

## بررسی رابطه دیابت نوع یک با کم کاری تیروئید

دکتر همایون شیخ الاسلامی\* دکتر امیر ضیائی\*\* دکتر سروه بیان درویش قادری\*\*\* دکتر سیامک واحدی\*\*\*\*

## Hypothyroidism and type 1 diabetes mellitus

H Sheikholeslami\* A Ziaee S Darvishghaderi S Vahedi

دریافت: ۸۵/۴/۲۷ پذیرش: ۸۶/۴/۲۱

## \*Abstract

**Background:** Type 1 diabetes mellitus is frequently associated with autoimmune thyroid disease. Genetic susceptibility to autoantibody formation in association with autoimmune thyroid disease and type 1 diabetes mellitus has been described with varying frequencies.

**Objective:** To investigate the prevalence of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) and also the overt and subclinical hypothyroidism in type 1 diabetic patients.

**Methods:** In this case-control study, 65 subjects with type 1 diabetes mellitus and 65 unrelated normal controls were recruited for detection of anti-TPO and thyroid-stimulating hormone (TSH). Radioimmunoassay (RIA) was used for anti-TPO and TSH detection.

**Findings:** Out of 65 type 1 diabetic patients, 18 (27.7%) were positive for anti-TPO and 18 (27.7%) with abnormal serum TSH level. Among the patient group, 11 (16%) were found to have overt hypothyroidism and 7 (10.8%) with subclinical hypothyroidism. The mean anti-TPO levels were higher in patients with overt hypothyroidism ( $238.18 \pm 223.69$  U/ml) than in patients with subclinical hypothyroidism ( $36.38 \pm 22.46$  U/ml). Of a total of 11 patients with overt hypothyroidism, 9 (81.1%) showed abnormal anti-TPO levels, whereas positive anti-TPO was detected in 57% (4 out of 7) of patients with subclinical hypothyroidism.

**Conclusion:** The presence of anti-TPO in 27.7% of type 1 diabetic patients confirmed a strong association between autoimmune thyroid disease and type 1 diabetes mellitus. Thus, for early detection of autoimmune thyroid disease in patients with type 1 diabetes mellitus, the measurement of anti-TPO and TSH, preferably at the onset of disease, is recommended.

**Keywords:** Type 1 Diabetes Mellitus, Hypothyroidism, Anti Thyroid Peroxidase Antibody

## \* چکیده

**زمینه:** دیابت نوع یک، به طور شایع با بیماری‌های خودایمن تیروئید همراه است. استعداد ژنتیکی تولید اتوآنتی‌بادی در این بیماری‌ها بسیار متغیر است.

**هدف:** مطالعه به منظور تعیین رابطه دیابت نوع یک با کم کاری تیروئیدی انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مورد-شاهدی که در سال ۱۳۸۴ در بیمارستان بوعلی سینای قزوین انجام شد، ۶۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع یک و ۶۵ فرد غیردیابتی از نظر سطوح آنتی‌بادی ضد پراکسیداز (anti-TPO) و TSH بررسی شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری تی و مجذور کای تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** در بین ۶۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع یک، ۱۸ نفر (۲۷/۷٪) سطوح افزایش یافته anti-TPO و ۱۸ نفر (۲۷/۷٪) سطوح غیرطبیعی TSH داشتند. در این گروه، ۱۱ نفر (۱۶٪) کم کاری تیروئیدی بارز و ۷ نفر (۱۰/۸٪) کم کاری تیروئیدی تحت بالینی داشتند. میانگین سطوح anti-TPO در بیماران با کم کاری تیروئیدی بارز، بالاتر از بیماران با کم کاری تیروئیدی تحت بالینی بود. (۲۳۸/۱۸ ± ۲۲۳/۶۹ در مقابل ۳۶/۳۸ ± ۲۲/۴۶ واحد در میلی‌لیتر) ( $p < 0.05$ ). در بین ۱۱ بیمار با کم کاری تیروئیدی بارز، ۹ نفر (۸۱/۸٪) سطوح غیرطبیعی anti-TPO داشتند، در حالی که anti-TPO مثبت در ۵۷٪ بیماران مبتلا به کم کاری تیروئیدی تحت بالینی دیده شد ( $p < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌ها، برای کشف اولیه بیماری خودایمن تیروئید در بیماران مبتلا به دیابت نوع یک، اندازه‌گیری anti-TPO و TSH به خصوص در زمان شروع یا تشخیص دیابت نوع یک پیشنهاد می‌شود.

**کلیدواژه‌ها:** دیابت نوع یک، کم کاری تیروئید، آنتی‌بادی ضد پراکسیداز

\* دانشیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین  
\*\* استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین  
\*\*\* دستیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین  
\*\*\*\* پزشک عمومی

آدرس مکاتبه: قزوین، خیابان بوعلی، مرکز آموزشی-درمانی بوعلی سینا، گروه داخلی، صندوق پستی ۳۴۱۳۷-۸۶۱۶۵

✉ E mail: h\_sheikholeslami@yahoo.com

**\* مقدمه:**

حدود ۱۲۵۰ نفر دچار کم‌کاری تیروئید خودایمن همراه با دیابت باشند. مطالعه حاضر به منظور تعیین رابطه دیابت نوع یک با کم‌کاری تیروئید انجام شد.

**\* مواد و روش‌ها:**

در این مطالعه مورد-شاهدی که در سال ۱۳۸۴ انجام شد، بیماران مبتلا به دیابت نوع یک مراجعه کننده به درمانگاه بوعلی سینای شهر قزوین (۶۵ نفر)، در یک دوره ۶ ماهه مطالعه شدند. معیارهای ورود بیماران به مطالعه طبق معیارهای سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۰۲ به شرح زیر بود:

- الف) ابتلا به دیابت قبل از ۳۰ سالگی
- ب) لزوم درمان با انسولین جهت کنترل دیابت طی یک سال از شروع بیماری
- ج) شاخص توده بدنی کم‌تر از ۲۵ برای خانم‌ها و کم‌تر از ۲۷ برای آقایان.

گروه شاهد افراد سالمی بودند که سابقه فامیلی دیابت نداشتند و از نظر علائم بالینی فاقد علائم کم‌کاری تیروئیدی یا قند خون ناشتای طبیعی طبق معیارهای سازمان جهانی بهداشت بودند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از:

- الف) افراد زیر ۱۲ سال
- ب) بیمارانی که پس از گذشت بیش از یک سال از شروع دیابت تحت درمان با انسولین قرار گرفته بودند
- ج) افراد مبتلا به کم‌کاری تیروئیدی بارز در گروه‌های مورد و شاهد
- د) افرادی از گروه شاهد که در جریان تحقیق FBS بالا داشتند.

از افراد مورد مطالعه ۶ سی‌سی خون در وضعیت ناشتا گرفته و به آزمایشگاه ارسال می‌شد. سپس تمام نمونه‌های موجود از نظر آزمون‌های عملکرد تیروئید (TFT) و anti-TPO بررسی شدند. برای این بررسی از کیت کاوشیار و روش رادیوایمونواسی (RIA)

دیابت ملیتوس، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد داخلی است. این بیماری شامل گروهی از اختلال‌های متابولیک است که وجه مشخصه همه آنها هیپرگلیسمی است.<sup>(۱-۳)</sup> این بیماری بر اساس فرآیندهای آسیب‌شناختی به دو گروه عمده ۱ و ۲ تقسیم‌بندی می‌شود.<sup>(۴)</sup> شایع‌ترین نوع دیابت، نوع یک آن است. در این بیماران آنتی‌بادی‌هایی که به طور مستقیم بر علیه شاخص‌های سیتوپلاسمی سلول‌های جزیره‌ای پانکراس عمل می‌کنند، قابل شناسایی هستند. حدود ۹۵ درصد سفیدپوستان مبتلا به دیابت نوع یک دارای آنتی‌ژن‌های DR4 و HLA-DR3 و ۵۰ تا ۶۰ درصد آنها دارای هر دو نوع آنتی‌ژن هستند.<sup>(۳)</sup>

میزان فزاینده‌ای از سایر اختلال‌های خودایمن مانند نارسایی آدرنال و تیروئیدیت در افراد دارای HLA-DR4 دیده می‌شود که هر یک می‌توانند باعث تغییر قابل ملاحظه در روند بیماری و درمان شوند.<sup>(۵،۴)</sup> کم‌کاری تیروئید خودایمن، شایع‌ترین علت کم‌کاری تیروئید در مناطق با کفایت ید است و یکی از مشخصه‌های قابل ملاحظه آن، ایجاد آنتی‌بادی پراکسیداز تیروئیدی (anti-TPO) است.<sup>(۶-۹)</sup> از طرفی همراهی تیروئیدیت خودایمن و کم‌کاری تیروئیدی با دیابت نوع یک می‌تواند در روند کنترل دیابت و عوارض آن و نیز سلامت عمومی بیمار تأثیر منفی داشته باشد.<sup>(۱۰،۱۱)</sup> طبق آمارهای موجود در کتب مرجع، ۰/۵ درصد افراد جامعه دچار دیابت نوع یک و حدود ۴ درصد نیز دچار دیابت نوع دو هستند. همچنین بر اساس آمارهای موجود، حدود ۲۵ درصد بیماران دیابتی نوع یک دچار کم‌کاری تیروئیدی خودایمن هستند.<sup>(۳،۴)</sup> لذا انتظار می‌رود در میان جمعیت حدود یک میلیون نفری استان قزوین ۴۵۰۰۰ نفر به دیابت و حدود ۵۰۰۰ نفر آنها مبتلا به دیابت نوع یک باشند. همچنین انتظار می‌رود که از این جمعیت

سال و گروه شاهد  $31/30 \pm 7/69$  سال بود که این اختلافها از نظر آماری معنی‌دار نبود. نتایج آزمون anti-TPO در ۱۸ نفر از گروه مورد (۲۷/۷ درصد) و ۷ نفر از گروه شاهد (۱۰/۷ درصد) غیرطبیعی بود. تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p=0/025$ ) (جدول شماره ۱).

از ۱۸ فرد با نتایج anti-TPO غیرطبیعی در گروه مورد ۱۱ نفر (۶۱/۲ درصد) مؤنث و ۷ نفر (۳۸/۸ درصد) مذکر بودند. در حالی که این نسبت در گروه شاهد معکوس بود؛ یعنی در گروه شاهد از ۷ نفر با anti-TPO غیرطبیعی، ۲ نفر (۲۸/۶ درصد) مؤنث و ۵ نفر (۷۱/۴ درصد) مذکر بودند و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p=0/005$ ) (جدول شماره ۱). به علاوه میانگین تیتر anti-TPO در بین موارد غیرطبیعی در گروه مورد  $184/94 \pm 84/41$  و در گروه شاهد  $43/64 \pm 8/70$  واحد در میلی‌لیتر بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری را نشان داد ( $p=0/005$ ) (جدول شماره ۲).

استفاده شد. به منظور حصول اطمینان از صحت انتخاب نمونه‌ها و روش نمونه‌گیری، ۳۰ درصد موارد مثبت به طور تصادفی تکرار شد.

anti-TPO کم‌تر از ۲۰ طبیعی و بالاتر از ۲۰ غیرطبیعی در نظر گرفته شد. کم‌کاری تیروئیدی نیز بر اساس سطح پلاسمایی TSH تعیین شد. مقادیر TSH کم‌تر از ۵ میکرو واحد در لیتر به عنوان موارد طبیعی، مقادیر بین ۵ تا ۱۰ به عنوان کم‌کاری تیروئیدی تحت بالینی و مقادیر بالاتر از ۱۰ میکرو واحد در لیتر به عنوان کم‌کاری تیروئیدی بالینی تعریف شدند.<sup>(۴)</sup> داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری تی و مجذور کای تجزیه و تحلیل شدند.

**\* یافته‌ها:**

از ۶۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع یک، ۳۸ نفر (۵۸/۵ درصد) و از ۶۵ نفر گروه شاهد، ۳۵ نفر (۵۳/۹ درصد) مؤنث بودند. میانگین سنی گروه مورد  $32 \pm 12/33$

**جدول ۱- مقایسه نتایج آزمون‌های antiTPO و TSH در گروه‌های مورد مطالعه**

تعداد کل	غیرطبیعی				طبیعی		گروه	آزمون
	مؤنث		مذکر		درصد	تعداد		
	درصد	تعداد	درصد	تعداد				
۱۸	۶۱/۲	۱۱	۳۸/۸	۷	۷۲/۳	۴۷	مورد	anti-TPO
۷	۲۸/۶	۲	۷۱/۴	۵	۸۹/۳	۵۸	شاهد	
۱۸	۷۲/۳	۱۳	۲۷/۷	۵	۷۲/۳	۴۷	مورد	TSH
۹	۶۰	۳	۴۰	۲	۹۲/۳	۶۰	شاهد	

**جدول ۲- مقایسه میانگین تیتر anti-TPO بین گروه‌های مورد و شاهد**

سطح معنی‌داری	میانگین تیتر آنتی‌بادی (واحد در میلی‌لیتر)	تعداد	جنسیت	گروه	
۰/۰۰۳	$2/55 \pm 1/99$	۲۰	مرد	طبیعی	مورد
	$2/58 \pm 1/79$	۲۷	زن		
	$96/8 \pm 31/8$	۷	مرد	غیرطبیعی	
	$241/5 \pm 67/45$	۱۱	زن		
۰/۰۰۳	$0/59 \pm 0/56$	۲۷	مرد	طبیعی	شاهد
	$1/26 \pm 0/38$	۳۱	زن		
	$41/9 \pm 9/79$	۵	مرد	غیرطبیعی	
	$48 \pm 4/24$	۲	زن		

### \* بحث و نتیجه گیری:

این مطالعه نشان داد که تیترا anti-TPO در ۲۷/۷ درصد از مبتلایان به دیابت نوع یک بالاتر از محدوده طبیعی بود. این یافته با نتایج مطالعه لاریجانی و همکاران و همچنین مطالعه راتاراساران و همکاران در تایلند نزدیک است که به آمار ۲۷/۴ درصد رسیده‌اند.<sup>(۱۲،۱۳)</sup> در مطالعه افتخار و همکاران این میزان ۱۶/۳۶ درصد و در مطالعه مک کنا ۱۵/۹ درصد بود که از مطالعه حاضر پایین تر است.<sup>(۱۰،۷)</sup>

از ۱۸ بیمار دارای anti-TPO ۱۱ نفر (۶۱/۱ درصد) مؤث بودند که با نتایج مطالعه کوردونوری مطابقت دارد. در مطالعه ایشان ۶۳ درصد افراد دارای نتیجه غیرطبیعی anti-TPO مؤث بودند.<sup>(۹)</sup>

در مطالعه‌ای بر روی جمعیت عادی، ۶/۸ درصد افراد در آزمون anti-TPO نتیجه غیرطبیعی داشتند. در این جمعیت نیز غلبه با جنس مؤث بود.<sup>(۱۲)</sup> در حالی که در جمعیت شاهد مطالعه حاضر که می‌تواند نمودی از جمعیت عادی باشد، ۷ نفر (۱۰/۷ درصد) در این آزمون نتیجه غیرطبیعی داشتند که توزیع جنسی مذکر به مؤث ۵ به ۲ بود.

در این مطالعه شیوع موارد غیرطبیعی anti-TPO در گروه مورد ۲/۵ برابر گروه شاهد و از نظر آماری معنی دار بود. در مطالعه لاریجانی و همکاران نیز نتایج تیترا anti-TPO در گروه‌های مورد و شاهد معنی دار بود.<sup>(۲)</sup>

در مطالعه حاضر تیترا غیرطبیعی (مثبت) آنتی‌بادی در افراد مؤث در گروه مورد حدود ۵ برابر افراد مؤث گروه شاهد و در افراد مذکر گروه مورد حدود ۲ برابر افراد مذکر گروه شاهد بود. تیترا طبیعی (منفی) آنتی‌بادی در افراد مؤث گروه مورد حدود ۲ برابر افراد مؤث گروه شاهد و در افراد مذکر گروه مورد حدود ۴ برابر افراد مذکر گروه شاهد بود. در مطالعه لاریجانی نیز تیترا آنتی‌بادی در گروه بیمار ۴ برابر گروه شاهد بود.<sup>(۲)</sup>

TSH در ۱۸ نفر از گروه مورد (۲۷/۷ درصد) و ۵ نفر از گروه شاهد (۷/۷ درصد) غیرطبیعی بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $p < 0.05$ ). از ۱۸ نفر با نتایج غیرطبیعی آزمون TSH در گروه مورد، ۱۱ نفر دارای تیترا هورمونی بالاتر از ۱۰ (کم‌کاری تیروئیدی بارز) و ۷ نفر دارای سطح سرمی بین ۵ تا ۱۰ (کم‌کاری تیروئیدی تحت بالینی) بودند. در حالی که همه افراد با تیترا غیرطبیعی TSH در گروه شاهد، کم‌کاری تیروئیدی تحت بالینی داشتند.

در گروه مورد، ۸۱/۸ درصد بیماران دارای کم‌کاری تیروئیدی بارز تیترا غیرطبیعی anti-TPO با میانگین تیترا ۲۳۸/۱۸ داشتند و ۵۷ درصد بیماران دارای کم‌کاری تیروئیدی تحت بالینی دارای تیترا غیرطبیعی anti-TPO با میانگین تیترا ۳۸/۳۶ بودند که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $p = 0.004$ ).

در گروه مورد، میانگین سال‌های ابتلا به دیابت در افراد با آزمون anti-TPO غیرطبیعی ۱۷/۵۵±۹/۲۹ سال و در افراد با نتایج طبیعی آزمون ۱۰/۸۲±۷/۸۳ سال و این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ( $p = 0.005$ ). میانگین سال‌های ابتلا به دیابت در افراد دارای آزمون TSH طبیعی با میانگین آن در افراد با آزمون TSH غیرطبیعی از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول شماره ۳).

جدول ۳- میانگین مدت زمان ابتلا به دیابت بر حسب نتایج آزمون‌های TSH و anti-TPO در گروه مورد

میانگین سال‌های ابتلا به دیابت	تعداد	آزمون	
۱۰/۸۲±۷/۸۳	۴۷	طبیعی	Anti-TPO
۱۷/۵۵±۹/۲۹	۱۸	غیرطبیعی	
۱۱/۸۵±۸/۷۴	۴۷	طبیعی	TSH
۱۴/۳۳±۸/۹۵	۱۸	غیرطبیعی	

اختلال عملکرد تیروئید به صورت تحت بالینی شد. بنابراین در بیماران با دوره طولانی تر ابتلا به دیابت انجام آزمون‌های سنجش عملکرد تیروئید (TFT)، ضروری به نظر می‌رسد. در مطالعه انگلر و همکاران احتمال کم‌کاری تیروئیدی بارز پس از ۱۰ سال در بیماران با نتایج مثبت TSH و anti-TPO، ۶۳ درصد و در گروه دارای افزایش جداگانه TSH، ۲۲ درصد بود.<sup>(۴)</sup>

در نهایت می‌توان نتیجه گرفت خودایمنی تیروئیدی و کم‌کاری تیروئیدی تحت بالینی که در سال‌های بعد می‌تواند به کم‌کاری تیروئیدی بالینی تبدیل شود و به جهات مختلف بر کیفیت و کمیت زندگی فرد تأثیر گذارد، در بین بیماران مبتلا به دیابت نوع یک به طور قابل ملاحظه و معنی‌داری بیش از جمعیت عادی است. لذا با توجه به بیش‌تر بودن تعداد افراد دارای آزمون غیرطبیعی anti-TPO و TSH در میان بیماران مبتلا به دیابت نوع یک در مقایسه با جمعیت عمومی، انجام غربال‌گری با استفاده از این آزمون‌ها جهت شناسایی زودرس اختلال‌های تیروئید و انجام اقدام‌های درمانی در بیماران مبتلا به دیابت نوع یک و به خصوص کودکان ضروری است. همچنین بررسی سالیانه آنتی‌بادی‌ها و انجام TFT در افراد آنتی‌بادی مثبت می‌تواند بروز این اختلال را حتی قبل از مرحله تحت بالینی شناسایی نماید و در این میان توجه بیش‌تری به بیماران مؤنث مبذول گردد.

#### \* سیاست‌گذاری:

از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین جهت تأمین هزینه این پایان‌نامه دستیاری تقدیر می‌شود.

#### \* مراجع:

۱. حیدریان پ، هدایتی م، عزیزی ف. مطالعه تیروئید تهران: شیوع اختلالات تیروئید در بالغین منطقه ۱۳ تهران. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، ۱۳۸۱؛ سال ۴ (شماره ۳): ۵۵-۲۴۰

در بررسی حاضر بیش‌ترین میزان شیوع غیرطبیعی anti-TPO در گروه سنی ۲۰ تا ۳۹ سال بود که با مطالعه لاریجانی همخوانی نداشت، زیرا در مطالعه آنها بیش‌ترین شیوع در گروه سنی ۹ تا ۱۸ سال مشاهده شد.<sup>(۲)</sup> این امر می‌تواند به دلیل تفاوت در جمعیت مورد مطالعه یا تأیید این فرضیه باشد که افزایش سال‌های ابتلا به دیابت بر میزان غیرطبیعی شدن آزمون‌های تیروئیدی تأثیرگذار است.

در ۲۷/۷ درصد موارد نتایج حاصل از آزمون TSH غیرطبیعی بود. این میزان در سایر مطالعه‌ها ۱۲ تا ۲۴ درصد در افراد مؤنث، ۶ درصد در افراد مذکر و ۱۸ تا ۳۰ درصد در جمعیت کلی گزارش شده است که با مطالعه حاضر مشابهت قابل تأملی دارد.<sup>(۹و۷)</sup> از این تعداد ۷۲/۳ درصد مؤنث بودند که با نتایج مطالعه اومپیرز همخوانی دارد.<sup>(۱۳)</sup>

۸/۵ درصد از افراد گروه شاهد، آزمون غیرطبیعی TSH داشتند که بالاتر از نتایج برخی مطالعه‌هاست.<sup>(۱۱و۷)</sup> در مطالعه لاریجانی شیوع کم‌کاری تیروئیدی بالینی و تحت بالینی در گروه بیماران ۱/۳۴ درصد و در گروه شاهد ۲/۵ درصد گزارش شده است.<sup>(۲)</sup> در هیچ یک از افراد گروه مورد و شاهد پرکاری تیروئیدی مشاهده نشد. این موضوع در مطالعه اومپیرز نیز گزارش شد که به کوچک بودن حجم نمونه یا انتخاب یک جمعیت شناخته شده، نسبت داده شده است.<sup>(۱۳)</sup>

در مطالعه‌های قبلی بر نقش تعداد سال‌های ابتلا به دیابت بر غیرطبیعی شدن نتایج آزمایش‌ها تأکیدی نشده است. فقط کوردونوری و همکاران در مطالعه خود گزارش کردند که بیماران دارای آنتی‌بادی تیروئیدی به طور مشخص، سن بالاتر و دوره دیابت طولانی‌تر دارند، دیرتر دچار دیابت شده‌اند و فراوانی تیترا آنتی‌بادی در آنها با افزایش سن افزایش یافته است.<sup>(۹)</sup> در مطالعه حاضر افزایش سال‌های ابتلا به دیابت باعث افزایش میزان بروز خود ایمنی تیروئید و همچنین افزایش بروز

Principles of endocrinology. In: Fauci AS, Braunwald E, Lsselbacher KJ, et al. *Harrisons principles of internal medicin*. 16<sup>th</sup> ed. Mc Graw Hill; 2005. 2104-80

9. Kordonori O, Klinghammer A, Lang EB, et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescent with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2002 Aug; 25(8): 1346-50

10. Mckenna MJ, Herskowitz R, Wolfsdorf JI. Screening for thyroid disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 1990 Jul; 13(7):801-3

11. Perros P, Mccrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of throid dysfunction in Diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995 Jul; 12(7): 622-7

12. Rattarasan C, Diosdado MA, Ortego J, et al. Thyroid autoantibodies in thai diabetic patients: clinical significance and their relationship with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Diabetes Res Clin Pract* 2000 Aug; 49(2-3): 107-11

13. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MBI. Thyroid dysfunction in patients with type 1 Diabetes: a longituainal study. *Diabetes Care* 2003 Apr; 26(4):1181-5

۲. لاریجانی ب، یاراحمدی ش، جوادی ا. اختلالات خودایمنی تیروئید در مبتلایان به دیابت نوع ۱. مجله دیابت و لیپید ایران، ۱۳۸۲؛ دوره ۲ (شماره ۲): ۱۱۱-۱۵

3. Braverman LE, Utiger RD. *Antibodies in autoimmune thyroid disease*. 7th ed. Lippincott; Raven 2000. 416-33

4. Engler H, Staubj J, Kunz M, et al. Does isolated TSH elevation need treatment? Study of risk factors for the development of manifest hypothyroidism. *Schweiz Med Wochenschr* 1992; 122(3): 66-9

5. Reinauer H, Home PD. *Laboratory diagnosis and monitoring of diabetes mellitus*. WHO library cataloging in publication data, 2002. 5-6

6. Helfand M, Redfern CC. *Clinical guideline, Part 2. Screening for thyroid disease: an update*. American collage of Physicians. *Ann Intern Med* 1998 Jul 15; 129(2): 144-58

7. Iftikhar Ali S, Ara J, Satter R. Screening for autoimmune thyroid disease in type 1 diabetes. *Lancet* 2002; 4(4): 1056-61

8. Jameson L, Powers AC, Weetman AP.