

Doença Auto-imune da Tiróide e Doença de Addison numa População de Diabéticos Tipo I

H. F. Freitas Simões, F. Serra, R. Ferreira, J. Costa, J. Sequeira Duarte, C. Vasconcelos, L. Raposo, A. Machado Saraiva

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Resumo

Introdução: Os diabéticos tipo I têm risco de desenvolver outras doenças auto-imunes. A doença auto-imune da tiróide é a mais frequente das doenças auto-imunes endócrinas associadas, sendo a doença de Addison a mais rara. Os dados sobre a prevalência destas doenças auto-imunes endócrinas em diabéticos tipo I portugueses são ainda limitados.

Objectivos: Estudar a prevalência de doença da tiróide e de Addison, de etiologia auto-imune, numa população de diabéticos tipo I portugueses; investigar factores associados à ocorrência destas doenças em diabéticos tipo I e avaliar o seu impacto no controlo glicémico.

Materiais e Métodos: Análise retrospectiva dos registos clínicos dos diabéticos tipo I seguidos no nosso centro. A doença auto-imune da tiróide foi diagnosticada através do doseamento dos anticorpos anti-tiroideus. A doença de Addison foi diagnosticada pela presença de anticorpos anti-glândula supra-renal, pela ocorrência de crise Addisoniana ou prova de cosintropina positiva.

Resultados: Amostra: 176 diabéticos, 51,7% do sexo feminino. A prevalência de doença auto-imune da tiróide e de doença de Addison foi de 17,6% e 1,1%, respectivamente. A tiroidite de Hashimoto afectou 14,2% e a doença de Graves 3,4% dos doentes.

A idade média de diagnóstico de DM tipo I foi $27,2 \pm 13,2$ anos. A idade média de diagnóstico da primeira doença auto-imune endócrina associada foi $35,9 \pm 17,9$ anos. Entre os doentes com anticorpos anti-TPO ou anti-Tg, 60% desenvolveram hipotireoidismo. Dos doentes, com TRAb positivos, 83% desenvolveram hipertireoidismo. Os doentes com doença de Graves apresentaram uma HbA1c média superior ($9,5 \pm 1,8$; $p = 0,002$).

Conclusão: A prevalência de doença auto-imune da tiróide e de Addison detectada é comparável à descrita na literatura. Não encontramos diferenças significativas, quanto ao género, na prevalência e momento de aparecimento das doenças auto-imunes endócrinas estudadas. Os doentes com doença auto-imune da tiróide não diferiram significativamente dos restantes diabéticos, relativamente à idade de diagnóstico da DMI. A idade e a duração da DM tipo I, não diferiram significativamente entre os subtipos de doença auto-imune da tiróide, aquando do seu diagnóstico. A ocorrência de doença auto-imune endócrina em diabéticos tipo I é imprevisível, requer vigilância e pode influenciar o controlo glicémico.

Abstract

Introduction: Type I diabetic patients carry increased risk of other autoimmune diseases. Thyroid disease is the most frequent associated autoimmune endocrine disease, with Addison's disease being the least common. There is limited data about the prevalence of associated autoimmune endocrine diseases in type I portuguese diabetics.

Objectives: To study the prevalence of autoimmune thyroid and Addison diseases in a population of portuguese type I diabetic patients; to investigate factors associated with the occurrence of this diseases in type I diabetic patients and to analyze its impact in glycemic control.

Materials and Methods: Retrospective analysis of clinical data of type I diabetic patients followed in our centre. Autoimmune thyroid disease was diagnosed based on thyroid auto-antibodies measurement. Addison disease was determined by the presence of adrenal auto-antibodies, occurrence of Addisonian crisis or positive cosyntropin stimulation test.

Results: Sample size: 176 patients with T1DM; 51,7% female. The prevalence of autoimmune thyroid and Addison diseases was 17,6% and 1,1%, respectively. Hashimoto thyroiditis affected 14,2% of patients and Graves disease 3,4%.

Mean age at T1DM diagnosis was $27,2 \pm 13,2$. Mean age at diagnosis of the first associated autoimmune endocrine disease was $35,9 \pm 17,9$. Among patients with thyroperoxidase and/or thyroglobulin antibodies, 60% presented hypothyroidism. Among TRAb positive patients, 83% had hyperthyroidism. Graves disease patients had higher mean HbA1c ($9,5 \pm 1,8$; $p = 0,002$).

Conclusion: Other studies found a similar prevalence of autoimmune thyroid and Addison diseases. We found no significant genre differences in the prevalence and moment of onset of any studied autoimmune disease. Mean age at T1DM diagnosis, was not different between patients with and without autoimmune thyroid disease. Patients age and T1DM duration were not different between autoimmune thyroid disease subtypes at their onset. The occurrence of autoimmune endocrine disease in T1DM is unpredictable, requires surveillance and may influence glycemic control.

INTRODUÇÃO

Os doentes com diabetes *mellitus* tipo I (DMI), especialmente do subtipo I A, têm um risco acrescido de desenvolver outras doenças auto-imunes endócrinas (DAIE), no contex-

to dos chamados síndromes poliglandulares auto-imunes (SPA). Estão descritos três destes síndromes. O SPA tipo I é extremamente raro, caracteriza-se por herança monogénica, autossómica recessiva, de aparecimento na infância, caracterizado por candidose mucocutânea crónica e poliendocrinopatias auto-imunes, designadamente hipoparatiroidismo primário e doença de Addison, no qual a DMI também pode estar presente, mas em menos de 20% dos casos. O SPA tipo II é de longe mais comum, tem uma origem poligénica, está relacionado com a herança de determinados alelos do sistema de antígenos dos leucócitos humanos (HLA), sobretudo dos alelos HLA DR3, DR4 e B8, surge

Correspondência:

Helder Filipe Freitas Simões
Rua Carlos de Oliveira, n° 3, 10°A
1600-028 Lisboa
Tlm.: 966706678
Fax: 210432430
E-mail: helderffs@gmail.com

principalmente em adultos e define-se pela coexistência de DMI, com doença auto-imune da tiróide (DAIT) e doença de Addison (DA). A associação entre DMI e DAIT, sem a presença de doença da glândula supra-renal, foi designada de SPA tipo III.

A doença auto-imune da tiróide é a mais frequente das doenças auto-imunes endócrinas associadas à DMI e a doença de Addison a mais rara. Em qualquer dos tipos de SPA podem ocorrer outras endocrinopatias auto-imunes como hipogonadismo ou insuficiência hipofisária.

A distribuição geográfica da incidência de DMI é variável, está relacionada com factores genéticos e ambientais, e o mesmo sucede com outras doenças auto-imunes endócrinas. A existência de auto-anticorpos contra glândulas endócrinas constitui o primeiro sinal mensurável de doença auto-imune, que frequentemente precede a disfunção endócrina com expressão clínica. Quer a doença auto-imune da tiróide, quer a doença de Addison, implicam morbimortalidade e associam-se a um decréscimo da qualidade de vida, sendo plausível que a presença concomitante destas doenças em diabéticos tipo I possa influenciar negativamente o controlo metabólico I. Os dados existentes sobre a prevalência de doença auto-imune da tiróide e de doença de Addison em diabéticos tipo I portugueses são ainda relativamente escassos.

OBJECTIVOS

Estudar a prevalência da doença auto-imune da tiróide e da doença de Addison de etiologia auto-imune numa população de diabéticos do tipo I; investigar factores associados à ocorrência destas doenças em diabéticos tipo I e avaliar o possível impacto destas patologias no controlo glicémico dos doentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Procedemos a uma análise retrospectiva dos registos clínicos de todos os doentes com DMI acompanhados no nosso centro. O tempo de seguimento médico considerado foi o decorrido entre o diagnóstico e a última visita médica. A presença de doenças auto-imunes endócrinas concomitantes foi activamente pesquisada de forma periódica durante o seguimento dos doentes com DMI. Foram incluídos nesta amostra apenas os doentes com pelo menos 2 doseamentos distintos de anticorpos anti-tiroperoxidase (Ac anti-TPO) e anti-tioglobulina (Ac anti-Tg), excepto no caso de positividade do primeiro doseamento, situação em que se abdicou de doseamentos seguintes para efeitos de inclusão, e com pelo menos com 2 doseamentos distintos de TSH e T4 livre, excepto no caso de alteração dos primeiros doseamentos, situação em que se abdicou dos doseamentos seguintes para efeitos de inclusão. O doseamento de anticorpos anti-receptor da TSH (TRAb) foi solicitado de acordo com achados clínicos individuais sugestivos de doença de Graves ou pela presença de hipertiroidismo. A presença de qualquer destes anticorpos determinou a atribuição do diagnóstico de doen-

ça auto-imune da tiróide. A presença dos anticorpos anti-TPO e/ou anti-Tg determinou o diagnóstico de tiroidite de Hashimoto (TH). A presença de anticorpos TRAb, determinou o diagnóstico de doença de Graves (DG). O hipotiroidismo primário foi definido por um valor de TSH > 5 mU/L, acompanhado de um valor de T4 livre normal ou baixo. O diagnóstico de hipertiroidismo foi definido pela presença de um valor de TSH < 0,4 mU/L acompanhado de valores de T4L e/ou de T3, normais ou elevados.

O diagnóstico de doença de Addison foi feito com base na presença de anticorpos anti-glândula supra-renal (anti-21-hidroxilase, anti-17- α -hidroxilase ou anti-P450scc), em caso de história insuficiência supra-renal aguda, ou da existência de uma prova de estimulação com tetracosactida positiva (cortisol plasmático após estimulação < 18 μ g/dL).

Análise Estatística

Foi determinada a prevalência de doença auto-imune endócrina concomitante, definida por um composto de doença auto-imune da tiróide ou de doença de Addison auto-imune. Foi determinada a prevalência de DAIT e de cada um dos subtipos desta patologia. Foram ainda estudadas as seguintes variáveis: sexo, idade, anos de seguimento da DMI, anos de duração da DMI no momento do diagnóstico de outra doença auto-imune endócrina, idade no final do seguimento, tempo de seguimento após diagnóstico de tiroidite, existência ou não de hipo ou hipertiroidismo, e hemoglobina A1c glicosilada (HbA1c) média.

Usaram-se os *softwares* Excel® e SPSS 16® para tratamento e análise dos dados.

Utilizou-se o teste χ^2 para comparar a prevalência de doença auto-imune endócrina e respectivos subtipos, entre sexos. Usou-se o teste t para comparar a idade de aparecimento da primeira doença auto-imune endócrina e os anos de duração de DMI no seu aparecimento, entre sexos. O teste ANOVA foi utilizado para comparar os subgrupos de diabéticos sem DAIE, com tiroidite de Hashimoto e com doença de Graves, quanto a: idade no diagnóstico de DMI, idade no final do seguimento e duração da DMI no final do seguimento. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as idades no diagnóstico da doença auto-imune da tiróide e a duração da DMI no seu aparecimento, entre ambos os subtipos de DAIT. Recorreu-se ao teste de Kruskal-Wallis para comparar a distribuição da HbA1c entre os subgrupos de diabéticos com doença de Addison, Tiroidite de Hashimoto, doença de Graves e também sem qualquer destas doenças. Utilizou-se o teste t para comparar os doentes com tiroidite de Hashimoto, com e sem hipotiroidismo, relativamente à idade do diagnóstico de tiroidite e ao tempo de seguimento dessa patologia.

Foi considerado como significância estatística um valor de $p < 0,05$ e definido um intervalo de confiança de 95%.

Este estudo obteve a aprovação da comissão de ética da instituição e foi garantido o anonimato dos doentes durante o tratamento e apresentação de dados.

Quadro I - Caracterização da amostra: prevalências.

Dimensão da amostra (doentes com DMI)	176
Distribuição por sexos	51,7% mulheres
Prevalência da doença auto-imune da tiróide	Total: 17,6% (31 doentes) Tiroidite de Hashimoto: 14,2% (25 doentes) Doença de Graves: 3,4% (6 doentes)
Disfunção tiroideia (total)	11,4% (20 doentes)
Hipotiroidismo	8,5% (15 doentes)
Hipertiroidismo	2,8% (5 doentes)
Prevalência de doença de Addison	1,1% (2 doentes)

RESULTADOS

Análise Descritiva

Os doentes com diabetes tipo I que cumpriram os critérios de inclusão foram 176. As mulheres constituíram 51,7% da amostra. Identificamos uma prevalência de doença auto-imune da tiróide de 17,6%. A tiroidite de Hashimoto foi diagnosticada em 14,2% dos casos (n=25). Títulos elevados de anticorpos TRAb foram detectados em 3,4% dos doentes (n=6), tendo sido a estes atribuído o diagnóstico de doença de Graves. A prevalência de doença de Addison auto-imune foi de 1,1% (n=2).

Nesta população de diabéticos, 11,4% dos doentes (n=20) apresentaram disfunção tiroideia, representando 64,5% dos doentes com doença auto-imune da tiróide. Entre os doentes com anticorpos anti-TPO e/ou anti-Tg positivos, 60% (n=15), desenvolveram hipotiroidismo. Dos doentes com TRAb positivos, 83,3% (n=5) apresentaram hipertiroidismo. Um dos 2 doentes com doença de Addison desenvolveu tiroidite auto-imune e hipotiroidismo (SPA tipo II).

A média da idade de diagnóstico de DMI foi de $27,2 \pm 13,2$ anos, com uma idade mínima de 1,1 e uma idade máxima de 69,9. Os doentes tiveram um seguimento médico de $15,3 \pm 12,6$ anos, desde o diagnóstico de DMI, com um mínimo de 0,1 e um máximo de 56,6 anos. A idade média de diagnóstico de doença auto-imune endócrina concomitante foi $35,9 \pm 17,9$ anos, com um mínimo de 10,5 e um máximo de 78,6 anos. A duração média da DMI no diagnóstico de doença auto-imune endócrina associada foi de $10,3 \pm 14,4$ anos, com um mínimo de 0 e um máximo de 45,4 anos. Em 4 doentes (2,3%) a DMI surgiu posteriormente ao aparecimento de tiroidite de Hashimoto (3 casos) e de doença de Addison (1 caso). Nestes doentes decorreu uma média de $6,5 \pm 7,5$ anos desde o aparecimento da primeira doença até ao surgimento da DMI, com um mínimo de 0,4 e um máximo de 17,4 anos. A média global da HbA1c durante o seguimento foi de $8,4 \pm 1,8\%$, calculada a partir de um total de 1355 medições registadas. Estes resultados estão sumarizados nos Quadros I e II.

Análise Comparativa

Os diabéticos sem doença auto-imune endócrina concomitante não diferiram significativamente daqueles com tiroidite

Quadro II - Caracterização da amostra: dados clínicos do seguimento.

	Média, Desvio Padrão, Máximo e Mínimo
Idade dos doentes no diagnóstico de DMI (anos)	$27,2 \pm 13,2$ (1,1 - 69,9)
Anos de seguimento da DMI	$15,3 \pm 12,6$ (0,1 - 56,6)
Idade no diagnóstico da DAIT ou DA (anos)	$35,9 \pm 17,9$ (10,5 - 78,6)
Duração da DMI no momento de aparecimento da DAIT (anos)	$10,3 \pm 14,4$ (0 - 45,4)
Tempo entre o diagnóstico de DAIT e de DMI (anos)	$6,5 \pm 7,5$ (0,4 - 17,4)
HbA1c global	$8,4 \pm 1,8\%$ (5,1 - 16)
HbA1c do grupo com doença de Graves	$9,5 \pm 1,8\%$ (5,9 - 13,2)

de Hashimoto, ou com doença de Graves, no que respeita ao tempo de seguimento ($15,0 \pm 12,4$; $16,6 \pm 12,6$ e $11,7 \pm 12,7$ anos, respectivamente; $p=0,67$), idade no fim do seguimento ($42,6 \pm 16,6$; $44,9 \pm 16,3$ e $41,3 \pm 12,8$ anos, respectivamente; $p=0,79$) ou idade no diagnóstico de DMI ($27,1 \pm 13,2$; $27,7 \pm 14,1$ e $28,0 \pm 11,2$ anos, respectivamente; $p=0,92$).

Não encontramos qualquer diferença significativa entre sexos quanto à prevalência de doença auto-imune endócrina concomitante ou de doença auto-imune da tiróide ($\chi^2=0,44$). Quanto à prevalência dos 2 subtipos de doença auto-imune da tiróide, também aqui não encontramos diferença significativa entre sexos ($\chi^2=0,66$).

Não foram encontradas diferenças significativas entre sexos relativamente à idade de aparecimento de qualquer doença auto-imune endócrina concomitante estudada ($35,3 \pm 19,5$ anos nos homens e $36,3 \pm 17,2$ anos nas mulheres; $p=0,88$). De igual modo, não encontramos nenhuma diferença com significado estatístico, entre sexos, no que respeita à duração da DMI no momento do diagnóstico de outra doença auto-imune concomitante ($9,5 \pm 14,4$ anos nos homens e $10,9 \pm 14,9$ anos nas mulheres; $p=0,81$).

Os diabéticos com tiroidite de Hashimoto ou doença de Graves não diferiram significativamente entre si quanto à idade ($35,5 \pm 17,7$ e $30,8 \pm 11,9$ anos, respectivamente; $p=0,55$), nem quanto à duração da DMI, no momento do diagnóstico destas doenças ($10,6 \pm 13,8$ e $2,3 \pm 2,8$ anos, respectivamente; $p=0,32$).

Os diabéticos com tiroidite de Hashimoto, com e sem hipotiroidismo, não diferiram significativamente entre si quanto à idade de diagnóstico de TH ($35,2 \pm 15,9$ e $36,0 \pm 20,9$, respectivamente; $p=0,91$), nem quanto ao tempo de seguimento após este diagnóstico ($13,2 \pm 15,5$ e $7,2 \pm 5,8$ anos, respectivamente; $p=0,25$).

Quanto ao controlo glicémico, a média de HbA1c desta população diabética foi $8,4 \pm 1,8\%$. O subgrupo de diabéticos com doença de Graves apresentou uma HbA1c média significativamente mais elevada durante o seguimento ($9,5 \pm 1,8$; $p=0,002$) comparativamente aos subgrupos de diabéticos sem doença auto-imune endócrina concomitante, com doença de Addison ou com tiroidite de Hashimoto.

DISCUSSÃO

Nesta população de diabéticos tipo I a prevalência da doença auto-imune da tiróide foi de 17,6%, com uma prevalência de tiroidite de Hashimoto de 14,2% e de doença de Graves de 3,4%. A prevalência de doença de Addison auto-imune foi de 1,1%. Estes resultados aproximam-se dos encontrados noutros estudos europeus de maior dimensão. Um estudo espanhol realizado em diabéticos tipo I com menos de 20 anos de idade revelou uma prevalência de doença auto-imune da tiróide precisamente de 17,6%. Num estudo multicêntrico alemão e austríaco, envolvendo 28.671 doentes com DMI, com menos de 30 anos, K. Warncke *et al.* encontraram uma prevalência de anticorpos tiroideus de 19,6%. Os mesmos autores observaram ainda uma prevalência de anticorpos anti-glândula supra-renal de 0,3%. O mesmo estudo encontrou uma predominância feminina na prevalência de anticorpos anti-tiroideus, com 62% dos afectados a pertencerem ao sexo feminino, enquanto que, na nossa casuística, não encontramos diferenças significativas quanto ao género, no que respeita à prevalência das doenças auto-imunes endócrinas estudadas. Também não verificámos diferenças significativas de género, quanto à idade ou duração da DMI, no momento do aparecimento de qualquer doença auto-imune estudada.

A idade dos doentes e a duração da DM tipo I não diferiram significativamente entre os subtipos de doença auto-imune da tiróide no momento do seu diagnóstico.

Sessenta por cento dos doentes com anticorpos anti-TPO e/ou anti-Tg positivos desenvolveram hipotireoidismo, demonstrando que a disfunção tiroideia não é omnipresente nestes doentes, e, na nossa análise, essa diferença não pareceu justificar-se pela idade do diagnóstico de tiroidite ou pelo tempo de seguimento desta patologia. Comparativamente, os doentes com TRAb positivos apresentaram uma maior proporção de indivíduos com disfunção tiroideia, no caso hipertireoidismo, sugerindo a presença de actividade auto-imune com maior repercussão clínica nestes doentes.

A média etária do início da DMI nesta amostra situou-se na terceira década de vida, quando os maiores picos de incidência da doença se situam habitualmente na infância e próximo da puberdade. Esta discordância poderá ser parcialmente explicada por um viés de selecção, devido ao facto de o nosso centro se dedicar predominantemente ao tratamento de adultos, tratando-se de um serviço de referência na prestação de cuidados a doentes adultos encaminhados do serviço de urgência com DMI inaugurais. Deve ainda levar-se em conta o facto de a DMI poder surgir em qualquer idade. No estudo de Dittmar *et al.*, que estudou 360 doentes com SPA tipo II, a idade de surgimento da DM tipo I, o primeiro componente do síndrome em metade dos doentes, foi de 27,5 anos, enquanto o aparecimento do segundo componente do síndrome ocorreu entre os 36,5 e os 40,5 anos, valores bastante semelhantes aos valores médios encontrados na nossa amostra. O mesmo estudo apontou para maiores intervalos temporais entre o aparecimento de DMI e de doença auto-imune da tiróide, comparativamente a outros componentes do SPAII ⁽²⁾.

Os dados que obtivemos relativamente à doença de Addison mostram-se difíceis de interpretar uma vez que apenas 2 doentes desenvolveram esta patologia, evidenciando a necessidade de uma amostra maior neste particular.

Neste trabalho há que salientar que a análise dos dados decorrentes das datas de diagnóstico e dos tempos de seguimento de cada doença auto-imune associada à DMI deve ser interpretada com cautela, uma vez que não se trata de um estudo prospectivo, nem controlado, que tenha seguido um protocolo rígido de doseamentos sistemáticos de anticorpos. Este aspecto é particularmente relevante no que diz respeito aos anticorpos TRAb e anti-glândula supra-renal, não solicitados de forma rotineira.

Relativamente ao nível do controlo glicémico, e mais especificamente à média global de HbA1c desta população (8,4%), pode afirmar-se que esta se encontra para lá do desejável. No entanto, vários estudos têm mostrado que apenas cerca de 50% dos diabéticos alcançam o alvo de HbA1c < 7%.

Os doentes com doença de Graves apresentaram níveis de HbA1c significativamente mais elevados durante o seguimento. Apesar de não existirem diferenças significativas entre os subgrupos de doença auto-imunes endócrina associada, quanto à idade de diagnóstico da DMI, idade de diagnóstico das doenças auto-imunes associadas, anos de seguimento da DMI e idade no final do seguimento, este resultado necessita de ser interpretado com prudência, devido às inúmeras variáveis que podem influenciar o controlo glicémico e ao facto de este ser um estudo não controlado e retrospectivo. Por outro lado, esse resultado não pode ser considerado estranho, atendendo ao reconhecido efeito hiperglicemiante do hipertireoidismo. Este efeito do excesso de hormonas tiroideias deve-se ao aumento da absorção intestinal de glicose, à diminuição da sensibilidade à insulina e ao aumento da secreção de glucagona, que conduzem a activação da gluconeogénese e da glucogenólise. Ao invés, os diabéticos com hipotireoidismo ou doença de Addison apresentam maior tendência para hipoglicémia, em virtude de maior sensibilidade à insulina, redução da gluconeogénese e da glucogenólise. De salientar que no caso particular dos doentes com DMI e doença de Addison, o controlo glicémico pode ser consideravelmente influenciado pela dose de glucocorticóides de substituição empregue ⁽¹⁾. No entanto, tais aspectos não foram avaliados neste estudo.

Concluindo, a ocorrência de outras doenças auto-imunes endócrinas nos doentes com DMI é comum, clinicamente imprevisível e, para além de requerer frequentemente tratamento específico, pode influenciar negativamente o controlo glicémico, exigindo assim uma vigilância apropriada, conforme tem sido recomendado por diversos grupos e sociedades científicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Kahaly G. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161: 11-20.
2. Dittmar M, Kahaly G. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 July; 88: 2983-2992.

3. Betterle C. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocrine Reviews*. 2002; 23: 327-354.
4. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Bassir C, Grüters-Kieslich A. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type I diabetes. *Diabet Med*. 2002; 19: 518-521.
5. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with type I diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2002; 19:70-73.
6. Roldán MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type I diabetes mellitus. *Diabetes. Nutr Metab*. 1999; 12: 27-31.
7. Warncke K, Fröhlich-Reiterer E, Thon A, Hofer S, Wiemann D, Holl R. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type I Diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2010-2012.
8. Gardner D, Shoback D. et al. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Mc Graw Hill; 8^a ed. 2007; 672-675.
9. Cheung M, Ong L, Cherny S, Sham C, Tso W, Lam S. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006. *Am J Med*. 2009; 122: 443-453.
10. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. 2001; 11: 81:1097.
11. American diabetes association position statement: Standards of medical care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: Suppl 1: 11-48.

