

Katarzyna Korzeniowska, Małgorzata Myśliwiec, Anna Balcerska

Oddział Diabetologii Dziecięcej Kliniki Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy typu Hashimoto u dzieci z cukrzycą typu 1

Hashimoto thyroiditis in children with diabetes mellitus type 1

STRESZCZENIE

Choroba Hashimoto jest najczęstszą postacią autoimmunologicznych schorzeń tarczycy oraz jednocześnie najczęstszą chorobą autoimmunologiczną współwystępującą z cukrzycą typu 1. W pracy przedstawiono aktualne światowe doniesienia dotyczące etiologii, obrazu klinicznego, badań przesiewowych, diagnostyki i leczenia choroby Hashimoto u dzieci z cukrzycą typu 1. Podjęto ponadto dyskusję dotyczącą włączenia leczenia substytucyjnego hormonami tarczycy u dzieci z cukrzycą typu 1 i współistniejącym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 3: 89–93)

Słowa kluczowe: choroba Hashimoto, cukrzyca typu 1, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, dzieci

ABSTRACT

Hashimoto thyroiditis is the most common autoimmune thyroid disease as well as the most often concomitant autoimmune disorder coexisting with diabetes mellitus type 1 (DM1). In this paper etiology, screening methods, symptoms and management of Hashimoto thyroiditis are discussed. Discussion involves the right point of beginning thyroid hormone replacement treatment

Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Korzeniowska

Oddział Diabetologii Dziecięcej Kliniki Pediatrii,
Hematologii, Onkologii i Endokrynologii GUMed
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk

Tel.: (+48 58) 349 28 90, faks: (+48 58) 349 28 98

e-mail: kkorzeniowska@uck.gda.pl

Diabetologia Praktyczna 2010, tom 11, 3: 89–93

Copyright © Via Medica

Nadesłano: 15.06.2010 Przyjęto do druku: 28.06.2010

in children with DM1. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 3: 89–93)

Key words: Hashimoto thyroiditis, diabetes mellitus type 1, autoimmune thyroiditis, children

Wstęp

W ciągu ostatnich lat obserwuje się dynamiczny wzrost zachorowań na choroby autoimmunologiczne, szczególnie w populacji osób w wieku rozwojowym. Schorzenia o etiologii autoimmunologicznej mogą dotyczyć prawie wszystkich układów i narządów, ale mają szczególny tropizm do układu endokrynnego i tkanki łącznej. Cukrzyca typu 1 jest jedną z najczęstszych chorób autoimmunologicznych u dzieci. Może pojawić się jako odrębna jednostka chorobowa, ale może występować jako składowa poliendokrynopatii autoimmunologicznej (APS, *autoimmune polyglandular syndrome*).

Najczęstszymi endokrynopatiami, które mogą współistnieć z cukrzycą typu 1, są schorzenia tarczycy pojawiające się u 10–30% chorych. Charakteryzują się one bardzo zróżnicowanym obrazem klinicznym: od stanów subklinicznej niedoczynności w przebiegu limfocytarnego zapalenia tarczycy, poprzez łagodnie wyrażoną fazę nadczynną choroby Hashimoto, do pełnoobjawowej nadczynności w przebiegu Gravesa-Basedowa [1, 2].

W niniejszej pracy dokonano obszernego przeglądu piśmiennictwa światowego dotyczącego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy typu Hashimoto u dzieci z cukrzycą typu 1. Podjęto również dyskusję dotyczącą włączenia leczenia substytucyjnego hormonami tarczycy w tej grupie chorych.

Choroba Hashimoto

Choroba Hashimoto jest najczęstszą postacią autoimmunologicznych schorzeń tarczycy oraz jednocześnie najczęstszą chorobą autoimmunologiczną współwystępującą z cukrzycą typu 1 [3]. Charakteryzuje się naciekiem limfocytarnym i stopniowym uszkodzeniem miąższu tarczycy oraz produkcją narządowo swoistych przeciwciał przeciwtarczycowych: przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) oraz przeciwko tyreoglobulinie (anty-Tg) [4, 5].

Patogeneza

Podobnie jak w przypadku innych chorób o etiologii autoimmunologicznej, również u podłoża choroby Hashimoto leży koincydencja czynników genetycznych i środowiskowych [6]. Według przedstawionego przez Brixa i wsp. [7] modelu statystycznego, opartego na badaniach zgodności zachorowań u bliźniąt monozygotycznych oraz dizygotycznych, predyspozycja genetyczna jest czynnikiem dominującym w patogenezie autoimmunologicznych zapaleń tarczycy i w 79% odpowiada za wystąpienie tej choroby [7]. Najistotniejszym czynnikiem genetycznym wydaje się układ zgodności tkankowej (HLA, *human leucocyte antigen system*) [8]. W badaniu czeskim, w populacji 285 dzieci z cukrzycą typu 1, stwierdzono, że pacjenci z obecnymi allelami HLA-DQB1*0302 wykazują większą skłonność do zachorowania na chorobę Hashimoto (OR 2,7; 95% CI 1,1–6,4), natomiast allele HLA-DQB1*05 działają protekcyjnie (OR 0,2; 95% CI 0,08–0,7) [9]. Kolejnym genem kandydującym o istotnym znaczeniu jest antygen 4-cytotoksycznego limfocytu T (CTLA-4, *cytotoxic T lymphocyte antigen 4*) będący kluczowym inhibitorem aktywacji limfocytów T. W chorobach Hashimoto oraz Gravesa-Basedowa wykazano asocjację polimorfizmu A/G 49 oraz 3'UTR mikrosatelity ze skłonnością do produkcji przeciwciał przeciwtarczycowych oraz z przebiegiem klinicznym choroby [10]. Obiecujące wyniki dotyczą również genu tyreoglobulin. W 2 niezależnych badaniach skanujących genom [11, 12] wykryto bowiem silne sprzężenie z autoimmunologicznymi chorobami tarczycy w rejonie genu tyreoglobuliny na chromosomie 8q24. Istotne wydaje się również genetyczne uzasadnienie częstszej zachorowalności na autoimmunologiczne choroby tarczycy wśród osób płci żeńskiej. Ostatnia hipoteza zakłada ukierunkowaną inaktywację chromosomu X, która zaburzała by autotolerancję immunologiczną. O słuszności tej koncepcji może świadczyć większa częstość ukierunkowanej inaktywacji chromosomu X u kobiet z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy [13].

Epidemiologia i czynniki ryzyka

Obecność podwyższonego miana przeciwciał przeciwtarczycowych w populacji dzieci z cukrzycą typu 1 stwierdza się u 10–32% chorych [14–19]. Dla porównania, w zdrowiej populacji dziecięcej przeciwciała przeciwtarczycowe występują u 5,2–11,3% dzieci [20].

W licznych badaniach stwierdzono, że czynnikami ryzyka wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia tarczycy u pacjentów z cukrzycą typu 1 są: płeć żeńska, wiek, okres dojrzewania, dieta bogata w jod, wiek zachorowania na cukrzycę, dłuższy czas trwania cukrzycy, dodatnie miano przeciwciał przeciwtarczycowych, inna choroba o podłożu autoimmunologicznym [21] i obciążenie rodzinne [6, 18, 21].

W badaniach niemieckich, w grupie 17 749 pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1 w wieku 0,1–20 lat u 21,6% badanych stwierdzono podwyższone miano przeciwciał przeciwtarczycowych. Wykazano, że pacjenci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy byli starsi, charakteryzowali się z dłuższym czasem trwania choroby oraz w późniejszym czasie zachorowali na cukrzycę typu 1. Ponadto stwierdzono, że odsetek pacjentów z podwyższonym mianem przeciwciał przeciwtarczycowych wzrastał wraz z wiekiem badanych, a średnie stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) było istotnie wyższe w grupie osób z dodatnim mianem przeciwciał przeciwtarczycowych.

Warto podkreślić, że w przebiegu choroby Hashimoto stwierdza się typowe zmiany w badaniu ultrasonograficznym tarczycy: zwiększoną objętość tarczycy, niższą echogeniczność gruczołu, wzmożony przepływ w opcjach CD i PD, obecność okołotarczycowych węzłów chłonnych oraz cieśń tarczycy większą niż 2,5 mm.

W duńskich badaniach w populacji 101 dzieci chorujących na cukrzycę typu 1 wykazano, że typowe zmiany dla autoimmunologicznego zapalenia tarczycy w USG tarczycy występowały 4-krotnie częściej u dzieci z cukrzycą niż w zdrowej populacji (41,6% v. 10,0%) [20]. Częstość zmian w USG tarczycy była zdecydowanie większa u pacjentów z dodatnimi mianami przeciwciał przeciwtarczycowych, w porównaniu z chorymi, u których nie stwierdzono procesu autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (76,9% v. 44,3%; $p = 0,038$). Wysłunięto przypuszczenie, że badanie USG tarczycy u pacjentów z cukrzycą typu 1 odznacza się bardzo dużą czułością, ale niezbyt dużą swoistością, co może wykluczać jego zastosowanie jako podstawowego badania przesiewowego w kierunku autoimmunologicznego zapalenia tarczycy u tych chorych.

Obraz kliniczny i diagnostyka

W większości przypadków przebieg choroby Hashimoto u dzieci z cukrzycą jest bezobjawowy [22]. Diagnozę stawia się na podstawie obniżonego stężenia wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxine*) oraz podwyższonego stężenia TSH w surowicy, obecności dodatniego miana przeciwciał przeciw-tarczycowych (anty-TPO i/lub anty-TG) oraz charakterystycznego obrazu tarczycy w badaniu USG.

Do klinicznego ujawnienia się choroby Hashimoto dochodzi, jak w przypadku cukrzycy typu 1, gdy zniszczeniu ulegnie większa część tarczycy. Podejrzanie choroby Hashimoto mogą nasunąć nietypowe objawy kliniczne, takie jak trudność w wyrównaniu metabolicznym cukrzycy, zmniejszone dobowe zapotrzebowanie na insulinę, częstsze występowanie hipoglikemii, zbyt wolne tempo wzrastania dziecka, niedokrwistość z niedoboru żelaza, opóźnienie dojrzewania płciowego, bradykardia, bezbolesne wole, uczucie ciągłego zmęczenia i zimna oraz problemy z nauką i koncentracją [23]. Pogorszenie kontroli metabolicznej jest wynikiem upośledzonego metabolizmu glukozy, który jest spowodowany między innymi takimi czynnikami, jak gorsze wchłanianie z przewodu pokarmowego, zmniejszona glikoliza i glukoneogeneza oraz wolniejsza wewnątrzkomórkowa przemiana glukozy. Kolejnym zaburzeniem metabolicznym jest rozwój zaburzeń w gospodarce lipidowej, które mogą przyspieszać progresję powikłań naczyniowych.

Do rozwoju jawnej niedoczynności tarczycy dochodzi, zgodnie z *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) Consensus 2009*, u 3–8% dzieci z cukrzycą typu 1 [24]. Subkliniczna niedoczynność tarczycy występuje natomiast u 5–10% chorych na cukrzycę typu 1.

Badania przesiewowe

Obecnie nie ma stworzonych jednolitych standardów badań przesiewowych w kierunku schorzeń tarczycy u chorych na cukrzycę typu 1. W momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 *ISPAD Consensus 2009* [25] zaleca oznaczenie stężenia TSH i przeciwciał przeciw-tarczycowych i następnie w 2-letnich odstępach, w przypadku braku objawów klinicznych wskazujących na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy. Przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 *American Diabetes Association (ADA) 2010* zaleca oznaczenie przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej oraz przeciwko tyreoglobulinie. Stężenie TSH powinno być oznaczone po wyrównaniu metabolicznym cukrzycy, a następnie monitorowane co 1–2 lata, jeśli u pacjenta gruczoł tarczycowy powiększył się lub na-

stąpi zachwianie tempa wzrastania. Ponadto zaleca się oznaczenie stężenia fT4 przy nieprawidłowym stężeniu TSH. Natomiast ADA 2010 nie porusza kwestii kontroli funkcji tarczycy u chorych na cukrzycę typu 1 bez objawów sugerujących autoimmunologiczne zapalenie tarczycy [26]. Z kolei Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca coroczne badania przesiewowe w kierunku schorzeń tarczycy u dzieci chorujących na cukrzycę typu 1 [27].

Warto nadmienić, że na podstawie badań Kordonouri i wsp. [18] oraz Umpierrez i wsp. [2] ustalono, iż czułość oznaczenia przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej wynosi 35–67%, natomiast specyficzność — aż 80–90%. Wielu autorów podkreśla, że u 50% chorych na cukrzycę typu 1 i o znacznie podwyższonym mianie przeciwciał przeciw-tarczycowych w ciągu 3–4 lat rozwija się autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, dlatego tak istotne jest stałe monitorowanie stężenia przeciwciał tarczycowych w tej grupie pacjentów [24, 28]. Zastosowanie badań przesiewowych bezpośrednio po rozpoznaniu cukrzycy oraz systematyczne ich powtarzanie w czasie jej trwania zapewnia wczesne wykrycie dysfunkcji tarczycy, co może zapobiegać rozwojowi jawnej niedoczynności tego gruczołu, z wszystkimi jej następstwami.

Leczenie i dyskusja

Leczenie autoimmunologicznego zapalenia tarczycy w fazie klinicznej eutyreozy oraz subklinicznej niedoczynności tarczycy jest przedmiotem licznych dyskusji, jednak do tej pory nie stworzono przejrzystych i jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia autoimmunologicznego zapalenia tarczycy zarówno u dorosłych, jak i w populacji dziecięcej [29]. Zwolennicy wdrożenia postępowania terapeutycznego u dzieci z cukrzycą typu 1 i współistniejącym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy wskazują na następujące korzyści z leczenia: zapobieganie wystąpieniu jawnej klinicznie postaci niedoczynności tarczycy, poprawę wyrównania metabolicznego cukrzycy i profilu lipidowego [30] oraz uzyskanie lepszych wyników w nauce i subiektywnego samopoczucia młodych pacjentów [31]. Natomiast przeciwnicy włączenia leczenia hormonalnego sądzą, że poprawa profilu lipidowego jest nieznaczna, a taka terapia wiąże się z ryzykiem rozwoju jatrogennej nadczynności tarczycy. Nadal zatem przedmiotem dyskusji pozostaje włączenie leczenia substytucyjnego L-tyroksyną u pacjentów z cukrzycą typu 1.

W ostatnim dziesięcioleciu ukazało się kilka publikacji dotyczących włączenia leczenia L-tyroksyną u pacjentów z autoimmunologicznym zapale-

niem tarczycy pozostających w fazie klinicznej eutyreozy. Większość badaczy zwraca uwagę na obniżenie się miana przeciwciał przeciw-tarczycowych, głównie przeciwko peroksydazie tarczycowej [31, 32] oraz zmniejszenie objętości tarczycy jedynie w grupie poddanej leczeniu substytucyjnemu [22, 33]. Warto jednak podkreślić, że w niemieckim badaniu na grupie 38 pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy potwierdzono obniżenie się miana przeciwciał tarczycowych (anty-TPO) u większości pacjentów przyjmujących L-tyroksynę, ale dopiero po średnio 4 latach terapii. Tylko u 16% badanych pacjentów przeciwciała tarczycowe wróciły do normy [34].

Do tej pory przeprowadzono nieliczne badania u dzieci, w których oceniano korzyści z włączenia leczenia L-tyroksyną u chorych na cukrzycę typu 1 ze współistniejącym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy w fazie eutyreozy klinicznej [35, 36]. W dotychczasowych badaniach, w grupie pacjentów poddanych leczeniu farmakologicznemu, stwierdzono zmniejszenie objętości tarczycy. Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic w stężeniach TSH, fT4, HbA_{1c} oraz przeciwciał anty-TPO i anty-TG między grupą poddaną leczeniu farmakologicznemu a grupą poddaną obserwacji klinicznej. Nieliczne badane grupy dzieci z cukrzycą typu 1 i autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących leczenia substytucyjnego oraz na ustalenie momentu włączenia leczenia hormonalnego w tej grupie chorych. Konieczne są zatem dalsze randomizowane prospektywne badania, które przyczyniłyby się do stworzenia precyzyjnych standardów postępowania w autoimmunologicznym zapaleniu tarczycy u dzieci z cukrzycą typu 1 i współistniejącym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy.

Dotychczas wskazaniem do leczenia subklinicznej niedoczynności tarczycy, akceptowanym przez większość towarzystw endokrynologii dziecięcej, jest stężenie TSH powyżej 10 jm./l, w związku z istotnym zagrożeniem wystąpienia jawnej niedoczynności tarczycy [35, 37]. U pacjentów, u których stężenie TSH wynosi 5–10 jm./l, włączenie leczenia farmakologicznego zależy od indywidualnej oceny wskazań [36]. Większość badaczy uważa, że kluczowymi wskazaniami do włączenia leczenia L-tyroksyną są takie czynniki, jak młody wiek, duże wole, występowanie przeciwciał przeciw-tarczycowych oraz typowy dla autoimmunologicznego zapalenia tarczycy obraz w badaniu USG [38]. Powszechnie akceptowanym wskazaniem do leczenia farmakologicznego są również objawy kliniczne niedoczyn-

ności tarczycy, takie jak niedobór wzrostu, zbyt niska masa ciała, sucha skóra, chrypka, zaparcia czy senność [39]. Choć nie ma obecnie jednoznacznego stanowiska dotyczącego leczenia subklinicznej formy zaburzeń funkcji tarczycy, to na podstawie dotychczasowych doniesień o korzyściach wynikających z zastosowania leczenia małymi dawkami L-tyroksyny leczenie takie wydaje się w pełni uzasadnione [19].

Osobnym problemem jest również coraz bardziej wątpliwa górna granica normy dla TSH w populacji dziecięcej [40, 41]. W nielicznych jeszcze badaniach klinicznych z ostatnich lat wskazuje się na ryzyko rozwoju dyslipidemii przy TSH powyżej 2,5 jm./l [41]. Zatem dyskusyjne pozostaje nadal włączanie leczenia substytucyjnego w przypadkach stwierdzenia jedynie obecności przeciwciał przeciw-tarczycowych przy prawidłowym stężeniu hormonów tarczycy [35, 36]. Najbliższe lata mogą przynieść wiele zmian w podejściu zarówno do leczenia, jak i rozpoznawania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1.

PIŚMIENNICTWO

1. Betterle C., Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed. Ateneo Parmense* 2003; 74: 9–33.
2. Umpierrez G.E., Latif K.A., Murphy M.B., Lambeth H.C., Stentz F. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1181–1185.
3. Van den Driessche A., Eenkhoorn V., Van Gaal L., De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *The Netherlands Journal of Medicine* 2009; 67: 376–387.
4. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). *Acta Klin. Chir.* 1912; 97: 219–248.
5. Dayan C.M., Daniels G.H. Chronic autoimmune thyroiditis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 99–107.
6. Kucharska A. Genetyczne uwarunkowania autoimmunologicznych chorób tarczycy. *Endokrynologia Pediatryczna* 2007; 6.
7. Brix T.H., Kyvik K.O., Hegedius L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 536–539.
8. Barker J.M., Yu J., Yu L. i wsp. Autoantibody 'subspecificity' in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 850–855.
9. Sumník Z., Drevínek P., Snajderová M. i wsp. HLA-DQ polymorphisms modify the risk of thyroid autoimmunity in children with type 1 diabetes mellitus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2003; 16: 851–858.
10. Tomer Y., Greenberg D.A., Barbesino G., Concepcion E., Davies T.F. CTLA-4 and not CD28 is a susceptibility gene for thyroid autoantibody production. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1687–1693.
11. Sakai K., Shirasawa S., Ishikawa N. i wsp. Identification of susceptibility loci for autoimmune thyroid disease to 5q31–q33 and Hashimoto's thyroiditis to 8q23–q24 by multipoint affected sib-pair linkage analysis in Japanese. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10: 1379–1386.

12. Tomer Y., Greenberg D.A., Conception E., Ban Y., Davies T.F. Thyroglobulin is a thyroid specific gene for the familial autoimmune thyroid diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 404–407.
13. Brix T.H., Knudsen G.P., Kristiansen M., Kyvik K.O., Orstavik K.H., Hegedüs L. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in female with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 5949–5953.
14. 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.
15. Kordonouri O., Hartmann R., Deiss D., Wilms M., Grüters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration and puberty. *Arch. Dis. Child.* 2005; 90: 411–414.
16. 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. *European Journal of Endocrinology* 2003; 148: 245–251.
17. Kakleas K., Paschali E., Kefalas N. i wsp. Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Upsala Journal of Medical Sciences* 2009; 114: 214–220.
18. Myśliwiec M., Balcerska A., Stępiński J. i wsp. Czynniki prognostyczne choroby trzewnej u dzieci z cukrzycą typu 1. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2006; 12: 281–285.
19. Myśliwiec M., Balcerska A., Zorena K., Myśliwska J., Wiśniewski P. Immunologic and biochemical factors of coincident celiac disease and type 1 diabetes mellitus in children. *Pediatric Research* 2008; 64: 677–681.
20. Krętowski A., Brzozowska M., Kinalska I. Ocena występowania zaburzeń autoimmunologicznych tarczycy u dzieci w populacji Białegostoku. *Wiadomości Lekarskie* 2006; 9–10: 593–598.
21. Körner A., Tóth-Heyn P., Dezsöfi A., Veres G., Madácsy L., Arató A. Incidence of thyroid autoimmunity in children with type 1 diabetes mellitus. *Orv. Hetil.* 2008; 149: 401–406.
22. Kordonouri O., Hartmann R., Riebel T., Liesenkoetter K.P. Early treatment with L-thyroxine in children and adolescents with type 1 diabetes, positive thyroid antibodies, and thyroid gland enlargement. *Pediatr. Diabetes* 2007; 8: 180–184.
23. ISPAD. Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (supl. 12): 204–210.
24. Glastras S.J., Craig M.E., Verge C.F., Chan A.K., Cusumano J.M., Donaghue K.C. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care* 2005; 28: 2170–2175.
25. 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.
26. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2010. *Diabetes Care* 2010; 33: S11–S61.
27. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2010. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabet. Prakt.* 2010; 11 (supl. A).
28. Otto-Buczowska E., Jarosz-Chobot P., Minkina-Pedras M., Deja G., Kalina-Faska B. Współwystępowanie chorób autoimmunologicznych z cukrzycą typu 1 u młodocianych chorych w oparciu o dane piśmiennictwa i obserwacje własne. *Przeгляд Lekarski* 2008; 65: 140–145.
29. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr. Rev.* 2008; 29: 76–131.
30. 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.
31. Aksoy D.Y., Kerimoglu U., Okur H. i wsp. Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocr. J.* 2005; 52: 337–343.
32. Padberg S., Heller K., Usadel K.H., Schumm-Draeger P.M. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? *Thyroid.* 2001; 11: 249–255.
33. Karges B., Muehe R., Knerr I. i wsp. Levothyroxine in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 1647–1652.
34. Schmidt M., Voell M., Rahlff I. i wsp. Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. *Thyroid.* 2008; 18: 755–760.
35. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr. Pract.* 2002; 8: 457–469.
36. Fatourehchi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84: 65–71.
37. Ibay A.D., Bascelli L.M., Nashelsky J. Management of subclinical hypothyroidism. *Am. Fam. Physician.* 2005; 71: 1763–1764.
38. Kordonouri O., Hartmann R., Holl R. Thyroid Antibody Screening in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes — response to Hoffman. *Diabetes Care* 2003; 26: 255–256.
39. Iwańczak B., Krzesiek E., Barg E. Subkliniczna niedoczynność tarczycy u niemowląt i małych dzieci — analiza kliniczna. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2004; 13: 279–283.
40. Kapelari K., Kirchlechner C., Högler W., Schweitzer K., Virgolini I., Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr. Disord.* 2008; 27: 15.
41. Wartofsky L., Dickey R.A. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 5483–5488.