

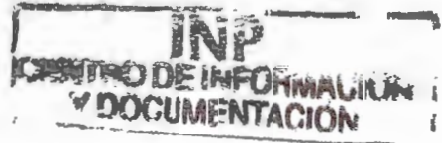


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**FUNCIÓN TIROIDEA EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 1**



**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
P R E S E N T A :
DRA. MARISOL MARTÍNEZ CRUZ**

**TUTOR DE TESIS:
DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE**

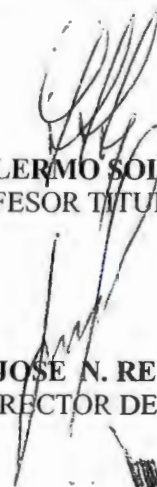
**COTUTOR DE TESIS:
DRA. MYRIAM ALTAMIRANO BUSTAMANTE**



MÉXICO, D.F.


2007

**FUNCIÓN TIROIDEA EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 1**

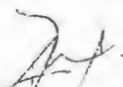


DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



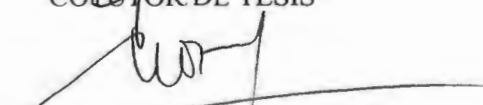
DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE
TUTOR DE TESIS



DRA. MYRIAM M. ALTAMIRANO BUSTAMANTE
COTUTOR DE TESIS



DRA. GABRIELA BRAUN ROTH
COTUTOR DE TESIS



DR. IGNACIO MORA MAGAÑA
ASESOR METODOLÓGICO

INDICE

RESUMEN	4
JUSTIFICACIÓN.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
OBJETIVOS.....	7
HIPÓTESIS	7
DISEÑO DEL ESTUDIO	7
SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS	7
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	9
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	9
VARIABLES.....	9
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	9
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	11
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	11
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	17
TABLAS.....	18
FIGURAS:.....	28
REFERENCIAS	43



RESUMEN

Antecedentes: La diabetes mellitus tipo 1A (DM1A) es una enfermedad autoinmune. Se asocia con otras patologías autoinmunes: tiroiditis de Hashimoto (TH) (26.6%), enfermedad celíaca (6%), anemia perniciosa (2.6%). La asociación entre la DM1A y la TH es reconocida, la frecuencia de anticuerpos antitiroideos positivos es variable (8 - 44%). La disfunción tiroidea puede manifestarse como hipotiroidismo subclínico, que empeora el control metabólico. **Objetivo:** Determinar las alteraciones en la función tiroidea y su repercusión en el control metabólico en niños y adolescentes con DM1A. **Material y Métodos:** Pacientes con DM1A del Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría de enero de 1985 a agosto del 2006. Diseño: Estudio retrospectivo, descriptivo y semilongitudinal. **Resultados:** Incluimos 170 pacientes: 92 (54 %) mujeres y 78 (45.9 %) hombres, con una edad actual de 14.99 ± 4.3 años. El 41.1% de los pacientes tuvo función tiroidea normal. Se diagnosticó patología tiroidea en 77 pacientes (45.2%): tiroiditis en 30 (25.3%), bocio en 47 (61.0 %). La patología tiroidea se observó desde el momento del diagnóstico de DM1A [bocio (33.52%), tiroiditis (25.2%)]. La patología tiroidea se asoció en ambos sexos ($p = 0.01$) con valores de HbA1c inicial significativamente más altos que en pacientes sin patología tiroidea. A mayor edad y más tiempo de evolución, la patología tiroidea en ambos sexos es más frecuente ($p= 0.000$). **Conclusión:** Debemos realizar en pacientes con DM1A pruebas anuales de función tiroidea para detectar patología tiroidea y disfunción tiroidea subclínica.

INTRODUCCIÓN:

La diabetes mellitus tipo 1A (DM-1A) es una enfermedad autoinmune, y es la forma más frecuentemente encontrada en la edad pediátrica, caracterizada por el metabolismo anormal de la glucosa, de las proteínas y de las grasas, causada por la destrucción lenta y prolongada de células β que condiciona deficiencia en la secreción de insulina.

La DM1A se manifiesta clínicamente cuando se ha destruido más del 80% de células beta (β) productoras de insulina y queda menos del 10% de la masa de los islotes pancreáticos.

En México se presentan menos de dos casos nuevos de la DM1A por 100,000 niños de 0-14 años, por lo que se considera, un país de baja incidencia.^{1-2.}

País	Tasa por 100,000	Periodo
México*	0.58	1984-1987
Perú	0.70	1991
Chile	2.49	1990-1991
Cuba	4.20	1991
Brasil	7.60	1987-1991
Argentina	8.00	1991
Puerto Rico	10.00	1990

La DM1A es una enfermedad que se asocia con otras patologías autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto (TH) (26.6%)³, la enfermedad celíaca (6%)⁴, síndrome de Addison (0.5%)⁵, anemia perniciosa (2.6%)⁶, y se ha relacionado con la presencia de genes de susceptibilidad ubicados en el complejo mayor de histocompatibilidad: El haplotipo HLA DR3-DQB1*0201, mientras que el haplotipo DR4-DQB1*0302 muestra una asociación con tiroiditis autoinmune.⁷

La asociación entre la DM1A y la TH es ampliamente reconocida, la prevalencia de anticuerpos antitiroideos positivos es variable desde un 8 hasta un 44%.⁸⁻⁹ Los anticuerpos detectados son contra la tiroglobulina (Ac Tg) y antiperoxidasa (Ac TPO) que es el más específico.¹⁰⁻¹¹

La evidencia de autoinmunidad tiroidea está presente desde el inicio de la DM1^{12, 13} sin embargo la disfunción tiroidea que ocasiona hipotiroidismo, se desarrolla dentro de los primeros cinco años del inicio de la enfermedad.¹⁴ Los títulos de anticuerpos son mayores en pacientes con más de 10 años de evolución de la diabetes. La presencia de anticuerpos es más frecuente en mujeres que en hombres, aumentando su positividad en la pubertad.⁶

La disfunción tiroidea en los pacientes con TH, puede manifestarse con eutiroidismo, hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo o hipertiroidismo, de acuerdo con los resultados del perfil tiroideo (valores de hormonas tiroideas totales y libres (T₃ y T₄) y de hormona estimulante de la tiroides (TSH sigla en inglés); con o sin bocio, y Ac Tg y Ac TPO

positivos.^{7. 15. 16. 17} El 58% de los pacientes eutiroideos con anticuerpos positivos evolucionan a hipotiroidismo.¹⁸⁻¹⁹

El diagnóstico de TH se confirma con la realización de biopsia por aspiración con aguja fina de tiroides (BAAF), al encontrar infiltración linfocítica difusa.²⁰

Clínicamente el hipotiroidismo, aún en el estado subclínico, causa alteraciones por dos mecanismos: El primero es anomalías en el metabolismo de los hidratos de carbono y de las grasas que implica aumento en los requerimientos de insulina y el segundo por alteración del patrón de crecimiento al disminuir su velocidad, lo cual mejora al iniciar tratamiento sustitutivo.²¹⁻²²

JUSTIFICACIÓN

En la literatura internacional se refiere que la disfunción tiroidea en pacientes con DM1A inicia después de 5 años de evolución, con una prevalencia del 8-44%.¹⁴⁻²⁰ En un estudio piloto de 118 pacientes encontramos tiroiditis en 23 (19.4 %) pacientes, Ac Tg en 19 (16 %) pacientes y Ac TPO en 18 (15.2%) pacientes.²³

Si bien muchos de estos niños desde el punto de vista de función tiroidea no presentarán patología clínica, la posibilidad de desarrollar secuelas después del diagnóstico de disfunción tiroidea es alta y puede incluir talla baja final y otras alteraciones que afecten su desarrollo y calidad de vida. A nivel mundial existen pocos estudios y hasta donde sabemos en nuestro país sólo existen dos reportes aún no publicados pero presentados en las reuniones anuales de endocrinología pediátrica^{24. 25} y este estudio nos permitirá implementar programas de seguimiento durante la vigilancia de estos pacientes en el I.N.P.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM1A es una de las enfermedades metabólicas crónicas degenerativas más frecuentes en pediatría, la cual se ha incrementado tanto en incidencia como su prevalencia en la última década, y representa un problema de salud pública por la gravedad de complicaciones y mortalidad a edades tempranas. Una complicación detectable y tratable es la disfunción tiroidea por lo que es un imperativo buscarla en forma sistemática lo que se ha efectuado en el servicio de endocrinología y ahora analizamos en este estudio para obtener respuestas a preguntas como las siguientes:

- ¿Es frecuente la disfunción tiroidea en los niños y adolescentes con DM1A?
- ¿Cuáles son las principales patologías tiroideas en niños y adolescentes con DM1A?
- ¿Cuál es la frecuencia de tiroiditis autoinmune en pacientes pediátricos con DM1A?
- ¿Cuál es la frecuencia de hipotiroidismo primario en los pacientes con DM1A?

OBJETIVOS

GENERAL:

Determinar las alteraciones en la función tiroidea y su correlación con el control metabólico en niños y adolescentes con DM1A que acuden a la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

ESPECÍFICOS:

Determinar la prevalencia de disfunción tiroidea en niños y adolescentes con DM1A.

Analizar la prevalencia de bocio y de tiroiditis en niños y adolescentes con DM1A.

Determinar la prevalencia de hipotiroidismo primario, hipotiroidismo subclínico en niños y adolescentes con DM1A.

Analizar el momento de evolución de la DM1A cuando se diagnostica la patología tiroidea.

Analizar el momento de evolución de la DM1A cuando se diagnostica la disfunción tiroidea.

Determinar la asociación entre la presencia de disfunción tiroidea y el control metabólico.

HIPÓTESIS

La tiroiditis se presenta en el 20% de los niños y adolescentes con DM1A.

Los niños y adolescentes con DM1A presentan con frecuencia disfunción tiroidea.

Los niños y adolescentes con DM1A presentan con frecuencia anticuerpos antitiroideos positivos desde el momento del diagnóstico de la DM1A.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo, descriptivo, semilongitudinal.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio: 170 niños y adolescentes con diagnóstico de DM1A.

Tamaño de la muestra: Se calculó el tamaño para un estudio de cohortes utilizando el programa de cómputo Stat-Itcf. Para un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.05, con una certeza de 0.95. Obteniendo 100 pacientes, aumentamos el 10% por las pérdidas. Se tomó una muestra de conveniencia de 170 pacientes, como primer corte, pero pretendemos como línea de estudio, incluir a toda nuestra población de pacientes con DM1A.

Prevalencia:

Número de casos nuevos/total consultas de primera vez

$$n: z^2 pq/d^2$$

$$N: (1.96)^2 (PREVALENCIA)(P-1)/(0.05)^2$$

Donde

n= tamaño de la muestra

z α = 0.05 (1.96)

p= prevalencia = 2.5%

q= 1-p

d= 0.05

1. Se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de DM1A , que tuvieran por lo menos dos valoraciones de función tiroidea durante el seguimiento en la Consulta externa, de la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del INP de 1985 a agosto de 2006.
2. Se consignó mediante revisión del expediente clínico, los siguientes datos (Anexo 1): Registro, edad al diagnóstico de DM1A, edad al momento del estudio de disfunción tiroidea, edad actual (2006), sexo, tiempo de evolución de la DM1, etapa de Tanner mamario en niñas y Tanner genital en niños, edad de la menarca.
3. Se identificaron y se anotaron todos los resultados de perfiles tiroideos: T₄ total y libre, T₃ total y libre, TSH, anticuerpos antitiroglobulina, anticuerpos antiperoxidasa.
4. Se registraron resultados de BAAF, cuando esta fue realizada y la muestra fue adecuada.
5. Se registró si recibió o no tratamiento con hormonas tiroideas, dosis, edad de inicio de tratamiento con levotiroxina.
6. Se identificó y se anotó todos los resultados de laboratorio relacionados con el control metabólico: hemoglobina glucosilada, colesterol total, triglicéridos, microalbuminuria consignados en el expediente y realizados en el INP desde su ingreso hasta la última consulta; y se obtuvo una tendencia anual, promedio histórico de colesterol, triglicéridos, HbA1c y microalbuminuria (Anexo 1). El día del estudio o del diagnóstico de la disfunción tiroidea se consignaron los resultados actuales de: HbA1c, glucosa, colesterol, triglicéridos, microalbuminuria.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con DM1A que acuden a la consulta externa en la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del I.N.P.
- Pacientes con DM1A con seguimiento mayor de seis meses en la Clínica.
- Pacientes sin complicaciones agudas como cetoacidosis o hipoglucemias el día del estudio.
- Pacientes con o sin complicaciones crónicas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con expediente incompleto.
- Pacientes en quienes no se haya valorado la función tiroidea.

Unidad de análisis:

- Expedientes clínicos, proporcionados en el departamento de archivo clínico, con diagnóstico de diabetes insulínoddependiente, codificado por la CIE 10 como E10.

VARIABLES

- Dependientes: T₄ total y libre, T₃ total y libre, TSH, anticuerpos antitiroglobulina, anticuerpos antiperoxidasa, gamagrama tiroideo, BAAF, tratamiento con levotiroxina.
- Independientes: Registro, sexo, edad al diagnóstico de la DM1A, edad al momento del estudio de disfunción tiroidea, edad actual, sexo, tiempo de evolución de la DM1A, etapa de Tanner mamario en niñas y Tanner genital en niños, edad de la menarca, edad de inicio de tratamiento con levotiroxina, hemoglobina glucosilada al momento de iniciar el estudio.
- Se identificó y se anotó todo aquel resultado de laboratorio: glucosa, HbA1c, colesterol total, triglicéridos, microalbuminuria consignado en el expediente y realizado en el INP desde su ingreso hasta la última consulta; y se obtuvo una tendencia anual promedio histórico de glucosa, colesterol, triglicéridos, HbA1c y microalbuminuria (Anexo 1). El día del estudio se consignaron los resultados actuales de: HbA1c, glucosa, colesterol, triglicéridos, microalbuminuria.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

DIABETES MELLITUS TIPO 1A: Enfermedad crónica de etiología autoinmune, caracterizada por una insuficiente producción de insulina como consecuencia de una destrucción de las células beta del islote del páncreas. Requiere para sobrevivir tratamiento con administración exógena de insulina actualmente humana biosintética en diversas

preparaciones de acción ultra rápida, rápida y de acción intermedia en combinaciones variables.

Escala de medición: Nominal

Categoría de la medición: si / no

DISFUNCIÓN TIROIDEA: Presencia de hipotiroidismo o de hipertiroidismo acompañado o no de bocio, presencia de tiroiditis autoinmune con anticuerpos antitiroideos con o sin BAAF y datos clínicos.

Escala: Nominal.

Categoría: Si/No.

TIROIDITIS: Caracterizada por la presencia de bocio, con Ac TG y AC TPO positivos y/o BAAF con infiltración linfocitaria

Escala: Nominal

Categoría: Si/No.

BOCIO: El aumento de tamaño de la glándula tiroides demostrada por gamagrafia.

Escala: Nominal.

Categoría: Si/No.

PATOLOGIA TIROIDEA: Cuando se realizó el diagnóstico de tiroiditis o de bocio.

Escala: Nominal.

Categoría: Si/No.

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO: Presencia de TSH >10 UI/mL y T4I <0.7 ng/dl.

Escala: Nominal.

Categoría: Si/No.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO: Definido por ausencia de sintomatología de hipotiroidismo y la presencia de valores séricos normales bajos de T4 0.8-1.1 ng/dL y elevados de TSH >5 UI/mL

Escala: Nominal.

Categoría: Si/No.

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DM1A: Lapso transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el momento en que se realice el estudio.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Categoría de medición: Tiempo en meses.

SEXO: Sexo del paciente.

Escala: Nominal.

Categoría: Femenino: 1

Masculino: 2

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HbA1c): Serie de componentes menores estables de la hemoglobina, unidos de manera no enzimática con glucosa, constituye el 3 al 6% de la hemoglobina total. El grado de formación de la hemoglobina glucosilada es directamente proporcional a la concentración de glucosa plasmática ya que la membrana de los eritrocitos es permeable la glucosa y refleja las concentraciones de glucemia promedio de las 8 a 12 semanas precedentes (promedio de vida de los eritrocitos). La HbA1c se ha utilizado para predecir el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas de la diabetes. El valor aceptado para diabetes en control metabólico por la Asociación Americana de Diabetes es < 7%.

Escala de la medición: Cuantitativa continua.

Categoría de medición: porcentaje.

PERFIL DE LÍPIDOS (colesterol total y triglicéridos): Se agruparon de acuerdo a la cifras de colesterol total (<130, 131-150, 151-185, >185 mg/dl), y triglicéridos (<100, 101-130, 131- 150, >150 mg/dl).

CONTROL METABÓLICO: El grado de control metabólico se basa en la determinación de la HbA1c de acuerdo con los criterios de la ADA.

Escala de medición: Nominal

Categoría de la medición: Buen control metabólico: valores menores de 7% de HbA1c.

Control regular: valores de 7 a 10 % de HbA1c.

Mal control: valores entre 10% -13% de HbA1c.

Pésimo control HbA1c > 13%.²⁶

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El cálculo de tamaño de muestra señaló 150 pacientes. En nuestro Servicio tenemos identificados 170 pacientes que reunieron los criterios de inclusión y son los que se ingresaron al estudio.

Se analizó la frecuencia de cada variable y de acuerdo con la distribución de los datos se determinaron las medidas de tendencia central. Estratificamos a los pacientes en grupos de acuerdo con la función tiroidea en eutiroideos, hipotiroideos e hipertiroideos y de acuerdo con los resultados del gammagrama, anticuerpos y BAAF en bocios y tiroiditis. Analizamos las diferencias en edad al diagnóstico, edad actual, etapa puberal, años de evolución y edad de inicio de la disfunción tiroidea por prueba de T pareada para las variables paramétricas y prueba de U de Mann Whitney para las variables no paramétricas. Consideramos estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La DM1A es un problema de salud pediátrica. Por ser este un estudio retrospectivo no requiere aprobación de la Comisión de Ética, pero siendo la asociación con disfunción tiroidea muy alta, es por ello que la elaboración de este estudio desde las tres perspectivas éticas es indispensable realizar. Desde el punto de vista utilitario al detectar alteraciones en forma temprana se puede establecer el tratamiento oportuno, desde el punto de vista

deontológico es nuestro deber ofrecer atención de alta eficiencia y desde el punto de vista aretológico vigilamos uno de los bienes fundamentales de la persona que es su vida y su calidad de vida.

RESULTADOS

Hubo 170 pacientes con DM1A de la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del INP atendidos de enero de 1985 a agosto del 2006.

En la distribución por sexo hubo 92 (54.1%) mujeres y 78 (45.9%) hombres (Fig.1), con edad actual promedio de 14.99 ± 4.3 años y edad promedio al diagnóstico de la DM1 A de 8.63 ± 3.8 años.

De la población estudiada 93 (54.7%) pacientes tuvieron función tiroidea normal (tiroides de tamaño normal, perfil tiroideo normal y Ac TPO y Ac TG negativos). La patología tiroidea se diagnosticó en 77 (45.3%) pacientes: tiroiditis en 30 pacientes (38.9%), bocio en 47 (61.0 %) (Figuras 2 a 4). Se realizó BAAFT en 24 pacientes con tiroiditis y en 11 de los pacientes se corroboró el diagnóstico (tiroiditis en 10, 1 con tiroiditis de Hashimoto). (Tabla 1)

La edad promedio de los pacientes con patología tiroidea (bocio y tiroiditis) es mayor en ambos sexos [mujeres (16.01 (6.76 - 23.15) años vs 12.72 (5.22 - 21.87) años $p = 0.000$); hombres (15.53 (7.56 - 24.81) años vs 12.53 (2.51 - 22.91) años $p = 0.000$]. Los pacientes con patología tiroidea tienen mayor tiempo de evolución de la DM1A [mujeres (6.5 (0.74 - 21.36) años vs 4.12 (1.08 - 13.31) años $p = 0.000$); hombres (6.85 (0.9 - 17.89) años vs 4.26 (0.48 - 19.5) años $p = 0.000$)]. (Tablas 2 y 3)

De manera significativa la mayoría de los pacientes tuvo patología tiroidea durante el primer año de evolución de la DM1A [mujeres 0.84 (0 - 13.70) y hombres 0.58 (0.02 - 10.28)]. (Tablas 2 y 3)

La edad al diagnóstico de la patología tiroidea no tuvo diferencias significativas [mujeres 10.30 (4.58 - 16.86) años y hombres 10.81 (4.01 - 17.95) años $p = 0.005$]. (Tablas 2 y 3)

El análisis del perfil tiroideo no mostró diferencias entre sexos [mujeres 20.6% vs hombres 19.2%, $p = 0.05$]. Las mujeres tienen disfunción tiroidea durante el primer año de evolución de la DM1A, y a edades muy tempranas [8.57 (7.45 - 16.56) años vs 11.05 (4.58 - 16.86) años, $p = 0.04$]. En los hombres se asoció con mayor tiempo de evolución de la DM1 [6.7 (4.1 - 16.1) años vs 4.9 (0.48 - 19.5) años, $p = 0.01$]. De los 34 pacientes con disfunción tiroidea el 97.2 % tuvo hipotiroidismo primario subclínico y sólo un paciente (2.8 %) hipotiroidismo primario. (Tablas 4 y 5 Figura 2.)

En los pacientes con bocio, la disfunción tiroidea fue más frecuente en hombres, en 37.9 % (11 pacientes), en comparación con las mujeres, 17.8 % (5 pacientes). (Tablas 4 y 5 y Figuras 4, 4 a, 5 y 5 a).

En pacientes con tiroiditis hubo disfunción tiroidea en 45.1 % de las mujeres y en 50% de los hombres. (Tablas 4 y 5).

Los anticuerpos antitiroideos, presentes en 43 pacientes. En el 67.4% se confirmó el diagnóstico de tiroiditis y en 14 pacientes se consideró como un parte de un epifenómeno inmunológico. (Tabla 6)

La patología tiroidea que predominó al momento del diagnóstico de DM1 fue el bocio. 33.52%; seguida de tiroiditis en el 25.29%. La disfunción tiroidea predominante al momento del diagnóstico fue el hipotiroidismo primario subclínico (6.4%), mientras que el hipotiroidismo primario fue 0.58%.

En el seguimiento de los primeros cuatro años se va agregando patología tiroidea. se mantiene el predominio del bocio sobre la tiroiditis (Figura 6). La relación en la frecuencia de disfunción tiroidea también se conserva (Figura7).

La patología tiroidea se presentó en ambos sexos, con mayor frecuencia en la etapa prepuberal [64% (edad 8.9 ± 2.5 años) vs 36% en la etapa postpuberal (edad 13.2 ± 2.9 años)].

A todos los pacientes a quienes se diagnosticó tiroiditis y bocio se les dió tratamiento con levotiroxina a dosis de 2 (1.08- 2.55) mcg/kg /día.

Los valores de HbA1c inicial en pacientes de ambos sexos sin patología tiroidea son significativamente menores respecto a los que tienen patología tiroidea [mujeres 8.3 % (3.8 - 14.7) vs 9.6 % (5.3 - 16.30) $p= 0.01$, hombres 7.5 % (3.7 -13.7) vs 9.4 % (3.3 - 14) $p = 0.03$]. Esto significa que los pacientes sin patología tiroidea tienen mejor control metabólico al inicio de la DM1A.

En el seguimiento aumenta el número de pacientes en mal control metabólico [mujeres 8.9 % (2.3 - 19.4) vs 9.6 % (5.3 - 15.6); hombres 8.4 % (2.3 - 14) vs 10.3 % (5.5-17.2) $p = 0.05$, HbA1c inicial vs HbA1c final, respectivamente] (Figuras 8 y 9)

En los hombres con tiroiditis el control metabólico empeora [HbA1c al diagnóstico de la patología tiroidea 9.4 % (4 - 14.8) vs HbA1c final 11% (5.5 - 17.2) $p = 0.01$] y en las mujeres hay un comportamiento similar pero de menor magnitud [8.5 % (2.3 -16.5) vs 9.9% (5.3 - 15.6) $p= 0.02$, respectivamente]. No encontramos diferencias significativas entre los grupos ni inicial ni en el seguimiento en colesterol, triglicéridos ni en microalbuminuria. (Tablas 7 a 10 y Figuras 8 y 9).

Las mujeres con bocio al momento del diagnóstico de la patología tiroidea tienen valores de HbA1c más altos, que mejoran con el tratamiento [10.4 % (6.3 - 16.4) vs 9.2 % (7 - 12.50) $p= 0.04$]. (Tablas 7 a 10 y Figura 8).

En mujeres con disfunción tiroidea el tratamiento con levotiroxina mejora el control metabólico [HbA1c al diagnóstico de la patología tiroidea 9.45% (7.2 - 17.3) vs HbA1c final 8.5 % (7.3 - 15.5) $p = 0.05$], mientras que en hombres empeora [HbA1c al diagnóstico de la patología tiroidea 8.2 % (2.3-14.8) vs HbA1c final 10.2 % (6.8-17.2) $p = 0.01$]. (Figuras 10 y 11)

Los pacientes con diagnóstico de patología tiroidea al momento del diagnóstico de la DM1A tienen descontrol metabólico evaluado por los valores de hemoglobina glucosilada. Se observa un valor menor de la hemoglobina glucosilada en pacientes de ambos sexos sin patología tiroidea. (Tablas 6 a 9).

DISCUSIÓN

La asociación entre diabetes y patología tiroidea es ampliamente reconocida, sin embargo la frecuencia de la disfunción tiroidea, tiene límites variables en los diferentes estudios¹³⁻¹⁷. En los pacientes con DM1A del Instituto Nacional de Pediatría, la frecuencia de patología tiroidea fue de 45.3 % en la cohorte de 170 pacientes. (Figuras 2 a 4).

Hubo disfunción tiroidea en 21.17% de los pacientes: en este grupo el 58.3% tuvo anticuerpos positivos para TPO y TG. lo que corresponde al 11.76 % de nuestra cohorte (Tabla 6) y está en los límites de lo mencionado en pacientes europeos con DM1A (14.2%) y (19%) en el estudio de McKeena¹⁵. Es considerablemente más grande que la frecuencia de anticuerpos positivos en niños y adolescentes sin DM1A¹³.

El hipotiroidismo fue la disfunción tiroidea más común en pacientes con DM1A y con frecuencia de 21.1%; predominó el sexo femenino (10.58% versus 10 % en varones); fue más frecuente el hipotiroidismo primario subclínico (97.22%). (Figura 4). Estos resultados otros estudios internacionales²⁹ y nacionales de hospitales de concentración como por en el Hospital de Pediatría del SXXI, IMSS es del 19.1%⁴⁰ y en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (15.72%)³⁸. Estos valores contrastan con el valor de 4.6% informado por la NAHNESII en la población general en los Estados Unidos²².

En este estudio la frecuencia de hipertiroidismo fue menor que la de pacientes con DM1A (1.7%) en nuestra cohorte no hubo ningún paciente con hipertiroidismo subclínico²⁹.

El tiempo de evolución de la DM1, en ambos sexos fue significativo en el desarrollo de patología tiroidea $p=0.000$ (Tablas 2 a 6). La edad de los pacientes con patología tiroidea fue significativamente mayor que pacientes sin patología tiroidea con DM1 a edades más tempranas. (Tablas 2 a 6).

El control metabólico evaluado por hemoglobina glucosilada da valores significativos más bajos en los pacientes con DM1 sin patología tiroidea, en tanto que los resultados de colesterol y triglicéridos no son estadísticamente significativos.

Nuestro estudio confirma la asociación entre diabetes mellitus tipo 1A y patología tiroidea. Se recomienda realizar sistemáticamente en pacientes con DM1 A, pruebas anuales de función tiroidea para detectar disfunción tiroidea subclínica, ya que a mayor edad y más tiempo de evolución, la patología tiroidea en ambos sexos es más frecuente ($p= 0.000$).

CONCLUSIONES

Hubo patología tiroidea en 45.3 % de los pacientes. La frecuencia de bocio difuso simple fue de 61 % y de tiroiditis autoinmune en 38.9 %.

El 34 % de los pacientes tuvo disfunción tiroidea, el 97.2% en fase de hipotiroidismo subclínico y el 2.8% hipotiroidismo primario. La frecuencia de hipotiroidismo en pacientes con bocio fue de 37 %, en tanto que en pacientes con tiroiditis fue de 48%.

Los dos factores más importantes en la patología tiroidea fueron mayor edad actual y mayor tiempo de evolución de la DM1A.

La patología tiroidea se asoció con mal control metabólico determinado por hemoglobina glucosilada.

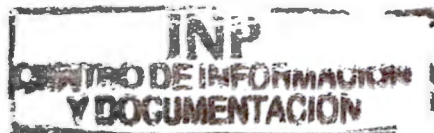
TABLAS

BAAF TIROIDEA	TIROIDITIS	BOCIO
DIAGNOSTICA	11	11
NO CONCLUYENTE	13	27
TOTAL	24	38

TABLA 1. Resultados de biopsia tiroidea en niños con DM1.

EIDADES	MUJERES (N=92)		p
	PATOLOGÍA TIROIDEA		
	SIN 45 (48.9%)	CON 47 (51.1 %)	
EDAD ACTUAL (años)	12.72 (5.22 - 21.87)	16.01 (6.76 - 23.15)	0.000
EDAD AL DIAGNÓSTICO DE LA DMI (años)	8.58 (2.05 - 17.03)	8.98 (0.73 - 15.45)	ns
TIEMPO DE SEGUIMIENTO (años)	4.12 (1.08 - 13.31)	6.5 (0.74 - 21.36)	0.000
EDAD AL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA (años)		10.30 (4.58 - 16.86)	ns
TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DMI AL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA (años)		0.84 (0 - 13.70)	ns

TABLA 2. Características clínicas de las mujeres estudiadas.



EIDADES	HOMBRES (N=78)		
	PATOLOGÍA TIROIDEA		
	SIN 48 (43.1 %)	CON (56.9 %)	p *
EDAD ACTUAL (años)	12.53 (2.51 - 22.91)	15.53 (7.56 - 24.81)	0.000
EDAD AL DIAGNÓSTICO DE LA DMI (años)	7.86 (2.03 - 17.15)	8.31 (0.99 - 17.56)	ns
TIEMPO DE SEGUIMIENTO (años)	4.26 (0.48 - 19.5)	6.85 (0.9 - 17.89)	0.000
EDAD AL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA (años)		10.81 (4.01 - 17.95)	ns
TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DMI AL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA (años)		0.58 (0.02 - 10.28)	ns

TABLA 3. Características de los hombres estudiados.

EDADES	FUNCIÓN TIROIDEA (N= 92)		
	HIPOTIROIDISMO 19 (20.6 %)	EUTIROIDEOS 73 (79.3%)	p
EDAD AL DIGNÓSTICO DE LA DMI (años)	8.14 (2.14 - 13.54)	9.71 (0.7 - 17.03)	ns
TIEMPO DE SEGUIMIENTO (años)	5.99 (1.54 - 9.78)	5.76 (0.74 - 21.36)	ns
EDAD AL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA (años)	8.5 ± 2.5 (7.4 - 16.5)		0.04
TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DMI AL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA (años)	0.47 (0.01 - 5.06)		ns
TIROIDITIS / BOCIO (N)	14 /5	5/23	

TABLA 4. Características clínicas y función tiroidea en mujeres al momento del diagnóstico de la patología tiroidea

EIDADES	FUNCIÓN TIROIDEA		p
	HIPOTIROIDISMO 15 (19.2 %)	EUTIROIDEOS 63 (80.7%)	
EDAD AL DIGNÓSTICO DE LA DMI (años)	6.8 (0.9 - 17.6)	8.3 (1.8 - 17.2)	ns
TIEMPO DE SEGUIMIENTO (años)	6.7 (4.1 - 16.1)	4.9 (0.48 - 19.5)	0.01
EDAD AL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA (años)	11.0 (4.0 - 17.9)		ns
TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DMI AL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA TIROIDEA (años)	0.63 (0.1 - 10.27)		ns
TIROIDITIS / BOCIO	6/11	5/18	

TABLA 5. Características clínicas y función tiroidea en hombres al momento del diagnóstico de la patología tiroidea

AC TPO + AC TG POSITIVOS				
	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	NEGATIVO
	AC TPO	AC TG	AC TG	AC TPO
22 (51%)	11 (25%)		7 (16.3 %)	

TABLA 6. Frecuencia de anticuerpos antitiroideos positivos en pacientes con DM1A.

VALORES INICIALES	TIROIDITIS	BOCIO	NORMAL	p *
HbA1c (%)	8.5 (2.3 - 16.5)	10.9 (4.9 - 19.4)	8.3 (3.8 - 14.7)	0.003
Colesterol (mg/dl)	169.5 (90 - 281)	171 (103- 252)	168 (70 - 262)	ns
Triglicéridos (mg/dl)	66 (33 - 177)	75 (36 - 255)	63.5 (27 - 276)	ns

TABLA 7. Control metabólico al diagnóstico de la DMI en mujeres con y sin patología tiroidea.

VALORES INICIALES	TIROIDITIS	BOCIO	NORMAL	p *
HbA1c (%)	9.6 (4.9 - 13.5)	8.5 (2.3 - 14)	8.3 (3.8 - 14.7)	ns
Colesterol (mg/dl)	167 (93 - 247)	150 (62 - 222)	159 (100 - 229)	ns
Triglicéridos (mg/dl)	49 (31 - 81)	77 (30 - 223)	60 (29 - 255)	ns

TABLA 8. Control metabólico al diagnóstico de la DM1 en hombres con y sin patología tiroidea.

VALORES	TIROIDITIS	BOCIO	NORMAL	p
HbA1c al diagnóstico de la patología tiroidea (%)	9.35 (6 - 16.3)	10.45 (6.3 - 16.4)		ns
HbA1c final (%)	9.4 (5.3 - 15.6)	9.2 (7 - 12.5)	11.4 (6.7 - 12.3)	ns
Colesterol al diagnóstico de la patología tiroidea (mg/dL)	163.5 (123 - 279)	167 (68 - 400)		ns
Colesterol final (mg/dl)	193 (111 - 222)	164.5 (120 - 215)	167 (93 - 262)	ns
Triglicéridos al diagnóstico de la patología tiroidea (mg/dL)	67 (40 - 184)	67 (40 - 546)		ns
Triglicéridos final (mg/dL)	98 (37 - 138)	71 (50 - 149)	64 (39 - 217)	ns

TABLA 9. Control metabólico en mujeres al diagnóstico de la patología tiroidea y al final de evolución seguimiento.

	TIROIDITIS	BOCIO	NORMAL	p*
HbA1c al diagnóstico de la patología tiroidea (%)	9.4 (4 - 14.8)	8.5 (2.3 - 17.9)		ns
HbA1c final (%)	11.05 (5.5 - 17.2)	9 (6.8 - 16)	9.8 (8.8 - 13.4)	ns
Colesterol al diagnóstico de la patología tiroidea (mg/dl)	161.5 (105 - 204)	163 (106.5 - 215)		ns
Colesterol final (mg/dl)	166 (66 - 189)	164.5 (107 - 218)	173 (154 - 203)	ns
Triglicéridos al diagnóstico de la patología tiroidea (mg/dl)	63 (20 - 95)	58 (36 - 343)		ns
Triglicéridos final (mg/dl)	89 (32 - 131)	62.5 (43 - 275)	73 (40 - 116)	ns

TABLA 10. Control metabólico en hombres al diagnóstico de la patología tiroidea y al final del seguimiento

FIGURAS:

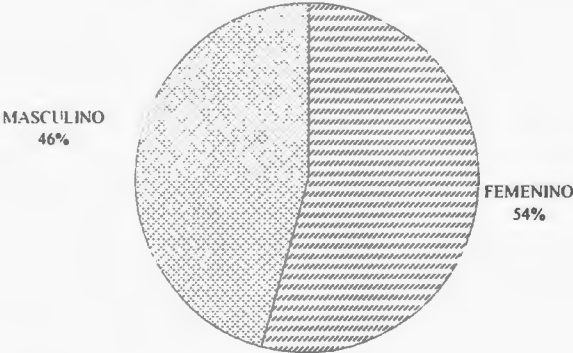


FIGURA 1. Distribución por sexos de la población estudiada.

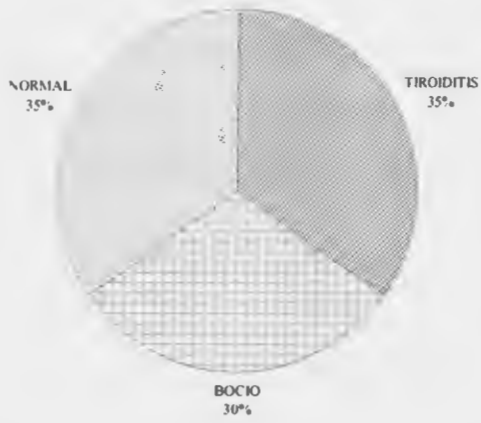


FIGURA 2. FRECUENCIA DE PATOLOGÍA TIROIDEA EN MUJERES.

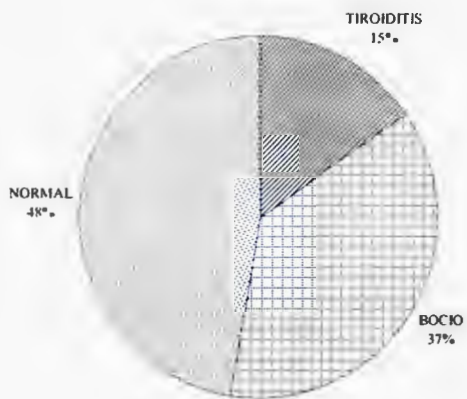


FIGURA 3. FRECUENCIA DE PATOLOGÍA TIROIDEA EN HOMBRES.

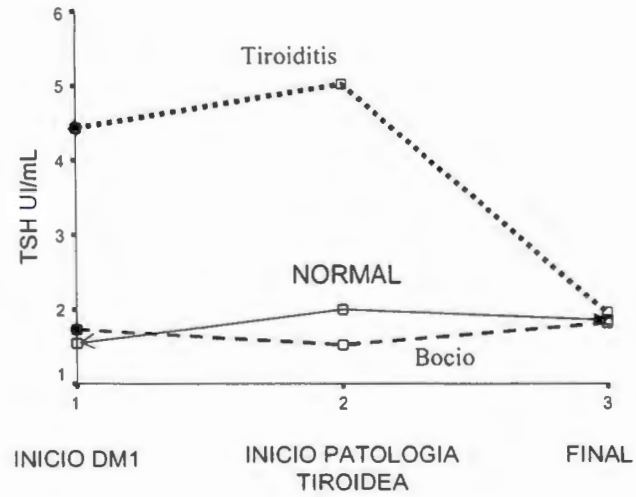


FIGURA 4. Comparación de los valores de TSH en mujeres con tiroiditis y bocio versus mujeres sin patología tiroidea.

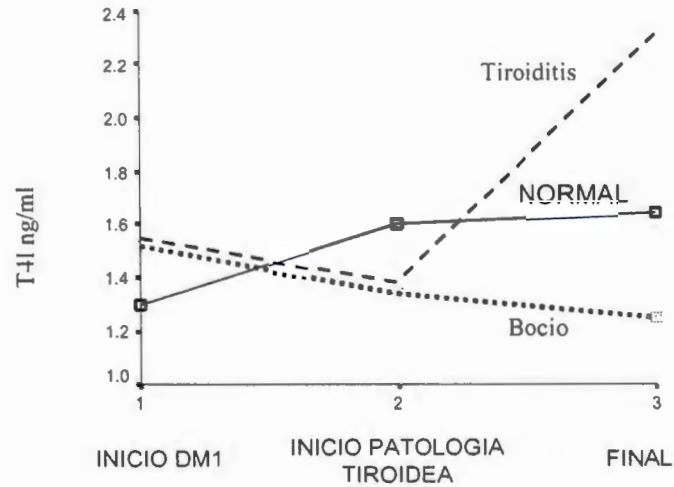


FIGURA 4a. Comparación de los valores de T4 libre en mujeres con tiroiditis y bocio versus mujeres sin patología tiroidea.

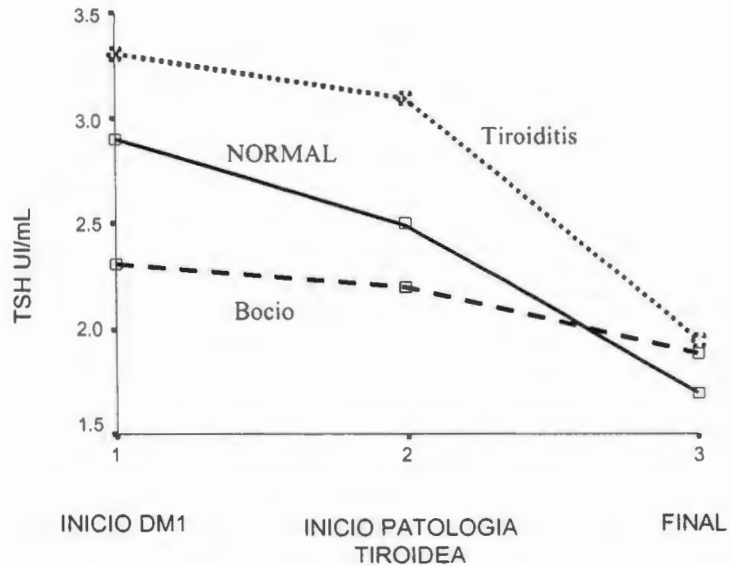


FIGURA 5. Comparación de los valores de TSH en hombres con tiroiditis y bocio versus hombres sin patología tiroidea.

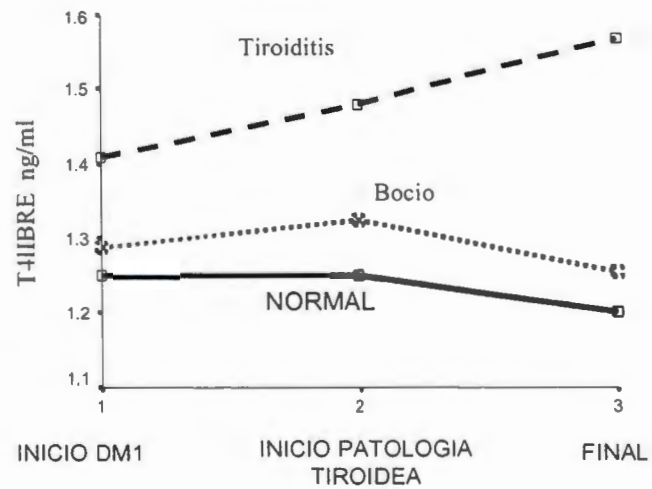


FIGURA 5a. Comparación de los valores de T4 libre en hombres con tiroiditis y bocio versus hombres sin patología tiroidea.

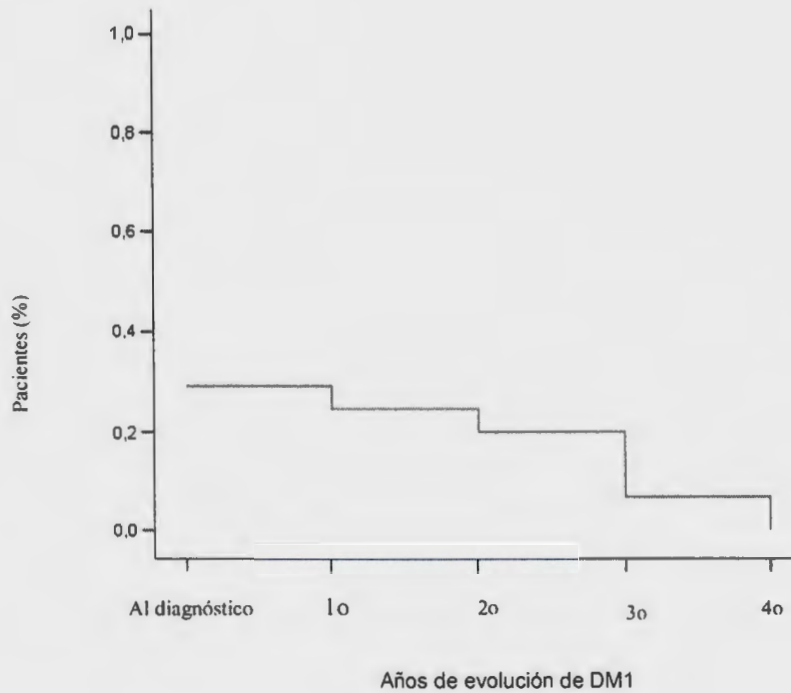


Figura 6. Porcentaje de pacientes con diagnóstico de tiroiditis de acuerdo con el tiempo de evolución de la DM1A

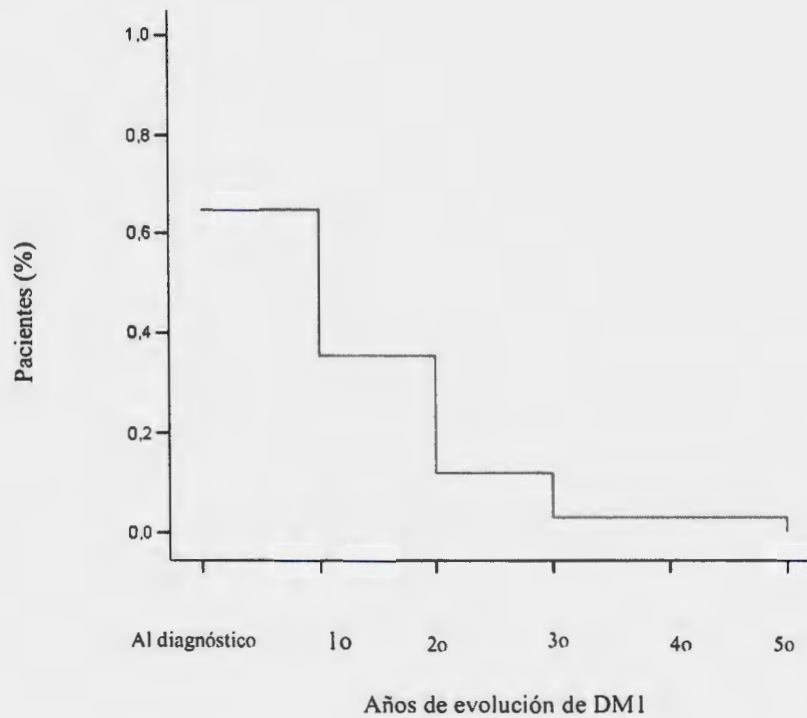


Figura 7 . Porcentaje de pacientes con diagnóstico de disfunción tiroidea de acuerdo con el tiempo de evolución de la DM1A

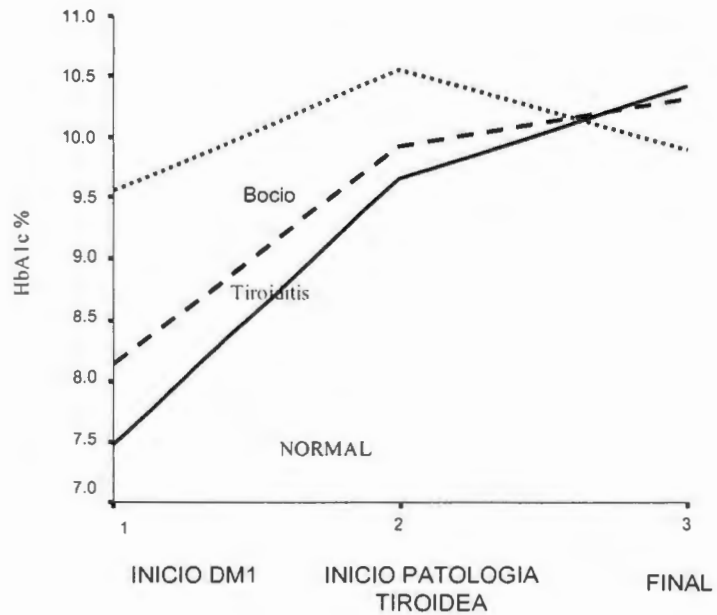


FIGURA 8. Comparación de los valores de HbA1c durante el seguimiento en mujeres con tiroiditis y bocio versus mujeres sin patología tiroidea ($p = 0.02$).

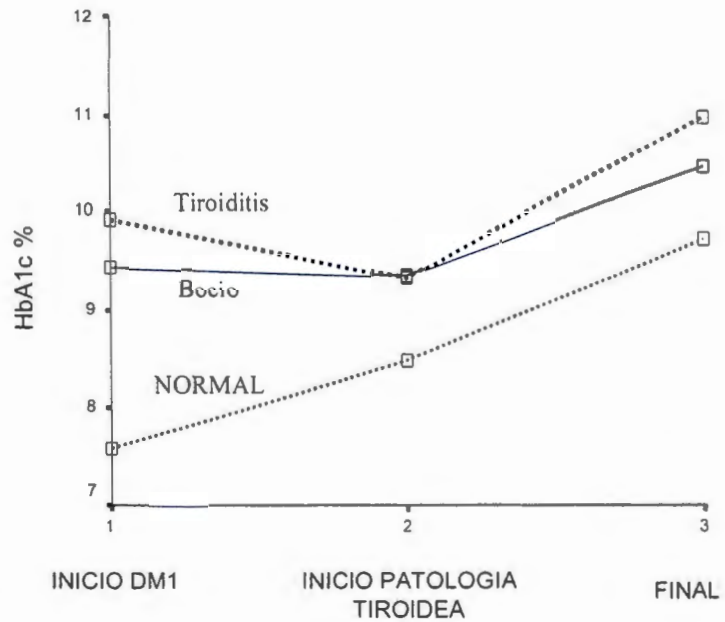


FIGURA 9. Comparación de los valores de HbA1c durante el seguimiento en hombres con tiroiditis y bocio versus hombres sin patología tiroidea ($p = 0.01$)

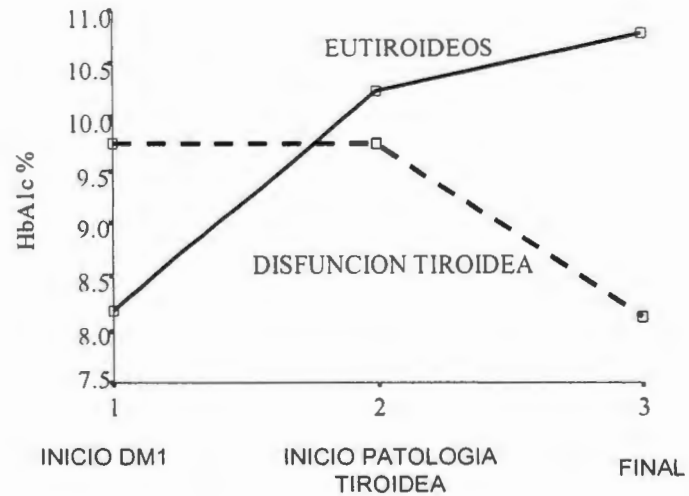


FIGURA 10. Comparación de los valores de HbA1c durante el seguimiento en mujeres con disfunción tiroidea versus mujeres eutiroides ($p = 0.05$).

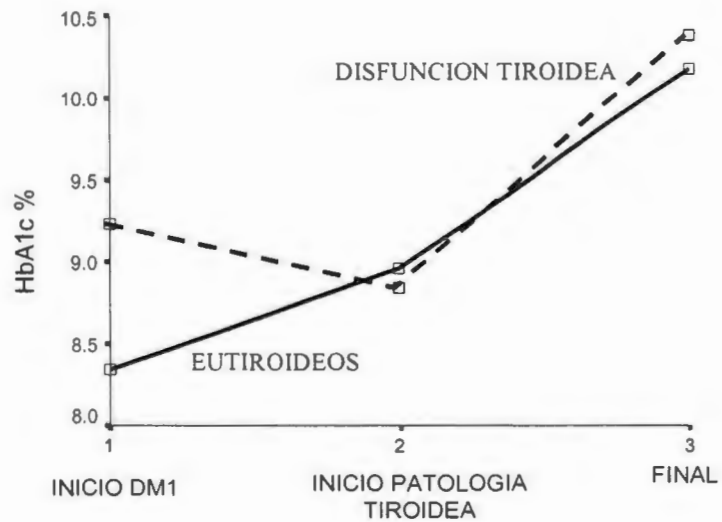


FIGURA 11. Comparación de los valores de HbA1c durante el seguimiento en hombres con disfunción tiroidea vs hombres eutiroideos ($p = 0.01$).

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha _____
 Sexo F M

REGISTRO INP _____

Apellido paterno _____ Materno _____ Nombre(s) _____
 Fecha de nacimiento _____ Fecha de diagnóstico _____

	Al diagnóstico DM1	Al diagnóstico disfunción tiroidea	Actual
Edad (meses)			
Evolución (meses)			
TM/TG			
Bocio			
T4 total µg/dl			
T4 libre ng/dl			
T3 total ng/dl			
T3 libre pg/ml			
TSH UI/ml			
Ac Tg UI/ml			
Ac TPO UI/ml			
Gamagrama			
US TIROIDES			
BAAF			
Dosis de levotiroxina mcg/kg/día.			

Registro del control metabólico mantenido:

Años de evolución DM1	Diagnóstico	1er año	2o año	3er año	4º año	5º año	6º año	7 año	8º año	9º año	10º año
Edad											
Tanner mamario											
Tanner genital											
Tiroides											
Promedio de glucosas											
Promedio de Triglicéridos mg/dl											
Promedio de Colesterol total mg/dl											
Promedio de HbA1c %											
Promedio de Microalbuminuria											
T4 Libre ng/dl											
TSH UI/ml											
Ac TG UI/ml											
AC TPO UI/ml											

REFERENCIAS



- ¹ Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Toumilehto J: Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes: the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 42:1395-1403.
- ² Green A., Patterson C. Eurodiab Tiger Study Group. Trends in the prevalence and incidence of diabetes in Europe 1989 – 1998. *Diabetologia* 2001; 44 (suppl. 3): B3 – B8.
- ³ Larsen P., Kronenberg H., Melmed S., Polonsky K. Williams Textbook of Endocrinology. United States of America. Saunders. 10ª Edición. 2003.
- ⁴ Bao F, Yu L, Babu S, et al. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease associated transglutaminase autoantibodies. *J Autoimmun* 1999; 13:143-148.
- ⁵ Yu L, Brewer KW, Gates S, et al. DRB1*04 and DQ alleles: expression of 21-hydroxylase autoantibodies and risk of progression to Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:328-335.
- ⁶ De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibody-positive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. The Belgian Diabetes Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4062-4067
- ⁷ Golden B., Levin L., Ban Y., Concepción E., Greenberg D., Tomer Y. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: Evidence for common and unique genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (8): 4904-4911.
- ⁸ Riley WJ, Maclaren NK, Lesote DC, Spillar RP, Rosenbloom AL. Thyroid autoimmunity in insulin-dependent diabetes mellitus: the case for routine screening. *J Pediatr* 1981; 99:350-354.
- ⁹ Darendeliler Feyza F., Kadioglu Alev, Bas Firdev. Bundak Rüyeyde, Günöz Hülya, Saka Nurcin, Neyzi Olcay R. Thyroid ultrasound in IDDM. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 7 (1): 33-37.
- ¹⁰ Feldt Ramussen U., Holer Madsen M., Bech K., Blichert Toft M., Bliddal H., Date J. Anti-thyroid peroxidase antibodies in thyroid disorders and non-thyroid autoimmune diseases. *Autoimmunity* 1991; 9: 245-254.
- ¹¹ Hollowell J., Staehling N., Flanders D., et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 a 1994): National health and nutrition examination survey (NHANES II). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489 – 499.

-
- ¹² Gilani B., MacGillivray H., Voorhess L., Mills J., Riley J., Mac Laren K. Thyroid hormone abnormalities at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in children. *J Pediatr* 1984; 105: 218-222.
- ¹³ Kordonouri O., Klinghammer A., Lang E., Grütters A., Grabert M. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1346-1350.
- ¹⁴ Kordonouri O., Hartmann R., Deiss D., Wilms M., Grütters-Kieslich A., Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child* 2005; 90: 411-414.
- ¹⁵ Glastras J., Craig E., Verge F., Chan K., Cusumano K., Donaghue C., The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care* 2005; 28: 2170-2175.
- ¹⁶ Hansen D., Bennedbaek N., Hansen K., Hoier M., Jacobsen B., Hegedus L. Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 512-518.
- ¹⁷ Kordonouri O., Deiss D., Danner T., Dorow A., Bassir C., Grütters A. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 518-521.
- ¹⁸ McCanlies E., O'Leary L., Foley Thomas P., Kramer K., Burke J., Libman A., Swan J., Steenkiste A., McCarthy B., Trucco M., Dorman J. Hashimoto's thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: Differences among individuals with and without abnormal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1548-1551.
- ¹⁹ McKenna J., Herskowitz R., Wolfsdorf J. Screening for thyroid disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 801-803.
- ²⁰ Dayan CM, Daniels HG. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335(2): 99-107.
- ²¹ Riley WJ., Winer A., Goldstein. Coincident presence of thyrogastric autoimmunity at onset of type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetología* 1983; 24: 418-421.
- ²² Chase HP, Garg SK., Cockerham RS., Thyroid hormone replacement and growth of children with subclinical hypothyroidism and diabetes. *Diabet Med.* 1990; 7: 299-303.
- ²³ Galvez Patricia, Arguinzoniz Lissette, Huante Alfonso, Altamirano Nelly, Robles Carlos, Calzada Raúl, Ruiz Ma. de la Luz. Frecuencia de patología tiroidea en niños y adolescentes con DM tipo 1. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. XLV Congreso Internacional de Endocrinología. Página 99.

²⁴ Rivero Héctor, Dorantes Luis Miguel, García Leticia, et al. Frecuencia de enfermedad tiroidea autoinmune en niños con diabetes mellitus tipo 1. Bol Med Hosp Infant Mex 2001; 58: 627- 634.

²⁵ Nishimura Elisa, de León Isabel. Prevalencia de hipotiroidismo y factores asociados en niños y adolescentes con DM1A. Tesis para obtener el grado de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Pediatría, Centro Médico SXXI. Facultad de Medicina UNAM. 2006.

²⁶ The Expert Comite on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committe on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-1198.

