

1형 당뇨병 환자에서 갑상선 질환이 발생한 경우의 임상적 특성

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이세민 · 정혜림 · 홍수영 · 신충호 · 양세원

Clinical Characteristics of Autoimmune Thyroid Disease Developed in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus

Se Min Lee, M.D., Hye Rim Chung, M.D., Su Young Hong, M.D.
Choong Ho Shin, M.D. and Sei Won Yang, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : It is known that 3-50 percent of type 1 diabetes mellitus(T1DM) patients develop autoimmune thyroid disease. We analyzed the clinical characteristics of autoimmune thyroid disease(AITD) developed in patients with T1DM in Korean.

Methods : The medical records of 139 patients, who were followed up in Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital from Jan. 1981 to Jul. 2004, were analyzed retrospectively.

Results : Forty-four males and 95 females were enrolled. At least one of the autoantibodies for thyroid was positive in 54 cases. The detection rate for AITD was not correlated with sex ratio, control of T1DM, body mass index, age at diagnosis of T1DM, and familial history of thyroid disease, between two groups. In the male group, AITD was more frequently found at a younger age than in the female group. The frequency of AITD was significantly higher in the goiter group without sex differences. In the thyroid disease group, 40 patients(74.0 percent) were euthyroid, seven patients(12.9 percent) were hypothyroid, and seven patients(12.9 percent) were hyperthyroid.

Conclusion : We should monitor thyroid function and autoantibodies routinely in T1DM patients who develop goiters, or young boys with T1DM. (Korean J Pediatr 2005;48:292-297)

Key Words : Type 1 diabetes mellitus(T1DM), Autoimmune thyroid disease(AITD)

서 론

1형 당뇨병은 대부분의 경우 세포 면역성으로 자가항체가 발생하여 췌장 세포를 파괴함으로써 발생한다. 10-20% 정도에서만 이러한 자가항체가 발견되지 않아 특발성으로 알려져 있다. 또한 아직 정확한 기전은 밝혀지지 않았으나 하시모토 갑상선염, Graves병, Addison병, 백반증, 악성빈혈, 중증 근무력증과 같은 다른 자가면역 질환의 병발이 높은 것으로 알려져 있다^{1, 2)}. 특히, 1형 당뇨병 환자에서는 소아기와 청소년기에 발생하는 가장 흔한 갑상선 질환인 자가면역성 갑상선 질환의 유병률이 진단기준과 연구대상에 따라 3-50%까지 국가별로 다양하게 보고되고 있는데³⁾, 이는 소아, 청소년기에서 자가면역성 갑상선 질환의 전

체 유병률 0.1-1.2%^{4, 5)}에 비해 훨씬 흔한 것이다.

최근에는 이들에게서 성별, 연령, 자가면역성 질환의 가족력 등의 일반적인 임상적 특성이나 또는 당뇨병의 조절정도와 같은 당뇨병 자체의 경과와 연관성이 존재하는지에 대한 많은 연구들이 진행 중이며^{3, 6)}, 1형 당뇨병에서 발견되는 자가항체(anti-glutamic decarboxylase antibody)나 자가면역성 갑상선염에서 발견되는 자가항체(anti-thyroglobulin antibody, anti-TG Ab, anti-thyroperoxidase antibody, anti-TPO Ab)의 역가가 1형 당뇨병 환자에서 자가면역성 갑상선 질환의 발생이나 경과에 영향을 미친다는 보고도 있다⁷⁾.

국내에서는 아직 이들에 대한 연구가 부재하여 저자들은 본 연구를 통해 서울대학교병원 소아과에서 1형 당뇨병으로 진단받고 치료 중인 환자들을 대상으로 하여 자가면역성 갑상선 질환이 발생하는 군과 발생하지 않는 군에서의 임상적인 특성을 비교하고자 하였으며, 자가면역성 갑상선 질환의 진단 시기와 관련하여 적절한 선별검사 시기를 알아보려 하였다.

접수 : 2004년 9월 14일, 승인 : 2004년 10월 12일
책임저자 : 양세원, 서울대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Sei Won Yang, M.D.
Tel : 02)2072-3778 Fax : 02)2072-3917
E-mail : growth@snu.ac.kr

대상 및 방법

1. 대상

1981년 1월부터 2004년 7월까지 서울대학교병원 소아과에서 추적 중인 1형 당뇨병 환자들 중 갑상선 기능검사와 자가항체 (anti-TG Ab, anti-TPO Ab) 검사가 가능했던 일부 환자들을 대상으로 후향적으로 의무기록 조사를 시행하였다.

2. 방법

당뇨병의 진단기준은 다음과 같은 기준을 사용하였다. 첫째 당뇨병증상(다음, 다식, 다뇨 등)이 있으면서 임의 혈장 포도당이 200 mg/dL(11 mmol/L) 이상이거나, 둘째 공복 시 혈장 혈당이 126 mg/dL(7 mmol/L) 이상이거나, 셋째 경구 당부하검사 상 (1.75 g/kg, 최대 75g 당 섭취) 2시간째 혈장 포도당이 200 mg/dL(11 mmol/L) 이상인 경우를 기준으로 하였고 이 기준을 충족하는 환자들은 다음 내원시에 상기 세 가지 기준 중 한가지 방법으로 재확인하여 당뇨병을 확진하였다. 이러한 환자들 중에서 24시간 요중 인슐린 C-peptide 분비가 10 μ g/24 hours 미만인 경우에 1형 당뇨병 환자로 진단하였다.

1형 당뇨병 진단 후 3년 이상 경과하거나, 역연령 10세 이상이 되면 갑상선 기능검사와 자가항체 검사를 시행하였다. 또한 갑상선 질환의 가족력이 있거나 갑상선종이 있는 경우에는 즉시 시행하고, 이후 정기적으로 검사를 시행하였다.

방사면역 측정법(radioimmunoassay, RIA)으로 T3(80-240 ng/dL), T4(5.5-13.0 μ g/dL), free T4(0.8-2.3 ng/dL) 및 TSH(0.7-6.4 mIU/L)을 측정하였다. T4 또는 free T4가 기준 미만으로 감소되어 있거나, 또는 TSH가 기준 이상으로 증가되어 있으면 갑상선기능저하증으로 정의하였으며, T4 또는 free T4가 기준보다 증가되어 있으며, TSH는 기준 미만으로 저하되어 있으면 갑상선기능항진증으로 정의하였다. Anti-TG Ab, anti-TPO Ab는 시기에 따라 검사 방법이 차이가 있었으나, 간접 혈구응집법(indirect hemagglutination)으로는 1:100 이상이면 양성, 방사면역측정법(RIA)을 이용한 상품화된 kit를 사용한 경우에는 RSR(RSR Limited, Cardiff, UK)로는 0.3 U/mL 이상 또는 HENNINGtest(HENNINGtest, BRAMS, Germany)로는 100 U/mL 이상일 경우를 양성으로 하였다.

이 두 가지 자가항체 중 하나라도 양성인 경우에는 자가면역성 갑상선 질환이 있는 군(갑상선 질환군)으로 정의하였고, 두 항체 모두 음성이며, 갑상선 자극호르몬 수용체 항체(TSHRAb)가 음성인 경우는 갑상선 비질환군으로 정의하였다. TSHRAb가 양성인 Graves 병 환자는 갑상선 질환군에 포함시켰다. 두 군에서 성비, 당화혈색소 및 체질량 지수의 평균과 가족력을 비교하였다.

갑상선 질환군내의 남녀 각각에서 연령대별로 갑상선 질환이 진단된 비율을 분석하였고 사춘기를 기준으로 갑상선 질환이 진

단된 비율을 분석하였으며 갑상선 기능을 조사하였다.

갑상선종의 유무에 따라 두 군으로 나누어 각각에서 남녀별로 갑상선 질환이 진단된 비율을 비교하였다.

3. 통계방법

갑상선 질환군과 갑상선 비질환군에서의 남녀 성별과 갑상선 질환의 가족력 유무에 따른 갑상선 질환의 이환율의 차이와 갑상선 질환군내의 남녀 각각에서 갑상선종 유무에 따른 갑상선 질환의 발견율의 차이를 알기 위해 Chi-test를 시행하였다. 또 갑상선 질환군과 갑상선 비질환군에서의 당화혈색소, 체질량지수의 평균의 차이를 알기 위해 student T-test를 시행하였다. 또 갑상선 질환군내에서 남녀 각각 연령대별 갑상선 질환 발견율을 분석하기 위해 선형 대 선형결합 분석과 우도비 경향분석을 이용하였다. 통계 프로그램으로는 SPSS 10.0을 사용하였다.

결 과

1. 대상 소아의 특성

남아 44명(검사 시 평균연령 14.4 \pm 4.8세), 여자 95명(검사 시 평균연령 13.6 \pm 5.4세)에서 검사를 시행하였다. 1형 당뇨병은 8.2 \pm 3.7세에 진단 받았으며, 갑상선 검사까지의 당뇨병 유병 기간은 5.7 \pm 4.8년이었다. 갑상선 질환 이외에 동반된 자가면역성 질환으로 갑상선 질환군에서는 2명이 탈모가 있었고 1명이 경피증으로 진단받았다. 갑상선 비질환군에서는 1명이 강직성 척추염이 있었다.

2. 1형 당뇨병 환자 중 갑상선 질환군과 갑상선 비질환군의 비교

갑상선 질환은 남아 13명(29.5%), 여자 41명(43.2%)에서 발생하였으며, 성별에 따른 빈도수는 차이가 없었다(Table 1). 갑상선 질환군과 갑상선 비질환군에서 최근 1년 동안의 당화혈색소는 각각 9.3 \pm 1.7%, 9.1 \pm 1.4%로서 혈당 조절 정도의 차이는 없었으며, 당뇨병 발생 연령도 차이가 없었다. 갑상선 질환은 평균 12.7 \pm 3.4세에 발견되었다. 갑상선 질환의 가족력은 갑상선 질환군에서 4명(7.4%), 갑상선 비질환군에서 3명(3.5%)에서 있었으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

갑상선 질환군에서 자가면역성 갑상선 질환 발생 시 연령은 1형 당뇨병의 진단 연령($r=0.413$, $P=0.002$), 갑상선종 발견 연령($r=0.864$, $P<0.001$) 및 당뇨병 유병 기간($r=0.472$, $P<0.001$)과 유의한 상관관계를 보였다(Fig. 1A-1C).

3. 남녀에서 연령에 따른 자가면역성 갑상선 질환의 발견율의 차이

남자에서 자가면역성 갑상선 질환은 5.0-9.9세 군에서 검사한 환자의 42.8%에서 발견되었으며, 환자의 연령이 증가함에 따라 발견율은 10-14.9세 군에서는 38.1%, 15-19.9세 군에서는 16.7%로 감소하였으며, 이는 선형 대 선형결합 분석 상 $P=0.03$ 으로

Table 1. Comparison of Clinical and Biochemical Characteristics of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus with/without Auto-immune Thyroid Disease(AITD)

	With AITD	Without AITD	All patients
n	54	85	139
Age at diagnosis of DM(years)	8.3±3.8	8.0±3.7	8.15±3.7
Sex(M : F)	13 : 41	31 : 54	44 : 95
Age at diagnosis(years)	12.7±3.4*	14.5±6.0	13.8±5.2
HbA1C(%)	9.3±1.7	9.1±1.4	9.2±1.5
Duration of diabetes(years)	4.3±3.9*	6.5±5.1	5.7±4.8
BMI(kg/m ²)	18.9±6.0	18.8±2.9	18.9±4.3
TSH >4 IU/mL	9	1	10
Age at detection of goiter(years)	12.3±4.0(n=39)	12.9±6.3(n=30)	12.6±5.1
Family history AITD	4(7.4%)	3(3.5%)	

*P<0.05, with AITD vs without AITD

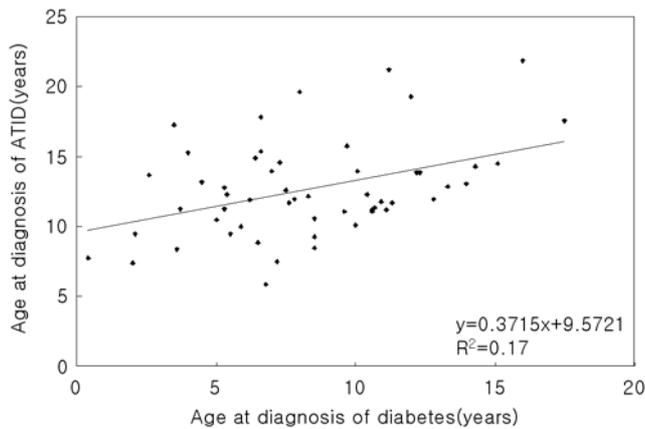


Fig. 1A. Correlation between age at diagnosis of autoimmune thyroid disease(AITD) and age at diagnosis of diabetes.

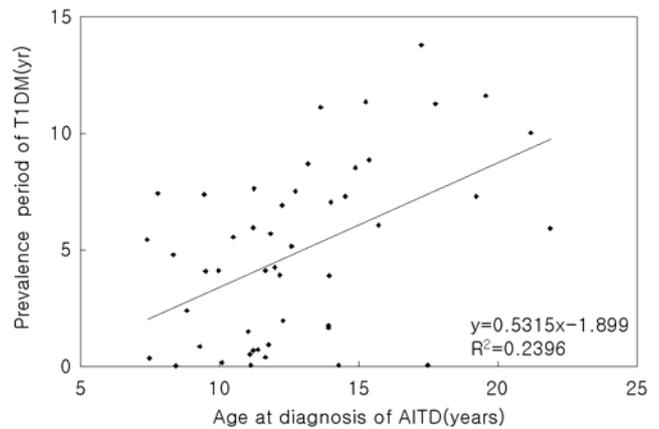


Fig. 1C. Correlation between age at diagnosis of autoimmune thyroid disease(AITD) and prevalence period of type 1 diabetes mellitus.

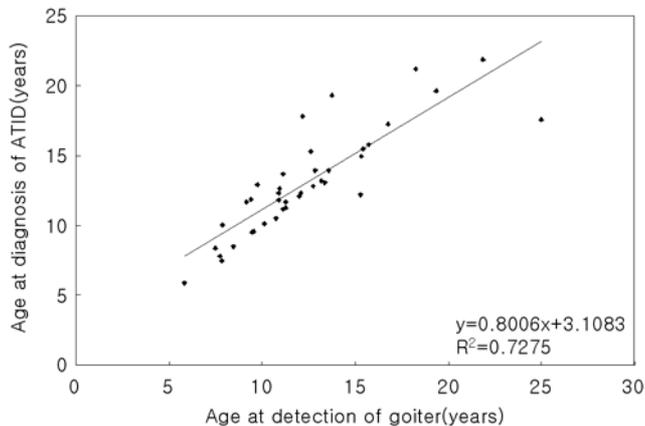


Fig. 1B. Correlation between age at diagnosis of autoimmune thyroid disease(AITD) and age at detection of goiter.

유의하였다. 10.0-14.9세 군과 15.0-19.9세 군의 당뇨병 여아의 56.5%와 50.0%에서 자가면역성 갑상선 질환이 발견되었는데, 이는 5.0-9.9세 군과 20세 이상 군의 31.8%와 16.7%에 비해 통

계적으로 유의하게 높았다(우도비 경향분석, P=0.024, Fig. 2).

4. 남녀에서 갑상선종과 자가면역성질환과의 관계

총 44명의 남자 환자에서 갑상선종은 총 12명(27.3%)에서 관찰되었는데, 이중 58.3%(n=7)에서 자가면역성 갑상선 질환이 발견되어, 갑상선종이 없는 환자에서의 발견율인 18.8%(n=6)보다 통계적으로 유의하게 높았다(P=0.023). 여자에서는 갑상선종이 총 57명(60.0%)에서 관찰되었는데, 이중 56.1%(n=32)에서 자가면역성 갑상선 질환이 발견되어, 38명의 갑상선종이 없는 여자에서의 발견율인 23.7%(n=9)보다 통계적으로 유의하게 높았다(P=0.003). 갑상선종이 있는 환자에서의 높은 자가면역성 갑상선 질환의 발견율은 남녀 간에 차이가 없었다.

갑상선종의 발생 연령군에 따른 자가면역성 갑상선 질환의 발생률의 차이는 남녀 모두에서 관찰되지 않았다(Fig. 3).

5. 사춘기가 자가면역성 갑상선 질환 발생에 미치는 영향

자가면역성 갑상선 질환의 발견율은 총 63명의 사춘기 청소년 및 성인 여자에서 46.0%(n=29), 총 32명의 사춘기 전 여아에

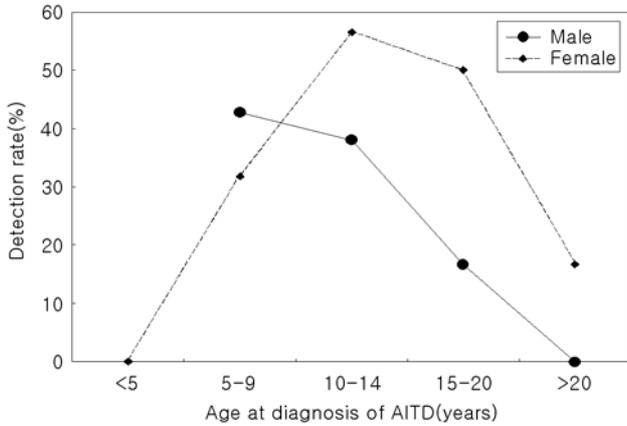


Fig. 2. Detection rate of autoimmune thyroid disease(AITD) in differential age group.

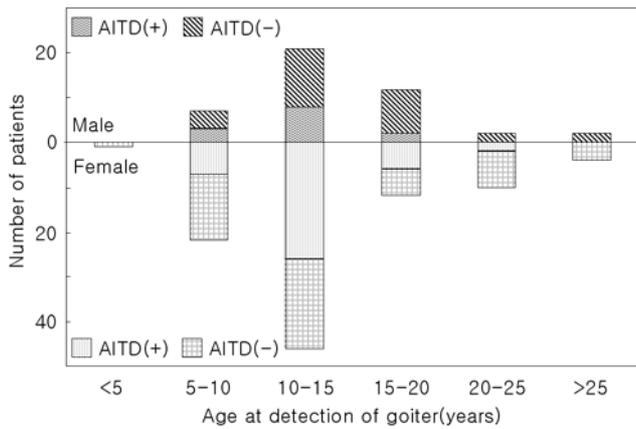


Fig. 3. Number of patients of autoimmune thyroid disease (AITD) in differential age at detection of goiter.

서 37.5%(n=12)로 차이가 없었다. 또한 자가면역성 갑상선 질환의 발견율은 총 27명의 사춘기 청소년 및 성인 남자에서 25.9%(n=7), 총 17명의 사춘기 전 남아에서 35.3%(n=6)로 차이가 없었다.

6. 갑상선 기능 이상

갑상선 질환군에서 74.0%가 정상 갑상선 기능을 유지하고 있었으며, 갑상선기능저하증과 갑상선기능항진증은 각각 12.9%로 동일한 비율을 보였다. 갑상선 기능은 각 군에서 성별, 자가항체 양성도, 갑상선 질환의 진단연령과는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

고 찰

1형 당뇨병 환자나 그 직계 가족들이 1형 당뇨병외의 자가면역성 질환에 이환될 위험은 1형 당뇨병이 없는 가계보다 훨씬 높다고 알려져 있으며^{1, 3, 6, 8-10}, 특히 자가면역성 갑상선 질환은

가장 흔히 동반되는 질환으로 1형 당뇨병 환자나 그 가족들이 이환될 위험은 20%정도로 당뇨병이 없는 가계 집단에 비해 최소한 3-4배 이상의 높다고 보고되고 있다¹. 2003년 Sumnik 등¹¹은 1형 당뇨병을 가진 소아에서 자가면역성 갑상선염의 발병에 대한 감수성은 HLA-DQB1*0302와, 보호는 HLA-DQB1*05와 관련되어 있다는 연구결과를 발표하였는데, 이와 같이 1형 당뇨병 환자의 가계에서 자가면역성 질환이 병발하게 되는 기전에 대한 연구가 지속적으로 이루어지고 있으나 아직은 명확한 결론이 없는 상태이다.

일반 인구집단에서 소아 및 청소년기의 자가면역성 갑상선염은 지역에 따라 다소간의 차이가 있으나 0.1-1.2% 전후이며^{4, 5}, 성비는 남녀 비가 1:9 정도로¹² 여성의 비율이 훨씬 높으며 사춘기 연령에 가장 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있다^{5, 13, 14}. 1991년 Marvin 등⁵은 3,121명의 학동기 소아와 청소년으로 구성된 코호트를 20년간 장기 추적하여 갑상선 이상의 자연 경과를 연구하였는데, 이에 따르면 처음에 61명의 환자가 자가면역성 갑상선염으로 진단되어 갑상선 기능에 따라 필요한 경우 갑상선 호르몬을 투여하였을 때, 추적 종결 시 이들 중에서 27% 가량은 갑상선염이 소실되었고 66%의 환자에서는 갑상선염의 상태가 지속되거나 갑상선기능저하증으로 나타났다. 1985년 Yoshio 등¹⁵은 갑상선종이 있는 43명의 하시모토 갑상선염 환자의 치료 경과에 대한 연구를 시행하였는데, 치료를 성실히 이행한 군과 그렇지 않은 군의 비교에서 13-20년간의 추적 기간 중에 갑상선 호르몬의 치료가 갑상선염의 조직학적 변화나 자가항체의 역가를 정상화 시키지는 못하였으나 갑상선종의 크기는 의미 있게 줄어들었다고 보고하고 있다.

1형 당뇨병 환자나 그 직계 가족을 대상으로 자가면역성 갑상선염에 대한 연구는 1990년대에 자가면역성 질환에 대한 이해가 높아지면서 더욱 활발해졌다. 1996년 Radetti 등¹⁶은 미국 Texas주에서 1,419명의 1형 당뇨병 환자를 대상으로 분석한 결과 자가면역성 갑상선염의 빈도는 3.9%, 남녀 간의 성비는 1:4.5로 보고하였으며 추적 기간 중 많은 환자가 임상 증상 없이 갑상선기능저하증이 발생하게 되어 1형 당뇨병 환자에서 정기적인 갑상선 기능 검사와 자가항체 검사가 이루어져야 한다고 결론짓고 있다. 2003년에는 Aaron 등⁹이 1형 당뇨병 환자 109명과 그 직계 가족 100명을 대상으로 한 연구에서 1형 당뇨병 외의 자가면역성 질환이 동반되는 확률은 두 군에서 각각 27%, 25%로 나타났으며 남녀 성비는 각각 1:0.53, 1:3.2로 나타났다.

본 연구에서는 1형 당뇨병 환자에서 자가면역성 갑상선 질환의 빈도는 38%로 나타났으며, 본 연구를 통해 살펴본 1형 당뇨병에 동반된 자가면역성 갑상선 질환의 임상특성은 다음과 같다.

첫째, 1형 당뇨병 환자들에서 자가면역성 갑상선 질환이 발생한 경우, 성별에 따른 발생빈도의 차이는 없었으나 남성에서 여성에서 연령대별로 발견되는 빈도수가 남성에서는 5-9.9세에 높다가 이후 상대적으로 빈도가 감소하는 경향을 보이나 여성에서는 이보다 높은 연령대인 10-19.9세에 높은 빈도를 보여 상대적으로

로 남성에서는 여성보다 어린 연령에서 갑상선 질환의 빈도가 높을 것으로 생각된다.

둘째, 남녀에 관계없이 갑상선종이 있는 경우 갑상선 질환의 빈도가 유의하게 높게 나타났다. 2003년 Hansen 등¹⁷⁾은 101명의 1형 당뇨병을 가진 소아, 청소년 환자에서 갑상선 기능, 자가항체와 초음파 상의 이상소견(갑상선 크기와 형태이상)을 전향적으로 추적한 연구에서 1형 당뇨병 환자에서 갑상선 자가항체 양성 환자 군에서 초음파의 이상소견을 보인 비율(76.9%)이 갑상선 자가항체 음성 환자 군에서(44.3%)보다 유의하게 높았다고 보고하여 본 연구와 일치하는 결과를 보였다.

셋째, 남녀 모두 사춘기를 전후로 한 갑상선 질환의 발생 빈도는 유의한 차이를 보이지는 않았다.

넷째, 갑상선 질환군에서 74%의 환자가 정상 갑상선 기능을 유지하고 있었으며 갑상선 기능 이상을 보이는 경우, 갑상선기능저하와 감소는 동일한 비율로 나타났다. 1986년 Charles 등¹⁰⁾이 보고한 바에 따르면 소아에서 자가면역성 갑상선염의 진단 시 갑상선기능저하를 보이는 경우는 60% 정도이며 이중 보상되지 않고 임상적으로 갑상선기능저하증을 나타내는 경우는 27% 정도에 불과하다. 그러나 2002년 Olga 등¹⁸⁾이 216명의 1형 당뇨병 환자를 대상으로 6년간 갑상선 자가항체(anti-TG Ab, anti-TPO Ab)의 역가를 추적한 결과 처음에 anti-TPO Ab의 역가가 높았던 환자들 중 약 50%에서 3-4년 내에 임상적으로 중요한 갑상선 질환이 발생하였음을 발표하고 1형 당뇨병 환자에서 해마다 갑상선 기능검사와 자가항체에 대한 검사를 시행할 것을 추천하고 있다. 또한 1형 당뇨병 환자에서 자가면역성 갑상선 질환이 동반되는 경우에는 2형 자가면역성 다분비선 증후군의 가능성을 고려하여 부신에 대한 자가항체 검사를 시행하도록 권유하고 있다.

결론적으로 1형 당뇨병 환자에서 자가면역성 갑상선 질환은 갑상선종이 동반되는 경우에 흔하게 발생하고 특히 남아에서는 여아에 비해 낮은 연령에서도 흔하게 발생하므로 1형 당뇨병 환자에서 최소 8세가 되거나 갑상선종이 발견되면 갑상선 기능검사와 자가항체검사를 시행하고 이후 지속적으로 추적하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

요 약

대 상 : 1981년 1월부터 2004년 7월까지 서울대학교병원 소아과에서 추적 중인 1형 당뇨병 환자 일부에서 후향적으로 의무기록 분석을 시행하였다.

방 법 : Anti-TG Ab, anti-TPO Ab를 방사면역방법으로 측정하였으며, 둘 중 하나라도 양성인 경우에는 자가면역성 갑상선염이 있는 군(갑상선 질환군)으로 정의하였다. 두 항체 모두 음성이며, 갑상선 수용체 항체(TSHRab)가 음성인 경우는 자가면역성 갑상선 질환이 없는 군(갑상선 비질환군)으로 정의하였다. TSHRab가 양성인 Graves병 환자는 갑상선 질환군에 포함시

켰다.

결 과 : 총 139명에서 검사를 시행하였으며, 남아 44명(연령 14.4±4.8, 5.9-26.6세), 여자 95명(연령 13.6±5.4세, 3.6-30세)이었다. 갑상선 질환군과 비 갑상선 질환군에서 성비, 당화혈색소, 체질량지수, 당뇨병의 발병연령, 갑상선 질환의 가족력에서 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 갑상선 질환은 남자에서는 역연령 5.0-9.9세 사이에서 검사한 환자의 42.8%에서 발견되었고 여자에서는 역연령 10-14.9세, 15-19.9세에서 각각 56.5%와 50.0%에서 발견되어 남자가 여자에 비해 상대적으로 낮은 연령에서 흔하게 발생하였다. 자가면역성 갑상선 질환은 갑상선종이 있는 경우에서 없는 경우보다 흔하게 발견되었고 갑상선종이 동반된 경우에 남녀간의 발생빈도의 차이는 없었다. 갑상선 기능은 정상 기능을 유지하는 경우가 74%였고, 기능저하와 기능항진은 각각 13%로 동일한 비율을 보였다.

결 론 : 1형 당뇨병 환자에서는 10세 이상의 연령에서 갑상선 기능검사와 자가항체검사가 필요한데 특히, 갑상선종이 발견되거나 남아에서는 최소 8세가 되면 갑상선 기능검사와 항체검사를 시행하고 지속적으로 추적하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

References

- 1) Morwessel NJ. The genetic basis of diabetes mellitus. AACN Clin Issues 1998;9:539-54.
- 2) Chung HR, Shin CH, Yang SW. Clinical characteristics of chronic autoimmune thyroiditis in children. J Korean Pediatr Soc 2004;47:76-80.
- 3) Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes : a multicenter survey. Diabetes Care 2002;25:1346-50.
- 4) Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rall JE, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. J Pediatr 1975;86:675-82.
- 5) Hunter I, Greene SA, MacDonald TM, Morris AD. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. Arch Dis Child 2000;83:207-10.
- 6) Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes : a longitudinal study. Diabetes Care 2003;26:1181-5.
- 7) McCanlies E, O'Leary LA, Foley TP, Kramer MK, Burke JP, Libman A, Hashimoto's thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1548-51.
- 8) Barova H, Perusicova 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;53:279-86.
- 9) Hanukoglu A, Mizrahi A, Dalal I, Admoni O, Rakover Y, Bistrizter Z. Extraprostatic autoimmune manifestations in type 1 diabetes patients and their first-degree relatives : a multicenter study. Diabetes Care 2003;26:1235-40.

- 10) Sklar CA, Qazi R, David R. Juvenile autoimmune thyroiditis. Hormonal status at presentation and after long-term follow-up. *Am J Dis Child* 1986;140:877-80.
 - 11) Sumnik Z, Drevinek P, Snajderova M, Kolouskova S, Sedlakova P, Pechova M. HLA-DQ polymorphisms modify the risk of thyroid autoimmunity in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:851-8.
 - 12) Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99-107.
 - 13) Maenpaa J, Raatikka M, Rasanen J, Taskinen E, Wager O. Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis. *J Pediatr* 1985;107:898-904.
 - 14) Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W, et al. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991;91:363-70.
 - 15) Hayashi Y, Tamai H, Fukata S, Hirota Y, Katayama S, Kuma K, et al. A long term clinical, immunological, and histological follow-up study of patients with goitrous chronic lymphocytic thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:1172-8.
 - 16) Radetti G, Paganini C, Gentili L, Bernasconi S, Betterle C, Borkenstein M. Frequency of Hashimoto's thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1995;32:121-4.
 - 17) Hansen D, Bennedbaek FN, Hoier-Madsen M, Hegedus L, Jacobsen BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2003;148:245-51.
 - 18) Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Bassir C, Gruters-Kieslich A. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002;19:518-21.
-