

## مقاله پژوهشی

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

رحمیم 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 تیروپید در کودکان و نوجوانان دیابتی بیشتر از جمعیت معمولی است و گواتر قابل لمس در ۱۰ تا ۲۰٪ و هیپوتیروپیدی واضح در ۱ تا ۵٪ بیماران دیابتی گزارش شده است.

**روشها:** در این مطالعه پادتن‌های تیروپیدی تیروپراکسیداز (Tpo-ab) و تیروگلوبولین (Tg-ab) و غلاظت 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 نمودهای بالینی بیماریهای خودایمنی دیگر انجام می‌گرفت.

**یافته‌ها:** از تعداد ۴۸ بیمار دیابتی، ۱۲ بیمار اختلال خودایمنی تیروپید داشتند. در ۱۰ بیمار Tpo-ab و در ۷ بیمار نیز هر دو آزمون مثبت بود. شیوع کلی پادتن‌های تیروپیدی در بیماران دیابتی ۲۵٪ بود ولی در هیچ‌کدام از افراد گروه شاهد این پادتن‌ها وجود نداشتند ( $P=0.06$ ). از ۱۲ بیمار با اختلال خودایمنی تیروپید سه بیمار هیپوتیروپیدی داشتند و در گروه شاهد هیچ مورد هیپوتیروپیدی مشاهده نشد ( $P=0.13$ ).

**نتیجه‌گیری:** شیوع اختلال خودایمنی تیروپید در افراد دیابتی ارتباط واضحی با جنس، سن شروع دیابت، طول مدت دیابت و وضع کنترل قند خون نداشت. در نهایت میزان بروز هیپوتیروپیدی و اختلال خودایمنی تیروپید 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، هیپوتیروپیدی، پادتن‌های تیروپیدی.

### مقدمه

کشورهای اروپایی بوده است که دیابت نوع ۱ در آنها شیوع بالایی دارد<sup>(۱)</sup>. هرچند که به نظر می‌رسد در جمعیت کشور ما نیز شیوع بیماریهای خودایمنی تیروپید در مبتلایان به دیابت بیشتر و مشابه کشورهای اروپایی باشد، مطالعات مربوط به اندازه‌گیری پادتن‌های تیروپیدی محدود بوده است<sup>(۲-۴)</sup>. از این رو ما در این مطالعه میزان این پادتن‌ها و اهمیت بالینی آنها را بررسی نمودیم.

بیماریهای خودایمنی تیروپید بیشترین اختلال خودایمنی گزارش شده همراه با دیابت نوع ۱ محسوب می‌شوند<sup>(۱)</sup>. پادتن‌های تیروپیدی به طور شایع در بیماران دیابتی مثبت هستند که ممکن است همراه یا بدون اختلال کارکرد تیروپید باشند. این پادتن‌ها ممکن است نقش پیشگویی کننده در احتمال بروز اختلال کارکرد تیروپید داشته باشند<sup>(۲)</sup>. اکثر مطالعات انجام شده در این زمینه در

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

پست الکترونیک: r-vakili@mums.ac.ir

جدول ۱- مقایسه اختلالات خودایمنی تیرویید در بیماران مذکور و موئنث

| تعداد کل      | اختلال تیرویید خودایمنی |       | جنس                             |
|---------------|-------------------------|-------|---------------------------------|
|               | ندارد                   | دارد  |                                 |
| ۲۳            | ۱۶                      | ۷     | مذکور                           |
| %۱۰۰          | %۹۶/۶                   | %۳۰/۴ | درصد در جنس                     |
| %۴۷/۶         | %۴۴/۴                   | %۵۸/۳ | درصد در اختلال تیرویید          |
| %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 تیرویید             |
| %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 تیرویید |
| %۱۰۰          | ۷۵                      | ۲۵    | درصد در کل                      |
| P value=۰/۰۱۱ |                         |       | نتیجه                           |

### یافته‌ها

از ۴۸ کودک و نوجوان دیابتی مورد بررسی ۲۳ مورد پسر و ۲۵ مورد دختر بودند. در ۱۲ مورد اختلال خودایمنی تیرویید مشاهده گردید. منظور از اختلال خودایمنی تیرویید مثبت بودن Tg-ab یا Tpo-ab یا هر دو بود. سه بیمار هیپوتیروییدی 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 تیروییدی مثبت نبود و اختلاف شیوع پادتن‌های تیروییدی در افراد دیابتی با گروه شاهد با اهمیت بود ( $P=۰/۰۰۶$ ). هرچند از ۱۲ بیمار با پادتن‌های تیروییدی مثبت ۷ مورد پسر و ۵ مورد دختر بودند، این اختلاف اهمیت آماری نداشت (جدول ۱). اختلاف شیوع پادتن‌های تیروییدی در افراد بالای ۱۰ سال و زیر ۱۰ سال بالاهمیت نبود ( $P=۰/۰۵$ ). از نظر طول مدت دیابت، برمنای مقالات قبلی بیماران به دو دسته کمتر از دو سال و بیش از دو سال از شروع دیابت تقسیم شدند که اختلاف پادتن‌های تیروییدی در دو گروه با اهمیت نبود ( $P=۱$ ). سه مورد از

### روشها

این مطالعه مورد - شاهدی 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 دوره‌ای به این درمانگاه مراجعه می‌نمودند از نظر علائم بالینی هیپوتیروییدی وجود گواتر و همچنین اختلالات خودایمنی دیگر مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند. برای تمام بیماران TSH، HbA<sub>1C</sub> و Tg-ab انجام می‌شد. در مدت مطالعه ۵۰ مورد مطالعه حذف شدند و تجزیه و تحلیل داده‌ها در ۴۸ فرد دیابتی و یک گروه از کودکان غیردیابتی مراجعه‌کننده به درمانگاه اطفال به عنوان شاهد انجام گردید. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار آماری SPSS و آزمونهای مجدد کای، Pearson و Fisher استفاده گردید. موارد با اهمیت در این مطالعه به P کمتر از ۰/۰۵ اطلاق می‌شد.

خودبادتن‌های ضدسلولهای بتا در پانکراس وجود دارد (۷). همراهی پادتن‌های تیروپییدی با بروز اختلال کارکرد تیروپیید در جمعیت عمومی ثابت شده است (۸، ۹). نتایج چندین مطالعه در اروپا مؤید اختلال کارکرد تیروپیید در افراد دیابتی بوده است که در شروع بیماری پادتن‌های تیروپییدی داشته‌اند؛ هرچند این اختلال کارکرد ممکن است سالها بعد پدید آید. میزان مثبت بودن پادتن‌های تیروپییدی در افرادی که دیابت آنها تازه تشخیص داده شده ۱۰ تا ۳۰٪ گزارش شده است (۱۰). در این مطالعه ۲۵٪ بیماران دیابتی مورد بررسی، پادتن‌های تیروپیید داشتند که اختلاف آن با گروه شاهد (هیچ مورد) معنی‌دار بود ( $P=0.006$ ) (۱۱). در مطالعه‌ای که توسط Mangendre و همکارانش بر روی ۲۵۸ بیمار دیابتی بدون شواهد بالینی بیماری تیروپیید 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 تیروپییدی مثبت و بیمار هیپوتیروپیید بود. در مدت مطالعه یک بیمار دیابتی به سندرم ولفرام مبتلا شد و پادتن‌های تیروپییدی منفی داشت. از سه بیمار هیپوتیروپیید دو مورد دختر بودند. اختلاف شیوع هیپوتیروپییدی در گروه مورد مطالعه با گروه شاهد نیز معنی‌دار بود ( $P=0.013$ ). شیوع پادتن‌های تیروپییدی ارتباطی با سطح HbA<sub>1c</sub> بیماران نداشت ( $P=1$ ). شیوع پادتن‌های تیروپییدی در افراد مورد بررسی در جدول ۲ آمده است.

## بحث

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

جدول ۲- شیوع موارد Tg-ab یا Tpo-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 تیروپییدی در مطالعات مختلف (۱۲)

| کشور             | Tg-ab | Tpo-ab | هردو  |
|------------------|-------|--------|-------|
| آمریکا           | %۷/۵  | %۱۵/۹  | %۴/۳  |
| بریتانیا         | %۶/۵  | %۱۶/۲  | —     |
| اسپانیا          | —     | %۳۴/۸  | —     |
| سوئد             | %۳/۳  | %۳/۸   | —     |
| ایتالیا          | —     | %۸/۵   | —     |
| آفریقا           | —     | %۴/۶   | —     |
| تایوان           | —     | %۲۱/۸  | —     |
| اسلوونی          | —     | %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 تیرویید و نیمی از بیماران زیر ده سال سن داشتند که از بین آنها ۵ مورد اختلال خودایمنی تیرویید وجود داشت که تفاوت آماری بین دو گروه معنی دار نبود ( $P=0.505$ ). همچنین میزان بروز بیماری خودایمنی تیرویید 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 تیرویید 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 ۱۸-۲۱ سال) باشد، در مطالعه انجام شده در چین نیز ارتباطی بین سن شروع و مدت زمان دیابت با پیدایش اختلالات خودایمنی تیرویید مشاهده نشده است (۱۵). بین سطح HbA<sub>1c</sub> و بروز اختلال خودایمنی تیرویید 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 سندروم ولفرام نیز به درمانگاه مراجعه کرد که وارد مطالعه نشد ولی پادتن های تیروییدی و TSH وی در محدوده طبیعی بودند. دیابت همراه سندروم ولفرام با مکانیسم اتوایمیون نیست. همچنین سه بیمار مبتلا به تریزومی ۲۱ مورد بررسی قرار گرفتند که در یک مورد اختلال خودایمنی تیرویید و هیپوتیروییدی مشاهده شد. در مقایسه با بالغین اختلال کارکرد تیرویید در کودکان مبتلا به سندروم داون کمتر مشاهده می شود. Chen و همکاران یک دختر ۸ ساله مبتلا به سندروم داون را گزارش نمودند که در هنگام مراجعه علاوه بر کتواسیدوز دیابتی، علائم هیپرتیروییدی نیز داشته است (۱۶).

در نهایت با توجه به شیوع بالای اختلالات خودایمنی تیرویید در کودکان و نوجوانان دیابتی مشهد، بررسی پادتن ها در تمام موارد دیابت تووصیه می شود و در مواردی که آنتی بادی ها مثبت باشند، ارزیابی دوره ای از نظر اختلال کارکرد ضرورت دارد.

روی ۳۵ کودک دیابتی انجام شده است، شیوع Tpo-ab مثبت در ۵۴/۳٪ و Tg-ab مثبت در ۳۱/۴٪ ذکر شده است که بالاتر از مطالعات گذشته می باشد (۱۲). در مطالعه Roland و همکاران نیز شیوع اختلالات خودایمنی تیرویید ۱۷/۶٪ ذکر شده است (۱۳). هرچند ارقام ذکر شده در مطالعات مختلف متفاوت بوده اند (جدول ۳)، همگی تقریباً در محدوده یکسانی هستند و تنها اختلاف مطالعه انجام شده در هند با سایر مطالعات چشمگیر می باشد. در مطالعه ما ۹ مورد Tpo-ab مثبت (۱۹٪)، ۱۰ مورد ab مثبت (۲۱٪) و در هفت مورد هر دو آنتی بادی مثبت بودند. اما در سایر مطالعات Tpo-ab در درصد بیشتری مثبت بوده است (۱۱، ۱۲). 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 تیرویید داشتند که بیانگر نقش عوامل دیگر در بروز گواتر می باشد. 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 ۵۳/۲٪ ذکر شده است (۴). انجام مطالعات تکمیلی در این مورد توصیه می شود.

در مطالعه ما سه مورد هیپوتیروییدی مشاهده گردید (۶/۳٪) که هر سه مورد اختلال خودایمنی تیرویید داشتند. در مطالعه Roland و همکاران ۱۱٪ هیپوتیروییدی فروبالینی (subclinical) و ۳٪ هیپوتیروییدی آشکار گزارش شده است (۱۳). در مطالعه انجام شده توسط خانم دکتر حشمت مؤیری در تهران نیز شیوع هیپوتیروییدی ۷/۳٪ گزارش شده که نتایج تقریباً مشابه است (۴). از نظر جنس ۵۸/۳٪ بیماران با اختلال خودایمنی تیرویید مذکور و ۴۱/۷٪ مؤنث بودند که اختلاف آماری آن معنی دار نبود ( $P=0.511$ ). در مطالعه Maugendre و همکاران نیز بروز اختلال خودایمنی تیرویید با جنس ارتباطی نداشت (۱۱) ولی در مطالعه ای که توسط Chang و همکاران در تایوان انجام شد، اختلال خودایمنی تیرویید در خانمهای دیابتی شایعتر بود (۱۴).

## ماخذ

1. Sperling MA. Diabetes mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (editors). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16<sup>th</sup> edition. WB Saunders; 2000. p 1767-92.
2. Lorini R, D'Annuzio 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 تیروپییدی در کودکان دیابتیک نوع ۱. مجموعه مقاالت چهاردهمین همایش بین المللی بیماریهای کودکان؛ دانشگاه علوم پزشکی تهران. ص ۱۵۰-۱۵۲.
5. کلانتری، سعید؛ مهرافزا، مرضیه. شیوع بیماریهای خودایمنی تیروپیید در دیابت نوع ۱ و ۲. خلاصه مقاالت چهارمین کنگره بین المللی غلاد درون ریز (تیروپیید)؛ تهران؛ ۱۳۷۵.
6. وکیلی، رحیم؛ امیریان، محمدهدی؛ سرافراز، علی. بررسی میزان شیوع گواتر و هیپوتیروپییدیسم در کودکان مبتلا به دیابت. مجله دانشگاه 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. Prinacera 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 mellitus. *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)