

Anna Madej<sup>1</sup>, Konrad Walczak<sup>2</sup>, Irmina Korzeniewska-Dyl<sup>2</sup>, Elżbieta Czerniawska<sup>1</sup>, Dariusz Moczulski<sup>2</sup>, Agnieszka Szadkowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii I Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>2</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

# Częstość występowania przeciwciał przeciwtarczycowych i zaburzeń funkcji tarczycy u dorosłych chorych na cukrzycę typu 1

Prevalence of thyroid autoantibodies and thyroid dysfunction in adults with type 1 diabetes

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (AZT) jest jedną z chorób najczęściej współwystępujących z cukrzycą typu 1. U dorosłych pacjentów badania przesiewowe w kierunku AZT są wykonywane rzadko. Celem niniejszej pracy była ocena częstości występowania przeciwciał przeciwtarczycowych i zaburzeń funkcji tarczycy oraz ich związku ze stopniem wyrównania metabolicznego u dorosłych z cukrzycą typu 1.

**MATERIAŁ I METODY.** Badaniami objęto 149 pacjentów (62 kobiety, 87 mężczyzn) w wieku 18–40 lat chorujących na cukrzycę typu 1 2–28 lat. U badanych oznaczono miano przeciwciał przeciwtarczycowych: przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) i przeciw tyreoglobulinie (anty-TG), stężenia hormonów: ft3, ft4 i TSH oraz wartość HbA<sub>1c</sub>.

**WYNIKI.** Obecność przeciwciał anty-TPO odnotowano u 26,9% pacjentów, anty-TG zaś — u 23,5%.

Łącznie u 50 pacjentów (33,6%) zaobserwowano immunologiczne wykładniki AZT. Przeciwciała występowały istotnie częściej u kobiet (51,6 v. 20,7%;  $p = 0,004$ ).

Badani, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwtarczycowych, chorowali istotnie dłużej niż pozostali (15,3 v. 12,8 roku;  $p = 0,01$ ).

U 23 pacjentów obecność immunologicznych wykładników AZT stwierdzono po raz pierwszy. U 5 badanych z obecnością przeciwciał rozpoznano niedoczynność tarczycy. U 1 pacjenta bez immunologicznych wykładników AZT stwierdzono nadczynność tarczycy.

Nie stwierdzono istotnych różnic wartości HbA<sub>1c</sub> pomiędzy pacjentami z obecnością przeciwciał i bez nich (7,11 v. 7,41;  $p = 0,172$ ).

**WNIOSKI.** 1. U jednej trzeciej dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 stwierdza się obecność przeciwciał przeciwtarczycowych. 2. Występują one częściej u kobiet i ich obecność wiąże się z dłuższym czasem trwania cukrzycy. 3. U chorych na cukrzycę typu 1 wskazana jest ocena stężenia TSH, zaś w grupie kobiet w wieku prokreacyjnym również wykonanie badań immunologicznych w kierunku AZT. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 6: 223–228)

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 1, przeciwciała przeciwtarczycowe, wyrównanie metaboliczne, dorośli

Adres do korespondencji:

lek. Anna Madej

Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii I Katedry  
Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź

tel.: 42 617 77 50, faks: 42 617 77 98

e-mail: annagadzicka@wp.pl

Diabetologia Praktyczna 2011, tom 12, 6: 223–228

Copyright © 2011 Via Medica

Nadesłano: 09.12.2011 Przyjęto do druku: 30.12.2011

**ABSTRACT**

**BACKGROUND.** Autoimmune thyroiditis (AT) is one of the most frequent diseases coexisting with type 1 diabetes (T1DM). In adult patients screening for AT is taken rarely. The aim of this study was to estimate prevalence of thyroid autoantibodies and thyroid dysfunction and their association with metabolic control in adults with T1DM.

**MATERIAL AND METHODS.** 149 patients (62 women, 87 men) aged 18–40 years with T1DM since 2 to 28 years were evaluated. Antibodies to thyroperoxidase (a-TPO) and thyroglobulin (a-TG), TSH, fT3, fT4 and HbA1c levels were determined.

**RESULTS.** a-TPO was observed in 26.9% of patients, a-TG in 23.5%. In a total of 50 patients (33.6%) laboratory signs of AT were observed. Prevalence of autoantibodies was significantly higher in women (51.6 vs. 20.7%;  $p = 0.004$ ). Patients with thyroid autoantibodies suffered from T1DM significantly longer (15.3 vs. 12.8 years,  $p = 0.01$ ). In 23 patients laboratory signs of AT were observed for the first time. Hypothyroidism was diagnosed in 5 of patients with autoantibodies. Hyperthyroidism was diagnosed in one patient without laboratory signs of AT. Significant difference in HbA<sub>1c</sub> between patients with and without thyroid autoantibodies was not found (7.11 vs. 7.41;  $p = 0.172$ ).

**CONCLUSIONS.** 1. In one third of adult type 1 diabetic patients thyroid autoantibodies are present. 2. They occur more frequently in women and their presence is associated with longer duration of T1DM. 3. TSH screening should be performed in adult type 1 diabetic patients and in female patients in reproductive age also with thyroid autoantibodies concentrations. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 6: 223–228)

**Key words:** type 1 diabetes, thyroid autoantibodies, metabolic control, adults

**Wstęp**

Pacjenci ze schorzeniem o podłożu autoimmunologicznym charakteryzują się większym ryzykiem rozwoju kolejnego zaburzenia powstającego w tym mechanizmie. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (AZT) jest, razem z celiakią i chorobą Addisona, jedną z chorób najczęściej współwystępujących z cukrzycą typu 1.

Pierwsze opisy współistnienia cukrzycy typu 1 z AZT pochodzą z początku lat 60. XX wieku [1]. We wspólnej patogenezie pewną rolę mogą odgrywać

wspólne determinanty genetyczne (*HLA*, *CTLA4*, *PTPN22*) oraz czynniki środowiskowe [2, 3].

Autoimmunologiczny wykładnik zapalenia tarczycy, jakim jest obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych, występuje częściej u chorych na cukrzycę typu 1 niż w populacji ogólnej [4, 5]. Van den Driesschee i wsp. szacują częstość występowania przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie tarczycowej (anty-TPO) w populacji ogólnej u dzieci na 1–4%, u dorosłych na 2–10%, a u chorych na cukrzycę typu 1, odpowiednio, na 5–22% dzieci i 15–30% dorosłych [6].

Stosunkowo niewiele prac odnosi się do populacji młodych dorosłych. W publikacji Araujo i wsp. częstość występowania anty-TPO u chorych na cukrzycę typu 1 powyżej 15. roku życia wynosiła 27,2% [7].

Występowanie przeciwciał przeciw-tarczycowych nie świadczy o obecności aktywnego procesu zapalnego gruczołu. O rozpoznaniu AZT decyduje stwierdzenie zwiększonego stężenia anty-TPO lub przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG) u osoby z wolem lub niedoczynnością tarczycy. Przeciwciała anty-TG mają mniejszą swoistość w rozpoznawaniu choroby [8]. Obecnie coraz częściej rozpoznaje się AZT również u pacjentów bez obecności wola, przy stwierdzeniu wysokich wartości przeciwciał przeciw-tarczycowych i typowych cech w badaniu USG.

U 50% chorych na cukrzycę typu 1 z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciw-tarczycowych choroba tarczycy rozwinię się w ciągu 3–5 lat [9]. Wśród polskich dzieci chorych na cukrzycę typu 1 z obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych zaburzenia czynności tarczycy występują z częstością 10–15% [10].

U dzieci chorych na cukrzycę typu 1 raz na 1–2 lata, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) i *American Diabetes Association* (ADA) [11–13], przeprowadza się badania przesiewowe w celu wczesnego wykrycia AZT. U osób dorosłych takie badania są wykonywane rzadko.

Celem opisywanego badania była ocena częstości występowania przeciwciał przeciw-tarczycowych i zaburzeń funkcji tarczycy oraz ich związku ze stopniem wyrównania metabolicznego młodych dorosłych chorujących na cukrzycę typu 1.

**Materiał i metody**

Badaniami objęto 149 pacjentów (62 kobiety, 87 mężczyzn) w wieku 18–40 lat (śr.  $25,5 \pm 4,4$  roku) chorujących na cukrzycę typu 1 2–28 lat (śr.  $13,6 \pm 5,8$  roku). Badania wykonywano w ramach ruty-

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy

Parametr	Mediana (kwartyle)	Zakres
Wiek (lata)	24,8 (22,1–29,1)	18,8–39,6
Czas trwania cukrzycy (lata)	12,7 (10,0–17,6)	2,1–28,1
Wiek zachorowania (lata)	12,5 (8,8–15,8)	1,4–27,2
TSH [ $\mu\text{jm./ml}$ ]	1,7 (1,1–2,5)	0,005–97,2
fT3 [pmol/l]	5,3 (4,7–5,7)	3,4–15,6
fT4 [pmol/l]	15,8 (14,4–17,0)	6,4–44,7
anty-TPO [jm./ml]	12,8 (8,2–45,6)	0,0–939,8
anty-TG [jm./ml]	17,2 (10,0–90,5)	3,6–1725,0
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,1 (6,5–8,0)	4,9–14,0

nowej kontroli u chorych hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 2 im. WAM w Łodzi w latach 2008–2010.

U badanych oznaczono miano przeciwciał anty-TPO i anty-TG oraz stężenia hormonów tarczycy [wolnej trójiodotyroniny (fT3, *free triiodothyronine*) i wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxine*)] i hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*). Ocenie poddano również stopień wyrównania metabolicznego pacjentów na podstawie wartości HbA<sub>1c</sub>.

Oznaczenia stężeń hormonów i przeciwciał wykonano metodą elektrochemiluminescencji ECLIA (Roche Diagnostics, Mannheim, Niemcy). Wartości norm podane przez laboratorium potraktowano jako próg odcięcia. Ilościowe oznaczenie HbA<sub>1c</sub> wykonano przy użyciu metody immunoinhibicyjnej za pomocą analizatora OLYMPUS, stosując komercyjne testy (OLYMPUS, Center Valley, PA, USA).

Analizy statystycznej uzyskanych danych dokonano przy użyciu programu STATISTICA 9 StatSoft Polska, Kraków, Polska). Normalność rozkładu zmiennych ilościowych sprawdzono testem W Shapiro-Wilka. Porównania pomiędzy grupami przeprowadzono za pomocą testu *t*-Studenta. Porównując częstości występowania poszczególnych badanych parametrów w grupach, posłużono się testem *Chi*<sup>2</sup>.

Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

## Wyniki

W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę badanej grupy. Obecność przeciwciał anty-TPO odnotowano u 26,9% pacjentów (K v. M — 38,7 v. 18,4%;  $p = 0,006$ ), anty-TG zaś — u 23,5% (K v. M — 37,1 v. 13,8%;  $p < 0,001$ ). U 16,8% stwierdzono obecność jednego przeciwciała, u kolejnych 16,8% — obu przeciwciał. Łącznie u 50 pacjentów (33,6%) zaob-

serwowano obecność immunologicznych wykładników AZT.

Przeciwciała występowały istotnie częściej u kobiet (51,6 v. 20,7%;  $p < 0,001$ ), co zobrazowano na rycinach 1–3.

Badani, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciw tarczycy, chorowali istotnie dłużej niż pozostali pacjenci (15,3 v. 12,8 roku;  $p = 0,011$ ).

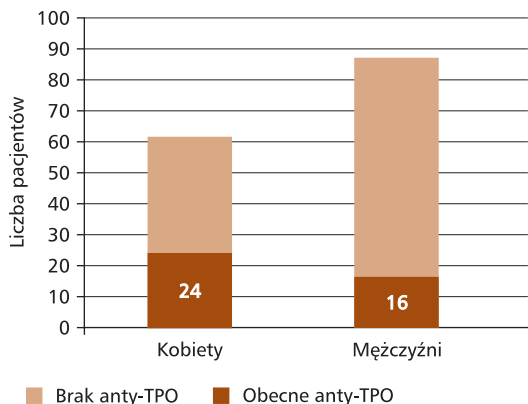
Dwudziestu siedmiu chorych z obecnością przeciwciał oraz pięciu bez przeciwciał miało dodatni wywiad w kierunku występowania AZT. U 23 pacjentów obecność immunologicznych wykładników AZT stwierdzono po raz pierwszy.

Spośród 50 badanych z obecnością przeciwciał, na podstawie badań laboratoryjnych, u 5 osób (10%) odnotowano niedoczynność tarczycy, a u kolejnych 6 (12%) niedoczynność subkliniczną. Wśród pacjentów z niedoczynnością tarczycy wartość TSH  $> 10$  ( $\mu\text{jm./ml}$ ) stwierdzono u 3 osób. U wszystkich chorych stężenia fT3 i fT4 pozostawały poniżej normy. U żadnego pacjenta nie występowały kliniczne objawy choroby. Dziewięć osób otrzymywało preparaty lewotyroksyny. U 1 pacjenta bez immunologicznych wykładników AZT stwierdzono nadczynność tarczycy z objawami klinicznymi choroby.

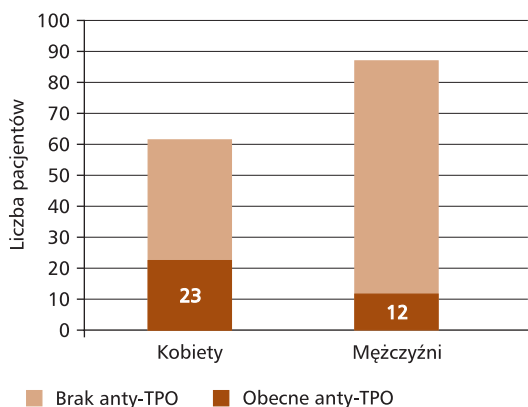
Nie stwierdzono istotnych różnic wartości HbA<sub>1c</sub> pomiędzy pacjentami z obecnością przeciwciał i bez nich (7,11 v. 7,41;  $p = 0,172$ ) (ryc. 4) oraz między pacjentami z zaburzeniami hormonalnymi tarczycy i bez zaburzeń ( $p = 0,971$ ).

## Dyskusja

Przedstawione wyniki badań pozwoliły na ocenę występowania wykładników autoimmunologicznego zapalenia tarczycy u dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 oraz ich wpływu na wyrównanie metaboliczne pacjentów. W danych literaturowych



Rycina 1. Obecność przeciwciał anti-TPO w zależności od płci

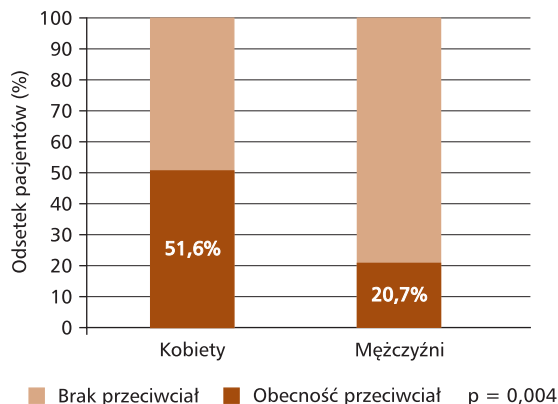


Rycina 2. Obecność przeciwciał anti-TG w zależności od płci

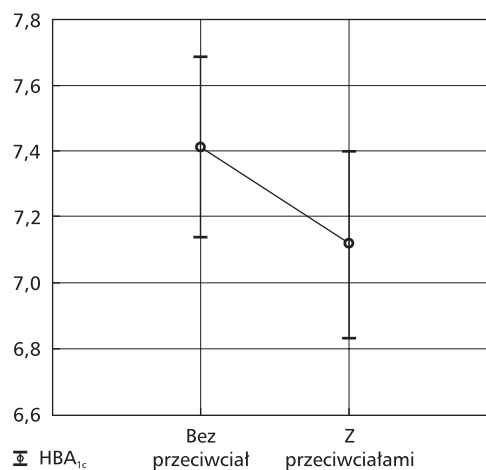
niewiele jest prac dotyczących AZT u dorosłych z cukrzycą typu 1. Większość piśmiennictwa odnosi się do populacji dzieci i młodzieży.

Według danych z piśmiennictwa częstość występowania przeciwciał przeciwtarczycowych u dzieci chorych na cukrzycę typu 1 wynosi 3–50% [14, 15]. Częstość ta wśród polskich dzieci z cukrzycą typu 1 jest oceniana na 14–40% [16, 17]. Szypowska i wsp. wykazali obecność podwyższonego stężenia przeciwciał przeciwtarczycowych u 21,7% dzieci w chwili rozpoznania cukrzycy [18]. Prezentowana przez autorów niniejszej pracy częstość występowania przeciwciał anti-TPO u chorych na cukrzycę typu 1 jest zbieżna z danymi z prac van den Driesschee i wsp. u chorych dorosłych [6] oraz Araujo i wsp. dotyczących pacjentów > 15. roku życia [7]. W przytoczonych powyżej badaniach ocenie została poddana jedynie obecność przeciwciał anti-TPO.

Według obserwacji autorów niniejszej pracy obecność podwyższonego miana jednego lub obu wymienionych przeciwciał występowała u 1/3 do-



Rycina 3. Obecność przeciwciał przeciwtarczycowych w zależności od płci



Rycina 4. Wartość HbA<sub>1c</sub> u pacjentów bez przeciwciał przeciwtarczycowych i z przeciwciałami, ( $p = 0,172$ )

rosłych chorych na cukrzycę typu 1. Mimo mniejszej swoistości przeciwciał anti-TG w diagnozowaniu AZT, autorzy sądzą, że zasługują one na uwagę, ponieważ często w początkowej fazie choroby ich stężenie jest bardzo wysokie, co obserwuje się w praktyce klinicznej. Wydaje się to ważne w kontekście obserwacji, że prawie u połowy badanych pacjentów obecność immunologicznych wykładników AZT stwierdzono po raz pierwszy. Proponowana przez autorów niniejszej pracy analiza stężeń zarówno bardziej swoistych i długo utrzymujących się przeciwciał anti-TPO, jak i anti-TG powinna pozwolić na lepsze odzwierciedlenie postępu procesu autoimmunologicznego zapalenia tarczycy.

Dane z piśmiennictwa wskazują na najczęstszą obecność przeciwciał przeciwtarczycowych wśród młodych chorych na cukrzycę typu 1 w grupie między 15. a 20. rokiem życia, z przewagą dziewcząt. Wzrost tej częstości następuje wraz z wiekiem i cza-

sem trwania cukrzycy [19, 20]. W badaniu autorów również zaobserwowano znaczącą przewagę obecności obu przeciwciał u płci żeńskiej. Zgodnie ze spostrzeżeniami innych badaczy, pacjenci badani przez autorów prezentowanej pracy, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwwartycowych, chorowali na cukrzycę istotnie dłużej niż pozostali.

Odnotowanie w niniejszej pracy niedoczynności tarczycy u 10% badanych z obecnością przeciwciał przeciwwartycowych pozostaje w zgodzie z polskimi obserwacjami z piśmiennictwa, odnoszącymi się jednak do populacji wieku rozwojowego [10].

Pewnym ograniczeniem przedstawianej pracy jest uwzględnienie w diagnostyce badanych pacjentów jedynie laboratoryjnych wykładników procesu autoimmunologicznego zapalenia tarczycy oraz badań hormonalnych, bez diagnostyki ultrasonograficznej. Nie pozwala to na wykrycie wczesnych zmian charakterystycznych dla AZT w badaniu USG, które często poprzedzają wystąpienie zaburzeń hormonalnych. Analiza ta miała jednak na celu wstępną ocenę problemu AZT u młodych dorosłych z cukrzycą typu 1 i wykonano badania przesiewowe zgodnie z wytycznymi PTD i ISPAD dla dzieci chorych na cukrzycę typu 1. Obecnie rozszerzono diagnostykę o badanie USG gruczołu tarczowego.

Jednym z najistotniejszych celów i zarazem wskaźnikiem efektywności leczenia chorych na cukrzycę jest osiągnięcie jak najlepszego wyrównania metabolicznego cukrzycy, ocenianego na podstawie odsetka HbA<sub>1c</sub>. Już wytyczne ISPAD z 2000 roku sugerowały wpływ niedoczynności tarczycy na kontrolę metaboliczną pacjentów [21]. Pierwsze badanie oceniające wpływ subklinicznej niedoczynności tarczycy u pacjentów z cukrzycą i obecnością przeciwciał przeciwwartycowych na ich wyrównanie metaboliczne przeprowadzili Mohn i wsp. [22]. Była to praca retrospektywna typu *case control*. Nie zaobserwowano w niej różnic w odsetku HbA<sub>1c</sub> i zapotrzebowaniu na insulinę u dzieci chorych na cukrzycę typu 1 z nierozpoznaną subkliniczną niedoczynnością tarczycy a pozostałymi pacjentami. Natomiast pacjentów tych charakteryzowało istotnie wyższe ryzyko wystąpienia objawowych hipoglikemii przez 12 miesięcy poprzedzających diagnozę zaburzeń funkcji tarczycy. Zależności tej nie zaobserwowano u tych samych pacjentów w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii substytucyjnej hormonami tarczycy. Opisywane w piśmiennictwie u pacjentów z niedoczynnością tarczycy spadek zapotrzebowania na insulinę oraz brak sygnalizowania niedocukrzeń stwarzają zagrożenie neuroglikopenią.

W niniejszej pracy autorzy nie zaobserwowali istotnych różnic w wyrównaniu metabolicznym cukrzycy pomiędzy pacjentami z obecnością przeciwciał przeciwwartycowych i bez nich oraz między osobami z zaburzeniami hormonalnymi tarczycy i bez zaburzeń. Wskazane jest jednak podkreślenie, że u żadnego z badanych nie występowały jawne klinicznie objawy choroby. Ze względu na małą liczebność grupy pacjentów z zaburzeniami funkcji tarczycy trudno jest wnioskować o ich związku ze stopniem wyrównania metabolicznego u młodych dorosłych chorujących na cukrzycę typu 1.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że celowe jest stosowanie także u dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 zalecanych przez towarzystwa diabetologiczne badań przesiewowych w kierunku autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Wskazuje na to odnotowany w prezentowanej pracy znaczny odsetek badanych, u których obecność immunologicznych wykładników AZT stwierdzono po raz pierwszy. Należy zwrócić uwagę także na fakt, że badane przez autorów kobiety były w wieku prokreacyjnym, a w ich przypadku stwierdzenie nawet subklinicznej niedoczynności tarczycy jest wskazaniem do terapii substytucyjnej. Interesujące są dane z piśmiennictwa wskazujące na szczególną predyspozycję do rozwoju AZT u chorych na cukrzycę typu 1 z wysokim mianem przeciwciał anty-GAD. Może to sugerować szczególną potrzebę regularnych badań przesiewowych w kierunku zaburzeń funkcji tarczycy w tej grupie chorych [23, 24].

## Wnioski

1. U 1/3 dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 stwierdza się obecność przeciwciał przeciwwartycowych.
2. Występują one częściej u kobiet i ich obecność wiąże się z dłuższym czasem trwania cukrzycy.
3. U chorych na cukrzycę typu 1 wskazana jest ocena stężenia TSH, zaś w grupie kobiet w wieku prokreacyjnym — również wykonanie badań immunologicznych w kierunku AZT.

## Informacje dodatkowe

Część pracy została przedstawiona w formie plakatu podczas XIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w Krakowie (19–21.05.2011 r.).

## PIŚMIENNICTWO

1. Landing B.H., Pettit M.D., Wiens R.L., Knowles H., Guest G.M. Antithyroid antibody and chronic thyroiditis in diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1963; 23: 119–120.



2. Velaga M.R., Wilson V., Jennings C.E. i wsp. The codon 620 tryptophan allele of the lymphoid tyrosine phosphatase (LYP) gene is a major determinant of Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 5862–5865.
3. Vaidya B., Pearce S. The emerging role of the CTLA-4 gene in autoimmune endocrinopathies. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 150: 619–626.
4. Lindberg B., Ericsson U.B., Ljung R., Ivarsson S.A. High prevalence of thyroid autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children. *J. Lab. Clin. Med.* 1997; 130: 585–589.
5. Fernández-Castañer M., Molina A., López-Jiménez L., Gómez J.M., Soler J. Clinical presentation and early course of type 1 diabetes in patients with and without thyroid autoimmunity. *Diabetes Care* 1999; 22: 377–381.
6. Van den Driessche A., Eenkhoorn V., Van Gaal L., De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth. J. Med.* 2009; 67: 376–387.
7. Araujo J., Brandão L.A., Guimarães R.L. i wsp. Prevalence of autoimmune thyroid disease and thyroid dysfunction in young Brazilian patients with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes.* 2008; 9 (4 cz. 1): 272–276.
8. Lewiński A. Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto). W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2010; 1130.
9. Kordonouri O., Deiss D., Danne T., Dorow A., Bassir C., Grüters-Kieslich 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.
10. Kalicka-Kasperczyk A., Działkowiak H., Bartnik-Mikuta A. i wsp. Thyroid peroxidase antibodies and thyroid diseases in children and adolescents with newly diagnosed type I diabetes. *Przegl. Lek.* 2002; 59: 509–513.
11. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabet. Dośw. Klin.* 2011; 11 (supl. A): A41.
12. Kordonouri O., Maguire A.M., Knip M. i wsp. Other complications and associated conditions with diabetes in children and adolescents. W: *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Pediatr. Diabetes.* 2009; 10 (supl. 12): 204–210.
13. Silverstein J., Klingensmith G., Copeland K. i wsp. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. W: *A statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care* 2005; 28: 186–212.
14. Radetti G., Paganini C., Gentili L. i wsp. Frequency of Hashimoto's thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 1995; 32: 121–124.
15. Burek C.L., Rose N.R., Guire K.E., Hoffman W.H. Thyroid autoantibodies in black and in white children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and their first degree relatives. *Autoimmunity* 1990; 7: 157–167.
16. Czerniawska E., Szalecki M., Piatkowska E., Młynarski W., Bodański J., Lewiński A. Prevalence of thyroid antibodies (TPO and ATG) at the onset of type 1 diabetes mellitus in children treated in two diabetes centres in Łódź and Kielce. *Med. Wieku Rozwoj.* 2003; 7: 223–228.
17. Korpala-Szczyrska M., Dorant B., Birkholz D., Kamińska H., Myśliwiec M. Thyroid autoantibodies in children with recently diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2002; 8: 73–76.
18. Szypowska A., Ramotowska A., Lipka M., Prochner-Czaplińska M., Trippenbach-Dulska H. The prevalence of autoimmune thyroid disease and celiac disease in children and adolescents with newly recognized type 1 diabetes mellitus — individual result. *Przegl. Pediatr.* 2010; 40: 142–146.
19. Hansen D., Bennedbaek F.N., Høier-Madsen M., Hegedüs L., Jacobsen B.B. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 148: 245–251.
20. Kordonouri O., Klinghammer A., Lang E.B., Grüters-Kieslich A., Grabert M., Holl R.W. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002; 25: 1346–1350.
21. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. *ISPAD 2000. Hypothyroidism. W: Swift PGF (red.). Consensus Guidelines 2000. Zeist: Medical Forum International.* 2000; 103.
22. 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.* 2002; 19: 70–73.
23. Kordonouri O., Charpentier N., Hartmann R. GADA positivity at onset of type 1 diabetes is a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis. *Pediatr. Diabetes.* 2011; 12: 31–33.
24. Bárová H., Perusicová J., Hill M., Sterzl I., Vondra K., Masek Z. Anti-GAD-positive patients with type 1 diabetes mellitus have higher prevalence of autoimmune thyroiditis than anti-GAD-negative patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Physiol. Res.* 2004; 53: 279–286.