

# Автоимунни полиендокринни синдроми и захарен диабет

Д-р Грета Грозева

Клиничен център по ендокринология, Медицински университет, София

Автоимунните полиендокринни синдроми (АПС) са ендокринопатии, характеризирани се с едновременно изява на функционални нарушения в няколко ендокринни жлези (и неендокринни органи), предизвикани от имунно-медицирана деструкция на ендокринните структури. Клиничната картина се определя от комбинацията на ендокринните нарушения в засегнатите органи. Диагнозата се поставя с определяне на хормони и автоантитела срещу таргетните ендокринни структури. Лечението по същество е хормонално-заместително, но има редица особености, прокутувани от ед-

Тип на АПС	Болестни единици	Критерии
АПС тип I	Адисонова болест Хипопаратиреоидизъм Хронична кандигоза	Поне 2 от 3-те заболявания да са налице
АПС тип II	Адисонова болест АТЗ Захарен диабет тип 1	Адисонова болест плюс 1 или 2 от асоцираните заболявания
АПС тип III	АТЗ (без Адисонова болест) в съчетание с: А Захарен диабет тип 1 В Пернициозна анемия С Витилиго/алопеция	АТЗ без Адисонова болест, но с едно от заболяванията в А, В, С

Табл. 1. Класификация на АПС (M. Whyte, 1994)

новременно ангажиране и взаимно влияние на болестните единици.

Днес се приема класификацията на M. Whyte (1994) като лесно приложима в клиничната практика (табл. 1).

## Клинична характеристика на автоимунните полиендокринни синдроми

АПС тип I има клинична изява в детството (най-често между 3- и 5-годишна възраст), при възрастни преди 35 години. Най-често като компонент на синдрома се наблюдава хипопаратиреоидизъм (до 79%), следван от хипокортицизъм. След пубертета често се изявяват гонадни нарушения (при жени до 60%, при мъже в около 15% от случаите). Повече от 50% от пациентите са с (+) GAD65 антитела и следователно са рискови за по-късна изява на захарен диабет тип 1 (ЗД-1). Характерни за синдрома са кожните промени, засягащи структурите от ектодермален произход (нокти, емайл). АПС тип I има автозомно-рецесивен тип унаследяване.

АПС тип II, известен още като синдром на Schmidt, се изявява в зряла възраст (обикновено след 30 години) и ангажира по-често женския пол (жени:мъже – 2:1). Задължителен компонент на синдрома е Адисоновата болест. По-често с нея се съчетава автоимунно тиреоидно заболяване (АТЗ) и относително по-рядко захарен диабет тип 1 (ЗД-1). Налице е HLA предиспозиция и автозомно-доминантен тип на унаследяване.

АПС тип III се изявява в зряла

В общата популация	6.6 %
Тиреоидни заболявания при ЗД	10.8–13.4 %
Хипотиреоидизъм	3–6 %
Субклиничен хипотиреоидизъм	5–13 %
Хипертиреоидизъм	1–2 %
Постпартален тиреоидит	10.8–13.4 %

Табл. 2. Захарният диабет в АПС  
Най-често ЗД-1 се съчетава с АТЗ

възраст, ангажира по-често женския пол и не засяга надбъбречната кора. В основата на синдрома стои тиреоидната дисфункция, която най-често се съчетава със ЗД-1. При този синдром има автозомно-доминантен тип унаследяване с непълна пенетрантност.

Захарният диабет тип 1 често се асоциира с тиреоидни автоимунни заболявания като компонент на автоимунен полиендокринен синдром тип III-A (АПС тип III-A). Липсват достатъчно данни относно честотата на клинично манифестните полиендокринни синдроми като е известно, че честотата на субклиничните нарушения е многократно по-висока (табл. 2). Асоцирането на автоимунни тиреоидни заболявания със захарен диабет повишава съществено сърдечно-съдовия риск.

## Взаимно влияние на ЗД-1 и АТЗ в синдрома

Промяната в тиреоидната функция оказва влияние върху гликемичния контрол. Изявата на хипертиреоидизъм при пациенти със захарен диабет тип 1 е свързана с:

- повишени инсулинови нужди;
- повишена чернодробна глюконеогенеза;
- бърза гастро-интестинална глюкозна абсорбция;
- инсулинова резистентност;
- тенденция към чести кетоацидоза.

Изявата на хипотиреоидизъм при пациенти със захарен диабет тип 1 води до:

- забавено инсулиново разграждане и елиминиране;
- понижени екзогенни инсулинови нужди;
- тенденция към хипогликемии (по-често при съпътстващ хипокортицизъм);
- липидни нарушения – повишени триглицериди, повишен LDL-холестерол.

Оттук могат да се направят следните изводи: При пациенти със ЗД-1 и изразена дислипидемия е необходимо да се изключи субклинически хипотиреоидизъм. При пациенти със ЗД-1 и лош гликемичен контрол да се мисли за латентен хипертиреоидизъм.

Захарният диабет също повлиява тиреоидното заболяване, като създава някои диагностични проблеми. Например:

- Лошо контролираният ЗД клинично може да наподобява хипертиреоидна симптоматика (отслабване, повишен апетит, умора).
- Тежката диабетна нефропатия може да наподобява клиника на хипотиреоидизъм (отоци, повишение на телото, умора, бледост).
- Лошо контролираният ЗД повлиява нивата на тиреоидните хормони – може да се наблюдава нарушена екстратиреоидна конверсия на Т4 в Т3 (синдром на нисък Т3), нарушено белтъчно свързване (нисък Т4) или нисък ТСХ.

АТЗ има някои особености, когато протича като елемент на АПС:

- Изявява се по-често между 3 и 4 десетилетие от живота.
- По-често се ангажира женският пол (6–7:1).
- Неендокринното аутоимунно заболяване (вителиго, ало-

пеция) обикновено предшества АТЗ.

- По-често е тиреоидитът на Хашимото пред Базедовата болест.

- АТЗ с хипертиреоидизъм по-често предшества захарния диабет.

- АТЗ с хипотиреоидизъм по-често последва ЗД.

- АТЗ с хипертиреоидизъм по-често има хронично-рецидивиращ ход (40 % от пациентите с Базедова болест и ЗД не достигат дълготрайна ремисия с тиреостатици).

ЗД също има някои особености като елемент на АПС:

- Средната възраст на изява на диабета е над 40 години и е по-висока от характерната за ЗД-1 в общата популация.

- Има клинична характеристика на диабет тип LADA (latent onset autoimmune diabetes of adults) – често с кетоацидоза, липса на затлъстяване, (+) GAD65 Ab, (+) IA-2 Ab, необходимост от инсулиново лечение.

- Често се съчетава с други ендокринни и неендокринни аутоимунни заболявания.

### Диагноза, диференциална диагноза и лечение на АПС

Диагнозата се поставя с определяне на хормони и аутоантитела срещу таргетните ендокринни структури (табл. 3). В диференциално-диагностичен план основно трябва да се имат предвид полиендокринни дефицити с неаутоимунна генеза (ТВС, грануломатозни процеси, хромозомни аномалии) и хипоталамична (хипофизна) дисфункция.

Лечението по същество е хормонално-заместително, но има редица особености, продиктувани от едновременното ангажиране и взаимно влияние на болестните единици.

### Литература

1. Grozeva G, Atanasova I, Lozanov B. Autoimmune polyendocrine syndrome type III-A in patients with thyroid autoimmune diseases. *Endocrinology* 2001; VI, 2, 24–28.
2. M. Dittmar, G.Kahaly. Polyendocrine Autoimmune Syndromes: Immunogenetics and long-term follow-up. *Clin Endocrinol Metab* 2003; 88, 2983–2992.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.

Таргетен орган	Хормони	Аутоантитела
Панкреас	инсулин	GAD65, IA-2
Щитовидна жлеза	TSH, FT4, FT3	TPO, Tg
Надбъбрек	ACTH	21 $\alpha$ -хидроксисилаза
Гонади	FSH, LH	17 $\alpha$ -хидроксисилаза

Табл. 3. Диагноза на АПС

### Захарен диабет и риск в семействата

В семействата на пациенти със захарен диабет тип 1 има повишен риск (до 20%) за изява на аутоимунни заболявания. Най-често са АТЗ (15–20% от родствениците развиват АТЗ спрямо 4.5% в общата популация). Порядко се манифестират Адисонова болест, вителиго, миастения гравис, пернициозна анемия. Затова в семействата на пациенти със ЗД-1 е препоръчителен регулярен скрининг за тиреоидна дисфункция.

### Изводи

Пациентите със захарен диабет тип 1 са високо-рискови за изява на тиреоиден аутоимунитет и АПС тип-IIIА. При тях е препоръчително изследването на тиреоидната функция и тиреоидните аутоантитела (sTSH, anti-TPO) още при диагностицирането на диабета, както и динамичното им проследяване. Промяната в тиреоидната функция е свързана с промени в липидните показатели и повишен сърдечно-съдовия риск. Ранното диагностициране на тиреоидната дисфункция, както и правилното терапевтично поведение, са от съществена важност за коригиране на метаболитните нарушения и понижаване на сърдечно-съдовия риск при възрастни пациенти със захарен диабет тип 1.