

Prevalência do anti-TPO e anti-21-hidroxilase no paciente diabético tipo 1

Prevalence of anti-thyroid peroxidase and anti-adrenal 21-hydroxylase in type 1 diabetes patients

* Reinaldo Cavalcante Nunes¹, * Mirella Hansen de Almeida^{2,3}, Melanie Rodacki³, Rosângela Aparecida Noé⁴, Maria Rocio Bencke⁴, José Egídio Paulo de Oliveira³, Mario Vaisman¹

RESUMO

Ainda não está definida a estratégia ideal para rastrear a doença de Addison em pacientes com diabetes melito tipo 1 (DMT1). **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência do anticorpo anti-21-hidroxilase (AC anti-21OH) em pacientes DMT1 de etnia diversificada e investigar sua associação à disfunção adrenal e autoimunidade tireoidiana. **Métodos:** Quarenta indivíduos foram avaliados, submetidos à entrevista e à dosagem de AC antitireoperoxidase (anti-TPO), anti-21OH, TSH, T4 livre e cortisol. AC anti-21OH foi encontrado em 7,5% (n = 3) dos casos, sem disfunção adrenal associada. **Resultados:** Positividade para anti-21OH não ocorreu exclusivamente em pacientes com anti-TPO (+). Este foi detectado em 25% dos casos e associado a níveis de TSH mais elevados (p = 0,034) e à idade mais avançada (p = 0,009). **Conclusões:** Embora nossa frequência de anti-TPO (+) seja similar à da literatura, a presença de anti-21OH (+) foi superior. Entretanto, esses AC não foram associados à disfunção hormonal, o que parece não justificar o rastreamento universal da doença de Addison. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(4):461-5.

Descritores

Diabetes melito tipo 1; tireoidite autoimune; tireoidite de Hashimoto; doença de Addison; autoanticorpos; prevalência

ABSTRACT

There is still no consensus about the best strategy to screen Addison's disease (AD) in type 1 *diabetes mellitus* (T1DM) patients. **Objective:** The aim of this study was to determine the frequency of anti-21-hydroxylase (anti-21OH) in a multiethnic T1DM population and investigate if its presence is associated with any adrenal dysfunction or thyroid autoimmunity. **Methods:** Forty individuals underwent an interview and blood was drawn for anti-thyroperoxidase (anti-TPO), anti-21OH, TSH, free T4 and cortisol measurement. **Results:** Anti-21OH was found in 7.5% (n = 3), none with adrenal dysfunction. This antibody was not exclusively seen in patients with anti-TPO (+). Anti-TPO was positive in 25% and associated with higher TSH levels (p = 0.034) and older age (p = 0.009). **Conclusions:** Although the frequency of anti-TPO in this sample was similar to previous studies, a higher prevalence of anti-21-OH was found. However, no coexisting adrenal dysfunction was detected, which does not support universal screening for AD in this group. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(4):461-5.

Keywords

Diabetes mellitus type 1; thyroiditis, autoimmune; Addison disease; autoantibodies; prevalence

Trabalho realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

¹ Serviço de Endocrinologia, HUCFF, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

² Serviço de Endocrinologia, Hospital de Aeronáutica dos Afonsos, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

³ Serviço de Nutrologia, HUCFF, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁴ Serviço de Medicina Nuclear, HUCFF, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

*Ambos autores tiveram a mesma participação na preparação do artigo

Correspondência para:

Mirella Hansen de Almeida
Departamento de Nutrologia,
HUCFF, UFRJ
Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255 – Cidade Universitária – Ilha do Fundão
21941-913 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil
mirellah@uol.com.br

Recebido em 12/Fev/2009
Aceito em 26/Mar/2009

INTRODUÇÃO

O diabetes melito tipo 1 (DMT1) é uma doença crônica causada por destruição das células-β pancreáticas, geralmente de natureza autoimune. Tal perda de

autotolerância, por vezes, acomete também outros órgãos e tecidos, como a tireoide e a adrenal. O agrupamento de múltiplas doenças autoimunes em combinações variadas frequentemente leva ao diagnóstico de uma das síndro-

mes poliglandulares autoimunes (SPG). Dessas, a do tipo 2 é a mais frequente e mais relacionada ao DMT1 (1,2).

As doenças autoimunes que coexistem com o DMT1 podem ser graves e interferir no controle glicêmico. Entretanto, se detectadas precocemente, os problemas podem ser minimizados. O diagnóstico precoce poderia ser feito por meio do rastreamento indiscriminado de todos os pacientes com DMT1, pela dosagem de autoanticorpos específicos que podem participar diretamente da patogênese da doença ou funcionar apenas como marcadores de autoimunidade. A identificação desses anticorpos (AC) precede em até vários anos o aparecimento das manifestações clínicas das doenças. Por outro lado, AC podem estar presentes em pessoas que nunca desenvolverão qualquer doença clínica durante toda a vida (2,3). Ainda não estão esclarecidos que fatores são associados à progressão das diversas doenças autoimunes em pacientes com AC específicos (+) (4). Assim, é importante definir se o rastreamento sistemático de todas possíveis comorbidades em todos os pacientes é válido do ponto de vista custo-benefício. Outra estratégia interessante seria manter um alto grau de suspeição nesses indivíduos, pesquisando outras doenças autoimunes naqueles com sinais e sintomas sugestivos – ainda que discretos. É provável que cada uma dessas comorbidades mereça uma estratégia diferente quanto à sua abordagem.

Sabe-se que a presença de doença tiroideana autoimune é mais frequente em pacientes com DMT1 do que na população geral, com prevalência, em média, de 20% dos casos (5-7). Por esse motivo, atualmente é preconizado o rastreamento sistemático de disfunção tiroideana em todos os indivíduos com DMT1, pelo menos anualmente, desde o diagnóstico (2,3,6).

A doença de Addison (DA) também pode acometer pacientes com DMT1. O aparecimento da doença clínica é precedido pelo aparecimento de AC anti-21-hidroxilase (AC anti-21OH). Frequentemente, os pacientes afetados passam anos sem tratamento em razão de atraso no diagnóstico, pois o quadro clínico é, muitas vezes, inespecífico. Isso ocasiona um prejuízo significativo na qualidade de vida desses indivíduos e dificulta o controle glicêmico, além de implicar risco de morte, especialmente em situações de estresse e aumento da necessidade de corticosteroides (8). Ainda não há uma estratégia definida para *screening* de hipocortisolismo em pacientes com DMT1. A potencial gravidade dessa associação tornaria atraente o *screening* universal de DA em tal grupo. Entretanto, é possível que sua baixa

frequência, embora maior do que na população geral, não justifique o rastreamento generalizado, mas apenas em pacientes de alto risco ou com sintomas sugestivos de hipocortisolismo. Barker e cols. identificaram AC anti-21OH em 1,4% de um grupo de 2.696 pacientes caucasianos com DMT1, com disfunção hormonal em apenas 22% deles, mas os dados ainda são escassos (8). Dessa forma, mais estudos ainda são necessários para definir a melhor estratégia de *screening* para DA em indivíduos com DMT1. O objetivo deste trabalho foi identificar a frequência de AC anti-21OH em um grupo de pacientes com DMT1 de origem multiétnica e avaliar se a positividade para esse AC se associa à disfunção adrenal e/ou autoimunidade tiroideana.

MÉTODOS

Foram avaliados 40 pacientes com DMT1, diagnosticados com base nos critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) e acompanhados no Ambulatório de Nutrologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), sem restrição de idade, de ambos os sexos e independentemente da duração da doença. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição, e os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Todos os indivíduos selecionados foram submetidos a uma entrevista e coleta de 20 mL de sangue total para dosagem de TSH, T4 livre (T4L), cortisol, AC anti-TPO e AC anti-21OH. A dosagem de AC anti-TPO foi feita por quimioluminescência (DPC Diagnostic Products Corporation, Los Angeles) com ponto de corte de 35 UI/mL. A sensibilidade analítica desse método é de 10 UI/mL. A dosagem do AC anti-21OH foi feita por radioimunoensaio (RSR Limited-Genese) com ponto de corte de 1,0 e sensibilidade analítica de 0,16u/mL. As dosagens de TSH, T4L e cortisol foram feitas por meio de quimioluminescência (Immulite-DPC). Os valores de referência para o TSH são 0,4 a 4 μ IU/mL e, para o T4L, 0,8 a 1,9 ng/dL. Já para o cortisol basal plasmático, pela manhã, os valores de referência são 5 a 25 μ g/dL, com sensibilidade analítica de 0,20 μ g/dL.

O teste de estímulo com 0,25 mg de Synacthène®, com dosagem de cortisol após 30 e 60 minutos, foi realizado se AC anti-21OH (+) e/ou cortisol basal ≥ 5 e < 10 μ /dL. O critério diagnóstico usado para DA foi cortisol basal < 5 μ /dL ou plasmático, após estímulo, < 18 μ /dL.

Na análise estatística, o teste exato de Fisher foi usado para comparação de dados qualitativos entre dois subgru-

pos de pacientes [AC anti-TPO (+) e (-)]. Para comparação de dados quantitativos, foi aplicado teste de Mann-Whitney. Os dados qualitativos foram sumarizados pela frequência (n) e pelo percentual (%), e os dados numéricos foram expressos por meio das medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão, mínimo e máximo). O nível de significância adotado foi 5%. A análise estatística foi processada pelo *software* SAS 6.04 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina).

RESULTADOS

Dos 40 pacientes avaliados, 26 eram do sexo feminino e 14, do sexo masculino. A média de idade, idade de diagnóstico e duração da doença foram $27,1 \pm 10,3$; $13,75 \pm 8,61$ e $13,28 \pm 7,7$ anos, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes estudados

Características	Pacientes estudados
Sexo	
Feminino n (%)	26 (65%)
Masculino n (%)	14 (35%)
Média de idade (em anos)	$27,1 \pm 10,3$
Média de idade ao diagnóstico (em anos)	$13,75 \pm 8,61$
Duração de doença (em anos)	$13,28 \pm 7,7$

AC anti-TPO e disfunção tiroideana

Anti-TPO (+) foi identificado em dez casos (25%). Pacientes com anti-TPO (+) apresentavam média de idade ($33,4 \pm 10,59$ *versus* $25,03 \pm 9,43$ anos; $p = 0,009$) e níveis de TSH ($4,37 \pm 3,01$ *versus* $2,53 \pm 0,85$ microUi/mL; $p = 0,034$) mais elevados do que os demais. Sexo e duração do DMT1 há mais de dez anos não interferiram nos resultados ($p = 0,22$ para ambos), embora pacientes com anti-TPO (+) apresentaram tendência a um maior tempo de duração do DMT1 ($7,1 \pm 9,25$ *versus* $12,0 \pm 6,7$; $p = 0,077$). Entre os pacientes com anti-TPO (+), três apresentavam hipotireoidismo em tratamento com levotiroxina; dois apresentavam hipotireoidismo subclínico; e apenas um apresentava hipertireoidismo em uso de metimazole (Tabela 2).

Tabela 2. Anticorpos anti-TPO e disfunção tiroideana

Características	Anti-TPO (+) n = 10	Anti-TPO (-) n = 30	Valor de p
Média de idade (em anos)	$33,4 \pm 10,59$	$25,03 \pm 9,43$	$p = 0,009$
Níveis de TSH (microUi/mL)	$4,37 \pm 3,01$	$2,53 \pm 0,85$	$p = 0,034$
Tempo de duração de doença (em anos)	$7,1 \pm 9,25$	$12,0 \pm 6,7$	$p = 0,077$

Anti-TPO: antitireoperoxidase.

AC anti-21OH e disfunção adrenal

AC anti-21OH foi identificado em três casos (7,5%); desses, apenas um paciente apresentou cortisol basal de $8,4$ µg/dL. Considerou-se cortisol < 10 µg/dL como ponto de corte para indicar o teste de estímulo com Synacthène®. Nesse caso, o cortisol 30 e 60 minutos, após estímulo, foi $22,7$ e $30,4$ µg/dL, respectivamente, descartando disfunção adrenal. O paciente era portador de doença de Graves (DG) e vitiligo, em tratamento com metimazole 10 mg/dia.

Dois pacientes com anti-21OH (+), dois apresentavam disfunção tiroideana e anti-TPO (+); dois eram do sexo feminino e um do sexo masculino. A duração do DMT1 nos três casos era de 18, 5 e 28 anos, respectivamente. Não houve diferença nos níveis de cortisol basal entre pacientes com anti-TPO (+) e (-) ($14,1 \pm 3,4$ *versus* $13,2 \pm 3,8$ IU/mL, respectivamente; $p = 0,52$).

DISCUSSÃO

No presente estudo, identificou-se frequência relativamente elevada de AC anti-21OH (+) em pacientes com DMT1: mais de três vezes acima do que aquela encontrada em estudos prévios realizados exclusivamente com caucasianos ($7,5$ *versus* $0,4 - 2,3\%$) (8,9). É possível que tal achado caracterize a população estudada como multiétnica. De fato, encontram-se peculiaridades nos pacientes com DMT1 da população brasileira como menor frequência de alelos HLA de risco para DMT1 (10) e maior preservação de função pancreática residual (11). Pacientes afrodescendentes apresentam ainda maior frequência de cetoadose ao diagnóstico (12) e história familiar de diabetes melito tipo 2 (13).

É razoável especular que uma prevalência aumentada de comorbidades autoimunes possa ser mais uma característica do DMT1 na população estudada. Entretanto, por outro lado, encontrou-se, nesta amostra, uma frequência de autoimunidade tiroideana similar à encontrada em estudos anteriores (25%). AC anti-TPO, indicativos de autoimunidade tiroideana, têm sido encontrados em uma frequência muito variável em dife-

rentes populações com DMT1 (de 3% a 50%, em média de 20%). Essa diferença ampla pode ser explicada por alguns fatores, como variações étnicas, metodologia laboratorial, faixa etária e diferenças na ingestão de iodo. A prevalência de anti-TPO nos indivíduos estudados foi similar à média da maior parte dos estudos prévios, inclusive na população brasileira.

Apesar da possibilidade de pacientes com DMT1 da população estudada apresentar uma frequência aumentada de anti-21OH (+), Silva e cols., ao realizarem dosagem de anti-21OH em uma amostra de 30 pacientes brasileiros com DMT1, não encontraram positividade em nenhum caso (14). Entretanto, todos os indivíduos estudados eram recém-diagnosticados. Na amostra do presente estudo, ao contrário, avaliaram-se pacientes com maior duração da doença, o que pode explicar a diferença entre os resultados obtidos.

Nesta avaliação transversal, nenhum dos três pacientes com AC anti-21OH apresentou disfunção adrenal associada, avaliada por meio do teste da cortrosina e/ou cortisol basal. Embora a presença de AC anti-21OH tenha sido relacionada ao risco de desenvolvimento de insuficiência adrenal (IA), podendo esse AC ser detectado antes mesmo do diagnóstico, estudos em adultos mostraram que este é um fraco marcador para o surgimento da IA (15). Já em relação às crianças, Betterle e cols., em um estudo prospectivo com 808 pacientes, mostraram 1,7% de positividade para o AC anti-21OH (15). Após dez anos de seguimento das crianças AC anti-21OH (+), houve progressão de 90% para IA e 10% para hipoadrenalismo, mostrando que, em crianças AC anti-21OH (+), esse pode ser considerado um importante marcador para desenvolvimento de IA independente de sexo, títulos dos AC, função adrenal prévia, *status* de HLA e doença autoimune preexistente.

Essa diferença entre adultos e crianças AC anti-21OH (+) ainda permanece pouco clara. Alguns autores acreditam que diferenças na imunidade celular possam explicá-la (16). Levando em consideração a possibilidade de desenvolvimento de disfunção adrenal em longo prazo nos pacientes com AC anti-21OH (+) da amostra do presente estudo, esses indivíduos serão acompanhados prospectivamente com avaliações sequenciais da função adrenal.

No estudo de Barker e cols., 15% dos pacientes com AC anti-21OH (+) não apresentavam DA na primeira avaliação, mas desenvolveram a doença após um período de acompanhamento relativamente curto (8). Uma limitação do presente estudo foi a ausência de dosagem de ACTH

plasmático, a qual poderia identificar hipocortisolismo subclínico. Betterle e cols. demonstraram que a primeira anormalidade ao longo da progressão da disfunção adrenal, em pacientes com AC anti-21OH (+), é a elevação da atividade de renina plasmática, seguida do aumento de ACTH, indicando hipocortisolismo subclínico. Uma diminuição do cortisol ocorre apenas a seguir, inicialmente detectável somente sob estímulo com cortrosina (17).

A presença de AC anti-21OH não ocorreu exclusivamente em pacientes com autoimunidade tiroideana concomitante, embora em dois dos três casos houvesse anti-TPO (+). Uma associação entre autoimunidade adrenal e tiroideana foi sugerida previamente em pacientes com DMT1, com 70% dos indivíduos anti-21OH (+) apresentando também anti-TPO (+) (18). Embora esses dados corroborem uma forte associação de autoimunidade adrenal e tiroideana em pacientes com DMT1, não parecem ser suficientes para recomendar dosagem de anti-21OH apenas em casos de anti-TPO (+).

AC anti-TPO foram encontrados em uma frequência dentro do esperado. A elevada prevalência de autoimunidade tiroideana em indivíduos com DMT1, assim como sua frequente progressão à disfunção tiroideana propriamente dita, justifica o *screening* universal de tiroidopatias em indivíduos com DMT1. No presente estudo, o subgrupo de pacientes AC anti-TPO (+) apresentou idade e TSH significativamente maior do que o subgrupo AC anti-TPO (-), concordando com os dados de Kordonouri e cols. que, em seu estudo multicêntrico, observaram aumento da frequência de AC antitireoidianos, conforme o aumento da idade e níveis significativamente mais altos de TSH (19). Entretanto, Holl e cols. não encontraram diferença significativa nos níveis de TSH em pacientes com anti-TPO (+) (20).

Para finalizar, identificou-se AC anti-21OH (+) em 7,5% dos casos de DMT1, número superior ao encontrado pela maior parte dos estudos prévios. Tal positividade não foi associada à disfunção adrenal concomitante, embora ainda seja necessário um acompanhamento prospectivo. Talvez a prevalência aumentada de anti-21OH (+) possa ser explicada pela pequena população estudada. Embora a frequência de autoimunidade adrenal do presente estudo tenha sido maior do que aquela relatada previamente, ainda não parece ser suficiente para recomendar o *screening* universal e a dosagem de anti-21OH em todos pacientes com DMT1, especialmente porque não foi associada à disfunção hormonal concomitante. O acompanhamento prospectivo dos indivíduos com AC (+) será importante para definir com

clareza a conduta mais adequada. Por ora, a recomendação mais razoável parece ser a pesquisa de anti-21OH e hipocortisolismo em pacientes com DMT1 e sintomas sugestivos de DA, incluindo hipoglicemias inexplícitas, hipotensão ou astenia grave.

Agradecimentos: os autores agradecem à enfermeira Mariângela Oliveira de Souza e às auxiliares de Enfermagem Ana Maria Souza e Sueli Montero de Lima, pelo auxílio na coleta dos dados. Os principais órgãos de fomento para este trabalho foram a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste artigo.

REFERÊNCIAS

- Ahonen P, Miettinen A, Perheentupa J. Adrenal and steroidal cell antibodies in patients with autoimmune polyglandular disease type I and risk of adrenocortical and ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(3):494-500.
- Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann.* 1980;9(4):154-62.
- Silva RC, Monteagudo PT, Dib AS. Relação cronológica entre o aparecimento do diabetes mellitus tipo 1 e das tireoidopatias nas síndromes poliglandulares auto-ímmunes (SPAS). *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1996;40(3):180-6.
- Barker M J. Clinical review: type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations and screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1210-7.
- González GC, Capel I, Rodríguez-Espinosa J, Mauricio D, de Leiva A, Pérez A. Thyroid autoimmunity at onset of type 1 diabetes as a predictor of thyroid dysfunction. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1611-2.
- Souza OLR, Diehl LA, Carleto JR, Domingos L, Garcia V, Carrilho AJF, et al. Prevalência de auto-imunidade tireoidiana em um grupo de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 em Londrina, PR. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(2):228-33.
- Rodrigues R, Gonçalves FT, Jorge PT. Prevalência de disfunção tireoidiana e anticorpos antitireoidianos em pacientes portadores de diabetes melito tipo 1 e em seus familiares de primeiro grau. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(6):985-93.
- Barker JM, Ide A, Hostetler C, Yu L, Miao D, Fain PR, et al. Endocrine and immunogenetic testing in individuals with type 1 diabetes and 21-hydroxylase autoantibodies: Addison's disease in a high risk population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):128-34.
- Betterle C, Zanchetta R, Trevisan A, Pedini B, Trevisan A, Mantero F, et al. Complement-fixing adrenal autoantibodies as a marker for predicting onset of idiopathic Addison's disease. *Lancet.* 4;1(8336):1238-41.
- Rodacki M, Zajdenverg L, Tortora RP, et al. Characteristics of childhood and adult-onset type 1 diabetes in a multi-ethnic population. *Diab Res Clin Practice.* 2005;69(1):22-8.
- Almeida MH, Dantas JR, Campos F, Rodacki M. C peptide measurement in patients with type 1 diabetes from a multiethnic population. *ADA Meeting 2008: 68th Scientific Sessions 1642-P.*
- Rodacki M, Pereira JR, Nabuco de Oliveira AM, Barone B, Mac Dowell R, Perricelli P, et al. Ethnicity and young age influence the frequency of diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;78(2):259-62.
- Barone B, Rodacki M, Zajdenverg L, Almeida MH, Cabizuca CA, Barreto D, et al. Family history of type 2 diabetes is increased in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82(1):e1-4.
- Silva RC, Sallorenzo C, Kater CE, Dib SA, Falorni A. Autoantibodies against glutamic acid decarboxylase and 21-hydroxylase in Brazilian patients with type 1 diabetes or autoimmune thyroid diseases. *Diabetes Nutr Metab.* 2003;16(3):160-8.
- Betterle C, Coco G, Zanchetta R. Adrenal cortex autoantibodies in subjects with normal adrenal function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(1):85-99.
- Coco G, Dal Pra C, Presotto F, Albergoni MP, Canova C, Pedini B, et al. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;95(5):1637-42.
- Betterle C, Scalici C, Presotto F, Pedini B, Moro L, Rigon F, et al. The natural history of adrenal function in autoimmune patients with adrenal autoantibodies. *J Endocrinol.* 1988;117(3):467-75.
- Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, Hoffenberg E, et al. Autoantibody "subspecificity" in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care.* 2005;28(4):850-5.
- Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow D, Bassir C, Grüters-Kielich A. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2002;19(6):518-21.
- Holl RW, Böhm B, Loos U, Grabert M, Heinze E, Homoki J. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* 1999;52(3):113-8.