

شیوع بیماری‌های خود ایمن تیروئید در مبتلایان به دیابت

دکتر سعید کلاتری*

*دانشیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تاریخ دریافت مقاله: ۸۴/۸/۲۳

تاریخ پذیرش: ۸۵/۳/۲۸

چکیده

مقدمه: شیوع بیماری‌های خود ایمنی تیروئید (AITD) در بیماران مبتلا به دیابت نوع اول (DM_1) به طور قابل توجهی بالاست. بعضی گزارش‌ها حاکیست که احتمال AITD در DM_1 ده برابر افراد عادی جامعه است که منطبق با ماهیت اتوایمون هر دوی این بیماری‌هاست. چون بیشتر موارد هیپرگلیسمی ناشی از دیابت نوع دوم (DM_2) است، به دشواری می‌توان گزارشی از شیوع بیماری‌های خود ایمنی تیروئید در این افراد یافت.

هدف: هدف این مطالعه تعیین شیوع AITD در بیماران مبتلا به دیابت است.

مواد و روش‌ها: ۶۶۳ بیمار دیابتی (۶۲ نفر DM_1 و ۶۰۱ نفر DM_2) بررسی شدند. بیماران به طور اتفاقی از بین مراجعان به یک درمانگاه بیماری‌های غدد درون ریز انتخاب شدند. ۴۶۷ نفر زن و ۱۹۶ نفر مرد با طیف سنی ۸۴-۸ ساله بودند. طبق یک برنامه غربالگری، آزمایش‌های تیروئید (حداقل یک TSH حساس) در تمام بیماران انجام شد.

نتایج: به طور کلی ۳۹ نفر (۵/۸٪) به بیماری‌های خود ایمن تیروئید (گریوز و هاشیموتو) با شیوع ۸٪ و ۵/۶٪ به ترتیب در بیماران دچار DM_1 و DM_2 مبتلا بودند.

نتیجه‌گیری: شیوع بیماری‌های خود ایمنی تیروئید در بیماران دچار DM_1 و DM_2 به طور مشخصی بالاست. و لیکن در بیماران DM_2 برخلاف DM_1 افزایش شیوع AITD نمی‌تواند نمایانگر ارتباط واقعی بین این دو بیماری باشد. لذا ارزش غربالگری و ارزیابی عملکرد تیروئید در این افراد مورد تردید است.

کلید واژه‌ها: بیماری‌های خود ایمنی تیروئید/ دیابت شیرین غیر وابسته به انسولین/ دیابت شیرین وابسته به انسولین

مقدمه

دیابت نوع اول (DM_1) یک بیماری خود ایمنی محسوب می‌شود ممکن است سایر بیماری‌های این گروه همچون بیماری‌های خود ایمن تیروئید (AITD)، ادریسون، هیپوپاراتیروئیدی، هیپوفیزیت، هیپوگوناדיسم، آنمی پرنیسیوز و اسپرو نیز با آن همراه باشند (۱)، ولی دلیلی مبنی بر خود ایمن بودن دیابت نوع دوم (DM_2) وجود ندارد و انتظار بروز سایر بیماری‌های خود ایمن نیز در این افراد نمی‌رود. بعلت تأثیر AITD بر کنترل قند و سایر جنبه‌های کلینیکی و پاراکلینیکی و همچنین پیش‌آگهی بیماران دیابتی، تشخیص بموقع وقوع توأم بیماری‌ها در ارتقای سلامت بیمار اهمیت بسزایی دارد.

شیوع بیماری‌های تیروئید در دیابتی‌ها، ۲ تا ۳ برابر افراد غیر دیابتی است. این شیوع با بالا رفتن سن افزایش یافته و

قویاً تحت تأثیر جنس مؤنث و دیابت اتوایمون است (۲۳). بروز AITD در کودکان و نوجوانان دچار DM_1 به طور قابل توجهی نسبت به جمعیت بالاتر است، به طوری که قبل از ۱۸ سالگی ۱۴٪ بیماران نیاز به درمان بیماری تیروئید دارند (۲۴ و ۲۵). در سال ۱۹۶۱ برحسب تخمین Perman (۲) در حدود ۱۲٪ بیماران DM_1 مبتلا به کم کاری تیروئید خواهند شد. بررسی Whickam (۳) حاکی از آن است که ۲٪ زن‌ها و ۰/۲٪ مرد‌ها در جامعه مبتلا به بیماری گریوز هستند. Gray و همکاران (۴) در سال ۱۹۸۹ نشان دادند که کم‌کاری تحت بالینی تیروئید (یعنی حالتی که تست‌های تیروئید همگی طبیعی هستند ولی TSH افزایش یافته) ممکن است در ۱۷٪ زنان و ۶/۱٪ مردان مبتلا به DM_1 یافت شود که در مقایسه با افراد جامعه که

(۹۰/۶٪) دچار DM₂ بودند و در محدوده سنی بین ۸ تا ۸۴ سال قرار داشتند. طیف سنی بیماران DM₁ و DM₂ به ترتیب ۴۰-۸ و ۸۴-۲۵ سال بود. توزیع سنی آن‌ها در جدول (۱) نشان داده شده است.

به طور کلی از ۶۳۳ بیمار ۳۹ نفر (۵/۸٪) دچار AITD بودند و شیوع AITD در DM₁ و DM₂ به ترتیب ۸٪ (۵ نفر) و ۵/۶٪ (۳۴ نفر) بدست آمد.

در گروه DM₁ فراوانی گریوز و هاشیموتو به ترتیب ۲ (۳/۲٪) و ۳ (۴/۸٪) نفر و در گروه DM₂ به ترتیب ۹ (۱/۵٪) و ۲۵ (۴/۴٪) نفر بود و در بیماران DM₁ و DM₂ همراه با هاشیموتو، نسبت زن به مرد ۲ به ۲۴ و در گروه DM₁ و DM₂ همراه با گریوز، نسبت آن‌ها ۱ به ۸ بدست آمد (جدول ۲).

جدول ۱: توزیع سنی در بیماران دیابت نوع I و II مبتلا به بیماری‌های اتوایمون تیروئید

نوع دیابت سن (سال)	تعداد (درصد)		جمع
	DM ₁	DM ₂	
۱۰-۰	۳ (۴/۸)	۰ (۰)	۳
۲۰-۱۰	۱ (۱/۶)	۱ (۰/۱۶)	۲
۳۰-۲۰	۱ (۱/۶)	۸ (۱/۳)	۹
۴۰-۳۰	۰ (۰)	۱۱ (۱/۸)	۱۱
۵۰-۴۰	۰ (۰)	۷ (۱/۱)	۷
۶۰-۵۰	۰ (۰)	۰ (۰)	۰
۷۰-۶۰	۰ (۰)	۵ (۰/۸۳)	۵
>۷۰	۰ (۰)	۱ (۰/۱۶)	۱
جمع کل	۵	۳۳	۳۸

۳-۴/۵ درصد آن‌ها اختلال عملکرد تیروئید ناشی از AITD دارند به طور قابل توجهی بالا است. همچنین در این بررسی تنها ۱/۰٪ مردان و ۱٪ زنان، مبتلا به هیپوتیروئیدی آشکار بودند (۳). با توجه به موارد فوق بر آن شدیم تا در یک مطالعه مقطعی شیوع AITD را در مبتلایان به دیابت بررسی نمائیم.

مواد و روش‌ها

۶۳۳ بیمار دیابتی (۴۶۷ زن و ۱۹۶ مرد) از هر دو نوع دیابت، که به یک درمانگاه غدد مراجعه کرده بودند به طور اتفاقی و به روش نمونه‌گیری آسان بررسی شدند. همه بیماران از نظر گواتر معاینه شدند و آزمایش‌های تیروئید شامل TSH به روش IRMA و T₄ و T₃R₄ و Anti TPO به روش رادیو ایمنونواسی در یک آزمایشگاه با استفاده از کیت‌های تجارتي موجود در ایران، انجام شد. با استفاده از پرسشنامه اطلاعات در مورد سن، جنس، نوع دیابت، فاصله زمانی بین ظهور دیابت و AITD، علائم بالینی و شکایت‌های بیماران با AITD، همزمانی با سایر بیماری‌های خود ایمنی و سابقه خانوادگی AITD ثبت شد. یافته‌ها با نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت که به صورت فراوانی نسبی و مطلق در جدول ارائه شده است.

نتایج

از ۶۳۳ بیمار، ۶۲ نفر (۹/۳٪) مبتلا به DM₁ و ۶۰۱ نفر

جدول ۲: شیوع جنسی بیماری‌های اتوایمون تیروئید در بیماران مبتلا به دیابت نوع اول و دوم

جمع تعداد (درصد)	مونث		مذکر		جنس نوع اختلال تیروئید نوع دیابت
	هاشیموتو تعداد (درصد)	گریوز تعداد (درصد)	هاشیموتو تعداد (درصد)	گریوز تعداد (درصد)	
۵ (۸)	۲ (۳/۲)	۱ (۱/۶)	۱ (۱/۶)	۱ (۱/۶)	نوع اول
۴ (۵/۶)	۴ (۴)	۸ (۱/۴)	۱ (۱)	۱ (۱)	نوع دوم

فاصله ۵ ماه تا ۱۱ سال پیش از دیابت خود را نشان داده است. ۳ نفر (۷/۶٪) نیز هم‌زمان مبتلا به هر دو بیماری شده بودند و در ۲ نفر (۵/۱٪) نیز اطلاع دقیقی از این نظر

از نظر تقدم زمانی دیابت و AITD، در ۲۷ نفر (۶۹/۲٪) دیابت بر بیماری تیروئید با فاصله زمانی ۱-۲۰ سال مقدم بوده است و تنها در ۵ نفر (۱۲/۸٪) بیماری تیروئید با

بدست نیامد. بیماران با AITD هیچکدام مبتلا به سایر بیماری های اتوایمون نبودند. در سابقه فامیلی ۳ نفر (۷/۶٪)، AITD وجود داشت (۲ مورد هاشیموتو و یک مورد گریوز). از ۳۹ بیمار با AITD ۳۰ نفر (۷۶٪) گواتر داشتند که ۶۰٪ از نوع منتشر، ۲۰٪ چند گره ای و ۲۰٪ لبوله بود. از نظر علائم پرکاری، ۱۸ نفر (۴۶٪) علائم کم کاری تیروئید داشتند. یک نفر از افراد هیپرتیروئید قبلاً هاشیموتو داشت و یک نفر از هیپوتیروئیدها ۲۰ سال پیش از آن مبتلا به گریوز بود. ۱۰ نفر (۲۵/۶٪) از بیماران نیز دچار کم کاری تحت بالینی بودند (Subclinical hypothyroidism). آنتی پراکسیداز Anti TPO در تمام بیماران با هاشیموتو در هر دو گروه مثبت بود ولی در بیماران مبتلا به گریوز آنتی بادی منفی گزارش شد.

بحث و نتیجه گیری

اختلال در کار تیروئید ممکن است اثر منفی بر بسیاری از جنبه های دیابت داشته باشد. به طوری که امکان دارد باعث تشدید بیماری و مرگ و میر ناشی از عروق دیابتی با مکانیسم افزایش فشارخون، نبودن توازن بین مصرف خون کرونری و تقاضا تغییر، میزان چربی های خون، افزایش LDL-C و LP(a) و کاهش HDL شود (۶). ممکن است اختلال در کار تیروئید نیاز به انسولین را تغییر دهد و هیپوگلیسمی های خطرناک بوجود آورد. لذا با توجه به این نکته ها تلاش برای یافتن AITD در دیابتی ها اهمیت دارد.

در مطالعه ما مانند مطالعه ای که بر ۶۵۹ بیمار DM₁ انجام شده بود (۲۶)، اکثر بیماران بعد از بروز دیابت دچار AITD شدند. ولی برخلاف یافته ها در دیگر بررسی ها (۱۳-۶) شیوع AITD در DM₁ بجای ۲۰٪، ۵ نفر از ۶۲ بیمار یعنی ۸٪ بدست آمد. شیوع گریوز، هر چند اندک، کمتر از میزانیست که Perlman (۳/۳۱٪ در برابر ۱۲٪) گزارش کرده است. در این بررسی همانند سایر مطالعه ها در بیماران DM₁، شیوع کلی AITD در جنس مؤنث بیش از مذکر (۲۶-۲۵) و شیوع هاشیموتو در زنان بیش از

مردان بود (۳/۲٪ در برابر ۱/۶٪) که این یافته در مقایسه با بررسی Perlman با رقم ۱۷٪ در برابر ۶/۱٪ قرار می گیرد (۲).

در بررسی ما شیوع AITD در DM₂، ۵/۶٪ بود که این میزان کمتر از شیوع ۸/۶ درصدی در مطالعه Chubb و همکاران (۲۷) و لی مانند نتایج مطالعه Perros (۲۸) است.

در مطالعه ما مانند بررسی ذکر شده در بالا (۲۷)، شیوع گریوز در بیماران DM₂ دچار AITD، کمتر از هاشیموتو (۱/۳٪ در برابر ۳/۹٪)، و گریوز و هاشیموتو، در زنان شایع تر از مردان بود.

شیوع AITD با افزایش سن جمعیت و البته در هر دو نوع دیابت افزایش می یابد (۴ و ۱۵). در مطالعه Whickam، ۲٪ زنان و ۰/۲٪ مردان جامعه دچار GD بودند (۳). در یک مطالعه بر ۲۸۵ نفر از ساکنان یک مرکز سالمندان، کم کاری تحت بالینی تیروئید در افراد بالای ۶۰ سال بطور فزاینده ای مشاهده شد (۱۶). Framingham (۱۴) شیوع کم کاری تحت بالینی تیروئید را در بیماران بالای ۶۰ سال در زنان و مردان به ترتیب ۱۶/۹٪ و ۸/۲٪ گزارش کرده است.

در سال ۱۹۷۲ Hooper و همکاران (۱۷) پس از بررسی ۳۴۹۲ استرالیایی گزارش کردند که با افزایش سن، بخصوص پادتن های ضد تیروئید افزایش می یابند. شیوع متوسط وجود آنتی بادی ضد سیتوپلاسمی تیروئید در این بررسی ۹٪ بود که کاملاً "مطابق شیوع متوسط ۸/۳ درصدی آنتی بادی ضد تیروگلوبولین در ۴۴۸۸ نفر در بررسی های پیشین بود. اگر هر ۳ نوع آنتی تیروئید در نظر گرفته می شد شیوع کلی کمتر از $\frac{1}{3}$ افزایش می یافت و این بخاطر وجود چند آنتی بادی در یک فرد بود.

نتیجه بررسی آنتی بادی های ضد تیروئید در بیماران AITD مثبت است و میزان متوسط TSH به طور قابل توجه در زنان و مردان دارای آنتی بادی بیش از آنهایی است که این آنتی بادی ها را ندارند. در بررسی توزیع جنسی و سنی TSH مشخص شده است که با افزایش سن در مردان

۱۰ (در آن زمان TSH ایما وجود نداشت) در ۵/۹٪ زنان و در ۲/۴٪ مردان بدست آمد (۲۲).

شیوع ۸ درصدی AITD در DM₁ با توجه به توزیع سنی این بیماران به طور قابل ملاحظه‌ای بالاست و مشابه نتیجه مطالعات متعدد قبلی در این مورد است (۷ و ۱۳). این افزایش بیش از میزان مورد انتظار وقوع AITD جمعیت در این محدوده سنی است.

نتیجه آن که، هر چند در بررسی ما همچون مطالعه Chubb و همکاران (۲۷) شیوع AITD در DM₂ قابل توجه بود (۵/۶٪) اما این افزایش می‌تواند به طور عمده اتفاقی ناشی از شیوع AITD در یک جمعیت مسن‌تر باشد. یعنی ممکن است در مقایسه با افراد جامعه افزایش شیوع در گروه DM₂ چشمگیر نباشد. لذا بر خلاف دیابت نوع اول ارزش غربالگری و ارزیابی عملکرد تیروئید در DM₂ مورد تردید است و تنها در مواردی باید انجام شود که سایر ریسک فاکتورهای بیماری‌های خود ایمنی تیروئید وجود داشته باشند.

تغییر مهمی در میزان TSH رخ نمی‌دهد، در حالی که در زنان بالای ۴۰ سال افزایش چشمگیر آن مشهود است (۳).

Couchman و همکاران در نیوزلند، فراوانی عیار آنتی‌بادی‌های آنتی میکروزومی را در مردان کم گزارش کردند که با بالا رفتن سن هم افزایش نیافته بود. در حالی که در بررسی آن‌ها شیوع آنتی‌بادی‌ها در زنان ۲۵ ساله ۲٪ بود و تا ۷۵ سالگی به ۱۵٪ می‌رسید (۱۸).

هاوکینز (۱۹) در بررسی یک جمعیت بظاهر سالم نشان داد که شیوع آنتی‌بادی‌های آنتی میکروزومی در زنان ۱۰٪ بود که در دهه ششم عمر ۱۵٪ افزایش داشت. این یافته مشابه سایر گزارش‌هاست (۱۸، ۱۳ و ۲۰). در مطالعه ما همچون سایر بررسی‌ها Anti TPO در بیماران هاشیموتو مثبت بود. در یک برنامه غربالگری در اوکلند کالیفرنیا شیوع هیپوتیروئیدی تازه تشخیص داده شده در زنان، ۶ در هزار و بروز سالانه آن ۱ در ۱۰۰۰ گزارش شد (۲۱). در مطالعه Framingham (۱۴) عملکرد تیروئید، در افراد ۶۰ ساله و بالاتر به صورت هیپوتیروئیدی یعنی TSH بیشتر از mu/I

منابع

- Volpe R. Autoimmune Disease of the Endocrine System. CRC Press, Boca Raton; 1990: 1-354.
- Perlman LV. Familial Incidence of Diabetes in Hyperthyroidism. Ann Intern Med. 1961; 55: 796-799.
- Turnbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The Spectrum of Thyroid Disease in a Community: The Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977; 7: 481-493.
- Gray RS, Borsey DQ, Seth J, Herd R, Brown NS, Clarke BF. Prevalence of Subclinical Thyroid Failure in IDDM. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50: 1034-1037.
- Fisher DA, Beall GD. Hashimoto's Thyroiditis. Pharmacol Ther 1967; 1: 445-458.
- Loeb JN. Metabolic Changes in Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RE (eds). Werner and Ingbar's, The Thyroid. 6th ed Philadelphia; J.P Lippincott, 1991: 1064-1071.
- Irvine WJ, Toft AD. The Diagnosis and Treatment of Thyrotoxicosis. Clin. Endocrinol Metab 1976; 5: 687-707.
- Irvine WJ. Polyglandular Autoimmune Disease. In: Cumming IA, Funden JW, Mendelshon FAO (eds). Canberra; Australian Academy of Sciences, 1980: pp.100-5.
- Farid NR, Larsen B, Payne R, Noel EP, Sampson J. Immunogenetics of Polyglandular Autoimmune Disease. Proc. 62nd Meeting, Endocrine Society, Washington DC, 1980; June 18-20, Abstract 82.
- Fialkow PJ, Zavala C, Nielsen R. Thyroid Autoimmunity, Increased Frequency in Relatives of IDDM patients. Ann Intern Med. 1975; 83: 170-176.
- Riley FC, Maclearen NK, Rogott DE, Sillar KP, Rosenbloom AL. Thyroid Antibodies in Insulin- Dependent Diabetes Mellitus: The Case for Routine Screening. J Pediatr 1981; 98: 350-354.
- Bright GH, Blizzard RN, Kaizer DL, Clarke WL. Organ Specific Autoantibodies in Children with Common Endocrine Disease. J Pediatr 1982; 100: 8-14.

13. Leshin M. Polyglandular Autoimmune Syndromes. *Am J Med. Sci* 1985; 290: 77-82.
14. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The Aging Thyroid: Increased Prevalence of Elevated Serum Thyrotropin Levels in the Elderly. *JAMA* 1979;242:247.
15. McKenna MJ, Herskowitz R, Wolfsdorf JJ. Screening for Thyroid Disease in Children with IDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 801-3.
16. Walfish PG, Gryfe CI. Testing your Older patient's Thyroid Function. *Geriatrics* 1982;37:135-146.
17. Hooper B, Whittingham S, Mathews JD, et al. Autoimmunity in a Rural Community. *Clin Exp Immunol* 1972;12:79-87.
18. Couchman KG, Wigley RD, Prior IAM. Autoantibodies in the Carterton Population Survey. *J Chronic Dis* 1970;23:45-53.
19. Hawkins BR, Cheah PS, Burger HC, et al. Diagnostic Significance of Thyroid Microsomal Antibodies in a Randomly Selected Population. *Lancet*. 1998;8203-1057.
20. Serafini U, Torrigiani G, Masala C. The Incidence of Autoantibodies in the Normal Population. *Proc. 5th Int Congr Allergol* 1964; 527-39.
21. Dosremedios LV, Weber PM, Feldman R, Schurr DA, Tsoi TG. Detecting Unsuspected Thyroid Dysfunction by the Free Thyroxin Index. *Arch Intern Med* 1998;140:1045-1049.
22. Sawin CT, Castelli WP, Hershmann JM. The Aging Thyroid: Thyroid Deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985;145:1386-1388.
23. Vondra K, Vrbikova J, Dvorakova K. Thyroid Gland Disease in Adult Patients with Diabetes Mellitus. *Minerva Endocrinol* 2005; 30(4):217-36.
24. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and Prevention of Clinical and Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12:839-47.
25. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, et al. Natural Course of Autoimmune Thyroiditis in Type 1 Diabetes: Association with Gender, Age, Diabetes Duration, and Puberty. *Arch Dis Child* 2005;40:411-414.
26. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, et al. Predictivity of Thyroid Autoantibodies for the Development of Thyroid Disorders in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabet Med* 2002;25:1346-50.
27. Chubb SAP, Davis WA, Inman Z, Davis TME. Prevalence and Progression of Subclinical Hypothyroidism in Women with Type 2 Diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 450-486.
28. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of Thyroid Dysfunction in Diabetic Patients: Value of Annual Screening. *Diabetic Medicine* 1995;12:622-627.

The Prevalence of Autoimmune Thyroid Disease in Diabetic Patients

Kalantri S.(MD)

Abstract

Introduction: The prevalence of autoimmune thyroid disease (AITD) had been shown to be markedly increased Diabetes Mellitus Type I (DM₁). Some report have indicated that AITD is ten times more commonl in DM₁ than in the general population, as might be expected due to the autoimmune nature of the two diseases. However it is difficult to find report regarding the incidence of AITD in type2 DM₂, although this condition accounts for the majority of the population with hyperglycemia.

Objective: This study aimed to determine the prevalence of AITD in diabetic patients.

Materials and Methods: This cross sectional study was on 62 performed patients with DM₁, and 601 DM₂, for a total of 633. The subjects were selected randomly from diabetic out patients of an endocrine clinic. There were 467 women and 196 men with both types of diabetes with an age range of 8-84 years.one screening basis all patients had thyroid function testing (at least a sensitive TSH).

Results: Overall 39 patients (5.8%) had AITD (Graves disease and Hashimotos thyroiditis). The incidence of AITD was 8% and 5.6% in DM₁ and DM₂ respectively. However the prevalence of AITD in DM₁ was more striking. Because these patients were younger, and at age when generally AITD is more unusual, the incidence of AITD in DM₂ was surprisingly high, but may be accounted for by the older ages of these patients.

Conclusion: There is definitely an increased prevalence of AITD in patients with DM₂ as well as DM₁. While in contrast with latter this may not represent a true disease association, the merit of screening for thyroid function in type 2 diabetes is questionable.

Key words: Dibetes Mellitus, Insulin-Dependent/ Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent/ Thyroiditis, Autoimmune.