



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI
DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ

**“PREVALENCIA DE AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1”**

PRESENTA:

DR. MARLON OCTAVIO BOLAÑOS MOLINA

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:
ENDOCRINOLOGÍA**

ASESORES DE TESIS:

DR. MARIO ANTONIO MOLINA AYALA

DR. BALDOMERO GONZALEZ VIRLA

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA





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.

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2013

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

“PREVALENCIA DE AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1”

ALUMNO:

DR. MARLON OCTAVIO BOLAÑOS MOLINA

Residente del cuarto año de Endocrinología
Hospital de Especialidades CMN SXXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

ASESORES:

DR. MARIO ANTONIO MOLINA AYALA

Médico Adscrito al servicio de Endocrinología.
Hospital de Especialidades CMN SXXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA

Médico Adscrito al servicio de Endocrinología.
Subespecialidad en Biología de la Reproducción
Maestro y Doctor en Ciencias Médicas.
Hospital de Especialidades CMN SXXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

Médico Adscrito al servicio de Endocrinología.
Subespecialidad en Biología de la Reproducción
Maestro en Ciencias Médicas.
Hospital de Especialidades CMN SXXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD
Delegación: 3 Suroeste. Unidad de adscripción: HE UMAE CMN SXXI

Asesor: Mario Antonio Molina Ayala

Matrícula: 8094993

Autor: Apellido Paterno: Bolaños

Materno: Molina

Nombres: Marlon Octavio

Matrícula: Extranjero

Especialidad: Endocrinología

Graduación: 28/02/2013

No. de registro: R-2013-3601-37

RESUMEN

Introducción: Un 15 a 30% de los sujetos con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tienen enfermedad tiroidea autoinmune (ETA), 4-9% enfermedad celiaca (EC) y el 0,5% tienen de enfermedad de Addison (EA). Estas enfermedades están asociadas con autoanticuerpos órganos específicos: peroxidasa tiroidea (TPO) y tiroglobulina (TG) en ETA, autoanticuerpos antiendomisial (EMA) y transglutaminasa (TTG) para EC y autoanticuerpos 21-hidroxilasa (21-OH) para EA. El uso de estos autoanticuerpos órgano específico puede ser detectado antes del desarrollo de la enfermedad clínica. La detección temprana tiene el potencial para prevenir la morbilidad significativa relacionada con la enfermedad no reconocida.

Objetivo: En nuestro país se cuenta con escasa información acerca de la DM1 y enfermedad tiroidea concomitante. Es necesario identificar las características basales clínicas y bioquímicas de la población con DM1 en seguimiento por la Clínica de DM1 del servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, investigar la prevalencia de enfermedad tiroidea en este grupo de pacientes y relacionarla con la presencia de autoanticuerpos tiroideos en estos pacientes.

Metodología: Observacional, transversal, comparativo. Se diseñó una hoja de registro para pacientes con DM1 (véase Anexo 4 y 5) donde se incluye la ficha de identificación, antecedentes heredo familiares, antecedentes personales no patológicos como dieta, ejercicio y toxicomanías; antecedentes personales patológicos donde se incluye la edad y forma de diagnóstico, el tiempo de evolución, la presencia de Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), Dislipidemias, la presencia de sobrepeso/Obesidad, enfermedades tiroideas y esteatosis hepática, registrando su tiempo de evolución y tratamiento, así como la presencia de complicaciones microvasculares. Además, esta hoja registra el peso, talla, cintura, IMC, tensión arterial y parámetros bioquímicos como concentración sérica de glucosa, TAG (Triglicéridos), CT (colesterol total), CHDL (colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad), LDL (colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad), ácido úrico y creatinina; niveles de Hemoglobina glucosilada (HbA1c), la concentración de TSH (Hormona estimulante de la tiroides), T4L (Tiroxina) según sea el caso, determinaciones de anticuerpos anti TPO (anticuerpos anti peroxidasa), anticuerpo anti Tg (Anticuerpos anti Tiroglobulina) y depuración de creatinina y proteínas en orina de 24 h.

En una entrevista inicial, se registrará al paciente a través de este instrumento y se ingresará a la base de datos correspondiente. En caso de identificarse algún estudio de laboratorio faltante, se solicitará en la siguiente consulta, de tal forma que los datos corresponderán a un promedio de los últimos seis meses o en caso de encontrarse con una diferencia significativa entre ambos, corresponderá al último estudio registrado.

Posteriormente, se analizarán los datos con el fin de identificar el número de pacientes presencia de autoinmunidad tiroidea en este grupo de pacientes.

Análisis estadístico: Para el análisis de los datos se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó comparación de frecuencias y porcentajes utilizando prueba de Ji2. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks para establecer normalidad. La comparación de las variables cuantitativas se realizó con la prueba de U de Mann-Whitney y la prueba T de acuerdo a la distribución de las variables. Se calculó la sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud positivas y

negativas a través de la elaboración de curvas de ROC. Para establecer el nivel de significancia se estableció un valor de $p < 0.05$. Se utilizó paquete estadístico STATA 11.0.

DRA. DIANA G. MÉNEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

ASESORES:

DR. MOISÉS MERCADO ATRI
MÉDICO INTERNISTA Y ENDOCRINÓLOGO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA EXPERIMENTAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

DR. MARIO ANTONIO MOLINA AYALA
Médico Adscrito al servicio de Endocrinología.
Hospital de Especialidades CMN SXXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA
Médico Adscrito al servicio de Endocrinología.
Subespecialidad en Biología de la Reproducción
Maestro y Doctor en Ciencias Médicas.
Hospital de Especialidades CMN SXXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
Médico Adscrito al servicio de Endocrinología.
Subespecialidad en Biología de la Reproducción

Maestro en Ciencias Médicas.
Hospital de Especialidades CMN SXXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

Datos del Autor	
Apellido Paterno:	Bolaños
Apellido Materno:	Molina
Nombre:	Marlon Octavio
Teléfono:	044 55 3876344
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Facultad de Medicina
Especialidad:	Endocrinología
Datos del Tutor	
Apellido paterno:	Molina
Apellido materno:	Ayala
Nombre:	Mario Antonio
Datos de la Tesis	
Título:	“PREVALENCIA DE AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1”
No. de páginas:	36 p.
Año:	2012

AGRADECIMIENTO

Agradezco este triunfo a Dios, mi primer y gran maestro, le doy gracias a El por haberme llenado de valor, fuerzas y por haber alimentado mi espíritu.

A mi madre, fuente de inspiración en todo momento y quien con sus consejos y apoyo ha sido indispensable en la culminación de mis sueños.

A la memoria de mi padre, cuyo ejemplo y dirección hizo realidad mi anhelo de culminar esta subespecialidad. Sé que de donde este, estará orgulloso de verme alcanzar esta meta y de todas las otra que una vez soñó, pues estoy seguro se las haré realidad.

A mi hija, te dedico en especial este gran logro, pues eres y serás mi fuente de energía para alcanzar todas mis metas

A mis maestros y demás familiares por su apoyo y fe en mí.

Dr. Marlon Octavio Bolaños Molina

Índice

	Páginas
I. RESUMEN	8
II. ANTECEDENTES	10
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
IV. JUSTIFICACIÓN	16
V. OBJETIVOS	17
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	18
VII. RESULTADOS	22
VIII. DISCUSIÓN	25
IX. RERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
X. ANEXOS	31

I. RESUMEN

Introducción: Un 15 a 30% de los sujetos con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tienen enfermedad tiroidea autoinmune (ETA), 4-9% enfermedad celiaca (EC) y el 0,5% tienen enfermedad de Addison (EA). Estas enfermedades están asociadas con autoanticuerpos orgánicos específicos: peroxidasa tiroidea (TPO) y tiroglobulina (TG) en ETA, autoanticuerpos antiendomisial (EMA) y transglutaminasa (TTG) para EC y autoanticuerpos 21-hidroxilasa (21-OH) para EA. El uso de estos autoanticuerpos orgánico específico puede ser detectado antes del desarrollo de la enfermedad clínica. La detección temprana tiene el potencial para prevenir la morbilidad significativa relacionada con la enfermedad no reconocida.

Objetivo: En nuestro país se cuenta con escasa información acerca de la DM1 y enfermedad tiroidea concomitante. Es necesario identificar las características basales clínicas y bioquímicas de la población con DM1 en seguimiento por la Clínica de DM1 del servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, investigar la prevalencia de enfermedad tiroidea en este grupo de pacientes y relacionarla con la presencia de autoanticuerpos tiroideos en estos pacientes.

Metodología: Observacional, transversal, comparativo. Se diseñó una hoja de registro para pacientes con DM1 (véase Anexo 4 y 5) donde se incluye la ficha de identificación, antecedentes heredo familiares, antecedentes personales no patológicos como dieta, ejercicio y toxicomanías; antecedentes personales patológicos donde se incluye la edad y forma de diagnóstico, el tiempo de evolución, la presencia de Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), Dislipidemias, la presencia de sobrepeso/Obesidad, enfermedades tiroideas y esteatosis hepática, registrando su tiempo de evolución y tratamiento, así como la presencia de complicaciones microvasculares.

Además, esta hoja registra el peso, talla, cintura, IMC, tensión arterial y parámetros bioquímicos como concentración sérica de glucosa, TAG (Triglicéridos), CT (colesterol total), CHDL (colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad), CLDL (colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad), ácido úrico y creatinina; niveles de Hemoglobina glucosilada (HbA1c), la concentración de TSH (Hormona estimulante de la tiroides), T4L (Tiroxina) según sea el caso, determinaciones de anticuerpos anti TPO (anticuerpos anti peroxidasa), anticuerpo anti Tg (Anticuerpos anti Tiroglobulina) y depuración de creatinina y proteínas en orina de 24 h.

En una entrevista inicial, se registrará al paciente a través de este instrumento y se ingresará a la base de datos correspondiente. En caso de identificarse algún estudio de

laboratorio faltante, se solicitará en la siguiente consulta, de tal forma que los datos corresponderán a un promedio de los últimos seis meses o en caso de encontrarse con una diferencia significativa entre ambos, corresponderá al último estudio registrado. Posteriormente, se analizarán los datos con el fin de identificar el número de pacientes presencia de autoinmunidad tiroidea en este grupo de pacientes.

Análisis estadístico: Para el análisis de los datos se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó comparación de frecuencias y porcentajes utilizando prueba de Ji2. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks para establecer normalidad. La comparación de las variables cuantitativas se realizó con la prueba de U de Mann-Whitney y la prueba T de acuerdo a la distribución de las variables. Se calculó la sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud positivas y negativas a través de la elaboración de curvas de ROC. Para establecer el nivel de significancia se estableció un valor de $p < 0.05$. Se utilizó paquete estadístico STATA 11.0.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 140 pacientes de la clínica de Diabetes Mellitus tipo 1 del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de los cuales 35 fueron analizados. De los 35 pacientes incluidos en el estudio, 27 (92.28%) pacientes corresponden al género femenino, con edad de 36 ± 12.25 años y un IMC de 24.5 kg/m^2

La mediana de HbA1c fue de 8.5% (RI 7.4-9.4). Se encontraron concentraciones de colesterol total con una media de $198.2 \pm 50.9 \text{ mg/dL}$, concentraciones de colesterol HDL y de LDL de 54.14 ± 14.79 y $109 \pm 35 \text{ mg/dL}$, respectivamente. Del total de 35 pacientes, 43% presentaron anticuerpos anti TPO positivos y 17% anticuerpos anti Tg. El 26% de los pacientes tenían antecedente personales de hipotiroidismo, de los cuales 89% presentaron Anticuerpos Anti TPO positivos ($p=0.001$) y 44% presentaron anticuerpos anti Tg positivos ($p=0.012$), ambas estadísticamente significativas.

Se estratificaron a los pacientes en dos grupos de acuerdo a las concentraciones en suero de TSH con un valor de corte de mayor ó menor de $3.5 \mu\text{UI/ml}$. Con estos grupos se realizaron curvas de ROC para obtener la sensibilidad y especificidad de las concentraciones de antiTg y antiTPO que se asociaron con una mayor concentración de TSH.

La concentración de antiTg de 8.97 UI/ml mostró una sensibilidad del 60% y una especificidad de 75%, con un AUC 0.70 (IC, 0.45-0.94). Las razones de verosimilitud positiva y negativa fueron 2.4 y 0.53, respectivamente.

La concentración de antiTPO de 5.46 UI/ml mostro una sensibilidad del 73% y una especificidad de 75% con un AUC 0.70 IC (0.44-0.95) y un likelihood ratio positivo (LK+) 2.93 y likelihood ratio negativo (LK-) 0.35.

II. ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) surge a través de un complejo de factores inmunológicos, genéticos y ambientales, resultando de la destrucción autoinmune de las células β productoras de insulina. La diabetes mellitus tipo 1 se caracteriza por la aparición de insulinitis y la presencia de autoanticuerpos contra las células- β -célula del páncreas.¹ Hasta en un tercio de los pacientes el ataque autoinmune no se limita a las células β , sino que se expande a la aparición de un síndrome poliglandular autoinmune.²⁻³ De los sujetos con diabetes tipo 1, 15 a 30% tienen enfermedad autoinmune de la tiroides (tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves), 5 a 10% son diagnosticados con gastritis autoinmune (GA) y / o anemia perniciosa (AP), 4 a 9% presentan enfermedad celíaca (EC), 0,5% tiene la enfermedad de Addison (EA) y 2 a 10% presentan vitíligo (tabla 1).²⁻³

<i>Prevalencia de autoanticuerpos y enfermedad autoinmune de órganos específicos.</i>					
<i>Enfermedad o autoanticuerpos</i>	<i>Población general</i>	<i>Diabetes mellitus tipo 1</i>	<i>Enfermedad Celíaca</i>	<i>Addison's</i>	<i>Hipotiroidismo</i>
<i>Diabetes mellitus tipo 1</i>	2-3%	XXX		12-14%	4%
<i>Anticuerpos anti islotes</i>	1-3%	85-90%			
<i>Celiaca</i>	0.5%	1-8%	XXX	5%	4%
<i>Anticuerpo anti Transglutámico</i>	0.1-1%	8-12%	99%		
<i>Addison's</i>	0.005%	0.5%		XXX	
<i>Anticuerpos anti 21-hidroxilasa</i>	0.06%	0.7-1%		83-90%	
<i>Hipotiroidismo</i>	5-9%	30%	3-12%	14-21%	XXX
<i>Anticuerpo anti TPO</i>	2-10% adultos 1-4% niños	15-30% adultos 5-10% niños	18%	23-40%	47-83%
<i>Greves</i>	0.1-2%	6-10%		10-20%	
<i>Ancuerpo anti receptos de TSH</i>	¿	¿			
<i>Anemia perniciosa / Gastritis autoinmune</i>	2% de las gastritis autoinmune 0.15-1% de los anticuerpos anti células parietales	5-15% de las gastritis autoinmune 2-4% de los anticuerpos anti células parietales			

DIABETES MELLITUS TIPO 1

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune mediada por célula T que se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles y que resulta de las células-β productoras de insulina.^{1,4} Varias líneas de evidencia apoyan la naturaleza autoinmune del proceso destructivo de la célula-β:

- La infiltración de los islotes pancreáticos por linfocitos y macrófagos (insulinitis)⁴
- La presencia de autoanticuerpos contra antígenos de las células de los islotes (ICA) fosfatasa de tirosina IA-2 (IA2A), ácido glutámico descarboxilasa-65 (GADA), anticuerpos anti insulina (IAA), y transportador de zinc ZnT8 transportador (SLC30A8)¹
- La diabetes mellitus tipo 1 ocurre preferencialmente en personas que llevan a combinaciones alélicas específicas en respuesta inmune al loci dentro del complejo gen HLA complejo
- Incrementa la prevalencia de trastornos autoinmunes órganos específicos en DM1.²
- La enfermedad puede ser transferida por el bazo o las células de la médula ósea.⁷

Uno o más autoanticuerpos contra las células-β están presentes en aproximadamente el 90% de los con reciente diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.³ Ellos parecen desarrollarse secuencialmente. Los anticuerpos anti insulina son a menudo se expresan por primera vez, sobre todo en niños menores.⁸⁻¹⁰

La positividad de los GADA son sugestivos de una propensión a la autoinmunidad general, mientras la positividad de los IA2A puede ser un marcador más específico de destrucción de la células-β.^{11,12}

Los autoanticuerpos de las células- β también representan importantes marcadores preclínicos de la enfermedad, ya que puede estar presentes durante años antes del diagnóstico de diabetes.^{10,13} El riesgo de diabetes de un familiar de primer grado depende del número y tipo de anticuerpos que están presentes. Los familiares que expresan IAA, GADA y IA2A tienen un riesgo del 75% de desarrollar DM1 en los próximos cinco años, en comparación con un riesgo de 10 al 25% en los que expresan solamente uno de los anticuerpos. Los datos provenientes de los registro de belgas de diabetes muestran un riesgo de 34% a cinco años de desarrollar DM1 en los sujetos con anticuerpos positivos ≥ 3 . La progresión a diabetes fue de 12% a cinco años entre hermanos con IAA positivos, 20% para ICA, 19% para GADA y 59% de IA-2A. IA-2A se detectaron en el 1,7% de todos los hermanos y en 56% de los sujetos prediabéticos en primer muestreo.¹⁴

Entre los genes asociados con DM1, el gen del complejo HLA en el cromosoma 6p21 es el factor genético de mayor asociación.¹⁵ El gen DM2 ubicado en el cromosoma 11p15 del gen de la insulina también confiere susceptibilidad a T1DM.^{16,17} Se estima que la DM1 y DM2 contribuyen en alrededor 40 a 50% y 10%, respectivamente de los familiares con diabetes Tipo 1.¹⁸ Múltiples genes adicionales también contribuyen susceptibilidad a la diabetes, uno de ellos es el de la DM12 encontrado en el cromosoma 2q33, conteniendo dos genes candidatos de la enfermedad: CTLA-4 (linfocitos T citotóxicos asociado a proteína 4) y CD28 que codifica para receptores de células T implicados en el control de la proliferación de células T.¹⁹ Otros genes importantes incluyen el gen relacionado con el MHC I.

El noventa por ciento los pacientes caucásicos con DM1 expresan HLA DR3 y/o alelo DR4. Estos alelos HLA están expresada en el 40% de la población blanca general.^{15,20} La expresión de HLA DR2 está disminuida en personas con diabetes. Ciertas combinaciones de alelos HLA se encuentran con una frecuencia mayor de lo esperado y por lo tanto no son distribuida aleatoriamente dentro de la población general. Este fenómeno se denomina desequilibrio de ligamiento. Particularmente, HLA DQA1 * 0301-DQB1 * 0302 (vinculación en el desequilibrio con DR4) y DQA1 * 0501-B1 * 0201 (en desequilibrio de

ligamiento con DR3) haplotipos que confieren un alto riesgo diabetogénico.²¹⁻²³ El riesgo absoluto de un niño con genotipo DR3/DR4 de desarrollar DM1 a la población general es similar a un familiar de un paciente en primer grado de un DM1 (1 en 20). Los alelos DQB1 * 0602 y DQA1 * 0102 están asociados con protección dominante.

El modelo de Eisenbarth de DM1 lo describe como una enfermedad crónica autoinmune que comienza con los factores ambientales desencadenantes en personas genéticamente susceptibles, progresando a la autoinmunidad con aparición de anticuerpos contra las células- β , posteriormente hacia desregulación metabólica con pérdida de la primera fase de la respuesta de la insulina (FPIR), la HbA1c cada vez mayor, así como la glucemia en ayunas (IFG) o con problemas de tolerancia a la glucosa (IGT) y resultando finalmente en franca diabetes y la pérdida de C-peptide.

La primera fase de respuesta de la insulina (FPIR) medida por la prueba de tolerancia a la glucosa IV, es la suma de los niveles de insulina en los minutos primero y tercero después de la administración de una carga de glucosa iv. Muchos sujetos con DM1 tenían un FPIR baja antes de la diagnóstico de la diabetes y esto puede persistir durante años antes de que aparezca la enfermedad clínica.^{24,25} Estos datos sugieren que los sujetos pasan por una fase de disminución de la masa de células β . La hora exacta de la disminución de masa de células β al momento del diagnóstico no está bien definida.

ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

Enfermedades autoinmunes tiroidea (ET) incluyen la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves. La tiroiditis de Hashimoto primero se describió en 1912,²⁶ es la enfermedad autoinmune más prevalente asociada con la DM1.²⁶ Se define por la presencia de anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (TPO) o anticuerpos anti tiroglobulina, concentraciones elevadas de TSH y en ausencia de medicaciones.²⁷ Aunque muchos pacientes con tiroiditis de Hashimoto son hipotiroideos, hay un subgrupo que presentan

autoanticuerpos tiroideos positivos en presencia de eutiroidismo; pudiendo tomar años para que desarrollen la enfermedad tiroidea.

En 20-años de seguimiento del estudio de cohorte de Whickham demuestra que los anticuerpos anti TPO son predictivos de insuficiencia tiroidea con una incidencia anual del 4,3% en los sujetos con un nivel de TSH inicial elevada ($> 5,0$ uU / ml). La TSH es también predictivo de insuficiencia tiroidea, pues con un valor de TSH de 5 mU / ml la probabilidad de hipotiroidismo es de 0,5% por año y con una TSH inicial superior o anticuerpo anti tiroideos altos predicen mayores tasas de progresión.²⁸ Los anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (TPO) están presentes en 15 a 30% de los adultos y en el 5 a 22% de los niños con DM1, en comparación con el 2 al 10% y 1% a 4, respectivamente de los controles pareados.^{2,29-31} La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con DM1 se estima en un 13 a 20%, en comparación^{2,29} en comparación con el 3 a 6% en una población no diabética, con una mayor predisposición en pacientes femeninas.²⁸

Hasta un 50% de los pacientes con anticuerpos anti TPO positivos progresa a enfermedad autoinmune tiroidea. Por el contrario el 2,3% de los niños con ET tienen anticuerpos de células de los islotes en comparación con el 0% de los controles. El análisis transversal ha demostrado que el hipotiroidismo esta presente en 4 a 18% de los sujetos con DM1.³¹⁻³³ En un seguimiento a largo plazo sugiere que el 30% de los pacientes con DM1 desarrollarán ET.³⁴ En sujetos con DM1 GADA positivo, en contraste con los pacientes IA2A positivos, son más propensos a tener anticuerpos anti TPO positivo.⁶⁰ Otros factores, tales como edad, duración de la diabetes y el género (preponderancia femenina) influyen en la relación entre la DM1 y ET. Los haplotipos de riesgo para la tiroiditis de Hashimoto son el HLA DQA1 * 0301 (vinculado a DR4), DQB1 * 0301 (vinculado a DR5) y DQB1 * 0201 (vinculado a DR3).^{10,65} El haplotipo HLA DR3-DQB1 * 0201 contribuye a la susceptibilidad genética a DM1, síndrome poliglandular autoinmune y ET.

Un bocio simétrico, sin dolor suele ser la primera manifestación en la tiroiditis de Hashimoto, hasta el 10% de los pacientes presentan glándulas tiroides atróficas. El tratamiento del hipotiroidismo es importante debido a que la disminución en el metabolismo basal puede causar aumento de peso, hiperlipidemia, aterosclerosis enfermedades cardiacas, el bocio trastornos del crecimiento y puede afectar el control de la diabetes. Aún más, la presencia de autoanticuerpos puede asociarse con una mayor probabilidad de abortos espontáneo, incluso en ausencia de enfermedad manifiesta.

El tratamiento del hipotiroidismo de Hashimoto consiste en la sustitución con levotiroxina sódica. El objetivo de la sustitución consiste en normalizar los valores de TSH²⁷ Las recomendaciones actuales de la Asociación Americana de la Diabetes son evaluar a los pacientes DM1 para hipotiroidismo, utilizando TSH después de la estabilización en el inicio de la diabetes, o en caso de datos sugestivos de hipotiroidismo o hipertiroidismo y cada uno o dos años durante el seguimiento.⁴⁰ ya que los pacientes que presentan anticuerpos anti TPO positivos tienen un riesgo 18 veces mayor de desarrollar enfermedad de la tiroides en comparación con los pacientes que son anticuerpos anti TPO negativo. Nosotros y otros sugieren en DM1 utilizar anticuerpos anti TPO, TSH y T4 al inicio de la DM1 y anualmente a partir de entonces.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta general

- ¿Cuál es la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en los pacientes con DM1?

Preguntas específicas

- ¿Cuáles son las características bioquímicas de los pacientes con DM1 y enfermedad tiroidea en seguimiento por nuestro servicio?

- ¿Cuál es la prevalencia de anticuerpos anti peroxidasa tiroidea en los pacientes con DM1?
- ¿Cuál es la prevalencia de anticuerpos antitiroglobulina en los pacientes con DM

IV. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

En nuestro país se cuenta con escasa información acerca de la DM1 y enfermedad tiroidea concomitante. El único estudio existente fue publicado en Boletín médico del Hospital Infantil de México, Vol.58 no.9 (sept. 2001). P 627-634. En este estudio se evaluó “frecuencia de enfermedad tiroidea autoinmune en niños con diabetes tipo 1”

Se estudiaron 108 pacientes, 41 correspondieron al género masculino y 67 al femenino. Se encontraron 13.9% de pacientes con bocio, 18.3% con disfunción tiroidea y 6.4% con ACM positivos. Predominó el bocio eutiroideo con 53.3%, seguido de bocio hipotiroideo en 33.3%. El hipotiroidismo se encontró posterior al inicio de la diabetes mellitus tipo 1 (2.76 ± 0.9 años) y el hipertiroidismo fue prácticamente concomitante (0.42 ± 0.5). Se encontró un valor predictivo positivo de 71% y un valor predictivo negativo de 86% para disfunción tiroidea con ACM, considerándose éstos como un factor de riesgo y no como un factor determinante. Concluyendo que existía una frecuencia elevada de pacientes diabéticos tipo 1 con bocio y disfunción tiroidea. Se recomienda la realización de perfiles tiroideos anuales en estos pacientes.

Por lo que se requiere identificar las características basales clínicas y bioquímicas de la población con DM1 en seguimiento por nuestro servicio y a través de la agrupación de estas enfermedades, investigar la prevalencia de enfermedad tiroidea en este grupo de pacientes.

V. OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar la prevalencia de la enfermedad tiroidea autoinmune.

Objetivos específicos

- Identificar las características basales de la población de pacientes con DM1 en seguimiento en la consulta externa por el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Comparar los parámetros bioquímicos en la población con DM1 con y enfermedad tiroidea autoinmune

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

- Observacional, transversal, comparativo

Población de estudio

Pacientes con DM1 en seguimiento por el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de variable	Fuente de información
Edad	Categórica Cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona	Edad consignada en el expediente	Escalar	Interrogatorio
Sexo	Cualitativa	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Sexo consignado en el expediente	Nominal	Interrogatorio
Tabaquismo	Categórica Cualitativa	Hábito de fumar cigarrillos	Antecedente personal de hábito tabáquico activo o inactivo	Nominal	Interrogatorio
Hipertensión arterial	Continua Categórica cuantitativa	≥ 140 mmHg en la presión sistólica y/o una elevación $>$ de 90 mmHg en la Diastólica	Hipertensión arterial presente o ausente	Nominal	Toma de TA con esfigmomanómetro en consulta
Hipercolesterolemia	Categórica Cualitativa	Nivel de colesterol total $>$ 150 mg/dL	Hipercolesterolemia presente o ausente	Nominal	Interrogatorio Expediente clínico
Hipertrigliceridemia	Categórica Cualitativa	Nivel de triglicéridos $>$ 150 mg/dL	Hipertrigliceridemia presente o ausente	Nominal	Interrogatorio Expediente clínico
Hipoalfalipo-Proteinemia	Categórica Cualitativa	Nivel de C-HDL $<$ 50 mg/dL en mujeres y $<$ 40 mg/dL en hombres	Hipoalfalipoproteinemia presente o ausente	Nominal	Interrogatorio Expediente clínico

Índice de masa corporal	Continua Cuantitativa	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	Relación del peso en Kg con el cuadrado de talla en metros	Escalar	Fórmula de Quetelet
Glucemia en ayuno	Continua Cuantitativa	Concentración de glucosa en suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea.	Escalar	Examen paraclínico
Triglicéridos séricos	Continua Cuantitativa	Concentración de triglicéridos en suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea.	Escalar	Examen paraclínico
Colesterol sérico	Continua Cuantitativa	Concentración de colesterol en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea.	Escalar	Examen paraclínico
Colesterol HDL	Continua Cuantitativa	Concentración de colesterol HDL en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea.	Escalar	Examen paraclínico
Colesterol HDL	Continua Cuantitativa	Concentración de colesterol LDL en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea.	Escalar	Examen paraclínico
Hemoglobina glucosilada	Continua Cuantitativa	Concentración de hemoglobina glucosilada en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea.	Escalar	Examen paraclínico
TSH	Continua Cuantitativa	Concentraciones de TSH en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea	Escalar	Examen paraclínico
T4 Libre	Continua Cuantitativa	Concentraciones de T4L en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea	Escalar	Examen paraclínico
Anticuerpo Anti- TPO	Continua Cuantitativa	Concentraciones de Anti TPO en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea	Escalar	Examen paraclínico
Anticuerpo Anti Tg	Continua Cuantitativa	Concentraciones de Anti Tg en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea	Escalar	Examen paraclínico

CRITERIOS DEL ESTUDIO.

- a) **Criterios de inclusión:** Pacientes con diagnóstico de DM1, de ambos sexos, con edad mayor de 16 años y con seguimiento regular en la consulta externa de Endocrinología de nuestro hospital en los últimos 5 años.

- b) **Criterios de exclusión:** pacientes con diagnóstico de Long Autoimmune Diabetes in the Adult (LADA), síndrome poliglandular, Maturity Onset Diabetes in the Young (MODY) u otras formas de diabetes Mellitus.

- c) **Criterios de eliminación:** pacientes que durante el transcurso del proyecto hayan fallecido, no acudan a seguimiento o en quienes sea imposible completar la información necesaria.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Se diseñó una hoja de registro para pacientes con DM1 (véase Anexo 4 y 5) donde se incluye la ficha de identificación, antecedentes heredo familiares, antecedentes personales no patológicos como dieta, ejercicio y toxicomanías; antecedentes personales patológicos donde se incluye la edad y forma de diagnóstico, el tiempo de evolución, la presencia de Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), Dislipidemias, la presencia de sobrepeso/Obesidad, enfermedades tiroideas y esteatosis hepática, registrando su tiempo de evolución y tratamiento, así como la presencia de complicaciones microvasculares. Además, esta hoja registra el peso, talla, cintura, IMC, tensión arterial y parámetros bioquímicos como concentración sérica de glucosa, TAG (Triglicéridos), CT (colesterol total), CHDL (colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad), LDL (colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad), ácido úrico y creatinina; niveles de Hemoglobina glucosilada (HbA1c), la concentración de TSH (Hormona estimulante de la tiroides), T4L (Tiroxina) según sea el caso, determinaciones de anticuerpos anti TPO (anticuerpos anti peroxidasa), anticuerpo anti Tg (Anticuerpos anti Tiroglobulina) y depuración de creatinina y proteínas en orina de 24 h.

En una entrevista inicial, se registrará al paciente a través de este instrumento y se ingresará a la base de datos correspondiente. En caso de identificarse algún estudio de laboratorio faltante, se solicitará en la siguiente consulta, de tal forma que los datos corresponderán a un promedio de los últimos seis meses o en caso de encontrarse con una diferencia significativa entre ambos, corresponderá al último estudio registrado.

Posteriormente, se analizarán los datos con el fin de identificar el número de pacientes presencia de autoinmunidad tiroidea en este grupo de pacientes.

RECURSOS DEL ESTUDIO.

a) Humanos:

- 1) Residente del Servicio de Endocrinología.
- 2) Médico Adscrito al servicio de Endocrinología.
- 3) Químico de laboratorio

b) Materiales:

- 1) Computadora con paquetería Microsoft Office 2007 y software estadístico SPSS versión 17.
- 2) Hojas blancas.
- 3) Fotocopias.
- 4) Impresora.
- 5) Lápices, plumas.

c) Económicos.

- 1) Concedidos por el investigador.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Análisis estadístico: Para el análisis de los datos se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó comparación de frecuencias y porcentajes utilizando prueba de χ^2 . Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks para establecer normalidad. La comparación de las variables cuantitativas se realizó con la prueba de U de Mann-Whitney y la prueba T de acuerdo a la distribución de las variables. Se calculó la sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud positivas y negativas a través de la elaboración de curvas de ROC. Para establecer el nivel de significancia se estableció un valor de $p < 0.05$. Se utilizó paquete estadístico STATA 11.0.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Los pacientes incluidos en este estudio serán informados de las características y firmarán carta de consentimiento informado donde autoricen su inclusión dentro del mismo (anexo 5). El protocolo será presentado para su validación al Comité de Investigación correspondiente. Todo el proyecto siguió las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki.

VII. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 140 pacientes de la clínica de Diabetes Mellitus tipo 1 del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de los cuales 35 fueron analizados. De los 35 pacientes incluidos en el estudio, 27 (92.28%) pacientes corresponden al género femenino, con edad de 36 ± 12.25 años y un IMC de 24.5 kg/m^2

La mediana de HbA1c fue de 8.5% (RI 7.4-9.4). Se encontraron concentraciones de colesterol total con una media de $198.2 \pm 50.9 \text{ mg/dL}$, concentraciones de colesterol HDL y de LDL de 54.14 ± 14.79 y $109 \pm 35 \text{ mg/dL}$, respectivamente. Del total de 35 pacientes, 43% presentaron anticuerpos anti TPO positivos y 17% anticuerpos anti Tg. El 26% de los pacientes tenían antecedente personales de hipotiroidismo, de los cuales 89% presentaron Anticuerpos Anti TPO positivos ($p=0.001$) y 44% presentaron anticuerpos anti Tg positivos ($p=0.012$), ambas estadísticamente significativas.

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

CARACTERÍSTICAS	Valores
EDAD (años), media \pm DE	36.22 \pm 12.25
IMC(kg/m ²) mediana (RI)	24.5 (23-27.9)
GLUCOSA (mg/dl) mediana (RI)	162 (94-240)
Hb1Ac (%) mediana (RI)	8.5 (7.4-9.4)
CREATININA (mg/dl) mediana (RI)	0.81 (0.73- 1.17)
COLESTEROL TOTAL (mg/dl), media \pm DE	198.2 \pm 50.98
HDL (mg/dl,) media \pm DE	54.14 \pm 14.79
LDL (mg/dl), media \pm DE	109 \pm 35
TRIGLICERIDOS (mg/dl) mediana (RI)	126 (83-187)
T4 LIBRE (μ g/dl)mediana (RI)	1.27 (1-1.48)
TSH (μ UI/ml), mediana (RI)	3.62 (2-6.7)
Anticuerpos Anti – TPO (UI/ml), mediana (RI)	7.46 (1.8-272)
Anticuerpos Anti – Tg (UI/ml), mediana (RI)	9.34 (5-50.9)
ANTECEDENTE DEHIPOTIROIDISMO	26%

Se estratificaron a los pacientes en dos grupos de acuerdo a las concentraciones en suero de TSH con un valor de corte de mayor ó menor de 3.5 μ UI/L. Con estos grupos se realizaron curvas de ROC para obtener la sensibilidad y especificidad de las concentraciones de antiTg y antiTPO que se asociaron con una mayor concentración de TSH.

La concentración de antiTg de 8.97 UI/ml mostró una sensibilidad del 60% y una especificidad de 75%, con un AUC 0.70 (IC, 0.45-0.94). Las razones de verosimilitud positiva y negativa fueron 2.4 y 0.53, respectivamente. Gráfico 1.

La concentración de antiTPO de 5.46 UI/ml mostró una sensibilidad del 73% y una especificidad de 75% con un AUC 0.70 IC (0.44-0.95) y una razón de verosimilitud positiva de 2.93. Grafico 2

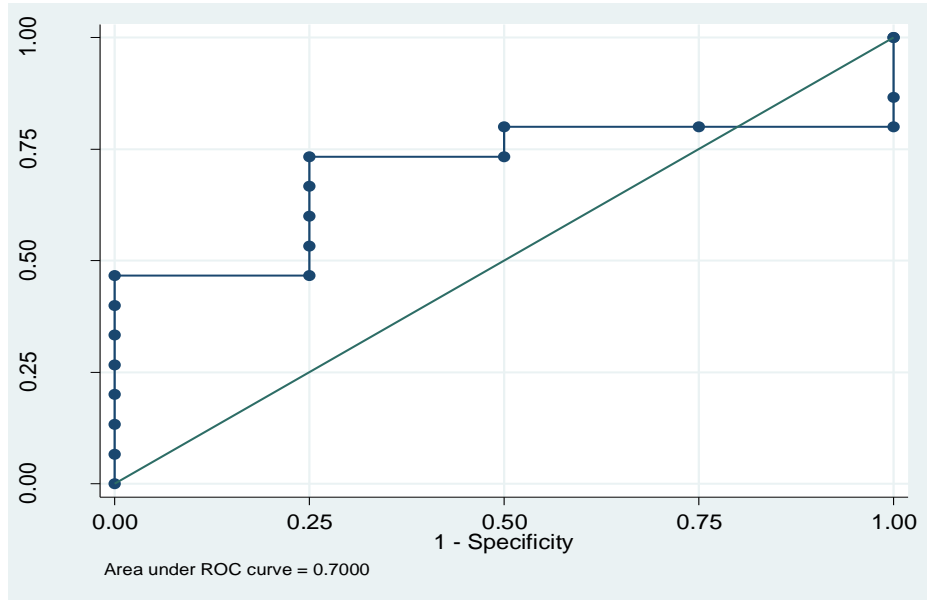


Grafico 1. Curva de ROC de anticuerpos anti-tiglobulina (Tg)

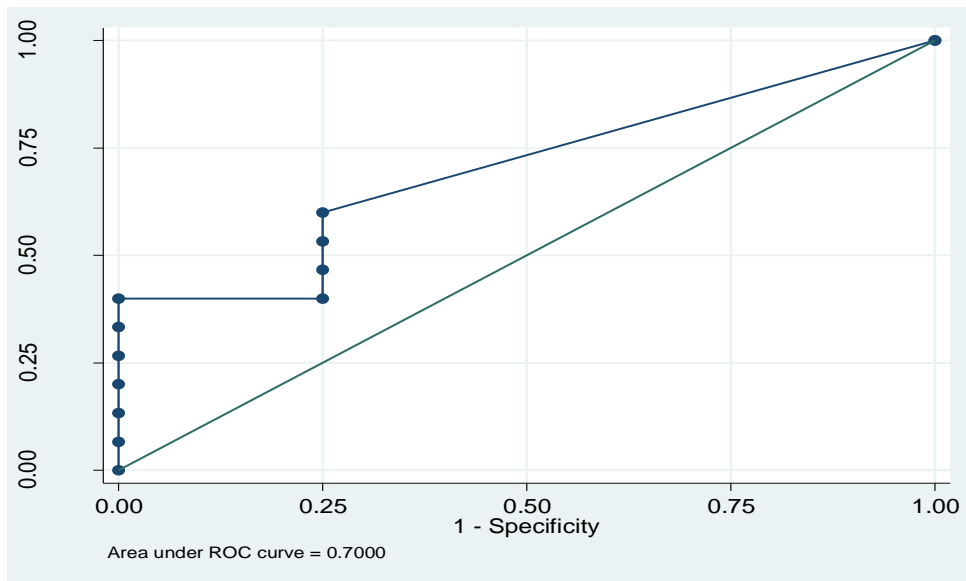


Grafico 1. Curva de ROC de anticuerpos anti-peroxidasa (TPO)

VIII. DISCUSION

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se debe a una destrucción autoinmune de las células β productoras de insulina y se caracteriza por la presencia de insulinitis y autoanticuerpos contra las células- β . Hasta un tercio de los pacientes desarrollan una enfermedad autoinmunitaria en diversas glándulas (síndrome poliglandular).¹⁻³

Quince a 30% de los sujetos con DM1 tienen enfermedad autoinmune tiroidea (tiroiditis de Hashimoto o Enfermedad de Graves), caracterizada por la presencia de autoanticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (para la tiroiditis de Hashimoto) o el receptor de TSH (para la enfermedad de Graves).

Los anticuerpos antiTg se presentan en un 8-16% de los adultos con DM1 (5), mientras que los anticuerpos antiTPO pueden presentarse en un 15 a 30% de los adultos y en 5 a 22% de los niños con DM1; en sujetos sanos se encontró una prevalencia de antiTPO del 2 al 10% en adultos y 1% a 4 en niños.^{2,29-31}

En el caso de nuestro estudio, de los 35 pacientes estudiados, 17% (6 pacientes) presentaron anticuerpos antitiroglobulina positivos siendo esta una cifra similar a lo reportado en la literatura, aunque diferente a los anti TPO los cuales se encontraron en un 43% (15 pacientes).

La tiroiditis de Hashimoto se define por la presencia de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea ó anticuerpos anti tiroglobulina y concentraciones elevadas de TSH, en ausencia de tratamiento con levotiroxina. En pacientes con antecedente de hipotiroidismo ya tratados se encontró que el 89% presentaron anticuerpos anti TPO y el 44% anti Tg.²⁷

La detección temprana de anticuerpos y disfunción de glándulas específicas permite a los médicos a tomar decisiones oportunas en el diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo, el cual podría asociarse a una disminución en el metabolismo, aumento de peso, hiperlipidemia, aterosclerosis, enfermedades del corazón, bocio y afectar el control de la diabetes. Aún más, la presencia de autoanticuerpos puede estar asociada con una mayor probabilidad de aborto espontáneo, incluso en ausencia de enfermedad manifiesta. Aunque el linfoma de tiroides es

muy raro, el riesgo de esta enfermedad esta aumentada en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

A 20-años de seguimiento del estudio de la cohorte de Whickham demuestra que los anticuerpos anti TPO son predictivos de insuficiencia tiroidea con una incidencia anual del 4,3% en los sujetos con un nivel de TSH inicial elevada ($> 5,0 \mu\text{U/ml}$). La TSH es también predictivo de insuficiencia tiroidea. Con una TSH de $5 \mu\text{U/ml}$ la probabilidad de hipotiroidismo es del 0,5% por año. Una TSH inicial ó concentraciones de anticuerpos anti tiroideos elevadas predicen mayores tasas de progresión.²⁸

En el caso del presente estudio dividimos a los pacientes en dos grupos de acuerdo a las concentraciones en suero de TSH de forma arbitraria y tomando como referencia la cohorte de Whickham usamos un valor de corte mayor ó menor de $3.5 \mu\text{UI/L}$ mostrando que en presencia de una $\text{TSH} \geq 3.5 \mu\text{UI/L}$ y una concentración de antiTg de $\geq 8.97 \text{ UI/ml}$ la sensibilidad fue del 60% y la especificidad de 75% para el diagnostico de hipotiroidismo; se encontró que la probabilidad de hipotiroidismo fue de 2.4 veces mayor en los pacientes con un punto de corte de AcTg de 8.97UI/ml . Con concentraciones de antiTPO de 5.46 UI/ml y con una $\text{TSH} \geq 3.5\mu\text{UI/ml}$ se obtuvo una sensibilidad del 73% y una especificidad de 75% para el diagnostico de hipotiroidismo, con una razón de verosimilitud positiva 2.93 para hipotiroidismo.

Por lo antes descrito y lo encontrado en nuestro estudio sería recomendable seguir los lineamientos actuales de la American Asociación de la Diabetes, que son evaluar a los pacientes DM1 para disfunción tiroidea, midiendo las concentraciones de TSH, una vez estabilizado la hiperglucemia de la DM1 ó en caso de síntomas sugestivos de hipotiroidismo ó hipertiroidismo, con una frecuencia de uno a dos años durante el seguimiento ya que los pacientes que están con anti-TPO positivo tienen un riesgo de hasta 18 veces más de desarrollar la enfermedad tiroidea en comparación con los pacientes que no tienen anticuerpos anti-TPO. Por lo que recomendamos el escrutinio de autoanticuerpos anti-TPO, TSH y T4 en pacientes con DM1 al inicio del diagnostico y de manera anual durante el seguimiento

IX. REFERENCIAS

1. Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus - a chronic autoimmune disease. *N Engl J Med.* 1986;314:1360-8.
2. Barker JM. Clinical review: Type 1 diabetes associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1210-7.
3. Betterle C, Zanette F, Pedini B, et al. Clinical and subclinical organ-specific autoimmune manifestations in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients and their first-degree relatives. *Diabetologia.* 1984; 26:431-6.
4. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet.* 2001;358:221-9.
5. Lampeter EF, Homberg M, Quabeck K, et al. Transfer of insulin-dependent diabetes between HLA-identical siblings by bone marrow transplantation. *Lancet.* 1993;341:1243-5.
6. Nepom GT, Kwok WW. Molecular basis for HLA-DQ associations with IDDM. *Diabetes.* 1998;47:1177-84.
7. Lampeter EF, Homberg M, Quabeck K, et al. Transfer of insulin-dependent diabetes between HLA-identical siblings by bone marrow transplantation. *Lancet.* 1993;341:1243-5
8. Yu L, Rewers M, Gianani R, et al. Antiislet autoantibodies usually develop sequentially rather than simultaneously. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:4264-7.
9. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes. The 2-year analysis of the German BABYDIAB study. *Diabetes.* 1999;48:460-8.
10. . Kukko M, Kimpimaki T, Korhonen S, et al. Dynamics of diabetes-associated autoantibodies in young children with human leucocyte antigen-conferred risk of type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2712-7.
11. De Block C, De Leeuw I, Vertommen J, et al. The Belgian Diabetes Registry. β -cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2001;126:236-41.

12. Tuomi T, Bjorses P, Falorni A, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase and insulin-dependent diabetes in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1488-94.
13. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJK, Genovese S, Bottazzo GF, Gale EAM. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes.* 1997;46:1701-10.
14. . Decochez K, de Leeuw IH, Keymeulen B, et al. IA-2 autoantibodies predict impending type I diabetes in siblings of patients. *Diabetologia.* 2002;45:1658-66.
15. Todd JA, Bell JI, McDevitt HO. HLA DQ β -gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetic individuals. *Nature.* 1987;329:599-604.
16. Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus of the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes.* 1984;33:176-83.
17. Van der Auwera BJ, Heimberg H, Schrevels AF, Van Waeyenberge C, Flament J, Schuit FC. 5' Insulin gene polymorphism confers risk to IDDM independently of HLA class II susceptibility. *Diabetes.* 1993;42:851-4.
18. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, et al. A genome-wide search for human type I susceptibility genes. *Nature.* 1994;371:130-6.
19. Nistico L, Buzzetti R, Pritchard LE, et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with type 1 diabetes. *Hum Mol Genet.* 1996;5:1075-80
20. Baisch JM, Weeks T, Giles R, Hoover M, Stastny P, Capra JD. Analysis of HLA-DQ genotypes and susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1990;322:1836-41.
21. P, Capra JD. Analysis of HLA-DQ genotypes and susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1990;322:1836-41.
22. Heimberg H, Nagy ZP, Somers G, de Leeuw I, Schuit FC. Complementation of HLA DQA and DQB genes confers susceptibility and protection to insulin-dependent diabetes mellitus. *Hum Immunol.* 1992;33:10-7.
23. Thorsby E, Ronningen KS. Particular HLA-DQ molecules play a dominant role in determining susceptibility or resistance to type 1 (insulindependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1993;36:371-7.

24. Bingley PJ, Colman P, Eisenbarth GS, et al. Standardization of IVGTT to predict IDDM. *Diabetes Care*. 1992;15:1313-6.
25. Chase HP, Dolan LM, Krischer JP, et al. First phase insulin response in young healthy children during the intravenous glucose tolerance test as a risk factor for type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2001;138:244-9.
26. Hashimoto H. Zur kenntnis der lymphomatosen veränderung der schilddrüse (struma lymphomatosa). *Acta Klin Chir*. 1912;97: 219-48.
27. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003;348:2646-55.
28. Vanderpump MPJ, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol*. 1995;43:55-68.
29. Riley WJ, maclaren NK, Lezotta DC, Spillar RP, Rosenbloom AL. Thyroid autoimmunity in insulin-dependent diabetes mellitus: the case for routine screening. *J Pediatr*. 1981;98:350-4.
30. Kontiainen S, Schlenzka A, Koskimies S, Rilva A, Maenpaa J. Autoantibodies and autoimmune diseases in young diabetics. *Diabetes Res*. 1990;13:151-6.
31. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care*. 2002;25:1346-50.
32. Kim EY, Shin CH, Yang SW. Polymorphisms of HLA class II predispose children and adolescents with type 1 diabetes to autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*. 2003;36:177-81.
33. Perros P, McCrimmon RJ, Shax G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med*. 1995;12:622-7.
34. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2003;26:1181-5.
35. Kawasaki E, Takino H, Yano M, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with IDDM and autoimmune thyroid disease. *Diabetes*. 1994;43:80-6.
36. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*. 1974;ii:1279-82.

37. De Block CE, de Leeuw IH, Rooman RP, Winnock F, Du Caju MV, van Gaal LF. Gastric parietal cell antibodies are associated with glutamic acid decarboxylase-65 antibodies and the HLA DQA1*0501-DQB1*0301 haplotype in type 1 diabetes mellitus. Belgian Diabetes Registry. *Diabet Med.* 2000;17:618-22.
38. Barbesino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:357-73.
39. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28:186-212. Graves RJ. Newly observed affection of the thyroid gland in females. *Lond Med Surg J.* 1835;7:517.
40. Brent GA. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008;358:2594-605.

X. ANEXOS

ANEXO 1
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION

NOMBRE DE LA INSTITUCION: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

NOMBRE DEL ESTUDIO: **PREVALENCIA DE AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN DIABETES TIPO 1**

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACION (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL): DR. MARIO MOLINA AYALA

DIRECCION DEL CENTRO DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico
CMN SIGLO XXI

NUMEROS TELEFONICOS 56276900 EXT 21551
NUMERO DEL SUJETO: _____

INTRODUCCION

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, debe leer y firmar esta forma antes de aceptar participar en el estudio. Esta forma le proporcionará más información sobre este estudio. Haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio, no debe firmar esta forma si tiene preguntas que aún no han sido respondidas.

Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

Usted debe ser honesto con el médico del estudio sobre sus antecedentes de salud; de lo contrario, puede no ser seguro para usted participar en la investigación.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Un 15 a 30% de los sujetos con diabetes tipo 1 (DM1) tienen enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) (1-3), 4-9% enfermedad celiaca (EC)(4) y el 0,5% tienen de enfermedad de Addison (EA)(3). El riesgo de enfermedad autoinmune se incrementa en familiares de pacientes con DM1. Ocho por ciento de familiares de primer grado tienen ETA y hasta un 6% presentan EC (5). Estas enfermedades están asociadas con autoanticuerpos órganos específicos: peroxidasa tiroidea (TPO) y tiroglobulina (TG) en ETA, autoanticuerpos antiendomisial (EMA) y transglutaminasa (TTG) para EC y autoanticuerpos 21-hidroxilasa (21-OH) para EA. El uso de estos autoanticuerpos órgano específico puede ser detectado antes del desarrollo de la enfermedad clínica

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de la enfermedad tiroidea autoinmune

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Esta sección explica quien utilizará y compartirá su información de salud relacionada con el estudio si conviene usted en formar parte del mismo. Si no firma esta forma, no puede estar en el estudio.

Su nombre no será divulgado fuera del hospital en donde usted está siendo tratado (a). Sus muestras sanguíneas y la información que de se almacenaran en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador del estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

Durante el estudio, el médico y el personal del estudio utilizarán, recogerán y registrarán información a partir de las pruebas descritas más arriba. Sus registros también incluirán otra información que lo identifique, tal como su nombre y dirección.

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor a: Dr. Aldo Ferreira Hermosillo Tel. **56276900 Ext 21553**

PAGO POR SU PARTICIPACION EN EL ESTUDIO

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.
- Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizara su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, como están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. No obstante, no cuenta usted con una garantía de privacidad absoluta ya que es necesario compartir su información para propósitos relacionados con este estudio; sin embargo, los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan concluido el estudio.

¿DESEA ESTAR EN ESTE ESTUDIO?

1. ¿Ha leído usted esta forma y ha sido capaz de formular preguntas relacionadas al estudio, al médico del estudio y al personal asignado al estudio?
SI _____ NO _____
2. ¿Ha recibido respuestas que considere aceptables a todas sus preguntas relacionadas al estudio?
SI _____ NO _____
3. ¿Ha recibido información suficiente relativa al estudio para tomar una decisión informada sobre su participación?
SI _____ NO _____

4. ¿Comprende usted que es libre de para su participación en el estudio en cualquier momento sin tener que dar una razón y sin que ello afecte la atención medica que regularmente recibe?

SI _____ NO _____

5. ¿Comprende la información personal y las muestras de sangre que son colectadas de usted por parte del investigador durante este estudio pueden almacenarse por hasta 5 años para pruebas posteriores relacionadas con este estudio?

SI _____ NO _____

6. ¿Comprende que su información personal colectada durante este estudio será procesada y puede compartirse con autoridades regulatorias y los socios de investigación?

SI _____ NO _____

Si respondió con un NO a cualquiera de las preguntas listadas arriba, no deberá firmar esta forma.

Al firmar esta forma, no he renunciado a ninguno de mis derechos legales en calidad de participante en la investigación.

Se me ha aclarado que:

- El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.
- Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.
- El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre de él/la participante en letra de molde

Firma del participante

fecha y hora

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo una oportunidad para hacer preguntas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

Dr. Mario Molina Ayala Investigador Principal

Firma del médico que explica el consentimiento

fecha y hora

ANEXO 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
Hoja de Registro Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1



Nombre: _____
Número de afiliación: _____
Edad: _____ años _____ meses Sexo: _____
Escolaridad: _____ Ocupación: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____ Correo electrónico: _____
Residente o MB que registra _____

Antecedentes Heredo-Familiares

DM 1 (si) (no) _____ Enfermedad tiroidea (si) (no) _____
DM 2 (si) (no) _____ Hipertensión arterial (si) (no) _____
Obesidad (si) (no) _____ Cáncer (si) (no) _____
Dislipidemias (si) (no) _____ Autoinmunes (si) (no) _____
Otras: _____

Antecedentes personales no patológicos:

a) Dieta (si) (no) _____ Apego (si) (no) _____ Kcal : _____
b) Ejercicio (si) (no) Tipo _____ Frecuencia _____
c) Tabaquismo (si) (no) Edad de inicio _____ # de años _____ # de cigarros _____ IT _____
d) Alcoholismo (si) (no) Edad de inicio _____ # de años _____ frecuencia _____
e) Otras toxicomanías _____

Antecedentes personales patológicos

a) Edad de diagnóstico: _____ Tiempo de evolución a la primera valoración _____
b) Inició con: CAD () Infección () Otro _____
c) Nefropatía diabética * () KDOQI/MDRD _____ Tiempo de evol. _____
Tratamiento: _____
d) Retinopatía diabética * () Proliferativa () No proliferativa () Fotocoagulación con laser ()
Tiempo de evol. _____ Otro tratamiento _____
e) Fondo de ojo si () no () Fecha _____
Diagnóstico _____
f) Neuropatía diabética * () Tipo _____ Tiempo de evol. _____
Reporte de EMG _____
g) Uso de bitácora si () no ()
h) Uso de hipoglucemiantes si () no () tipo _____ frecuencia _____
i) Esquema de insulina 1. Rápida () 2. Lispro () 3. Otros _____
Describe el esquema empleado:
j) Hipoglucemia con esquema actual si () no () Frecuencia _____ (describir por día o semana)
k) Hipertensión arterial si () no () Tiempo de evolución _____
Tratamiento: _____
l) Dislipidemia si () no () Tiempo de evol. _____ Tratamiento _____
m) Enfermedades tiroideas si () no () Tipo _____ Tiempo de evol _____
Tratamiento: _____
n) Obesidad / sobrepeso si () no () Tiempo de evol. _____
Tratamiento: _____
o) Esteatosis hepática si () no () Tiempo de evol. _____
Tratamiento: _____
p) Otras enfermedades: _____
Tratamiento: _____
q) Fármacos empleados y no incluidos en párrafos anteriores _____

Anexo 4

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DE TESIS

2012				2013					
Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Revisión de la literatura									
Planteamiento del problema									
Inclusión de los pacientes y recolección de datos									
				Redacción del protocolo					
					Análisis de resultados				
							Revisión del protocolo	Redacción de tesis	
									Revisión final