

Prevalência de Doença Tireoideana em Pacientes com Diabetes Tipo 1

artigo original

RESUMO

Introdução: O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) freqüentemente se acompanha de outras doenças autoimunes, principalmente doença autoimune da tireóide (DAT). **Objetivo:** Determinar a prevalência de DAT em pacientes com DM1 e investigar possível relacionamento com outros fatores. **Métodos:** Em 126 pessoas com DM1, foram mensurados TSH, T₄ livre, anticorpo anti-peroxidase e hemoglobina A1c. **Resultados:** DAT foi encontrada em 26 pacientes (20,6%), sendo 11 (8,7%) com hipotireoidismo clínico, 6 (4,8%) com hipotireoidismo subclínico e 9 (7,1%) com tireoidite sem disfunção tireoideana. Em um paciente (0,8%), a DAT (hipertireoidismo) precedeu o DM1. Houve relação entre DAT e idade atual e no diagnóstico do DM1. Não foram encontradas significâncias para sexo, grupo racial, duração do DM, paridade e local de moradia. **Conclusões:** A prevalência de DAT é bastante alta para justificar seu rastreamento e está relacionada com a idade atual e a idade do diagnóstico do DM1. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47/2:177-182)

Descritores: Diabetes mellitus tipo 1; Doenças tireoideanas; Hipotireoidismo; Prevalência

ABSTRACT

Prevalence of Thyroid Disease in Patients with Type 1 Diabetes.

Introduction: Type 1 diabetes (DM1) is frequently associated with other immune diseases, especially autoimmune thyroid disease (ATD). **Objective:** To determine the prevalence of ATD in subjects with DM1 and to investigate possible association with other factors. **Methods:** TSH, free T₄, antiperoxidase antibody, and hemoglobin A1c were measured in 126 DM1 patients. **Results:** ATD was found in 26 (20.6%) patients being 11 (8.7%) with overt hypothyroidism, 6 (4.8%) with subclinical hypothyroidism and 9 (7.1%) with thyroiditis without thyroid dysfunction. In one patient (0.8%), ATD (hyperthyroidism) preceded DM1. ATD was associated with current age and age at diagnosis of DM1. No associations of ATD with sex, race, duration of DM1, parity, and home place were observed. **Conclusions:** The prevalence of ATD in DM1 patients is high enough to justify screening and is related to current age and to the age at the diagnosis of DM1. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47/2:177-182)

Keywords: Type 1 diabetes mellitus; Thyroid diseases; Hypothyroidism; Prevalence

ATUALMENTE, O MELHOR ATENDIMENTO aos pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1), aliado aos avanços diagnósticos, tem possibilitado a detecção precoce de outras endocrinopatias autoimunes nestes indivíduos, algumas ainda na fase pré-clínica. Essa associação de endocrinopatias autoimunes num mesmo indivíduo (síndrome poliglandular) aparentemente não tem relação com o controle do DM1 e sim com o *status* imunogenético do paciente e/ou com fatores ambientais. Nas síndromes poliglandulares autoimunes, pode haver associação de DM1 com doenças autoimunes da

Alberto José S. Ramos
Ana Débora M. da Costa
Ana Valéria L. Benicio
André Luiz C. Ramos
Carla Rameri A. Silva
Cinthya R. de Carvalho
Cícero Ludgero A. de Melo
Sanlio C. de Oliveira Filho
Vicente Júlio B. de Lima
Thomaz R. Porto da Cruz

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Campina Grande (AJSR, ADMC, AVLB, CRAS, CRC, CLAM, SCOF, VJBL), Centro de Endocrinologia e Metabologia, Universidade Estadual da Paraíba (ALCR) e Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde, Universidade Federal da Bahia (TRPC).

Recebido em 20/09/02
Revisado em 03/02/03
Aceito em 04/04/03

tireóide (DAT) e outras doenças autoimunes endócrinas ou não (supra-renalite, ooforite, anemia megaloblástica, doença celíaca etc.) (1,2).

O hipotireoidismo primário é relativamente comum em adultos, e sua prevalência é associada à idade e ao sexo feminino. Na população jovem não diabética, estudo com 103.500 jovens com menos de 22 anos de idade mostrou prevalência de 0,135% (3).

Até a década de 70, a associação entre hipotireoidismo primário e DM1 era pouco encontrada (4), mas a partir da década seguinte, houve mudança deste perfil. Gray e cols. (5), estudando 605 pacientes com DM1 (311 do sexo feminino), entre 21 e 84 anos de idade, encontraram TSH aumentado em 71 (11,7%) pacientes, sendo 53 (17%) mulheres e 18 (6,1%) homens. Não houve associação significativa entre a presença do hipotireoidismo primário e a duração do diabetes. A idade de início do diabetes e a idade dos pacientes na época do estudo se correlacionaram significativamente com o aumento da frequência do hipotireoidismo em mulheres, mas não em homens.

A prevalência de DAT em um estudo com 134 crianças com DM1 foi de 13% e a de hipotireoidismo de 4,5% (6). Em outro estudo, Lorini e cols. (7), avaliando 212 crianças e adolescentes, observaram prevalência de 23,7% de DAT nos pacientes do sexo feminino e 10,9% naqueles do sexo masculino. Esta prevalência em crianças e adolescentes não diabéticos foi respectivamente 1,9 e 1% (7).

Hansen e cols. (8), estudando 105 pessoas com diabetes com menos de 18 anos de idade, encontraram títulos aumentados de anticorpos antitireoideanos em 16,2% dos pacientes. Cinquenta por cento das mulheres e 35% dos homens diabéticos apresentavam algum tipo de anormalidade morfológica tireoideana à ultra-sonografia, comparado a apenas 8% das mulheres e 13% dos homens do grupo controle. Dentre os diabéticos com alteração ultra-sonográfica tireoideana, 23% eram positivos para anticorpos antitireoideanos (versus 11% dos pacientes sem anormalidades ultra-sonográficas). Não houve correlação significativa entre a presença de anticorpos e as anormalidades detectadas ao ultra-som. Apesar disto, os autores defendem o exame em todos os pacientes, uma vez que, segundo os mesmos, o método é fácil, seguro, de baixo custo e não invasivo, o que é também corroborado por outros autores (9-11), embora usem critérios diferentes de classificação e, eventualmente, cheguem a resultados conflitantes.

No Brasil, Gomes *apud* Bosignoli e cols. (12) detectaram anticorpos antitireoideanos em 9,5% dos DM1. Em Campina Grande, Vieira (13) encontrou 33%

de doenças tireoideanas em pessoas com DM1, atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), o que seria uma prevalência relativamente alta, quando comparado ao estudo de Gomes citado por Bonsignoli e cols., e o de Soares e cols., que encontraram prevalência de doença tireoideana em 20% de pacientes entre 2 e 18 anos de idade com DM1 (14).

Vários trabalhos mostraram aumento da prevalência de hipotireoidismo primário em pacientes com DM1, relacionados com a paridade das mesmas (15-18).

Desta forma, um estudo da frequência das DAT (em especial do hipotireoidismo primário), em uma amostra representativa de pacientes com DM1, objetiva contribuir com os conhecimentos acerca da real prevalência destas doenças, assim como dos fatores associados. As eventuais diferenças encontradas necessitam ser explicadas, o que se conseguirá com a replicação dos estudos, principalmente usando metodologias semelhantes.

MÉTODOS

Foram avaliados 126 pacientes com DM1 (64M:62F) com média de idade de $16,6 \pm 7,9$ anos, atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro e no Centro de Endocrinologia e Metabologia, ambos situados em Campina Grande, PB (tabela 1). Todos os pacientes foram esclarecidos sobre os objetivos do estudo e deram o consentimento por escrito. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia.

A pesquisa foi realizada no período de 01/07 a 31/10/2001. Após a seleção dos casos e levantamento da história clínico-epidemiológica e exame físico, foi colhida amostra de sangue venoso para a dosagem do hormônio estimulador da tireóide (TSH), T_4 livre (T_4L), anticorpo anti-tireoperoxidase (ATPO) e hemoglobina A1c (HbA1c). As dosagens de TSH, T_4L e ATPO foram realizadas por aparelhos de Quimioluminescência Immulite I, da DPC, usando a metodologia de geração de análise enzimo-imunométrica por quimioluminescência em fase sólida. A HbA1c foi mensurada por espectrofotometria cromatográfica com kits da marca BioSystems®.

O paciente foi considerado portador de DAT quando apresentou alterações nas dosagens de TSH e/ou T_4L e/ou aumento do título de ATPO.

A palpação da tireóide foi referendada por um único examinador e descrita como normal quando o tamanho e a consistência da mesma não apresentavam

Tabela 1. Características dos pacientes com DM1 atendidos em Campina Grande (PB).

	Características	n (%)
Sexo	Masculino	64 (50,8)
	Feminino	62 (49,2)
Grupo racial	Branco	92 (73,0)
	Pardo	34 (27,0)
Possui Glicosímetro	Sim	75 (62,0)
	Não	46 (38,0)
Tabagismo	Sim	4 (3,2)
	Não	121 (96,8)
Etilismo	Sim	9 (7,3)
	Não	115 (92,7)
IMC	< 18,5	6 (13,3)
	18,5 - 25,0	29 (64,4)
	25,0 - 30,0	7 (15,6)
	> 30,0	3 (6,7)
Idade atual (anos)*		16,6 ± 7,9
Idade ao diagnóstico (anos)*		9,6 ± 6,8
Tempo de diabetes (anos)*		6,9 ± 5,2

* Dados correspondem à média ± DP.

irregularidades. Em caso de aumento do tamanho, irregularidade na consistência ou na presença de nódulos, a palpação foi considerada anormal. Consta esta ratificação em 98 pacientes, enquanto que em 28 ela não foi realizada ou não consta no prontuário. Nestes pacientes foi excluída a avaliação da palpação tireoideana.

O grau de controle glicêmico (normal, adequado, admissível e inadequado) foi avaliado de acordo com os critérios da Sociedade Latino-Americana de Diabetes (ALAD) (19).

Foram considerados neuropatas os que apresentaram perda da sensibilidade protetora ao teste com o monofilamento de Semmes-Weinstein de 10g, sinal da prece positivo, diminuição ou abolição dos reflexos aquileanos ou patelares e/ou diminuição da sensibilidade ao diapasão de 128Hz.

A avaliação do estado nutricional em adultos foi realizada usando o cálculo do índice de massa corpórea (IMC), enquanto que, nas crianças e adolescentes, foi utilizada a curva do *National Center of Health Statistics* (NCHS), interpretada pelo programa Cartão Virtual da Criança®, versão 2.0.

Para a avaliação do crescimento, todos os pacientes com menos de 18 anos foram medidos em estadiômetro com escala vertical. Em crianças abaixo de 4 anos, esta medição foi realizada com o paciente deitado. Foram considerados com medidas anormais as crianças e adolescentes com menos de 1,88 desvios-padrão do percentil 50 da curva de crescimento do NCHS (20). Os resultados também foram analisados usando o programa Cartão Virtual da Criança®, versão 2.0.

Os dados foram registrados na planilha eletrônica *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 9.0, e as variáveis descritas conforme o tipo: se quantitativas contínuas, por meio de média e desvio-padrão; e se qualitativas, através de proporções. Nas análises estatísticas, a probabilidade (p) de erro tipo 1 $\leq 5\%$ foi considerada significativa.

RESULTADOS

A frequência de DAT foi de 20,6% (n= 26), sendo que em 11 (8,7%) pacientes foi encontrado hipotireoidismo clínico, em 6 (4,8%) foi encontrado hipotireoidismo subclínico. Hipotireoidismo clínico ou subclínico foi encontrado em 17 (13,5%) pacientes. Anticorpos anti-TPO alterados foram encontrados em 23 (18,2%) pacientes. Em um dos 126 (0,8%) pacientes, o hipotireoidismo ocorreu pós-tireoidectomia subtotal para tratamento de doença de Graves. Neste caso, a doença tireoideana precedeu o DM. Em todos os outros pacientes, o diagnóstico de doença tireoideana foi realizado após o diagnóstico de DM.

Dos 98 pacientes que foram avaliados em relação à palpação tireoideana, 7 (36,8%) com palpação anormal apresentavam DAT, comparados a 12 (15,2%) dos diabéticos sem alteração tireoideana à palpação (p= 0,033). A detecção de alteração tireoideana à palpação apresenta baixa sensibilidade (36,8%) e elevada especificidade (84,8%) para o diagnóstico da presença de DAT (tabela 2).

Tabela 2. Análise da palpação da tireóide versus diagnóstico de DAT em 98 pacientes com DM1.

PALPAÇÃO DA TIREÓIDE	DOENÇA TIREOIDEANA n (%).		TOTAL n (%)
	SIM	NÃO	
Anormal	7 (36,8)	12 (63,2)	19 (100,0)
Normal	12 (15,2)	67 (84,8)	79 (100,0)
TOTAL	19	79	98 (100,0)

Sensibilidade= 36,8% (7/19); Especificidade= 84,8% (67/79); p= 0,033 (χ^2)

Tabela 3. Comparação entre as populações com e sem DAT em pacientes com DM1.

Características	Presença de DAT	Ausência de DAT	p
Número (%)	26 (20,6)	100 (79,4)	-
Sexo feminino	15 (57,7)	47 (47,0)	0,054 ^a
Raça branca	19 (73,1)	73 (73,0)	0,094 ^a
Idade atual	20,3 ± 10,0	15,6 ± 7,0	0,006 ^b
Idade do diagnóstico de DM1	11,8 ± 6,5	9,0 ± 5,4	0,03 ^b
Duração do DM1	8,6 ± 7,0	6,5 ± 4,6	0,08 ^b
Paridade	22,2% (4/18)	16,6% (8/48)	0,605 ^a
Residem em Campina Grande	12 (46,1)	35 (35,0)	0,297 ^a
Tireopatia presente na família	8 (30,8)	16 (17,1)	0,122 ^a

a = χ^2 ; b = Teste t

Foi averiguada a possibilidade de que algumas características (grupo racial, tabagismo, etilismo, local de moradia etc.) tivessem ou não associação com DAT. Os resultados estão mostrados na tabela 3. Houve associação entre DAT e idade atual (p= 0,006) e entre DAT e idade do diagnóstico de DM1 (p= 0,003), mas não com a duração do DM (p= 0,08).

A doença tireoideana, principalmente o hipotireoidismo, é causa freqüente de baixa estatura, sendo ainda mais notável quando o diagnóstico é retardado. Neste estudo não foi encontrada associação entre DAT e baixa estatura (p= 0,576) nos 51 pacientes em período de crescimento. Também não foi encontrada relação entre DAT e controle glicêmico (p= 0,254), nem com a presença de neuropatia (p= 0,50).

DISCUSSÃO

Os poucos recursos tecnológicos, em parte, explicam a falta de associação entre DM e hipotireoidismo primário, observado pelos autores que inicialmente estudaram o assunto. Até o início dos anos 60, ainda não se realizava radioimunoensaio (RIE) e o diagnóstico de hipotireoidismo só era possível quando o quadro clínico já era evidente. Dado o caráter insidioso e lentamente progressivo na maioria dos casos da doença, ainda hoje, o diagnóstico baseado apenas em critérios clínicos pode

demorar o suficiente para trazer transtornos ao crescimento e desenvolvimento. Com o uso de novos ensaios ultra-sensíveis para a dosagem de TSH e anticorpos antitireoideanos, a associação entre as duas doenças se mostrou aumentada em estudos posteriores como foi prevista por Rodrigues (4), que anteviu o aumento desta associação ao se tornarem rotineiras as novas técnicas diagnósticas e ao se aumentar a expectativa de vida das pessoas com diabetes, o que realmente aconteceu, principalmente após a década de 80.

Nossos dados confirmam que pessoas jovens com DM1 têm prevalência maior de DAT que a população jovem não diabética, cuja prevalência é apenas estimada (21). No entanto, nem todos os estudos concordam na magnitude deste aumento. É possível que fatores como raça, ingestão de iodo e até o uso de ensaios cada vez mais sensíveis possam explicar esta diferença (8).

Nossos achados concordam com os de vários outros autores que encontraram prevalências semelhantes (5,7,8). Gray e cols. (5) relataram freqüência significativamente maior de DAT em pacientes do sexo feminino (17% x 6,1%), fato que não foi observado neste estudo. No entanto, a nossa amostra sugere tendência à significância em relação ao sexo feminino (57,7% x 42,3%; p= 0,054). O achado de associação entre DAT e idade atual e idade do diagnóstico de DM1 está de acordo com os dados relatados por Gray

e cols. (5). Quando fizemos a separação por gênero, assim como Gray e cols., também notamos significativa associação entre DAT e a idade de início de DM e a idade atual em mulheres, mas não em homens, achado ainda sem explicação.

Prevalência semelhante de ATPO (17,6%) foi relatada por Riley e cols. (22). Nossos dados são concordantes com Riley e cols. e com Silva e cols. (23) em relação à cronologia do aparecimento das DAT e DM1. Na maioria dos casos, o diagnóstico de hipertireoidismo precede o de DM, enquanto que no hipotireoidismo acontece o inverso. A frequência de hipertireoidismo encontrada no nosso estudo é semelhante à descrita por Riley e cols. (<1,0%). (22). No entanto, Riley encontrou diferenças significantes em relação ao sexo e raça. Quanto à frequência maior em brancos encontrada por Riley e cols. e não observada no nosso estudo, é possível que possa ser explicada pela miscigenação da nossa população, que torna as diferenças raciais sutis e geralmente despercebidas.

Os achados de Hansen e cols. (8) mostram frequência de 16,2% de DAT entre os diabéticos comparados com 1,9% do grupo controle, não sendo observada significância em relação ao sexo. Quando o autor submeteu seus pacientes à ultra-sonografia, a frequência de alterações morfológicas foi de 42% nos diabéticos versus 11% no grupo controle ($p < 0,001$). Vale salientar que não houve significância entre as alterações morfológicas e a positividade dos anticorpos antitireoideanos ($p = 0,123$). É possível que esta discrepância entre os achados laboratoriais e os de imagem seja em decorrência da insuficiente padronização dos critérios ultra-sonográficos. Portanto, levando-se em consideração os dados relatados por Hansen e cols., Yoshida e cols., Darendeliler e cols. e Bianchi e cols. (8-11), que defendem a utilização de ultra-sonografia mas que usam critérios próprios e encontraram resultados eventualmente discrepantes, justifica-se a necessidade de padronização deste importante método de imagem, para que os resultados possam ser reproduzíveis.

Prevalências menores foram encontradas por Court e cols., Bonsingnoli e cols., Vargas e cols. e Leong e cols. (6,12,24,25), enquanto Burek e cols., Perros e cols. e McCanlies e cols. (26-28) encontraram prevalências bem maiores, inclusive de hipertireóides.

Em relação ao crescimento, apesar de termos uma parcela importante de nossa amostra com baixa estatura (37,7%) em relação ao padrão NCHS, não encontramos relação deste déficit com a presença de DAT. É possível que o diagnóstico precoce evite a influência da DAT no crescimento. Uma outra possibilidade era que o grau de controle estivesse influen-

ciando o crescimento. Procuramos esta relação nos nossos 51 pacientes em período de crescimento, mas também não observamos relação entre o déficit estatural e o grau de controle.

As anormalidades tireoideanas associadas com a gestação foram observadas por vários autores (15-18). No entanto, na nossa amostra, esta associação não aconteceu. Talvez o número ainda pequeno de gestações nas nossas pacientes não seja suficiente para avaliar esta possível associação.

Finalmente, a concordância entre a palpação tireoideana e o diagnóstico posterior de DAT, apesar da baixa sensibilidade (36,8%), mostra a importância do exame físico bem feito. A boa especificidade (84,8%) proporcionou a significância nesta associação ($p = 0,033$), diferentemente dos achados de Hansen e cols., entre método de imagem (ultra-sonografia) e determinações laboratoriais. Enfatizamos que uma anamnese criteriosa e um exame físico bem realizado, incluindo cuidadosa e freqüente palpação da tireóide, podem reforçar a suspeita da presença de tireopatia em pacientes com DM1, eventualmente antecipando o rastreamento habitual. No entanto, entendemos que a mensuração sistemática dos hormônios tireoideanos e anticorpos deve ser realizada, em virtude da alta prevalência de DAT em DM1.

AGRADECIMENTOS

Aos laboratórios Merck do Brasil e Abbott, pelo financiamento de parte da pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 1980;9(4):154-62.
2. Betterle C, Dala Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002;23(3):327-64.
3. Hunter I, Greene SA, MacDonald TM, Morris AD. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Arch Dis Child* 2000;83(3):207-10.
4. Rodrigues J. Associação do diabetes mellitus com outras endocrinopatias. In: Arduino F. *Diabetes mellitus e suas complicações*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1973.
5. Gray RS, Borseley DQ, Seth J, Herd R, Brown NS, Clarke BF. Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:1034-7.
6. Court S, Parkin JM. Hypothyroidism and growth failure in diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1982;57:622-4.

7. Lorini R, D'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune disease in the pediatric age group. **J Pediatr Endocrinol** 1996;9:89-94.
8. Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Høier-Madsen M, Jacobsen BB, Hegedüs. Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **Eur J Endocrinol** 1999;140:512-8.
9. Yoshida A, Adachi T, Noguchi T, Urabe K, Onoyama S, Okamura Y, et al. Echographic findings and histological features of the thyroid: a reverse relationship between the level of echo-amplitude and lymphocytic infiltration. **Endocrinol Jap** 1985;32(5):681-90.
10. Darendeliler FF, Kadioglu A, Bas F, Bundak R, Gunoz H, Saka N, et al. Thyroid ultrasound in IDDM. **J Pediatr Endocrinol** 1994; 7(1):33-7.
11. Biachi G, Montanari P, Fabbri A, Gamberini A, Zoli M, Marchesini G. Thyroid volume in type 1 diabetes patients without overt thyroid disease. **Acta Diabetol** 1995;32:49-52.
12. Bosignoli R, Guimarães AA, Oliveira BC, Henriques JLM, Gazolla HM, Dimetz T, et al. Estudo da função tireóidea em pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente (tipo 1). **JBM** 1994;67(1):19-29.
13. Vieira FWB. Avaliação tireoideana da população de diabéticos tipo 1, atendida no HUAC de Campina Grande – PB, no período de Janeiro de 1998 a Janeiro de 1999. Monografia de final do Curso de Especialização em Análises Clínicas. **Universidade Estadual da Paraíba, 1999.**
14. Soares T, Araújo J, Souza R, Ferreira A, Quaresma A. Doença tireoideana autoimune em população pediátrica com diabetes mellitus tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2000;44(5):262.
15. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Clinical hypothyroidism in pregnancies complicated by type I diabetes, subclinical hypothyroidism, and proteinuria: A new syndrome. **Am J Obstet Gynecol** 1988;159:442-6.
16. Fernandez-Soto L, Gonzalez A, Lobón JA, Lopes JA, Peterson CM, Jiménez FE. Thyroid peroxidase autoantibodies predict poor metabolic control and need for thyroid treatment in pregnant IDDM women. **Diabetes Care** 1997;10:1524-8.
17. Solomon BL, Fein HG, Smallridge RC. Usefulness of antimicrosomal antibody titers in the diagnosis and treatment of postpartum thyroiditis. **J Fam Pract** 1993;36:177-82.
18. Premawardhana LDKE, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C. Postpartum and long term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;55(1):71-5.
19. ALAD. Asociacion Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD 2000 – para el diagnóstico y manejo de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina baseada en evidencias. Disponível em: <<http://www.alad.org/guiasalad/guiacap4.html>>. Acesso em: 02 de maio de 2002.
20. Rosebloom AL, Vilar L. Investigaçãõ da criança com baixa estatura. In: Vilar L, Castellar E, Moura E, Leal A, Machado AC, Teixeira L, et al, eds. **Endocrinologia clínica**. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Medsi. 2001.p.940.
21. Güell R. **Enfermedades del tiroides en niños y adolescentes**. 1ª. ed. Permanyer Publications. 1998.p.111.
22. Riley WJ, Maclaren NK, Lezotte DC, Spillar RP, Rosebloom AL. Thyroid autoimmunity in insulin dependent diabetes mellitus: The case for routine screening. **Pediatrics** 1981;9:350-4.
23. Silva RC, Monteagudo PT, Dib SA. Relaçãõ cronológica entre o aparecimento do diabetes mellitus do tipo 1 e das tireoidopatias nas síndromes poliglandulares autoimunes (SPAs). **Arq Bras Endocrinol Metab** 1996;40(3):180-6.
24. Vargas F, Gomez A, Borrajo E. Diabetes and hypothyroidism. **An Esp Pediatr** 1984;21(9):827-30.
25. Leong KS, Wallymahmaed M, Wilding J, MacFarlane I. Clinical presentation of thyroid dysfunction and Addison's disease in young adults with type 1 diabetes. **Postgrad Med J** 1999;75(886):467-70.
26. Burek CL, Rose NR. Thyroid autoantibodies in black and in white children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and their first degree relatives. **Autoimmunity** 1990;7:157-67.
27. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. **Clinical Practice** 1995;622-7.
28. McCanlies E, O'Leary LA, Foley TP, Kramer K, Burke JP, Libman A, et al. Hashimoto's thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83(5):1548-51.

Endereço para correspondência:

Alberto José Santos Ramos
Rua Maestro Nelson Ferreira 172
58103-35 Campina Grande, PB
e-mail: ajsr@uol.com.br