

VÝSKYT AUTOIMUNITNEJ TYREOPATIE U PACIENTOV S DIABETES MELLITUS I. TYPU

KIŇOVÁ S., PAYER J., KALAFUTOVÁ I., KUČEROVÁ E.

THE OCCURRENCE OF AUTOIMMUNE THYREOPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE I

Insulin dependent diabetes mellitus type I. (IDDM) is often connected with other autoimmune diseases. The most frequently concomitant disease is autoimmune thyroiditis. The authors present the results of the observation of 33 patients. The age of patients at the beginning of the study was 39.5 (24—65) years (median+confidential intervals). In all these patients, there were performed the assessment of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), thyroid peroxidase antibodies (AbTPO) and TSH receptor antibodies (TRAK). An ultrasound examination and percutaneous aspiratory biopsy were performed in all patients. The control examination was realised 5 years later. In 1991, primary hypothyroidism due to lymphoid thyroiditis in 12.1 % and autoimmune hyperthyroidism in 3 % of all patients were found. During the observation period 2 patients died. In 1996 the diagnosis of primary hypothyroidism in 9.6 % and M. Graves-Basedow in 3 % of all patients were confirmed. Thyroid peroxidase antibodies have been positive in 33.4 % of all patients with primary hypothyroidism and they correlated with ultrasound and cytology findings. (Tab. 3, Ref. 13.)
Key words: insulin dependent diabetes mellitus (IDDM), autoimmune thyroiditis, thyroid peroxidase antibodies.

Bratisl Lek Listy 1998; 99: 23–25

Inzulín-dependentný diabetes mellitus (IDDM) sa často spája s inými autoimunitnými ochoreniami. Najčastejším sprievodným ochorením býva autoimunitná tyreopatia. Autori prezentujú výsledky sledovania 33 pacientov. Vek pacientov pri vstupe do štúdie bol 39,5 (24—65) roka (medián+konfidenčné intervaly). U všetkých sa určila hladina TSH, fT4, tyreoidálne protilátky proti peroxidázam a receptoru pre TSH, urobilo sa ultrasonografické vyšetrenie a perkutánna aspiračná biopsia s cytologickým vyšetrením. Kontrolné vyšetrenie sa realizovalo po 5 rokoch. Roku 1991 sa zistila primárna hypotyreóza na podklade lymfoidnej tyreoiditídy v 12,1 % a autoimunitná hypertyreóza typu m. Graves—Basedow v 3 % prípadov. Počas sledovaného obdobia 2 pacienti s hypotyreózou exitovali. Roku 1996 sa potvrdila diagnóza primárnej hypotyreózy u 9,6 % a m. Graves—Basedow u 3 % pacientov. Pozitívita antiperoxidázových protilátok sa zistila v 22,4 % prípadoch, u pacientov s primárnou hypotyreózou korelovala so sonografickým a cytologickým nálezom. (Tab. 3, lit. 13.)

Kľúčové slová: inzulín-dependentný diabetes mellitus (IDDM), autoimunitná tyreopatia, antiperoxidázové protilátky.

Bratisl. lek. Listy, 99, 1998, č. 1, s. 23–25

Skratky používané v texte a v tabulkách

PAB — punkčná aspiračná biopsia

DLT — difúzna lymfoidná tyreoiditída

AbTPO — „thyroid peroxidase antibodies“ — protilátky proti tyreoidálnym peroxidázam

TRAK — „TSH receptor antibodies“ — protilátky proti receptoru pre TSH

TSH — tyreostimulačný hormón

fT4 — voľný tyroxín

T4 — celkový tyroxín

IDDM — inzulín-dependentný diabetes mellitus I. typu

Inzulín-dependentný diabetes mellitus I. typu (IDDM) sa často spája s inými autoimunitnými ochoreniami, ako napríklad Addisonova choroba, perniciózna anémia, gonadálna insuficiencia a vitiligo (Greenspan a spol., 1994). Najčastejším sprievodným autoimunitným ochorením však býva autoimunitná tyreoiditída s vysokou prevalenciou tyreoidálnych protilátok (Darendeliler a spol., 1994).

Ciel práce

Zistiť výskyt autoimunitnej tyreopatie u pacientov s diabetes mellitus I. typu.

I. interná klinika Fakultnej nemocnice a Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

Ist Internal Clinic, Faculty Hospital, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava

Address for correspondence: S. Kiňová, MD, I. interná klinika FN a LFUK, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovakia.

Phone: +421.7.325 630, Fax: +421.7.325 875

Súbor

Do súboru bolo roku 1991 zaradených 33 pacientov s IDDM. Priemerný vek pacientov bol pri vstupe do štúdie 39,5 roka. Dĺžka trvania diabetu bola 10–47 rokov (tab. 1).

U všetkých pacientov sa urobilo ultrasonografické vyšetrenie štítnej žľazy so zameraním na hodnotenie štruktúry a veľkosti orgánu. Pri sonografickom náleze suspektného z lymfoidnej tyreoiditídy sme urobili aspiračnú biopsiu s následným cytologickým vyšetrením punktátu. Funkciu tyreoidy sme vyhodnotili určením hladiny voľného tyroxínu a tyreostimulačného hormónu v sére. Uvedené vyšetrenia sa realizovali roku 1991 a roku 1996. V tom-

Tab. 1. Charakteristika súboru pacientov s IDDM.
Tab. 1. Characteristics of the set of patients with IDDM.

Počet pacientov (m/ž)	Vek (roky) medián+konf.int.	Trvanie DM (roky) medián+konf.int.
Number of patients (m/w)	Age (years) median+conf.int.	Duration of DM (years) median+conf.int.
33 (21/12)	39,5 (24-65)	29 (10-47)

to období sme vyšetřili aj hladinu antityreoidálnych protilátok (AbTPO — protilátky proti tyreoidálnym peroxidázam, TRAK — protilátky proti receptoru pre TSH) v sére.

Metódy

V našej štúdií sme vyšetřovali tyreoidálny status u pacientov s dlhoročným trvaním diabetes mellitus I. typu v rokoch 1991 a 1996.

Ultrasonografické vyšetřenie štítnej žľazy sa realizovalo na prístroji Ultramark ATL 9 HDI s lineárnou 10 MHz sondou. Objem tyreoidy sa vypočítal ako súčet objemov jednotlivých lalok podľa vzorca Brunna:

$$V = a \cdot b \cdot c \cdot 0,479,$$

kde premenné a, b, c znamenajú šírku, dĺžku a výšku laloka. Hladinu tyreostimulačného hormónu (TSH), ako aj hladinu voľného tyroxínu (fT4) v sére sme vyšetřili na automatickom analyzátoře IMX firmy Ebbot enzymatickou metódou. Hladiny tyreoidálnych protilátok proti peroxidázam (AbTPO) sa určili metódou RIA (kity Biocode, firma Biotechnology) a proti tyreoidálnemu receptoru (TRAK) v sére pomocou kitov Immunotech (Francúzsko) v laboratóriu VÚPL v Bratislave.

Výsledky

1. V pôvodnom súbore 33 pacientov sme roku 1991 zistili primárnu hypothyreózu u 4 pacientov (3 ženy a 1 muž), t.j. v 12,1 %. Z týchto 4 pacientov dvaja v ďalšom období existovali — jedna pacientka na komplikácie renálneho nefropatie, jeden pacient na akútny infarkt myokardu. Hypertyreóza sa zistila u 1 pacientky, t.j. v 3 %.

2. Roku 1996 je diagnóza primárnej hypothyreózy potvrdená u 3 pacientov (2 ženy a 1 muž) z celkového počtu 31 pacientov, t.j. v 9,6

%.

Novozistená hypothyreóza bola u jedného pacienta, dve pacientky mali zníženú funkciu tyreoidy diagnostikovanú už roku 1991. Pacientka s hypertyreózou roku 1991 bola pri tomto vyšetření v remisii.

Vysokú pozitivitu anti TPO protilátok sme zistili u 7 pacientov (3 muži a 4 ženy), t.j. 22,4 %.

Pozitivita anti TPO protilátok všetkých pacientov s primárnou hypothyreózou korelovala aj so sonografickým a cytologickým nálehom. Protilátky proti tyreoidálnemu receptoru — TRAK sme v našom súbore pacientov nedokázali (tab. 2). Traja pacienti s pozitívou anti TPO protilátok majú laboratórne hodnoty svedčiace o primárnej hypothyreóze, ostatní 4 pacienti sú zatiaľ eufunkční.

3. Sonografickým vyšetřením sme zistili zväčšený objem tyreoidy (nad 20 ml) roku 1991 u 8 pacientov (7 mužov a 1 žena), t.j. v 24 %. Roku 1996 u 10 pacientov (9 mužov a 1 žena), t.j. v 32 %. Ložiskové zmeny v tkanive štítnej žľazy sme zistili u 5 pacientov pri prvom vyšetření a u 6 pacientov pri druhom vyšetření. Difúzne zmeny štruktúry typické pre lymfoidnú tyreoiditídu sme našli u 4 pacientov. Cytologický nálež u týchto pacientov svedčil o lymfoidnej tyreoiditíde (tab. 3).

Diskusia

Diabetes mellitus I. typu (IDDM) býva často sprevádzaný inými autoimunitnými ochoreniami. Medzi najčastejšie sa vyskytujúce patria autoimunitné postihnutie štítnej žľazy. Protilátky proti tyreoidálnemu receptoru — TRAK sa vyskytujú u 90 % pacientov s Gravesovou—Basedowovou chorobou a nedetegovateľné v sére bývajú u pacientov s difúznou lymfoidnou tyreoiditídou, s netoxickou strumou alebo s toxickou adenomatóznou strumou. Tyreotoxikóza sa vo všeobecnosti častejšie vyskytuje u diabetikov 2. typu (Pohunková a spol., 1992; Zamrazil, 1986). Pri IDDM je naopak vyšší výskyt hypothyreózy — podľa rôznych autorov 5–14 % (Límanová a spol., 1988; Pavia a spol., 1989; Keda a spol., 1994). Keda a spol. (1994) vo svojej štúdií zistili, že tyreoidálna dysfunkcia sa vyvinula u všetkých pacientov s IDDM, ktorí mali pozitívne protilátky proti mikrozomálnemu antigénu tyreoidy. Výskyt protilátok proti tyreoidálnym peroxidázam u diabetikov býva pozitívny u 20–25 % pacientov (Renker a spol., 1985; Kawasaki a spol., 1988). K tyreoidálnej dysfunkcii počas sledovania naopak nedošlo u žiadneho pacienta s negatívnymi tyreoidálnymi protilátkami (Keda a spol., 1994). Kehr a spol. (1985) vo svojej štúdií vyšetřili 130 detí a adolescentov s diabetes mellitus I. typu. U všetkých určili hladinu protilátok proti Langerhansovým bunkám pankreasu — „islet cell antibodies“ (ICA), anti TPO a funkciu štítnej žľazy. Zväčšený objem tyreoidy bol u 70 % pacientov s pozitívnymi anti TPO protilátkami a u 30 % pacientov s negatívnymi anti TPO protilátkami. Nezistili sexuálnu predispozíciu. Hladina ICA klesala s dĺžkou trvania diabetu. Po 5 rokoch trvania IDDM sa ICA v sére nachádzajú už len ojedinele (Darendeliler a spol., 1994). Táto skutočnosť bola aj dôvodom, prečo sme v našej štúdií nevyšetřovali výskyt ICA v sére pacientov. Signifikantne vyšší výskyt difúznej lymfoidnej tyreoiditídy v skupine detí s IDDM v porovnaní so zdravou populáciou potvrdili aj Radeti a spol. (1995). Diabetici I. typu s tyreoidálnou autoimunitou sú predisponovaní k vzniku hypothyreózy. U menšej časti z nich sa môže vyvinúť aj insuficiencia nadobličiek, čo treba mať na zreteli pri dlhodobom sledovaní diabetikov. Skrining pacientov s IDDM na výskyt protilátok proti štítnej žľaze, prípadne ďalším orgánom, je potrebné vykonávať z dôvodu identifikácie rizikovej skupiny pacientov.

Tab. 2. Laboratórne parametre pacientov s IDDM.
Tab. 2. Laboratory parameters of patients with IDDM.

Rok Year	Počet pacientov (m/ž) Number of patients (m/w)	TSH mIU/ml	fT4 ng/ml	T4 nmol/l	pozit. positive AbTPO	pozit. positive TRAK
1991	33 (21/12)	2,05 (0,06-21)	- (49-165)	98,3	-	-
1996	31 (20/11)	1,9 (0,8-11)	8,9 (0,4-11,2)	-	7	0

Hodnota TSH, T4 a fT4 je udaná ako medián a konfidenčné intervaly.
Values of TSH, T4 and fT4 are given as median and confidential intervals.

Tab. 3. Sonografické nálezy štítnej žľazy pacientov s IDDM.
Tab. 3. Sonographical parameters of patients with IDDM.

Rok Year	Počet pacientov (m/ž) Number of patients (m/w)	Objem Volume ml Dif. goitre (m/w)	Dif. struma (m/ž) (m/w)	Nález DLT DLT finding USG PAB	Uzol/cysta Nodule/cyst
1991	33 (21/12)	16,7 (10,3-3)	8 (7/1)	2 (1/1)	2 5/0
1996	31 (20/11)	17,7 (12,6-32,7)	10 (9-1)	4 (2/2)	4 5/1

Hodnota objemu je udaná ako medián a konfidenčné intervaly.
Values of volume is given as median and confidential intervals.

Záver

Autori potvrdili zvýšený výskyt autoimunitne podmienenej primárnej hypotyreózy u pacientov s diabetes mellitus I. typu. Aj v sledovanom súbore došlo k nárastu počtu pacientov s primárnou hypotyreózou počas sledovaného obdobia 5 rokov. Klinicky manifestná, ako aj subklinická hypotyreóza vedú k hyperlipoproteinémii, a tým môžu akcelerovať rozvoj aterosklerózy u pacientov s diabetes mellitus. Aktívny skrining ochorenia štítnej žľazy a ich adekvátna terapia môžu napomôcť k lepšej kompenzácii metabolizmu tukov u diabetikov.

Literatúra

Darendeliler F.F., Kadioglu A., Bas F., Bundak R., Guenoez H., Ska N., Neyzi O.R.: Thyroid ultrasound in IDDM. *J. Pediatr. Endocrinol.*, 7, 1994, č. 1, s. 33—37.

Greenspan F.S., Baxter J.D.: Basic and clinical endocrinology. Lange and Appleton 1994, 810 s.

Kawasaki E., Moriuchi R., Takino H., Okuno S., Takao Y., Maeda Y., Yokota A., Yamamoto H., Chikuba N., Akazawa S.: Autoantibodies to 64,000 M(r) (64 K) islet cell protein in long-term type 1 (insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 35, 1992, č. 8, s. 748—752.

Kawasaki E., Takino H., Yano M., Uotani S., Matsumoto K., Takao Y., Yamaguchi Y., Akazawa S.: Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with IDDM and autoimmune thyroid disease. *Diabetes*, 43, 1994, č. 1, s. 80—86.

Keda I.M., Kriukova I.V., Smirnova O.M., Morozova M.S., Chugunova L.A., Komolov I.S., Zaitseva T.S., Makarov A.D., Ianushevich I.U., Vnotchenko S.L.: Humoral autoimmunity markers in autoimmune endocrine diseases. *Vestnik Ross. Akad. Med. Nauk*, 12, 1994, s. 33—39.

Kehr S., Gastauer R., Wikler G.: Diabetes mellitus type I, thyroid gland autoimmunity, thyroid gland function and HLA status. *Mschr. Kinderheilkunde*, 133, 1985, č. 10, s. 738—742.

Komtiainen S., Schlenzka A., Koskinen S., Rilva A., Naeenpaeae J.: Autoantibodies and autoimmune diseases in young diabetics. *Diabet. Res.*, 13, 1990, č. 4, s. 151—156.

Límanová Z., Mašek Z., Kábrt J., Svačina S.: The effect of thyropathies on diabetes mellitus. *Čas. Lek. Cesk.*, 127, 1988, č. 28, s. 885—888.

Pavia Sesma C., Valls Tolosa C., Eighian Baho B., Gallart Marsillas M., Albarran Deogracias J.M.: Thyroid autoimmunity in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Anal. Espanol. Pediat.*, 31, 1989, č. 6, s. 523—527.

Pohunkova D., Starka L., Zamrazil V., Vondra V.: Prevalence of glucose metabolism disorders and thyropathies in the population of District 8 in Prague. *Čas. Lek. Cesk.*, 131, 1992, č. 3, s. 81—86.

Radetti G., Paganini C., Gentili L., Bernasconi S., Betterle C., Borkenstein M., Cvijovic K., Kadrnka-Lovrencic M., Krzysnik C., Battelino T.: Frequency of Hashimoto thyroiditis in children with type I diabetes mellitus. *Acta Diabet.*, 32, 1995, č. 2, s. 121—124.

Renker B., Viechová J., Wachsmannova B., Holesa S., Padourová J., Čapková M.: Type I juvenile diabetes and hypothyroidism — immunologic characteristics of the group. *Vnitř. Lék.*, 31, 1985, č. 10, s. 968—973.

Zamrazil V.: Diabetes mellitus a onemocnění štítné žlázy. Thomayerova sbírka, 1986, 98 s.

Do redakcie došlo 15.4.1997.