

اختلالات خودایمنی تیروئید در مبتلایان به دیابت نوع ۱

باقر لاریجانی: استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان شریعتی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران
شهین یاراحمدی: PhD غدد درون‌ریز
ابراهیم جوادی: استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران، گروه بیوشیمی
پیمان شوشتری‌زاده*: کارشناس ارشد ایمونولوژی، محقق مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران
سید مجید اخوان حجازی: پزشک عمومی، محقق مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران
مهیار غلامپور دهکی: کارشناس ارشد بیوشیمی

چکیده

مقدمه: دیابت نوع ۱ به‌طور اولیه در اثر تخریب خودایمنی یا ناشی از نقص اولیه در کارکرد سلولهای بتای پانکراس بارز می‌گردد. شایع‌ترین شکل دیابت نوع ۱، نوع خودایمن آن است که امکان همراهی آن با سایر اشکال اختلالات غددی مانند نارسایی آدرنال، تیروئیدیت هاشیموتو و غیره وجود دارد. تیروئیدیت خودایمن از جمله بیماریهای همراه دیابت نوع ۱ است که در طی آن پادتن‌هایی علیه تیروگلوبولین (TG)، پروکسیداز تیروئید (TPO) و هورمون تحریک کننده تیروئید (TSH) در خون پدید می‌آیند. هدف از این مطالعه، بررسی میزان شیوع بیماریهای خودایمن تیروئید در افراد دیابتی نوع ۱ و مقایسه آن با افراد سالم است.

روشها: بدین منظور ۲۰۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲۰۰ فرد سالم غیر دیابتی که از نظر سن و جنس با گروه بیمار جور بودند از نظر میزان هورمونهای تیروئید (T3RU / T3/ T4/ TSH) و پادتن‌های ضد تیروئید (TPO-Ab, TG-Ab) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: غلظت TG-Ab و TPO-Ab در افراد دیابتی نوع ۱ مورد مطالعه به‌طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود (P < ۰/۰۰۱)، همچنین میانگین غلظت سرمی TG-Ab در گروه بیماران بیش از چهار برابر و میانگین غلظت سرمی TPO-Ab حدوداً سه برابر گروه شاهد بود، همچنین میزان شیوع هیپرتیروئیدی بالینی و فروبالینی (subclinical) در گروه بیماران دیابتی نوع ۱ چهار برابر گروه سالم بود.

نتیجه‌گیری: در مجموع به نظر می‌رسد انجام آزمونهای غربالگری هورمونی تیروئید و پادتن‌های ضد تیروئید در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ به ویژه در کودکان، جهت شناسایی اختلالات خودایمنی تیروئید و انجام اقدامات درمانی ضروری باشد.

کلیدواژه‌ها: دیابت نوع ۱، تیروئیدیت خودایمن، پادتن‌های ضد تیروئید.

مقدمه

جهانی سلامت (WHO)^۱ این مقدار در سال ۲۰۲۵ به ۳۰۰ میلیون نفر برسد. در ایران جمعیت دیابتی حدود ۲ میلیون نفر برآورد شده است (۱). دیابت نوع ۱ مشخصاً بیماری جوامع سفید پوست و آمیخته از نظر ژنتیکی با آن نژاد

دیابت قندی سندرمی است که با تغییرات و اختلالات متابولیک، عروقی و عصبی که در ارتباط با هم می‌باشند نمود می‌کند. جمعیت بیماران دیابتی در سال ۱۹۹۷ حدود ۱۲۴ میلیون برآورد شده که براساس پیش‌بینی سازمان

¹ World Health Organization

بیماری خودایمنی تیروئید شامل گریوز و تیروئیدیت خودایمن برابر و یا اندکی بیشتر از بیماری دیابت قندی می‌باشد(۵). هدف از این مطالعه، بررسی میزان شیوع بیماریهای خودایمن تیروئید در افراد دیابتی نوع ۱ و مقایسه آن با افراد سالم است.

روشها

به روش موردی-شاهدی (case-control)، ۲۰۰ بیمار دیابتی نوع ۱ به طور کاملاً تصادفی از بیماران عضو انجمن دیابت ایران بدون محدودیت سنی و جنسی بجز عدم بارداری زنان، جهت مطالعه انتخاب شدند. تشخیص دیابت نوع ۱ بر اساس معیارهای WHO صورت گرفت(۲). ۲۰۰ مورد غیردیابتی به عنوان گروه شاهد به طور کاملاً تصادفی در دو گروه ۱۰۰ نفره دختر و پسر از مدارس پسرانه و دخترانه که از نظر سن و جنس با گروه بیماران جور بودند انتخاب گردیدند.

جمع آوری داده ها، با پرسشنامه، استفاده از پرونده پزشکی، معاینه بالینی و بررسی پرابالینی^۴ (آزمون هورمون تیروئید و پادتن‌های ضد تیروئید) در انجمن دیابت ایران و مدرسه دخترانه هاجر منطقه ۷ و پسرانه بهنام منطقه ۵ در طی سالهای ۱۳۷۹-۱۳۸۰ بوده است. ابتدا ۵ سی‌سی خون وریدی در حالت ناشتا از بازوی چپ افراد گرفته شد و آزمونهای هورمونی و پادتن‌های ضد تیروئید (T4، T3RU، TPO-Ab، TG-Ab، T3) به روش RIA^۵ در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعتی انجام شد و در پرسشنامه‌های مربوطه ثبت گردید. پس از تکمیل پرسشنامه‌ها، داده‌ها با برنامه آماری SPSS version 11.0 و آزمون استیودنت تحلیل شد و میزان شیوع اختلالات خودایمنی تیروئید و موارد هیپرتیروئیدی و هیپوتیروئیدی بالینی و فروبالینی^۶ برپایه وضعیت هورمونهای تیروئید و نیز تیتراژ پادتن‌های ضد تیروئید تعیین گردید (۵). غلظت بیشتر از ۱۰۰ IU/ml پادتن ضد TG و پادتن ضد TPO، به عنوان تیتراژ غیر طبیعی در نظر گرفته شد.

می‌باشد. تقریباً ۹۵٪ سفیدپوستان مبتلا به دیابت نوع ۱ دارای آنتی‌ژن‌های DR3 و DR4 می‌باشند و ۵۰-۶۰٪ دارای هر دو آنتی‌ژن با هم می‌باشند. افراد دارای آنتی‌ژن DR3 برخلاف آنتی‌ژن DR4 ممکن است شیوع افزایش یافته‌ای از بیماریهای خودایمنی دیگر مثل نارسایی آدرنال و تیروئیدیت هاشیموتو را نشان دهند(۳).

شایعترین شکل دیابت نوع ۱، نوع خودایمن آن است. در این بیماران اغلب پادتن‌هایی که مستقیماً علیه شاخص‌های سیتوپلاسمی و شاخص‌های سلول‌های جزایر لانگرهانس می‌باشند، قابل شناسایی هستند. دلیل این واقعیت که چرا بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ در برخی موارد بیماری را در دیگر غدد درون‌ریز نشان می‌دهند کاملاً شناخته شده نیست، اما بیشتر این پادتن‌ها می‌توانند با شاخص‌های آنتی‌ژنیک مشترک در دیگر بافتها نیز واکنش متقاطع نشان دهند(۴).

از نظر آسیب شناسی تیروئیدیت هم به ارتشاح لنفوسیتی و هم به تخریب فولیکول‌های تیروئید اشاره دارد ولی کاربرد واژه تیروئیدیت برای نشان دادن ارتشاح لنفوسیتی در درون تیروئید بدون لزوم وجود تخریب فولیکول‌ها مناسب‌تر می‌باشد. با این تعریف هر دو گروه بیماران مبتلا به هاشیموتو و گریوز تیروئیدیت دارند و ممکن است خودپادتن‌هایی (autoantibodies) علیه TPO^۱، TG^۲ و گیرنده TSH^۳ داشته باشند. بنابراین بیماری خودایمنی تیروئید دارای طیفی از هیپرتیروئیدی تا هیپوتیروئیدی می‌باشد. هاشیموتو شایع‌ترین علت گواتر هیپوتیروئید در مناطقی که ید به میزان کافی دارند است. خودپادتن‌های در گردش تیروئید، در خویشاوندان بدون بیماری آشکار تیروئید، قابل شناسایی است. همانند بیماری گریوز همراهی ضعیف ولی با اهمیتی بین بیماری هاشیموتو با آنتی‌ژن DR3، DR4 و آل‌های اصلی DQ وجود دارد و تقریباً با زمینه چند ژنی همراه می‌باشد(۵).

در بیماران و خویشاوندان بیمار مبتلا به هیپرتیروئیدی گریوز، بیماریهای خودایمنی دیگر با فراوانی بیشتر مانند دیابت نوع ۱ با فراوانی بیشتری رخ می‌دهند. شیوع کلی

⁴ Paraclinical

⁵ Radioimmunoassay

⁶ Subclinical

¹ Thyroid peroxidase

² Thyroglobulin

³ Thyroid stimulating hormone

یافته‌ها

میانگین تیترا پادتن ضد TG بیش از چهار برابر و ضد TPO تقریباً سه برابر گروه شاهد بود.

در گروه بیماران میزان غیر طبیعی پادتن ضد TG در مردان ۷/۵٪ و در زنان ۲۶/۵٪ بود ولی این میزان در گروه شاهد در مردان ۱۶٪ و در زنان ۸/۵٪ بود (جدول ۲).
میزان غیرطبیعی پادتن ضد TPO در گروه بیماران در مردان ۵/۵٪ و در زنان ۲۱/۵٪ بود که این میزان در گروه شاهد در مردان ۶٪ و در زنان ۵٪ بود (جدول ۳).

جدول ۱ نتایج آزمون‌های هورمونی و پادتن‌های ضد تیروئید را در دو گروه بیمار و شاهد نشان می‌دهد. تیترا پادتن ضد TPO در ۲۷/۴٪ بیماران غیرطبیعی بود. این میزان در گروه شاهد ۹/۵٪ بود. تیترا پادتن ضد TG در ۳۴/۷٪ بیماران و ۲۴/۵٪ گروه شاهد غیر طبیعی بود. در دو گروه بیماران

جدول ۱- مقایسه میانگین مقادیر آزمون‌های هورمونی و پادتن‌های ضد تیروئید در دو گروه بیمار و شاهد

| P.value | گروه شاهد (تعداد= ۲۰۰) | گروه بیمار (تعداد= ۲۰۰) | متغیر |
|---------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|
| N.S | ۱۴۶/۸±۳۰/۳ | ۱۴۳/۸±۲۸/۹ | (ng/dl) T3 |
| P<۰/۰۰۱ | ۷/۰±۱/۵ | ۶/۵±۱/۷ | (μg/dl)T4 |
| P<۰/۰۰۱ | ۷/۱±۲/۱ | ۵/۴±۲/۱ | (IU/ml)TSH* |
| P<۰/۰۰۱ | ۳۱/۹±۴/۴ | ۳۳/۱±۳/۱ | (%) T3RU [†] |
| P<۰/۰۰۱ | ۴۵۱/۰±۱۸۹/۵ | ۹۵۵/۵±۴۹۵/۵ | (IU/ml)TG-Ab [‡] |
| P<۰/۰۰۱ | ۱۱۲/۴±۳۸/۳ | ۴۶۳/۲±۱۸۲/۳ | (IU/ml)TPO - Ab [§] |

*TSH: thyroid stimulating hormone

[†]T3RU: T3 resin uptake

[‡]TG-Ab: thyroglobulin antibody

[§]TPO-Ab: thyroid peroxidase antibody

جدول ۲- مقایسه میزان شیوع مقدار طبیعی و غیرطبیعی پادتن ضد تیروگلوبولین (TG) در دو گروه بیمار و شاهد به تفکیک جنس

| جنس | | پادتن ضد TG | |
|-----------|-----------|-------------|-------|
| غیر طبیعی | طبیعی | جنس | گروه |
| تعداد(٪) | تعداد(٪) | | |
| ۵۳ (۲۶/۵) | ۵۹ (۲۹/۵) | زن | بیمار |
| ۱۵ (۷/۵) | ۷۳ (۳۶/۵) | مرد | |
| ۱۷ (۸/۵) | ۸۳ (۴۱/۵) | زن | شاهد |
| ۳۲ (۱۶/۰) | ۶۸ (۳۴/۰) | مرد | |

جدول ۳- مقایسه میزان شیوع مقدار طبیعی و غیرطبیعی تیترا پادتن ضد پروکسیداز تیروئید (TPO) در دو گروه بیمار و شاهد به تفکیک جنس

| جنس | | تیترا پادتن ضد TPO | |
|-----------|-----------|--------------------|-------|
| غیر طبیعی | طبیعی | جنس | گروه |
| تعداد(٪) | تعداد(٪) | | |
| ۴۳ (۲۱/۵) | ۶۹ (۳۴/۵) | زن | بیمار |
| ۱۱ (۵/۵) | ۷۷ (۳۸/۵) | مرد | |
| ۱۰ (۵/۰) | ۹۰ (۴۵/۰) | زن | شاهد |
| ۱۲ (۶/۰) | ۸۸ (۴۴/۰) | مرد | |

جدول ۴- مقایسه میزان غیر طبیعی غلظت پادتن‌های ضد پروکسیداز تیروئید (TPO) و تیروگلوبولین (TG) به تفکیک سن در گروه بیمار

| بزرگسالان (۱۸ سال به بالا) | نوجوانان (۹ تا ۱۸ سال) | کودکان (زیر ۹ سال) | گروه سنی |
|-------------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------------|
| تعداد(%) | تعداد(%) | تعداد(%) | تیتر غیرطبیعی پادتن |
| ۱۲ (۶/۰) | ۲۶ (۱۳/۰) | ۱۶ (۸/۰) | ضد پروکسیداز تیروئید (TPO) |
| ۱۳ (۶/۵) | ۳۴ (۱۷/۰) | ۲۰ (۱۰/۰) | ضد تیروگلوبولین (TG) |

جدول ۵- میزان شیوع اختلالات تیروئید در گروه شاهد و بیمار بر حسب جنس

| هیپرتیروئیدی بالینی و فروبالینی | هیپوتیروئیدی بالینی و فروبالینی (subclinical) | کارکرد تیروئید | گروه |
|---------------------------------|---|----------------|-------|
| تعداد(%) | تعداد(%) | | |
| ۰ (۰) | ۱ (۱/۲۲) | زن | بیمار |
| ۶ (۸/۹۶) | ۱ (۱/۴۹) | مرد | |
| ۰ (۰) | ۵ (۵) | زن | شاهد |
| ۰ (۰) | ۰ (۰) | مرد | |

جدول ۶- میزان شیوع اختلالات تیروئید در گروه شاهد و بیمار

| هیپرتیروئیدی بالینی و فروبالینی | هیپوتیروئیدی بالینی و فروبالینی | کارکرد تیروئید |
|---------------------------------|---------------------------------|----------------|
| تعداد(%) | تعداد(%) | |
| ۶ (۴/۰۳) | ۲ (۱/۳۴) | بیمار |
| ۰ (۰) | ۵ (۲/۵) | شاهد |

بررسی‌های آماری بیانگر شیوع حدوداً سه برابر مقادیر غیرطبیعی تیتر پادتن ضد TPO در گروه بیماران نسبت به گروه شاهد است ($P < 0/001$).

در این مطالعه تیتر پادتن ضد TG در ۳۴٪ بیماران غیرطبیعی بود که بیشتر از نتایج مطالعه راتاراسارن در تایلند (۷) و هانسن در دانمارک (۱۲) می‌باشد. در کل، نتایج بیانگر شیوع تیتر پادتن ضد TG به میزان ۱/۴ برابر گروه شاهد در بیماران است ($P < 0/001$).

جدول ۴ نتایج حاصل از بررسی میزان غیرطبیعی غلظت پادتن‌های ضد TPO و TG را به تفکیک سن در گروه بیماران نشان می‌دهد. میزان شیوع هیپوتیروئیدی بالینی و فروبالینی (subclinical) در گروه بیماران ۱۳/۴٪ و در گروه شاهد ۲/۵٪ بود. همین‌طور میزان شیوع هیپرتیروئیدی بالینی و فروبالینی در گروه بیمار ۴/۰۳٪ بود و در گروه شاهد موردی مشاهده نشد.

بحث

در این مطالعه با اندازه‌گیری تیتر پادتن ضد TPO در گروه بیماران دیابتی، در ۲۷/۴٪ بیماران، تیتر غیرطبیعی وجود داشت که نتایج مشابه نتایج مطالعات راتاراسارن در تایلند (۷) است. اما نتایج مطالعات هانسن در دانمارک (۱۲) و چانگ (۱۳) بیانگر مقادیر پایین‌تر می‌باشد. همچنین

در مجموع با توجه به غلظت بیشتر پادتن‌های ضد TG و TPO در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ در مقایسه با جمعیت عادی ($P < 0.001$)، به نظر می‌رسد انجام غربالگری از نظر آزمونهای هورمونی تیروئید در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ به‌ویژه کودکان، جهت شناسایی اختلالات خودایمنی تیروئید و انجام اقدامات درمانی ضروری باشد. همچنین اندازه‌گیری سالانه پادتن‌های ضد تیروئید نیز می‌تواند بروز اختلال حتی در مراحل فروبالینی را شناسایی کند تا اقدامات درمانی هر چه سریعتر انجام گیرد.

میزان تیترا غیرطبیعی پادتن ضد TG در گروه بیماران، در زنان سه برابر مردان است که این مقدار جهت پادتن ضد TG در زنان تقریباً چهار برابر مردان می‌گردد که حاکی شیوع بیشتر اختلالات خودایمنی در زنان در مقایسه با مردان مبتلا به دیابت نوع ۱ است و نتایج مطالعات قبلی را تأیید می‌کند (۷، ۱۲).

در بررسی میزان شیوع غیرطبیعی پادتن ضد TG و پادتن ضد TPO در گروههای سنی مختلف بیماران، بیشترین میزان در گروه سنی ۹ - ۱۸ سال (نوجوانان) و کمترین میزان در گروه سنی ۱۸ سال به بالا (بزرگسالان) دیده شد. همچنین میزان شیوع هیپرتیروئیدی بالینی و فروبالینی در گروه بیماران دیابتی نوع ۱ چهار برابر افراد سالم بود.

مآخذ

۱. لاریجانی، باقر؛ زاهدی، فرزانه. همه‌گیرشناسی دیابت در ایران. *مجله دیابت و لیپید ایران* ۱۳۸۰؛ دوره ۱ (شماره ۱): ۸-۱.
2. Davidson MB. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Mellitus Diagnosis and Treatment*. Saunders; 1998. p 1-12.
3. Chessler SD, Lernmark A. Type I (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus. Theime; 1999. p 37-58.
4. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Williams PRL. *Textbook of Endocrinology*. Saunders; 1998. p 973-1058.
5. Larsen PR, Davis TF, Hay ID. The Thyroid Gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Williams PRL. *Textbook of Endocrinology*. Saunders; 1998. p 389-515.
6. Peterweeman A. Chronic autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD. *The Thyroid*. Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p 721-32.
7. Rattarasarn C, Diosdado MA, Ortego J, Leelawattana R, Soonthornpun S, Setasuban W, 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. Holl RW, Bohm B, Loos U, Grabert M, Heinze E, Homoki. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA type. *Hormone Research* 1999; 52: 113-8.
9. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 1996; 9(Suppl 1): 89-94.
10. Dorman J, Kramer MK, O'Leary LA, Burke JP, McCanlies E, McCarthy BJ, et al. Molecular epidemiology of autoimmune thyroid disease. *Gaceta Medica de Mexico* 1997; 133 (Suppl 1): 97-103.
11. Kinova S, Payer J, Kalafutova I, Kucerova E. Autoimmune thyroid disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Bratislavské Lekárske Listy* 1998; 99: 23-5.
12. Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Hoier-Madsen M, Jacobsen BB, Hegedus L. Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology* 1999; 140: 512-8.
13. 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.
14. 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* 2000; 61: 524-30.