

Danuta GALICKA-LATAŁA¹
Małgorzata TROFIMIUK²

¹Katedra i Klinika Chorób
Metabolicznych Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Jacek Sieradzki

²Katedra Endokrynologii
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Bohdan Huszno

Słowa kluczowe:

- cukrzyca typ 1
- choroba Hashimoto
- autoimmunologiczne zapalenie tarczycy

Key words:

- type 1 diabetes mellitus
- Hashimoto disease
- autoimmune thyroiditis

Choroba Hashimoto (struma lymphomatosa) u chorych z cukrzycą typu 1

W ciągu ostatnich lat znacznie wzrosła częstość chorych z cukrzycą typu 1, u których dochodzi do rozpoznania przewlekłego zapalenia tarczycy typu Hashimoto. Współistnienie cukrzycy typu 1 z autoimmunologiczną chorobą tarczycy (w stanie eutyreozy) może powodować szybszy rozwój zarówno powikłań o charakterze mikroangiopatycznym jak i mikroangiopatycznym. Brakuje jednak dużych badań oceniających wpływ współwystępowania chorób autoimmunologicznych na wystąpienie i progresję przewlekłych powikłań cukrzycy.

Większość autorów rekomenduje coroczną kontrolę poziomu TSH i przeciwciał przeciw-tarczycowych u pacjentów z cukrzycą typu 1, natomiast decyzja co do podjęcia leczenia powinna być zindywidualizowana, zwłaszcza w stosunku do chorych pozostających w eutyreozy.

Hashimoto thyroiditis (struma lymphomatosa) among type 1 diabetic patients

The incidence of type 1 diabetes mellitus with diagnosis of chronic Hashimoto thyroiditis has increased in the last few years. Diabetes mellitus type 1 with autoimmune thyroid disease (in euthyrosis) may cause enhanced development of micro- and macroangiopathy complications. Yet large research projects evaluating the influence of concomitant autoimmune disorders on the occurrence and progression of chronic complications of diabetes mellitus are lacking. Most authors recommend yearly control of TSH level and thyroid autoantibodies level in patients with diabetes mellitus type 1; however the decision to initiate the treatment should be individualized, especially when considering patients in euthyrosis.

Wstęp

W ciągu ostatnich lat znacznie wzrosła częstość chorych z cukrzycą typu 1, u których dochodzi do rozpoznania przewlekłego zapalenia tarczycy typu *Hashimoto* [1].

Choroba *Hashimoto* po raz pierwszy została opisana przez Dr *Hakaru Hashimoto* w roku 1912 u 4 chorych z wolem, który wykazał obfity naciek limfocytarny oraz włóknienie. Autoimmunologiczne tło choroby *Hashimoto* zostało podkreślone dzięki obserwacjom *Rose* i *Witebsky*. Wykazali oni obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych oraz zapalenie tarczycy u królików podanych immunizacją wyciągiem tarczycy. *Doniach* i wsp. opisali jako pierwsi obecność przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie u chorych z zapaleniem tarczycy typu *Hashimoto* [2,3].

W piśmiennictwie można spotkać się z następującymi nazwami choroby *Hashimoto*: przewlekłe zapalenie tarczycy (*chronic thyroiditis*), limfocytarne zapalenie tarczycy (*lymphocytic thyroiditis*), wole limfocytowe (*lymphadenoid goiter*), a ostatnio najczęściej autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (*autoimmune thyroiditis*) [3,4].

Epidemiologia

Choroba *Hashimoto* występuje 10-20 x częściej u kobiet w porównaniu do mężczyzn w wieku 30-50 lat. Stwierdza się 0,3-1,5 przypadków na 1000 osób/rok. Wykazano obecność rodzinnej predyspozycji do jej występowania, co wiąże się z HLA-DR5,

rzadziej z HLA-DR3. *Inoue* i wsp. wykazali, że 3% japońskich dzieci w wieku 6-18 lat choruje na autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, ale u większości z nich wykonana biopsja wykazała obecność tylko lokalnego procesu zapalnego [5,6].

Patogeneza

Najważniejszą rolę w rozwoju autoimmunologicznego zapalenia tarczycy odgrywa defekt limfocytów T. W wyniku zmniejszenia aktywności supresorowych limfocytów T dochodzi do aktywacji tarczycowo-specyficznych pomocniczych limfocytów T. Aktywowane pomocnicze limfocyty T oraz limfocyty B nasilają wydzielanie przeciwciał przeciw-tarczycowych. Równocześnie powstają limfocyty CD8+, cytotoksyczne dla komórek tarczycy. Po zapoczątkowaniu zjawiska autoimmunizacji tarczycowej o obrazie klinicznym decydują wzajemne relacje pomiędzy limfocytami Th1 i Th2. Limfocyty Th1 produkują limfokiny, które aktywują limfocyty T cytotoksyczne (subpopulacja CD8+), natomiast makrofagi nabywają właściwości cytolitycznych. Przeciwciała przeciw-tarczycowe mogą łączyć się z komplemtem doprowadzając do niszczenia tyreocytów [6].

W wyniku aktywacji układu Fas-FASL poprzez wpływ interleukiny 1 β na ekspresję FAS na komórkach tarczycy dochodzi do apoptozy komórki. W fazie sygnałów wstępnych dochodzi natomiast do uszkodzenia komórek tarczycy w wyniku działania cytotoxycznych limfocytów T. W fazie kontrolno-decyzyjnej następuje przekazanie sygnału apoptotycznego przez odpowiednie białko przełącznikowe uczyniające kaspazy wykonawcze (*adapter protein with death domains*) lub dochodzi do zaburzenia regulacji czynności mitochondriów poprzez białka z grupy bcl-2. W wyniku wpływu czynników proapoptotycznych ulega zahamowaniu produkcja ATP. Bcl-2 hamuje uwalnianie cytochromu c do cytozolu. Z rodziny białek bcl-2 działanie antyapoptotyczne mają Bcl-2 i Bcl-XL natomiast proapoptotycznie Bax i Bad. Na kolejnym eta-

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Danuta Galicka-Latała
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CMUJ
31-501 Kraków, ul. Kopernika 15
e-mail: Danuta_Latala@yahoo.com

pie apoptozy w fazie wykonawczej po uczynnieniu kaspaz dochodzi do rozkładu cytoskieletu komórki oraz macierzy jądra komórkowego. W kolejnej fazie procesu apoptozy działają makrofagi, które „uprzątają” komórki apoptotyczne [7-12].

Większość naciekających limfocytów T posiada alfa/beta receptory. Limfocyty T gamma/delta są rzadko spotykane, stwierdza się natomiast komórki CD4+CD8+ i CD3lo-TCRalfa/beta-lo/CD4-/CD8-. Wśród limfocytów T Heuer i wsp. wykazali zwiększoną ekspresję mRNA dla Th-1 zależnych cytokin: IFN-gamma, IL-2 i CD25.

Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy to zatem przewlekły proces zapalny prowadzący do destrukcji narządu. Uważa się, że autoimmunologiczne zapalenie tarczycy prowadzące do atrofilii narządu jest związane z HLA-DR3, natomiast autoimmunologiczne zapalenie tarczycy przebiegające z wolem z HDLA-DR5 [13-27].

Badania laboratoryjne

W wyniku toczonego się procesu immunologicznego dochodzi do powstania autoprzeciwciał przeciw-tarczycowych takich jak: przeciwciała przeciwtyreoglobulinowe (TgAb), przeciwciała przeciwtyreoperoksydazowe (TPO Ab) oraz przeciwciała blokujące receptor TSH (TSH-R Ab).

Przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPO Ab) i przeciwciała przeciwtyreoglobulinie (TgAb) powstają wtórnie na skutek procesu zapalnego. W początkowej fazie choroby stwierdza się głównie przeciwciała TgAb, które wraz z postępem choroby zwykle po 2-3 miesiącach zanikają. Pojawiają się wówczas kolejne przeciwciała TPO Ab, które pozostają obecne przez kilka lat. Wysokie miano TPO Ab koreluje z rozległością procesu zapalnego w tarczycy. W przeciwieństwie do Tg Ab, TPO Ab mogą indukować zależną od przeciwciał cytotoksyczność komórkową [28], chociaż nie stwierdzono zależności pomiędzy stopniem nasilenia cytotoksyczności a mianem przeciwciał. Mają one także zdolność do wiązania dopełniacza [28], co ma szczególne znaczenie w patofizjologii poporodowego zapalenia tarczycy.

Obecność TPO Ab u pacjenta w eutyreozy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niedoczynności tarczycy u pacjentów pozostających w stanie eutyreozy. W badaniu NHANES III stwierdzono, że obecność TPO Ag jest silnie dodatnio związana z jawną klinicznie niedoczynnością tarczycy (iloraz szans-OR: 40) oraz subkliniczną niedoczynnością tarczycy (OR: 8,5) [29]. Ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy wzrasta wraz z mianem przeciwciał, u pacjentów to bardzo wysokim mianem TPO Ab wynosi ono 53% [29]. TSH-R Ab są stwierdzane w postaci zanikowej zapalenia tarczycy. Blokują one TSH, doprowadzając min. do niedoczynności tarczycy [30].

Podwyższone miano przeciwciał, przede wszystkim TPO Ab, wystarcza do rozpoznania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Około 10% z chorobą *Hashimoto* znajduje się w stanie eutyreozy [31]. Należy jednak pamiętać, że TSH przekraczające wartość 2,0 µIU/ml wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niedoczynności tarczycy w przyszłości [32], co jest szczególnie ważne w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, planujących ciążę.

U większości pacjentów stwierdzimy biochemiczne cechy subklinicznej lub jawnej niedoczynności tarczycy. W fazie nadczynności w przebiegu bezbolesnego lub poporodowego zapalenia tarczycy zwykle występuje obniżenie poziomu TSH, z towarzyszącym wzrostem poziomu FT4 oraz FT3 (proporcjonalnym do podwyższenia poziomu tyroksyny).

Badania patomorfologiczne

W obrazie histopatologicznym tarczycy opisuje się nacieki limfocytarne (wykazujące tendencję do tworzenia grudek chłonnych), które powodują niszczenie prawidłowej struktury tarczycy. Tyreocyty mogą ulegać atrofilii lub przemianie onkocytarnej [30]. Destrakcji tyreocytów, grudkom chłonnym towarzyszy proliferacja tkanki włóknistej. Końcowym etapem choroby jest atrofia tarczycy. Depozyty immunoglobulin IgG są widoczne w obrazie z mikroskopu elektronowego wzdłuż błony podstawnej.

U chorych z chorobą *Hashimoto* wykazano zwiększone zagrożenie rozwojem chłoniaków B-komórkowych.

Objawy kliniczne

U chorych z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy moż-

na stwierdzić:

- eutyrozę z wolem lub bez wola;
- subkliniczną niedoczynność tarczycy;
- jawną klinicznie niedoczynność tarczycy;
- bezbolesne (ciche) zapalenie tarczycy;
- poporodowe zapalenie tarczycy;
- nadczynność tarczycy (tzw. *hashitoxicosis*).

W początkowym okresie choroby może wystąpić nieznaczne, niebolesne, zwykle nierównomierne powiększenie tarczycy. Większość objawów klinicznych zależy od rodzaju i stopnia dysfunkcji hormonalnej.

Około 1/4 chorych z niedoczynnością tarczycy po kilku latach leczenia może spontanicznie przejść w stan eutyreozy.

Leczenie

Głównym powikłaniem przewlekłego zapalenia tarczycy jest postępująca niedoczynność tarczycy wymagająca leczenia substytucyjnego hormonami tarczycy.

Zalecane jest uzyskanie poziomu TSH 0,3-1 uIU/ml. Z reguły dawka lewotyroksyny to 75-125 µg/dzień dla kobiet i 125-200 µg/dzień dla mężczyzn. Lek podaje się na czczo 30 minut przed śniadaniem w jednorazowej dawce. Wykazano, że około 1/4 chorych z hipotyreozą na początku choroby po uzyskaniu eutyreozy nie wymaga dalszego leczenia lewotyroksyną. Ostatnio przeprowadzone badania przez *Padberga S.* i wsp. wykazały, że profilaktyczne leczenie chorych w stanie eutyreozy w chorobie *Hashimoto* powoduje zmniejszenie poziomu przeciwciał przeciwmiokrosomalnych i limfocytów B. Jednak leczenie lewotyroksyną pacjenta z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy pozostającego w stanie eutyreozy nadal pozostaje sprawą kontrowersyjną [43].

Choroba Hashimoto a cukrzyca typu 1

Pierwsze doniesienia o współwystępowaniu chorób układu dokrewnego, których podłoże autoimmunologiczne potwierdzono w XX wieku, pochodzą z końca z 1886 roku. W latach późniejszych zdefiniowano pojęcie zespołu autoimmunologicznej niedoczynności wielogruzołowej (*autoimmune polyglandular syndrome – APS*), charakteryzującego się współwystępowaniem co najmniej dwóch chorób, w przebiegu których dochodzi do uwarunkowanej autoagresją dysfunkcji gruczołów wydzielania wewnętrznego. Obecnie wyróżnia się 3 typy APS:

- APS typu 1, związany z mutacją regulatorowego genu *AIRE*, dziedziczony autosomalnie recesywnie zespół, w którym dominują: uporczywe infekcje grzybicze, niedoczynność przytarczyc i pierwotna niedoczynność nadnerczy. Od głównych manifestacji zespołu określa się go też akronimami *APECED* (*autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy*) lub *MEDAC* (*multiple endocrine deficiency autoimmune candidiasis syndrome*), a z uwagi na początek choroby przypadający zwykle na pierwszą dekadę życia – młodzieńczą autoimmunologiczną poliendokrynopatią. W przebiegu PAS typu 1 cukrzycę stwierdza się u mniej niż 20% pacjentów, a zaburzenia funkcji tarczycy u około 10% pacjentów [33].

- APS typu 2, znacznie częstszy niż opisywany powyżej, o dominującym, wielogenowym typie dziedziczenia, obejmuje chorobę Addisona oraz autoimmunologiczną chorobę tarczycy (zespół *Schmidta*) i/lub cukrzycę typu 1 (występowanie wszystkich trzech komponentów określa się jako zespół *Carpentera*), którym mogą towarzyszyć inne choroby o podłożu autoimmunologicznym.

- APS typu 3, o etiologii identycznej jak APS typu 2, ale bez pierwotnej niedoczynności nadnerczy jako przewodniej manifestacji. Z uwagi na podobny proces patologiczny prowadzący do APS typu 2 i 3 bardzo często są one rozpatrywane jako jedna jednostka chorobowa [33].

Współistnienie autoimmunologicznej choroby tarczycy z cukrzycą typu 1 jest najczęstszym skojarzeniem w APS 2 i 3. *Dietmar* i wsp. [33] w grupie 360 pacjentów z APS typu 2 i 3 stwierdzili współwystępowanie cukrzycy i autoimmunologicznej choroby tarczycy u około 40% chorych. Cukrzyca typu 1 była też w tej grupie najczęstszą chorobą (60,9%) i najczęściej występowała jako pierwsza manifestacja (48,3%) APS. Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy stwierdzano u 32,5% chorych z APS, jako pierwsza komponenta APS było ono obserwowane w 17,2% przypadków. Okres czasu pomiędzy wystąpieniem cukrzycy a pojawieniem autoimmunologicznej choroby tarczycy (choroby *Grave-Basedowa* lub

choroby Hashimoto) wynosił w tej grupie 13 lat.

Częstość niedoczynności tarczycy u pacjentów z cukrzycą typu 1 sięga 30% (w porównaniu do około 5-10% procent populacji ogólnej), podobnie podwyższone miano przeciwciał TPO Ab i/lub Tg Ab obserwuje się u około 20-30% tych chorych. Ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz dodatnim mianem przeciwciał jest 18-krotnie większe niż u pacjentów bez przeciwciał [29, 33-36]. Dane polskie dotyczą głównie dzieci. *Korpala-Szczyrska* i wsp. [37] stwierdzili obecność przeciwciał przeciwarczycowych u 32% pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1, z tego u jednego pacjenta jawną klinicznie niedoczynność tarczycy. Przeciwciała przeciwarczycowe obserwowano częściej u starszych dzieci. Co ciekawe, po 2 latach obserwacji dodatnie przeciwciała utrzymywały się jedynie u 24% uprzednio „pozytywnych” pacjentów. Podobną częstość dodatniego miana przeciwciał u dzieci z cukrzycą niewyrównaną metabolicznie stwierdzili *Korman* i wsp. [38].

Zaobserwowano różnice w genetycznej predyspozycji w kierunku APS i cukrzycy typu 1. *Dittman* i wsp. podają częstsze występowanie u pacjentów z cukrzycą typu 1 i APS 2 antygenów HLA A31, DR2 oraz rzadsze występowanie A24, DR1, DR3 i DR4, w porównaniu do pacjentów z samą cukrzycą [33]. Stwierdzano częstsze współwystępowanie cukrzycy typu 1 i autoimmunologicznej choroby tarczycy u pacjentów z DR3-DQB1*0201. Inne geny-kandydaci to CTLA-4 i locus insulina-VNTR (*variable number of tandem repeats*), umiejscowiony przy 5' końcu genu insuliny na chromosomie 11q [39].

Umpierrez i wsp. oraz *McCanlies* i wsp. nie stwierdzili istotnych różnic metabolicznych pomiędzy pacjentami z cukrzycą typu 1 ze współwystępującą i bez dysfunkcji tarczycy [35]. Stwierdzono jednak, iż subkliniczna niedoczynność tarczycy może stanowić czynnik ryzyka objawowej hipoglikemii [40].

Współistnienie cukrzycy typu 1 z autoimmunologiczną chorobą tarczycy (w stanie eutyreozy) może powodować szybszy rozwój makroangiopatii, której ekwiwalentem może być większa sztywność tętnic szyjnych w tej grupie chorych [41]. Cukrzyca typu 1 oraz autoimmunologiczne zapalenie tarczycy prowadzą do uszkodzenia śródbłonka [44]. Stopień dysfunkcji śródbłonka będzie miał natomiast wpływ na przebieg powikłań makro- i mikroangiopatycznych u chorych z cukrzycą typu 1. Brakuje jednak dużych badań nad wpływem obecności przeciwciał czy niedoczynności tarczycy (zarówno jawnej, jak i subklinicznej) na wystąpienie i progresję przewlekłych powikłań cukrzycy.

O ile oczywiście jest leczenie niedoczynności tarczycy u pacjentów z cukrzycą typu 1, w tym także niedoczynności subklinicznej [40], nadal istnieją wątpliwości czy leczenie to przyniesie korzyści pacjentom w eutyreozy. *Karges* i wsp. stwierdzili, że długotrwałe leczenie lewotyroksyną pacjentów z cukrzycą i autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy bez współistniejącej dysfunkcji hormonalnej tego gruczołu, powodowało zmniejszenie objętości tarczycy, natomiast nie wpłynęło na poziom TSH, miano przeciwciał TPO AB i Tg AB oraz częstość występowania niedoczynności tarczycy w trakcie obserwacji [45].

Większość autorów rekomenduje coroczną kontrolę poziomu TSH i przeciwciał przeciwarczycowych u pacjentów z cukrzycą typu 1 [34], natomiast decyzja co do podjęcia leczenia powinna być zindywidualizowana, zwłaszcza w stosunku do chorych pozostających w eutyreozy.

Piśmiennictwo

1. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). Arch Klin Chir 1912; 97, 219.
2. Rose NR, Witrebsky E. Studies on organ specificity. V. Changes in thyroid gland of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. J Immunol 1956; 76, 417.
3. Weetman AP. Autoimmune Thyroid Disease. [W:] DrGroot LJ, Jameson JL Endocrinology 2006, 1979.
4. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Devroey P, van Steirteghem A, Kaufman L, Velkeniers B. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? J Clin Endocrinol Metab 2003; 88, 4149-4152.
5. Padberg S, Heller K, Usadel KH, Schumm-Draeger PM. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: Is there a benefit? Thyroid 2001; 11: 249-255.
6. Iwatani Y, Hidaka Y, Matsuzuka F, Kuma K, Amino N. Intrathyroidal lymphocyte subsets, including unusual CD4+ CD8+ cells and CD3loTCR alpha beta lo/CD4-DC8- cells, in autoimmune thyroid disease. Clin Exp Immunol 1993; 93: 430-436.
7. Takasu N, Yamada T, Takasu M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T, Shinoda T,

- Aizawa T, Koizumi Y. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis N Engl J Med 1992; 326: 513-518.
8. Kotani T, Aratake Y, Hirai K, Fukazawa Y, Sato H, Ohtraki S. Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis. Autoimmunity 1995; 20: 231.
9. Giordano C, Stassi G, Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G, Ruberti G, Bagnasco M, Testi R, Galluzzo A. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. Science 1997; 275: 960.
10. Mitsiades N, Poulaki V, Kotoula V, Mastorakos G, Balafouta S, Koutras DA, Tsokos M. Fas/Fas ligand up-regulation and BCL-2 down-regulation may be significant in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endo Metab 1998; 83: 2199.
11. Kawakami A, Eguchi K, Matsuoka N, Tsuboi M, Kawabe Y, Ishikawa N, Ito K, Nagataki S. Thyroid-stimulating hormone inhibits Fas antigen-mediated apoptosis of human thyrocytes in vitro. Endocrinology 1996; 137: 31.
12. Dong Z, Takakuwa T, Takayama H, Luo WJ, Takano T, Amino N, Matsuzuka F, Aozasa K. Fas and Fas ligand gene mutations in Hashimoto's thyroiditis. Lab Invest 2002; 82: 1611-1616.
13. Ling SM, Kaplan SA, Weitzman JJ, Reed GB, Costin G, Landing BH. Euthyroid goiters in children. Correlation of needle biopsy with other clinical and laboratory findings in chronic lymphocytic thyroiditis and simple goiter. Pediatrics 1969; 44: 695.
14. Tunbridge WMG, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F, Evered DC, Evans JG, Hall R, Smith P, Stephenson J, Young E. Natural history of autoimmune thyroiditis. Br Med J 1981; 282: 258.
15. Buchanan WW, Harden RM. Primary hypothyroidism and Hashimoto's thyroiditis. Arch Intern Med 1965; 115: 411.
16. Eisenbart GS, Wilson PW, Ward F, Buckley C, Lebovitz H. The polyglandular failure syndrome. Disease inheritance, HLA type, and immune function. Ann Intern Med 1979; 91: 528.
17. Bastenie PA, Vanhaelst L, Golstein J, Smets P, Keys MJ, Karvonen MJ, Punsar S. Asymptomatic autoimmune thyroiditis and coronary heart-disease. Lancet 1977; 1: 155.
18. Heinonen OP, Aho K, Pyorala K, Gordin A, Punsar S, Puro K. Symptomless autoimmune thyroiditis in coronary heart disease. Lancet 1972; 1: 785.
19. Amino N, Miyai K, Onishi T, Hashimoto T, Arai K, Ishibashi K, Kumahara Y. Transient hypothyroidism after delivery in autoimmune thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 1976; 42: 296.
20. Amino N, Kuro R, Tanizawa O, Tanaka F, Hayashi C, Kotani K, Kawashima M, Miyai K, Kumahara Y. Changes of serum antithyroid antibodies during and after pregnancy in autoimmune thyroid diseases. Clin Exp Immunol 1978; 31: 30.
21. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. Thyroid 1999; 9: 705-713.
22. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Autoimmune thyroid disease and pregnancy. J Endocrinol Invest 1996; 19: 59.
23. Brown TR, Zhao G, Palmer KC, Sundick RS. Thyroid injury, autoantigen availability, and the initiation of autoimmune thyroiditis. Autoimmunity 1998; 27: 1-12.
24. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: A comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. J Clin Endocr Metab 1998; 83: 765-769.
25. Ruwhof C, Drexhage HA. Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models. Thyroid 2001; 11: 427-436.
26. McConehey WM, Woolner LB, Black BM, Keating FR, Jr. Effect of desiccated thyroid in lymphocytic (Hashimoto's) thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 1959; 19: 45.
27. Aksoy DY, Kerimoglu U, Okur H, Canpinar H, Karaagaoglu E, Yetgin S, Kansu E, Gedik O. Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. Endocr J. 2005; 52: 337-343.
28. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. Best Practice Research Clin Endocrinol Metab 2005; 19: 1-15.
29. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489-499.
30. Sporny S. Zapalenia tarczycy. [W:] Cytodiagnostyka chorób tarczycy. Łódź, 1999, 73-96.
31. Amino N, Hidaka Y. Chronic (Hashimoto) thyroiditis. [W:] Endocrinology. 5th edition. Pod red. DeGroot LJ, Jameson LJ. Elsevier Saunders, 2006, 2055-2068.
32. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 43: 55-68.
33. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular Autoimmune Syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab; 2003; 88: 2983-2992.
34. Barker JM. Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history genetic associations and screening. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1210-1217.
35. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A, Kitabchi AE. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. Diabetes Care, 2003; 26: 1181-1185.
36. Galstras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. 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.
37. Korpala-Szczyrska M, Dorant B, Birkholz D, Kamińska H, Myśliwiec M. Przeciwciała przeciwarczycowe u dzieci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu

1. Endokrynol Diabetol Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego 2002; 8: 73-36.
38. **Korman E, Smorawińska A, Pankowska-Maciak U i wsp.** Czynność hormonalna tarczycy u dzieci chorych na cukrzycę insulinozależną. *Pediatr Pol* 1990; 65: 28
39. **Golden B, Levin L, Ban Y, Concepcion E, Greenberg DA, Tomer Y.** Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4904-4911.
40. **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.
41. **Tryfonopoulos D, Anastasiou E, Protogerou A, Papaioannou T, Lily K, Dagle A, Souvatzoglou E, Papamichael C, Alevizaki M, Lekakis J.** Arterial stiffness in type 1 diabetes mellitus is aggravated by autoimmune thyroid disease. *J Endocrinol Invest.* 2005; 28: 616-22.
42. **McCanlies E, O'Leary LA, Foley TP, Kramer MK, Burke JP, Libman A, Swan JS, Steenkiste AR, Mccarthy BJ, Trucco M, Dorman JS.** 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.
43. **Chiovato L, Marcocci C, Mariotti S, Mori A, Pinchera A.** L-thyroxine therapy induces a fall of thyroid microsomal and thyroglobulin antibodies in idiopathic myxedema and in hypothyroid, but not in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1986; 9: 299-305.
44. **Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Ferrannini E, Salvetti A, Monzani F.** Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 5076-5082.
45. **Karges B, Mucbe R, Knerr I, Ertelt W, Wiesel T, Hub R, Neu A, Klinghammer A, Aufschild J, Rapp A, Schirbel A, Boehm BO, Debatin KM, Heinze E, Karges W.** Levothyroxine in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1647-52