

PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

MIRTA CENTENO MAXZUD¹, LUCIANA GÓMEZ RASJIDO², MERCEDES FREGENAL², FLORENCIA ARIAS CALAFIORE², MERCEDES CÓRDOBA LANUS², MARCELA D'URSO³, HÉCTOR LUCIARDI³

¹Centro de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (CEDYN), Concepción, ²Residencia de Clínica Médica, Hospital Centro de Salud Zenón J. Santillán, San Miguel de Tucumán, ³III Cátedra de Patología y Clínica Médica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán, Hospital Centro de Salud Zenón J. Santillán, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina

Resumen La diabetes mellitus (DM) y la disfunción tiroidea (DT) son dos frecuentes desórdenes endocrinos. La DT subclínica no reconocida puede afectar adversamente el control metabólico y aumentar el riesgo cardiovascular. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia de DT en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en un estudio observacional de corte transversal con evaluación clínica y de laboratorio a 205 pacientes consecutivos atendidos en consulta externa del Centro de Endocrinología, Diabetes y Nutrición de la ciudad de Concepción, Tucumán, Argentina. La disfunción tiroidea se clasificó como hipotiroidismo clínico con TSH > 4.20 µUI/ml y T4L < 0.93 ng/dl; hipotiroidismo subclínico con TSH > 4.20 µUI/ml y T4 libre 0.93 a 1.70 ng/dl. hipertiroidismo subclínico con TSH < 0.27 µUI/ml y T4 libre en rango normal (0.93-1.70 ng/dl). Se consideró hipertiroidismo clínico con TSH < 0.27 µUI/ml y T4 libre > 1.70 µUI/ml. Se diagnosticó autoinmunidad con anti-TPO > 34 UI/ml. La prevalencia de DT en los diabéticos tipo 2 fue 48% (n = 92). En aquellos que negaron DT previa, la prevalencia fue 40% (n = 37), 15 presentaron hipotiroidismo subclínico (45%). En el total de la población estudiada la prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue 8%. En forma global la prevalencia de DT subclínica fue 9% (n = 17) y la de anticuerpos anti-TPO 13% (n = 25). La detección temprana de disfunción tiroidea en diabetes mellitus tipo 2 debería realizarse rutinariamente, dada la elevada tasa de nuevos casos diagnosticados y el aumento del riesgo cardiovascular asociado a la disfunción tiroidea no diagnosticada oportunamente.

Palabras clave: diabetes, disfunción tiroidea, hipotiroidismo subclínico

Abstract *Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus.* Diabetes mellitus (DM) and thyroid dysfunction (TD) are two common endocrine disorders. The unrecognized subclinical TD may adversely affect metabolic control and increase cardiovascular risk. Our aim was to investigate the prevalence of TD in patients with type 2 diabetes mellitus in an observational cross-sectional study. Clinical and laboratory evaluation was performed to 205 consecutive outpatients at Endocrinology Diabetes and Nutrition Center in Concepcion City, Tucuman, Argentina. Thyroid dysfunction was classified as clinical hypothyroidism with TSH > 4.20 mUI / ml and FT4 < 0.93 ng / dl, subclinical hypothyroidism with TSH > 4.20 mUI / ml and free T4 0.93 to 1.70 ng / dl. Subclinical hyperthyroidism was considered with TSH < 0.27 mUI / ml and free T4 was in normal range (0.93 to 1.70 ng / dl); and clinical hyperthyroidism with TSH < 0.27 mUI / ml and free T4 >1.70 mUI / ml. Autoimmunity was diagnosed with anti-TPO > 34 IU / ml. TD prevalence in type 2 diabetic patients was 48% (n = 92). In subjects who denied prior TD, the prevalence was 40% (n = 37), 15 with subclinical hypothyroidism (45%). In the whole study population prevalence of subclinical hypothyroidism was 8%. Globally, subclinical DT prevalence was 9% (n = 17) and anti-TPO 13% (n = 25). Early detection of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus should be performed routinely, given the high rate of newly diagnosed cases, and increased cardiovascular risk associated with undiagnosed thyroid dysfunction.

Key words: diabetes, thyroid dysfunction, subclinical hypothyroidism

Diabetes mellitus y disfunción tiroidea son dos desórdenes endocrinos frecuentes en la práctica clínica^{1, 2}. Esta asociación es bien conocida desde los primeros estudios publicados en 1979 por Papazafropoulou y col. que señalan que en Grecia la prevalencia de la disfun-

ción tiroidea en pacientes diabéticos que concurren a la consulta externa es del 12%, más frecuente en mujeres que en hombres³.

La disfunción tiroidea no reconocida puede afectar el control metabólico y agregar mayor riesgo a un escenario predisponente para enfermedades cardiovasculares. En la población general existe gran variabilidad en la prevalencia de disfunción tiroidea, más en mujeres y en sujetos con anticuerpos antitiroideos⁴, variabilidad aún más marcada, del 10 al 24%, en diabéticos⁵. ¿Cómo explicar

Recibido: 25-II-2016

Aceptado: 17-VIII-2016

Dirección postal: Dra. Mirta Centeno Maxzud, Belgrano 537, 4146 Concepción, Tucumán, Argentina
e-mail: mirta_centenomaxzud@hotmail.com

estas variaciones? Podrían deberse a diferentes criterios diagnósticos de disfunción tiroidea, consumo de yodo en diferentes regiones, diferente sensibilidad en el modo de evaluar los niveles de tirotrófina (TSH), y la diversidad existente en la población general⁶.

El *screening* oportuno de disfunción tiroidea, especialmente la disfunción subclínica, se justifica por el hecho de que la mayoría de los casos suelen ser asintomáticos. El propósito de esta investigación es conocer la prevalencia de disfunción tiroidea en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 en la práctica clínica diaria.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, en hombres y mujeres, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que acudieron regularmente a la consulta externa del CEDYN (Centro de Endocrinología, Diabetes y Nutrición) de la ciudad de Concepción, provincia de Tucumán, Argentina, durante los meses de octubre-diciembre de 2014.

Fue criterio de inclusión el diagnóstico de diabetes tipo 2, con duración > 6 meses, en sujetos > 30 años, sin necesidad de requerir uso de insulina durante el primer año de diagnóstico y sin historia de cetoacidosis o cetonuria. Fueron criterios de exclusión, el no dar conformidad a participar de este estudio, embarazo, intervenciones recientes, pulsos de corticoides y/o sustancias radioiodadas, tratamiento con amiodarona e historia de hospitalización en los últimos 6 meses. Los sujetos estudiados firmaron un consentimiento informado de acuerdo a los principios bioéticos de la Declaración de Helsinki.

Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente y con datos de laboratorio. Se obtuvo información demográfica, edad, género, etnia, duración en años de diabetes, IMC (calculado como el peso en kg dividido por el cuadrado de la altura en metros), tensión arterial sistólica y diastólica. Se tomó la medida de la circunferencia de cintura para establecer la presencia de obesidad abdominal. La medición se realizó con el sujeto de pie, a la altura del ombligo, utilizando referencias óseas, con cinta métrica inextensible. Se consideró obesidad abdominal una circunferencia de cintura ≥ 102 cm y 88 cm para hombres y mujeres respectivamente. También se registraron co-morbilidades como hipertensión arterial (tensión arterial $\geq 140/90$ mm Hg), dislipemia (colesterol ≥ 200 , triglicéridos ≥ 150) enfermedad tiroidea previa (hipotiroidismo, hipertiroidismo, nódulos tiroideos, cáncer).

Se obtuvieron muestras de sangre de una vena del antebrazo, luego de un ayuno de 12 horas, para el análisis bioquímico que incluyó glucemia, HbA1c, anticuerpo anti-peroxidasa (anti-TPO), tiroxina libre (T4L) y tirotrófina (TSH). La determinación de glucemia en ayunas se realizó en plasma sin hemólisis obtenido a partir de sangre entera anticoagulada con fluoruro, centrifugado dentro de las 3 horas de extracción y conservado a -20 °C hasta el momento del procesamiento. La HbA1c se determinó por el método de inmunoturbidimetría, adoptando como valor de referencia normal el $< 6.5\%$. La determinación de triglicéridos, colesterol total, y colesterol HDL se realizó en suero sin hemólisis, centrifugado dentro de las 3 h de extracción y conservado a -20 °C hasta el momento del procesamiento.

Los valores de referencia de diabetes mellitus al momento del diagnóstico fueron los adoptados por la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)⁷: glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl, o síntomas de diabetes más una glucemia casual ≥ 200 mg/dl, o glucemia ≥ 200 mg/dl dos horas después de una carga de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Los valores de referencia para disfunción tiroidea fueron respectivamente, < 34 UI/ml para anti-TPO; 0.93-1.70 ng/dl para T4L; y 0.27 a 4.20 μ UI/ml para TSH, conforme lo propone la NACB (*National Academy of Clinical Biochemistry*)⁸. Las hormonas tiroideas se analizaron utilizando técnicas de radioinmunoensayo. La disfunción tiroidea se interpretó como hipotiroidismo clínico si los valores de TSH eran > 4.20 μ UI/ml y los niveles de T4L eran < 0.93 ng/dl, hipotiroidismo subclínico si los niveles de TSH eran > 4.20 μ UI/ml y los niveles de T4L se ubicaban de 0.93 a 1.70 ng/dl; como hipertiroidismo sub-clínico si los valores de TSH eran < 0.27 μ UI/ml y los niveles de T4L variaban de 0.93 a 1.70 ng/dl; e hipertiroidismo clínico si los niveles de TSH eran < 0.27 μ UI/ml y los niveles de T4L eran > 1.70 ng/dl. Se diagnosticó autoinmunidad tiroidea cuando los niveles de anti-TPO fueron > 34 UI/ml. El diagnóstico de autoinmunidad positiva no se ha considerado criterio de disfunción tiroidea.

Las variables discretas fueron expresadas con número (N) y porcentaje (%). Las variables cuantitativas fueron presentadas como media, \pm desvío estándar (DS), mínimo y máximo. El análisis de asociación de variables se realizó mediante el test exacto de Fisher con un nivel de significación del 5%. El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Entre el 1 de octubre y el 31 de diciembre de 2014, un total de 205 casos de diabetes mellitus tipo 2 fueron admitidos en consulta externa. En 191 (93%), con edad promedio 61 ± 11 años (rango 29-85), 137 mujeres (72%) y 54 hombres (28%), con evolución de 7 ± 6 años desde el diagnóstico de diabetes, se completó el análisis de las características clínicas, demográficas y de laboratorio de la población estudiada.

Del total de casos con diabetes mellitus tipo 2, el 71% ($n = 136$) presentaron antecedentes de hipertensión arterial (HTA), con cifras de tensión arterial por encima de los valores de corte señalados ($\geq 140/90$ mm Hg) o por estar tratados por su HTA. Al analizar la dislipemia en la población estudiada ($n = 191$), 43% ($n = 82$) presentó valores anormales tanto de colesterol como de triglicéridos; 38% ($n = 73$) tuvo cifras de colesterol y triglicéridos en límites normales, y 19% ($n = 36$) colesterol o triglicéridos, solo uno de ellos, con cifras superiores a los valores indicados como normales. Presentaban hipercolesterolemia el 62% ($n = 118$), e hipertrigliceridemia el 50% ($n = 95$).

El 84% de los pacientes ($n = 179$) tuvo valores anormales de circunferencia de cintura: ≥ 102 cm en hombres, ≥ 88 cm en mujeres. A su vez, en el análisis del índice de masa corporal (IMC), el sobrepeso u obesidad estuvo presente en el 83 % de los casos.

La prevalencia de disfunción tiroidea en los enfermos con diabetes tipo 2 fue 48% ($n = 92$). En los sujetos que no tenían, o negaron conocer disfunción tiroidea previa, la prevalencia fue del 40% ($n = 37$). La disfunción tiroidea que con mayor frecuencia se detectó fue el hipotiroidismo subclínico, en 15 casos (45%); por lo que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue 8% en el total de la población estudiada. En forma global la disfunción tiroidea subclínica

fue del 9% (n = 17) mientras que la prevalencia de anticuerpos anti-TPO > 34 (disfunción tiroidea autoinmune) fue del 13% (n = 25).

Del total de disfunciones tiroideas de reciente diagnóstico (n = 37), 15 (45%) tenían hipotiroidismo subclínico, 18 (55%) hipotiroidismo clínicamente manifiesto, y 4 pacientes hipertiroidismo, 2 subclínicos y 2 clínicos (50% c/u).

No hubo asociación significativa ($p = 0.27$) entre IMC con presencia de disfunción tiroidea, discriminando hipotiroidismo e hipertiroidismo. Tampoco hubo asociación significativa entre valores de HbA1c patológica (> 6.5%) y presencia de disfunción tiroidea, incluso al discriminar en hipo e hipertiroidismo ($p > 0.99$).

El 62% (n = 57) de los casos con disfunción tiroidea (n = 92) tuvieron valores anormales de colesterol, idéntico valor porcentual del 62% (n = 61) para los sujetos sin disfunción tiroidea, sin asociación estadística significativa alguna ($p = 0.99$) luego de discriminar hipo e hipertiroidismo. Tampoco al discriminar hipo e hipertiroidismo hubo asociación significativa entre disfunción tiroidea e hipertrigliceridemia ($p = 0.65$), presente en 44 casos (48%) con disfunción tiroidea y en 52 sin disfunción tiroidea (53%).

Presentaron en forma conjunta, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia 39 pacientes con disfunción tiroidea (42%), combinación presente en 44 pacientes (44%) sin disfunción, sin que hubiere tampoco asociación estadísticamente significativa al discriminar en hipo e hipertiroideos ($p = 0.83$).

Discusión

Este estudio mostró una prevalencia de 48% de disfunción tiroidea en los pacientes diabéticos, mayor que la referida en la literatura³. El hipotiroidismo subclínico fue la disfunción más frecuentemente encontrada: en el 45% de los diabéticos con disfunción tiroidea y en el 8% del total de la población estudiada, frecuencia similar a lo reportado en la literatura en estudios en sujetos diabéticos⁹, pero mayor que en sujetos no diabéticos. En el Reino Unido la prevalencia reportada de disfunción tiroidea en la población general es del 7%¹⁰, y del 6% en los EE.UU. en el estudio NHANES III¹¹.

La enfermedad tiroidea es bastante más común de lo esperado en sujetos con diabetes. Tanto en la población general, como en la de sujetos diabéticos, la enfermedad de la tiroides es más común en mujeres que en hombres⁹. También se ha confirmado en el *Health ABC Study*¹² la mayor prevalencia de disfunción tiroidea con la edad, aunque esto sea más pertinente en el hipertiroidismo.

Disfunción tiroidea y diabetes mellitus son dos de las condiciones endocrinas que se asocian con mayor frecuencia^{1, 2}, asociación que puede deberse a la superposición de síndromes autoinmunes¹³, ejemplificados en un síndrome poliglandular autoinmune de tipo 2, donde la diabetes mellitus tipo 1 y la enfermedad de Hashimoto

se encuentran entre las complicaciones más frecuentemente observadas. Estas endocrinopatías influyen entre sí de múltiples maneras. La diabetes mellitus mal controlada puede afectar el metabolismo tiroideo, ya que la hiperglucemia puede alterar los niveles plasmáticos de triyodotironina (T3) y en parte los niveles de tiroxina (T4)¹⁴.

Aunque las interacciones, tanto en modelos animales como en el hombre, son complejas, es evidente que en condiciones eutiroideas la sensibilidad a la insulina es mayor y son menores los efectos adversos de las hormonas tiroideas en el sistema metabólico¹⁵. En ocasión de hipotiroidismo subclínico se ha detectado mayor presencia de componentes del síndrome metabólico en pacientes con tirotrófina en límites superiores a los normales, pero con hormonas tiroideas normales¹⁶.

Las hormonas tiroideas influyen sobre la secreción y el aclaramiento de insulina debido a los estudios que confirman niveles altos de insulina en el hipotiroidismo con un menor *clearance* de insulina¹⁷. Es de destacar el requerimiento más temprano de insulina ante la concomitancia de los 2 desórdenes¹⁸.

El *Health ABC Study*¹² reveló una correlación positiva entre hipotiroidismo (subclínico y manifiesto) con niveles elevados de glucosa en ayunas. Niveles altos de tirotrófina (TSH) e hipotiroidismo subclínico, con una TSH > 10 mUI/l, se asociaron con mayor prevalencia de síndrome metabólico. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en una población con exceso de peso (IMC > 25 kg/m²) en Toledo, España fue del 9%¹⁹, en tanto que en pacientes con síndrome metabólico que acudieron a la consulta de medicina interna de un hospital general en Chihuahua, México, fue superior (21%) a la reportada en la bibliografía internacional²⁰.

El presente estudio mostró alta prevalencia de disfunción tiroidea (48%) en la población estudiada de sujetos diabéticos tipo 2, lo que sostendría la indicación del *screening* de disfunción tiroidea en diabéticos de manera rutinaria. Ya Benseñor²¹ propuso la detección precoz de trastornos de la tiroides en las mujeres mayores de cincuenta años para la prevención de trastornos cardiovasculares. El riesgo cardiovascular atribuible a clásicos factores, como hipertensión arterial y dislipemia, puede agravarse en presencia de una disfunción tiroidea no diagnosticada en la población con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

Estudios de Péres y col.²² mostraron que la disfunción tiroidea aumenta con la edad y que la población de sujetos diabéticos con hipotiroidismo subclínico es más añosa. Kadiyala y col. en 2010 señalaron la necesidad de una evaluación anual para la disfunción tiroidea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2²³. También el programa de detección de disfunción tiroidea en sujetos con diabetes tipo 2, en Segovia, España, reafirmó la conveniencia del *screening* oportuno^{24, 25}.

Este es un estudio de corte transversal, en el que pudo ocurrir un sesgo de selección por tratarse de una población

previamente bajo control médico. Puede que algunos pacientes con conocimiento previo de su disfunción tiroidea, con síntomas no específicos, no tuvieran confirmación de laboratorio. Otra limitación del estudio es que solo se tomó una muestra para determinar TSH y T4L lo que puede contribuir a una sobreestimación en el diagnóstico de disfunción tiroidea, al no minimizar el fenómeno de regresión, aun teniendo en cuenta que la determinación de T4L no siempre se incluye en otros estudios de prevalencia como el NHANES III, a pesar de que la determinación de T4L agrega mayor especificidad a la detección de disfunción tiroidea. Otra limitación de este estudio es el número de pacientes (n = 205), y una fortaleza es que los pacientes incluidos provienen de un único centro. El elevado índice de masa corporal en la población estudiada puede ser otro condicionante, toda vez que el IMC patológico indica resistencia a la insulina, correlacionándose inversamente con la función de las células beta²⁶.

En conclusión, los resultados de esta investigación señalan la conveniencia de una evaluación anual de la función tiroidea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La disfunción tiroidea puede proporcionar un riesgo metabólico distinto a la diabetes tipo 2, con el requerimiento potencial, en presencia de estas dos condiciones endocrinas, de tratamiento más temprano con insulina, con impacto en el curso de ambas enfermedades²⁷.

Bibliografía

- Hage M, Zantout MA, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. *J Thyroid Res* 2011; 439463. doi: 10.4061/2011/439463.
- Kalra S. Thyroid disorders and diabetes. *J Pak Med Assoc* 2014; 64: 966-8.
- Papazafropoulou A, Sotiropoulos A, Kokolaki A, Kardara M, Stamataki P, Pappas S. Prevalence of thyroid dysfunction among greek type 2 diabetic patients attending an outpatient clinic. *J Clin Med Res* 2010; 2: 75-8.
- Silva RC: Importance of thyroid function evaluation in patients with diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49: 180-2.
- Gharib H, Tuttle RM, Baskim J, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Consensus statement. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 581-5.
- Chen G, Juan W, Yinghua L, et al: Associations between cardiovascular risk, insulin resistance, β - cell function and thyroid dysfunction: a crosssectional study in She ethnic minority group of Fujian Province in China. *Euro J Endocrinol* 2010; 163: 775-82.
- Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Capítulo 3. Definición y diagnóstico de diabetes mellitus. *Rev ALAD* 2000; Supl N°1: 121-3.
- Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease by The National Academy of Clinical Biochemistry –NACB. Demers LM & Spencer CA editors. En: <http://www.nacb.org> o www.aacc.org/guidelines/thyroid Vol13-2002; consultado el 25/1/2016.
- Chubb SAP, Davis WA, Inman Z, Davis TM. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 480-6.
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 481-93.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health And Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-99.
- Waring AC, Rodondi N, Harrison S, et al: Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the health, ageing and body composition study. (Health ABC) Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 911-8.
- Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23: 327-64.
- Saunders J, Hall SE, Sonksen PH. Thyroid hormones in insulin requiring diabetes before and after treatment. *Diabetologia* 1978; 15: 29-32.
- Iwen KA, Schröder E, Brabant G. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 83-92.
- Ruhla S, Weickert M, Arafat A, et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 696-701.
- Stanicka S, Vondra K, Pelikanova T, Vlcek P, Hill M, Zamrazil V. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 715-20.
- Stryjek-Kamińska D, Pacula P, Janeczko E, Trusiewicz D, Koneczna A, Dembe K. Analysis of secondary failure to sulfonylureas in type 2 diabetics: a retrospective study for 1976-1987. *Diabetes Res Clin Pract* 1989; 7: 149-54.
- Calvo Rico R, Gallego Fernández E, Lozano Placer ML, Navarro Agudo O, Paramo Rosel J, López de Castro F. Hipotiroidismo subclínico en pacientes con obesidad y sobrepeso. *Rev Clin Med Fam* 2010; 3: 158-62.
- Monarrez Treviño CE, Navarrete Valencia R, Martínez Tapia ME, Hernández Loya AJ, Villegas Sepulveda L. Hipotiroidismo subclínico en pacientes con síndrome metabólico en la consulta de medicina interna de un hospital general en la ciudad de Chihuahua. *Rev Esp Med Quir* 2014; 19:23-9.
- Benseñor I. Screening for thyroid disorders in asymptomatic adults from Brazilian populations. *Sao Paulo Med J* 2002; 120: 146-51.
- Péres DS, Dos Santos MA, Zanetti ML, Ferronato AA. Dificuldades dos pacientes diabéticos para o controle da doença: sentimentos e comportamentos. *Rev Latino Am Enfermagem* 2007; 15: 1105-12.
- Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1130-9.
- Diez JJ, Sánchez P, Iglesias P. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119: 201-7.
- Diez JJ, Iglesias P: Subclinical hyperthyroidism in patients with type 2 diabetes. *Endocrine* 2012; 42: 157-63.
- Chung JO, Cho DH, Chung DJ, Chung MY. Associations among body mass index, insulin resistance, and pancreatic beta-cell function in Korean patients with new-onset type 2 diabetes. *Korean J Intern Med* 2012; 27: 66-71.
- Witting V, Bergis D, Sadet D, Badenhop K. Thyroid disease in insulin-treated patients with type 2 diabetes: a retrospective study. *Thyroid Research* 2014; 7: 2.