

Tip 1 Diabetes Mellitus Tanılı Çocuklarda Otoimmün Poliendokrinopati Tip 3b Sıklığı

İhsan ESEN¹✉, Uğur DEVECİ², Deniz ÖKDEMİR¹

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Bu makaleye yapılacak atıf: Esen İ, Deveci U, Ökdemir D. Tip 1 Diabetes Mellitus Tanılı Çocuklarda Otoimmün Poliendokrinopati Tip 3b Sıklığı. Türk Diyab Obez 2020;2: 79-83.

ÖZ

Amaç: Tip 3 otoimmün poliendokrinopati sendromu (OPS), Addison hastalığı olmaksızın otoimmün tiroid hastalığı ile diğer bir otoimmün hastalık birlikteliği olarak tanımlanmaktadır. Hastada otoimmün bir gastrointestinal hastalık olursa klinik tablo tip 3b OPS olarak tanımlanır. Bu incelemede çocukluk çağında tip 1 diyabet (T1D) tanısı almış hastalarda tip 3b OPS sıklığı araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 01.06.2013-31.08.2019 tarihleri arasında takibi yapılmış 232'si erkek 446 T1D'li çocuk çalışmaya alındı. Hashimoto tiroiditi (HT), pozitif anti TPO ve/veya anti-Tg pozitifliği ile otoimmün enteropati ise anti-doku transglutaminaz Ig A pozitifliğini takiben yapılmış ince bağırsak biyopsisinde çölyak hastalığı (ÇH) ile uyumlu histoloji varlığı ile tanımlandı.

Bulgular: Hastaların 61'inde (%13,7) HT ve 34'ünde (%7,6) ÇH tespit edildi. Hastaların 87'sinde (%19,5) HT veya ÇH varken, aynı hastada hem HT hem de ÇH varlığı (tip 3b OPS) sadece 3'ü kız 4 hastada (%0,9) tespit edildi. Tip 3b OPS'li hastaların T1D tanı yaşı sadece HT veya sadece ÇH olanlar ve her iki hastalığı olmayanlar ile karşılaştırıldığında daha düşük olmakla birlikte istatistiksel bir fark saptanmadı (p=0,087).

Sonuç: Çocukluk çağında tanı almış T1D'li çocukların yaklaşık beşte birinde HT veya ÇH tespit edilirken tip 3b OPS sıklığının oldukça nadir olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Çölyak hastalığı, Tip 3b otoimmün poliendokrinopati, Otoimmün tiroid hastalığı, Tip 1 diyabet

The Frequency of Autoimmune Polyendocrinopathy Type 3b in Children with Type 1 Diabetes Mellitus

ABSTRACT

Aim: Autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 3 (APS3) is defined as the presence of autoimmune thyroid disease along with another autoimmune disorder other than Addison's disease. If an autoimmune gastrointestinal disease is a component of the syndrome, it is defined as APS3b. In this study, we aimed to determine the frequency of APS3b in patients diagnosed with type 1 diabetes (T1D) in childhood.

Material and Methods: A patient group of 446 children (232 males) with T1D whose follow-ups were conducted between 01.06.2013 and 31.08.2019 was included in the study. Hashimoto's thyroiditis (HT) was defined with positive anti-TPO and/or anti-Tg test results whereas autoimmune enteropathy was defined with histologic findings which consisted with celiac disease (CD) in small bowel biopsy following a positive anti tissue transglutaminase IgA.

Results: In total, 61 (13.7%) patients had HT and 34 (7.6%) patients had CD. While 87 (19.5%) of the patients had HT or CD, the occurrence of both HT and CD (APS3b) in the same patient was observed in only 4 patients (3 females) (0.9%). Patients with APS3b had low median age of diagnosis compared with patients with HT or CD alone, and patients with none of these two diseases, but the difference is not statistically significant (p=0.087).

Conclusion: While HT or CD has been detected in approximately one-fifth of children with T1D, APS3b is rarely observed in this patient group.

Key Words: Celiac disease, Autoimmune polyendocrinopathy type 3b, Autoimmune thyroid disease, Type 1 diabetes

ORCID: İhsan Esen / 0000-0003-1700-6778, Uğur Deveci / 0000-0002-5395-8250, Deniz Ökdemir / 0000-0003-3618-8167

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

İhsan ESEN

Fırat Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
Tel: 0 (424) 233 35 55 dahili 2365 • E-posta: esen_ihsan@yahoo.com

DOI: 10.25048/tudod.659818

Geliş tarihi / Received : 16.12.2019

Revizyon tarihi / Revision : 03.06.2020

Kabul tarihi / Accepted : 15.06.2020

GİRİŞ

Tip 1 diyabet (T1D) özgül olarak β -hücre otoantijenlerine yönelik abartılı immün yanıt sonucu insülin yetmezliği ile sonuçlanan bir otoimmün hastalıktır. T1D'li çocuk ve adölesanlar otoimmün poliendokrinopati sendromları (OPS) bileşeni olarak başka organlara özgü otoimmünite geliştirebilirler (1). Otoimmün poliendokrinopati sendromları en az iki endokrin bezin etkilendiği nadir ve geniş klinik spektrumu olan bir hastalık grubudur. Klinik tablo tek bir gen fonksiyonunda anormallik veya karmaşık genetik bir etiyolojiden kaynaklanabilir. Hastalarda kendine ait olan ve olmayan dokuların ayrımını sağlayacak immün toleransta bozulma vardır. Hastalık belirtilerinin ilk tezahürü sıklıkla çocukluk veya adölesan dönemde olur. Fakat zamanlama ve belirtilerin şiddeti oldukça fazla değişkenlik gösterir (2).

Otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı) en sık otoimmün tiroid hastalığı formudur. Bunun dışında Graves hastalığı ve postpartum tiroidit diğer görülebilen otoimmün tiroid hastalıklarıdır. Hashimoto tiroiditi insidansı ergenlik yaşlarında artma eğilimi gösterir ve dördüncü dekatta zirve yapar (3). Otoimmün tiroidit sıklıkla tek başına veya OPS bileşeni olarak görülür. Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde buğday, çavdar ve arpada bulunan glütene kalıcı bir duyarlılığın neden olduğu otoimmün bir ince bağırsak hastalığıdır. Dünya genelinde yaygın olarak görülen çölyak hastalığı her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Etiyolojisinde hem genetik nedenler hem de çevresel faktörler suçlanmaktadır (4).

Tip 3 OPS, Addison hastalığı olmaksızın otoimmün tiroid hastalığı ile diğer bir otoimmün hastalık birlikteliği olarak tanımlanmaktadır. Tip 3 OPS'nin çocukluk yaş grubunda en sık OPS tipi olduğu kabul edilmektedir (5). Eğer hastada otoimmün bir gastrointestinal hastalık olursa klinik tablo tip 3b OPS olarak tanımlanır (2). Bildiğimiz kadarı ile literatürde T1D'li çocuklarda tip 3b OPS sıklığını bildiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (6, 7). Bu incelemede çocukluk çağında tip 1 diyabet tanısı almış bir grup çocuk ve adölesanda tip 3b OPS sıklığı araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma bir üçüncü basamak sağlık merkezi çocuk endokrin kliniğinde yürütüldü. İnceleme kapsamında 01.06.2013-31.08.2019 tarihleri arasında takibi yapılmış tanı anında 18 yaşından küçük 232'si erkek 446 T1D'li çocuk çalışmaya alındı. Hastaların diyabet tipinin tanımlanmasında güncel IDF/ISPAD kılavuzu kullanıldı (8). Tip 2 diyabet ve monogenik diyabet tanısı almış çocuklar çalışma dışı bırakıldı. T1D'li çocuklarda tanı anında ve izlemde iki yılda bir otoimmün tiroid hastalığı varlığı rutin olarak taranmaktadır. Otoimmün tiroidit [Hashimoto tiroiditi (HT)] pozitif

anti TPO ve/veya anti-Tg pozitifliği ile tanımlandı. Hastaların tiroid fonksiyon testleri tirotropin (TSH) ve serbest T4 düzeyleri ölçülerek değerlendirildi. Çölyak hastalığı tanı anında ve sonrasında ilk 5 yıl, yılda bir doku transglutaminaz IgA ve endomisyum antikoru ile taranmaktadır. Artmış antikor seviyeleri olan T1D çocuklarda otoimmün enteropati, yapılmış ince bağırsak biyopsisinde çölyak hastalığı (ÇH) ile uyumlu histoloji varlığı ile tanımlandı. Çalışmaya alınan T1D'li çocuklar sadece HT olanlar, sadece ÇH olanlar ve hem HT hem de ÇH olanlar (OPS tip 3b) ve HT veya ÇH olmayanlar olarak gruplandırıldı. Gruplar T1D tanı yaşı ve cinsiyet dağılımları bakımından karşılaştırıldı. Tip 3b OPS'li hastaların tanıdan sonraki bir ay içindeki ağırlık ve boy uzunluk verilerinden ağırlık, boy ve vücut kütle indeks standart deviyasyon skorları (SDS) ulusal çocuk referans verileri kullanılarak hesaplandı (9).

Verilerin istatistiksel analizleri için Windows için SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, ABD.) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler için normal dağılıma uygunluk varsayımı test edildikten sonra normal dağılım şartına uyan değişkenler ortalama \pm standart sapma ile uymayanlar ise medyan (minimum-maksimum) ve sıklık verileri ise vaka sayısı (%) şeklinde sunuldu. Bağımsız ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında verilerin dağılım özellikleri göz önünde bulundurularak Kruskal Wallis testi, kategorik verilerin değerlendirilmesinde varsayımlara bağlı olarak Pearson ki-kare testi ya da Fisher exact test ya da Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. Tüm analizler için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların medyan güncel yaşı 15,2 yıl (2,3-23,8) ve medyan T1D tanı yaşı 9,2 yıl (1,0-18,0) idi. Hastaların 61'inde (%13,7) otoimmün tiroid hastalığı olarak HT ve 34'ünde (%7,6) ÇH tespit edildi. Hastalarımızda HT dışında başka bir otoimmün tiroid hastalığı tespit edilmedi. Hastaların 87'sinde (%19,5) sadece HT veya sadece ÇH varken, aynı hastada hem HT hem de ÇH varlığı (OPS tip 3b) sadece 3'ü kız 4 hastada (%0,9) tespit edildi. Tip 3b OPS tanısı almış olan çocuklar ile sadece ÇH veya sadece HT veya her iki hastalığı da bulunmayan T1D'li çocuk grupları ile karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (sırası ile $p=0,611$, $p=0,345$ ve $0,253$). Çalışma grubunda otoimmün tiroiditi olan 61 hastada ÇH sıklığı %6,6 iken, ÇH olan 34 hastada otoimmün tiroidit sıklığı %11,8 olarak tespit edildi. Tip 1 diyabetli çocukların ek tanılarına göre cinsiyet dağılımları ve T1D tanı yaşları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Otoimmün tiroiditi olan toplam 61 hasta tiroid fonksiyon testleri ve tiroid oto antikoru açısından değerlendirildi.

İzlemde 6'sında (%9,8) pozitif tiroid otoantikörlerinin negatifleştiği gözlemlendi. Tanı anında aşikar hipotiroidi olan 1 hasta, başvuruda subklinik hipotiroidisi olup izlemde aşikar hipotiroidi geliştiren 1 hasta ve TSH değerleri > 10 mU/L şeklinde sebat eden subklinik hipotiroidisi olan 1 hasta olmak üzere toplam 3 hastaya (%4,9) levotiroksin tedavisi başlandığı görüldü. Başvuruda subklinik hipotiroidisi olan diğer 4 hastadan birinin izlemde tiroid fonksiyon testleri normalleşirken diğer 3 hasta tedavi gereksinimi olmaksızın hafif subklinik hipotiroidi tanıları ile izlendikleri tespit edildi.

Tip 3b OPS'li hastaların medyan T1D tanı yaşı 7,0 yıl (2,6-12,5) ile sadece HT veya sadece ÇH olanlar ve her iki hastalığı olmayanlar ile karşılaştırıldığında daha düşük olmakla birlikte istatistiksel bir fark saptanmadı (p=0,087). OPS tip 3'lü hastaların birinde subklinik hipotiroidi saptanırken diğer üçünün tiroid fonksiyon testleri normal idi. İzlemleri süresince T1D ile tip 3b OPS'si olan hastalarda başka bir otoimmün hastalık saptanmadı. Tip 3b OPS'li hastaların klinik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Biri hariç hastalar T1D ile eş zamanlı çölyak tanısı almışken üçüncü olgu T1D tanısından 4 yıl sonra ÇH tanısı almıştır. Tanıdan sonraki bir ay içinde oksolojik verileri olan 3 hastanın ağırlık, boy ve vücut kütle indeksi SDS değerlerinin normal aralıkta olduğu gözlemlendi. Hastalar arasında bir akrabalık olmadığı ve tanı

anında ikisinin Elazığ il merkezinde, birinin Elazığ'ın Baskil ilçesinde diğerinin de Muş ilinin Bulanık ilçesinde ikamet ettiği öğrenildi.

TARTIŞMA

Santral ve periferik immün düzenleyici mekanizmalardaki bozukluklar karşımıza birden fazla organı tutan otoimmün hastalık olarak çıkmaktadır. Otoimmün poliglandüler sendromlardan en iyi tanımlanmış olan monogenik etiyojisi ve literatürde bildirilmiş çok sayıda hasta olması sebebi ile tip 1 OPS'dir. Bununla birlikte erken klinik bulguların çeşitliliği çocukluk çağında tip 1 OPS tanısında bile güçlükler yaşanabilmektedir. Diğer OPS tipleri, gelişimlerinde rol alan karmaşık genetik ve çevresel faktörlerin henüz tam olarak tanımlanmamış olması hastaların tanısı, sınıflanması, izlemlerinin planlanması ve prognoz hakkında öngöründe bulunma konularında zorluklar oluşturmaktadır. Addison hastalığı olmayan hastalarda otoimmün tiroid hastalığı ile T1D birlikteliği tip 3a OPS olarak, otoimmün tiroid hastalığı ile otoimmün gastrointestinal hastalık birlikteliği ise tip 3b OPS olarak tanımlanmaktadır (2). Bizim bu çalışmada T1D'li çocuklarda aynı zamanda Hashimoto tiroiditi ve Çölyak hastalığı varlığı hem tip 3a hem de tip 3b OPS tanımlarını karşılamaktadır. Bu çalışma ile incelenen T1D'li çocuk grubunda tip 3b OPS sıklığının yaklaşık olarak %1 olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 1: Tip 1 diyabetli 446 hastanın ek tanılarına göre cinsiyet dağılımları ve tanı yaşları.

	Sadece T1D n = 355	HT + T1D n = 57	ÇH + T1D n = 30	Tip 3b OPS + T1D n = 4	P
Cinsiyet (E/K)	193/162	28/29	10/20	1/3	0,074*
Tanı yaşı (yıl)	9,0 (1,0 – 18,0)	10,4±3,7	8,4±4,0	7,0 (2,6 – 12,5)	0,087

T1D; tip 1 diyabet, HT; Hashimoto tiroiditi, ÇH; çölyak hastalığı, OPS; otoimmün poliendokrinopati sendromu, *1/3 grubu dışındaki 3 grup için p değeri

Tablo 2: Tip 3b otoimmün poliendokrinopati sendromlu 4 hastanın klinik özellikleri.

	1. hasta	2. hasta	3. hasta	4. hasta
Adres	Elazığ/Arıcak	Elazığ	Elazığ	Muş/Bulanık
Cinsiyet	Kız	Erkek	Kız	Kız
Tanı yaşı (yıl)	4,7	2,6	12,5	9,2
İzlem süresi (yıl)	13,3	9,2	5,5	0,5
Ağırlık SDS	*	-0,86	-1,52	-0,35
Boy SDS	*	0,12	-1,22	0,07
BMI SDS	*	-0,66	-1,06	-0,47
TSH (mU/L)	*	0,78	10,1	1,85
Serbest T4 (ng/dl)	*	1,64	0,97	0,95

SDS; standart deviasyon skoru, *veri yok.

Tiroid hastalığı T1D'li çocuk ve erişkinlerde genel popülasyona göre daha sık ortaya çıkmaktadır. T1D'li çocuk ve adölesanlarda otoimmün tiroidit sıklığı %6,7-38,6 arasında bildirilmektedir (6, 7, 10-13). Bu çalışmada T1D'li çocuk ve adölesanlarda tiroid otoimmünitesi sıklığı %12,8 olarak saptandı. Tiroid otoimmünitesinin olmasının T1D'li insanlarda tiroid fonksiyonlarında bozulma riskini önemli oranlarda artırdığı tespit edilmiştir. Bu risk çocuklarda erişkinlerden daha fazla bulunmuş (14). Bununla birlikte bu inceleme kapsamında Hashimoto tiroiditi olan T1D'li çocuklarda tedavi gereksinimi olan hasta sayısının az olması taramanın maliyet yarar açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çölyak hastalığı prevalansı, T1D'li çocuk ve adölesanlarda %1-10 arasında bildirilmektedir (15). Bu çalışma kohortunda literatür ile uyumlu olarak çölyak hastalığı sıklığı %6,7 olarak tespit edildi. Çölyak hastalığı riski diyabet tanı yaşı azaldıkça artmakta olduğu özellikle 5 yaş altı diyabetli çocuklarda bu riskin daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmada çölyak hastalığı olan T1D'li çocuk ve adölesanlar çölyak hastalığı olmayanlar ile karşılaştırıldığında tanı yaş ortalamaları daha düşük olmakla beraber istatistiksel bir fark saptanmadı. Bu sonucun görece hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Tip 3 OPS çocukluk çağının en sık poliendokrinopati sendromu olarak kabul ediliyor olmasına karşın çocuk ve adölesanlarda bu sendromun klinik spektrumuna dair literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır (5). Bir kesitsel çalışmada öncesinde Hashimoto tiroiditi tanısı almış 211 çocuk ve adölesan tiroid dışı otoimmün hastalık açısından değerlendirildiğinde büyük çoğunluğunda (%70,2) başka bir hastalık saptanmamış. Geriye kalan %29,8 tip 3 OPS olarak tanımlanmış. Tip 3 OPS olanların %61,9'unda diğer bir otoimmün hastalık olarak T1D ve %22,2'sinde çölyak hastalığı saptanmış (16). Ben-Skowronek ve ark. tarafından Polanya'da 1-19 yaş arası 461 T1D'li hastayı inceledikleri çalışmalarında 67 (%14,5) hastada tip 3 OPS varlığı tespit etmişlerdir (6). Aynı çalışmada T1D'li hastalarda Hashimoto tiroiditi ve çölyak hastalığı birlikteliği (tip 3b OPS) varlığı 6/461 hastada (%1,3) gözlenmiş. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada Karagüzel ve ark. T1D'li çocuk ve kardeşlerini inceledikleri çalışmada T1D'li 57 çocuğun hiçbirinde otoimmün tiroid hastalığı ve çölyak hastalığı birlikteliği gözlemlenmemişler (7). Bu çalışmada kısıtlı literatür verisi ile uyumlu olarak T1D'li çocuklarda tib 3b OPS sıklığı %0,9 olarak tespit edilmiştir.

Otoimmün tiroiditi olan hastalarda çölyak hastalığı %1-4,8 arasında tespit edilmiştir (1). Çölyak hastalığı ve tiroid otoimmünitesi arasındaki potansiyel ilişkiye dair kanıtlar

çelişkilidir. Bazı çalışmalar bu iki durum arasında zayıf bir ilişki olduğunu veya bir ilişki olmadığını bildirmiştir. Tam tersi bazı yazarlar ise otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. Hashimoto tiroiditi olanlarda %6,4-7,8 oranında doku transglutaminaz antikör pozitifliği (16-18) ve çölyak hastalığı olanlarda %10,5-14,6 anti TPO pozitifliği saptanmıştır (17, 19-21). Bu verilerden başka çölyak hastalığı olan çocuklarda tiroid otoimmünitesinin gelişme riskinin 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir (22). Bu ilişki çölyak hastalığı ve otoimmün tiroiditin ortak genetik arka plan (21, 23, 24) veya kendi dokularında toleransı etkileyen çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (25). Ventura ve ark. çölyak hastalığı olan hastalarda glutene bağlı tiroid otoantikörlerinin sıklığının yüksek olduğu ve bu antikörlerin glutensiz diyet ile kaybolduğu gösterilmiştir (26). Tüm bu veriler T1D'li hastaların otoimmün tiroid hastalığı ve çölyak hastalığı açısından taramanın haklı gerekçelerini oluşturmaktadır.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı standart bir hasta değerlendirme ve izlem formatının olmaması, geriye dönük bir çalışma olmasıdır. Bunun dışında tip 3b OPS'nin bu çalışmada görüldüğü üzere yaklaşık %1 olan sıklığı konu ile ilgili daha sağlıklı verilere ulaşmak için daha büyük hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çocukluk çağında tanı almış T1D'li çocukların yaklaşık beşte birinde otoimmün tiroid hastalığı veya çölyak hastalığı tespit edilirken tip 3b OPS sıklığının oldukça nadir olduğu tespit edilmiştir. Daha büyük hasta sayıları ile yapılacak çalışmalar OPS'lerin arka planında rol alan genetik ve çevresel faktörlerin ortaya çıkarılmasına ve klinik seyirlerinin tanımlanmasına yardımcı olacaktır.

Etik Kurul Onayı

Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu, Tarih 12.12.2019 Sayı 19/10

Çıkar Çatışması

Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Yok

Yazarların Makaleye Katkı Beyanı

Fikir ve tasarım: **İhsan Esen**, Analiz ve yorum, eleştirel inceleme, revizyon, literatür taraması, veri toplama ve işleme, yazım: **İhsan Esen**, **Uğur Deveci**, **Deniz Ökdemir**

Hakem Değerlendirmesi

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmunity reviews*. 2015;14(9):781-797.
2. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocrine reviews*. 2002;23(3):327-264.
3. Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(Suppl 1):45-49.
4. Ediger TR, Hill ID. Celiac disease. *Pediatr Rev*. 2014;35(10):409-415.
5. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(1):91-98.
6. Ben-Skowronek I, Michalczyk A, Piekarski R, Wysocka-Lukasik B, Banecka B. Type III polyglandular autoimmune syndromes in children with type 1 diabetes mellitus. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*. 2013;20(1):140-146.
7. Karaguzel G, Simsek S, Deger O, Okten A. Screening of diabetes, thyroid, and celiac diseases-related autoantibodies in a sample of Turkish children with type 1 diabetes and their siblings. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(2):238-243
8. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):7-19.
9. Neyzi O, Bundak R, Gokcay G, Gunoz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(4):280-293.
10. Prina Cerai LM, Weber G, Meschi F, Mora S, Boggetti E, Siragusa V, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies and thyroid autoimmune disease in diabetic children and adolescents. *Diabetes Care*. 1994;17(7):782-783.
11. 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(8):1346-1350.
12. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Hormone Research*. 2009;71(4):201-206.
13. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP. Hashimoto's Thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2003;1(Suppl 2):205-211.
14. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Diabetic medicine: A journal of the British Diabetic Association*. 2014;31(2):126-135.
15. Mahmud FH, Elbarbary NS, Frohlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):275-286.
16. Valenzise M, Aversa T, Saccomanno A, De Luca F, Salzano G. Epidemiological and clinical peculiarities of polyglandular syndrome type 3 in pediatric age. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):69.
17. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr*. 2001;139(5):738-740.
18. Sari S, Yesilkaya E, Egritas O, Bideci A, Dalgic B. Prevalence of celiac disease in Turkish children with autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci*. 2009;54(4):830-832.
19. Oderda G, Rapa A, Zavallone A, Strigini L, Bona G. Thyroid autoimmunity in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(5):704-705.
20. Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. *J Pediatr*. 2009;155(1):51-55, 5 e1.
21. van der Pals M, Ivarsson A, Norstrom F, Hogberg L, Svensson J, Carlsson A. Prevalence of thyroid autoimmunity in children with celiac disease compared to healthy 12-year olds. *Autoimmune Diseases*. 2014;2014:417356.
22. Marwaha RK, Garg MK, Tandon N, Kanwar R, Narang A, Sastry A, et al. Glutamic acid decarboxylase (anti-GAD) & tissue transglutaminase (anti-TTG) antibodies in patients with thyroid autoimmunity. *Indian J Med Res*. 2013;137(1):82-86.
23. Pocco M, Ventura A. Coeliac disease and insulin-dependent diabetes mellitus: A causal association? *Acta Paediatr*. 1995;84(12):1432-1433.
24. Ide A, Eisenbarth GS. Genetic susceptibility in type 1 diabetes and its associated autoimmune disorders. *Rev Endocr Metab Disord*. 2003;4(3):243-253.
25. von Herrath MG, Fujinami RS, Whitton JL. Microorganisms and autoimmunity: Making the barren field fertile? *Nat Rev Microbiol*. 2003;1(2):151-157.
26. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Citta A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr*. 2000;137(2):263-265.