

شیوع خودپادتن‌های تیرویدی در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع ۱ در مشهد

رحیم وکیلی*: دانشیار غدد و متابولیسم کودکان
محمود محمودی: دانشیار گروه ایمونولوژی
علی قاسمی: دستیار سال سوم اطفال

چکیده

مقدمه: دیابت شایع‌ترین بیماری غدد درون‌ریز در کودکان و نوجوانان محسوب می‌شود. شیوع بیماری‌های خودایمنی تیروید در کودکان و نوجوانان دیابتی بیشتر از جمعیت معمولی است و گواتر قابل لمس در ۱۰ تا ۲۰٪ و هیپوتیرویدی واضح در ۱ تا ۵٪ بیماران دیابتی گزارش شده است.

روشها: در این مطالعه پادتن‌های تیرویدی تیروپراکسیداز (Tpo-ab) و تیروگلوبولین (Tg-ab) و غلظت سرمی تیروتروپین (TSH) در ۴۸ کودک و نوجوان دیابتی اندازه‌گیری و با یک گروه شاهد مورد مقایسه قرار گرفت. علاوه بر اطلاعات عمومی، معاینه اختصاصی از نظر وجود گواتر و نموده‌های بالینی بیماری‌های خودایمنی دیگر انجام می‌گرفت.

یافته‌ها: از تعداد ۴۸ بیمار دیابتی، ۱۲ بیمار اختلال خودایمنی تیروید داشتند. در ۱۰ بیمار Tg-ab، در ۹ بیمار Tpo-ab و در ۷ بیمار نیز هر دو آزمون مثبت بود. شیوع کلی پادتن‌های تیرویدی در بیماران دیابتی ۲۵٪ بود ولی در هیچکدام از افراد گروه شاهد این پادتن‌ها وجود نداشتند ($P=0/006$). از ۱۲ بیمار با اختلال خودایمنی تیروید سه بیمار هیپوتیرویدی داشتند و در گروه شاهد هیچ مورد هیپوتیرویدی مشاهده نشد ($P=0/013$).

نتیجه‌گیری: شیوع اختلال خودایمنی تیروید در افراد دیابتی ارتباط واضحی با جنس، سن شروع دیابت، طول مدت دیابت و وضع کنترل قند خون نداشت. در نهایت میزان بروز هیپوتیرویدی و اختلال خودایمنی تیروید در کودکان و نوجوانان در این مطالعه ۲۵٪ و مشابه نتایج سایر مطالعات انجام شده بود و ما ارزیابی سالانه بیماران دیابتی از این لحاظ را توصیه می‌کنیم.

کلیدواژه‌ها: دیابت نوع ۱، هیپوتیرویدی، پادتن‌های تیرویدی.

مقدمه

کشورهای اروپایی بوده است که دیابت نوع ۱ در آنها شیوع بالایی دارد (۳). هرچند که به نظر می‌رسد در جمعیت کشور ما نیز شیوع بیماری‌های خودایمنی تیروید در مبتلایان به دیابت بیشتر و مشابه کشورهای اروپایی باشد، مطالعات مربوط به اندازه‌گیری پادتن‌های تیرویدی محدود بوده است (۴-۶). از این رو ما در این مطالعه میزان این پادتن‌ها و اهمیت بالینی آنها را بررسی نمودیم.

بیماری‌های خودایمنی تیروید بیشترین اختلال خودایمنی گزارش شده همراه با دیابت نوع ۱ محسوب می‌شوند (۱). پادتن‌های تیرویدی به‌طور شایع در بیماران دیابتی مثبت هستند که ممکن است همراه یا بدون اختلال کارکرد تیروید باشند. این پادتن‌ها ممکن است نقش پیشگویی‌کننده در احتمال بروز اختلال کارکرد تیروید داشته باشند (۲). اکثر مطالعات انجام شده در این زمینه در

* نشانی: مشهد، بیمارستان امام رضا (ع)، بخش کودکان؛ تلفن: ۰۵۱۱-۸۵۹۳۰۳۷؛ نمابر: ۰۵۱۱-۸۵۹۳۰۳۸

جدول ۱- مقایسه اختلالات خودایمنی تیروئید در بیماران مذکر و مؤنث

| تعداد کل | اختلال تیروئید خودایمنی | | جنس |
|---------------|-------------------------|-------|---------------------------------|
| | ندارد | دارد | |
| ۲۳ | ۱۶ | ۷ | مذکر |
| ٪۱۰۰ | ٪۹۶/۶ | ٪۳۰/۴ | درصد در جنس |
| ٪۴۷/۶ | ٪۴۴/۴ | ٪۵۸/۳ | درصد در اختلال تیروئید |
| ٪۴۷/۹ | ٪۳۳/۳ | ٪۱۴/۶ | درصد در کل |
| ۲۵ | ۲۰ | ۵ | مؤنث |
| ٪۱۰۰ | ٪۸۰ | ٪۲۰ | درصد در جنس |
| ٪۵۲/۱ | ٪۵۵/۶ | ٪۴۱/۷ | درصد اختلال تیروئید |
| ٪۵۲/۱ | ٪۴۱/۷ | ٪۱۰/۴ | درصد در کل |
| ۴۸ | ۳۶ | ۱۲ | تعداد کل |
| ٪۱۰۰ | ٪۷۵ | ٪۲۵ | درصد در جنس |
| ٪۱۰۰ | ٪۱۰۰ | ٪۱۰۰ | درصد در اختلال خودایمنی تیروئید |
| ٪۱۰۰ | ۷۵ | ۲۵ | درصد در کل |
| P value=۰/۵۱۱ | | | نتیجه |

روشها

این مطالعه مورد - شاهدهی در درمانگاه فوق تخصصی غدد و متابولیسم کودکان بیمارستان امام رضا(ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع ۱ که به صورت دوره ای به این درمانگاه مراجعه می نمودند از نظر علائم بالینی هیپوتیروئیدی و وجود گواتر و همچنین اختلالات خودایمنی دیگر مورد ارزیابی قرار می گرفتند. برای تمام بیماران TSH، HbA_{1c}، Tpo-ab و Tg-ab انجام می شد. در مدت مطالعه ۵۰ مورد مراجعه داشتند که دو مورد به علت عدم مراجعه مجدد از مطالعه حذف شدند و تجزیه و تحلیل داده‌ها در ۴۸ فرد دیابتی و یک گروه از کودکان غیردیابتی مراجعه کننده به درمانگاه اطفال به عنوان شاهد انجام گردید. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار آماری SPSS و آزمونهای مجذور کای، Fisher و Pearson استفاده گردید. موارد با اهمیت در این مطالعه به P کمتر از ۰/۰۵ اطلاق می شد.

یافته‌ها

از ۴۸ کودک و نوجوان دیابتی مورد بررسی ۲۳ مورد پسر و ۲۵ مورد دختر بودند. در ۱۲ مورد اختلال خودایمنی تیروئید مشاهده گردید. منظور از اختلال خودایمنی تیروئید مثبت بودن Tpo-ab یا Tg-ab یا هر دو بود. سه بیمار هیپوتیروئیدی آشکار و TSH بیشتر از ۱۰ داشتند. میانگین سن بیماران مورد مطالعه ۹/۹۶±۳/۶ سال و در گروه شاهد ۹/۶۹ سال بود. به طور متوسط ۳/۸ سال از شروع دیابت گذشته بود. در هیچکدام از افراد گروه شاهد پادتن‌های تیروئیدی مثبت نبود و اختلاف شیوع پادتن‌های تیروئیدی در افراد دیابتی با گروه شاهد با اهمیت بود (P=۰/۰۰۶). هرچند از ۱۲ بیمار با پادتن‌های تیروئیدی مثبت ۷ مورد پسر و ۵ مورد دختر بودند، این اختلاف اهمیت آماری نداشت (جدول ۱). اختلاف شیوع پادتن‌های تیروئیدی در افراد بالای ۱۰ سال و زیر ۱۰ سال با اهمیت نبود (P=۰/۵۰۵). از نظر طول مدت دیابت، بر مبنای مقالات قبلی بیماران به دو دسته کمتر از دو سال و بیش از دو سال از شروع دیابت تقسیم شدند که اختلاف پادتن‌های تیروئیدی در دو گروه با اهمیت نبود (P=۱). سه مورد از

خودپادتن‌های ضدسلولهای بتا در پانکراس وجود دارد (۷). همراهی پادتن‌های تیرویدی با بروز اختلال کارکرد تیروئید در جمعیت عمومی ثابت شده است (۸، ۹). نتایج چندین مطالعه در اروپا مؤید اختلال کارکرد تیروئید در افراد دیابتی بوده است که در شروع بیماری پادتن‌های تیرویدی داشته‌اند؛ هرچند این اختلال کارکرد ممکن است سالها بعد پدید آید. میزان مثبت بودن پادتن‌های تیرویدی در افرادی که دیابت تازه تشخیص داده شده ۱۰ تا ۳۰٪ گزارش شده است (۱۰). در این مطالعه ۲۵٪ بیماران دیابتی مورد بررسی، پادتن‌های تیروئید داشتند که اختلاف آن با گروه شاهد (هیچ مورد) معنی‌دار بود ($P=0/006$). در مطالعه‌ای که توسط Mangendre و همکارانش بر روی ۲۵۸ بیمار دیابتی بدون شواهد بالینی بیماری تیروئید انجام شده بود، Tpo-ab در ۴۵ بیمار (۱۷٪) و Tg-ab در ۱۹ بیمار (۷٪) مثبت بود (۱۱). در مطالعه‌ای که در هند بر

بیماران مورد بررسی تریزومی ۲۱ داشتند که در یک مورد پادتن‌های تیرویدی مثبت و بیمار هیپوتیروئید بود. در مدت مطالعه یک بیمار دیابتی به سندرم ولفرام مبتلا شد و پادتن‌های تیرویدی منفی داشت. از سه بیمار هیپوتیروئید دو مورد دختر بودند. اختلاف شیوع هیپوتیروئید در گروه مورد مطالعه با گروه شاهد نیز معنی‌دار بود ($P=0/013$). شیوع پادتن‌های تیرویدی ارتباطی با سطح HbA_{1c} بیماران نداشت ($P=1$). شیوع پادتن‌های تیرویدی در افراد مورد بررسی در جدول ۲ آمده است.

بحث

بیماریهای خودایمنی تیروئید شایعترین اختلال خودایمنی همراه با دیابت نوع ۱ هستند. پادتن‌های تیروئیدی ممکن است با اختلال کارکرد تیروئید در افراد دیابتی همراه باشد (۲). ارتباط نزدیکی بین خودپادتن‌های (autoantibodies) تیروئید به‌ویژه پادتن‌های میکروزومال و پراکسیداز و

جدول ۲- شیوع موارد Tpo-ab یا Tg-ab مثبت در بیماران دچار دیابت نوع ۱

| نوع پادتن | تعداد | درصد کل بیماران |
|-----------------|-------|-----------------|
| Tpo-ab* | ۹ | ۱۹٪ |
| †Tg-ab | ۱۰ | ۲۱٪ |
| Tpo-ab+Tg-ab | ۷ | ۱۴/۶٪ |
| Tg-ab یا Tpo-ab | ۱۲ | ۲۵٪ |

* Thyroid peroxidase antibody

† Thyroglobulin antibody

جدول ۳- شیوع پادتن‌های تیروئیدی در مطالعات مختلف (۱۲)

| کشور | Tg-ab | Tpo-ab | هر دو |
|------------------|-------|--------|-------|
| آمریکا | ۷/۵٪ | ۱۵/۹٪ | ۴/۳٪ |
| بریتانیا | ۶/۵٪ | ۱۶/۲٪ | — |
| اسپانیا | — | ۳۴/۸٪ | — |
| سوئد | ۳۳٪ | ۳۸٪ | — |
| ایتالیا | — | ۸/۵٪ | — |
| آفریقا | — | ۴۶٪ | — |
| تایوان | — | ۲۱/۸٪ | — |
| اسلونی | — | ۳۳/۴٪ | — |
| هند | ۳۱/۴٪ | ۵۴/۳٪ | ۳۱/۴٪ |
| مطالعه فعلی مشهد | ۲۱٪ | ۱۹٪ | ۱۴/۵٪ |

یکی از متغیرهایی که در این مطالعه بررسی شد سن بیماران بود. نیمی از بیماران مورد مطالعه بالای ده سال سن داشتند که از بین آنها ۷ مورد اختلال خودایمنی تیروئید و نیمی از بیماران زیر ده سال سن داشتند که از بین آنها ۵ مورد اختلال خودایمنی تیروئید وجود داشت که تفاوت آماری بین دو گروه معنی دار نبود ($P=0/505$). همچنین میزان بروز بیماری خودایمنی تیروئید در افرادی که کمتر از ۲ سال از شروع دیابت آنها گذشته بود با دیگران اختلاف معنی داری نداشت ($P=1$) ولی در مطالعه Chang و همکاران شیوع بیشتر اختلال خودایمنی تیروئید در افرادی که مدت زمان بیشتری از بیماری آنها گذشته بود، گزارش شده است (۱۴). هرچند این اختلاف می تواند به علت محدودیت سنی اعمال شده در مطالعه ما (افراد ۲-۱۸ سال) باشد، در مطالعه انجام شده در چین نیز ارتباطی بین سن شروع و مدت زمان دیابت با پیدایش اختلالات خودایمنی تیروئید مشاهده نشده است (۱۵). بین سطح HbA_{1c} و بروز اختلال خودایمنی تیروئید نیز در این مطالعه اختلاف معنی داری مشاهده نگردید ($P=1$). در مطالعه انجام شده در چین نیز نتیجه مشابه بوده است (۱۵). در مدت زمان انجام این پژوهش یک بیمار مبتلا به سندرم ولفرام نیز به درمانگاه مراجعه کرد که وارد مطالعه نشد ولی پادتن‌های تیروئیدی و TSH وی در محدوده طبیعی بودند. دیابت همراه سندرم ولفرام با مکانیسم اتوایمیون نیست. همچنین سه بیمار مبتلا به تریزومی ۲۱ مورد بررسی قرار گرفتند که در یک مورد اختلال خودایمنی تیروئید و هیپوتیروئیدی مشاهده شد. در مقایسه با بالغین اختلال کارکرد تیروئید در کودکان مبتلا به سندرم داون کمتر مشاهده می‌شود. Chen و همکاران یک دختر ۸ ساله مبتلا به سندرم داون را گزارش نمودند که در هنگام مراجعه علاوه بر کتواسیدوز دیابتی، علائم هیپرتیروئیدی نیز داشته است (۱۶).

در نهایت با توجه به شیوع بالای اختلالات خودایمنی تیروئید در کودکان و نوجوانان دیابتی مشهود، بررسی پادتن‌ها در تمام موارد دیابت توصیه می‌شود و در مواردی که آنتی‌بادی‌ها مثبت باشند، ارزیابی دوره‌ای از نظر اختلال کارکرد ضرورت دارد.

روی ۳۵ کودک دیابتی انجام شده است، شیوع Tpo-ab مثبت در ۳/۵۴٪ و Tg-ab مثبت در ۴/۳۱٪ ذکر شده است که بالاتر از مطالعات گذشته می باشد (۱۲). در مطالعه Roland و همکاران نیز شیوع اختلالات خودایمنی تیروئید ۶/۱۷٪ ذکر شده است (۱۳). هرچند ارقام ذکر شده در مطالعات مختلف متفاوت بوده‌اند (جدول ۳)، همگی تقریباً در محدوده یکسانی هستند و تنها اختلاف مطالعه انجام شده در هند با سایر مطالعات چشمگیر می‌باشد. در مطالعه ما ۹ مورد Tpo-ab مثبت (۱۹٪)، ۱۰ مورد Tg-ab مثبت (۲۱٪) و در هفت مورد هر دو آنتی‌بادی مثبت بودند. اما در سایر مطالعات Tpo-ab در درصد بیشتری مثبت بوده است (۱۱، ۱۳). در معاینه بالینی انجام شده بر روی بیماران مورد بررسی ۶ بیمار گواتر درجه Ib و ۱۰ بیمار گواتر درجه II داشتند و مجموعاً در ۳۳٪ موارد گواتر مشاهده گردید که از مجموع ۱۶ بیمار با گواتر فقط ۷ مورد اختلال خودایمنی تیروئید داشتند که بیانگر نقش عوامل دیگر در بروز گواتر می‌باشد. در مطالعه انجام شده توسط خانم دکتر حشمت مؤیری در تهران که بر روی ۱۲۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ انجام شده است نیز شیوع گواتر ۲/۵۳٪ ذکر شده است (۴). انجام مطالعات تکمیلی در این مورد توصیه می‌شود.

در مطالعه ما سه مورد هیپوتیروئیدی مشاهده گردید (۳/۶٪) که هر سه مورد اختلال خودایمنی تیروئید داشتند. در مطالعه Roland و همکاران ۱۱٪ هیپوتیروئیدی فروبالینی (subclinical) و ۳٪ هیپوتیروئیدی آشکار گزارش شده است (۱۳). در مطالعه انجام شده توسط خانم دکتر حشمت مؤیری در تهران نیز شیوع هیپوتیروئیدی ۳/۷٪ گزارش شده که نتایج تقریباً مشابه است (۴). از نظر جنس ۳/۵۸٪ بیماران با اختلال خودایمنی تیروئید مذکر و ۷/۴۱٪ مؤنث بودند که اختلاف آماری آن معنی دار نبود ($P=0/511$). در مطالعه Maugendre و همکاران نیز بروز اختلال خودایمنی تیروئید با جنس ارتباطی نداشت (۱۱) ولی در مطالعه‌ای که توسط Chang و همکاران در تایوان انجام شد، اختلال خودایمنی تیروئید در خانم‌های دیابتی شایعتر بود (۱۴).

مآخذ

1. Sperling MA. Diabetes mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (editors). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th edition. WB Saunders; 2000. p 1767-92.
2. Lorini R, D'Annunzio G, Votah L, Scaramuzza S. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 1996; 9: 89-94.
3. Lindberg B, Ericsson UB, Lyung R, Ivarsson SA. High prevalence of thyroid autoantibodies at diagnosis of IDDM in Swedish children. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1997; 130: 585-9.
4. مؤیری، حشمت. بررسی اختلالات تیروئیدی در کودکان دیابتیک نوع ۱. مجموعه مقالات چهاردهمین همایش بین المللی بیماریهای کودکان؛ دانشگاه علوم پزشکی تهران. ص ۱۵۰-۱۵۲.
5. کلانتری، سعید؛ مهرفاز، مرضیه. شیوع بیماریهای خودایمنی تیروئید در دیابت نوع ۱ و ۲. خلاصه مقالات چهارمین کنگره بین المللی غدد درون ریز (تیروئید)؛ تهران؛ ۱۳۷۵.
6. وکیلی، رحیم؛ امیریان، محمدهادی؛ سرافراز، علی. بررسی میزان شیوع گواتر و هیپوتیروئیدیسم در کودکان مبتلا به دیابت. مجله دانشکده پزشکی مشهد؛ دوره ۳۹ (شماره ۵۲).
7. Rattarasarn C, Diasdado MA, Ortego I, Lee Lawattana R, Soonthornpun S, et al. Thyroid autoantibodies in Thai type 1 diabetic patients: Clinical significance and their relationship with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000; 49: 107-11.
8. Hawkins BR, Cheah PS, Dawkins. Diagnostic significance of thyroid microsomal antibodies in randomly selected population. *Lancet* 1980; 1057-9.
9. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
10. Prinacerai LM, Weber G, Meschi F. Prevalence of thyroid autoantibodies and thyroid autoimmune disease in diabetic children and adolescents. *Diabetes Care* 1994; 17: 782-3.
11. Maugendre D, Guilhem I, Karacatsanis C, Poirier JY, Leguerrier AM, Lorcy Y, et al. Anti-Tpo antibodies and screening of thyroid dysfunction in type 1 diabetic patients. *Annales d' Endocrinologie (Paris)* 2000; 61: 524-30.
12. Menon PS, Vaidyanathan B, Kaur M. Autoimmune thyroid disease in Indian children with type 1 diabetes melitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2001; 14: 279-86.
13. Roland MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with IDDM. *Diabetes, Nutrition and Metabolism* 1999; 12: 27-31.
14. Chang CC, Huang CN, Chuang LM. Autoantibodies to thyroid peroxidase in patients with type 1 diabetes in Taiwan. *European Journal of Endocrinology* 1998; 139: 44-8.
15. Chen BH, Chung SB, Chiang W, Chae MC. GADGs antibody prevalence and association with thyroid antibodies, HLA-DR in Chinese children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2001; 54: 27-32.
16. Chen BH, Lee CP, Chao MC. Coexistent insulin dependent diabetes mellitus and hyperthyroidism in a patient with Down's syndrome. *Kaohsiung Journal of Medical Science* 2000; 16: 210-3. (abstract)