

Monika Goworek¹, Anna Madej², Szymon Suwała², Agnieszka Szadkowska²

¹Klinika Chirurgii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 im. Marii Konopnickiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 im. Marii Konopnickiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Występowanie chorób autoimmunologicznych u osób z cukrzycą typu 1 oraz u ich krewnych

The prevalence of autoimmune diseases in patients with type 1 diabetes and in their relatives

STRESZCZENIE

Wstęp. Cukrzyca typu 1 to choroba o podłożu autoimmunologicznym, która może występować samodzielnie bądź może być skojarzona z innymi chorobami autoimmunizacyjnymi. Celem badania była ocena częstości występowania chorób autoimmunologicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz u ich krewnych.

Materiał i metody. W badaniu wzięło udział 219 pacjentów (85 kobiet i 134 mężczyzn) chorych na cukrzycę typu 1 i będących pod stałą opieką Poradni Diabetologicznej. Przeprowadzono badanie ankietowe dotyczące występowania chorób autoimmunologicznych u pacjenta i jego krewnych oraz poddano starannej analizie dokumentację medyczną poradni. Projekt badania zaakceptowała Komisja Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Wyniki. W przeprowadzonych badaniach najczęstszą chorobą autoimmunologiczną rozpoznawaną u pacjentów z cukrzycą typu 1 była choroba Hashimoto (odnotowano ją u 17,35% badanych). Kolejne co do częstości występowania choroby autoimmunologiczne odnotowane w badanej populacji to bielactwo, celiakia,

reumatoidalne zapalenie stawów i tętnienie plackowate. W przypadku 32 pacjentów (14,61%) obserwowano występowanie cukrzycy typu 1 u krewnych, poza cukrzycą zaś najczęściej występującą wśród nich chorobą autoimmunologiczną było reumatoidalne zapalenie stawów. **Wnioski.** Cukrzyca typu 1 stanowi niewątpliwą czynnik ryzyka wystąpienia dodatkowej choroby o podłożu autoimmunologicznym — najczęstszą chorobą stwierdzoną w badanej populacji była choroba Hashimoto, dlatego u wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 powinno się wykonywać badania przesiewowe w kierunku autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. (Diabet. Klin. 2013; 2, 1: 9–13)

Słowa kluczowe: cukrzyca, choroby autoimmunizacyjne, choroba Hashimoto

ABSTRACT

Introduction. Type 1 diabetes is an autoimmune disease, which can affect a patient either alone or in conjunction with other diseases of the autoimmune background. The aim of the study is assessment of the incidence of the other autoimmune diseases in type 1 diabetes patients and in their relatives.

Material and methods. The study was performed in 219 type 1 diabetic subjects (85 female and 134 male). A comorbidity of the other autoimmune diseases in subjects and their relatives were studied using a specific questionnaire and patient's medical records. The project of the study was approved by the Commission of Bioethics, Medical University of Lodz.

Adres do korespondencji:

Szymon Suwała

Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii,
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 im. Marii Konopnickiej
Uniwersytetu Medycznego

ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź

Tel.: 501 631 082

e-mail: szymonsu88@gmail.com

Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, 1, 9–13

Copyright © 2013 Via Medica

Nadesłano: 07.02.2013

Przyjęto do druku: 10.03.2013

Results. Hashimoto's thyroiditis was the most frequent autoimmune comorbidity in the examined subjects (17.35%). The less frequent autoimmune diseases coexisting with type 1 diabetes were: vitiligo, celiac disease, rheumatoid arthritis and alopecia areata. In 32 subjects (14.61%) family history of type 1 diabetes was also reported. Besides diabetes among first degree relatives rheumatoid arthritis was the most frequent autoimmune disease.

Conclusions. Type 1 diabetes is a risk factor for the other autoimmune diseases and Hashimoto's thyroiditis is the most common comorbidity, thus screening for autoimmune thyroiditis should be performed in patients with type 1 diabetes. (Diabet. Klin. 2013; 2, 1: 9–13)

Key words: diabetes mellitus, autoimmune diseases, Hashimoto disease

Wstęp

Choroby autoimmunologiczne zawsze stanowiły poważne wyzwanie dla współczesnej medycyny, zwłaszcza ze względu na wzrastającą zapadalność na nie i ich przewlekły charakter [1]. Choroby autoimmunologiczne mogą obejmować praktycznie wszystkie narządy, choć zauważa się szczególny tropizm do układu endokrynnego i tkanki łącznej, na przykład autoimmunologiczne choroby tarczycy, autoimmunologiczne zespoły wielogruzołowe, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina, układowe zapalenie naczyń, celiakia i wiele innych [2–4]. Cukrzyca typu 1 to również choroba o podłożu autoimmunologicznym, która może występować samodzielnie bądź może być skojarzona z innymi chorobami autoimmunizacyjnymi.

Celem pracy jest analiza częstości występowania chorób autoimmunologicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz analiza częstości występowania chorób autoimmunologicznych u krewnych tychże pacjentów. Zakłada się, że wnioski wyniesione z tego badania zwrócą uwagę na istotę problemu, jakim jest współwystępowanie z cukrzycą chorób z obszaru autoagresji.

Materiał i metody

Badaniami objęto pacjentów chorych na cukrzycę typu 1, pozostających pod opieką poradni diabetologicznej NZOZ MAGMED w Łodzi. Kryteriami włączenia do badania były: wiek powyżej 18 lat, czas trwania cukrzycy co najmniej rok oraz zgoda na udział w badaniu. Z badania wykluczono pacjentów, u których stwierdzono występowanie chorób uwarunkowanych genetycznie. W przypadku występowania w rodzinie kilku przypadków cukrzycy analizie poddano jednego probanta.

W badaniu uczestniczyło 219 pacjentów (85 kobiet i 134 mężczyzn). Wiek pacjentów wynosił 18–53 lat (śr. \pm SD 26,2 \pm 6,4 lat), czas trwania cukrzycy wynosił od 1–35 lat (śr. \pm SD 13,9 \pm 6,6 lat), pacjenci byli leczeni metodą intensywnej insulinoterapii.

Dane dotyczące pacjenta uzyskano na podstawie analizy dokumentacji medycznej (karta poradniana, karty informacyjne leczenia szpitalnego), przeprowadzono ponadto badanie ankietowe dotyczące występowania chorób autoimmunologicznych u pacjenta i jego krewnych (skrócony schemat pytań zawartych w kwestionariuszu ankietowym przedstawiono w tab. 1).

Analiza poradnianej dokumentacji medycznej posłużyła do gromadzenia informacji dotyczących współwystępowania chorób autoimmunologicznych oraz wyników badań. Zebrane dane poddano analizie statystycznej przy użyciu programu STATISTICA 10 (Stat-Soft Polska, Kraków, Polska). Porównując częstości występowania poszczególnych badanych parametrów w grupach, posłużono się testem χ^2 .

Na analizę dokumentacji medycznej oraz przeprowadzenie ankiet wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 uzyskano zgodę Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Wyniki

Częstość występowania chorób autoimmunologicznych u pacjentów chorych na cukrzycę typu 1

Spośród 219 pacjentów u 59 osób (26,9%) występowała co najmniej jedna dodatkowa choroba autoimmunologiczna. U 38 pacjentów (17,35%) odnotowano występowanie choroby Hashimoto, przy czym występowała ona istotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn (34,12% v. 6,7%, $p < 0,001$). Częstość występowania kolejnych analizowanych chorób (o ile występowały w badanej populacji) przedstawiono w tabeli 2.

U jednej pacjentki (0,46%) odnotowano koincydencję choroby Hashimoto, celiakii i reumatoidalnego zapalenia stawów.

Częstość występowania chorób autoimmunologicznych u krewnych pacjentów chorych na cukrzycę typu 1

U 32 badanych pacjentów (14,61%) u krewnych występuje cukrzyca typu 1. U 26 pacjentów (11,9%) stan ten dotyczył krewnych I stopnia, podczas gdy u 6 pacjentów (2,7%) — krewnych II stopnia. U 6 pacjentów (2,7%) co najmniej dwoje krewnych choruje na cukrzycę typu 1. Nie odnotowano różnic pomiędzy kobietami a mężczyznami w częstości występowania cukrzycy typu 1 wśród krewnych pacjentów (14,5% v. 14,9%, $p = 0,935$).

Tabela 1. Schemat pytań zawartych w kwestionariuszu ankietowym, skierowanym do pacjentów poradni diabetologicznej NZOZ MAGMED w Łodzi. Ankieta dotyczyła potomstwa, rodziców i ich rodzeństwa, dziadków, rodzeństwa i ich potomstwa

1. Nazwisko i imię pacjenta
2. Krewni
3. Czy korzysta Pan(-i) z porad lekarzy-specjalistów? Jeśli tak, to z porad którego lekarza Pan(-i) korzysta i dlaczego? Czy pozostaje Pan(-i) pod opieką: kardiologa, nefrologa, okulisty, neurologa, reumatologa, endokrynologa, dermatologa i innego lekarza (jakiego)?
4. Czy stosuje Pan(-i) lub ktoś z rodziny dietę bezglutenową? Jeśli tak, to jaki członek rodziny i jak długo?
5. Czy od czasu trwania cukrzycy zaobserwował(-a) Pan(-i) pojawienie się lub nasilenie któregoś z objawów: powiększenie tarczycy (tzw. wole), drżenie kończyn, pobudzenie ruchowe, utrata masy ciała, światłowstręt, bóle brzucha, wzdęcia, biegunki, próchnica zębów, wzmożona potliwość, drażliwość, osłabiona siła mięśniowa, zaburzenia rytmu serca, obrzęk stawów, obniżenie głosu, sucha, zimna i blada skóra, osłabienie sprawności fizycznej, zaburzenie czynności przewodu pokarmowego, częste zaparcia, łatwe marznięcie, osłabienie, rozdrażnienie, przygnębienie, uczucie piasku pod powiekami, suchość błony śluzowej jamy ustnej, problemy z odczuwaniem smaku?
6. Czy oprócz cukrzycy typu 1 choruje Pan(-i) na inne choroby? Jeśli tak, proszę podać wiek zachorowania. Czy ktoś z rodziny choruje na choroby przewlekłe, jeśli tak, to kto i na jakie choroby: choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa, inna choroba tarczycy (jaka?), choroba Addisona, nadciśnienie tętnicze, celiakia, bielactwo, łuszczyca, toczeń, łysienie plackowate, zespół Sjögrena, twardzina, zapalenie nerek, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, stwardnienie rozsiane, inne choroby?
7. Czy ktoś z Państwa krewnych pozostaje pod stałą opieką poradni specjalistycznej? Jeżeli tak, to kto i w jakiej poradni się leczy?

Tabela 2. Częstość występowania chorób autoimmunologicznych u pacjentów chorych na cukrzycę typu 1

Choroba	Liczba pacjentów (n)	Odsetek pacjentów (%)
Bielactwo	6	2,74
Celiakia	5	2,28
Reumatoidalne zapalenie stawów	5	2,28
Łysienie plackowate	4	1,83
Zespół Sjögrena	1	0,46
Wrzodziejące zapalenie jelit	1	0,46
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	1	0,46

W przypadku 35 badanych pacjentów (16%) u krewnych występuje inna choroba autoimmunologiczna niż cukrzyca. Drugą z kolei najczęściej występującą chorobą autoimmunologiczną u krewnych pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 jest reumatoidalne zapalenie stawów, które występowało u 9 osób (4,1%). Wśród krewnych pacjentów poradni diabetologicznej występowały również inne choroby autoimmunologiczne. Kolejno, według częstości występowania były to: łysienie plackowate, łuszczyca, bielactwo, choroba Hashimoto, celiakia, stwardnienie rozsiane, wrzodzie-

Tabela 3. Częstość występowania chorób autoimmunologicznych u krewnych pacjentów chorych na cukrzycę typu 1

Choroba	Liczba pacjentów (n)	Odsetek pacjentów (%)
Reumatoidalne zapalenie stawów	9	4,1
Łysienie plackowate	7	3,2
Łuszczyca	6	2,73
Bielactwo	5	2,28
Choroba Hashimoto	2	0,91
Celiakia	2	0,91
Stwardnienie rozsiane	2	0,91
Wrzodziejące zapalenie jelit	1	0,46
Toczeń układowy	1	0,46

jące zapalenie jelit i toczeń układowy — częstość ich występowania przedstawiono w tabeli 3.

Dyskusja

Analiza częstości występowania chorób autoimmunologicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1

Cukrzyca typu 1 jest jedną z najczęściej występujących chorób autoimmunologicznych. Badania epidemiologiczne wskazują na współistnienie różnych chorób o podłożu autoimmunologicznym, przy

czym (według wielu autorów) autoimmunologiczne zapalenie tarczycy jest jedną z chorób najczęściej współwystępujących z cukrzycą typu 1 [5–7]. Pierwsze opisy współistnienia cukrzycy z chorobą Hashimoto pochodzą z lat sześćdziesiątych XX wieku [8]. Uważa się, że we wspólnej patogenezie pewną rolę mogą odgrywać wspólne determinanty genetyczne (HLA, polimorfizmy genów MIC-A, CTLA4, PTPN22/LYP, nieprawidłowa inaktywacja chromosomu X) oraz czynniki środowiskowe [9–11].

Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono również, że u badanych z cukrzycą typu 1 najczęściej współwystępuje choroba Hashimoto — odnotowano ją u 17,35% badanych i 5-krotnie częściej dotyczyła kobiet niż mężczyzn.

Przeciwciała przeciwtruczycowe stanowią autoimmunologiczny wykładnik zapalenia tarczycy i częściej występują u chorych na cukrzycę typu 1 niż w populacji ogólnej. Potwierdzają to między innymi badania zespołów Madej i wsp. [5] oraz Korpala-Szczyrska i wsp. [12]. Częstość występowania przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie tarczycowej (anty-TPO) Van der Driessche i wsp. [13] szacują w populacji ogólnej u dzieci na 1–4%, u dorosłych na 2–10%, u chorych na cukrzycę typu 1 zaś na 5–22% u dzieci i 15–30% u dorosłych. Araujo i wsp. [14] u chorych na cukrzycę typu 1 powyżej 15. roku życia częstość występowania przeciwciał anty-TPO oceniają na 27,2%. Kordonourii i wsp. [15] po ocenie 17 749 dzieci w wieku 0,1–20 lat stwierdzili obecność dodatknych przeciwciał przeciwtruczycowych częściej występujących u płci żeńskiej niż męskiej, podobnie jak w badaniach Madej i wsp. [5, 6] oraz w badaniach własnych. Z kolei Korpala-Szczyrska i wsp. [12] obecność przeciwciał przeciwtruczycowych stwierdzili w badaniach u 38 ze 119 dzieci z niedawno rozpoznaną cukrzycą typu 1 (32%) przy tej samej częstości jej występowania u obu płci.

W badanej populacji kolejnymi co do częstości występowania chorobami z rodzaju chorób autoimmunologicznych były: bielactwo, celiakia, reumatoidalne zapalenie stawów i łysienie plackowate. Inne choroby, takie jak zespół Sjögrena, wrzodziejące zapalenie jelit czy autoimmunologiczne zapalenie wątroby, występowały u pojedynczych osób.

W badaniach węgierskich [16] przeprowadzonych metodą ankietową wśród chorych z cukrzycą typu 1 trwającą minimum 20 lat u 6,2% pacjentów odnotowano celiakię, u 7,6% zaś autoimmunologiczne zapalenie tarczycy. Noczyńska i Zubkiewicz-Kucharska [17] na podstawie analizy dokumentacji medycznej 386 dzieci w wieku 1–16 lat chorych na cukrzycę typu 1 stwierdziły u 47 dzieci (12,1%) występowanie chorób autoimmunologicznych, w tym choroby tarczycy (u 22 dzieci

— 5,69%), celiakię (u 15 dzieci — 3,88%) oraz inne, takie jak bielactwo, małopłytkowość, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, łysienie plackowate (u 17 dzieci — 4,4%).

U osób ze schorzeniem o podłożu autoimmunologicznym występuje większe ryzyko rozwoju kolejnego zaburzenia, które powstaje w tym mechanizmie [5]. W przeprowadzonym badaniu u ponad co czwartej osoby chorej na cukrzycę typu 1 odnotowano występowanie dodatkowej choroby z zakresu chorób autoimmunologicznych. Wynik ten, podobnie jak wyniki innych badań, jest dowodem na to, że osoba z cukrzycą typu 1 jest obciążona znacznym ryzykiem wystąpienia innych chorób o etiologii autoimmunologicznej.

W badaniu stwierdzono, że koegzystencja więcej niż dwóch chorób autoimmunologicznych występowała u jednej osoby, u której odnotowano chorobę Hashimoto, celiakię i reumatoidalne zapalenie stawów. W populacyjnych badaniach Sardu i wsp. [18] przeprowadzonych we Włoszech na 25 885 osobach w wieku 15–89 lat jedną chorobą autoimmunologiczną dotkniętych było 1243 osób (4,80%), natomiast więcej niż jedną — 57 osób (0,22%).

Analiza częstości występowania chorób autoimmunologicznych u krewnych pacjentów chorych na cukrzycę typu 1

W przeprowadzonych badaniach u 32 badanych pacjentów (14,61%) odnotowano występowanie cukrzycy typu 1 u krewnych I lub II stopnia, przy czym nie stwierdzono różnic w częstości występowania cukrzycy w zależności od płci. Wykazano ponadto, że oprócz cukrzycy, najczęściej występującą chorobą u krewnych pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 jest reumatoidalne zapalenie stawów, choć odnotowano również krewnych z łysieniem plackowatym, łuszczycą, bielactwem, chorobą Hashimoto i celiakią.

Badania ankietowe Beń-Skowronek i wsp. [19] przeprowadzone wśród 90 rodziców dzieci chorych na cukrzycę typu 1 ujawniły, że na cukrzycę typu 1 choruje 16,7% krewnych dzieci. Odnotowano także występowanie innych chorób autoimmunologicznych — zapalenia tarczycy typu Hashimoto u 4,4% oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u 2,2% krewnych dzieci.

Przy przedstawianiu analizy częstości występowania chorób autoimmunologicznych u krewnych pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 należy wspomnieć o istotnym ograniczeniu tej części badania. Dane na temat chorób krewnych zbierane były przy użyciu subiektywnego kwestionariusza ankietowego, nie zaś obiektywnej dokumentacji medycznej tychże krewnych — mogło to w pewien sposób wpłynąć na dokładność wyników.

Wnioski

Cukrzyca typu 1 stanowi niewątpliwy czynnik ryzyka wystąpienia dodatkowej choroby o podłożu autoimmunologicznym. Najczęstszą dodatkową chorobą stwierdzaną w badanej populacji była choroba Hashimoto, dlatego u wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 powinno się wykonywać badania przesiewowe w kierunku autoimmunologicznego zapalenia tarczycy.

Należy pamiętać także o tym, że u ponad 14% pacjentów z cukrzycą typu 1 co najmniej jeden z krewnych I lub II stopnia również choruje na cukrzycę typu 1. Krewni kolejnych 16% pacjentów chorują na inne choroby autoimmunologiczne, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów, łysienie plackowate, łuszczyca, bielactwo i inne. Istotne jest zatem holistyczne podejście lekarza nie tylko do samego pacjenta, ale także całej jego rodziny.

Podziękowania

W przedstawionej pracy opisano wyniki zawarte w pracy magisterskiej mgr Moniki Goworek *Występowanie chorób autoimmunologicznych u osób z cukrzycą typu 1 oraz u ich krewnych*. Promotorem pracy była dr hab. n. med. Agnieszka Szadkowska.

Szymon Suwała, student VI roku na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, jest stypendystą programu TEAM organizowanego przez Fundację na Rzecz Nauki Polskie i finansowanego ze środków Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka, działanie 1.2 „Wzmocnienie Potencjału Kadrowego Nauki”.

Oświadczenie

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Szalecki M. Współistnienie cukrzycy i innych chorób autoimmunologicznych. *Przegląd Pediatryczny* 2009; 39: 260–265.
2. Anderson M.S. Autoimmune endocrine diseases. *Autoimmunity* 2001; 45: 760.
3. Förster G., Krummenauer F., Kühn I., Beyer J., Kahaly G. Polyglandular autoimmune syndrome type II: epidemiology and forms of manifestation. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1999; 124: 1476–1481.

4. Ikegami H. Animal models of autoimmune polyglandular syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2002; 31: 431–439.
5. Madej A., Walczak K., Korzeniewska-Dyl I. i wsp. Częstość występowania przeciwciał przeciwtrzcycowych i zaburzeń funkcji tarczycy u dorosłych chorych na cukrzycę typu 1. *Diabetologia Kliniczna* 2011; 12: 223–228.
6. Szypowska A., Ramotowska A., Lipka M. i wsp. Częstość występowania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy i celiakii u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 w oparciu o badania własne. *Przegląd Pediatryczny* 2010; 40: 142–145.
7. Noczyńska A., Wąsikowa R. Cukrzyca typu 1 i towarzyszące choroby autoimmunologiczne u dzieci i młodzieży. *Endokrynologia Polska* 2005; 1: 93.
8. Landing B.H., Pettit M.D., Wiens R.L. i wsp. Antithyroid antibody and chronic thyroiditis in diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1963; 23: 119–120.
9. 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.
10. Vaidya B., Pearce S. The emerging role of the CTLA-4 gene in autoimmune endocrinopathies. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 150: 619–626.
11. Brix T.H., Knudsen G.P., Kristiansen M. i wsp. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 5949–5953.
12. Korpala-Szczyrska M., Dorant B., Birkholz D. i wsp. Przeciwciała przeciwtrzcycowe u dzieci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2002; 8: 73–75.
13. Van der Driessche A., Eenkkhoorn V., Van Gaal L. i wsp. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth. J. Med.* 2009; 67: 376–387.
14. Araujo J., Brandao L.A., Guimaraes R.L. i wsp. Prevalence of autoimmune thyroid disease and thyroid dysfunction in young Brazilian patients with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* 2008; 9: 272–276.
15. Kordonouri O., Klinghammer A., Lang E.B. i wsp. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002; 25: 1346–1350.
16. Nagy K.H., Rózsai B., Kürti K. i wsp. Autoimmune comorbidity and microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes after 20 years of diabetes duration: a questionnaire study. *Orv. Hetil.* 2012; 153: 222–226.
17. Noczyńska A., Zubkiewicz-Kucharska A. Choroby autoimmunologiczne u dzieci z cukrzycą typu 1 z Dolnego Śląska. *Medycyna Metaboliczna* 2010; 4: 15–19.
- 18.ardu C., Cocco E., Mereu A. i wsp. Population Based Study of 12 Autoimmune Diseases in Sardinia, Italy: Prevalence and Comorbidity. *Plos One* 2012; 7: 1–5.
19. Beń-Skowronek I., Wójtowicz M., Mardanowicz K. i wsp. Choroby z autoimmunizacji u krewnych dzieci chorych na cukrzycę typu 1. *Endokrynologia Polska* 2005; 1: 99–100.