

İnsüline Bağımlı Diabetes Mellituslu Çocuklarda Anti-Tiroid Antikorları

Fulya G DEMİRÇEKEN*, H Tahsin TEZİÇ", Şükrü HATUN'

* Uz.Dr., Şentepe 7 No'lu AÇS/AP Merkezi,

** Prof.Do.Dr. Sami Ulus Çocuk ve Hastalıkları Merkezi,

*** Doç Dr., Dr. Sami Ulus Çocuk ve Hastalıkları Merkezi, ANKARA

ÖZET

İnsüline bağımlı diabetes mellitus heterojen bir hastalık olup, sıklıkla organ-spesifik otoimmün hastalıklarla birlikte görülür. Otoimmün hastalıklar içinde de tip 1 diabetes mellitusla birlikte en sık tiroid otoimmünitesine rastlanır. Bu çalışmada, 51(23 kız, 28 erkek) tip 1 diabetik olguda tiroid otoantikorları çalışıldı. Hastaların % 9.8'inde en az bir tiroid otoantikoru mevcuttu ve belirgin olarak kızlarda daha yüksek saptandı. Diabet süresi de tiroid otoantikoru negatif olan olgulardan belirgin olarak daha uzundu. Sonuçta tip 1 diabetes mellituslu bütün hastalarda tiroid bezine karşı oluşmuş otoantikorlar çalışılmalı ve tiroid fonksiyonları kontrol edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: **Diabetes mellituslu, Tiroid otoantikorları, Otoimmün tiroid it**

T Klin Pediatri 1995, 4:99-103

Otoimmün bir hastalık olan İnsülin bağımlı diabetes mellitus (İBDM) diğer otoimmün hastalıklarla beraber oldukça sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda bu hastalarda organa özgü antikorların hiçbir klinik belirti vermeksizin saptanabilmesi, İBDM ile beraber bulunan diğer otoimmün bozuklukların uzun süre subklinik kalabileceğini göstermektedir (1,2). İBDM'lu hastaların yaklaşık %10'unda Graves hastalığı veya tiroidit gibi tiroid bezinin otoimmün hastalıkları görülür. Özellikle "kronik lenfositik tiroidit (otoimmün tiroidit- Hashimoto tiroiditi-si)" en sık görülenidir (3-5). Ayrıca kötü kontrollü diabetik hastalarda "düşük T3 sendromu"nun görülebildiği bilinmektedir. Bunda hiperglisemi nedeniyle T4'ün T3'e dönüşüm defetti söz konusudur.

Geliş Tarihi: **13.6.1995**

Yazışma Adresi: **Dr.Fulya G DEMİRÇEKEN**
Öveçler 2. Cad. **216/30**
Dikmen, ANKARA

T Klin J Pediatr 1995, 4

SUMMARY

Insulin-dependent diabetes mellitus is known to be a heterogenous disease which is frequently associated with organ-specific autoimmune disease. Among autoimmune diseases, thyroid autoimmunity is the most common in type 1 diabetes mellitus. In this study, 51(23 girl and 28 boy) type 1 diabetic cases were studied for the thyroid autoantibodies. 9.8% of patients had at least one of thyroid autoantibodies and they were significantly higher in girls. The duration of diabetes was also significantly longer than the duration in thyroid autoantibody negative cases. Autoantibodies to thyroid gland and thyroid functions should be controlled in all patients with type 1 diabetes mellitus.

Key Words: Diabetes mellitus, Thyroid autoantibodies, **Autoimmun thyroiditis**

T Klin J Pediatr 1995, 4:99-103

Değişik çalışmalarda tiroid mikrozomal antikorları (TMAB) başta olmak üzere antitiroid antikorları diabetes mellituslu çocukların %10-20'sinde pozitif bulunmuştur (2-8). Bazı yayınlarda ise bu oran %30-40 gibi daha yüksek değerlerde bildirilmiştir (9-11). Ancak bu çocukların az bir kısmında hipotiroidi gelişmektedir. Diabet tanısı ile tiroid hastalığı gelişmesi arasındaki süre, ortalama 5 yıl civarındadır. Bu nedenle bütün diabetli çocuklarda tiroid bezi periyodik olarak muayene edilmeli ve gerekirse laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır (2,4,5).

Biz bu çalışmada İBDM'lu hastalarda antitiroid antikorlarının en sık görülen tiplerini tarayarak, pozitif çıkan hastaları tiroid fonksiyon testleri ile izlemek ve antitiroid antikorları saptanan diabetli hastaları otoimmün tiroidit ile bunu izleyen hipotiroidinin gelişmesi açısından izlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1991-1993 tarihleri arasındaki 2 yıllık süre içinde Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Tablo 1. Tip 1 diabetli hastaların kronolojik yaş, diabet başlangıç yaşı ve diabet süresi dağılımı (ortalama±standart sapma)

Cinsiyet	Kronolojik yaş	Diabet başlangıç yaşı (yıl)	Diabet süresi (yıl)
K (n-23)	8.7±3.7	7.08±3.2	1.7±3.1
E (n-28)	10.3±3.3	8.5±3.4	1.8±2.7
T(n-51)	9.6±3.6	7.8±3.4	1.7±2.9

Merkezi, Endokrin Ünitesinde takip ve tedavi edilmekte olan 23 kız, 28 erkek, toplam 51 hasta üzerinde yapıldı. Yaş dağılımı 0-18 yıl arasında olan hastaların diabet tanısı almaları da aynı süre içinde değişiyordu, 31 hasta çalışma sırasında yeni tanı almıştı.

Kontrol grubunu polikliniğe çeşitli nedenlerle başvuran, endokrin ve metabolik hastalıklarla ilgisi olmayan yaşları 0-13 arasında olan 11 kız, 14 erkek, 25 çocuk oluşturdu.

Serumlar -30°C'de saklandı. Tiroid otoantikörleri radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile (Radimtechland-italya; Anti-tg Ab 125 I-TMAB 125 I Radioligand Assay) çalışıldı. Daha sonra örnek serumlar işaretleyici radyoaktivite etkisi ile gamma sayacında (ISO-Data 100 detector-USA, gamma counter) okunarak antikor litreleri IU/ml olarak belirtildi. Sonuçlar aşağıdaki değerlere göre yorumlandı:

TGAB	<50 IU/ml	Negatif
ve	50-100 IU/ml	Şüpheli
TMAB	>100 IU/ml	Pozitif

Pozitif çıkan hastaların serumlarında TSH, T₃ ve T₄ yine RIA yöntemi ile (hs TSH Coated tube assay/Ameriex-MT 3/Ameriex-MT 4; Amersham; Kodak Clinical Diagnostic Ltd-USA) çalışıldı. Yaşa göre değerlendirme yapıldı.

Tablo 2. Tip 1 diabetli hastalarda tiroid otoantikörlerinin dağılımı (K>E j %13 > %7.1; toplam antikor- %9.8)

Cinsiyet	TGAB (%)	TMAB (%)	TGAB+TMAB (%)	Total %
K-	1/23 (4.3)	1/23 (4.3)	1/23 (4.3)	3/23(13)
E-	-(0)	2/28 (7.1)	-(0)	2/28(7.1)
Toplam-	1/51 (1.9)	3/51 (5.8)	1/51(1.9)	5/51(9.8)

Tablo 3. Tiroid otoantikörlerinin pozitif olduğu tip 1 diabetli hastalarda tiroid hormon değerleri

Hasta Serum No	Cinsiyet	Yaş (Yıl)	Diabet süresi	TGAB	TMAB	TSH	T ₃	T ₄
7)L.K.	E	13	6 yıl	—	+	0.70	19.53	3.97
8)Y.Ç.	K	10	(Yeni) 2 ay	+	+	1.37	111.97	6.59
15)S.K.	K	8	3 yıl	—	—	2.29	146.47	8.04
21)M.A.A.	E	13	e yıl	—	—	0.40 U	2.60	5.57
40)D.G.	K	5	(Yeni) 0	—	+	2.78	26.04	3.32

Hastaların kronolojik yaşları, diabet başlangıç yaşları, diabet süreleri ve cinsiyete göre tiroid otoantikörlerinin dağılımı çıkarıldı.

İstatistiksel değerlendirme için "Student's t test" uygulandı.

BULGULAR

Bu araştırmanın yapıldığı 2 yıllık dönem içinde çalışmaya alınan 51 İBDM'lu hastanın kronolojik yaşları, diabet başlangıç yaşları ve diabet süreleri Tablo 1'de görülmektedir.

Hastalarımızın ortalama kronolojik yaşı 9.6±3.6 olup, ortalama diabet başlangıç yaşı 7.8±3.4 diabet süreleri de 1.7:2.9 yıl olarak bulunmuştur.

Erkek hastaların yaşlarının daha büyük olduğu (erkek hastaların kronolojik yaş ortalaması 10.3±3.3 yıl, kız hastaların ise 8.7±3.7 yıl, diabetin daha geç başladığı (diabet başlangıç yaşı ortalaması erkeklerde 8.5±3.4, kızlarda 7.08±3.2 yıl), ortalama diabet süresinin erkeklerde daha uzun olmakla birlikte (erkek hastalarda 1.8±2.7 yıl, kız hastalarda 1.7±3.1) birbirine yakın olduğu gözlenmiştir (Tablo 1).

İBDM'lu hastalarda tiroid otoantikörlerinin dağılımı ise Tablo 2'de görülmektedir. Buna göre erkek hastalarda "yalnız tiroglobulin antikor pozitif" olgu bulunmamış, sadece iki erkek hastada "tiroid mikrozomal antikor pozitif" çıkmıştır (%7.1). Bu hastaların her ikisi de 13 yaşında olup, 6 yıllık diabet hastasıdır. İki antikörün de pozitif olduğu erkek hasta yoktur (Tablo 2-3).

Kız hastalar arasında birer kişide "yalnız tiroglobulin" ve "yalnız tiroid mikrozomal antikor pozitif" bulunmuştur (%4.3) (Tablo 2). TGAB pozitif hasta 8 yaşında 3 yıllık diabet hastası olup, tiroid hormon değerleri normal sınırlar içindedir. Yeni İBDM tanısı almış, 5 yaşında bir kız hastada da TMAB "şüpheli" sınırlar içinde bulunmuş, serum TSH değeri normal olmakla birlikte

Tablo 4. Tip 1 diabetli hastalar ile kontrol grubu hastalarının cinsiyet, yaş ve antitiroid antikor bulunma oranlarının karşılaştırılması

	Diabetik hastalar	Kontrol grubu
Cinsiyet (K/E)	23/28 T-51	11/14T-25
Yaş	0-16	0-13
Antitiroid antikorları (%)	5/51>%9,8	1/25=%4

Tablo 5. Tiroid otoantikoriarı ile dlabet başlangıç yaşı ve dlabet süresi ilişkisi (Ort.±SD)

Tiroid otoantikoriarı	Dlabet başlangıç yaşı	Diabet süresi (yıl)
Pozitif (+)	6.8±1.83	3±2.68
Negatif (-)	8+3.50	1.6-2.95
	p<0.05	p<0.05

T₃ ve T₄ değerleri düşük çıkmıştır (Tablo 3). Bir kız hastada da hem TGAB, hem de TMAB "birlikte pozitif" bulunmuş olup (kız hastalar içinde %4.3, bütün hastalar içinde ise %1,9), serum tiroid hormon değerleri normaldir. On yaşındaki bu kız hasta yeni İBDM tanısı almıştır (Tablo 2-3).

Genel olarak kız hastaların %13'ünde (3/23), erkek hastaların %7,1'inde (2/28), her iki cinste de %9.8 (5/51) otoantikör pozitifliği saptanmıştır. Kızlarda görülme oranı belirgin olarak yüksek çıkmıştır (p<0.05).

Kontrol grubunda ise 25 hastadan sadece birinde TMAB pozitif çıkmıştır. TGAB negatif olan bu hasta, 8 yaşında erkek olup, tiroid hormonları normaldi ve endokrin sistemle ilgili bir şikayeti yoktu. Böylece kontrol grubunda antitiroid antikor bulunma oranı %4 olarak belirlendi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4).

Bütün bu hastalarda otoantikör pozitifliği saptandığı sırada klinik bir tiroid patolojisi yoktu,

Tiroid otoantikoriarı ile dlabet başlangıç yaşı ve dlabet süresi karşılaştırıldığında tiroid otoantikoriarı pozitif olguların dlabet başlangıç yaşları, bu antikorların negatif olduğu hastalarda daha küçük, dlabet süreleri ise otoimmün tiroidi! çıkma olasılığı ile doğru orantılı olarak daha uzun bulundu (p<0.5) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Çeşitli yayınlarda İBDM'lu hastalarda herhangi bir tiroid patolojisi olmaksızın tiroid otoantikörlerinin normal populasyona oranla daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (4,5,10,12,13), Otoimmün bir hastalık olan İBDM'ta birçok organa ait otoimmün bozukluk sık olmakla birlikte en çok tiroid bezine ait otoimmün bozukluklar görülmektedir (8,7,12).

Otoimmün tiroid hastalıkları içinde en karakteristik olanlar, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığıdır (4,9,14). Asemptomatik, ötroid veya biyokimyasal hipotiroidi olguları da subklinik olarak görülebilir. Bütün bu klinik tablolar tiroid mikrozomal antijen ve/veya tiroglobuline karşı otoantikörlerin varlığı ile saptanabilir.

Ayrıca subklinik tiroid disfonksiyonlanmn saptanması açısından TRH'ya TSH yanıtının değerlendirilmesi de uygun olacaktır. Böylece subklinik hipotiroid olgularının da kendi içlerinde önemli farklılıklar gösterdikleri, "gizli subklinik", "kompanse subklinik" ve "biyokimyasal belirgin dekompanse subklinik hipotiroid" dönemlerinden geçerek "belirgin klinik hipotiroidi"ye ilerledikleri gösterilecektir. Gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi ve gerekli olgularda tedavi verilebilmesi için bu subgroup ayırımı yararlı olacaktır.

Serumda özellikle TMAB'un bulunması sıklıkla otoimmün tiroid hastalığını veya foka) tiroiditi gösterir.

Subklinik otoimmün tiroiditte antikor titreleri ve hipotiroidizmin ortaya çıkışı arasındaki süre bir yıl veya daha uzun olabilmektedir. TMAB TGAB titrelerinin virai enfeksiyonlar sonrası yükseldikleri gözlenmiştir. Subklinik otoimmün tiroiditte tiroid antikorları geç ortaya çıkabilirler. Ancak bununla birlikte serumda yüksek TSH düzeylerinin saptanması gelişen hipotiroidizmi österir (15).

Biz bu çalışmada taradığımız tip 1 diabetes mellifuslu hastaların %9.8'inde tiroid otoantikörlerini pozitif bulduk. Bu sonuç literatürdeki bazı çalışmalarda bildirilen %30-40 gibi sonuçların altında kalmakla birlikte, çoğu ile de uyumlu çıkmıştır (3,4,8). İsveç'te Landin-Ölsson M ve ark.'nın çalışmasında TMAB %8, TGAB %6 bulunmuş iken (3), Japonya'da Chibuka N ve ark. otoimmün tiroid hastalığı olmayan İBDM hastalarında TMAB'u %13, TGAB'u ise %3.2 oranında pozitif bulmuşlardır (7). Suudi Arabistan'da Abdullah MA ve ark ise diabetli çocuklarda antitiroid antikor oranını %8.1 olarak saptamışlardır (8).

ABD'nde Burek ve ark tiroid otoantikörlerinin beyazlarda siyahlardan daha fazla pozitif olduğunu, ikizler arasında tiroid antikor seropozitifliğinin daha sık görüldüğünü, yaşla beraber tiroid otoantikör prevalansının arttığını ve ailesel seropozitifliğin yüksek olduğunu göstermişlerdir (10).

Yine bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi kız hastalarda tiroid otoantikör görülme sıklığı literatürle uyumlu olarak yükselir (2,3,11,13,16),

italya'da Custro ve ark tiroid otoantikör pozitifliğini %15.4 bulmuşlar, bunların %12.1'inde subklinik hipotiroidi, %18.1'inde hafif bozulmuş tiroid hormon düzeyleri göstermişlerdir (17).

Bizim yaptığımız çalışmada da antikor pozitifliği saptanan beş hastanın ikisinde T₃ değerleri, birinde hem T₃, hem de T₄ değerleri düşük bulunmuş, ancak TSH değerleri yükselmeyip normal veya normalin ait sınırında saptanmıştır. Bu olgularda tiroid hormonlarının

düşük olması nedeniyle "kompanse hipotiroidizmin gelişmiş olabileceği akla gelirse de "TRH uyarı testi" yapılması tanı açısından değerli olacaktır. TRH testi sonucu "abartılmış TSH yanıtı", primer hipotiroidizmin en erken laboratuvar bulgusudur. En hafif klinik formda diğer testler olumsuz olabildiği halde, bu testle primer hipotiroidiyi göstermek, sekonder ve tersiyer hipotiroidi ayırımını yapmak mümkündür. Sekonder hipotiroidide TSH yanıtı olmazken, tersiyer hipotiroidide gecikmiş yanıt vardır.

Kontrol edilemeyen diabetiklerde ve diabetik ketoasidozda rastlanan tiroid fonksiyon bozukluğu en az iki basamakta etkilenir.

1) Hipofizden TSH salınımının hipotalamik kontrol bozukluğu

2) Ekstratiroidal dokularda T4'ün Ta'e dönüşüm bozukluğu

Ketoasidozun hipofiz üzerine doğrudan inhibitör etkisi vardır. Ancak ketoasidoz olmaksızın sadece hiper-glisemilerin hipotalamo-hipofizer aks üzerine etkisi tam olarak açıklık kazanmamıştır. Birçok çalışmada diabetli hastalarda hipotalamo-hipofiz-tiroid aksı incelendiğinde serum T3'ü düşük, T4'ün normal veya düşük bulunmasına rağmen serum TSH'sının normal bulunduğu gözlenmiştir. Hastalardaki metabolik bozukluğun TRH'ya TSH cevabını yetersiz hale getirdiği ve bu durumun uzun süre devam ettiği gösterilmiştir (18,19). Bu durumda uzamış katabolik süreç etkindir.

Ayrıca diabetik hastalarda karaciğer, böbrek, kas gibi periferik dokularda da T4'ün Ta'e dönüşüm bozukluğu olmaktadır. Özellikle hiper-glisemi, asidoza kayan kan pH'sı ve yağ asitleri etkisi ile T4'den T3 yapımını sağlayan T<t-5' monodeiyodinaz enziminin bloke olması başlıca sebeptir. Ayrıca yağ asitleri T4'ün plazma proteinlerine bağlanmasını önleyerek serbest T4 düzeyinin yükselmesine karşılık serum proteinlerine bağlı T<»'ün düşmesine neden olurlar ve T4'ün T3'e dönüşümünü engellerler.

İBDM'ta görülen "düşük T3 sendromu" geçici olarak saptanan biyokimyasal bir bozukluktur, diabetin kötü kontrolünü gösterir. Diabetin metabolik kontrolü ile tiroid hormonları arasında basit bir ilişki yoktur. Tiroid hormon parametrelerinden değişiklikler serum glukoz düzeylerinden çok, katabolik durum ve ketoasidozdan etkilenmektedirler (20).

Kötü kontrollü diabetiklerde tiroid fonksiyonlarını ayarlayan hipotalamo-hipofiz sisteminin baskılanması sonucunda düşük serum T3 ve T4 değerlerine karşın serum TSH değerleri normal olabilmektedir (19). Bizim çalışmamızda da sonuçlar bu şekilde çıkmıştır. Diabetik hastalarda serum T3 düzeyi düşük olduğu halde serum TSH düzeyinin normal veya suprese olması, ketozis ve hiper-glisemilerin hipotalamusun kontrolünü bozması ya da direkt olarak hipofizi baskılaması sonucu TSH yükselmesine engel olması nedeniyledir (18,19). Buna bağlı olarak serum TSH düzeyinin normal sınırlarda olması

hücresele düzeydeki hipotiroidizmi ekarte ettirmek için yeterli değildir.

Bu şekilde "İBDM ve TMAB pozitif" hastalarda hafif veya subklinik hipotiroidizm insidansının belirginliği gösterilerek İBDM'lu bütün hastalarda TMAB taraması yapılması önerilmiş, "antikor pozitif" olanlarda da 6 ay gibi periyodik sürelerle tiroid hormon düzeylerinin izlenmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Büyüme hızındaki düşüklüğün de tiroid yetmezliğini gösterebileceği hatırd tutulmalı, klinik hipotiroidi riski göz önüne alınarak serum TSH ve T4 düzeylerine periyodik olarak bakılmalıdır (3,17).

Bu çalışmada metabolik kontrol derecesinin saptanmasında daha kapsamlı parametreler çalışılabilir, biyokimyasal değerlerin yanısıra büyüme ölçümleri yapılabilir. Ancak bunun için geniş kapsamlı laboratuvar imkanlarının yanında daha fazla finans kaynağı gerekmektedir.

Sonuçta tüm bu bilgilere dayanarak çalışmamızdaki otoantikör pozitifliğinin literatürdeki sonuçlardan biraz daha düşük çıkmasını, hastaların çoğunun yeni tanı almış çocuklar olmasına bağlayabiliriz. Diabet tanısı ile tiroid hastalığı gelişmesi arasındaki sürenin de ortalama 5 yıl olduğunu unutmuyarak daha uzun süreli hasta izleminde bu oranın artacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle tip 1 diabetli hastalarda tiroid otoantikörlerinin daha geç yaşlarda ortaya çıktığı ve otoimmün tiroidit çıkma olasılığının diabet süresi ile doğru orantılı olarak arttığı dikkate alınarak otoantikör negatif bulunan hastaların da izlenmesini olumlu buluyoruz.

KAYNAKLAR

1. Kuzu F. insüline bağımlı tip 1 diabetes mellitusta hücresele immünitenin yeri. Ege Üniversitesi Yayınları, izmir: Uzmanlık Tezi, 1991.
2. Mc Kenna MJ, Herskowitz R, Wordford JI. Screening for thyroid disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 1990; 13:801-3.
3. Paolo P, Mazzella M, Cotellassa M, Pistoia V. Autoimmune thyroiditis in IDDM patients. *Diabetes Care* 1991; 14(11):1107.
4. Scherbaum WA. On the clinical importance of thyroid microsomal and thyroglobulin antibody determination. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; Suppl 281:325-8.
5. Payami H, Joe S, Thomson G. Autoimmune thyroid disease in type 1 diabetic families. *Genet Epidemiol* 1989; 6(1):137-41.
6. LandIn-Olsson M, Karlsson A, Dahlgvist G, et al. Islet cell and other organ-specific cell and other organ-specific autoantibodies in all children developing type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Sweden during one year and in matched control children. *Diabetologia* 1989; 32:387-95.
7. Chikuba N, Akazawa S, Yamaguchi Y, et al. Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus with Co existing autoimmune thyroid disease In Japan. *Internal Medicine* 1992; 31 (9):1076-80.

8. Abdullah MA, Salman H, Bahakim H, et al. Antithyroid and other organ-specific antibodies in Saudi Arab diabetic and normal children. *Diabetic Med* 1990; 7(1):50-2.
9. Fisher DA. The expanding clinical spectrum of autoimmune thyroid disease. *Acta Paediatr Jpn* 1988; 30 (Suppl): 117-25.
10. Burek CL, Rose NR, Guire KE, Hoffman WH. Thyroid autoantibodies in black and In white children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and their first degree relatives. *Autoimmunity* 1990; 7(2-3):157-67.
11. Smorawsinska A, Walczak M, Korman E, et al. Antithyroid autoantibodies in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Endokynol pol* 1989; 40(4):163-70.
12. Satman I, Yılmaz MT, Gürel N, Büyükdevrim AS. Tip 1 diabetes mellitusta tiroid otoantikörlerinin önemi. *Istanbul Üniv Tıp Fak Mecm* 1991; 54:1-6.
13. Trimarchi F, De Luca F, Vanelli M, et al. Circulating thyroid antibodies and thyroid function studies in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1984; 142:253-6.
14. Pujol-Borrell R, Todd I, Londei M, et al. New ideas in thyroid autoimmunity. *Hormone Res Y* 1; 26:118-24.
15. Wall JR, Kuroki T. Immunologic factors in thyroid disease. *Med Clin N Am* 1985; 69(5):913-30.
16. Vexiau P, Helmy-Khalil S, Deschamps I, et al. Organ-specific autoantibodies in HLA genotyped insulin-dependent diabetes mellitus families. *J Autoimmun* 1988; 1(3):253-61.
17. Custro N, Scafidi V, Costanzo G, Casiglia D. Thyroid hormone mellitus and circulating antithyroid microsomal antibodies. *Minerva Med* 1989; 80:427-30.
18. Mac Farlane RA, Sheppard MC, Black EG, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in type 1 diabetes. *Acta Endocrinol* 1984; 106:92-6.
19. Castells S. Thyroid function in juvenile diabetes. *Ped Clin N Am* 1984; 31 (3):623-34.
20. Glani BB, Mac Gillivray MH, Voorhess ML, et al. Thyroid hormone abnormalities at diagnosis of insulin dependent diabetes mellitus in children. *The J Ped* 1984; 105(2):218-22.