



ARTIGO ORIGINAL

Prevalência de autoimunidade tireoidiana em portadores de diabetes tipo 1 atendidos no Hospital Universitário em Florianópolis

Prevalence of thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes followed at the University Hospital in Florianópolis

Jéssica Mallmann Erbes¹, Marcelo Fernando Ronsoni², Bruno da Silveira Colombo³, Carina Gabriela Correa⁴, Alexandre Hohl⁵, Simone van de Sande Lee⁶

Resumo

Pela já estabelecida associação entre *diabetes mellitus* tipo 1 e doenças autoimunes da tireoide e pelo risco que esta associação oferece para o desenvolvimento de disfunção tireoidiana, este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência de autoimunidade tireoidiana em portadores de *diabetes mellitus* tipo 1 e a relação desta associação com outros fatores clínicos e laboratoriais. Foi realizado estudo transversal, observacional, através da avaliação de portadores de *diabetes mellitus* tipo 1 atendidos no ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. Foram analisados dados clínicos e laboratoriais, incluindo dosagem de TSH (hormônio tireoestimulante) e pesquisa de reatividade para anticorpos antitireoperoxidase (antiTPO) e antitireoglobulina (antiTg) para avaliação de disfunção e autoimunidade tireoidianas. Foram incluídos 49 pacientes, 14 (28,6%) tiveram positividade para um ou dois dos autoanticorpos tireoidianos. A única variável que apresentou associação estatisticamente significativa com a autoimunidade tireoidiana foi o índice de massa corporal (IMC)

($p < 0,05$). A alta prevalência da associação entre o *diabetes mellitus* tipo 1 e autoimunidade tireoidiana descrita na literatura e também em nossa análise, evidencia a pertinência da discussão sobre qual seria a melhor estratégia para sua detecção precoce e quais seriam as consequências deste diagnóstico. A associação encontrada entre o IMC e a autoimunidade tireoidiana é concordante com os novos estudos que sugerem o aumento de peso como um dos possíveis fatores desencadeantes do processo autoimune.

Descritores: *Diabetes mellitus* tipo 1. Autoimunidade. Autoanticorpos. Doenças da glândula tireoide. Tireoidite autoimune.

Abstract

Given the already established association between type 1 diabetes and autoimmune thyroid diseases and the risk that this association provides for the development of thyroid dysfunction, this study aims to evaluate the prevalence of thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes mellitus and the relationship of this association with other clinical and laboratory factors. We conducted a cross-sectional, observational study, through the evaluation of patients with type 1 diabetes presenting to the clinic of Endocrinology and Metabolism, at the University Hospital of Federal University of Santa Catarina. Clinical and laboratory data were analyzed, including TSH (thyroid stimulating hormone) dosage and measurement of thyroid peroxidase (TPO) and thyroglobulin (TG) antibodies for evaluation of thyroid dysfunction and autoimmunity. A total of 49 patients were included, 14 (28.6 %) were positive for one or two of thyroid autoantibodies. The only variable that showed a statistically significant association with thyroid autoimmunity was the body mass index (BMI) ($p < 0.05$). The high prevalence of the association between

1. Acadêmica do 6º ano do curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC, Brasil.

2. Mestre em Cuidados Intensivos e Paliativos e Doutorando em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); Professor de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

3. Mestrando em Cuidados Intensivos e Paliativos (UFSC); Médico Endocrinologista pela UFSC. Florianópolis, SC, Brasil.

4. Mestranda em Cuidados Intensivos e Paliativos (UFSC); Médica Residente do Programa de Endocrinologia e Metabologia (HU - UFSC). Florianópolis, SC, Brasil.

5. Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) - Professor de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Florianópolis, SC, Brasil.

6. Doutora em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Professora Adjunta de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Florianópolis, SC, Brasil.

type 1 diabetes and thyroid autoimmunity described in the literature and also in our analysis highlights the relevance of the discussion on what would be the best strategy for early detection and what could be the consequences of this diagnosis. The association between body mass index and thyroid autoimmunity is consistent with the new studies suggesting weight gain as a possible triggering factor of the autoimmune process.

Keywords: Type 1 *diabetes mellitus*. Autoimmunity. Autoantibodies. Thyroid diseases. Autoimmune thyroiditis.

Introdução

Diabetes mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas caracterizado por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina¹. O *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) é caracterizado pela deficiência absoluta de insulina, que ocorre pela destruição das células beta pancreáticas, por autoimunidade mediada por células¹. Como marcadores desse processo, podem ser detectados autoanticorpos dirigidos contra antígenos presentes nas ilhotas pancreáticas, tais como anticorpos anti-insulina, anti-GAD (descarboxilase de ácido glutâmico), anti-ilhotas, anticorpos tirosinofosfatases IA-2 e IA-2B^{1,2}.

O processo autoimune que caracteriza o DM1 (insulinite) acontece em pacientes geneticamente suscetíveis, provavelmente desencadeado por um ou mais agentes ambientais, e progride durante meses ou anos, durante os quais os pacientes são assintomáticos e euglicêmicos, apesar de já apresentarem marcadores imunológicos deste distúrbio³. O sistema HLA (antígeno leucocitário humano) é um dos principais determinantes da susceptibilidade genética ao DM1⁴, sendo os antígenos HLA-DR3 e HLA-DR4 identificados na maioria dos portadores⁵. Autoanticorpos são detectáveis quando do início do processo autoimune, já as alterações metabólicas podem ser verificadas a partir do momento em que há uma destruição significativa das células beta pancreáticas, mas ainda antes do início da hiperglicemia sintomática, que leva ao diagnóstico da doença³.

Doenças autoimunes compartilham características que sugerem mecanismos em comum para o seu desenvolvimento, dentre elas estão as associações genéticas já encontradas⁶. Também se destaca a reatividade do sistema imune humoral e/ou celular a antígenos próprios, como resultado do impacto de fatores ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis, o que gera perda da autotolerância e desencadeia o processo autoimune⁶.

Pela natureza autoimune do DM1, seus portadores têm maior propensão a outros distúrbios autoimunes

como: doença de Graves, tireoidite de Hashimoto, doença de Addison, vitiligo, doença celíaca, hepatite autoimune, miastenia gravis e anemia perniciosa³. Entre as condições de causa autoimune, a mais frequente associação é encontrada entre o DM1 e a autoimunidade tireoidiana⁷.

A autoimunidade tireoidiana (AIT) é caracterizada pela infiltração da glândula por linfócitos T e produção de autoanticorpos contra tireoperoxidase (antiTPO) e contra tireoglobulina (antiTg)⁸. A presença desses anticorpos pode prever o desenvolvimento de disfunção tireoidiana⁹. As doenças autoimunes da tireoide são causa de disfunção tireoidiana e podem cursar com hipo ou hipertireoidismo¹⁰.

Altas prevalências de autoimunidade e disfunção tireoidianas em portadores de DM1 já foram encontradas em vários estudos, sendo que em alguns grupos os valores aproximam-se de 40%¹¹⁻¹⁴. Em familiares de diabéticos tipo 1, a prevalência de tireoidite autoimune e/ou anticorpos antitireoide também é significativamente alta^{15,16}. Existem evidências suficientes de que o DM1 e as doenças autoimunes da tireoide, ambos causados por autoimunidade órgão-específica mediada por linfócitos T, compartilham uma forte susceptibilidade genética, já que acontecem com frequência nos mesmos indivíduos e famílias¹⁷.

A disfunção tireoidiana em portadores de DM1 pode afetar crescimento¹⁸, adiposidade, controle do diabetes, regularidade menstrual e o bem estar dos indivíduos afetados^{3,19}. Para que essas consequências sejam previstas e evitadas, existem diferentes recomendações para a triagem de autoimunidade e disfunção tireoidiana neste grupo de pacientes, mas até o momento não há consenso sobre qual seria a melhor estratégia para sua realização^{10,20}.

Pela já estabelecida associação entre DM1 e doenças autoimunes da tireoide e pelo risco que esta associação oferece para o desenvolvimento de disfunção tireoidiana, este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência de autoimunidade tireoidiana em portadores de DM1 e a relação desta associação com outros fatores clínicos e laboratoriais.

Métodos

Foi realizado estudo transversal, observacional, através da avaliação de indivíduos portadores de DM1 atendidos no ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), entre março e dezembro de 2013.

Foram incluídos indivíduos adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de DM1, que tivessem realizado exames de rastreio para disfunção tireoidiana (dosagem de TSH) e autoimunidade tireoidiana (anticorpos antiTPO e/ou antiTg). Os critérios de exclusão foram o registro insuficiente de dados clínicos e laboratoriais nos prontuários e a recusa do paciente em participar do estudo.

Os dados clínicos avaliados consistiram de idade, gênero, etnia (determinada pelo avaliador), pressão arterial, peso, altura, circunferência abdominal (aferidos durante a consulta), índice de massa corporal (IMC), calculado pela fórmula: peso (kg)/altura² (m²) e tempo decorrido desde o diagnóstico de DM1.

A função tireoidiana foi avaliada através da dosagem de TSH e T4 livre e autoimunidade tireoidiana foi avaliada através da determinação dos anticorpos anti-tireoperoxidase (antiTPO) e antitireoglobulina (antiTg). Foram considerados portadores de autoimunidade tireoidiana (AIT) os pacientes que apresentaram níveis de anticorpos antiTPO ou níveis de anticorpos antiTg acima dos valores de referência dos métodos utilizados para a análise laboratorial.

Outras variáveis laboratoriais analisadas foram: glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1C), dosagem de creatinina sérica, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicerídeos e microalbuminúria. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada pela equação CKD-EPI²¹. Os exames laboratoriais foram coletados em diferentes momentos do acompanhamento ambulatorial dos pacientes. Para a avaliação do controle de glicemia, pressão arterial e colesterol LDL foram utilizados como parâmetros os limites sugeridos pela ADA (*American Diabetes Association*) para pacientes diabéticos: HbA1c inferior a 7%, colesterol LDL inferior a 100mg/dl e pressão arterial inferior a 140/80mmHg²².

As variáveis numéricas foram expressas por média, desvio padrão (DP) e mediana. Pela distribuição não normal das variáveis, a associação destas com os fatores de interesse foi verificada pelo teste de Mann-Whitney. As variáveis qualitativas foram representadas por frequência absoluta (N) e relativa (%). Para a análise de possíveis associações entre as variáveis foi utilizado o teste exato de Fisher (F). Níveis descritivos (P) inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. Todos os testes utilizados foram executados pelo programa estatístico SPSS, versão 17.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA).

O protocolo do estudo teve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina sob o número 270.881.

Resultados

Foram incluídos 49 pacientes no estudo, dos quais 23 do sexo feminino (46,9%) e 26 do sexo masculino (53,1%). Os pacientes eram em sua maioria de etnia caucasiana (86,0%), com média de idade de 28,1±9,5 anos, média de tempo de doença de 13,3±10,3 anos e média de idade ao diagnóstico do DM1 de 15,9 ± 7,3 anos. As médias de peso, IMC e circunferência abdominal foram, respectivamente, 69,8±11,0 Kg, 24,7±3,3 kg/m² e 83,6±8,7 cm. A média da pressão arterial sistólica foi 120,8±15,8 mmHg e da diastólica 76,7±10,6 mmHg. As características clínicas da amostra estão expostas na Tabela 1.

Dentre os 49 pacientes, 14 (28,6%) tiveram positividade para um ou dois dos autoanticorpos tireoidianos (antiTPO e antiTg) e 35 (71,4%) não tiveram resultados considerados positivos para nenhum dos dois anticorpos. Todos aqueles que foram considerados portadores de autoimunidade tireoidiana tiveram positividade para anticorpos antiTPO. Os anticorpos antiTg foram pesquisados em 31 pacientes, destes, 5 (16,1%) tiveram resultado positivo e 26 (83,9%) tiveram resultado negativo.

Dois (4,1%) pacientes responderam afirmativamente à pergunta sobre presença prévia de hipotireoidismo e estavam em tratamento no momento da aplicação do protocolo. Ambos tiveram positividade para autoimunidade tireoidiana na análise de anticorpos. O TSH mostrou-se alterado em apenas 1 (2,1%) dos pacientes avaliados, estando, no caso analisado, acima do valor de referência.

Em relação ao perfil lipídico, a média do colesterol total foi de 162,1± 35,5mg/dl, do colesterol LDL 93,0±22,3mg/dl, do colesterol HDL 52,2±16,9 mg/dl e dos triglicerídeos 82,0±52,3mg/dl. Considerando o controle glicêmico dos pacientes, a média das glicemias de jejum foi de 159,6±74,3mg/dl e da HbA1c foi de 8,9±2,8%. Dos pacientes avaliados, 15 (31,3%) tinham HbA1c abaixo de 7%, 31(66,0%) tinham colesterol LDL abaixo de 100mg/dl e 15 (32,6%) tinham pressão arterial inferior à 140/80mmHg. Apenas 3 pacientes (6,3%) apresentaram critérios de bom controle clínico em relação aos valores de HbA1c, colesterol LDL e pressão arterial. Na Tabela 2 estão sintetizados os resultados dos demais exames laboratoriais realizados.

Não houve associação entre a presença autoimunidade tireoidiana e sexo ou etnia (caucasiana, parda ou negra).

Na Tabela 3 estão expostas as comparações das médias das variáveis contínuas em relação à presença de

autoimunidade tireoidiana. A única variável que apresentou associação estatisticamente significativa com a autoimunidade tireoidiana foi o IMC ($p < 0,05$).

Discussão

A frequência de autoimunidade tireoidiana nos portadores de DM1 avaliados foi de 28,6%, o que está de acordo com a literatura sobre o tema^{11,12,14,16,23-31} e reforça a alta prevalência desta associação. Já foram identificados alguns genes que predispõem a esta susceptibilidade conjunta e estes estão envolvidos na resposta imune, principalmente na apresentação de antígenos e ativação de linfócitos T^{7,32}.

Dentre os indivíduos classificados como portadores de autoimunidade tireoidiana, houve maior prevalência de positividade para anticorpos antiTPO em comparação aos anticorpos antiTg, de forma semelhante ao que foi detectado em outros estudos^{9,25,28,33}. Quando comparada à análise de anticorpos antiTg, a avaliação de anticorpos antiTPO já se mostrou mais sensível⁹ e de utilidade superior para determinar o grupo de indivíduos com maior risco para o desenvolvimento de disfunção tireoidiana^{25,28}.

Neste estudo não foi observada associação entre autoimunidade tireoidiana e sexo, etnia, idade ao diagnóstico ou tempo de doença. Este resultado já foi relatado anteriormente por outros autores^{34,35}, mas difere do que é descrito na maioria dos estudos sobre o tema, que em geral mostram maior prevalência do sexo feminino e uma associação positiva com idade e tempo de doença^{25,26,29,36-38}. Estas associações podem não ter sido encontradas em nossa análise pelo tamanho reduzido da amostra avaliada.

A ausência, em nosso estudo, de diferença estatisticamente significativa entre o grupo com e sem autoimunidade tireoidiana em relação ao controle glicêmico e perfil lipídico foi também relatada por outros autores^{25,28,34,39}. Pode ser considerada a hipótese de que a não modificação destes parâmetros deve-se ao diagnóstico precoce da autoimunidade tireoidiana, quando ainda não existe significativa disfunção da tireoide²⁸, o que é possível por serem os autoanticorpos detectáveis mesmo antes das alterações hormonais^{3,9,35,39}.

A doença autoimune da tireoide pode, em seus estágios iniciais, apresentar-se de forma muito vaga, com fadiga, perda ou ganho de peso, sintomas ansiosos ou depressivos³³. Para a avaliação deste quadro inespecífico, a anamnese e o exame físico não demonstram serem ferramentas suficientes⁴⁰. Além disso, a avaliação da função tireoidiana em diabéticos pode ser dificultada pelas alterações nos níveis de TSH e T4 livre

que podem ser causadas pelo mau controle glicêmico, principalmente no quadro inaugural do diabetes⁴¹. Em concordância com as questões expostas, a avaliação da reatividade a anticorpos antiTPO na abordagem inicial de pacientes com DM1 é sugerida como estratégia para identificar os indivíduos com maior risco de desenvolver disfunção tireoidiana^{9,17,25,28,35,39,42-44}, que em diabéticos pode levar a pior controle glicêmico²⁸ e maior risco de episódios de hipoglicemia⁴⁵. A identificação precoce desta disfunção pode prevenir a ocorrência de suas manifestações clínicas, além de permitir o manejo de condições associadas, com tratamento precoce de dislipidemias e prevenção de complicações cardiovasculares e de distúrbios do metabolismo ósseo³⁹.

Em nosso estudo, houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de IMC dos grupos com e sem autoimunidade tireoidiana. A associação entre a elevação do IMC e a autoimunidade tireoidiana já foi descrita na literatura^{46,47} e pode ter como explicação as alterações no sistema imune provocadas pelo aumento de peso, que aumenta o risco de doenças autoimunes ao gerar diminuição da tolerância imunológica⁴⁸. Os níveis elevados de leptina encontrados nos pacientes com excesso de peso podem estar relacionados a este processo⁴⁶. Maiores índices de massa corporal aparentemente também aumentam o risco para o desenvolvimento de DM1, o que foi constatado recentemente em estudo de coorte que acompanhou mais de 70 mil mulheres⁴⁹ e pode ser interpretado como mais uma evidência de que a autoimunidade tireoidiana e o DM1 possuem fatores etiológicos em comum.

Os resultados encontrados em relação ao controle de HbA1c, colesterol LDL e pressão arterial, por serem provenientes de diferentes momentos no acompanhamento dos pacientes, não refletem a efetividade do tratamento recebido no ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do HU/UFSC.

O presente estudo teve como limitações a coleta de dados em prontuários, que não permitiu a padronização dos exames laboratoriais; o tamanho reduzido da amostra e a ausência de acompanhamento longitudinal dos pacientes, que poderia fornecer informações sobre o desenvolvimento de disfunção tireoidiana naqueles em que foi diagnosticada a AIT.

Conclusões

A alta prevalência da associação entre DM1 e autoimunidade tireoidiana descrita na literatura e também em nossa análise evidencia a pertinência da discussão sobre qual seria a melhor estratégia para sua detecção precoce e quais seriam as consequências deste diag-

nóstico. A associação encontrada entre o IMC e a autoimunidade tireoidiana é concordante com os novos estudos que sugerem o aumento de peso como um dos possíveis fatores desencadeantes do processo autoimune. Apesar da abrangente literatura sobre o tema, continua oportuna a investigação dos fatores envolvidos nas associações entre doenças autoimunes, o que pode trazer melhor entendimento destas patologias, permitindo adequações em seu manejo e, possivelmente no futuro, sua prevenção.

Referências

- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan 1;37(Supplement_1):S81–S90.
- Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001 Jul 21;358(9277):221–9.
- Barker JM. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1210–7.
- Redondo MJ, Eisenbarth GS. Genetic control of autoimmunity in Type I diabetes and associated disorders. *Diabetologia*. 2002 May;45(5):605–22.
- Thomson G, Valdes AM, Noble JA, Kockum I, Grote MN, Najman J, et al. Relative predispositional effects of HLA class II DRB1-DQB1 haplotypes and genotypes on type 1 diabetes: a meta-analysis. *Tissue Antigens*. 2007 Aug;70(2):110–27.
- Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Kern M, et al. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2005 Apr;76(4):561–71.
- Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev*. 2008 Oct;29(6):697–725.
- Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev*. 1994 Dec;15(6):788–830.
- Gonzalez GC, Capel I, Rodriguez-Espinosa J, Mauricio D, de Leiva A, Perez A. Thyroid Autoimmunity at Onset of Type 1 Diabetes as a Predictor of Thyroid Dysfunction. *Diabetes Care*. 2007 Mar 2;30(6):1611–2.
- Dretzke J, Cummins C, Sandercock J, Fry-Smith A, Barrett T, Burls A. Autoantibody testing in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Heal Technol Assess Winch Engl*. 2004 Jun;8(22):iii–xi, 1–183.
- Maclaren NK, Riley WJ. Thyroid, gastric, and adrenal autoimmunities associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1985 Oct;8 Suppl 1:34–8.
- Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 1995 Jul;12(7):622–7.
- McCanlies E, O’Leary LA, Foley TP, Kramer MK, Burke JP, Libman A, et al. Hashimoto’s thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 May;83(5):1548–51.
- Hanukoglu A, Mizrahi A, Dalal I, Admoni O, Rakover Y, Bistrizter Z, et al. Extrapancreatic autoimmune manifestations in type 1 diabetes patients and their first-degree relatives: a multicenter study. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1235–40.
- Tait KF, Marshall T, Berman J, Carr-Smith J, Rowe B, Todd JA, et al. Clustering of autoimmune disease in parents of siblings from the Type 1 diabetes Warren repository. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2004 Apr;21(4):358–62.
- Jaeger C, Hatziagelaki E, Petzoldt R, Bretzel RG. Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease-associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects. *Diabetes Care*. 2001 Jan;24(1):27–32.
- Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The Interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Feb 24;
- Kota SK, Meher LK, Jammula S, Kota SK, Modi KD. Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2012 Jun;6(2):70–6.
- Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr Pr Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2009 Apr;15(3):254–62.
- Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2013 Sep 16;

21. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604–12.
22. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014 Jan 1;37(Supplement_1):S14–S80.
23. Lorini R, d' Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab Jpem.* 1996 Mar;9 Suppl 1:89–94.
24. De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JJ, Rooman RP, Du Caju MV, Van Campenhout CM, et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2001 Nov;126(2):236–41.
25. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care.* 2002 Aug;25(8):1346–50.
26. Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, et al. Autoantibody "subspecificity" in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care.* 2005 Apr;28(4):850–5.
27. Araujo J, Brandão LAC, Guimarães RL, Santos S, Falcão EA, Milanese M, et al. Prevalence of autoimmune thyroid disease and thyroid dysfunction in young Brazilian patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2008 Jul 28;9(4 Pt 1):272–6.
28. Severinski S, Banac S, Severinski NS, Ahel V, Cvijović K. Epidemiology and clinical characteristics of thyroid dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes. *Coll Antropol.* 2009 Mar;33(1):273–9.
29. Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Fotinou A, Kanariou M, Karayianni C, et al. Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Ups J Med Sci.* 2009;114(4):214–20.
30. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care.* 2011 May;34(5):1211–3.
31. Jin P, Huang G, Lin J, Yang L, Xiang B, Zhou W, et al. High titre of antiglutamic acid decarboxylase autoantibody is a strong predictor of the development of thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 May;74(5):587–92.
32. Villano MJB, Huber AK, Greenberg DA, Golden BK, Concepcion E, Tomer Y. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1458–66.
33. Beciragic A, BilicKomarica E. The Importance of HbA1c Control in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Mater Socio Medica.* 2012;24(4):212.
34. Ardestani SK, Keshteli AH, Khalili N, Hashemipour M, Berekatain R. Thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in isfahan, iran. *Iran J Pediatr.* 2011 Dec;21(4):502–8.
35. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care.* 2005 Sep;28(9):2170–5.
36. Reghina AD, Albu A, Petre N, Miha M, Florea S, Fica S. Thyroid autoimmunity in 72 children with type 1 diabetes mellitus: relationship with pancreatic autoimmunity and child growth. *J Pediatr Endocrinol Metab [Internet].* 2012 Jan 1 [cited 2014 May 9];25(7-8). Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/jpem.2012.25.issue-7-8/jpem-2012-0090/jpem-2012-0090.xml>
37. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW, et al. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care.* 2010 Sep;33(9):2010–2.
38. Z A Soliman G. Prevalence of Thyroid Disorder in Egyptian Children with Type I Diabetes Mellitus and the Prevalence of Thyroid Antibodies Among them. *J Thyroid Disord Ther [Internet].* 2013 [cited 2014 May 15];02(01). Available from: <http://www.omics-group.org/journals/2167-7948/2167-7948-2-118.digital/2167-7948-2-118.html>
39. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care.* 2003 Apr;26(4):1181–5.
40. Bensenor I. Screening for thyroid disorders in asymptomatic adults from Brazilian populations. *São Paulo Med J Rev Paul Med.* 2002 Sep 2;120(5):146–51.
41. Joseph J, Saroha V, Payne H, Paul P, Didi M, Isherwood D, et al. Thyroid function at diagnosis of type 1 diabetes. *Arch Dis Child.* 2011 Aug;96(8):777–9.

42. Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract*. 2010 Jul;64(8):1130–9.
43. Badman MK, Chowdhury TA. Should thyroid function tests be done annually in all patients with diabetes? *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2002 Jun;19 Suppl 3:7–9.
44. Ben-Skowronek I, Michalczyk A, Piekarski R, Wysocka-Łukasik B, Banecka B. Type III Polyglandular Autoimmune Syndromes in children with type 1 diabetes mellitus. *Ann Agric Environ Med Aem*. 2013;20(1):140–6.
45. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2002 Jan;19(1):70–3.
46. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al. Investigations of Thyroid Hormones and Antibodies in Obesity: Leptin Levels Are Associated with Thyroid Autoimmunity Independent of Bioanthropometric, Hormonal, and Weight-Related Determinants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Aug;95(8):3965–72.
47. Ong KK, Kuh D, Pierce M, Franklyn JA. Childhood Weight Gain and Thyroid Autoimmunity at Age 60–64 Years: The 1946 British Birth Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr;98(4):1435–42.
48. Duntas LH, Biondi B. The Interconnections Between Obesity, Thyroid Function, and Autoimmunity: The Multifold Role of Leptin. *Thyroid*. 2013 Jun;23(6):646–53.
49. Harpsoe MC, Basit S, Andersson M, Nielsen NM, Frisch M, Wohlfahrt J, et al. Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *Int J Epidemiol [Internet]*. 2014 Mar 7 [cited 2014 May 10]; Available from: <http://www.ije.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ije/dyu045>

APÊNDICE I- TABELA 1

Tabela 1 – Características clínicas da amostra

Variável	Média±DP *(mediana)/ n(%)
Idade (anos)	28,1±9,6 (25)
Sexo Feminino	23 (46,9)
Etnia Caucásiana	37 (86,0)
Tempo de DM1† (anos)	13,3±10,3 (11,5)
Idade ao diagnóstico (anos)	15,9±7,4 (16)
Peso (kg)	69,8±11,0 (68,8)
IMC‡ (kg/m ²)	24,7±3,3 (24,7)
Circunferência abdominal (cm)	83,6±8,7 (83,0)
PASS (mmHg)	120,8±15,8 (120,0)
PAD** (mmHg)	76,7±10,6 (80,0)

*DP: desvio padrão; †DM1: *diabetes mellitus* tipo 1; ‡IMC: índice de massa corporal; SPAS: pressão arterial sistólica; **PAD: pressão arterial diastólica.

APÊNDICE II- TABELA 2

Tabela 2 – Características laboratoriais da amostra

Variável	Média±DP *(mediana)/ n(%)
Glicemia de jejum (mg/dl)	159,6±74,3 (148,0)
HbA1c† (%)	8,9±2,8 (8,2)
Creatinina (mg/dl)	0,9±0,2 (0,9)
TFG‡ (ml/min/1,73m ²)	103,0±19,5 (105,4)
Microalbuminúria (mg/g)	46,8±137,4 (7,5)
Colesterol total (mg/dl)	162,1±35,5 (156,5)
HDL colesterol (mg/dl)	52,2±16,9 (48,0)
LDL colesterol (mg/dl)	93,0±22,3 (90,0)
Triglicerídeos (mg/dl)	82,0±52,3 (71,0)
TSHS(mUI/L) (VR 0,45-4,5)	2,1±1,1 (1,9)
T4livre (ng/dl) (VR 0,7-1,5)	1,1±0,2 (1,2)
AIT**	14 (28,6)
AntiTPO†† positivo	14 (29,8)
AntiTg‡‡ positivo	5 (16,1)

*DP: desvio padrão; †HbA1c: hemoglobina glicada; ‡TFG: taxa de filtração glomerular calculada pela fórmula de CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*); ††TSHS: Hormônio Tireoestimulante; **AIT: autoimunidade tireoidiana; ††AntiTPO: Anticorpo antitireoperoxidase; ‡‡AntiTg: anticorpo antitireoglobulina.

APÊNDICE III- TABELA 3

Tabela 3 – Comparação das médias das variáveis contínuas em relação à autoimunidade

Variável	Sem AIT*	Com AIT*	P
	Média±DP†	Média±DP†	
Idade (anos)	28,9±10,4	26,3±7,5	0,54
Tempo de DM1 (anos)	12,1±10,7	16,5±9,0	0,17
Idade ao diagnóstico (anos)	17,0±7,2	12,9±7,6	0,23
Peso (kg)	68,6±10,8	72,6±11,8	0,27
IMC‡ (kg/m²)	24,0±3,1	26,4±3,4	0,04***
Circunferência abdominal (cm)	82,6±9,2	87,1±6,0	0,10
PADS (mmHg)	76,3±11,2	77,8±9,6	0,66
PAS** (mmHg)	122,2±17,5	117,3±10,1	0,27
Glicemia de jejum (mg/dl)	161,9±81,8	154,1±54,3	0,93
HbA1c†† (%)	8,9±2,9	8,8±2,9	0,97
Creatinina (mg/dl)	0,9±0,2	0,9±0,2	0,32
TFG‡‡ (ml/min/1,73m²)	105,1±20,0	97,6±17,8	0,21
Microalbuminúria	53,2±155,2	24,6±31,8	0,83
Colesterol total (mg/dl)	161,1±36,5	164,8±34,0	0,71
Colesterol HDL (mg/dl)	51,8±16,8	53,3±17,8	0,83
Colesterol LDL (mg/dl)	91,9±20,4	96,0±27,4	0,70
Tríglicerídeos (mg/dl)	81,8±57,3	82,7±36,7	0,45
TSH§§ (mUI/L)	2,0±0,9	2,6±1,6	0,38
T4 livre (ng/dl)	1,2±0,2	1,1±0,1	0,07

*AIT: autoimunidade tireoidiana; †DP: desvio padrão; ‡IMC: índice de massa corporal; SPAD: pressão arterial diastólica; **PAS: pressão arterial sistólica; ††HbA1c: hemoglobina glicada; ‡‡TFG: taxa de filtração glomerular calculada pela fórmula de CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*); §§TSH: hormônio tireoestimulante.

***Diferença estatisticamente significativa (p<0,05)

Endereço para correspondência:

Jéssica Mallmann Erbes

Rua Jornalista Tito de Carvalho, 155. Trindade.

Florianópolis - Santa Catarina

8804-0480

E-mail: jem.erbes@gmail.com