

Особености на автоимунното тиреоидно заболяване и захарния диабет тип 1 като компоненти на автоимунен полиендокринен синдром

Д-р Грета Грозева

Клиничен център по ендокринология, МУ, София

Захарният диабет тип 1 (ЗД-1) често се асоциира с тиреоиден автоимунитет. Субклинични автоимунни тиреоидни заболявания се установяват в 13-20% от болните със захарен диабет тип 1, което е два пъти по-често в сравнение със захарен диабет тип 2 (6%) и недиабетици (4-5%) (1=17,20 от МОН). Съгласно съвременната класификация за полиендокринни синдроми, въведена първоначално от M. Neufeld, N. Maclaren и R. Blizzard през 1981 г. и допълнена от M. Whyte през 1994 г., съчетанието на захарен диабет тип 1 и автоимунно тиреоидно заболяване (АТЗ) оформя клиничната констелация на автоимунен полиендокринен синдром тип III А (АПС тип III А). Съвместното протичане на две или повече автоимунни заболявания в рамките на полиендокринен синдром води до взаимно влияние на болестните единици и оформяне на определени особености в клиничното им протичане.

Особености на захарния диабет тип 1 като компонент на АПС

При изследване на пациенти със захарен диабет тип 1 и автоимунни тиреоидни заболявания, R. S. Gray и сътр. установяват някои закономерности в клиничното протичане². Авторите намират, че средната възраст на изява на захарния диабет като компонент на полиендокринен синдром

е около 36 години, докато изолираният ЗД-1 обикновено се изявява в по-млада възраст. Преобладаването на женския пол при АПС тип III А (съотношение жени:мъже - 6,4:1) е още по-изразено с увеличаване на възрастта, на която се открива захарният диабет. Днес е известно, че захарният диабет тип 1 в общата популация не показва големи различия в разпределението по пол, което е по-характерно за захарен диабет тип 2. Като компонент на АПС тип III А обаче захарният диабет по-често ангажира женския пол.

Наши данни, базирани върху 24 болни с АПС тип III А и проследени лонгитудинално за период от 4 години, също потвърждават преваляване на женския пол в синдрома (съотношение жени:мъже - 7,2:1)¹⁰. Установената от нас средна възраст на изява на двете заболявания в синдрома е 32.1 ± 13.2 и 32.2 ± 13.97 години, което е в съответствие с данните на M. Neufeld и сътр., че пиковата честота на тези заболявания в синдрома е между третото и четвъртото десетилетие от живота.

Поради по-късната възраст на изява на захарния диабет като компонент на АПС, при част от болните той бива класифициран и лекуван като захарен диабет тип 2. Ако обаче внимателно се проследят особеностите на заболяването, се установява, че

то често има типичното за захарен диабет тип 1 начало (полиурия, полидипсия, кетоацидоза), липсва затлъстяване, персистират положителни GAD65-антитела и пациентите бързо стигат до необходимостта от инсулиново лечение, т. е. налице са клинични и имунологични характеристики на автоимунен захарен диабет тип LADA (Latent Autoimmune Diabetes of the Adults). Много често има асоциирани и други неендокринни автоимунни заболявания (витилиго, алопеция ареата, пернициозна анемия и др.), даващи допълнително основание тези болни да бъдат причислени към автоимунен полиендокринен синдром. Захарният диабет тип LADA е чест компонент на автоимунните полиендокринни синдроми.

Допуска се обратна връзка между възрастта на изява на захарния диабет и тежестта на клиничните му прояви. Подобна връзка е описана и при диабетици с Адисонова болест (АПС тип II), допускайки, че автоимунният процес срещу бета-клетката става по-малко агресивен с напредване на възрастта⁴.

Регища автори смятат, че последователността на изява на захарния диабет и АТЗ като компоненти на АПС зависи от възрастта, на която се отключва диабетът. Докато при млади

пациенти захарният диабет предшества АТЗ, то редът обикновено е обратен при възрастни пациенти. Това наблюдение би могло да бъде обяснено с бързото нарушение на възлехидратния толеранс и острото началото на ювенилния диабет, изискващо бърза инсулинова субституция и следователно ранна клинична диагноза. Диабетът, изявен в по-късна възраст, има побавен ход и с години може да остане недиагностициран. По подобен начин може да се обясни защо диагнозата на хипертиреоидизма предшества тази на хипотиреоидизма, независимо от възрастта на изява на диабета².

Клиничното протичане на захарния диабет е тясно свързано с промените в тиреоидния функционален статус. Изявата на хипертиреоидизъм води до лабилност в хода на захарния диабет и повишаване на инсулиновите нужди до момента на възстановяване на еутиреоидното състояние. Изявата на хипотиреоидизъм се съпътства от повишена честота на хипогликемии и понижаване на инсулиновите нужди. Не са установени различия в честотата на хроничните усложнения на захарния диабет като елемент на АПС спрямо изолирания диабет, протичащ извън рамките на синдрома^{8, 10}.

Пациентите със ЗД-1 и положителни тиреоглобулинови и ТРО-ан-

титела имат по-висока честота на тирозин-фосфатазни антитела (anti-IA2) спрямо диабетиците с положителни само ТРО антитела и спрямо тези, които са с отрицателни тиреоидни антитела (62%, 60%, и 42%)^{7, 9}.

Пациентите със ЗД-1 с персистиращи положителни GAD65-антитела по-често изявяват позитивни тирео-пероксидазни, париетално-клетъчни, адренални и други органично-специфични автоантитела. Това прави тези пациенти по-рискови за изява на тиреоиден, гастро-париетален или адренален аутоимунитет.^{7, 10}

Особености на аутоимунното тиреоидно заболяване като компонент на АПС

Средната възраст на диагностициране на АТЗ като елемент на АПС е между 30 и 40 години, което налага този възрастов интервал да бъде внимателно проследен с оглед ранно диагностициране на тиреоидното заболяване.

Разнопосочни са литературните данни по отношение кое тиреоидно аутоимунно заболяване по-често участва в АПС. Преобладават данните, че тиреоидитът на Хашимото е по-чест компонент на АПС от Базедовата болест. Редица изследователи сочат, че Базедовата болест обик-

новено предшества захарния диабет и се манифестира в по-млада възраст от хипотиреоидизма. W. J. Riley установява преобладаване на хипотиреоидизма над хипертиреоидизма в АПС тип III А.⁴

Наши данни показват, че Базедовата болест по-често предшества захарния диабет тип 1, докато тиреоидитът на Хашимото (еутиреоидна и хипотиреоидна форма) обикновено се диагностицира едновременно или след манифестирането на захарния диабет (фиг. 1)¹⁰.

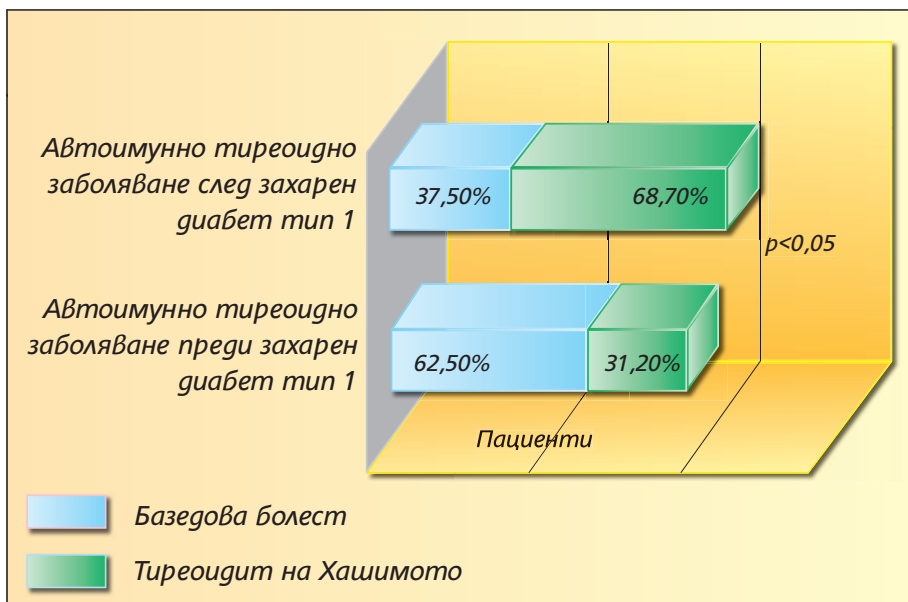
Средният интервалът между изявата на двете аутоимунни заболявания в синдрома е 8-9 години. Следователно това е минималният задължителен период на активно проследяване с оглед възможната изява на нов компонент на АПС (фиг. 1).

Когато АТЗ се манифестира с хипертиреоидизъм (Базедова болест, хашистоксикоза), то по-често има хронично-рецидивиращ ход на протичане. В сравнение с пациентите, при които тиреоидното заболяване има един епизод (тиреостатична терапия поне 8 месеца без последващ рецидив), болните с хронично-рецидивиращ ход на хипертиреоидизма се характеризират с:

- по-голяма продължителност на АТЗ,
- по-голяма тежест на клиничната симптоматика,
- наличие на високостепенна струма (в 30 % от случаите),
- по-често данни за тиреоид-асоциирана офталмопатия.

Това следва да се има предвид, когато се обсъжда въпросът за избор на подходящ метод на лечение (медикаментозен, радикален) с оглед постигане на трайна клинична и имунологична ремисия на тиреоидното заболяване¹⁰.

K. Vondra и сътр. проследяват 109 пациенти със захарен диабет тип 1 за период от 12 години по отношение на изявата на тиреоиден аутоимунитет и установяват, че в първите години



Фиг. 1. Последователност на изява на заболяванията в АПС III-A: Базедова болест; тиреоидит на Хашимото; аутоимунно тиреоидно заболяване; захарен диабет тип 1.

след диагностициране на диабета пациентите по-често манифестират позитивни титри на тиреоглобулинови и тиреопероксидазни антитела (ТРО). При по-голяма давност на ЗД-1 по-често се позитивират само ТРО антителата.⁷ Ехографските промени в щитовидната жлеза са по-отчетливи (нехомогенна, хипоехогенна структура) при пациентите с малка давност на ЗД-1 и положителни тиреоглобулинови и ТРО антитела, спрямо групата с положителни само ТРО антитела. Освен това в значителна част от болните са налице ехографски промени, характерни за АТЗ, още при първото позитивиране на тиреоидните антитела. Това предполага, че в резултат на тиреоидния аутоимунитет настъпват промени в тиреоидната тъкан, които могат рано да се установят с ехографските методи на изследване. Това прави ехографията на щитовидната жлеза особено важна за ранната диагноза на аутоимунния тиреоидит при млади пациентите с диабет. Подобни резултати за мястото на ехографията на щитовидната жлеза в ранната диагноза на тиреоидните заболявания съобщават W. Raber и сътр. и T. Rago и сътр. при пациенти без захарен диабет.^{5,6}

Пациентите със захарен диабет тип 1 и положителни тиреоглобулинови и ТРО-антитела имат сигнификантно по-висока честота на GAD65-антитела, които персистират повече от 10 години. Тази група диабетци за период от 4 години в 100% от случаите извяват хипотиреодизъм спрямо диабетците с положителни само ТРО, които извяват хипотиреодизъм в 11% от случаите за същия период на проследяване. Оттук може да се направи извод, че при пациенти със захарен диабет е необходима оценка на тиреоидната функция и тиреоидния аутоимунитет още при откриване на диабета.⁷ Промяната в тиреоидния функ-

ционален статус дава пряко отражение върху протичането на захарния диабет.

Липсват системни проучвания върху реалната честота на клинично изявените полиендокринни синдроми, а честотата на субклиничните форми е многократно по-висока. АТЗ и захарният диабет като компоненти на АПС показват определени особености и специфика на изява, които са различни от тези на диабета и АТЗ, протичащи самостоятелно. Освен това двете заболявания в синдрома взаимно си влияят, което определя АПС като динамична структура.

Изводи

Препоръчителен е скрининг за тиреоиден аутоимунитет (тиреоглобулинови и тирео-пероксидазни аутоантитела) при всеки пациент с новоткрит захарен диабет тип 1. Изявата на положителни тиреоидни антитела при пациенти със захарен диабет ги прави потенциално принадлежащи към АПС тип III А и налага периодичен контрол на тиреоидната функция. Проследяването на тиреоидния функционален статус ще позволи да се установят най-ранните субклинични на-

рушения и да се започне адекватно лечение. Някои автори дори изказват интересно становище, че повишената смъртност при жени със ЗД може частично да бъде асоциирана със съществуващ субклиничен хипотиреодизъм. Други смятат, че повишеният ТСХ е сигнификантен рисков фактор за сърдечно-съдов риск и е от съществено значение неговото бързо нормализиране⁸. При пациентите със захарен диабет е от съществено значение нормализирането на всички коригиреми рискови фактори, което значително подобрява прогнозата и понижава риска от късни усложнения на диабета.

Повечето публикувани данни досега са въз основа на анализи при пациенти с различна давност и възраст на изява на диабета. Нови проспективни анализи биха хвърлили повече светлина върху значимостта от ранното откриване и проследяване на маркерите за тиреоиден аутоимунитет при пациентите с аутоимунен захарен диабет. Ранното диагностициране на АПС тип III А би могло да обясни много клинични вариации в хода на двете заболявания и би подпомогнало правилното терапевтично поведение.

Литература

1. Barova H, J. Perusikova, M.Hill, I.Sterzl, K. Vondra, Z.Masek. Anti GAD-positive patients with type 1 diabetes mellitus have higher prevalence of autoimmune thyroiditis than anti GAD-negative patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res* 2004, 53 (3): 279-286
2. Gray RS., Herd R, Clarke BF: The clinical features of diabetes with coexisting autoimmune thyroid disease. *Diabetologia* 1981, 20:602-606.
3. Innocencio RM, LS. Ward. Thyroid autoantibodies in autoimmune disease. *Medicine* 2004, 64 (3):227-230
4. Riley WJ. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Horm Res* 1992, 38 (suppl 2): 9-15
5. Raber W, A Gessl. Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty –one subjects. *Thyroid* 2002, 12: 725-731
6. Rago T, L.Chiovato. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune disease and predicting thyroid function in apparently healthy subjects. *J Endocrinol Invest* 2001, 24: 763-769
7. Vondra K, J. Vrbikova, B.Bendlova, K.Dvorakova, I.Sterzl, M.Vondrova. Differences in type 1 diabetes mellitus of young adults with and without thyroid autoimmunity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005, 113 (7): 404-408
8. Vondra K, J. Vrbikova, I.Sterzl, R.Bilrk, M.Vondrova, V.Zamrazil . Thyroid autoantibodies and their clinical prevalence in young adults with type 1 diabetes during first 12 yr after diabetes onset. *J Endocrinol Invest* 2004, 27: 728 – 734.
9. Vondra K, B.Bendlova: Diabetes mellitus in adult patients with type I diabetes shows immunological, functional and clinical differences depending on the presence of autoimmune thyroiditis. *Cas Lek Cesk* 2007; 146(3):267- 72
10. Грозева Г., И.Атанасова, Б.Лозанов. Аутоимунен полиендокринен синдром тип III А при пациенти с тиреоидни аутоимунни заболявания. *Ендокринология* 2001, т.VI, № 2, 24-28.

