

PAPER DETAILS

TITLE: Tip 1 Diabetes Mellitus Tanili Hastalarda Poliglandüler Otoimmün Sendrom Sikliginin Tespiti ve Diyabetin Prognoz ve Komplikasyonlari ile Iliskisinin Arastirilmesi

AUTHORS: Rabia ACAR,Faruk KILINC

PAGES: 102-111

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/3142122>

Tip 1 Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Poliglandüler Otoimmün Sendrom Sıklığının Tespiti ve Diyabetin Prognoz ve Komplikasyonları ile İlişkisinin Araştırılması

Rabia ACAR¹ , Faruk KILINC²  

¹Bitlis Mutki Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Bitlis, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Bu makaleye yapılacak atıf: Acar R ve Kılinc F. Tip 1 diabetes mellitus tanılı hastalarda poliglandüler otoimmün sendrom sıklığının tespiti diyabetin prognoz ve komplikasyonları ile ilişkisinin araştırılması. Turk J Diab Obes 2023;2: 102-111.

ÖZ

Amaç: Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) tanılı hastaların üçte birinde otoimmün poliglandüler sendrom (OPS) bulunmaktadır. Çalışmada T1DM'ye eşlik eden OPS sıklığı ve diyabetin prognoz, komplikasyonları ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve T1DM tanısı ile takipli 99 hasta dahil edildi. Verilerin analizinde Ki-Kare analizi (Pearson Chi-kare), Kolmogorov-Smirnov testi, Student t-testi, Mann Whitney-U testi, Spearman Korelasyon testi ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde SPSS 22 paket programı kullanıldı. Anlamlılık değeri $p \leq 0,05$ olarak alındı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 25'inde (%25,3) hipotiroidi ve 8'inde (%8,1) çölyak hastalığı saptandı. Hastaların 9'unda (%9,1) anti endomisyum antikor, 50'sinde (%50,5) adacık antikor, 22'sinde (%22,2) anti insülin antikor, 26'sında (%26,3) anti parietal antikor, 8'inde (%8,1) doku transglutaminaz IG A, 43'ünde (%43,4) ANA, 4'ünde (%4,0) ASMA pozitifliği ve 25'inde (%25,3) OPS varlığı tespit edildi. T1DM tanılı hastalarda retinopati, nöropati ve nefropati gelişen hastaların hastalık süresi gelişmeyenlerin hastalık süresinden anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi. Hastaların hastalık yılı ile VKİ ve bel çevresi arasında pozitif yönde, hastalık yılı ile HbA1c ve c peptit arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. OPS varlığı arasında retinopati varlığı, nöropati varlığı ve nefropati varlığı açısından anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Bunun yanında OPS varlığı arasında HbA1c değeri açısından da anlamlı farklılık görülmedi.

Sonuç: T1DM tanılı hastalarda diğer otoimmün hastalıkların sıklığında yıllar geçtikçe ciddi bir artış gelişmekte olup, diyabetik hastaların takiplerinde komplikasyon risklerinin azaltılması, iyi bir prognoz, iyi klinik gelişim ve erken tanı açısından otoimmün hastalıkların diyabetin hem tanı anında hem de ilerleyen yıllarında dikkate alınması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Tip 1 diabetes mellitus, Otoimmün poliglandüler sendrom, Prognoz

Investigation of the Frequency of Polyglandular Autoimmune Syndrome in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Its Relationship with the Prognosis and Complications of Diabetes

ABSTRACT

Aim: One third of patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) have an autoimmune polyglandular syndrome (OPS). In this study, it was aimed to investigate the frequency of OPS accompanying T1DM and the relationship of diabetes with prognosis and complications.

Material and Methods: Our study included 99 patients who applied to the endocrine outpatient clinic and were followed up with the diagnosis of T1DM. Chi-square analysis (Pearson Chi-square), Kolmogorov-Smirnov test, Student's t-test, Mann Whitney-U test, Spearman Correlation test and Kruskal Wallis test were used in the analysis of the data. SPSS 22 package program was used in the analysis of the data. The significance value was taken as $p \leq 0.05$.

ORCID: Rabia Acar / 0000-0002-5458-1328, Faruk Kılinc / 0000-0002-0198-2558

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Faruk KILINC

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
Tel: 0 (424) 233 35 55, • E-posta: drfarukkilinc@hotmail.com

DOI: 10.25048/tudod.1296972

Geliş tarihi / Received : 14.05.2023

Revizyon tarihi / Revision : 06.08.2023

Kabul tarihi / Accepted : 13.08.2023

Results: Of the patients included in the study, 25 (25.3%) had hypothyroidism and 8 (8.1%) had celiac disease. Anti-endomysium antibodies in 9 (9.1%), islet antibodies in 50 (50.5%), anti-insulin antibodies in 22 (22.2%) patients, and anti-parietal antibodies in 26 (26.3%) patients' antibody, tissue transglutaminase IG A in 8 (8.1%), ANA in 43 (43.4%), ASMA positivity in 4 (4.0%) and OPS in 25 (25.3%) detected. It was determined that the duration of the disease of the patients with retinopathy, neuropathy and nephropathy in T1DM patients was significantly higher than the duration of the disease in those who did not. It was found that there was a positive correlation between the patients' disease year and BMI and waist circumference, and a negative correlation between the disease year and HbA1c and C peptide. It was determined that there was no significant difference between the presence of OPS in terms of presence of retinopathy, presence of neuropathy and presence of nephropathy. In addition, there was no significant difference between the presence of OPS in terms of HbA1c value.

Conclusion: The incidence of other autoimmune diseases has increased significantly over the years in patients with T1DM, and autoimmune diseases should be considered both at the time of diagnosis and in the following years in terms of reducing the risk of complications in the follow-up of diabetic patients, a good prognosis, good clinical development and early diagnosis.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus, Autoimmune polyglandular syndrome, Prognosis

GİRİŞ

Tip 1 diabet mellitus (T1DM), otoimmün diyabet olarak da bilinmekle beraber, pankreas beta hücrelerinin hasarı sebebiyle insülin eksikliği ile seyreden, hiperglisemiye neden olan kronik bir hastalıktır. Hastaların çoğunda pankreas beta hücrelerinde otoimmün hasar mevcuttur (1). Otoimmün hastalığı olan olgular, diğer otoimmün hastalıklar için yüksek risk grubunda yer alırlar. T1DM'liler, kronik otoimmün tiroidit, Graves hastalığı, çölyak hastalığı, otoimmün gastrit, otoimmün hepatit, vitiligo gibi diğer otoimmün ve diğer hastalıklar açısından yüksek risk altındadır (2).

Yeni tanı konulan T1DM tanılı hastaların yaklaşık %80-90'ında adacık hücre antikör pozitifliği tespit edilir ve bu antikörler adacık hücrelerinin harabiyetinin ilerlemesiyle kaybolur. Yeni tanı konulan T1DM tanılı hastalarda %80 oranında GAD antikörleri ve %30-40 oranında insülin antikör pozitifliği (IAA) saptanır (3).

T1DM'de otoimmünite erken ortaya çıkar ve yıllar boyu sürebilir. Otoimmün durumun ortaya çıkması genetik polimorfizm ile belirlenir ve çevresel faktörler özellikle enfeksiyöz ajanlar tarafından tetiklenir (4). Bu otoimmünitenin başlangıcı ve patogeneziyle ilişkili iki hipotez vardır. Etektör hipoteze göre otoimmünitenin sebebi öz antijenlere karşı duyarlanmış anormal T hücre klonlarıdır. Supresör hipoteze göre bunun sebebi T regülatuar hücrelere karşı oluşan defektif T hücre supresyonudur (5).

Otoimmün poliglandüler sendrom otoimmün poliendokrin sendrom olarak da adlandırılır. OPS bir veya birden fazla endokrin organa karşı oluşan, otoimmün hasar sonrası meydana gelen bir grup heterojen nadir hastalıklar grubundan oluşur. Ayrıca endokrin olmayan organlara karşı da hasar oluşabilir. OPS ilk defa 1926 yılında Schmidt ve ark. tarafından tanımlandı. İlk sınıflama ise 1980 yılında Neufeld ve ark. tarafından yapıldı (6). Güncel sınıflamada üç tane OPS tipi vardır. Bu sınıflama klinik özellikler, genetik

altyapısı ve ortaya çıkma zamanı dikkate alınarak oluşturulmuştur.

Bu çalışmada T1DM'li hastalarda poliglandüler otoimmün hastalıkların sıklığının tespiti tip 1 diyabetin prognoz ve komplikasyonları ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Olgu Seçimi ve Çalışma Metodu

Bu kesitsel ve gözlemsel çalışmaya; Endokrinoloji polikliniklerine 2020 ile 2021 yılları arasında başvuran T1DM tanılı hastalar dahil edilmiştir. Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 17/09/2020 Tarih ve 2020/12-26 sayılı toplantı ile etik onay alındı.

Belirlenen zaman diliminde polikliniğe 116 hasta başvurmuş olup dışlama kriterleri nedeniyle 99 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma süresince 1 yıl içinde olgular toplanmış, bilgileri taranmıştır. Çalışmaya dahil edilen her hasta bilgilendirilmiş, hastaların onamları alınmış ve kendi istek ve arzuları ile çalışmaya katılmaları sağlanmıştır. Hastalık süresi, ailede otoimmün hastalık sıklığı, varsa T1DM'ye eşlik eden diğer otoimmün hastalıkları ve gelişen otoimmün hastalıkların eklenme süreleri ile ilgili bilgiler hastalardan alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kesitsel ve gözlemsel olarak demografik verileri (yaş, cins, kronik hastalık); boy-kilo-vücut kütle indeksi (VKİ), bel çevresi ölçümleri (arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından), boyun çevresi ile biyokimyasal tetkikleri (Glikoz, HbA1c, c-peptit, adacık hücre antikoru, insülin otoantikoru, B12, D vitamini, anti parietal hücre antikoru (B12 düzeyi düşükse rutin olarak bakılmaktadır), TSH, anti-TPO, anti-Tg, doku transglutaminaz antikoru, anti endomisyum, ACTH, kortizol, parathormon, ferritin, folik asit, demir, demir bağlama kapasitesi, ANA, ASMA, anti-LKM1, anti-Ro, anti-La, tam kan, lipit profili) kaydedilmiştir.

Dışlama kriterlerimiz şunları içermektedir;

- 1- Malign hastalık öyküsü varlığı
- 2- Kronik aktif sistemik hastalık varlığı (Böbrek yetmezliği, kronik aktif kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, serebrovasküler hastalık gibi)
- 3- Alkol ve sigara kullanımı
- 4- Yazılı onam alınmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Biyokimyasal Analizler

Serum kolesterol, trigliserid ve HDL düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntemle çalışan kitlerle (COBAS 311, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ölçüldü, LDL Fridewald formülüne ($LDL = Total\ kolesterol - (VLDL + HDL)$), $VLDL = TG/5$ göre hesaplandı. HbA1c düzeyleri parçacık destekli immünoturbidometrik metot (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kullanan bir COBAS 311 analizleri ile ölçüldü. HbA1c sonuçları Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması/Ülusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (DCCT/NGSP) protokolüne uygun olarak total Hb'nin yüzdesi olarak ifade edildi.

Bireylerin Antropometrik Ölçümleri

Çalışmaya alınan vakaların vücut ağırlığı, boy uzunluğu, vücut kütle indeksi, bel çevresi, bel/kalça oranı ve boyun çevresi gibi antropometrik ölçümler sorgulanmıştır. Bireylerin vücut ağırlığı ve boy uzunluğu tartı ve duvara dayanarak ölçüldü. Bel çevresi ve boyun çevresi ise bizzat araştırmayı yapan kişi tarafından ölçüm tekniklerine uygun olarak alınmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Analizler IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma ($mean \pm SD$) kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve (minimum-maksimum) değerleri kullanılarak verildi. İki grupta normal dağılan sayısal değişkenler Independent Samples T test ile, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırma yapıldı. Korelasyon analizleri için normal dağılan sayısal değişkenler için Pearson testi, normal dağılmayan değişkenler için Spearman korelasyon testleri kullanıldı. $p < 0.05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması $29,6 \pm 10,1$ (min=17, maks=53) olan toplam 99 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 48'i (%48,5) kadın ve 51'i (%51,5) erkektir.

Hastaların hastalık süresi ortancası 10,0 (5,0-19,0) yıl olarak görülmüştür. Hastaların 80'inde (%80,8) ek hastalık, 72'sinde (%72,7) ailesel öykü, 24'ünde (%24,2) retinopati, 52'sinde (%52,5) nöropati ve 27'sinde (%27,3) nefropati tespit edildi (Tablo 1).

Çalışmaya alınan hastaların 25'inde (%25,3) hipotiroidi ve 8'inde (%8,1) çölyak hastalığı tespit edildi. Hastaların 9'unda (%9,1) anti endomisyum antikör, 50'sinde (%50,5) adacık antikoru, 22'sinde (%22,2) anti insülin antikör, 26'sında (%26,3) anti parietal antikör, 8'inde (%8,1) doku transglutaminaz IG A, 43'ünde (%43,4) ANA, 4'ünde (%4,0) ASMA ve 1'inde (%1,0) anti RO pozitifliği varken 25'inde (%25,3) OPS saptandı (Tablo 2).

Retinopati, nöropati ve nefropati gelişen hastaların hastalık süresi gelişmeyenlerin hastalık süresinden anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0,001$) (Tablo 3).

Tablo 1. Hastaların hastalıkla ilgili özellikleri.

Hastalık özellikleri	Sonuç (n=99)
Hastalık yılı, Ortanca (IQR)	10,0 (5,0-19,0)
Ek hastalık, n (%)	19 (19,2)
Ailesel öykü, n (%)	27 (27,3)
Retinopati, n (%)	24 (24,2)
Nöropati, n (%)	47 (47,5)
Nefropati, n (%)	27 (27,3)

Tablo 2: Hastaların antikör özellikleri.

Parametreler *	Sonuç (n=99)
Hipotiroidi	25 (25,3)
Çölyak	8 (8,1)
Anti Endomisyum Antikör	9 (9,1)
Adacık Antikör	50 (50,5)
Anti İnsülin Antikör	22 (22,2)
Anti Parietal Antikör	26 (26,3)
Doku Transglutaminaz IG A	8 (8,1)
Anti-TPO Antikör	19 (19,2)
ANA	43 (43,4)
ASMA	4 (4,0)
Anti RO	1 (1,0)
OPS varlığı	25 (25,3)

*Parametreler n(%) olarak verilmiştir.

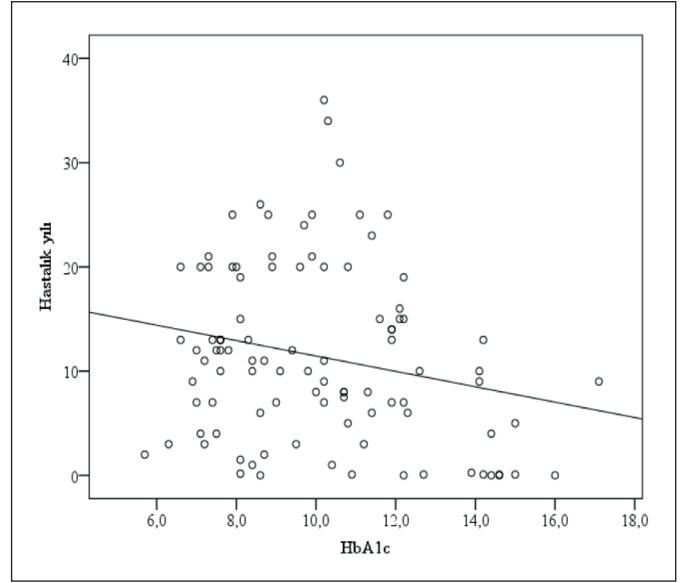
Hastaların hastalık yılı ile VKİ ve bel çevresi arasında pozitif yönde, hastalık yılı ile HbA1c ve c peptit arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyonu olduğu tespit edildi (Tablo 4, Şekil 1-3).

Tablo 3: Hastaların komplikasyon gelişme durumlarının hastalık yılına göre karşılaştırılması.

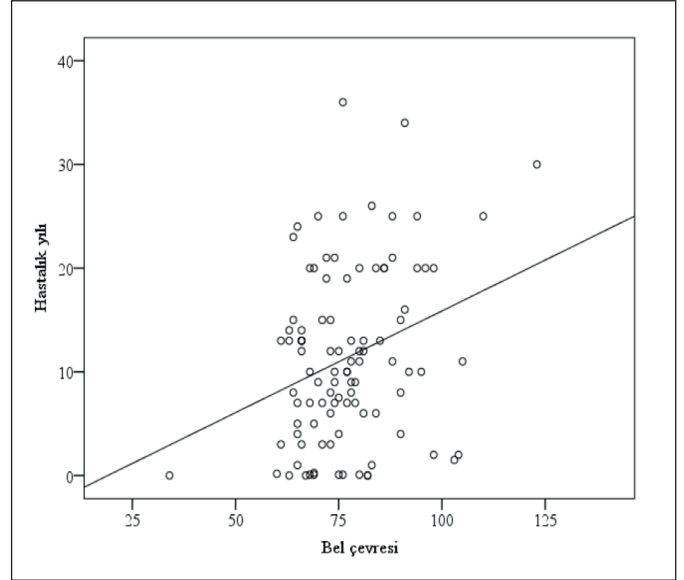
		Hastalık yılı	p*
		Ortanca (IQR)	
Retinopati	Var	20,0 (13,0-24,5)	<0,001
	Yok	9,0 (3,0-13,0)	
Nöropati	Var	13,0 (9,0-21,0)	<0,001
	Yok	7,0 (1,5-12,0)	
Nefropati	Var	20,0 (9,0-23,0)	<0,001
	Yok	9,0 (4,0-13,0)	

Tablo 4: Hastaların hastalık yılı ile çeşitli parametrelerin korelasyonu.

	Hastalık yılı	
	r	p
HbA1c	-0,216	0,032
VKİ	0,228	0,023
Bel çevresi	0,225	0,025
Boyun çevresi	0,088	0,385
C peptit	-0,431	0,000
Kolesterol	0,115	0,258
HDL	0,157	0,121
LDL	0,123	0,225
Trigliserit	0,077	0,446
D vitamini	-0,023	0,822
B12	-0,156	0,124
Fe	0,096	0,344
Ferritin	-0,011	0,915



Şekil 1. Hastalık yılı ile HbA1c korelasyonu



Şekil 2. Hastalık yılı ile bel çevresi korelasyonu

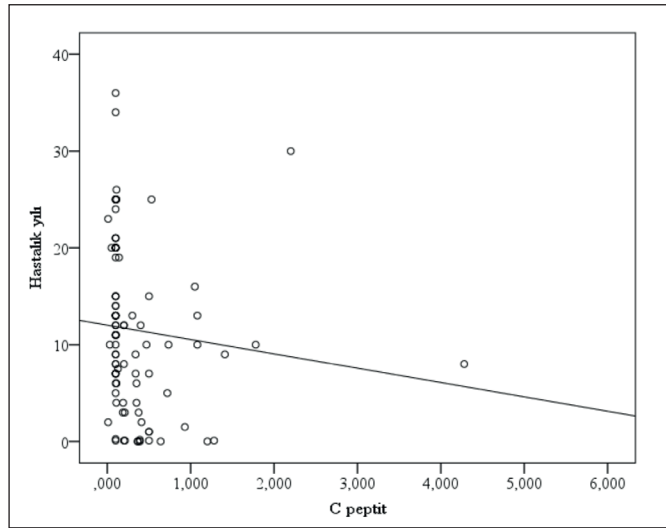
Tablo 5: Grupların komplikasyonlarının ve HbA1c değerlerinin karşılaştırılması.

Komplikasyonlar		İzole Tip I DM (n=69)	Tip 1 DM+hipotiroidi (n=22)	Tip 1 DM+çölyak (n=5)	Tip 1 DM+hipotiroidi +çölyak (n=3)	p*
Retinopati, n(%)	Var	15 (21,7)	8 (36,4)	0 (0,0)	1 (33,3)	0,298
	Yok	54 (78,3)	14 (63,6)	5 (100,0)	2 (66,7)	
Nöropati, n(%)	Var	32 (46,4)	11 (50,0)	2 (40,0)	2 (66,7)	0,905
	Yok	37 (53,6)	11 (50,0)	3 (60,0)	1 (33,3)	
Nefropati, n(%)	Var	16 (23,2)	9 (40,9)	2 (40,0)	0 (0,0)	0,228
	Yok	53 (76,8)	13 (59,1)	3 (60,0)	3 (100,0)	
HbA1c, Ortanca (IQR)		9,6 (8,1-11,9)	9,9 (7,5-10,8)	12,2 (8,6-14,1)	9,8 (7,6-11,9)	0,695**

*Kikare analizi, **Kruskal Wallis analizi uygulanmıştır.

C-peptit ile HDL kolesterol arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görüldü. HbA1c ile folat, kolesterol ve trigliserit arasında pozitif yönde; HbA1c ile albumin arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. Anti TPO ile sT4, folat ve proteinüri belirteçleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki belirlendi (Tablo 5).

Gruplar arasında retinopati varlığı ($p=0,298$), nöropati varlığı ($p=0,905$) ve nefropati varlığı ($p=0,228$) açısından an-



Şekil 3. Hastalık yılı ile c-peptit korelasyonu

Tablo 6: Komplikasyonların ve HbA1c değerlerinin OPS varlığına göre karşılaştırılması.

Parametreler		OPS		p*
		Var (n=25)	Yok (n=74)	
Retinopati, n (%)	Var	6 (24,0)	18 (24,3)	0,974
	Yok	19 (76,0)	56 (75,7)	
Nöropati, n (%)	Var	13 (52,0)	34 (45,9)	0,600
	Yok	12 (48,0)	40 (54,1)	
Nefropati, n (%)	Var	8 (32,0)	19 (25,7)	0,539
	Yok	17 (68,0)	55 (74,3)	
HbA1c, Ortanca (IQR)		9,9 (7,6-11,9)	9,6 (8,1-11,8)	0,815**

*Kikare analizi, **Mann Whitney U analizi uygulanmıştır.

lamlı farklılık olmadığı belirlendi. Bunun yanında gruplar arasında HbA1c değeri açısından da dikkate alınacak farklılık görülmedi ($p=0,695$) (Tablo 5).

OPS varlığı arasında retinopati varlığı ($p=0,974$), nöropati varlığı ($p=0,600$) ve nefropati varlığı ($p=0,539$) açısından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir. Bunun yanında OPS varlığı arasında HbA1c değeri açısından da anlam ifade edecek farklılık saptanmadı ($p=0,815$) (Tablo 6).

OPS pozitif olanların %64'ü, OPS negatif olanların ise %43,2'si kadın olup OPS varlığı arasında cinsiyet açısından anlam ifade edecek farklılık görülmedi ($p=0,073$).

Anti insülin antikor ve adacık antikor varlığı arasında hastalık yılı, HbA1c ve c peptit düzeyi açısından anlam ifade edecek farklılık olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 7).

TARTIŞMA

T1DM T hücre aracılı otoimmün bir hastalıktır (7). Son yıllarda yaklaşık 50 T1DM yakınlık geni tanımlandı. (8). Bu otoimmün hastalıklar glandüler (Addison hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı vb.) veya non-glandüler otoimmün hastalıklar (RA, çölyak hastalığı vb.) olabilir (9). Biz de çalışmamızda T1DM tanılı hastalarda OPS sıklığını ve prognoza katkısını tespit etmeyi amaçladık.

Yapılan çalışmalarda T1DM tanılı olguların %43,3-59,1'i erkek, %40,9-56,7'si kız cinsiyette bulunmuştur (10). Evertsen ve ark. 1618 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da olguların %52,1'i erkek, %47,9'u kız idi (11). Ülkemizde Taşkın ve ark. yaptıkları çalışmada ise olguların %51,4'ü erkek, %48,6'sı kız idi (12). Bizim çalışmamızda ise hastaların 48'i kadın (%48,5), 51'i erkek (%51,5) idi. Bu oran literatür ile uyumludur. Hastalarımızın yaş ortalaması $29,6 \pm 10,1$ dir. Taşkın ve ark. yaptıkları çalışmada T1DM hastaların ailesinde T1DM oranı %37, Şimşek ve ark. yaptıkları bir çalışmada bu oran %13, Kandemir ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise bu oran %10,3 olarak bulunmuştur (12-14). Bizim çalışmamızda ise ailede T1DM öyküsü %27,3 olarak bulunmuştur.

Glikozile hemoglobin, T1DM'li hastalarda glisemik kontrol ve diyabetik komplikasyonların bir göstergesidir. HbA1c

Tablo 7: Anti insülin antikor ve adacık antikor varlığının hastalık yılı, HbA1c ve c peptit düzeyine göre karşılaştırılması.

	Anti insülin antikor			Adacık antikor		
	Var	Yok	p*	Var	Yok	p*
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)		Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
Hastalık yılı	9,5 (6,0-19,0)	11,0 (5,0-16,0)	0,610	10,0 (3,0-15,0)	12,0 (6,0-20,0)	0,335
HbA1c	9,3 (8,1-10,9)	10,0 (7,8-11,9)	0,794	10,0 (8,4-11,9)	9,4 (7,8-11,4)	0,435
C peptit	0,11 (0,10-0,35)	0,10 (0,10-0,39)	0,407	0,10 (0,10-0,36)	0,11 (0,10-0,40)	0,392

*Mann Whitney U analizi uygulanmıştır.

değerleri %7,5'in üzerinde seyrettikçe, komplikasyonların görülme oranı artar (15). Bu nedenle T1DM'li çocuklar ve ergenler de HbA1c tedavi hedefi olarak $\leq 7,5$ önerilir (ISPAD). Uluslararası Hvidore çalışmasında ortalama HgA1c değeri %8,3, İskoçyada yapılan bir çalışmada %8,9, Danimarkada yapılan bir çalışmada %9,1, Fransada yapılan bir çalışmada ise %9,0 bulunmuştur (16). Daneman ve ark. T1DM tanısı olan 477 hastada yaptıkları bir çalışmada ortalama HbA1c değerini %11,8 olarak saptamışlardır (17). Aynı çalışmada HbA1c değeri, yaş ile pozitif korelasyon gösterirken diyabet süresi ile korelasyon olmadığı gösterilmiştir. Kaufman ve ark. yaş ve diyabet süresi ile HbA1c değeri arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir (18). Gerstl ve ark. yaptıkları çalışmada HgA1c değeri ile yaş ve diyabet süresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur (19). Bizim çalışmamızda ise ortalama HgA1c değeri 9.9 bulunmuş olup, hastalık yılı ile HbA1c arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyonu olduğu belirlenmiştir.

T1DM'de insülin üreten beta hücrelerinde harabiyet mevcuttur (8). C-peptid ölçümü, endojen insülin sekresyonunu ve beta hücre fonksiyonunu gösteren kabul görmüş bir ölçümdür. Davis ve ark. 900 T1DM tanılı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada c-peptid düzeyinin tanı aldığı yaştan bağımsız olarak hastalık süresi uzadıkça azaldığını tespit etmişlerdir (20). Ayrıca Barker ve ark. yaptıkları çalışma ile Joslin Medalist çalışmasında benzer sonuçlara ulaşılmıştır (21). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastalık süresi arttıkça c peptid düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur.

Danimarka çalışma grubunun T1DM tanılı çocuklarla yaptığı çalışmada, Salgado ve ark. ve Raile ve ark. yaptıkları çalışmada diyabet süresi ve yaş ile nefropati, nöropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlardır (22-24). Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde hastalık yılı arttıkça bu komplikasyonların görülmesi anlamlı şekilde artmıştır.

T1DM tanılı hastalarda otoimmünite erken ortaya çıkar ve yıllar boyu sürebilir. Yeni tanı konulan T1DM olan hastaların yaklaşık %80-90'ında adacık hücre antikoları ortaya çıkar ve bu antikolar adacık hücrelerinin harabiyetinin ilerlemesiyle kaybolur. Yeni tanı konulan diyabetlilerde ayrıca %80 oranında GAD antikoları ve %30-40 oranında insülin antikoları (IAA) saptanır (3). Kong ve ark. 2013 yılında 86 T1DM'li hastada tanı üç antikor (anti- GAD, IAA, ICA) taraması yapmış, %71,4 hastada üç antikordan en az bir tanesi pozitif saptanmış, antikor pozitif saptanan hastalarda anti-GAD %66,2, ICA %54,1, IAA %35,6 olarak tespit etmiştir (25). Demir ve ark. T1DM'li hastalarda en sık anti-GAD (%70), daha sonra sırasıyla ICA (%44,4),

IAA (%42,6) tespit etmiştir (26). Kocabaş ve ark. anti-GAD (%69,4), ICA (%28,5), IAA (%25,5) saptamıştır (27). Lee yaptığı çalışmada ICA varlığı ile hastalık süresi ve HbA1c değeri arasında anlamlı ilişki olmadığı bulunmuştur (28). Bizim çalışmamızda ise ICA %50,5 oranında IAA ise %22,2 oranında pozitif saptanmıştır. Bu oranlar literatür ile uyumludur. Ayrıca bu otoantikoların varlığı ile hastalık yılı, HbA1c ve c peptid düzeyi açısından anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da antikor düzeyleri literatür oranları ile uyumlu tespit edildi.

T1DM tanılı hastalarda tiroid otoantikoları görülme prevalansı yaşa ve diyabet süresine bağlı olarak artış göstermektedir (29). T1DM tanılı hastalarda anti-TPO antikoları erişkinlerde %15-%30 oranında, çocuklarda ise %5-%22 oranında görülmektedir (29). T1DM'li hastalarda hipotiroidizm %4-%18 oranında görülmektedir (30). Literatüre bakıldığında T1DM tanılı yetişkinlerde tiroid otoantikoları %20-%40 oranında görülmektedir (31). Sara ve ark. 54 hasta ile yaptıkları bir çalışmada tiroid otoantikoları %26,7 oranında pozitif saptanmıştır (32). Kawasaki'nin yaptığı bir çalışmada anti-TPO pozitifliği %36 (33), Kahaly ve Hansen'in yaptığı bir çalışmada bu oran %29 (34), Porandala ve ark. yaptıkları çalışmada ise oran %17 olarak saptanmıştır (35). İzole T1DM'li hastalar ile otoimmün tiroiditin eşlik ettiği T1DM tanılı hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda, Sharifi ve ark. (36)'ın çalışmasında TSH ve HbA1c açısından, Castaner ve ark. (37)'in çalışmasında c-peptid ve HbA1c açısından, Ardestani ve ark.'nın çalışmasında HbA1c, TSH ve sT4 açısından karşılaştırmış ve anlamlı farklılık saptanmamıştır (38). Literatür incelendiğinde sadece T1DM tanılı olan hastalar ile T1DM ve eşlik eden otoimmün hipotiroidisi olan hastaların mikrovasküler komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığı çalışmaların az sayıda olduğu görülmüştür. Prinz ve ark. yaptıkları çalışmada İzole T1DM olan grupta retinopati daha az (%1.5), Graves hastalığı+T1DM olan grupta retinopati daha sık (%3.1) oranda görülmüştür (39). Graves hastalığı ve Hashimoto hastalığının eşlik ettiği her iki grupta da izole T1DM'ye göre nefropati daha az oranda (%10.6 ve %14.3) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise hipotirodi oranı %25,3, anti-TPO pozitiflik oranı ise %19,2 saptanmıştır. İki grup arasında HbA1c açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. İki grup arasında diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

Çölyak hastalığı OPS-2 ile OPS-3 içerisinde yer alabilir. T1DM tanılı hastalarda çölyak hastalığı %4-%9 oranında görülebilir (40). Çölyak hastalığı malnutrisyon, gelişme geriliği, ishal, iştahsızlık, kabızlık, kusma, abdominal distansiyon ve ağrı ile seyreden bir hastalıktır. T1DM'ye sık eşlik

ettiği için çölyak hastalığı için tarama protokolleri önerilmektedir. Transglutaminaz IgA (EMA ile konfirme edilmiş) veya transglutaminaz-IgG (IgA eksikliği varsa) bakılarak taranması önerilmektedir. Tarama süreleri şu şekilde önerilmektedir: 1) ilk diyabet tanısı aldığında 2) ilk 4 yıl boyunca yıllık 3) sonraki takiplerde 2 yılda bir. Tanı duodenum biyopsisi ile doğrulanmalıdır (41). Çölyak hastalığı görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda şöyle bulunmuştur: Karavanaki ve ark. (42) %4,8, Djuric ve ark. (43) %5,79, Bhadada ve ark. (44) %11,1 ve Gabriel ve ark. (45) %9,2. Bizim çalışmamızda da çölyak hastalığı sıklığı literatür ile benzer şekilde %8,1 olarak bulunmuştur. Rami ve ark. yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında çölyak ve tip 1 diyabeti olan grubu sadece tip 1 diyabeti olan grupla karşılaştırınca HbA1c değerlerinde farklılık olmadığı görülmüştür (46). Picarelli ve ark. yaptıkları bir çalışmada T1DM ve çölyak hastalığı olan grupta daha düşük HbA1c düzeyi, daha az sıklıkta nefropati ve retinopati görüldüğü bulunmuştur (47). Bakker ve ark. yaptıkları bir çalışmada T1DM ve çölyak hastalığı olan grupta retinopatinin daha sık görüldüğü, nefropati açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (48). Bazı yazarlar tarafından yapılan çalışmalarda ise çölyak hastalığı ve T1DM olan grupta HbA1c değeri daha düşük olarak bulunmuştur (49). Bizim çalışmamızda ise bu iki grubun HbA1c değerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca retinopati, nefropati ve nöropati açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Otoimmün gastrit ve pernisiyöz anemi T1DM'ye sık eşlik etmektedir. T1DM'de otoimmün tip A gastrit %15 oranında görülebilir (50). T1DM ve OPS'de APCA (anti parietal hücre antikoru) %16,8 oranında görülebilir (51). Otoimmün gastrit midenin korpus ve fundusunda atrofi ile karakterize, parietal hücre ve intrinsik faktöre karşı otoantikörlerin görüldüğü bir hastalıktır (52). Literatürdeki diğer verilere bakıldığında T1DM tanılı erişkinlerde APCA oranı %3-%30 oranında saptanmıştır (53). Kakleas ve ark. T1DM tanılı çocuk ve adolesanlarda APCA oranını %7,22 olarak saptamışlardır (54). Aynı çalışmada APCA pozitif T1DM'li grup ile APCA negatif grup karşılaştırıldığında HbA1c düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise APCA oranı %26,3 olarak saptanmıştır ve iki grup arasında HbA1c düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu oran literatür ile uyumludur (55).

T1DM'ye otoimmün hepatit eşlik edebilmektedir (56). Ayrıca otoimmün hepatiti olan hastalara da T1DM ilişkili otoantikörler tespit edilebilmektedir (57). Otoimmün hepatitte görülen otoantikörler; ANA, ASMA ve LKM-1 dir. Literatüre baktığımızda tip1 diyabetlilerde otoimmün hepatit sıklığını araştıran çalışmaların yetersiz olduğu görülmektedir. Allen ve ark. 261 T1DM tanılı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada ASMA %0,2 oranında pozitif saptanmış olup

LKM-1 pozitifliği saptanmamıştır (58). Heras ve ark. yaptıkları bir çalışmada tip 1 diyabetlilerde ANA %27 oranında pozitif saptanmıştır (59). Al-Hussaini ve Abdulrahman 107 tip 1 diyabetli çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada ANA %7,5 oranında pozitif saptanmıştır. LKM-1 %1 oranında pozitif saptanmıştır (60). Bizim çalışmamızda ise hastalardan bir tanesi otoimmün hepatit tanısıyla takip edilmekteydi. Çalışmamızda ANA %43,4, ASMA %4 oranında pozitif saptanmış olup, LKM-1 pozitifliği saptanmamıştır.

Otoimmün poliglandüler sendrom otoimmün poliendokrin sendrom olarak da adlandırılır. OPS bir veya birden fazla endokrin organa karşı oluşan, otoimmün hasar sonrası meydana gelen bir grup heterojen nadir hastalıklar grubundan oluşur. Üç tipi bulunur. OPS-3 poliglandüler otoimmün hastalıkların en sık görülen subtipidir, olası endokrin komponent kombinasyonlarının %41'ini içerir (61). T1DM ve diğer otoimmün hastalıkların bir arada bulunması glikoz metabolizmasını bozar, insülin tedavisinin etkinliğini azaltır ve diyabetin kontrolünü zorlaştırır. Bu sebeple klinisyen T1DM'ye eşlik edebilecek OPS açısından uyanık olmalı semptom varlığında hastalar bu yönden araştırılmalıdır (62).

Bizim çalışmamızda T1DM'ye eşlik eden bir veya birden fazla otoimmün glandüler sendromu olan hasta OPS hastası olarak kabul edilmiştir. Literatüre bakıldığında T1DM'ye eşlik eden otoimmün poliglandüler sendrom sıklığını gösteren az sayıda çalışmanın olduğu görülmüştür.

T1DM'li hastalarla yapılan bir çalışmada OPS-3 sıklığı %10 olarak tespit edilmiştir ve hastaların %75'inin kadınlardan oluştuğu tespit edilmiştir (63). Ben-Skowronek ve ark. yaptıkları bir çalışmada OPS oranını %14,5 olarak tespit etmişlerdir (64). Prinz ve ark. yaptıkları çalışmada T1DM'ye eşlik eden otoimmün hastalığı olan bireylerin daha çok kadınlardan oluştuğu (54.7 vs 32.0%, $P < .001$), ve daha uzun hastalık süresine (7.9 [4.2-12.5] vs 6.7 [2.7-12.9] yıl, $P < .001$) sahip olduğu bulunmuştur (65). İzole T1DM olan grupla kıyaslandığında Hashimoto hastalığı+ T1DM olan grupta retinopati daha az (%1.5), Graves hastalığı+T1DM olan grupta retinopati daha sık (%3.1) oranda görülmüştür. Graves hastalığı ve Hashimoto hastalığının eşlik ettiği her iki grupta izole T1DM'ye göre nefropati daha az oranda (%10.6 ve %14.3) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise OPS oranı %25,3 olarak tespit edilmiştir. OPS pozitif olanların %64'ü, OPS negatif olanların ise %43,2'si kadın olup OPS varlığı arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. OPS hastalarında izole T1DM olan hastalarla kıyaslandığında HbA1c değeri, nefropati, nöropati ve retinopati varlığı açısından anlamlı farklılığın olmadığı görülmüştür.

Bizim çalışmamızda tip 1 diyabetlilerde OPS oranı %25,3 olarak tespit edilmiş olup literatüre kıyasen yüksek oran-

da bulunmuştur. Çalışmamızda bu otoimmün hastalıklar arasında en sık görüleni hashimoto hastalığı (%25,3) ikinci sıklıkta ise çölyak hastalığıdır (%8,1). Bu durum literatür ile uyumludur. Bu hastalar metabolik kontrolün göstergesi olan HbA1c düzeyi ile değerlendirildiğinde izole T1DM tanılı hastalarla kıyaslayınca anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Ayrıca diyabetin mikrovasküler komplikasyonları olan nefropati, retinopati ve nöropati açısından iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Bu durum literatür ile kısmen uyumlu bulunmaktadır. Ancak bu alanda yapılan çalışma sayısı az olup daha ileri ve geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın hasta sayısının çok geniş olmaması, hastalık başlangıcı ve yıllar içinde gruplar halinde T1DM'de otoimmün poliglandüler sendrom sıklığının bakılarak kronik gidişattaki durum tespitinin yapılamaması ve ailesel taramanın olmaması çalışmanın limitasyon kriterleri olarak görülebilir.

Sonuç olarak; T1DM tanılı hastalarda diğer otoimmün hastalıkların sıklığında yıllar geçtikçe ciddi bir artış gelişmekte olup, diyabetik hastaların takiplerinde komplikasyon risklerinin azaltılması, iyi bir prognoz, iyi klinik gelişim ve erken tanı açısından otoimmün hastalıkların diyabetin hem tanısında hem de ilerleyen yıllarında dikkate alınması gerekmektedir.

Teşekkür

Yok.

Yazarların Makaleye Katkı Beyanı

Fikir: **Faruk Kılınç**, Tasarım: **Rabia Acar**, Veri Toplama: **Rabia Acar**, Analiz veya Yorumlama: **Faruk Kılınç**, Literatür taraması, Yazım: **Rabia Acar**.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 17/09/2020 Tarih ve 2020/12-26 sayılı toplantı ile etik onay alındı.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlamaya uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Alemzadeh R, Ali O. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, et al. Nelson Textbook of Pediatrics. 19 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 1968-1990.

2. Saka N, Baş F. Diabetes Mellitus. Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. Pediatri'de. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2010; 1625-1641.
3. Winter WE. The use of islet autoantibody markers in the prediction of autoimmune type 1 diabetes. Clin Immunol Newslett 1999; 19: 25-39.
4. Bach JF. Infections and autoimmune diseases. J Autoimmun 2005; 25: 74-80.
5. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. J Immunol 1995; 155: 1151-1164.
6. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. Pediatr Ann 1980; 9: 154-162.
7. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet 2001; 358: 221-229
8. Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. Curr Diab Rep 2013; 13: 795-804.
9. Hansen MP, Kahaly GJ. Autoimmune polyglandular syndromes. Dtsch Med Wochenschr 2013; 138: 319-326.
10. Chong V, Leong K, Wallymahmed M, Sturgess R, MacFarlane A. Is coeliac disease more prevalent in young adults with coexisting type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease compared with those with type 1 diabetes mellitus alone? Diabet Med 2002; 19: 334-337.
11. Everts J, Alemzadeh R, Xujing W. Incidence of pediatric type 1 diabetes mellitus in Southeastern Wisconsin: Relationship with body weight at diagnosis. Plos One 2009; 4: 873-877.
12. Taşkın E, Yılmaz E, Kılıç M, Ertuğrul S. İnsüline bağımlı diabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri. FÜ Sağ Bil Dergisi 2007; 21: 75-79.
13. Şimşek E, Karabay M, Kocabay K. Batı Karadeniz Bölgesinde yaşayan çocuklarda insüline bağımlı diabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri. Türk Pediatri Arşivi 2003; 38: 216-222.
14. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. Turk J Pediatr 1994; 36: 191-195.
15. Diabetes Control and Complication Trial Research Group, The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the development and progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. New Eng J of Medicine 329: 977-986
16. Mortensen HB, Hougaard P (1997) Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidovre study group on childhood diabetes. Diabetes Care 20: 714-720
17. Daneman D, Wolfson DH, Becker DJ, Drash AL. Factors affecting glycosylated hemoglobin values in children with insulin-dependent diabetes. J Pediatr 1981; 99: 847-853.
18. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S. Association between diabetes control and visits to a multidisciplinary pediatric diabetes clinic. Pediatrics 1999; 103: 948-951.

19. Gerstl EM, Rabl W, Rosenbauer J, Gröbe H, Hofer SE, Krause U, Holl RW. Metabolic control as reflected by HbA1c in children, adolescents and young adults with type-1 diabetes mellitus: combined longitudinal analysis including 27,035 patients from 207 centers in Germany and Austria during the last decade. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 447-453.
20. Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE, Goland RS, Greenberg EM, Liljenquist DR, Ahmann AJ, Marcovina SM, Peters AL, Beck RW, Greenbaum CJ; T1D Exchange Clinic Network. Prevalence of detectable C-Peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(3): 476-481.
21. Barker A, Lauria A, Schloot N, Hosszufalusi N, Ludvigsson J, Mathieu C, Mauricio D, Nordwall M, Van der Schueren B, Mandrup-Poulsen T, Scherbaum WA, Weets I, Gorus FK, Wareham N, Leslie RD, Pozzilli P. Age-dependent decline of β -cell function in type 1 diabetes after diagnosis: a multi-centre longitudinal study. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 262-267.
22. Olsen BS, Johannesen J, Sjölie AK, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Thorsteinsson B. Metabolic control and prevalence of microvascular complications in young Danish patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 79-85.
23. Salgado PP, Silva IN, Vieira EC, Simões e Silva AC J *Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 1311-1320.
24. Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care* 2007; 30: 2523-2528.
25. Kong YH, Kim MS, Lee DY. Comparison of the prevalence of islet autoantibodies according to age disease duration in patients with type 1 diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 18: 65-70.
26. Demir F, Günöz H, Saka N, Darendeliler F, Bundak R, Baş F, Neyzi O. Epidemiologic features of type 1 diabetic patients between 0 and 18 years of age in Istanbul City. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7: 49-56.
27. Kocabaş A, Aldemir Kocabaş B, Karagüzel G, Akçurum S. Tip 1 diabetes mellitus olgularımızın antropometrik ve metabolik izlem özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2013; 3: 113-118.
28. Lee, K. Factors associated with the development of anti-insulin antibody in diabetic children. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2000, 5: 100-106.
29. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Keslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1346-1350.
30. Kim EY, Shin CH, Yang SW. Polymorphisms of HLA class II predispose children and adolescents with type 1 diabetes to autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity* 2003; 36: 177-181.
31. Rattarasarn C, Diosdado MA, Ortego J, Leelawattana R, Soonthornpun S, Setasuban W, Jaruratanasirikul S, Patarakijvanich N. Thyroid autoantibodies in Thai type 1 diabetic patients: clinical significance and their relationship with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 49: 107-111.
32. Sara Derrou, Fayçal El Guendouz, Yousra Benabdelfedil, Imad Chakri, Hassan Ouleghzal, Somaya Safi. The profile of autoimmunity in Type 1 diabetes patients. *Ann Afr Med* 2021; 20: 19-23.
33. Kawasaki E. Type 1 diabetes and autoimmunity, department of diabetes and metabolisme, Nagasaki harbor medical center city hospital, Nagasaki Japon. *Clin Pediatr Endocrinol* 2014; 23: 99-105.
34. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 644-648.
35. Porandala S, Chittur S, Sethia BK. Autoimmune thyroid disease in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50: 97-101.
36. Sharifi F, Ghasemi L, Mousavinasab N. Thyroid function and anti-thyroid antibodies in Iranian patients with type 1 diabetes mellitus: influences of age and sex. *Iran J Allergy Immunol* 2008; 7: 31-6.
37. Castaner M, Molina A, Jimenez-Lopez L, Gomez J, Soler J. Clinical presentation and early course of type 1 diabetes in patients with and without thyroid autoimmunity. *Diabetes Care* 1999; 22: 377-81.
38. Ardestani S, Keshteli A, Khalili N, Hashemipour M, Barekatain R. Thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Isfahan, Iran. *Iran J Pediatr* 2011; 21: 502-508.
39. Prinz N, Tittel SR, Bachran R, Birnbacher R, Brückel J, Dunstheimer D, Haberland H, Hess M, Karges W, Oeverink R, Veigel A, Holl RW. Characteristics of Patients with Type 1 Diabetes and Additional Autoimmune Disease in the DPV Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Aug 18;106(9):e3381-e3389.
40. Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, Hoffenberg E, Nelson JC, Gottlieb PA, Rewers M, Eisenbarth GS. Autoantibody "subspecificity" in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care* 2005; 28: 850-855.
41. Peretti N, Bienvenu F, Bouvet C, Fabien N, Tixier F, Thivolet C, Levy E, Chatelain PG, Lachaux A, Nicolino M. The temporal relationship between the onset of type 1 diabetes and celiac disease: a study based on immunoglobulin A antitransglutaminase screening. *Pediatrics* 2004; 113: 418-422.
42. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V, Kanariou M, Karayianni C. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res* 2009; 71: 201-206.
43. Djurić Z, Stamenković H, Stanković T, Milićević R, Branković L, Cirić V, Katić V. Celiac disease prevalence in children and adolescents with type 1 diabetes from Serbia. *Pediatr Int* 2010; 52: 579-583.

44. Bhadada SK, Kochhar R, Bhansali A, Dutta U, Kumar PR, Poornachandra KS, Vaiphei K, Nain CK, Singh K. Prevalence and clinical profile of celiac disease in type 1 diabetes mellitus in north India. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 2: 378-381.
45. Gabriel S, Mihaela I, Angela B, Mariana A, Doru D. Prevalence of IgAantitissue transglutaminase antibodies in children with type 1 diabetesmellitus. *J Clin Lab Anal* 2011; 25: 156-161.
46. Rami B, Sumnik Z, Schober E, Waldhör T, Battelino T, Bratanic N, Kürti K, Lebl J, Limbert C, Madacsy L, Odink RJ, Paskova M, Soltesz G. Screening detected celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus: effect on the clinical course (a case control study). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41(3): 317-321.
47. Picarelli A, Di Tola M, Sabbatella L, Mercuri V, Pietrobono D, Bassotti G, D'Amico T, Donato G, Picarelli G, Marino M, Borghini R, Centanni M, Gargiulo P. Type 1 diabetes mellitus and celiac disease: endothelial dysfunction. *Acta Diabetol* 2013; 50(4): 497-503.
48. Bakker SF, Tushuizen ME, von Blomberg ME, Mulder CJ, Simsek S. Type 1 diabetes and celiac disease in adults: glycemic control and diabetic complications. *Acta Diabetol*. 2013; 50: 319-324.
49. Amin R, Murphy N, Edge J, Ahmed ML, Acerini CL, Dunger DB. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2002; 25: 1117-1122.
50. Kota SK, Meher LK, Jammula S, Kota SK, Modi KD. Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr* 2012; 6: 70-76.
51. Kaspers S, Kordonouri O, Schober E. Anthropometric parameters, metabolic control and thyroid autoimmunity in 127 biopsy-positive children and adolescents with Type 1 diabetes and celiac disease compared to 18,470 diabetic subjects without celiac disease. A multicenter survey. *Diabetologia* 2003; 44: 232-233.
52. Strickland RG, Mackay I. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dig Dis* 1973; 18: 426-440.
53. Magzoub MM, Abdel-Hameed AA, Bottazzo GF. Prevalence of islet cell and thyrogastric autoantibodies in Sudanese patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 1994; 11: 188-192.
54. akleas K, Kostaki M, Critselis E, Karayianni C, Giannaki M, Anyfantakis K, Haramaras I, Fotinou A, Papathanasiou A, Karavanaki K. Gastric Autoimmunity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Prospective Study. *Horm Res Paediatr* 2012; 77: 121-126.
55. Muhsen K, Barak M, Henig C, Alpert G, Ornoy A, Cohen D. Is the association between Helicobacter pylori infection and anemia age dependent? *Helicobacter* 2010; 15: 467-472.
56. Barker JM: Clinical review: type 1 diabetes associated autoimmunity: natural history, genetic association, and screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 9: 1210-1217.
57. Maggiore G, Bernard O, Homberg JC, Hadchouel M, Alvarez F, Hadchouel P, Odièvre M, Alagille D: Liver disease associated with anti-liver kidney microsome antibody in children. *J Pediatr* 1986; 108: 399-404.
58. Allen S, Huber J, Devendrac D: Prevalence of organ-specific autoantibodies in childhood- and adult-onset type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1150: 260-262.
59. Heras P, Mantzioros M, Mendrinos D, Heras V, Hatzopoulos A, Xourafas V, Kritikos K, Karagiannis S. Autoantibodies in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90: 40-42.
60. Al-Hussaini, Abdulrahman A. Autoimmune hepatitis related autoantibodies in children with type 1 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2014; 6: 1-5.
61. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 11-20.
62. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev* 2015; 14: 781-797.
63. Förster G, Krummenauer F, Kühn I, Beyer J, Kahaly G. PolyglandularautoimmunesyndrometypeII: epidemiologyand forms of manifestation. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124: 1476-1481.
64. Ben-Skowronek I, Michalczyk A, Piekarski R, Wysocka-Łukasik B, Banecka B. Type III Polyglandular Autoimmune Syndromes in children with type 1 diabetes mellitus. *Ann Agric Environ Med* 2013; 20: 140-146.
68. Prinz N, Tittel SR, Bachran R, Birnbacher R, Brückel J, Dunstheimer D, Haberland H, Hess M, Karges W, Oeverink R, Veigel A, Holl RW. Characteristics of Patients with Type 1 Diabetes and Additional utoimmune Disease in the DPV Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;10.