid Autoimmunity in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:1346-50.
- ³⁰ **McKenna M, Herkowitz R, Wolfsdorf JI.** Screening for Thyroid Disease in Children With IDDM. *Diabetes Care* 1990; 13:801-03.
- ³¹ **Holl RW, Böhm B, Loos U, Grabert M, Heinze E, et al.** Thyroid Autoimmunity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes mellitus. *Horm Res* 1999; 52:113-18.