

RICARDO RODRIGUES

**PREVALÊNCIA DE DISFUNÇÃO TIREOIDIANA E ANTICORPOS
ANTI-TIREOIDIANOS EM PACIENTES PORTADORES DE
DIABETES MELLITUS TIPO 1 E EM SEUS FAMILIARES DE
PRIMEIRO GRAU**

**Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Uberlândia,
como parte das exigências para
obtenção do título de Mestre em
Ciências da Saúde.**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

UBERLÂNDIA - MG – 2005

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFU / Setor de
Catalogação e Classificação

R696p Rodrigues, Ricardo, 1975-
Prevalência de disfunção tireoidiana e anticorpos
antitireoidianos em pacientes portadores de diabetes mellitus
tipo 1 e em seus familiares de primeiro grau / Ricardo
Rodrigues. - Uberlândia, 2005.
79f. : il.
Orientador: Paulo Tannús Jorge.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Uberlândia, Pro-grama de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde.
Inclui bibliografia.
1. Diabetes mellitus - Teses. 2. Tireóide - Doenças - Teses.
I. Jorge, Paulo Tannús. II. Universidade Federal de Uberlândia.
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU:616.379-

008.64 (043.3)

RICARDO RODRIGUES

**PREVALÊNCIA DE DISFUNÇÃO TIREOIDIANA E ANTICORPOS
ANTI-TIREOIDIANOS EM PACIENTES PORTADORES DE
DIABETES MELLITUS TIPO 1 E EM SEUS FAMILIARES DE
PRIMEIRO GRAU**

**Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Uberlândia,
como parte das exigências para
obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

UBERLÂNDIA - MG - 2005

**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA**

ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO TANNÚS JORGE

COORDENADOR DO CURSO: PROF. DR. MIGUEL TANUS JORGE

DEDICATÓRIA

A minha esposa Gissele e meu filho Ricardo, com muito amor e carinho, pela alegria dos meus dias e pelo constante apoio e estímulo na busca e realização dos nossos sonhos;

Aos meus pais e irmão, com admiração e gratidão, por tornar-me viável o caminho do saber.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Paulo Tannús Jorge, pelos ensinamentos, paciência e experiência, que muito colaboraram para meu crescimento intelectual e por ser esta fonte de inspiração e exemplo em nossa profissão.

A equipe de enfermagem do ambulatório de Endocrinologia e ao setor de dosagens hormonais do laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, pelo apoio e assistência para o desenvolver da pesquisa em sua parte técnica.

A Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia e ao Hospital de Clínicas pela oportunidade de realização do mestrado.

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 1 resulta da destruição das células β pancreáticas, mediada por um processo auto-imune celular, levando à deficiência na produção de insulina. Frequentemente, encontra-se associado a outras doenças auto-imunes como a tireoidite de Hashimoto, doença celíaca, anemia perniciosa, adrenalite e ooforite. A doença auto-imune da tireóide (DAT) é a mais frequente, com sua prevalência variando de 3 a 50% entre diabéticos, sendo esta, também, maior entre seus familiares, se comparado à população geral.

O objetivo do presente estudo foi investigar a prevalência de doença auto-imune da tireóide em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 no município de Uberlândia e avaliar possíveis diferenças de comportamento clínico-evolutivo do diabetes mellitus entre os diabéticos portadores e não portadores de doença auto-imune da tireóide, bem como estudar a prevalência de doença auto-imune e disfunção da tireóide em familiares de primeiro grau de pacientes com diabetes mellitus tipo 1, além de investigar se existe diferença na prevalência de doença auto-imune da tireóide entre familiares de diabéticos tipo 1 portadores e não portadores de doença auto-imune da tireóide. Foram avaliados 124 pacientes diabéticos com coleta de dados clínico-laboratoriais, como idade, dados antropométricos, tempo de evolução da doença, presença de complicações agudas e crônicas, hemoglobina glicosilada, dose de insulina diária, níveis de TSH e anticorpos anti-tireoidianos, para avaliação quanto ao comportamento e evolução do diabetes entre aqueles com e sem associação de doença tireoidiana. Também foram avaliados 54 familiares em

primeiro grau desses pacientes diabéticos quanto a sua função tireoidiana e presença de auto-anticorpos tireoidianos, subdivididos em um grupo de familiares de diabéticos que apresentavam doença auto-imune da tireóide e um grupo controle de familiares de diabéticos sem a doença tireoidiana associada. A prevalência de DAT e de disfunção hormonal entre os diabéticos foi de 35,5% e 19,3%, respectivamente. Quanto à evolução do diabetes e seu comportamento clínico, estes não apresentaram diferenças nos grupos com e sem DAT. Já no estudo dos familiares, observou-se uma maior prevalência de DAT e disfunção hormonal no grupo de familiares dos diabéticos com DAT (63,6% e 27,3%) do que no grupo dos familiares dos diabéticos sem DAT (21,9% e 9,4%).

O estudo mostrou que prevalência de doença auto-imune de tireóide em diabéticos e em seus familiares, em Uberlândia, é elevada. Justifica-se, nesses casos, a investigação rotineira da função tireoidiana, particularmente nos familiares em primeiro grau de diabéticos com doença auto-imune de tireóide.

PREVALENCE OF THYROID DYSFUNCTION AND ANTITHYROID ANTIBODIES IN TYPE 1 DIABETIC MELLITUS PATIENTS AND THEIR FIRST DEGREE FAMILY MEMBERS

ABSTRACT

Type 1 Diabetes Mellitus results in the destruction of pancreatic β cells, mediated by a cellular auto-immune process, leading to an insulin production deficiency. Frequently it is also associated to other auto-immune diseases such as Hashimoto's Thyroiditis, Celiac Disease, Pernicious Anemia, Adrenalitis and Ooforitis. Autoimmune Thyroid Disease (AITD) is most frequently found in patients who have diabetes. Prevalence varies between 3 to 50% and is higher in family members of diabetic patients than in the general population. The objective of the present study was to investigate the prevalence of autoimmune thyroid disease in patients with type 1 diabetes mellitus in the city of Uberlândia and to evaluate possible differences of clinical action and evolution of diabetes mellitus among diabetic patients who also did not have AITD. This work aimed, as well, to study the prevalence of autoimmune thyroid disease and thyroid dysfunction in first degree relatives of patients with type 1 diabetes mellitus, moreover evaluating if differences exist in the prevalence in relatives who have diabetics with AITD to those relatives who have diabetics without AITD. One hundred and twenty four diabetic patients who supplied samples for clinical and laboratorial data such as age, anthropometric data, time of evolution of the illness, presence of acute and chronic complications, glycosilated hemoglobin, daily insulin dose, levels of TSH anti-thyroid

antibodies were evaluated to verify action and evolution of diabetes among those with or without associated thyroid disease. Thyroid function and presence of auto-antibodies to thyroid were also evaluated in 54 first degree relatives of these diabetic patients, divided into a group of relatives of diabetics who presented AITD and a control group of relatives of diabetics without thyroid disease. Prevalence of AITD and hormonal dysfunction among the diabetic patients 35.5% and 19.3% respectively. As for the evaluation of the diabetic evolution and its clinical action, no differences in groups with and without AITD were found. However prevalence of AITD and hormonal dysfunction (63.6% and 27.3%, respectively) was found to be higher in the group of family members of diabetics with AITD than in the group of the family members of diabetics without AITD (21.9% and 9,4%), respectively. Prevalence of autoimmune thyroid disease in diabetics and their relatives, in Uberlândia, is high. Screening of the thyroid function is therefore justified in these cases, especially in those first degree relatives of diabetics with autoimmune thyroid disease.

SUMÁRIO

1. Introdução	14
1.1 Considerações iniciais	14
1.2 Epidemiologia do diabetes mellitus tipo 1	17
1.3 Genética do diabetes mellitus tipo 1	18
1.4 Imunologia do diabetes mellitus tipo 1	20
1.5 Epidemiologia da doença autoimune da tireóide	21
1.6 Genética da doença autoimune da tireóide	22
1.7 Imunologia da doença autoimune da tireóide	24
2. Objetivos	26
3. Casuística e Métodos	27
4. Resultados	31
5. Discussão	55
6. Conclusões	60
7. Anexos	61
7.1 Ficha de dados	61
7.2 Declaração de consentimento	62
7.3 Planilhas de dados dos pacientes diabéticos	63
7.4 Planilhas de dados dos familiares de pacientes diabéticos com DAT	66
7.5 Planilhas de dados dos familiares de pacientes diabéticos sem DAT	67
8. Referências bibliográficas	69

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Características clínico-epidemiológicas dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo-1	37
Quadro 2 - Características dos familiares dos pacientes diabéticos estudados	38
Quadro 3 - Prevalência da DAT e disfunção hormonal tireoidiana entre mães, pais, irmãs e irmãos no grupo de familiares dos pacientes diabéticos com DAT e no grupo de familiares dos pacientes diabéticos sem DAT.....	38
Tabela 1 – Prevalência de doença tireoidiana entre pacientes diabéticos tipo 1 e distribuição quanto ao sexo	39
Tabela 2 – Comparação quanto à idade nos grupos de pacientes diabéticos com e sem Doença tireoidiana	39
Tabela 3 – Avaliação dos pacientes diabéticos com e sem doença tireoidiana	40
Tabela 4 – Avaliação de parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes diabéticos tipo 1 portadores de DAT, comparados quanto à presença ou não de disfunção hormonal tireoidiana	41
Tabela 5 – Avaliação de parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes portadores de diabetes de acordo com o tempo de diagnóstico do diabetes mellitus em anos e quanto à presença ou não de DAT	42
Tabela 6 – Avaliação dos parâmetros clínicos e laboratoriais entre pacientes diabéticos tipo 1 conforme a idade dos pacientes	43
Tabela 7 - Características epidemiológicas e prevalência de DAT e disfunção hormonal entre familiares de pacientes diabéticos com DAT e familiares de pacientes diabéticos sem DAT.....	44
Tabela 8 - Prevalência da DAT e disfunção hormonal tireoidiana entre mães, pais, irmãs e irmãos no grupo de familiares dos pacientes diabéticos com DAT e no grupo de familiares dos pacientes diabéticos sem DAT.....	44

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Prevalência de episódios de complicações agudas, complicações crônicas e relato de DAT em familiares, nos pacientes diabéticos tipo 1 com e sem DAT associada	45
Gráfico 2 – Prevalência de DAT e disfunção hormonal tireoidiana em pacientes diabéticos tipo 1, correlacionadas a faixa etária	46
Gráfico 3 – Prevalência de episódios de complicações agudas e complicações crônicas do diabetes em pacientes diabéticos portadores de doença auto-imune da tireóide, distribuídos conforme o tempo de evolução.....	47
Gráfico 4 – Valores médios de hemoglobina glicosilada dos pacientes diabéticos distribuídos quanto a faixa etária	48
Gráfico 5 – Dose média de insulina entre os pacientes diabéticos tipo 1 conforme a faixa etária	49
Gráfico 6 – Prevalência de anticorpo anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase, entre pacientes diabéticos tipo 1	50
Gráfico 7 – Níveis médios de TSH entre os grupos de pacientes diabéticos com e sem DAT	51
Gráfico 8 – Prevalência dos anticorpos anti-tireoidianos entre familiares dos pacientes diabéticos tipo 1 com e sem DAT associada	52
Gráfico 9 – Níveis médios do TSH entre os grupos de familiares dos pacientes diabéticos	53
Gráfico 10 – Distribuição dos portadores de diabetes quanto à faixa etária ao diagnóstico do diabetes	54

1 - INTRODUÇÃO

1.1 – Considerações iniciais

De acordo com os critérios de diagnóstico e classificação do diabetes mellitus propostos pelo International Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus ⁽⁵³⁾, adotados pela Associação Americana de Diabetes e Organização Mundial de Saúde, baseado em sua etiologia, o diabetes mellitus é classificado em :

- tipo 1, subdividido em auto-imune (tipo 1-A) e idiopático (tipo 1-B);
- tipo 2;
- diabetes gestacional;
- outros tipos específicos (defeitos genéticos da célula beta, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, induzidos por fármacos, infecções, síndromes genéticas associadas com diabetes).

O diabetes mellitus tipo 2 é a forma mais comum, sendo responsável por cerca de 90% dos casos da doença ⁽¹⁴⁾. No diabetes mellitus tipo 1, a forma auto-imune (tipo 1-A) é a mais freqüente entre crianças de etnia caucasiana não-hispânicos (90%) e entre hispânicos e negros com uma freqüência menor (50%) ⁽⁹⁾. A forma idiopática ocorre com freqüência muito menor, caracterizada por não apresentar evidências de processo auto-imune envolvido e nem associação com o sistema HLA (Antígeno Leucocitário Humano) ⁽⁸⁾.

O diabetes mellitus tipo 1-A é uma doença auto-imune decorrente da destruição das células beta pancreáticas, que leva à deficiência na produção de insulina, um dos hormônios fundamentais no metabolismo dos carboidratos, lípidos e proteínas, com conseqüente desenvolvimento de hiperglicemia e suas repercussões metabólicas características (doença micro e macrovascular e neuropatia). As primeiras evidências da natureza auto-imune desse processo vêm da observação do diabetes tipo 1 estar freqüentemente associado a outras endocrinopatias auto-ímmunes, como tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, adrenalite, insuficiência ovariana primária, anemia perniciosa e doença celíaca, conforme demonstram estudos recentes^(25, 27). A identificação de auto-anticorpos dirigidos contra componentes da célula beta, como os anticorpos antiinsulina, anti-GAD (Descarboxilase do Ácido Glutâmico) e antiilhotas reforça a importância da auto-imunidade na etiologia dessa doença.

No entanto, apesar desse claro componente imunológico, o diabetes mellitus é uma doença heterogênea, com diversas formas e graus de processo imune envolvido, e com uma susceptibilidade genética como a base para o seu desenvolvimento, estando sua etiopatogenia, ainda, com diversos pontos a serem esclarecidos, uma vez que fatores ambientais parecem ter importante papel em sua gênese, como mostram estudos de migração^(2, 51).

As semelhanças no padrão genético de herança e susceptibilidade, além do mecanismo auto-imune compartilhado entre essas endocrinopatias, associadas ao aumento na incidência das mesmas em todo o mundo, têm estimulado pesquisadores a investigar, epidemiologicamente, não só os portadores destas patologias como também seus familiares em primeiro grau^(3, 19, 21, 25, 31, 40, 57).

Estudos realizados em âmbito mundial apontam diferentes percentuais de prevalência de anticorpos anti-tireoidianos em pacientes com diabetes mellitus tipo 1, os quais variam de 3 a 50% ^(6, 11, 17, 20, 28, 30, 33, 39, 44, 47). Para alguns autores, a coexistência de diabetes tipo 1 e anticorpos anti-tireoidianos é maior no sexo feminino ^(38, 42, 54), o que é concordante com a maior prevalência de doença auto-imune da tireóide (DAT) em mulheres constatada em diversos estudos. Outros pesquisadores, entretanto, não encontraram essa diferença entre os sexos ⁽³⁵⁾.

Diferenças no comportamento do diabetes entre pacientes portadores e não portadores de tireoidopatia auto-imune também têm sido objeto de estudos, com alguns autores encontrando um diabetes mais grave entre pacientes que haviam desenvolvido auto-imunidade contra a tireóide ^(16, 36), embora outros não encontraram essas diferenças ^(31, 32, 34, 35, 37, 38, 50, 54).

No Brasil, essa mesma divergência na prevalência de DAT no diabetes tipo 1 tem-se reproduzido nos poucos estudos realizados, com alguns autores encontrando números que variam de 9% a 33% ^(4, 28, 46, 55).

Por isso, a importância da realização de novos estudos epidemiológicos contribuiria para o conhecimento da real prevalência da DAT entre os portadores de diabetes tipo 1 e também para a comprovação de influências da associação entre as doenças auto-imunes sobre o curso de cada doença.

1.2 - Epidemiologia do Diabetes Mellitus tipo 1

A incidência de diabetes mellitus tipo 1 apresenta variações conforme a localização geográfica, etnia, idade, sexo e, também, sofre uma variação sazonal, mas em todo o mundo tem se observado um aumento em sua incidência, conforme estudos epidemiológicos^(31, 40, 50). Em geral, aproximadamente 0,4% dos indivíduos da raça branca, apresentam diabetes tipo 1⁽²²⁾, porém a incidência varia desde 35 / 100.000 pessoas ao ano em regiões escandinavas (ex. Finlândia) até 0,7 a 2 / 100.000 pessoas ao ano em países orientais (ex. Japão e China)⁽⁴⁰⁾. No Brasil, um estudo da década de 80, realizado no estado de São Paulo, encontrou uma incidência de 7,6 / 100.000 pessoas ao ano⁽¹⁵⁾.

Conforme estudos mundiais de prevalência desta doença, o tipo de diabetes encontrado entre os jovens também tem grande relação com a etnia. O diabetes mellitus tipo 1 ocorre em sua grande maioria entre os caucasianos e com menor prevalência entre os negros e índios americanos segundo DABELEA et al. 1998⁽⁹⁾ em estudo norte-americano.

Em geral, há um risco similar para o desenvolvimento do diabetes tipo 1 entre homens e mulheres. Quando analisados, especificamente, os casos de diabetes tipo 1 desenvolvidos a partir da idade adulta, parece haver um predomínio discreto da doença sobre o sexo masculino em relação ao feminino (1,3 até 2,5: 1)⁽⁴⁹⁾. Quanto a idade, SCHOENLE et al. 2001, observou em um estudo epidemiológico na Suíça⁽⁵⁰⁾, que estaria ocorrendo um aumento na incidência do diabetes entre crianças numa faixa etária menor.

1.3 - Genética do Diabetes Mellitus tipo 1

Embora existam formas monogênicas de transmissão do diabetes tipo 1, vistas em síndromes raras como a Síndrome Poliglandular Auto-imune Tipo1 (APS-1) e a Síndrome XPID (diarréia, disfunção imune e poliendocrinopatia ligada ao cromossomo X), o diabetes tipo 1 é, em suas formas mais comuns, uma doença auto-imune com uma herança poligênica complexa ⁽¹⁴⁾.

Os fatores genéticos e ambientais são importantes para o desenvolvimento da doença, conforme demonstram estudos realizados com gêmeos monozigóticos, que apresentam porcentagens de concordância de 20 a 70% - enquanto entre gêmeos dizigóticos vai de 0 a 13% - com relação ao desenvolvimento da doença após um deles tornar-se diabético ⁽¹³⁾.

Os estudos para identificar os genes responsáveis pela predisposição ao diabetes tipo 1 mostram a existência de mais de 15 *loci* (denominados IDDM) situados em cromossomos diferentes. Vários desses *loci* estão relacionados também com a predisposição a outras doenças auto-imunes, tais como esclerose múltipla, doença celíaca, espondilite anquilosante e tireoidite de Hashimoto ⁽¹³⁾.

O IDDM 1, situado no braço curto do cromossomo 6, corresponde ao *locus* dos antígenos do sistema HLA (Antígeno Leucocitário Humano) e seria responsável por 40 a 50 % do risco hereditário para o diabetes. O IDDM 2, também denominado VNTR-INS (repetição seqüencial de números variáveis do gene da insulina), seria o segundo *locus* mais importante para o risco de desenvolvimento da doença ^(13, 14).

Devido ao fato dos genes do *loci* HLA localizarem-se muito próximos no cromossomo 6, esses alelos geralmente são herdados como uma unidade, denominada haplótipo. Os maiores determinantes para a susceptibilidade são as moléculas DR e DQ, com específicos alelos. Indivíduos com genótipo de alto risco para desenvolver diabetes tipo 1 são os que apresentam os haplótipos DRB*0301, DRB*0401, DRB*0403, DRB*0405, DQA*0301, DQA*0501, DQB*0302 e DQB*0201. Pesquisas mostram que 50% das crianças menores de 10 anos e 30% daquelas que tem mais de 10 anos, que desenvolvem diabetes tipo 1, possuem estes chamados genótipos de alto risco ⁽¹⁴⁾.

Estudos com tipagem de HLA, tanto da população em geral quanto de filhos de diabéticos, demonstram que assim como existem genótipos de alto risco, também existem haplótipos que quando presentes determinam uma proteção quanto ao risco de desenvolver diabetes, sendo os haplótipos DRB*1501/1401, DQA*0102 e DQB*0602 os mais importantes ⁽¹⁴⁾.

Embora a predisposição genética seja necessária para o desenvolvimento do diabetes tipo 1, sua etiologia é multifatorial e os fatores de risco ambientais parecem ter um importante papel. Entre esses fatores de risco ambientais, o papel das infecções virais (enterovirus, cocksackies, entre outros) e relacionados à dieta (como a introdução precoce do leite de vaca na alimentação infantil) parecem ser os mais importantes ^(23, 49, 58).

1.4 – Imunologia do Diabetes Mellitus tipo 1

Em indivíduos geneticamente predispostos, estímulos ambientais ainda não totalmente identificados desencadeiam respostas crônicas imunes, provavelmente direcionadas exclusivamente para as células beta. O fato da expressão de genes alelos da classe II do HLA, que são diretamente relacionados com a formação de células apresentadoras de antígenos (imunidade celular), conferir susceptibilidade ou proteção a partir do diabetes tipo 1 (probando), sugere que este processo auto-imune seja dirigido por antígenos ^(22, 41).

Numerosos defeitos têm sido postulados para delinear a patogênese da doença, incluindo deficiências da tolerância imunológica central e periférica, transtornos na apresentação de antígenos, defeitos no *clearance* de células beta apoptóticas, bem como secreção anormal de citocinas e quimoquinas ^(12, 22, 41). No entanto, independentemente dos mecanismos de patogênese da doença, a destruição das células beta pancreáticas é a última etapa de um processo coordenado pelos linfócitos T do sistema imune ^(22, 41).

Estudos realizados com pâncreas de pacientes diabéticos, com início recente da doença, demonstram a presença de infiltrado celular (linfocítico) difuso, distorção da arquitetura e atrofia das ilhotas caracterizando um processo denominado “insulite” ⁽¹⁾, o que corrobora o papel imunológico na gênese desta doença. A presença de auto-anticorpos anti-células da ilhota (ICA) com uma prevalência muito maior entre portadores de diabetes tipo 1 que na população geral (75% e 0,4%), além de servir como marcador imunológico da

doença, tem sido útil na identificação de pacientes no período pré-clínico da doença, meses a anos antes do início dos sintomas ^(1, 58).

Atualmente, quatro auto-anticorpos são utilizados como marcadores auto-imunes do diabetes tipo 1-A, devido a características como alta frequência de expressão, sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade dos achados, sendo eles: anticorpo anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD); anticorpo anti-células da ilhota (ICA); anticorpo anti-insulina e anti-corpo anti-IA2 (anti-tirosina fosfatase). Diversos estudos prospectivos têm demonstrado que a presença de múltiplos auto-anticorpos são preditivos para o desenvolvimento do diabetes de maneira muito mais significativa que a ocorrência isolada de um desses ⁽⁵⁸⁾.

1.5 – Epidemiologia da Doença Auto-imune da Tireóide

A doença auto-imune da tireóide compreende basicamente três formas de patologias que acometem a tireóide: a Doença de Graves, com bócio difuso, hipertireoidismo e freqüentemente exoftalmopatia; a Tireoidite de Hashimoto, com bócio, hipotireoidismo ou eutireoidismo; e o Mixedema ou falência tireoidiana primária. Estas podem ser consideradas manifestações clínicas diferentes de uma mesma desordem, devido a suas similaridades quanto à patogenia, mecanismos imunológicos envolvidos, co-ocorrência em grupos familiares, e transição de um quadro clínico para outro em um mesmo indivíduo ^(48, 56).

A incidência da doença auto-imune da tireóide é estimada em 3,5 casos por 1000 pessoas ao ano no sexo feminino e 0,8 por 1000 pessoas ao ano entre os homens. A prevalência da doença aumenta com a idade, sendo que alguns estudos sugerem um aumento da mesma independentemente da faixa etária. Estima-se que a prevalência de anticorpos anti-tireoidianos entre as mulheres seja de 10% e a disfunção tireoidiana, de ao menos 2%, enquanto que nos homens seria de um décimo destes valores ⁽⁵⁶⁾, havendo uma nítida predominância de acometimento da doença no sexo feminino (15 a 20 : 1). Inoue et al.(2001) encontraram uma prevalência de 3% de tireoidite em uma população de faixa etária mais jovem, formada por crianças e adolescentes de 6 a 18 anos ⁽²⁴⁾.

A prevalência da doença auto-imune da tireóide entre portadores de diabetes tipo 1 era de aproximadamente 10%, conforme estudos da década de 70 ⁽¹⁸⁾, porém estudos mais recentes têm demonstrado valores de prevalência em mais de 20% ^(17, 52, 55). No Brasil, Vieira e cols. em estudo recente de uma população de portadores de diabetes tipo 1, encontrou valores de 33%.

1.6 – Genética da doença Auto-imune da Tireóide

O papel da hereditariedade na doença auto-imune tireoidiana pode ser claramente demonstrado baseado nos achados de estudos com gêmeos e familiares de portadores de tireoidopatia auto-imune, que mostraram elevada frequência da DAT entre eles. Segundo alguns autores, os fatores genéticos podem ser responsáveis por mais de 70% do risco para

o desenvolvimento de doença de Graves ⁽⁴⁷⁾. Entre os fatores mais importantes destaca-se a presença do haplótipo HLA-DR3, que está relacionado a um risco 2 a 6 vezes maior de desenvolvimento de doença de Graves ou tireoidite auto-imune em caucasianos ⁽⁵⁾. A freqüente associação de HLA-DR3 com muitas outras doenças auto-imunes, pode ser sugestiva de “um código” não específico da resposta imune, herdado em associação com o HLA-DR3. Em alguns estudos, os haplótipos HLA-DR4 e DR5 têm sido associados ao aumento na incidência de hipotireoidismo com bócio ⁽⁵⁶⁾. Muitos outros *loci* podem estar relacionados ou influenciando este processo, porém sua natureza e identificação necessitam extensa análise, com estudos de familiares, utilizando técnicas moleculares modernas.

A concomitância de DAT e outras doenças auto-imunes tem sido freqüentemente relatada, como a associação com anemia perniciosa, Síndrome de Sjögren, Lupus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatóide. Ocasionalmente coexistem a Doença de Addison, o diabetes tipo 1 e a DAT formando a síndrome poliglandular auto-imune (APS) tipo-2, uma desordem autossômica dominante com penetrância incompleta, freqüentemente associada a outras desordens como vitiligo, doença celíaca, miastenia gravis, falência ovariana precoce e hepatite crônica ativa. Mais raramente a DAT pode estar associada à APS tipo-1, porém não relacionada à mutação no gene AIRE, responsável por esta patologia, no caso da DAT esporádica ⁽⁵⁶⁾.

Em suma, todos esses dados, sugerem um defeito imuno-regulatório compartilhado, que ao menos em parte é geneticamente determinado, visto que freqüentemente estas doenças apresentam similares associações de HLA.

1.7 - Imunologia da Doença Auto-imune da Tireóide

A demonstração de linfócitos T dirigidos contra antígenos específicos da tireóide e a presença de auto-anticorpos contra a tireóide são importantes na documentação do componente imunológico desta doença. Entre os fatores humorais da resposta imune, observa-se a presença de imunoglobulinas dirigidas contra antígenos tireoidianos. Dos três mais importantes antígenos tireoidianos relacionados à auto-imunidade, a tireoglobulina (Tg) foi o primeiro identificado: uma proteína sintetizada na célula tireoidiana e na qual o T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina) são produzidos. Estudos em modelo animal sugerem que a antigenicidade da molécula esteja relacionada ao seu conteúdo de iodo⁽⁵⁶⁾. O segundo antígeno identificado foi o receptor de tireotrofina (TSH-R), e a presença de anticorpos direcionados contra ele estariam relacionados a disfunções da tireóide, seja por simular a sua ação levando ao hipertireoidismo, ou por bloquear o receptor do TSH ocasionando o hipotireoidismo. O terceiro antígeno identificado foi a tireoperoxidase, também descrito como antígeno microssomal, uma proteína expressa tanto na superfície da célula tireoidiana, quanto no citoplasma, e que pode estar relacionada à citotoxicidade mediada pelo complemento⁽⁵⁶⁾.

Com relação aos fatores celulares, as células T circulantes ativadas apresentam-se aumentadas nas doenças tireoidianas auto-imunes e a glândula é infiltrada com células T CD4+ e CD8+. Acredita-se que as últimas medeiam a citotoxicidade dependente da perforina, levando, subseqüentemente, à destruição das células tireoidianas. Além disso, essas células sofrem apoptose através da supra-regulação, mediada por citocinas, pelo FAS

e possivelmente de ligante do FAS. As citocinas produzidas pelas células imunes infiltrantes também induzem a expressão de moléculas na superfície das células tireoidianas que acarretam: recrutamento de células imunes (Ex: moléculas de aderência, moléculas das classes I e II do HLA); indução da secreção de citocinas pelas próprias células tireóideas; produção de óxido nítrico; e redução da produção de hormônio através da inibição da síntese de receptor da tireotrofina (TSH-R), tireoperoxidase e tireoglobulina ^(26, 56).

2 - OBJETIVOS

- Determinar a prevalência de Doença Auto-imune da Tireóide em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 na cidade de Uberlândia - MG;
- Avaliar possíveis diferenças de comportamento clínico-evolutivo do diabetes mellitus entre os diabéticos portadores ou não de doença auto-imune da tireóide;
- Conhecer a prevalência de doença auto-imune e disfunção da tireóide em familiares de primeiro grau de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1;
- Avaliar se existe diferença na prevalência de doença auto-imune da tireóide entre familiares de diabéticos tipo 1 portadores e familiares de diabéticos não portadores de doença auto-imune da tireóide;
- Avaliar a importância de se realizarem dosagens rotineiras de TSH (tireotrofina) e Anticorpos anti-tireoidianos nesses familiares.

3- CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo foi realizado em duas fases. Na **primeira fase** procedeu-se a um estudo retrospectivo que avaliou a prevalência de doença auto-imune da tireóide em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 acompanhados, durante os últimos três anos, nos serviços de Endocrinologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, e em ambulatório de referência para jovens com diabetes, da Secretaria Municipal de Saúde de Uberlândia em unidade periférica de atendimento, uma vez que é rotina destes serviços solicitar exames de função tireoidiana nos diabéticos tipo 1. Também foram avaliadas, nessa primeira fase, possíveis diferenças no comportamento clínico do diabetes entre os pacientes com e sem doença auto-imune tireoidiana associada.

Foram incluídos na pesquisa os pacientes com diagnóstico de diabetes tipo 1 de acordo com a classificação adotada pela Associação Americana de Diabetes (ADA), caracterizados como tipo 1 pela dependência de insulina desde o diagnóstico associado às características clínicas e epidemiológicas clássicas do início do diabetes tipo 1 (poliúria, polidipsia, emagrecimento, tendência a cetoacidose e faixa etária de início dos sintomas entre a infância e a adolescência), ou pacientes insulino-dependentes com dosagem de anti-GAD positiva. Foram excluídos os pacientes em que a classificação não se apresentava clara, como em casos suspeitos de M.O.D.Y. (Maturity Onset Diabetes of Young) e diabetes gestacional.

As dosagens de anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO), anti-tireoglobulina (ATG) e hormônio estimulante da tireóide ou tireotrofina (TSH) foram realizadas por quimioluminescência (Immulite-Diagnostic Products Corporation), utilizando-se doseamento imunométrico seqüencial. A doença auto-imune da tireóide foi definida pela presença de qualquer anticorpo anti-tireoidiano reagente acima do limite da normalidade, conforme o método descrito, sendo de até 35 IU/ml para o anti-TPO e até 40 IU/ml para o ATG. Disfunção tireoidiana foi considerada quando o nível de TSH era superior a 4,2 mIU/ml no caso de hipotireoidismo, e menor que 0,3 mIU/ml no caso de hipertireoidismo.

Os dados laboratoriais utilizados para avaliar o controle metabólico do diabetes foram os níveis de hemoglobina glicosilada, medidos através de Imunoturbidimetria, cuja fração de hemoglobina glicosilada avaliada é HBA1c (hemoglobina A glicada) e portanto considerada como valor limítrofe de normalidade 4,5 a 5,2 % ⁽¹⁹⁾ . A frequência de complicações agudas, como episódios de cetoacidose diabética e hipoglicemias graves ao longo do último ano, e a presença de complicações crônicas, avaliadas pela presença de retinopatia diabética em exame de fundo de olho, nefropatia diabética pela presença de micro ou macroalbuminúria e neuropatia diabética através de exame clínico descrito em prontuário, foram as outras variáveis estudadas.

Para a avaliação de possíveis diferenças no comportamento clínico do diabetes nos dois grupos , também foram considerados outros parâmetros como a dose diária de insulina em relação ao peso em Kg, tempo de evolução e idade de início do diabetes, e a presença de outras patologias auto-imunes associadas. Ainda nesta primeira fase avaliou-se a prevalência de DAT entre familiares de pacientes diabéticos tipo 1 através do relato no prontuário desse antecedente familiar.

A **segunda fase** do estudo, caracterizada por ser do tipo caso-controle, foi realizada com os familiares em primeiro grau desses pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1, subdivididos em dois grupos: um grupo de familiares de pacientes diabéticos tipo 1 sem doença tireoidiana auto-imune e outro de familiares de pacientes diabéticos tipo 1 com doença auto-imune da tireóide. Em ambos foram realizadas dosagens dos anticorpos anti-tireoidianos e tireotrofina com o objetivo de avaliar se existe diferença na prevalência da doença auto-imune da tireóide e disfunção tireoidiana entre os dois grupos e também em comparação à prevalência na população em geral relatada em literatura.

Todos os familiares dos pacientes diabéticos tipo 1 acompanhados no serviço de endocrinologia foram convidados a participar do estudo e, após declaração formal de aceite, foram submetidos à coleta sanguínea para dosagem dos anticorpos anti-tireoidianos anti-tireoperoxidase, anti-tireoglobulina e TSH, dosados através do mesmo ensaio imunométrico anteriormente referido.

A classificação quanto ao status da função tireoidiana dos familiares dos pacientes diabéticos seguiu o mesmo padrão utilizado para a primeira fase do estudo, conforme já descrito.

O projeto foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia.

Análise estatística

Para as análises estatísticas, as variáveis foram testadas quanto a sua normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os resultados foram apresentados com medidas de posição e dispersão como média e desvio padrão para as variáveis com distribuição normal. Foram utilizados o teste “t” de Student, para comparação entre duas médias, o teste “z” de comparação de proporções ⁽⁷⁾, e o teste chi-quadrado (x^2). Todos os testes foram aplicados utilizando-se o intervalo de confiança de 95 % e os resultados considerados como estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

4 - RESULTADOS

Na primeira fase do estudo foram avaliados consecutivamente 124 pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1, sendo 64 do sexo masculino (51,6%) e 60 do sexo feminino (48,4%). A média de idade foi de 16,7 anos e o Desvio Padrão (DP) igual a 6,3 anos, o tempo médio de duração do diabetes, avaliado a partir da data de diagnóstico, foi de 6,3 anos, com a média de idade ao diagnóstico de 10,4 anos (Gráfico 10). A média das medidas de hemoglobina glicosilada foi de 10,31 % e a dose média de insulina utilizada de 0,83 ui/Kg/dia. A prevalência de complicações agudas e crônicas foi de 21% e 16,1% respectivamente (Quadro 1).

A avaliação da função tireoidiana e presença de anticorpos anti-tireoidianos desse grupo de pessoas mostrou algum grau de doença tireoidiana em 49 pacientes (39,5%), sendo que 44 (35,5%) apresentavam anticorpos contra a tireóide positivos e 5 (4%) eram portadores de hipotireoidismo primário com anticorpos negativos. Deste grupo de pacientes diabéticos com tireoidopatia, 30 (61,2 %) eram do sexo feminino e 19 (38,8 %) do sexo masculino ($p=0,01$). No estudo do subgrupo com DAT observou-se uma distribuição quanto ao sexo da seguinte forma: 25 eram pacientes do sexo feminino e 19 do sexo masculino, sendo que a diferença de prevalência entre os sexos não foi estatisticamente significativa ($p = 0,20$). Ao comparar-se os grupos com DAT e sem DAT associada encontrou-se uma frequência maior de mulheres no primeiro grupo (57%) que no segundo grupo (40%), conforme tabela 1 ($p = 0,037$).

Entre os pacientes com DAT, caracterizada pela presença de auto-anticorpos tireoidianos, a disfunção tireoidiana associada foi encontrada em 24 (54,5%). O hipotireoidismo por tireoidite de Hashimoto estava presente em 22 (91,7%) destes pacientes e o hipertireoidismo por doença de Graves em 2 (8,3 %). Entre estes portadores de disfunção, 16 (66,7%) eram do sexo feminino e 8 (33,3%) do sexo masculino.

Como evidencia o Gráfico 7, os níveis médios de TSH entre os pacientes diabéticos com anticorpos anti-tireoidianos positivos foram superiores em relação ao outro grupo ($p = 0,02$). No Gráfico 6 observa-se a prevalência dos dois tipos de anticorpos anti-tireoidianos entre os diabéticos em geral, sendo o Anti-TPO o mais freqüentemente encontrado.

Na avaliação do grupo de pacientes diabéticos sem alteração tireoidiana (75 pacientes) a média de idade foi de 16,6 anos (DP = 6,67 anos), com tempo médio de evolução do diabetes de 6,79 anos (DP = 5,75). Nesse grupo, 45 (60%) pacientes eram do sexo masculino e 30 (40%) do feminino. O IMC médio desses pacientes foi de 19,37 kg/m² (DP = 3,16). A média da hemoglobina glicosilada neste grupo foi de 10,49 % (DP = 2,58), a média da dose de insulina foi de 0,83 ui/kg/dia (DP = 0,30) e observou-se a presença de complicações crônicas relacionadas ao diabetes em 10 (13,5%) desses pacientes. Complicações agudas, como episódios de cetoacidose diabética ou hipoglicemias graves, ocorridas ao longo do último ano de acompanhamento, foram observadas em 15 (20,3%) integrantes deste grupo. Antecedentes de DAT em familiares de primeiro grau foram relatados por 9 (12,2%) destes pacientes diabéticos (Tabela 3).

No grupo de portadores de diabetes com DAT associada (44 pacientes) a média de idade foi de 17,02 anos (DP = 5,66 anos), com um tempo médio de 5,43 anos (DP = 5,17) de diagnóstico do diabetes mellitus tipo 1. O IMC médio destes pacientes foi de 20,69

kg/m² (DP = 3,96), sendo a média da hemoglobina glicosilada de 10,15 % (DP = 2,89) e a dose média de insulina de 0,82 ui/kg/dia (DP = 0,39). Destes pacientes, 8 (18,2%) possuíam alguma complicação crônica decorrente do diabetes. Complicações agudas graves foram observadas em 9 pacientes (20,4%). Encontrou-se história familiar de DAT em 19 (43,2%) dos diabéticos deste grupo (Tabela 3). O tempo médio de evolução da DAT foi de 2,85 anos (DP = 3,05).

Nesta avaliação dos parâmetros clínicos e laboratoriais dos grupos de pacientes diabéticos tipo 1, com e sem DAT, observou-se não haver diferença estatisticamente significativa entre a Hemoglobina glicosilada média ($p = 0,44$), a dose média de insulina por quilo de peso ($p = 0,49$), a prevalência de episódios de complicações agudas ($p = 0,49$), a prevalência de complicações crônicas ($p = 0,25$) e o tempo de duração do diabetes. Porém, em relação aos dados de história familiar para DAT ($p = 0,0002$) e ao IMC ($p = 0,02$), estes grupos foram diferentes (Tabela 3). A Tabela 2 mostra as características quanto à idade entre os grupos de diabéticos com e sem DAT, sendo a média de idade semelhante entre eles.

Conforme os dados da Tabela 4, a média de idade, o IMC, o tempo médio de evolução do diabetes e o relato de história familiar para DAT foram semelhantes entre os pacientes diabéticos tipo 1 apenas com DAT comparados àqueles que também apresentavam disfunção hormonal. Embora níveis maiores de dose diária de insulina, média de hemoglobina glicosilada e prevalência de complicações crônicas foram encontradas entre aqueles que apresentavam DAT com alteração dos níveis hormonais, porém não foram estatisticamente significativos, exceto com relação ao tempo de diagnóstico de DAT ($p=0,04$).

Na avaliação dos pacientes diabéticos com relação à faixa etária, a prevalência de DAT foi de 26% entre as crianças com até 10 anos de idade, 28,6% na faixa de 11 a 15 anos e 34,8% entre os maiores de 15 anos. A presença de disfunção hormonal foi de 13,1%, 25,7% e 25,7% entre os que tinham menos de 10, de 11 a 15 e mais de 15 anos respectivamente (Gráfico 2). Com relação às mesmas faixas etárias observou-se uma hemoglobina glicosilada média de 8,9%, 10,7% e 10,7% (Gráfico 4); dose de insulina de 0,80, 0,88 e 0,81 ui/ Kg/ dia (Gráfico 5); complicações agudas em 13,1%, 31,5% e 16,7%; e complicações crônicas em 8,7%, 2,8% e 25,7%, respectivamente (Tabela 6). Não houve diferença estatisticamente significativa entre essas médias de hemoglobina glicosilada, dose de insulina, e prevalências de DAT, disfunção hormonal e complicações agudas entre os três grupos de faixa etária (Tabela 6). Apenas a maior prevalência de complicações crônicas no grupo de faixa etária acima de 15 anos foi estatisticamente significativo ($p=0,04$).

O tempo de evolução da doença tireoidiana no grupo de pacientes diabéticos que apresentavam DAT, foi em média de 2,32 anos ($DP=3,05$), tendo variado desde o diagnóstico prévio ao do diabetes (4,1%), concomitante (29,2%) e posterior (66,7%) ($p=0,0001$).

Os portadores de diabetes com e sem DAT associada foram subdivididos quanto ao tempo de diabetes em três grupos: aqueles que tinham menos de 5 anos, entre 5 e 10 anos e mais de 10 anos de evolução, sendo então comparados em relação às mesmas variáveis clínico-laboratoriais. Observou-se que dentro de cada grupo a presença ou não de DAT não levou a diferenças estatisticamente significativas com relação à maioria das variáveis estudadas (Tabela 5). Embora, nos três grupos, os portadores de DAT associada ao diabetes apresentassem um predomínio da DAT entre pacientes do sexo feminino, maior prevalência

de complicações crônicas e de episódios de complicações agudas estas diferenças não foram significativas, exceto com relação a história familiar positiva para DAT ($p=0,04$) (Tabela 5 e Gráfico 3).

A prevalência da doença auto-imune da tireóide entre os familiares dos pacientes diabéticos, conforme avaliada na primeira fase do estudo, através de relato no prontuário de história familiar positiva para DAT, foi de 23,1% (Quadro 1). Quando separados entre familiares de diabéticos com e sem DAT associada, a prevalência encontrada foi de 43,2% e 11,8%, respectivamente ($p = 0,0002$).

A segunda fase do estudo avaliou a prevalência de DAT entre familiares de pacientes diabéticos que não apresentavam DAT ($n = 32$) e familiares de pacientes diabéticos com DAT ($n = 22$). Observou-se uma prevalência de DAT de 21,9% no grupo de familiares dos que não tinham doença tireoidiana associada; e de 63,6% no grupo de familiares de portadores de DAT ($p = 0,005$). Os quadros 2 e 3 mostram as características epidemiológicas dos familiares em geral. A tabela 7 demonstra as características epidemiológicas, as prevalências de DAT e disfunção hormonal dos familiares conforme subdivisão num grupo de familiares dos pacientes diabéticos portadores de DAT e outro de familiares dos pacientes sem DAT. Não se encontrou diferença estatística significativa entre a prevalência de DAT e nem de disfunção tireoidiana quando comparados os mesmos níveis de parentesco de um grupo com o outro (Tabela 8). Embora a prevalência de disfunção hormonal ocorrer com maior frequência entre os familiares dos pacientes diabéticos com DAT associada, esta não foi estatisticamente significativa ($p=0,06$). Em ambos os sexos, tanto as prevalências de DAT, como de disfunção hormonal foram maiores entre os familiares dos pacientes diabéticos com DAT ($p=0,006$ e $p=0,01$, respectivamente).

Maior acometimento do sexo feminino pela DAT também foi evidenciada nos dois grupos de familiares ($p=0,049$ e $p=0,01$).

Conforme apresentado no Gráfico 8, a prevalência de ambos os anticorpos, Anti-TPO e ATG, foi elevada entre os familiares dos pacientes diabéticos com associação de doença auto-imune tireoidiana (50 e 54% respectivamente), enquanto que nos familiares daqueles pacientes que não apresentavam esta associação, a prevalência destes anticorpos foi menor, com predomínio discreto de positividade do Anti-TPO (22 % x 12 %), sem relevância estatística ($p=0,14$). Ao comparar-se os dois grupos dos familiares, a maior prevalência de ambos os anticorpos no grupo de familiares de diabéticos com DAT foi estatisticamente significativa ($p=0,009$). Os níveis médios do TSH entre estes dois grupos foram diferentes, com níveis mais altos entre os familiares dos diabéticos com DAT associada, porém, sem significância estatística ($p = 0,2$) (Gráfico 9).

Número de pacientes avaliados	124
Distribuição quanto ao sexo	64 M : 60 F (51,6% : 48,4%)
Idade *	16,7 anos (DP = 6,3)
IMC (Índice de Massa Corporal) *	19,81 Kg/m ² (DP = 3,5)
Idade ao diagnóstico do Diabetes *	10,39 anos (DP = 6,3)
Tempo de evolução do Diabetes *	6,3 anos (DP = 5,5)
Prevalência de DAT	35,5%
Prevalência de disfunção hormonal	23,4%
História familiar de DAT relatada	23,3%
Prevalência de episódios de complicações agudas	21%
Prevalência de complicações crônicas	16,1%
Hemoglobina glicosilada *	10,31 % (DP = 2,7)
Dose de insulina (ui / Kg / dia) *	0,83 (DP = 0,3)

Quadro – 1 Características clínico-epidemiológicas dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo-1.

* os dados se referem aos valores da média aritmética do parâmetro no grupo avaliado.

DAT: doença auto-imune da tireóide; M: sexo masculino e F: sexo feminino, DP: desvio padrão.

Número de familiares	54
Distribuição quanto ao sexo	F:55,5% M:44,5%
Idade *	34,4 anos (DP:15,7)
Prevalência de DAT	37%
Prevalência de disfunção hormonal	18,5%
Prevalência de Hipotireoidismo	14,8%
Prevalência de Hipertireoidismo	3,7%

Quadro 2 – Características dos familiares dos pacientes diabéticos estudados.

* Valor correspondente a média aritmética; DAT: doença auto-imune da tireóide;
F: sexo feminino; M: sexo masculino; DP: desvio padrão.

	Familiares do grupo de pacientes diabéticos com DAT				Familiares do grupo de pacientes diabéticos sem DAT			
	n	Média de idade	Prevalência DAT	Disfunção hormonal	n	Média de idade	Prevalência DAT	Disfunção hormonal
Geral	22	28,6	63,6 %	27,3 %	32	38,4	21,9 %	12,5 %
Mães	7	41,1	71,4 %	42,8 %	14	44,9	42,8 %	21,4 %
Pais	4	43,7	75 %	50 %	8	50,1	12,5 %	12,5 %
Irmãs	6	13,3	83,3 %	16,7 %	3	17,3	0	0
Irmãos	5	17	20 %	0	7	19,4	0	0

Quadro 3 – Prevalência da DAT e disfunção hormonal tireoidiana entre mães, pais, irmãs e irmãos no grupo de familiares dos pacientes diabéticos com DAT e no grupo de familiares dos pacientes diabéticos sem DAT.

DAT: doença auto-imune da tireóide; n: número de indivíduos.

Tabela 1 – Prevalência de doença tireoidiana entre pacientes diabéticos tipo 1 e distribuição quanto ao sexo.

Diabéticos tipo 1	n	masculino	feminino
Com DAT	44	19 (43,2%)	25 (56,8%)
Sem DAT	75	45 (60%)	30 (40%)
Disfunção tireoidiana com anticorpos negativos	5	0	5
total	124	64	60

DAT: doença auto-imune da tireóide, n: número de indivíduos.

Tabela 2 – Comparação quanto à idade nos grupos de pacientes diabéticos com e sem doença tireoidiana.

Grupo	Idade (média)	DP	mediana	Idade mínima	Idade máxima
Com DAT	17,03	5,66	16	7	30
Sem DAT	16,68	6,68	16	4	32

DAT: doença auto-imune da tireóide; DP: desvio padrão.

Tabela 3 – Avaliação dos pacientes diabéticos com e sem doença tireoidiana.

Parâmetros	Com DAT	Sem DAT	p
Hemoglobina glicosilada média (DP)	10,15 % (2,89)	10,49 % (2,58)	0,37*
Dose de insulina (ui/Kg/dia) - (DP)	0,82 (0,38)	0,83 (0,29)	0,42*
Episódios - Complicações agudas***	20,4 %	20,0 %	0,49**
Complicações Crônicas	18,2 %	13,3 %	0,25**
História familiar positiva p/ DAT	43,2 %	11,8 %	0,0002**
Duração do DM	5,43 anos	6,75 anos	0,10*
IMC (Kg/m ²)	20,73	19,32	0,02*
Idade ao diagnóstico do DM	11,59	9,78	0,06*

* teste “t” Student; ** teste de comparação de proporções, *** presença de pelo menos um episódio de complicação aguda nos últimos 12 meses. DAT: doença auto-imune da tireóide; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de massa corporal; DP: desvio padrão.

Tabela 4 – Avaliação de parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes diabéticos tipo 1 portadores de DAT, comparados quanto à presença ou não de disfunção hormonal tireoidiana.

Parâmetros	Com disfunção tireoidiana	Sem disfunção tireoidiana	
Idade	17,58	16,35	p = 0,48
Sexo	M = 33,3% / F = 66,7%	M = 55% / F = 45%	p=0,09**
Tempo de diabetes	6 anos	4,75 anos	p=0,41*
IMC	21,17	20,10	p=0,45*
Hemoglobina glicosilada	10,52 %	9,57 %	p=0,32*
Dose de insulina (ui/Kg/dia)	0,91	0,71	p=0,09*
Presença de complicações crônicas do diabetes	25 %	10 %	p=0,08**
Episódios de complicações agudas do diabetes	16,7 %	25 %	p=0,22**
História familiar para DAT	45,8 %	40 %	p=0,37**
Tempo de diagnóstico da DAT	3,12 anos	1,35 anos	p=0,04*

* teste t; ** teste Z; DAT: doença auto-imune da tireóide; IMC: índice de massa corporal; F: sexo feminino e M: sexo masculino.

Tabela 5 – Avaliação de parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes portadores de diabetes de acordo com o tempo de diagnóstico do diabetes mellitus em anos e quanto à presença ou não de DAT.

	< 5 anos			5 a 10 anos			> 10 anos		
	DAT+	DAT-		DAT+	DAT-		DAT+	DAT-	
Distribuição segundo o sexo	13M:16F ♀=55,2%	17M:13F ♀=56,7%	p=0,46*	3M: 6F ♀=67%	22M:5F ♀=18,5%	p=0,002*	3M:8F ♀=72%	6M:12F ♀=63%	p=0,31*
IMC	20,90	18,08	p=0,006**	18,07	18,94	p=0,41**	22,15	22,03	p=0,50**
Hemoglobina glicosilada (%)	9,56	9,8	p=0,68**	10,39	10,36	p=0,97**	11,51	11,36	p=0,88**
Dose de insulina (ui/Kg/dia)	0,70	0,77	p=0,46**	0,98	0,87	p=0,31**	1,05	0,88	p=0,17**
Prevalência de episódios de complicações agudas	17,2 %	16,1 %	p=0,45*	22,2 %	25,9 %	p=0,42*	27,3 %	15,8 %	p=0,22*
Prevalência de complicações crônicas	6,8 %	0	p=0,06*	3,7 %	0	p=0,25*	72,7 %	50 %	p=0,09*
História familiar de DAT relatada	46,4%	23,3 %	p=0,02*	44,4 %	4,2 %	p=0,009*	18,2 %	5,9 %	p=0,17*

*teste z; ** teste t; DAT: doença auto-imune da tireóide; IMC: índice de massa corporal; F: sexo feminino e M: sexo masculino.

Tabela 6 – Avaliação dos parâmetros clínicos e laboratoriais entre diabéticos tipo 1 conforme a idade dos pacientes.

Parâmetros	≤ 10 anos	11 a 15 anos	>15 anos	
Prevalência de DAT	26 %	28,6 %	34,8 %	p=0,67*
Prevalência de disfunção hormonal tireoidiana	13,1 %	25,7 %	25,7 %	p=0,43*
Hemoglobina glicosilada	8,9 %	10,7 %	10,7 %	p=0,97**
Dose de insulina (ui/Kg/dia)	0,8	0,9	0,8	p=0,35**
Prevalência de episódio de complicações agudas	13,1 %	31,5 %	16,7 %	p=0,13*
Prevalência de complicações crônicas	8,7 %	2,8 %	25,7 %	p=0,04*

DAT: doença auto-imune da tireóide; * teste χ^2 , ** teste t.

Tabela 7 – Características epidemiológicas e prevalência de DAT e disfunção hormonal entre familiares de pacientes diabéticos com DAT e familiares de pacientes diabéticos sem DAT.

	Familiares de DM-1 com DAT	Familiares de DM-1 sem DAT	
Idade *	28,6 anos (DP=14,6)	38,4 anos (DP=15,7)	p=0,02***
Prevalência de DAT	63,6%	21,9%	p=0,0001**
Prevalência de disfunção hormonal	27,3%	12,5%	p=0,06**
Prevalência de DAT entre indivíduos do sexo feminino	69,2%	35,3%	p=0,02**
Prevalência de DAT entre indivíduos do sexo masculino	44,4%	6,7%	p=0,01**
Prevalência de disfunção hormonal entre indivíduos do sexo feminino	30,8%	17,6%	p=0,20**
Prevalência de disfunção hormonal entre indivíduos do sexo masculino	22,2%	6,7%	p=0,14**

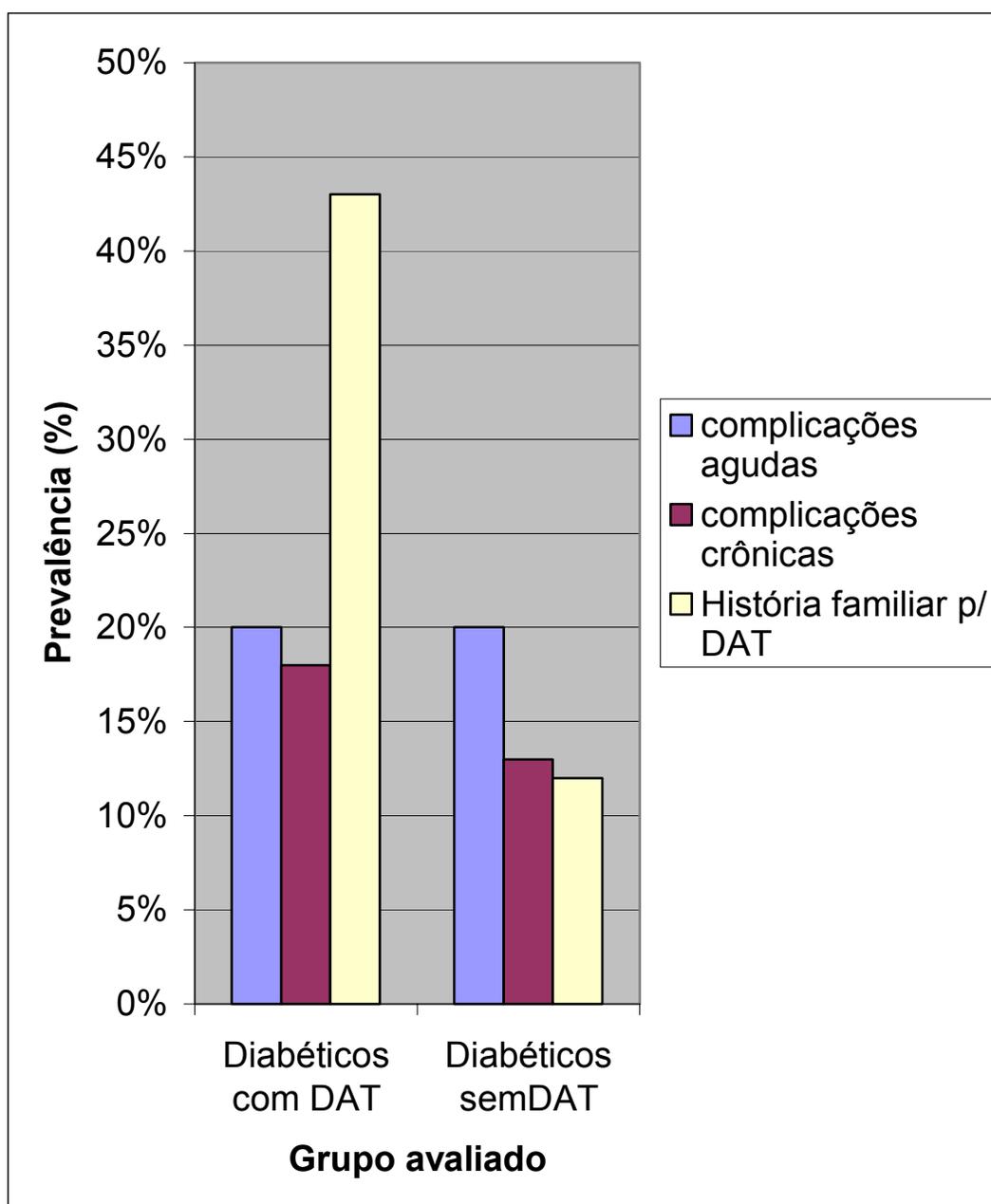
* valor referente a média aritmética; ** teste z; *** teste t; DAT: doença auto-imune da tireóide; DM-1: paciente portador de diabetes mellitus tipo 1; DP: desvio padrão.

Tabela 8 - Prevalência da DAT e disfunção hormonal tireoidiana entre mães, pais, irmãs e irmãos no grupo de familiares dos pacientes diabéticos com DAT e no grupo de familiares dos pacientes diabéticos sem DAT.

Nível de parentesco	Prevalência de DAT			Prevalência de disfunção tireoidiana		
	Familiares dos DM-1 com DAT	Familiares dos DM-1 sem DAT		Familiares dos DM-1 com DAT	Familiares dos DM-1 sem DAT	
Mães	71,4%	42,8%	p=0,43*	42,8%	21,4%	p=0,60*
Pais	75%	12,5%	p=0,12*	50%	12,5%	p=0,47*
Irmãs	83,3%	0	p=0,09*	16,7%	0	p=0,70*
Irmãos	20%	0	p=0,85*	0	0	**

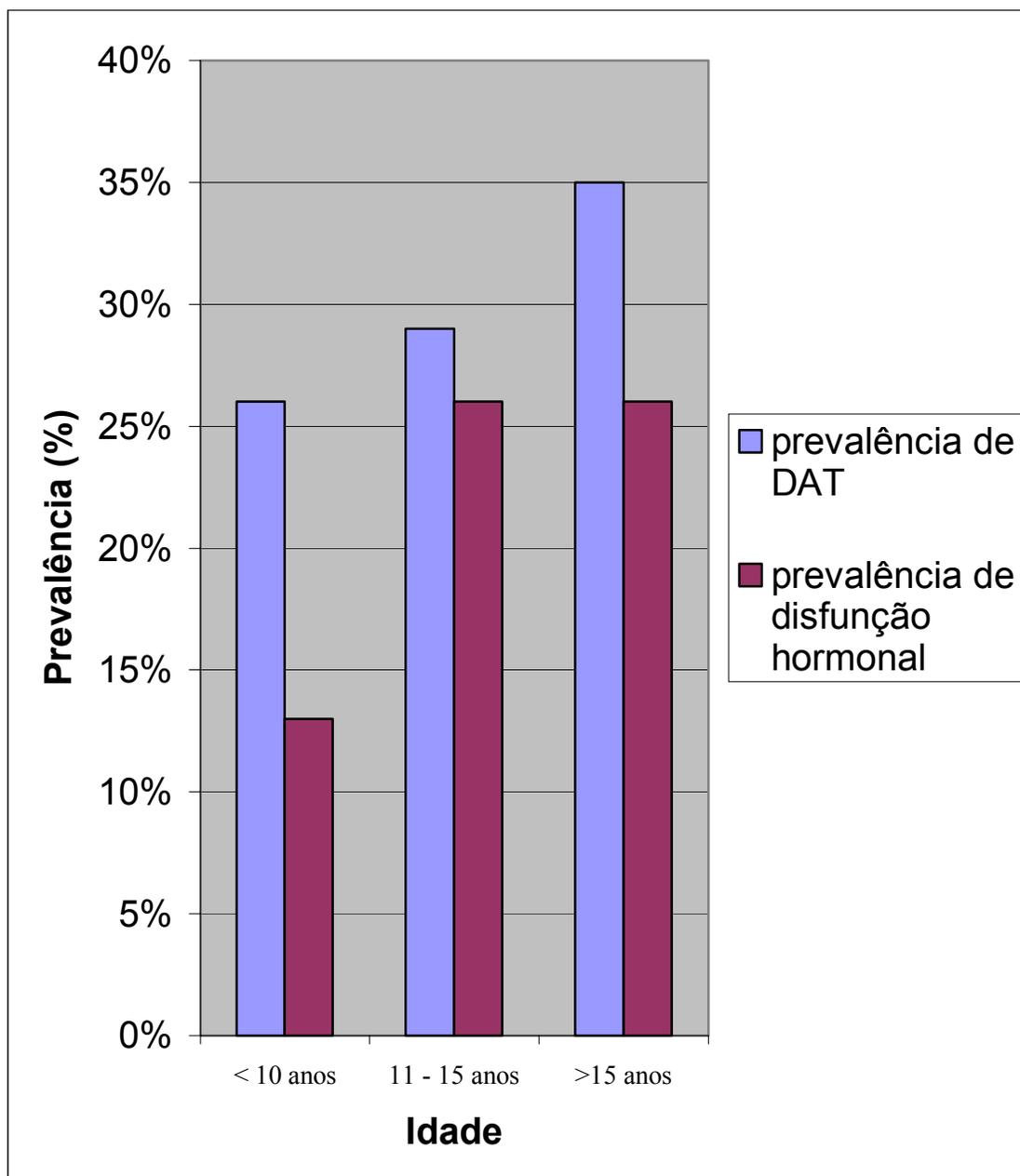
* teste χ^2 ; ** teste estatístico não aplicável; DAT: doença auto-imune da tireóide; DM-1: pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1.

Gráfico 1 - Prevalência de episódios de complicações agudas, complicações crônicas e relato de DAT em familiares, nos diabéticos tipo 1 com e sem DAT associada.



DAT: doença auto-imune da tireóide.

Gráfico 2 - Prevalência de DAT e disfunção hormonal tireoidiana em diabéticos tipo 1, correlacionadas a faixa etária.



DAT: doença auto-imune da tireóide.

Gráfico 3 - Prevalência de episódios de complicações agudas e complicações crônicas do diabetes em pacientes diabéticos portadores de doença auto-imune da tireóide, distribuídos conforme o tempo de evolução.

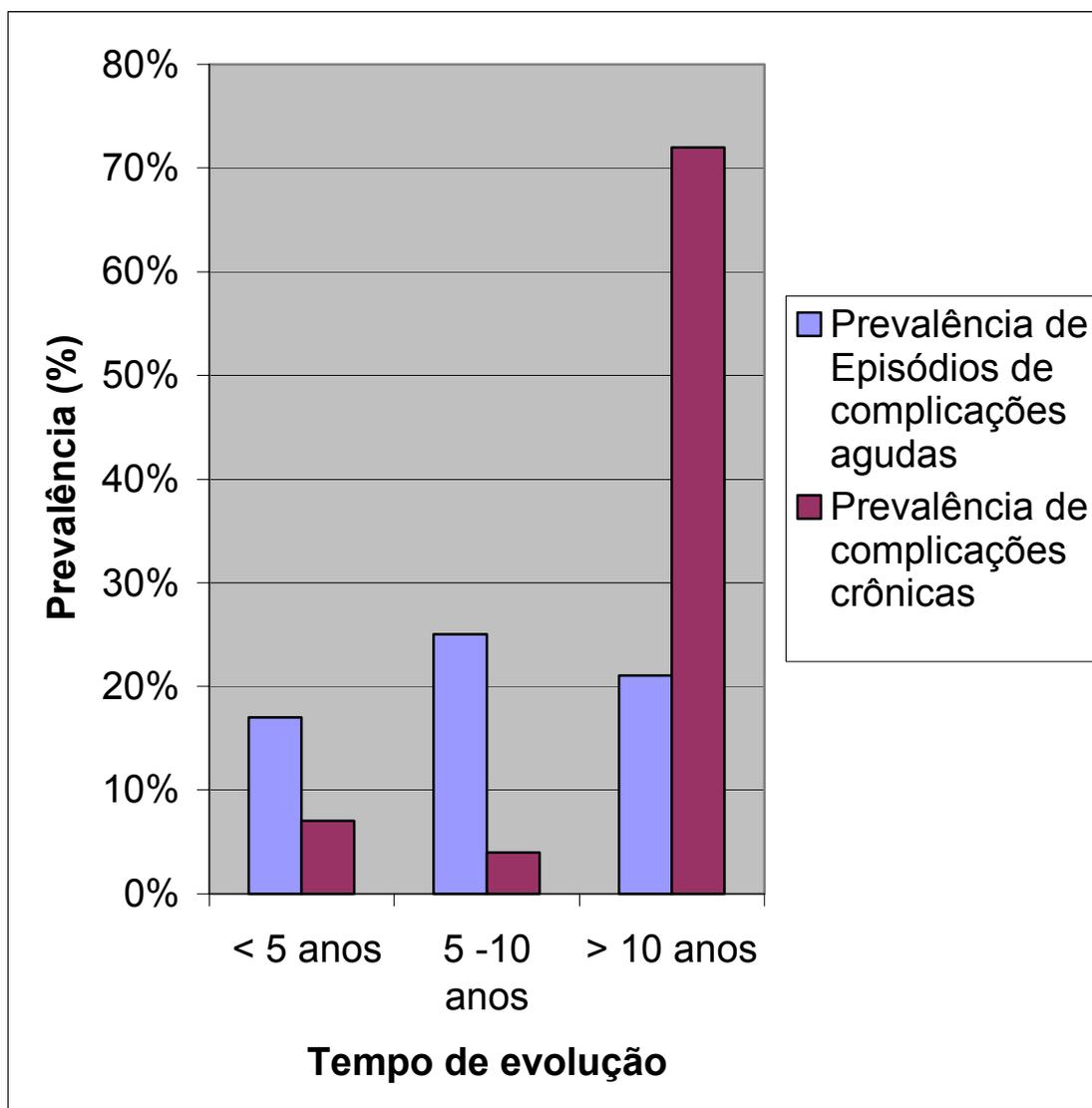
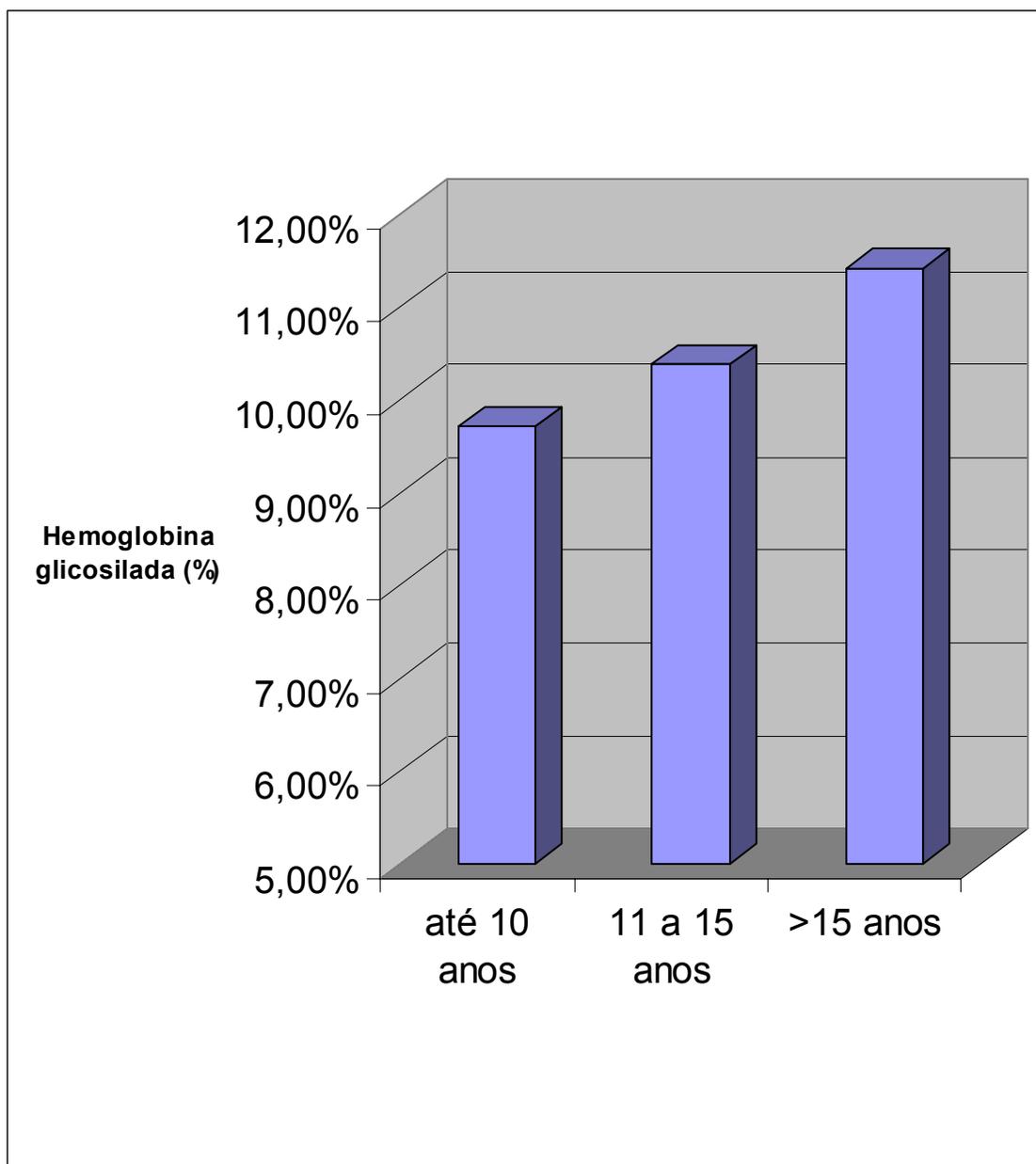
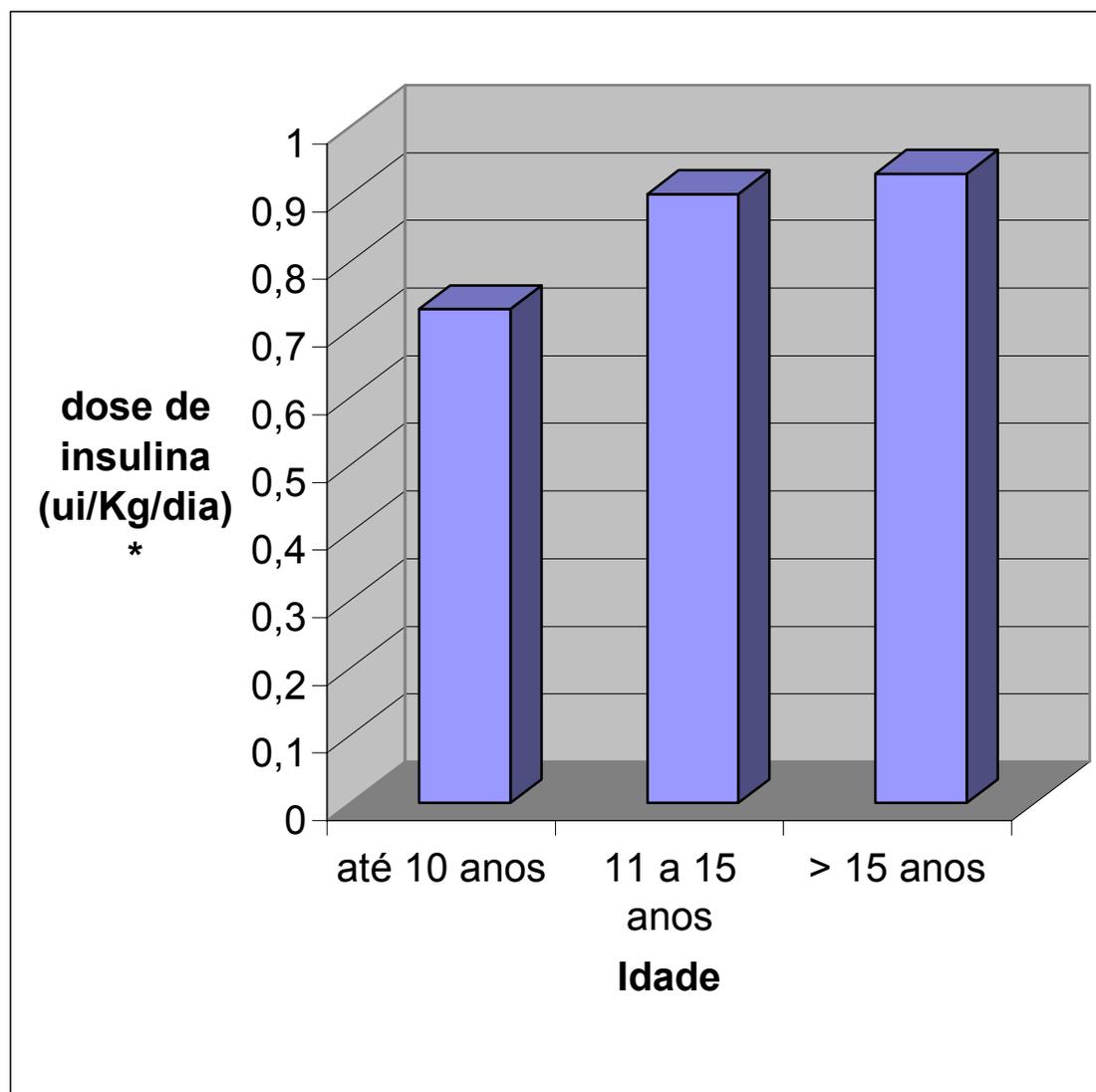


Gráfico 4 - Valores médios de hemoglobina glicosilada dos pacientes diabéticos distribuídos quanto a faixa etária.

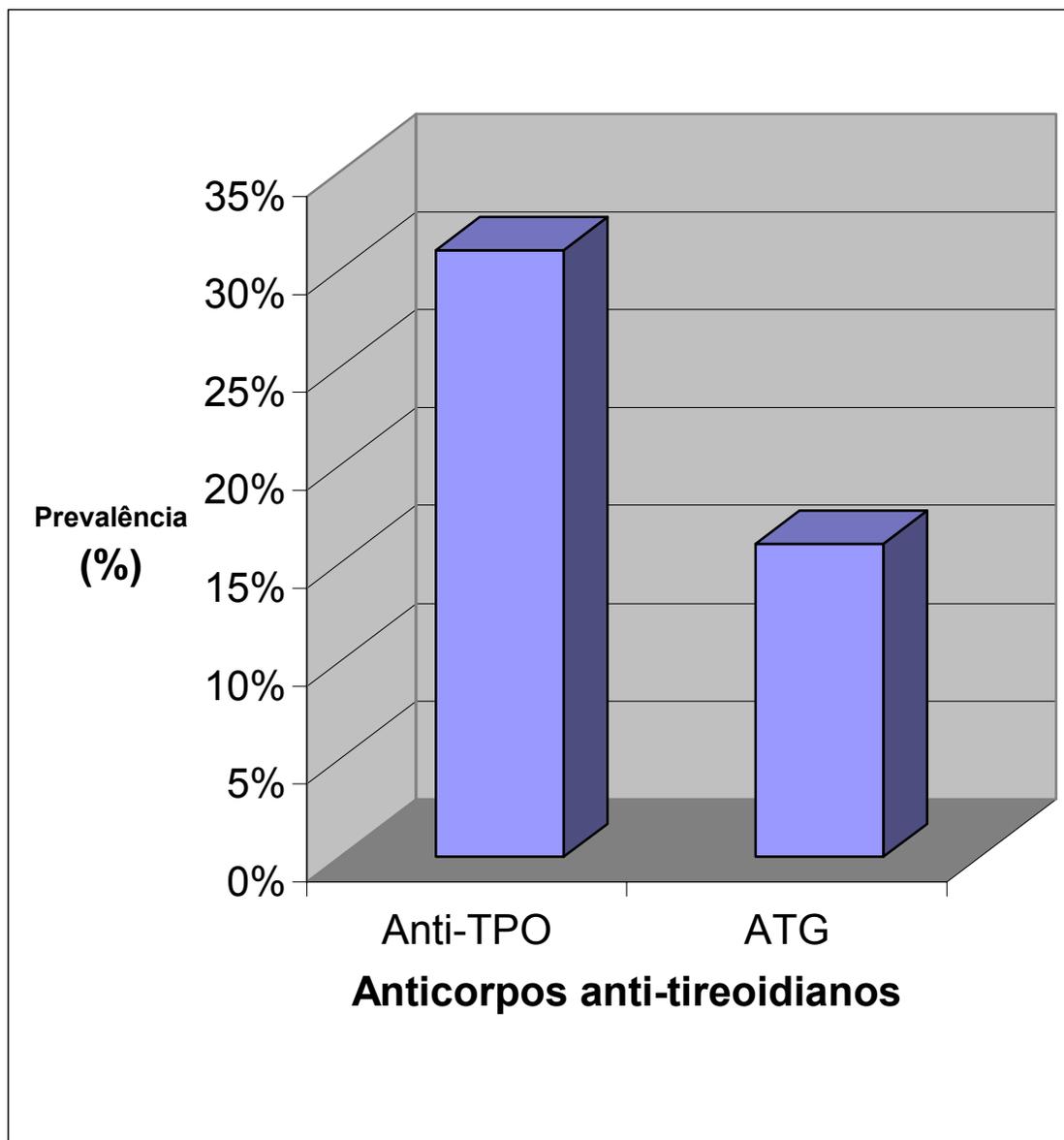


**Gráfico 5 - Dose média de insulina entre os pacientes diabéticos tipo 1
conforme a faixa etária.**



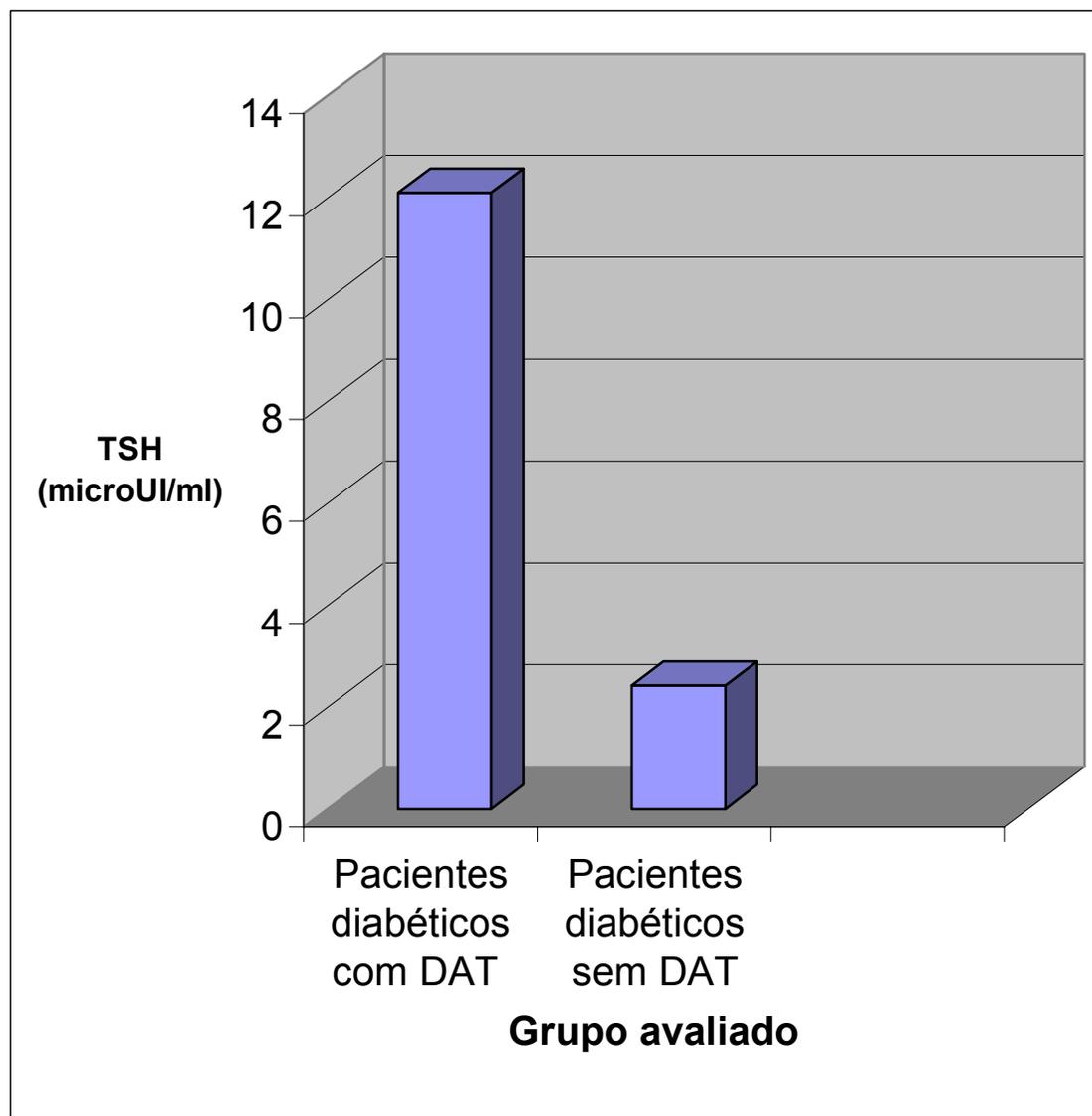
* média da dose de insulina em ui/Kg/dia utilizada pelos pacientes estudados.

Gráfico 6 - Prevalência de anticorpo anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase entre os pacientes com diabetes tipo 1.



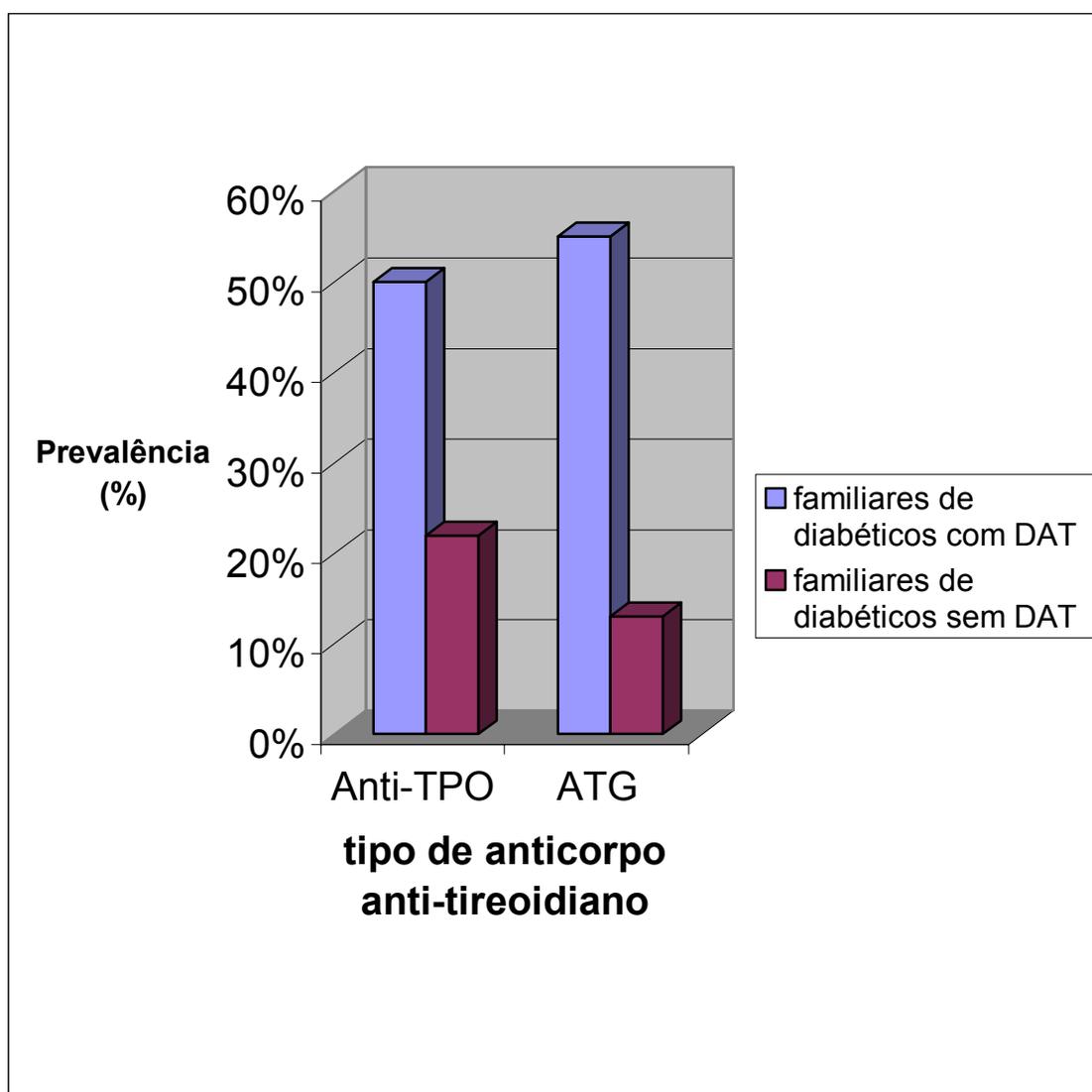
ATG: anticorpo anti-tireoglobulina; Anti-TPO: anticorpo anti-tireoperoxidase.

Gráfico 7 - Níveis médios de TSH entre os grupos de pacientes diabéticos com e sem DAT.



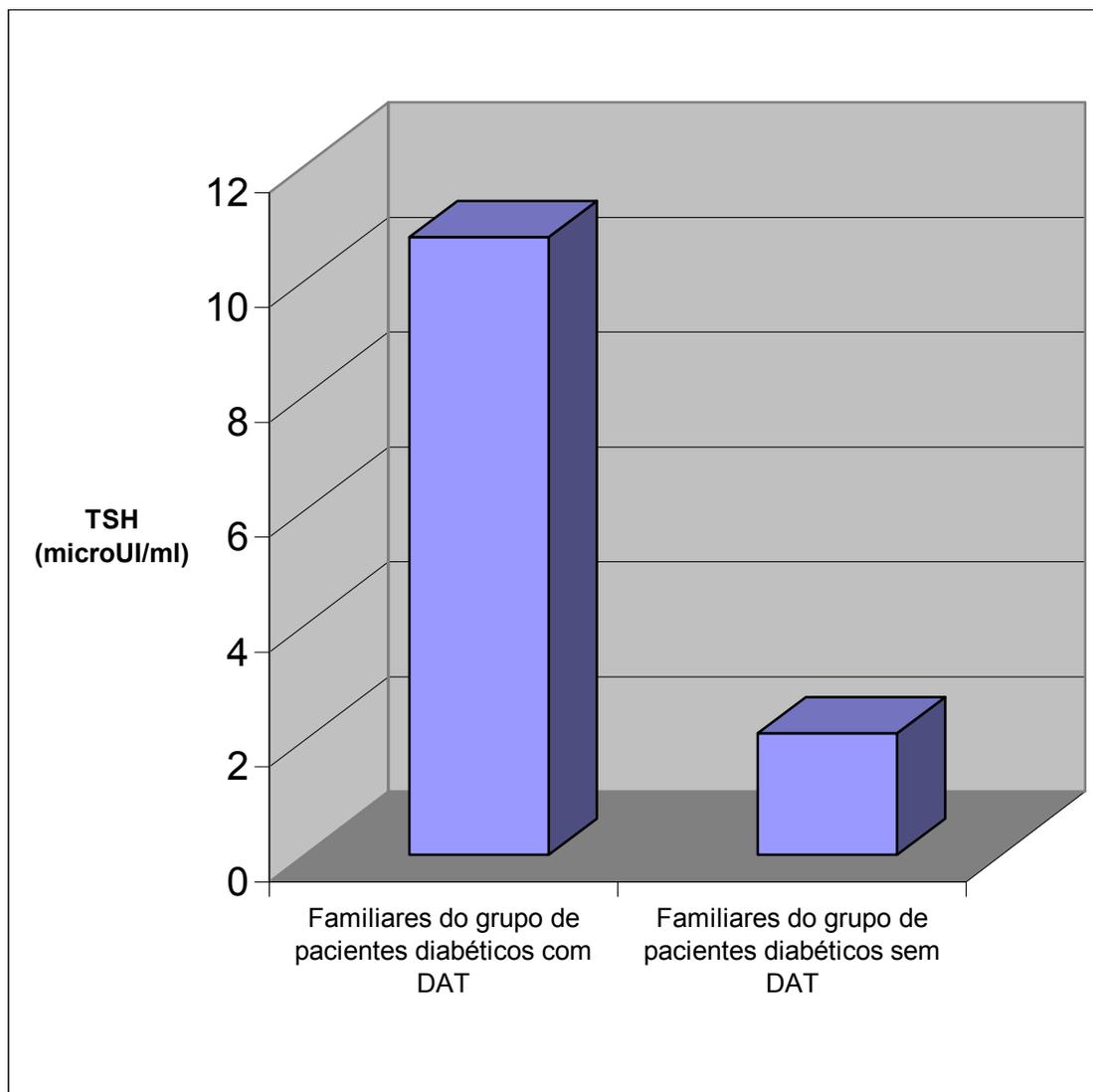
DAT: doença auto-imune da tireóide.

Gráfico 8 - Prevalência de anticorpo anti-tireoglobulina e Anti-TPO entre familiares dos pacientes diabéticos tipo 1 com e sem DAT associada.



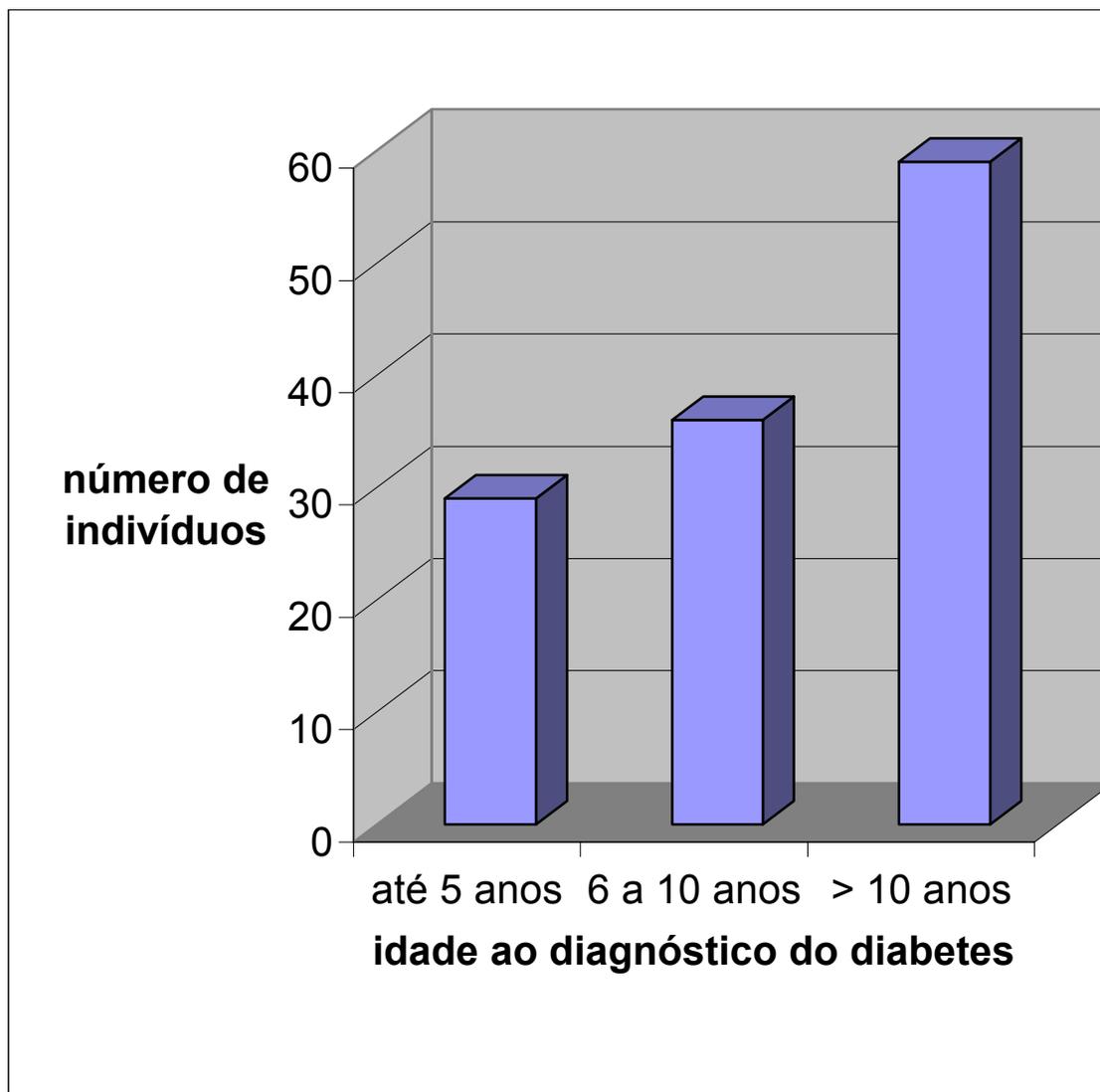
DAT: doença auto-imune da tireóide; ATG: anticorpo anti-tireoglobulina; Anti-TPO: anticorpo anti-tireoperoxidase.

Gráfico 9 - Níveis médios do TSH entre familiares dos pacientes diabéticos com DAT e sem DAT



DAT: doença auto-imune da tireóide.

Gráfico 10 – Distribuição dos pacientes diabéticos quanto à faixa etária ao diagnóstico do diabetes.



5 - DISCUSSÃO

A população de diabéticos estudada caracterizou-se epidemiologicamente por tratar-se de crianças e adultos jovens (média de idade de 16,7 anos) com diagnóstico de diabetes tipo 1 no início do período puberal (em média aos 10,4 anos), dados estes condizentes com a descrição clássica da literatura com relação ao pico de incidência da doença entre 10 e 14 anos, e o maior acometimento de crianças e adultos jovens por este tipo de diabetes^(14, 31). Assim como verificado em outros estudos epidemiológicos houve distribuição semelhante quanto ao sexo⁽³¹⁾.

A prevalência de doença auto-imune da tireóide encontrada na população de portadores de diabetes tipo 1 estudada (35,5%) é concordante com os achados clássicos de maior frequência de outras doenças auto-imunes entre pacientes diabéticos do tipo 1, principalmente a Tireoidite de Hashimoto, deixando clara a necessidade de um rastreamento para a doença tireoidiana nessa população. Além disso, essa elevada prevalência, quando comparada à encontrada em estudos de duas a três décadas atrás^(18, 28), é concordante com os resultados observados em outros estudos atuais^(32, 38, 45, 54). Embora tal achado possa significar um real aumento da prevalência de DAT, deve-se ressaltar que ele pode ser reflexo apenas de uma melhor sensibilidade dos métodos atuais na detecção dos portadores de anticorpos contra a tireóide.

No presente estudo, pacientes diabéticos com DAT apresentaram níveis de TSH maiores que o grupo sem DAT, refletindo a maior frequência de disfunção tireoidiana nesse grupo, devido, principalmente, ao hipotireoidismo. Também, a maior prevalência do

anticorpo anti-tireoperoxidase (Anti-TPO) positivo sobre os títulos de anticorpo anti-tireoglobulina (ATG), observada entre os portadores de diabetes em geral, reforça a possibilidade de maior importância do Anti-TPO na detecção da DAT, já relatada em outros estudos ⁽²⁹⁾.

A maior prevalência da DAT no sexo feminino também foi observada entre os portadores de diabetes tipo 1, assim como ocorre na população geral ⁽⁵⁶⁾, porém com menor diferença proporcional entre os dois sexos (1,3:1 x 8:1). Fernandez-Castaner (1999), avaliando pacientes diabéticos tipo 1 de diagnóstico recente, também encontrou maior prevalência de DAT entre jovens do sexo feminino (43,7%) ⁽³⁸⁾. Outro aspecto observado em nosso estudo foi a reprodução de maior prevalência de disfunção hormonal tireoidiana no sexo feminino.

Entre os pacientes diabéticos portadores de DAT, nosso estudo, verificou que mais da metade (54,5%) apresentavam disfunção hormonal tireoidiana, de maneira diferente do observado na população geral, onde se encontra maior prevalência de DAT sem disfunção hormonal associada ⁽⁴⁸⁾. Este fato poderia ser explicado pela hipótese de que haveria um maior nível de agressividade contra a tireóide nos pacientes que possuem associação de doenças auto-imunes.

Considerando o comportamento clínico do diabetes, analisado através dos parâmetros laboratoriais estudados, não se encontrou uma maior agressividade ou pior controle metabólico dos pacientes em decorrência da presença de DAT, visto que não houve diferença estatística entre a maioria dos parâmetros avaliados. Achados semelhantes foram descritos nos estudos de Fernandez-Castaner (1999) e Umpierrez (2003) ^(38, 54). Porém, não há um consenso com relação a estes dados, pois alguns estudos encontraram

diferenças nas características do diabetes entre grupos com e sem DAT ^(16, 29, 32, 36) . Kordonouri (2002) verificou que os portadores de diabetes com DAT associada eram de faixa etária maior, desenvolveram o diabetes em idades mais avançadas e, além disso, tinham maior tempo de evolução do diabetes ⁽³²⁾. O presente estudo também constatou que o grupo de pacientes diabéticos com DAT associada iniciaram o diabetes mais tardiamente que aqueles sem DAT, porém sem significância estatística. As complicações crônicas do diabetes, que estão diretamente relacionadas ao tempo de evolução da doença, se mostraram mais prevalentes entre os pacientes diabéticos com DAT, porém, também, sem significância estatística.

Com relação ao fato do índice de massa corporal (IMC) do grupo de diabéticos com DAT ter sido estatisticamente maior que o grupo que não apresentava associação, isso não foi considerado um fator de maior gravidade ou pior evolução da doença, pois ambos estavam dentro dos limites da normalidade para o IMC. Repercussões dessa diferença de peso poderiam ser esperadas sobre a dose de insulina diária, contudo não houve diferença estatística entre os grupos quanto a este parâmetro.

Na estratificação dos grupos de diabéticos com e sem DAT conforme o tempo de evolução do diabetes, semelhanças entre os parâmetros avaliados foram observadas entre aqueles com e sem DAT independentemente da duração do diabetes. Esse fato vem reforçar a hipótese de que a presença de DAT não agravaria a evolução clínica do diabetes ^(38, 54) .

De uma maneira geral, a população de portadores de diabetes estudada caracterizou-se por um controle metabólico ruim, visto que a média da hemoglobina glicosilada foi de 10,34 %, bem acima dos alvos preconizados para o controle do diabetes segundo a Associação Americana de Diabetes ^(10, 14, 19). Entre as possíveis explicações para esta média

elevada encontramos aspectos socioeconômicos que impunham limitações ao tratamento, como incapacidade de auto-monitorização glicêmica, impossibilidade do uso de melhores insulinas e análogos e, por fim, de um esquema de insulinoterapia intensiva como preconizam os achados do DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) ⁽¹⁰⁾. Em relação às doses de insulina, estas foram semelhantes aos dados da literatura: onde os pacientes diabéticos após alguns anos de evolução necessitam em torno de 1,0 ui/Kg/dia ⁽⁴³⁾. Apesar do mau controle metabólico, as taxas de complicações crônicas não muito elevadas, observadas nesta população estudada, muito provavelmente são decorrentes do período relativamente curto de evolução do diabetes (em média 6,3 anos). Isto fica claro quando se observa a elevada prevalência das complicações crônicas entre aqueles com mais de 10 anos de evolução da doença.

Quanto à prevalência de DAT em familiares de primeiro grau dos pacientes diabéticos tipo 1, avaliada através de relato de história familiar positiva em prontuário, esta mostrou-se maior que a prevalência na população geral, registrada na literatura, que é de 2 a 10%; além disso, foi maior entre os familiares dos pacientes diabéticos que portavam DAT, do que entre os familiares dos pacientes diabéticos que não tinham DAT. Tal fato foi confirmado na avaliação laboratorial realizada na segunda fase do estudo, em que a prevalência de DAT, observada em familiares dos pacientes diabéticos com DAT, foi de 63,6%, enquanto nos familiares daqueles que não tinham DAT foi de 21,9%. Estes resultados são concordantes com os estudos realizados por Hanukoglu et al. (2003) e Jaeger et al. (2001), nos quais se encontrou uma maior prevalência de doenças auto-imunes extrapancreáticas nos familiares de diabéticos tipo 1 ⁽²¹⁾.

Embora o número de familiares que compareceram para a coleta dos exames tenha sido pequeno, devido a fatores como dificuldades para acesso ao sistema de coleta do hospital, filas prolongadas, o fato de residir em outro município e a própria opção de não participar de tal estudo, ambos os grupos estavam expostos aos mesmos problemas. A realização deste estudo na forma de caso-controle, além de ser um dos poucos realizados, conforme atesta extensa revisão bibliográfica empreendida, possibilitou um melhor estudo comparativo no que diz respeito à associação de DAT entre familiares de portadores de diabetes mellitus tipo 1 com e sem DAT.

Acredita-se que a realização de investigação para DAT em familiares de portadores de diabetes tipo 1 que apresentem associação com outras doenças auto-imunes, é um procedimento importante e que deveria ser realizado de forma rotineira, tendo em vista a elevada prevalência encontrada nesta população em especial e, ainda, o fato de que a doença tireoidiana precocemente diagnosticada e tratada evitaria maior morbidade para estes pacientes.

6 - CONCLUSÕES

- A prevalência de doença auto-imune da tireóide em pacientes diabéticos tipo 1 na população estudada mostrou-se elevada em relação à população geral descrita pela literatura e bastante semelhante à prevalência de doença auto-imune da tireóide encontrada em outros estudos recentes.
- A presença de doença auto-imune da tireóide não determina uma evolução clínica diferente ou maior gravidade do diabetes mellitus tipo 1.
- As prevalências de doença auto-imune da tireóide e disfunção tireoidiana nos familiares em primeiro grau de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 são elevadas em relação a descrita na população geral.
- A prevalência de doença auto-imune da tireóide e disfunção tireoidiana é maior em familiares de pacientes diabéticos portadores de doença tireoidiana auto-imune do que em familiares daqueles não portadores de doença auto-imune da tireóide.
- Concluiu-se também pela importância do rastreamento de doença auto-imune da tireóide e disfunção tireoidiana em familiares de portadores de diabetes tipo 1, particularmente nos familiares de pacientes diabéticos tipo 1 com doença auto-imune da tireóide.

7- ANEXOS

7.1 – Ficha de dados (obtidos dos prontuários):

1 - Identificação:

2 - Sexo:

3 - Data de nascimento:

4 - Data de diagnóstico do diabetes:

5 - Peso:

6 - Altura:

7 - Dose atual de insulina:

8 - Avaliação laboratorial :

8.1 – valores de hemoglobina glicosilada:

8.2 – TSH:

8.3 – Anti-TPO:

8.4 – ATG:

8.5 – dosagem de Microalbuminúria:

9 - Avaliação oftalmológica da retina (Fundo de olho):

10 - Histórico de internações ao longo do último ano relacionadas a complicações agudas do diabetes:

11 - Antecedentes familiares de DAT:

7.2 – DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____, aceito participar do estudo sobre a prevalência da doença auto-imune da tireóide em familiares de pacientes diabéticos tipo 1, conduzido pelo médico Ricardo Rodrigues (3237-1815), e pelo Prof. Dr. Paulo Tannús Jorge (3236-3213), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (3239-4131) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

Como parte do estudo, aceito:

- submeter-me à coleta de sangue para dosagem de anticorpos anti-tireoidianos, TSH e T4-livre.

Recebo a garantia de que:

- os dados derivados do estudo são confidenciais;
- tenho liberdade de retirar-me em qualquer momento da pesquisa, sem prejuízo no que se refere ao meu atendimento;
- serei informado de qualquer mudança no método de estudo.
- estou ciente de que os resultados poderão ser apresentados em congressos e revistas médicas, sempre respeitando os princípios éticos, e os dados não permitirão a identificação dos pacientes envolvidos na pesquisa

Assino o presente documento em duas vias, sendo que uma ficará comigo e uma com o pesquisador.

Ass: _____

Uberlândia, _____.

7.3 – Planilhas de dados dos pacientes diabéticos avaliados

Identificação	sexo	idade	peso	altura	IMC	tempo/ dm	hist. Fam.	C. aguda	C. crônica	HbA1c m.	Dose de insulina tempo		Diagn.	TSH	Anti-TPO	ATG
											(ui/kg/dia)	DAT id.				
A.N.G.	M	21	69.2	1.78	21.841	2	0	0	0	8.8	0.92	0	19	1,8	23	<20
M.N.F.C.	M	14	44.5	1.51	19.517	4	1	0	0	11	0.81	4	10	6,7***	477	>1000
R.R.R.S.	F	11	38.1	1.51	16.71	2	0	0	0	10.8	0.94	0	9	2,49	<10	<20
G.C.D.	M	5	19.3	1.14	14.851	4	0	0	0	9	0.73	0	1	3,62	34	<20
L.A.G.V	F	10	27.2	1.42	13.489	2	0	0	0	5.8	0.44	0	8	3,18	30	680
B.V.M.	M	9	25.2	1.25	16.128	8	0	1 CAD	0	9.5	0.64	0	1	2,4	<10	<20
B.M.S.	M	14	42	1.54	17.71	5	0	0	0	12.6	0.66	0	9	3,4	<10	<20
J.A.N.F.	F	21	66	1.63	24.841	2	0	0	0	4.9	0.78	1	19	1,7	69,6	<20
J.L.F.P.	M	15	36	1.64	13.385	1	0	1 CAD	0	6.7	0.83	1	14	2,9	210	<20
E.F.P.	F	24	71.8	1.65	26.373	17	0	0	0	10.5	1.04	2	7	2,9	114	21,6
W.R.º	M	28	62.3	1.68	22.073	23	1	0	1	11	0.81	0	5	1,79	11,2	<20
L.O.M.	M	21	63.7	1.71	21.784	4	0	0	0	10.2	0.63	0	17	2,05	<10	<20
A.N.P.S.	M	21	54.2	1.65	19.908	5	0	0	0	8.1	0.74	0	16	0,64	15,4	23,6
M.T.S.	M	12	30.7	1.45	14.602	5	0	0	0	8.9	0.65	0	7	4,3	<10	<20
E.A.	M	32	53.6	---	---	8	0	1 CAD	0	---	0.91	0	24	2,0	<10	<20
B.M.A.	F	9	24	1.19	16.948	7	0	0	0	8.65	0.66	1	2	6,8	30,8	<20
A.A.S.	M	8	28	1.25	17.92	5	0	0	0	7.35	1.35	0	3	3,2	<10	<20
C.H.P.B	M	13	51.8	1.75	16.914	2	0	0	0	7.6	0.88	0	11	3,3	17,8	<20
L.B.J.	F	26	55.5	1.61	21.411	10	0	0	1	13.5	0.99	0	16	2,3	<10	<20
L.D.C.	F	22	51	1.62	19.433	12	0	0	1	9.8	0.98	0	10	2,4	<10	<20
G.A.V.	M	12	32.4	1.38	17.013	11	0	1 CAD	0	11.25	0.73	0	1	2,7	<10	<20
M.C.G	F	8	29	1.37	15.451	1	1	0	0	8.06	0.41	1	7	4,3	44,9	1091
A.F.	F	12	44.1	1.66	16.004	1	0	1 CAD	0	11.9	0.54	0	11	3,5	<10	<20
G.L.G.	M	30	66.3	1.69	23.213	1	0	1 CAD	0	---	0.66	1	29	1,8	276	<20
A.M.R.	F	12	40.1	1.45	19.073	2	0	0	0	9.45	0.67	1	10	7,7***	446	<20
J.R.	F	14	45.5	1.5	20.222	2	0	0	0	14.3	1.15	1	12	12,5	520	74,8
S.W.A.S.	M	7	27	1.25	17.28	5	0	0	0	9	0.96	0	2	4,2	<10	<20
G.A.S.	M	16	63.1	1.7	21.834	14	0	0	0	11.85	0.98	1	2	6,0	<10	81
A.A.M.	F	13	48.2	1.53	20.59	8	0	1 CAD	0	12.86	1.25	0	5	0,7	<10	<20
I.B.S.J.	M	10	44.1	1.46	20.689	6	0	0	1	8.45	0.91	0	4	1,25	<10	<20
E.M.F.	M	14	45	1.68	15.944	1	0	1 CAD	0	5.2	0.46	0	13	1,6	<10	<20
M.F.M.	M	10	31.4	1.33	17.751	5	1	2 HIPO	0	7.7	0.64	1	5	0,95	<10	193
Ma.F.M.	M	8	24.1	1.27	14.942	2	1	0	0	6.8	0.75	0	6	1,4	<10	<20
P.M.B.	F	13	71.4	1.61	27.545	4	1	0	0	11.4	0.98	1	9	39,8***	425	<20
Ba.V.M.	F	10	37	1.37	19.713	2	0	0	1	7.6	0.59	1	8	4,7***	520	215
J.P.L.	F	8	19	1.16	14.12	2	0	0	0	11.7	0.77	0	6	3,4	<10	<20
C.R.S.	M	14	56	1.52	24.238	1	0	0	0	---	0.25	1	13	3,2	17,3	40,3
M.A.C.M.	F	22	62.5	1.6	24.414	4	1	0	0	8.45	0.71	2	18	1,2***	>1000	175
H.C.L.	F	19	60	1.66	21.774	3	1	0	0	13.05	0.96	0	16	1,5	<10	<20
F.O.C.	F	25	46.8	1.57	18.987	4	0	0	0	8.04	0.19	4	21	2,57	61,4	109
D.S.C.	M	19	75.2	1.72	25.419	3	1	0	0	11.07	0.56	3	16	15,6***	451	40,6
G.I.F.G.	F	20	54.6	1.62	20.805	4	0	0	0	9.8	0.96	4	16	3,9	71,3	<20
L.F.	M	22	64	1.75	20.898	5	0	0	0	10.1	0.5	3	17	7,28***	>1000	755
B.P.P.A	F	19	40	1.66	14.516	6	1	0	0	8.13	1.17	6	13	59,0***	100	<20
T.C.S.	M	14	60	1.71	20.519	2	1	0	0	6.45	0.45	5	12	6,2***	50,4	<20
S.T.S.	M	19	---	---	---	5	0	0	0	18.6	---	0	14	2,06	<10	<20
N.J.G.O	M	13	44	1.5	19.556	7	---	0	0	9.4	0.93	0	6	2,5	<10	<20
C.A.P.	F	25	59	1.63	22.206	6	0	0	0	8.2	0.72	0	19	2,1	<10	<20
C.B.G.	M	15	49	---	---	1	0	1 CAD	0	---	0.87	1	14	3,1	126	242
L.P.V.	F	21	71.3	1.65	26.189	4	1	0	0	12.06	0.42	4	17	10,8***	>1000	1053
M.S.B.	F	11	37.2	1.48	16.983	5	0	0	0	7.75	0.94	0	6	2,2	<10	<20
C.R.M.	F	24	74.1	1.66	26.891	12	0	1 CAD	1	---	0.51	1	12	2,09	378	<20
M.F.S.	M	8	---	---	---	1	---	---	0	9.1	---	0	7	3,9	<10	<20
J.M.R.S.	M	23	---	---	---	5	---	1 CAD	0	---	---	0	18	1,8	<10	<20
I.R.F.	F	5	20	1.12	15.944	2	0	0	0	6.5	---	1	3	10,8***	<10	<20
A.C.P.C.	M	16	52.5	1.5	23.333	2	1	0	0	11.8	0.5	<1	14	4,2	137	<20
R.A.M.	F	18	59.5	1.63	22.395	6	0	0	0	11.7	1.18	<1	12	6,53	600	24
C.C.A.L.	F	23	60	1.6	23.438	22	0	0	1	10.5	0.6	0	1	4,3	<10	<20
B.D.	M	13	44	1.55	18.314	1	0	0	0	10.7	0.55	0	12	1,73	<10	<20
C.M.C.	F	24	71.5	---	---	21	---	0	0	12.2	0.84	0	3	1,59	<10	<20
D.F.A.S.	M	14	53.5	1.59	21.162	9	0	1 CAD	0	9.13	1.07	0	5	1,58	<10	<20
E.C.A	F	16	54.5	1.62	20.767	6	1	0	0	9.36	1.07	1	10	6,8	40	<20
W.W.C.	M	16	71.5	1.8	22.068	0	0	1 CAD	0	---	0.42	0	16	2,0	<10	<20

A.S.B.	F	23	62.1	1.6	24.258	0	0	1 CAD	0	7.4	0.54	<1	23	8,7	<10	<20
J.M.	F	20	54	----	----	8	0	2 CAD	0	----	1.22	0	12	2,5	<10	<20
F.F.D.	M	15	39	1.43	19.072	8	0	1 CAD	0	9.7	1.12	0	7	4,0	<10	<20
A.R.M.M.	M	22	72.7	1.82	21.948	10	0	0	0	13.6	1.26	<1	12	4,3	111	<20
W.R.A	M	13	43	1.61	16.589	2	1	0	0	12.5	0.69	0	11	3,2	<10	<20
C.E.S.	F	18	55.5	1.57	22.516	15	0	0	0	15.3	1.09	0	3	2,16	14	<20
R.L.S.	M	16	53	1.55	22.06	13	0	0	1	9.8	0.94	0	3	1,18	<10	<20
I.F.S.	M	18	58.5	1.63	22.018	6	0	0	0	10.8	0.86	0	12	1,65	<10	<20
N.T.M.	F	13	41.5	1.56	17.053	2	1	0	0	13.1	0.82	0	11	2,84	<10	<20
T.A.O	M	12	38.6	1.5	17.156	9	1	0	0	8.5	1.26	<1	3	3,4	63	<20
O.S.B.	F	17	38	1.52	16.447	4	0	0	0	----	2.1	0	13	2,15	<10	<20
L.G.F.	F	10	38.8	1.54	16.36	2	1	0	0	10.5	0.92	0	8	3,57	<10	<20
S.F.S.	F	17	50	1.58	20.029	2	0	0	0	8.9	0.5	0	15	0,79	<10	<20
A.P.S.	M	12	28	1.43	13.693	5	1	0	0	----	1	0	7	1,91	<10	<20
K.F.S.	F	13	55.5	1.64	20.635	1	0	1 CAD	0	17.5	2.19	<1	12	5,35	>1000	<20
F.H.A	M	17	52.5	1.77	16.758	1	0	0	0	----	0.47	0	16	1,5	<10	<20
RMSA	M	22	44	1.56	18.08	16	0	HIPO	1	----	1.31	<1	6	0,006	179	267
MMS	F	14	34.7	1.47	16.058	5	0	0	0	15	1.21	1	9	17,8	>1000	<20
LAX	M	16	56.8	1.63	21.378	9	0	0	0	10.9	0.66	0	7	0,7	<10	<20
SRN	F	17	58.7	1.73	19.613	4	0	0	0	15.2	1.29	0	13	0,93	12,7	<20
ASL	M	26	54.8	1.63	20.626	21	0	0	1	8.4	0.73	0	5	1,2	<10	<20
FSAM	M	11	39.5	1.46	18.531	8	0	0	0	12.5	0.51	0	3	2,3	<10	<20
LRO	F	13	44	1.48	20.088	1	1	0	0	15.2	0.7	<1	12	1,8	93	<20
PVGD	M	12	47.9	1.65	17.594	1	1	0	0	8.12	0.72	1	11	5,39	>1000	378
WAR	M	10	30	1.39	15.527	0	0	1 CAD	0	7.4	0.66	0	10	1,3	<10	<20
MTGR	M	10	32.3	1.41	16.247	4	1	0	0	10.1	0.5	<1	6	3,48	24	45
LGMS	F	15	54.9	1.54	23.149	14	1	0	1	12	1.51	<1	1	1,0	36	<20
PVS	F	21	63.2	1.58	25.316	15	0	1 CAD	0	14.6	0.79	0	6	1,47	<10	<20
IEPS	M	15	55.9	1.67	20.044	5	0	0	0	11.5	0.69	0	10	0,8	<10	<20
CSS*	M	25	73.8	1.73	24.658	2	1	0	1	11.2	1.09	2	23	0,003	>1000	144
EMA*	F	30	62.8	----	----	11	0	0	1	10.3	0.57	9	19	1,8	>1000	<20
J.L.S.	M	19	68	1.7	23.529	5	0	0	0	6.6	0.41	0	14	1,7	<10	<20
E.M.R.S	F	31	69	1.64	25.654	13	0	1 CAD	1	12.4	0.72	0	18	1,3	<10	<20
W.A.B	M	28	69	1.63	25.97	0	1	0	0	----	0.14	0	28	1,1	<10	<20
J.R.O	M	24	79.5	1.83	23.739	4	1	0	0	8	0.88	0	20	1,4	12,5	<20
A.C.M.S	F	18	----	----	----	14	1	1 CAD	1	10.4	----	<1	4	2,0***	298	20,2
D.A.S.	F	20	60	1.56	24.655	17	0	0	0	11.6	0.93	0	3	2,3	13,5	<20
M.F.B.S	F	20	58.6	1.59	23.179	3	0	0	0	----	0.88	0	17	1,6	12	<20
J.B.R.S	M	16	49.9	1.73	16.673	4	0	0	0	12.7	0.65	0	12	1,3	14,9	<20
A.S.C.	F	10	33.2	1.41	16.699	1	0	0	0	12.4	1.15	0	9	2,3	<10	<20
W.P.S.S	M	7	25.5	1.26	16.062	1	1	0	0	10.8	0.64	1	6	1,59	36,7	<20
J.R.S.	F	19	64	1.64	23.795	11	0	0	0	9.8	0.81	0	8	2,7	<10	<20
K.R.L.	F	19	76.5	1.62	29.15	3	0	0	0	5.2	0.53	3	16	5,2***	115	270
G.C.	F	22	54.6	1.59	21.597	18	0	0	1	11.2	0.98	10	4	4,1	<10	<20
R.T.S.	M	13	44.5	1.57	18.053	5	0	0	0	11.1	1.21	0	8	1,9	<10	<20
W.C.	M	32	76	----	----	1	0	0	0	7.3	0.26	0	31	2,1	<10	<20
J.P.S.	M	16	66.5	1.81	20.299	3	0	0	0	----	0.39	3	13	2,6	53	<20
J.C.S.	F	23	46	1.56	18.902	12	0	0	1	16.4	1.43	3	11	1,4	<10	<20
L.R.M.S.	F	17	63.9	1.62	24.348	11	0	0	1	12	1.33	0	6	1,7	<10	<20
L.A.L.L.	M	17	43.5	1.48	19.859	7	0	0	0	16.5	0.74	0	10	2,3	<10	<20
K.P.S.	F	19	59	1.64	21.936	16	0	0	0	12	0.44	0	3	1,6	<10	<20
C.D.A	F	13	35.5	1.48	16.207	7	0	1 CAD	0	14.1	1.2	6	6	2,0	443	85,1
J.C.M.	F	13	34.2	1.51	14.999	0	0	1 CAD	0	4.8	0.64	0	13	1,4	<10	<20
M.R.O	M	26	53.5	1.66	19.415	19	0	0	1	9.72	0.98	0	7	3,8	<10	<20
P.S.M.	F	26	47	1.52	20.343	20	0	0	1	7.3	0.87	18	6	135	45	<20
G.S.R.	F	26	64.8	----	----	12	0	0	0	11.6	1.25	0	14	2,8	<10	<20
V.F.C.	F	8	32	1.34	17.821	5	0	0	0	10.8	1	0	3	0,6	<10	<20
K.C.M.C.	F	4	20.1	1.14	15.466	0	0	0	0	----	0.65	0	4	1,9	<10	<20
E.H.C.C.	M	7	26	1.24	16.909	5	0	0	0	8.83	0.65	0	2	3,3	<10	<20
H.F.S.	M	6	25	1.25	16	4	0	0	0	7,3	1.08	0	2	2,61	<10	<20
R.R.	M	28	63	1.83	18.812	15	0	0	0	9.1	0.82	0	13	2,7	<10	<20

DAT: doença auto-imune da tireóide; IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; hist. Fam.: história familiar para DAT; C.aguda: complicações agudas; C. crônicas: complicações crônicas; HbA1c m: média da hemoglobina glicosilada; id. Diagn: idade ao Diagnóstico do diabetes; ATG: anticorpo anti-tireoglobulina; Anti-TPO: anticorpo anti-tireoperoxidase; CAD: cetoacidose diabética; HIPO: hipoglicemia grave.

7.4 - Planilha de dados dos familiares de pacientes diabéticos com DAT

Paciente	Familiar	Anti-TPO (+)	ATG (+)	TSH	Idade
TCS	SAS mãe	<10	<20	1.7	36
	JCS irmã	83,8	> 4000	1.87	10
JR	LPR mãe	729	3000	4.1	40
	LucR irm.	11,1	420	4.1	11
	LuaR irmã	475	1733	2.3	11
	LeR irmã	<10	183	0.7	16
KFS	SFCS mãe	52,4	<20	1.6	33
	CFS irmã	<10	<20	3.7	10
	LAS pai	<10	<20	1.7	43
MTGR	MGR irm.	<10	<20	1.08	11
	WGRirm.	<10	<20	0.9	13
BaVM	MAV mãe	<10	<20	0.81	34
	FAM pai	259	1484	4.7	37
PVGD	LGD irmã	>1000	342	7	16
	PCPD pai	303	181	167	42
	SGD mãe	>1000	157	5,3***	42
GML	LPL irm.	<10	<20	0.75	30
	VPL mãe	>1000	116	12.4	63
	JPP pai	<10	74,4	0.7	53
MNFC	A N. irmã	76,4	<20	2.4	17
	JAN irm.	<10	<20	0.9	21
LAVG	MCG mãe	435	876	11.13	40

7.5 - Planilha de dados de familiares de pacientes diabéticos sem DAT

Paciente	Familiar	Anti-TPO (+)	ATG (+)	TSH	Idade
FHA	MGSA mãe	<10	<20	1.4	45
	FSA irmã	<10	<20	0.9	14
	JBAF pai	13	<20	3.5	51
SFS	SyFS mãe	19,3	<20	1.8	47
	TFS irm.	17,1	<20	0.6	16
HCL	ASL pai	17,4	<20	1.3	44
	MHL mãe	>1000	1241	4.1***	44
	NSL Irmã	<10	<20	0.9	11
LOM	FM pai	14	<20	1.08	50
	MAOM mãe	>1000	248	0.002	46
	KAM irmã	<10	<20	1.4	27
LDC	OFC pai	18,8	<20	2.2	58
	ZDC mãe	32,4	<20	2.8	57
	LDC irm.	21,3	<20	1.6	26
ANPS	ACPS irm.	<10	<20	1.6	27
	MNSF pai	32,8	<20	1.2	51
	MPPS mãe	13,2	<20	2	49
	RBPS irm.	15,1	<20	0.8	28
LG	EGSF mãe	<10	<20	1.01	37
WR	LR mãe	466	<20	2.62	34
RR	VRR mãe	<10	<20	0.7	53
	AR pai	64	<20	0.01	62
WRO	JRO irm.	<10	<20	0.8	24
RFSJ	GHS mãe	<10	<20	3.7	43
MAS	IS mãe	362	20,2	4.2	37
	AAS pai	<10	<20	2.1	46
ECA	MCCA mãe	>1000	57,3	6.1	43
MWGR	VGRR mãe	<10	<20	2.68	40
	HR pai	<10	<20	3.52	39
	MHGR irmã	<10	<20	2.2	7
	MTGR irm.	<10	<20	1,9	18
MSB	DSB mãe	714	1502	1,2	54

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ATKINSON MA. Diabetes tipo 1. In: Skyler JS. **Atlas of Diabetes 2ª edição**. Miami : Science Press Brasil, capítulo 4, 2002 – 2003. CD-ROM.
2. BACH JF : The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. **The New England Journal of Medicine**, Boston, 347:911-920, 2002.
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**, Berlin, 26(6):431-436, 1984.
4. BOSIGNOLI R, GUIMARÃES AA, OLIVEIRA BC, et al. Estudo da função tireóidea em pacientes com diabetes mellitus insulínica (tipo 1). **Jornal Brasileiro de Medicina**, 67 (1): 19 – 29, 1994.
5. BRIX TH, KYVIK KO, CHRITENSEN K, et al. Evidence for a major role of heterogeneity in Graves' disease: A population-based study of two Danish twin cohorts. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, 86: 930-934, 2001.

6. BUREK CL, ROSE NR, GUIRE KE, et al. Thyroid autoantibodies in black and white children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and their first-degree relatives. **Autoimmunity**, New York, 7:157–167, 1990.
7. BUSSAB, W.O.; MORETTIN, P. **Estatística Básica**. 5a Ed., Saraiva, 2002, p 526.
8. CHACRA AR, MOISÉS RCMS. Diabetes Melito: Classificação e Diagnóstico. In Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG. **Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina** 1ª Edição. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 2001, capítulo 116, p 924-927.
9. DABELEA D, HANSON RL , BENNETT PH, et al. Increasing prevalence of type II diabetes in american indian Children. **Diabetologia**, Berlim 41(8): 904-910, 1998.
10. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial. **The New England Journal of Medicine**, Boston, 329:978–986, 1993.
11. DE BLOK CE. Diabetes mellitus type 1 and associated organ-specific autoimmunity. **Verhandelingen – Koninklijke Vlaamse Academie voor Geneeskunde van België**, Brussel, 62(4):285-328, 2000.

12. DEFRANCO S, BONISSONI S, CERUTTI F, et al. Defective Function of Fas in Patients With Type 1 Diabetes Associated With Other Autoimmune Diseases. **Diabetes**, New York, 50:483-488, 2001.
13. DIB SA, CALLIARI EP. Diabetes melito tipo 1. In Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG. **Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina** 1^a Edição. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 2001, capítulo 117, p 928-30.
14. EISENBARTH GS, POLONSKY KS, BUSE JB. Type 1 diabetes mellitus. In Polansky KS, Melmed S, Kronenberg HM, ReedLarsen P. **Williams Textbook of endocrinology** 20th edition. Philadelphia, W.B. saunders Company, 2003, section 8, chapter 30, p 1485-1508.
15. FERREIRA SR, FRANCO LJ, VIVOLO MA, et al. Population-based incidence of IDDM in the state of São Paulo, Brazil. **DiabetesCare**, New York, 16 :701-704, 1993.
16. FRANZESE A, BUONO P, MASCOLO M, et al. Thyroid autoimmunity starting during the course of type 1 diabetes denotes a subgroup of children with more severe diabetes. **DiabetesCare**, New York, 23(8):1201-1202, 2000.

17. GOLDEN B, LEVIN L, BAN Y, et al. Genétic analysis of families with autoimmune diabetes and thyreoiditis: evidence for common and unique genes. **The Journal of Endocrinology and Metabolism**, Springfield, 90(8):4904-4911, 2005.
18. GRAY RS, BORSEY DQ, SETH J, et al. Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin dependent diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, 50:1034 – 1037, 1980.
19. GRUPO INTERDISCIPLINAR DE PADRONIZAÇÃO DA HEMOGLOBINA GLICADA A 1 c. A importância da hemoglobina glicada (A1c) para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus: aspectos clínicos e laboratoriais. Posicionamento oficial - 2004, disponível em <http://diabetes.org.br/educacao/livrosonline.php> < 26/04/2005
20. HANSEN D, BENNEDBAEK FN, HOIER-MADSEN M, et al. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. **European Journal of endocrinology**, Oslo, 148(2):245-251, 2003.
21. HANUKOGLU A, MIZRACHI A, DALAL I, et al. Extrapancreatic autoimmune manifestations in Type 1 Diabetes and Their First-Degree Relatives. **DiabetesCare**, New York, 26:1235-1240, 2003.

22. HORNUM L, MARKHOLST H. Novos genes auto-ímmunes e a patogênese do diabetes tipo 1. **Current Diabetes Reports-Latin América**, 3 :333-340, 2004.
23. HYOTY H, LONROT M, KNIP M, et al. Enterovirus infection as a risk factor for β -cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort. **Diabetes**, New York, 49 (8) : 1314-1318, 2000.
24. INOUE M, TAKETANI N, SATO T, et al. High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: Epidemiological and clinical study. **Endocrinologia Japonica**, Tokio, 22:483, 1975.
25. JAEGER C, PETZOLDT R, HATZIAGELAKI E, BRETZEL RG. Comparative Analysis of Organ-Specific autoantibodies in Type 1 Diabetic Patients, Their First-Degree Relatives, and Healthy Control Subjects. **DiabetesCare**, New York, 24(1):27-32, 2001.
26. JAMESON JL, WEETMAN AP. Distúrbios da glândula tireóide. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper et al. **Harrison Medicina Interna**, Mc Graw Hill, 15^a edição, 2001, cap 330: 45-70.
27. JENKINS RC, WEETMAN AP. Disease associations with autoimmune thyroid disease. **Thyroid**, New York, 12 (11) : 977-988, 2002.

28. JORGE PT, CASSARO EB. Estudo da prevalência de doença autoimune de tireóide em portadores de diabetes mellitus tipo 1. V – Encontro Brasileiro de Tireóide, Foz do Iguaçu, 1993.
29. JORGE PT, CARNEIRO MC, MATSUMARA LK, et al. Importância da determinação simultânea de anticorpos antitireoglobulina e antimicrosomal no diagnóstico de doenças autoimunes da tireóide. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro, 32:69-71. 1988.
30. KALICKA-KASPERCZYK A, DZIATKOWIAK H, BARTNIK-MIKUTA A, et al. Thyroid peroxidase antibodies and thyroid diseases in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes. **Przegląd Lekarski**, Krakow, 59(7):509-513, 2002.
31. KARVONEN M, PTIKAMIENI J, TUOMILEHTO J : The onset age of type 1 diabetes in Finnish Children has become younger. **Diabetes Care**, New York, 22 (7): 1066-1070, 1999.
32. KORDONOURI O, KLINGHAMMER A, et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes. **DiabetesCare**, New York, 25:1346-1350, 2002.

33. MARWAHA RK, SEN S, TANDON N, et al. Familial aggregation of autoimmune thyroiditis in first-degree relatives of patients with juvenile autoimmune thyroid disease. **Thyroid**, New York, 13 (3):297-300, 2003.
34. MCCANLLIES E, O'LEARY LA, FOLEY TP, et al. Hashimoto's thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: differences among individuals with or without abnormal thyroid function. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, 83(5):1548-51, 1998.
35. MCRENZER JM, ZAKRIJA M. Antibodies in auto-immunity thyroid disease. In: Bravaman LE, Utiger RD. **Werner and Ingbar's The Thyroid – a fundamental and clinical text** 7th edition. Philadelphia, Lippencote – Raven Publishers, 1996, Part 2, section B, chapter21, p416-422.
36. MOHN A, DI MICHELE S, DI LUZIO R, et al. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. **Diabetic Medicine**, New York, 19(1):70-73, 2002.
37. MOLINA A, FERNANDEZ CM, GOMEZ JM, et al. Autoimmune thyroid pathology in recently diagnosed diabetes mellitus type 1. **Revista Clinica Espanhola**, Madri, 198(12):818-821, 1998.

38. MOLINA A, FERNANDEZ CM, GOMEZ JM, et al. Clinical presentation and early course of diabetes with and without thyroid autoimmunity. **DiabetesCare**, New York, 22(3):377-381, 1999.
39. OLIVEIRA CP, LONGUI CA, MONTE O, et al. Associação entre diabetes mellitus tipo 1 e doença tireoidiana auto-imune. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro, 48: s 547, 2004.
40. ONKAMO P, VAANANEN S, KARVONEM M, et al. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes – the analysis of the data on published incidence trends. **Diabetologia**, Berlim, 42:1395-1403, 1999.
41. PANAGIOTOPOULOS C, TRUDEAU JD, TAN R. Epítomos da célula-T no Diabetes Tipo 1. **Current Diabetes Reports-Latin América**, 3 :295-303, 2004.
42. PARK YS, KIM TW, KIM WB, et al. Increased prevalence of autoimmune thyroid disease in patients with type 1 diabetes. **The Korean Journal of Internal Medicine**, Seoul, 15(3):202-210, 2000.
43. POUSADA JMDC, BRITTO MMS. Tratamento do diabetes melito tipo 1. In Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG. **Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina** 1ª Edição. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 2001, capítulo 118, p 935-51.

44. RADETTI G, PAGANINI C, GENTILI L, et al. Frequency of Hashimoto's thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus. **Acta Diabetologica**, Berlin, 32:121-124,1995.
45. RAKOSNIKOVA V, ZAHRADNIKOVA M, ZIKMUND J, et al. Normal course of autoimmune thyroid disease in diabetic children. **Casopis Lekaru Ceskych**, Praga, 142(4):235-239, 2003.
46. RAMOS AJS, COSTA ADM, BENÍCIO AVL, et al. Prevalência de doença tireoidiana em pacientes com diabetes tipo1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro, 47 (2) : 177- 182, 2003.
47. REEDLARSEN P, DAVIES TF. The thyroid gland. In Polansky KS, Melmed S, Kronenberg HM, ReedLarsen P. **Williams Textbook of endocrinology** 20th edition. Philadelphia, W.B. saunders Company, 2003, section 3, chapter 12, p 423-56.
48. REEDLARSEN P, DAVIES TF, HAY ID. The thyroid gland. In Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, ReedLarsen P. **Williams Textbook of endocrinology** 9th edition. Philadelphia, W.B. saunders Company, 1998, section 3, chapter 11, p 419-22.

49. REWERS M, NORRIS J, DABELEA D. Epidemiology of type 1 diabetes. In Eisenbarth G S, Lafferty K. Type 1 diabetes : molecular, cellular and clinical immunology. Chapter 9. Disponível em <
<http://www.uchsc.edu/misc/diabetes/eisenbook.html> > 15/11/2004.
50. SCHOENLE EJ, LANG-MURITANO M, GSCHWEND S, et al. Epidemiology of type 1 diabetes in Switzerland: steep rise in incidence in under 5 year old children in the past decade. **Diabetologia**, Berlim, 44 : 286 – 289, 2001.
51. SERRANO-RIOS M, GODAY A, MARTINEZ LARRAD T. Migrant Populations and the incidence of type 1 diabetes mellitus: an overview of the literature with a focus on the Spanish-heritage countries in Latin America. **Diabetes Metabolism and Research Reviews**, Chichester, 15: 113-132, 1999.
52. SOARES T, ARAÚJO J, SOUZA R, et al. Doença tireoidiana autoimune em população pediátrica com diabetes mellitus tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro, 44 (5):262, 2000.
53. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, New York, 20: 1183 – 1197, 1997.

54. UMPIERREZ GE, LATIF KA, BUSH A, et al. Thyroid dysfunction in patients with Type 1 Diabetes. **DiabetesCare**, New York, 26 : 1181-1185, 2003.
55. VIEIRA FWB. **Avaliação tireoidiana 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 conclusão do curso de especialização em análises clínicas. Universidade Estadual da Paraíba, 1999.
56. WEETMAN AP, DE GROOT LJ. Autoimmunity to the Thyroid Gland. In: **De Groot LJ : The thyroid and its diseases.** Chapter 7. Disponível em <<http://www.thyroidmanager.org/thyroidbook.htm>> 12/01/2005.
57. WILLIAMS AJK, UNSWORTH DJ, et al. The High Prevalence of Autoantibodies to Tissue Transglutaminase in First-Degree Relatives of Patients With Islet Autoimmunity. **DiabetesCare**, New York, 24:504-509, 2001.
58. WINTER WE, HARRIS N, SCHATZ D. Immunological markers in the diagnosis and prediction of autoimmune type 1 a diabetes. **Clinical Diabetes** 20 (4) :183 – 189, 2002.

