

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

მარიამ ბალახაძე

ავტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე ბავშვებსა და  
მოზარდებში პანკრეასის ბეტა უჯრედების მიმართ  
ავტოანტისხეულების გამოვლენის სისშირე

დისერტაცია

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად მედიცინაში

სამეცნიერო ხელმძღვანელი - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

ელენე გიორგაძე

თბილისი 2017 წ.

## სარჩევი

პირობითი აღნიშვნები და შემოკლებები -----	4
შესავალი -----	5
კვლევის ამოცანები -----	5
ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება -----	7
პუბლიკაციები -----	10
დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა -----	11
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა -----	12
1.1. შაქრიანი დიაბეტი – დეფინიცია, ისტორია, კლასიფიკაცია -----	12
1.2. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1 -----	17
1.2.1. ეპიდემიოლოგია -----	18
1.2.2. ეტიოლოგია და პათოგენეზი -----	21
1.2.3. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის კლინიკური მანიფესტაცია -----	25
1.3. ინსულინის ბიოსინთეზი -----	26
1.3.1. ინსულინის სეკრეციისა და ბეტა უჯრედების მასის შეფასება ---	30
1.4. აუტოანტისხეულები კუნძულოვანი აპარატის მიმართ -----	32
1.4.1. ანტისხეულები თუთიის ტრანსპორტაზა 8-ის (ZnT8) მიმართ -----	32
1.4.2. ანტისხეულები გლუტამინმუავა დაკარბოქსილაზას (GAD) მიმართ	36
1.5. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის პროგნოზირება და პრევენცია -----	38
1.6. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-თან ასოცირებული აუტოიმუნური დაავადებები	41
1.7. ფარისებრი ჯირკვალი -----	43
1.7.1. ანატომია -----	43
1.7.2. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები და მათი ბიოსინთეზი -----	44
1.7.3. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების მეტაბოლიზმი -----	50

1.8. ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტი -----	52
1.8.1. ტერმინოლოგია და დეფინიცია -----	52
1.8.2. ისტორია -----	53
1.8.3. ეპიდემიოლოგია -----	55
1.8.4. ეტიოლოგია და პათოგენეზი -----	55
1.8.5. დიაგნოსტიკა -----	60
თავი 2. კვლევა -----	61
2.1. კვლევის მასალა და მეთოდები -----	61
2.2. გამოყენებული რეაქტივები -----	62
2.2.1. გლუტამინმუავა დეკარბოქსილაზას მიმართ ანტისხეულები -----	62
2.2.2. თუთიის ტრანსპორტაზას მიმართ ანტისხეულები -----	62
2.2.3. თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულები -----	63
2.2.4. თირეოგლობულინის მიმართ ანტისხეულები -----	63
2.2.5. თირეოტროპული ჰორმონი -----	63
2.2.6. თავისუფალი თიროქსინი -----	64
2.3. სტატისტიკური ანალიზი -----	64
2.4. კვლევის ეთიკური ასპექტები -----	64
2.5. მიღებული შედეგები -----	64
თავი 3 . მიღებული შედეგების განხილვა -----	75
დასკვნა -----	78
კვლევის მოკლე შინაარსი ინგლისურად -----	80
ბიბლიოგრაფია -----	84

## პირობითი აღნიშვნები და შემოკლებები

შდტ1 – შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1

შდტ2 – შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2

HLA – ადამიანის ლეიკოციტარული ანტიგენები

CTLA-4 – ციტოტოქსიური T ლიმფოციტ ასოცირებული ფაქტორი 4

GAD – გლუტამინმჟავა დეკარბოქსილაზა

IA2 – ინსულინომაასოცირებული ანტიგენი 2

ZnT8 – თუთიის ტრანსპორტაზა 8

დკ – დიაბეტური კეტოაციდოზი

MODY – მოზრდილთა ტიპის დიაბეტი ახალგაზრდებში

LADA – მოზრდილთა ლატენტური აუტოიმუნური დიაბეტი

HbA1c – გლიკოზირებული ჰემოგლობინი

აპს – აუტოიმუნური პოლიგლანდულური სინდრომი

TSH – თირეოტროპული ჰორმონი

T4 – თიროქსინი

T3 – ტრიოდთირონინი

TPO – თირეოპეროქსიდაზა

TG – თირეოგლობულინი

OR – შანსების თანაფარდობა

CI – სარწმუნოების ინტერვალი

P – სარწმუნოების მაჩვენებელი

## შესავალი

### კვლევის ამოცანები

ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი ანუ ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის ჩიყვისა და/ან პირველადი ჰიპოთირეოზის ყველაზე ხშირი მიზეზია სასკოლო ასაკის ბავშვებში მსოფლიოს არაიოდდეფიციტურ რეგიონებში. ასევე ხშირია აუტოიმუნური თირეოიდიტის შემთხვევები იმ იოდდეფიციტურ რეგიონებში, სადაც აქტიურად ხდება საკვები პროდუქტების იოდით ფორტიფიკაცია. დაავადებისადმი განწყობა გენეტიკურად არის განპირობებული და ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიის ოჯახური ხასიათი ვლინდება პაციენტთა 30-40 %-ში (1,2). დაავადება ხასიათდება ფარისებრი ჯირკვლის პარენქიმის ლიმფოციტური ინფილტრაციითა და დესტრუქციით და სისხლში ანტითირეოიდული აუტოანტისხეულების მომატებული კონცენტრაციით. პირველადი ჰიპოთირეოზის არსებობისას პაციენტის სისხლში თირეოპეროქსიდაზას ან/და თირეოგლობულინის მიმართ ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაციის აღმოჩენა საკმარისია, რომ ჰიპოთირეოზის გამომწვევ მიზეზად ჩაითვალოს ქრ. აუტოიმუნური თირეოიდიტი (3). სასკოლო ასაკის ბავშვებში ქრ. აუტოიმუნური თირეოიდიტის (დიაგნოზი დადასტურებულია დამახასიათებელი ულტრასონოგრაფიული სურათით და თირეოპეროქსიდაზას ან/და თირეოგლობულინის მიმართ ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაციით) პრევალენტობა (გავრცელება) დაახლოებით 2.5 %-ია (4).

აუტოიმუნური თირეოიდიტის გამომწვევი მიზეზი არის გარემო და გენეტიკური ფაქტორების ერთობლიობა. გენეტიკური ფაქტორები უკავშირდება ადამიანის ლეიკოციტარული ანტიგენების (HLA) კომპლექსს. ასევე აღწერილია კავშირი ციტოტოქსიური T ლიმფოციტ ასოცირებულ ფაქტორ 4-თან (CTLA-4) ან მასთან კავშირში მყოფ გენებთან (5,6).

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1 (შდტ1) აუტოიმუნური თირეოიდიტის მსგავსად ორგანო-სპეციფიური აუტოიმუნური დაავადებაა. მისი გამომწვევი მიზეზი გარემო და გენეტიკური ფაქტორების კომპლექსური ურთიერთქმედებაა. კვლევებით

დასტურდება, რომ ადამიანის ლეიკოციტარული ანტიგენების (HLA) კომპლექსისა და ციტოტოქსიური T ლიმფოციტ ასოცირებული ფაქტორი 4-ის (CTLA-4) პოლიმორფიზმი ქრ. აუტოიმუნური თირეოიდიტის და სხვა აუტოიმუნური დაავადებების მსგავსად ასოცირდება შდტ1-თან (4,7).

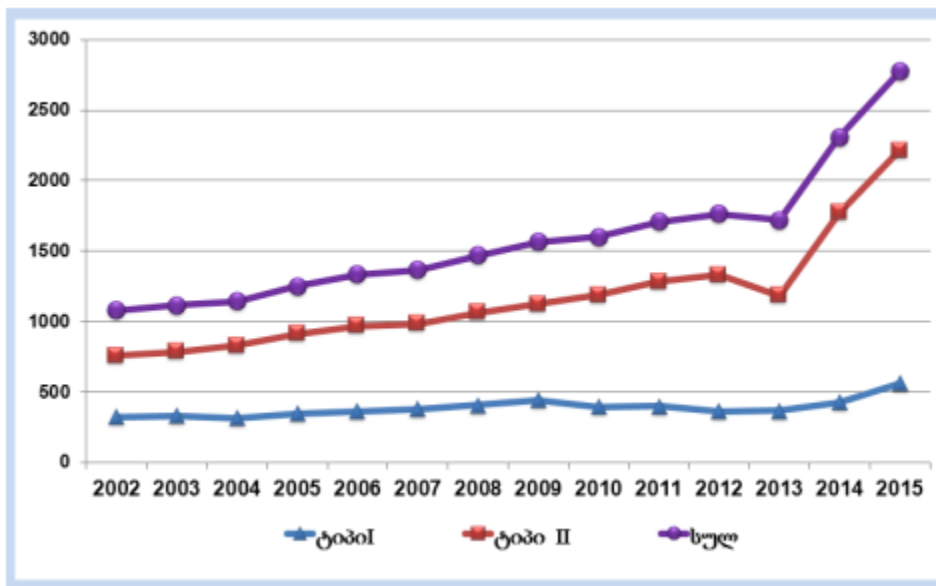
პაციენტების უმრავლესობას ახლადგამოვლენილი შდტ1-ით მომატებული აქვთ ლანგერჰანსის კუნძულოვანი აპარატის ბეტა უჯრედების მიმართ აუტოანტისხეულების კონცენტრაცია. ანტიგენებად ამ ანტისხეულებისთვის გვევლინება ინსულინი, გლუტამინმჟავა დეკარბოქსილაზა (GAD), ინსულინომაასოცირებული აუტოანტიგენი 2 (IA2) და თუთიის ტრანსპორტაზა 8 (ZnT8). აუტოანტისხეულების კონცენტრაციამ სისხლში შესაძლოა მოიმატოს 6 თვის ასაკიდან და მათი მომატებული კონცენტრაციის აღმოჩენა სისხლში შესაძლოა დაავადების მანიფესტაციამდე რამდენიმე წლით ადრეც კი (8,9). ამ ანტისხეულებს აქვთ როგორც სადიაგნოსტიკო ისე პროგნოზული მნიშვნელობა შდტ1-ის განვითარებისთვის.

დამტკიცებულია, რომ ტიპი 1 შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებს აქვთ ქრ. აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარების მაღალი რისკი. რიგმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ ფარისებრი ჯირკვლის მიმართი აუტოაგრესია შდტ1-ის მქონე პირებში აღწევს 20-30 %-ს (10,11). თუმცა ამავე დროს ცოტაა ცნობილი იმის შესახებ, თუ როგორია პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის მიმართ აუტოაგრესიის სტატუსი აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში.

ჩვენი კვლევის მიზანია, შევისწავლოთ აქვთ თუ არა ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე სასკოლო ასაკის ბავშვებს მომატებული აუტოაგრესია პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის ბეტა უჯრედების მიმართ. ამისათვის ჩვენ შევისწავლეთ ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე ბავშვებში ანტისხეულების კონცენტრაცია ZnT8-ის და GAD-ის მიმართ. ZnT8-ის მიმართ აუტოანტისხეულები შედარებით ახალი აღმოჩენილია და ამჟამად უკვე გამოიყენება შაქრიანი დიაბეტის სადიაგნოსტიკოდ და პროგნოზისათვის (12), ხოლო GAD-ის მიმართ ანტისხეულები ფართოდ გამოიყენება შაქრიანი დიაბეტის დიფერენციალურ დიაგნოსტიკაში და განვითარების რისკის შესაფასებლად.

## ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

ბოლო რამდენიმე ათწლეულის განმავლობაში შდტ1-ის ინციდენტობა (სისშირე) პროგრესულად იზრდება (13). თუ ინციდენტობა ამ მიმართულებით გააგრძელებს ზრდას, არსებობს გლობალური სისშირის გაორმაგების რისკი (7). შდტ1-ის პრევალენტობის ზრდა აღინიშნება საქართველოშიც (იხ.დიაგრამა 1).



დიაგრამა 1. შაქრიანი დიაბეტის პრევალენტობის მაჩვენებელი საქართველოში. (წყარო: დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი)

ახლად დიაგნოზირებული შდტ1 განვითარებულ ქვეყნებშიც კი 15-70 % შემთხვევებში ვლინდება დიაბეტური კეტოაციდოზით. დიაბეტური კეტოაციდოზის სისშირე დიაბეტის დიაგნოზირებისას ფართოდ ვარირებს გეოგრაფიული არეების მიხედვით და უკუპროპორციულად კორელირებს შდტ1-ის რეგიონულ ინციდენტობასთან. სისშირე მერყეობს 15%-დან 70 %-მდე ევროპაში, ავსტრალიასა და ჩრდილოეთ ამერიკაში (14-21). დიაბეტური კეტოაციდოზი უფრო ხშირია პატარა ასაკის ბავშვებში (<5 წელზე) და იმ ბავშვებში, რომელთა

ოჯახებს არ აქვთ ხელმისაწვდომობა სამედიცინო სერვისებზე სოციო-ეკონომიკური მიზეზების გამო (22-24).

ღიაბეტური კეტოაციდოზის (დკ) შემთხვევათა 0.5-1 %-ში შესაძლოა განვითარდეს თავის ტვინის შეშუპება, რომელიც სიკვდილობის ყველაზე ხშირი მიზეზია დკ-ს დროს (25-28). დკ-ით გამოწვეული სიკვდილობის მცირე ნაწილი მოდის ისეთ მიზეზებზე, როგორცაა სეფსისი, ინფექციები (მუკორომიკოზის ჩათვლით), ასპირაციული პნევმონია, ფილტვის შეშუპება, მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომი, პნევმომედიასტინუმი, ჰიპო- ან ჰიპერკალემია, არითმია, ცენტრალური ნერვული სისტემის ჰემატომა ან თრომბოზი და რაბდომიოლიზი. დკ-ით გამოწვეული სიკვდილობის მაჩვენებელი სხვადასხვა პოპულაციებში ჩატარებულ კვლევებში მუდმივია და მერყეობს 0.15-დან 0.3%-მდე. ტვინის შეშუპების განვითარების შემთხვევაში სიკვდილობა 20-25 %-ია, ხოლო ავადობა, მათ შორის ჰიპოპიტუიტარიზმი ვითარდება გადარჩენილთა 10-25 %-ში. იმ რეგიონებში, სადაც სამედიცინო სერვისი ნაკლებად არის განვითარებული დკ-ით გამოწვეული სიკვდილის რისკი მეტია და ბავშვი შესაძლოა დაიღუპოს მკურნალობის დაწყებამდეც კი. საერთო ჯამში ტვინის შეშუპებაზე მოდის დკ-ით გამოწვეული სიკვდილობის 60-90% (29). ამ თვალსაზრისით შდტ1 –ის ადრეული გამოვლენა, მთელს პოპულაციაში თუ არა, თუნდაც აუტომუნური თირეოიდიტის მქონე ბავშვებში, მეტად მნიშვნელოვანია.

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევა არის პილოტური. მისი მიზანი იყო შეგვესწავლა პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის მიმართ ანტისხეულების კონცენტრაცია აუტომუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტების საკვლევ ჯგუფში და შეგვედარებინა საკონტროლო ჯგუფთან. მიღებული შედეგები საფუძველს გვაძლევს რეკომენდაცია გავუწიოთ დაიგემოს უფრო ხანგრძლივი, პროსპექტული კვლევა პაციენტების დიდ კოჰორტაზე. გაფართოებული კვლევა საშუალებას მოგვცემს: 1) შევისწავლოთ აქვთ თუ არა ქრონიკული აუტომუნური თირეოიდიტის მქონე ქართული პოპულაციის სასკოლო ასაკის ბავშვებს მომატებული აუტოაგრესია პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის ბეტა



უჯრედების მიმართ; 2) ადრეულად გამოვავლინოთ შდტ1-ის განვითარების რისკი აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში.

მიუხედავად იმისა, რომ შდტ1-ის განვითარების პრევენცია ჯერ-ჯერობით შეუძლებელია (30), ძალიან მნიშვნელოვანია სხვადასხვა რისკ-ჯგუფების გამოვლენა, რადგან სხვადასხვა კვლევებმა აჩვენა, რომ კუნძულოვანი აპარატის მიმართ ანტისხეულებზე სკრინინგატარებულ ინდივიდებში მნიშვნელოვნად შემცირებულია დკ-ის და მასთან დაკავშირებული ავადობისა და სიკვდილობის სიხშირე (31). ამავე დროს შდტ1-ის დროს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ინსულინოთერაპიის დაწყების ვადას, ვინაიდან რაც უფრო ადრე და სწორად ტარდება ინსულინოთერაპია, მით უფრო უკეთესია ე.წ. "მეტაბოლური მესხიერება", რომელსაც გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს დიაბეტური ანგიოპათიის პრევენციაში (32).

## პუბლიკაციები:

Pitskhelauri N, Lobzhanidze G, Balakhadze M, Chochua T, Japaridze T, Chikhladze N, Lobjanidze T. PhD education and research at Tbilisi State University (TSU) Faculty of Medicine in the dimension of International collaboration. International Journal of Scientific Reseach. Vol 4, No 7 (2015)

[https://www.worldwidejournals.com/international-journal-of-scientific-research-\(IJSR\)/articles.php?val=NTk2OA==&b1=641&k=161](https://www.worldwidejournals.com/international-journal-of-scientific-research-(IJSR)/articles.php?val=NTk2OA==&b1=641&k=161)

Balakhadze M, Giorgadze E, Lomidze M. The Frequency of Langerhans Islets  $\beta$ -Cells Autoantibodies (Anti-GAD) in Georgian Children and Adolescents with Chronic Autoimmune Thyroiditis. International Journal of Endocrinology Volume 2016 (2016), Article ID 6597091, 4 pages.

<http://dx.doi.org/10.1155/2016/6597091>

Balakhadze M, Giorgadze E, Lomidze M. Zinc Transporter 8 (ZnT8) and its Role in the Diagnosis of Type 1 Diabetes Mellitus. Translational and Clinical Medicine – Georgian Medical Journal. Vol 1, No 2 (2016)

<http://tcm.tsu.ge/index.php/TCM-GMJ/article/view/49/31>

Balakhadze M, Giorgadze E, Lomidze M. Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibodies and Diabetes Mellitus. Translational and Clinical Medicine – Georgian Medical Journal.

## დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა

1. დისერტაცია წარმოდგენილია ქართულ ენაზე, 100 გვერდზე; შედგება 3 თავისაგან; შეიცავს დასკვნებს და პრაქტიკული რეკომენდაციებს.

2. დისერტაცია შეიცავს გამოყენებული ლიტერატურის სიას (204 ლიტერატურული წყარო), 5 ცხრილს, 7 დიაგრამას, 8 ნახატს.

## თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

### 1.1. შაქრიანი დიაბეტი – დეფინიცია, ისტორია და კლასიფიკაცია.

შაქრიანი დიაბეტი (ლათ. diabetes mellitus) არის დაავადება, რომელიც ხასიათდება ჰიპერგლიკემიის არსებობით უზმოდ ან/და პოსტპრანდიულად და ამ მდგომარეობასთან ასოცირებული ცილოვანი და ცხიმოვანი ცვლის დარღვევებით (33). შაქრიანი დიაბეტი მულტიფაქტორული მეტაბოლური დარღვევაა, რომელსაც იწვევს გენეტიკური და გარემო ფაქტორების კომპლექსური ზემოქმედება. დაავადება ვლინდება მაშინ, როცა ინსულინის სეკრეცია ინსულინისადმი მგრძობელობასთან მიმართებაში არ არის საკმარისი იმისათვის, რომ უზრუნველყოს ნახშირწყლების ნორმალური მეტაბოლიზმი. აქედან გამომდინარე შაქრიანი დიაბეტი შესაძლოა იყოს ინსულინის აბსოლუტური დეფიციტის, აბსოლუტური ინსულინრეზისტენტობის ან ინსულინის სეკრეციასა და ინსულინის მიმართ მგრძობელობის საშუალო ხარისხის დეფექტის კომბინაციის შედეგი (34). შაქრიანი დიაბეტი არის თირკმლის უკმარისობის საბოლოო სტადიის, ქვედა კიდურების არატრავმული ამპუტაციის, მოზრდილთა ამავროზისა და კარდიოვასკულური გართულებების განვითარებისა უხშირესი მიზეზი.

დიაბეტი, როგორც დაავადება აღწერილია ჯერ კიდევ ანტიკურ ხანაში. დაავადების პირველი აღწერილობა გვხვდება ეგვიპტური პაპირუსებში. ტერმინი დიაბეტი (ბერძ. სითხის გადინება) შემოიტანა ბერძენმა ექიმმა არეთეუსმა ახ.წ. 150 წელს, რომელმაც დიაბეტი აღწერა, როგორც “სხეულისა და კიდურების დნობა შარდში”. ახ.წ. 164 წელს ბერძენმა ექიმმა გალენმა დიაბეტი შეცდომით მიაკუთვნა თირკმლის დაავადებას. უძველეს ინდურ ხელნაწერებში აღწერილია, რომ დიაბეტიანი ადამიანების შარდს აქვს ტკბილი გემო, იგივე შენიშნეს ავიცენამ (980-1037) და მორგანმა (1635-1683). ამ ფენომენის მიზეზად მიიჩნეოდა, რომ დიაბეტიანი ადამიანების თირკმელი შეუცვლელად ატარებდა წყალსა და საკვებ ნივთიერებებს შარდში. 1000 –იან წლებში დიაბეტის დიაგნოზი ისმებოდა ე.წ. “წყლის მსინჯავები”-ს მიერ, რომლებიც დიაბეტზე ეჭვის შემთხვევაში სინჯავდნენ ადამიანების შარდს. შარდის ტკბილმა გემომ განაპირობა ისიც, რომ

სიტყვა დიაბეტს დაემატა სიტყვა “თაფლი”, რაც ლათინურად გამოითქმის, როგორც “mellitus”. 1774 წელს მეთუ დობსონმა დაამტკიცა, რომ შარდისა და სისხლის ტკბილ გემოს დიაბეტიან პაციენტებში განაპირობებდა გლუკოზის მაღალი შემცველობა, და მანვე გამოთქვა აზრი, რომ დიაბეტი არ იყო, როგორც ადრე ითვლებოდა, მხოლოდ თირკმლის პათოლოგია (35). 1866 წელს ბრიტანელმა ექიმმა ჯორჯ ჰარლიმ პირველად განასხვავა დიაბეტის სხვადასხვა ტიპები, ერთ შემთხვევაში – პაციენტს ემატება წონა და ძალა დიეტის დაცვისას, ე.წ. “შაქრის ჭარბად წარმოქმნით გამოწვეული დიაბეტი” და მეორე შემთხვევაში, იგივე დიეტის ფონზე პაციენტი კარგავს წონასა და ენერგიას, ე.წ. “შაქრის დეფექტური შეთვისებით გამოწვეული დიაბეტი (მალნუტრიციული) დიაბეტი”. ხოლო 1880 წელს ფრანგმა ექიმმა ეტიენ ლანსერომ განასხვავა ერთმანეთისგან “მსუქანი” და “გამხდარი” დიაბეტი: “Le diabete maigre et le diabete gras” (36).

პანკრეასის კუნძულები პირველად აღწერა პოლ ლანგერჰანსმა თავის საღისერტაციო ნაშრომში 1869 წელს, მაგრამ მან ვერ ახსნა თუ რა იყო მათი ფუნქცია. პანკრეასის როლი ნახშირწყლების მეტაბოლიზმში გამოვლინდა 1890 წელს იოზეფ მერინგის და ოსკარ მინკოვსკის ექსპერიმენტების შედეგად. მათ მოაშორეს პანკრეასი ძაღლს, რის შედეგადაც ცხოველს გამოუვლინდა მძიმე დიაბეტის ყველა სიმპტომი: ჰიპერგლიკემია, გლუკოზურია და ძაღლი მოკვდა 2-3 კვირაში კეტოაციდოზით გამოწვეული კომით. ეს აღმოჩენა იყო პირველი ექსპერიმენტული დასტური იმისა, რომ შესაძლოა დიაბეტის განვითარებას პანკრეასის დაზიანება ედოს საფუძვლად. 1900 წელს პათოლოგანატომმა ევგენი ლინდსი ოპიმ აღწერა პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის ჰიალინური დაზიანება დიაბეტიან პაციენტებში. ამ აღმოჩენამ კიდევ უფრო გაამყარა აზრი, რომ სწორედ ლანგერჰანსის კუნძულები იყო პანკრეასის შინაგანი სეკრეციის აპარატი, რომელიც პასუხს აგებდა ნახშირწყლების მეტაბოლიზმზე.

1921 წელს ექიმ ბანტინგისა და მისი თანაშემწე მედიკოს სტუდენტის ბესტის მიერ აღმოჩენილ იქნა ინსულინი და დაწყებულ იქნა ინსულინით მკურნალობა დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში (37).

ამ დროისათვის ექიმები დიაბეტის კლასიფიკაციითვის იყენებდნენ დაავადების კლინიკური მიმდინარეობის მახასიათებლებს, როგორცაა გამოვლენის ასაკი, წონა და ინსულინით მკურნალობის აუცილებლობა. პირველი ტესტი, რომელიც გამოიყენებოდა დიაბეტის ორი ფორმის განსხვავებისთვის, იყო ორგანიზმის პასუხი ინსულინთერაპიაზე. ავსტრიელმა მკვლევარებმა ფალტამ და ბოლერმა გამოავლინეს დიაბეტის ინსულინმგრძობიარე და ინსულრეზისტენტული ფორმები (38). ინსულინმგრძობიარე პაციენტებში ინსულინის რამდენიმე ერთეულის ინექციაც კი იწვევდა გლუკოზურიის შემცირებას და რიგ შემთხვევებში ჰიპოგლიკემიის განვითარებას, ხოლო ინსულინით თერაპიის შეწყვეტა აღადგენდა გლუკოზურიას და კეტოზს. დაავადების მიმდინარეობის ეს მახასიათებლები არ გვხვდებოდა ინსულრეზისტენტურ პაციენტებში. მკაფიო განსხვავება დიაბეტის ინსულრეზისტენტურ და ინსულინმგრძობიარე ფორმებს შორის დაადგინა ბრიტანელმა მეცნიერმა ჰაროლდ ჰიმსვორთმა 1936 წელს. მან შეიმუშავა ტესტი, რომლის დროსაც პაციენტს აძლევდნენ გლუკოზას პერორალურად, ამავე დროს პარარელურად ი/ვ შეყავდათ ინსულინი. აღმოჩნდა, რომ გამხდარ ახალგაზრდა პაციენტებს ჰქონდათ არადიაბეტიანი ადამიანების შესაბამისი მგრძობელობა ინსულინის მიმართ. სისხლში გლუკოზის დონის კვლევა ამ ტესტის დროს მეცნიერი მიიყვანა დასკვნამდე, რომ ინსულინის მიმართ რეზისტენტობა განპირობებული იყო ჩონჩხის კუნთების დონეზე არსებული მექანიზმებით. ამ მარტივი კლინიკური ექსპერიმენტიდან გამომდინარე, ჰიმსვორთმა დაასკვნა, რომ ინსულინმგრძობიარე დიაბეტიან პაციენტებში დაავადების განვითარებას იწვევს ინსულინის დეფიციტი, ხოლო ინსულრეზისტენტულ პაციენტებში - არა ინსულინის დეფიციტი, არამედ სხვა უცნობი ფაქტორის დეფიციტი, რაც იწვევს ინსულინის მიმართ ორგანიზმის ქსოვილების მგრძობელობის შემცირებას (39). ტერმინი ტიპი 1 და ტიპი 2 დიაბეტი პირველად შემოიტანა ლისტერმა 1951 წელს, რომელიც აღნიშნავდა, რომ “არსებობს დიაბეტიანი პაციენტების ორი ფართო ჯგუფი – ერთი: ახალგაზრდა, გამხდარი, არტერიოსკლეროზის გარეშე პაციენტები, ნორმალური არტერიული წნევით და დაავადების მწვავე დასაწყისით და მეორე ჯგუფი: შედარებით ხანშიშესული, მსუქანი, არტერიოსკლეროზის მქონე პაციენტები

ჰიპერტენზიით და დაავადების ინციდენტური გამოვლენით. ამ ორ ჯგუფს ჩვენ შესაბამისად პირობითად ვუწოდებთ ტიპი 1 და ტიპი 2 –ს” (40). ეს ტერმინები მას შემდეგ დიდი ხნის განმავლობაში დავიწყებას მიეცა და ისინი თავიდან დაამკვიდრა ლისტერის თანამშრომელმა ქუდვორსმა 1976 წელს (41).

კონცეფცია იმის შესახებ, რომ შდტ1 აუტოიმუნური გენეზისაა სწრაფად განვითარდა 1974-1976 წლებში (36).

დიაბეტის დიაგნოსტიკისა და კლასიფიკაციისთვის პირველი გზამკვლევი გამოქვეყნდა ჯანმოს მიერ 1965 წელს და მთლიანად ეფუძნებოდა დიაბეტის გამოვლენის ასაკს. 1976 წელს ტერმინები ტიპი 1 და ტიპი 2 დიაბეტი თავიდან იქნა შემოდებული. შაქრიანი დიაბეტის თანამედროვე ეტიოლოგიური კლასიფიკაცია ის. ცხრილ № 1-ში. სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები ეყრდნობა შემდეგ მონაცემებს: 1) დიაბეტის სიმპტომები (პოლიურია, პოლიდიფსია და აუხსნელი წონის კლება) და რანდომულად განსაზღვრული პლაზმური გლუკოზის კონცენტრაციის მატება 11.1 მმოლ/ლ-ზე (200 მგ/დლ) მეტად ან 2) უზმოდ გლუკოზის კონცენტრაციის მატება 7 მმოლ/ლ-ზე (126 მგ/დლ) მეტად ორ სხვადასხვა დღეს აღებულ სისხლის პლაზმაში ან 3) გლუკოზატოლერანტობის 2 სთ-იანი ტესტის შედეგად მიღებული გლიკემიის მონაცემის მატება 11.1 მმოლ/ლ-ზე (200 მგ/დლ) მეტად.

შაქრიანი დიაბეტის ეტიოლოგიური კლასიფიკაცია
I. ტიპი 1 დიაბეტი (ბეტა უჯრედების დესტრუქციით გამოწვეული ინსულინის სრული დეფიციტი). A. აუტოიმუნური B. იდიოპათიური
II. ტიპი 2 დიაბეტი (ინსულინრეზისტენტობის და ინსულინის დეფიციტის სხვადასხვა კომბინაცია). A. ტიპიური

B. ატიპიური

III.  $\beta$ -უჯრედების ფუნქციის გენეტიკური დეფექტი.

A. MODY სინდრომები

B. მიტოქონდრიული დნმ მუტაციები

C. ვოლფრამის სინდრომი

D. თიამინ მგრძნობიარე

IV. წამლებით ან ქიმიური საშუალებებით გამოწვეული

A. ციკლოსპორინი

B. გლუკოკორტიკოიდები

C. L-ასპარაგინაზა

D.  $\beta$ -ადრენობლოკატორები

E. ვაკორი (როდენტიციდი)

F. ფენიტონი (დილანტინი)

G. ალფა-ინტერფერონი

H. დიაზოქსიდი

I. ნიკოტინმუავა

J. სხვა

V. ეგზოკრინული პანკრეასის დაავადებები.

A. ცისტურ ფიბროზთან დაკავშირებული დიაბეტი

B. ტრავმა - პანკრეატექტომია

C. პანკრეატიტი – მაიონიზირებელი რადიაცია

D. სხვა

VI. ინფექციები

A. თანდაყოლილი  $\text{VIT}$ ურა



B. ციტომეგალოვირუსი

C. ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომი

VII. ტიპი 2 დიაბეტის სხვადასხვა ვარიანტები

A. ინსულინის მოქმედების გენეტიკური დეფექტები

B. ინსულინის მოქმედების შეძენილი დეფექტები

C. ანტისხეულები ინსულინის რეცეპტორების მიმართ

VIII. გენეტიკური სინდრომები დიაბეტით და ინსულინ რეზისტენტობა/ინსულინის დეფიციტით

A. პრადერ-ვილის სინდრომი

B. დაუნის სინდრომი

C. ტერნერის სინდრომი

D. კლაინფელტერის სინდრომი

E. სხვა

IX. გესტაციური დიაბეტი

X. ნეონატალური დიაბეტი

A. გარდამავალი

B. მუდმივი

ცხრილი 1 (33, 42): შაქრიანი დიაბეტის ეტიოლოგიური კლასიფიკაცია

## 1.2. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1

შდტ1 ხასიათდება ძლიერი ინსულინპენიით. პაციენტს სჭირდება ეგზოგენურად შეყვანილი ინსულინი, რათა თავიდან აიცილოს კეტოზი და შეინარჩუნოს სიცოცხლე. ამ დაავადების ბუნებრივი მიმდინარეობა გულისხმობს, რომ დაავადების გამოვლენამდე და გამოვლენიდან მცირე დროის განმავლობაში

პაციენტს აქვს პრეკეტოზური არაინსულინდამოკიდებული ფაზა. დაავადება ძირითადად ვლინდება ბავშვებში, თუმცა შესაძლოა განვითარდეს ნებისმიერ ასაკში (34).

შდტ1-ის ძირითადი მახასიათებელია:

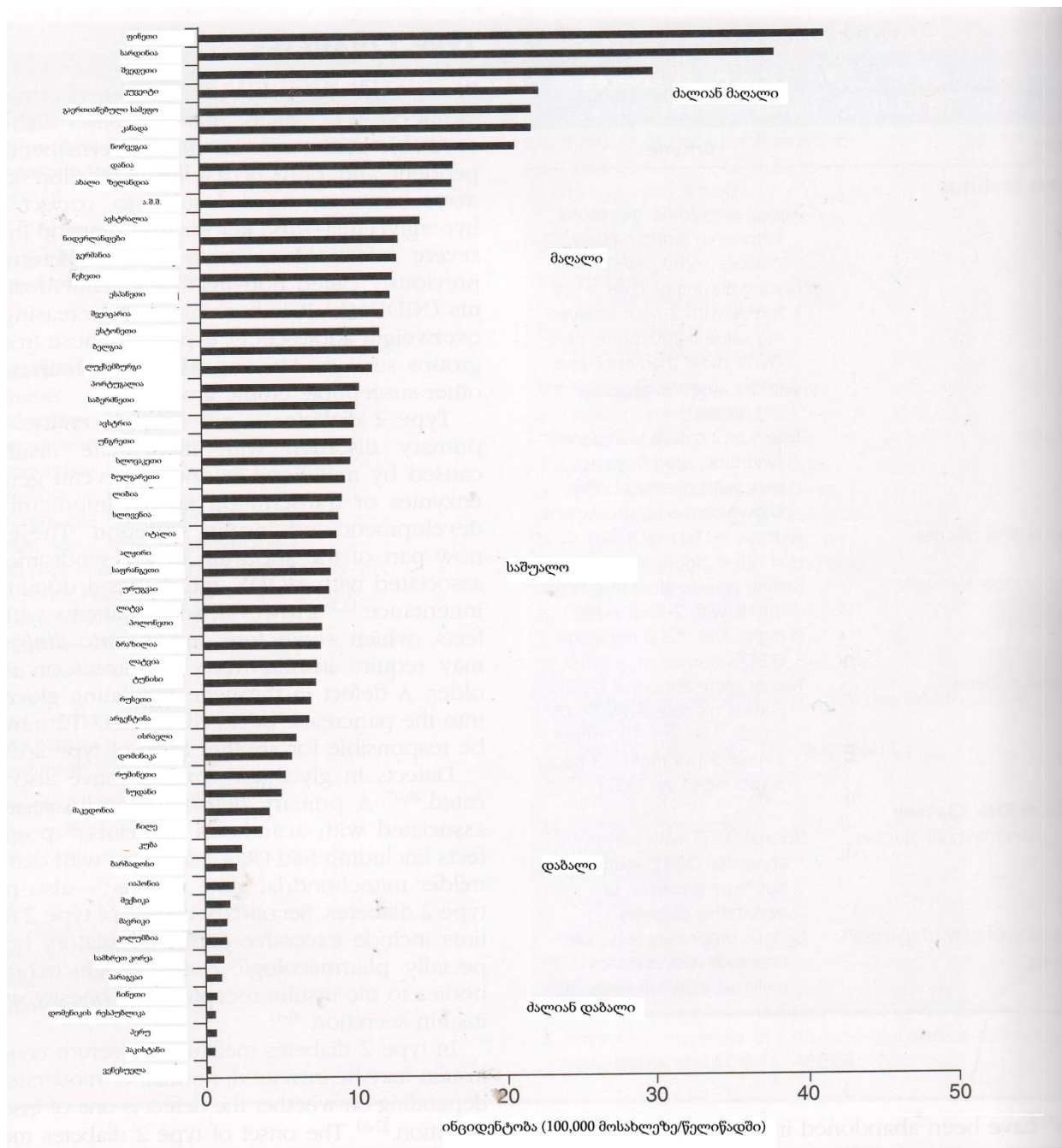
- ასოცირება ჰისტოშეთავსებადობის კომპლექსის ლოკუსის ანტიგენტან (HLAs) და სხვა გენეტიკურ მარკერებთან;
- კუნძულოვანი უჯრედების ციტოპლაზმური და უჯრედის ზედაპირის კომპონენტების მიმართ მოცირკულირე ანტისხეულების არსებობა;
- ეგზოგენური ინსულინით მკურნალობის დაწყებამდე ინსულინის მიმართ ანტისხეულების არსებობა;
- გლუტამინმუავა დეკარბოქსილაზას (GAD - ეს ფერმენტი გლუტამინმუავას გარდაქმნის გამა-ამინობუტირის მუავად, რომელიც დიდი რაოდენობით გვხვდება პანკრეასის კუნძულების ინერვაციაში) მიმართ ანტისხეულების არსებობა;
- ინსულინომაასოცირებული პროტეინის IA-2 (კუნძულოვან აპარატთან ასოცირებული ფოსფატაზა) მიმართ ანტისხეულების არსებობა;
- თუთიის ტრანსპორტაზა 8-ს მიმართ ანტისხეულების არსებობა;
- კუნძულოვანი აპარატის ლიმფოციტური ინფილტრაცია დაავადების ადრეულ სტადიაზე.

### 1.2.1 ეპიდემიოლოგია

შდტ1-ის პრევალენტობა მჭიდრო კორელაციაშია ასაკთან. არსებული მონაცემებით შდტ1-ის პრევალენტობა მერყეობს 0.29 შემთხვევა 1000 მოსახლეზე 5 წლის ასაკში-დან – 3.22 შემთხვევა 1000 მოსახლეზე 19 წლის ასაკში-მდე ფარგლებში (43). ხოლო ინციდენტობა რასობრივი და ეთნიკური ფონის გათვალისწინებით მერყეობს 50 ახალი შემთხვევიდან წელიწადში 100,000 მოსახლეზე ფინეთსა და სარდინიაში, 1 ახალ შემთხვევამდე 100,000 მოსახლეზე ჩინეთსა და სამხრეთ ამერიკის ზოგიერთ ნაწილში (44-46) (იხ. დიაგრამა 2)

მსოფლიოს მაშტაბით შესწავლილ ყველა რეგიონში შეინიშნება ტიპი 1 დიაბეტის სიხშირის ყოველწლიური მატება 2,8%-დან 4.0%-მდე (47).

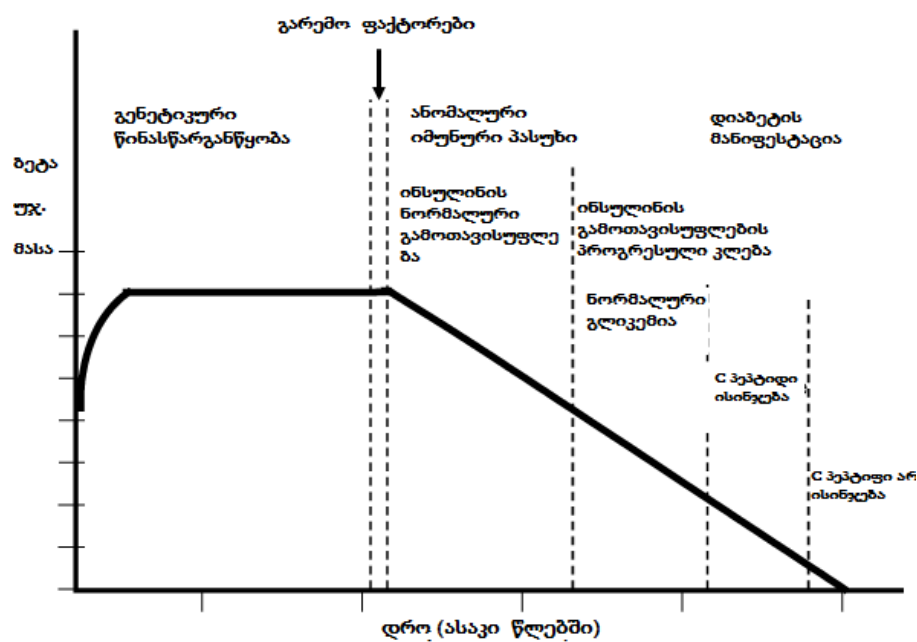
შდტ1 ერთნაირი სიხშირით ვლინდება მდედრობით და მამრობით სქესში. არ არის დადგენილი რაიმე კორელაცია სოციოეკონომიკურ სტატუსთან. გამოვლენის პიკი გვხვდება ორ ასაკობრივ ჯგუფში: 5-დან – 7 წლამდე ასაკში და პუბერტატის პერიოდში. პირველი პიკი ემთხვევა ინფექციური აგენტების ზემოქმედების გახშირებას სასკოლო ასაკის ბავშვებში. მეორე პიკი კი ემთხვევა ზრდის პუბერტატულ ნახტომს, როდესაც ორგანიზმში დიდი რაოდენობით ზრდის ჰორმონი და სასქესო ჰორმონები გამომუშავდება, რომელთაც, როგორც ცნობილია, აქვთ კონტრაინსულინური მოქმედება. გარკვეული როლი აკისრია პუბერტატთან ასოცირებული ემოციურ სტრესსაც (33).



დიაგრამა 2: ასაკის მიხედვით სტანდარტიზებული ინციდენტობა (100,000 მოსახლეზე/წელიწადში) 14 წლამდე ასაკის ბავშვებში (Diamond Project Group (2006). Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. Diabetic Medicine 23:857-866)

## 1.2.2. ეტიოლოგია და პათოგენეზი

შდტ1-ის კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურებებს განაპირობებს ინსულინის სეკრეციის მკვეთრად გამოხატული დეფიციტი. შდტ1 კლინიკურად მანიფესტირდება, როცა ინსულინის სეკრეციის რეზერვი ქვეითდება 15-20 %-მდე (48) (იხ. დიაგრამა 3). იშვიათ შემთხვევებში დაავადების გამოვლენის მომენტისთვის სისხლში ბაზალური ინსულინის კონცენტრაცია შესაძლოა ნორმალური იყოს, მაგრამ სხვადასხვა პოტენციურ სეკრეტაგოგებზე ინსულინის საპასუხო სეკრეცია მკვეთრად შემცირებულია და როგორც წესი რამდენიმე თვეში ან წელიწადში სრულებით ქრება. დიაბეტის განვითარების მაღალი რისკის მქონე პირებს, მაგალითად დაავადებული პაციენტების ჯანმრთელ იდენტურ ტყუპისძალებს, აღენიშნებოდათ ინსულინის სეკრეციის პროგრესული კლება თვეების ან წლების განმავლობაში, დაავადების პრეკლინიკურ სტადიაზე.



დიაგრამა 3: ტიპი 1 შაქრიანი დიაბეტის განვითარების ჰიპოთეზური მოდელი. (მოდელიზირებული Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. n Engl J Med 1986; 314: 360-368 (43)-დან)

პანკრეასის ბეტა უჯრედების ფუნქციის უკმარისობის განვითარებას იწვევს პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის აუტოიმუნური დესტრუქცია გენეტიკური წინასწარგანწყობის მქონე პირებში.

ცნობილია, რომ შდტ1 ისევე, როგორც სხვა აუტოიმუნური დაავადებები, როგორცაა ადისონის დაავადება ან ქრონიკული აუტოიმუნური თიროიდიტი, ასოცირებულია ჰისტოშეთავსებადობის (HLA) ლოკუსის ზოგიერთი ანტიგენის, კერძოდ DR3 და DR4 ანტიგენების გაზრდილ სისშირესთან. მე-6 ქრომოსომაზე განლაგებული HLA სისტემა არის ძირითადი ქსოვილოვანი შეთავსების სისტემა. იგი შედგება გენების კლასტერისგან, რომლებიც აკოდირებენ ტრასპლანტაციისას წარმოქმნილ ანტიგენებს და ძირითად როლს თამაშობენ იმუნურ პასუხში. ამა თუ იმ დაავადებისადმი განწყობის არსებობა ასოცირდება ჰისტოშეთავსებადობის კომპლექსის ერთ ან მეტ ანტიგენტთან. ჰისტოშეთავსებადობის DR3 ან DR4 ანტიგენების დამემკვიდრება 2-3-ჯერ ზრდის შაქრიანი დიაბეტის განვითარების რისკს. თუ ადგილი აქვს ორივე ანტიგენის დამემკვიდრებას შაქრიანი დიაბეტის განვითარების ფარდობითი რისკი 7-10-ჯერ იზრდება (49-62). მოლეკულური გენეტიკის თანამედროვე ტექნოლოგიებმა საშუალება მოგვცეს დაგვედგინა გარკვეული ჰეტეროგენულობის არსებობა ჰისტოშეთავსებადობის კომპლექსის D რეგიონში იმ დიაბეტიან და არადიაბეტიან ინდივიდებში, რომელთაც ჰქონდათ DR3 ან DR4 მარკერები, აღნიშნულმა გარემოებამ გააჩინა ეჭვი, რომ შესაძლოა ამ მარკერების გარდა არსებობდეს წინასწარგანწყობის სხვა ლოკუსები. შესაძლოა ეს იყოს LMP2 და LMP7 გენები, რომლებიც გვხვდება ძირითად ჰისტოშეთავსებადობის კომპლექსში (49-60). ასევე აღმოჩენილია, რომ შდტ1-ის დროს, ჰისტოშეთავსებადობის კომპლექსის DQ ანტიგენების ბეტა ჯაჭვის 57-ე პოზიციაზე ასპარაგინის მჟავას ჰომოზიგოტურად დაკარგვა, დაახლოებით 100-ჯერ ზრდის შდტ1-ის განვითარების ფარდობით რისკს. ხოლო ჰეტეროზიგოტული დამემკვიდრების შემთხვევაში, როცა ერთ ქრომოსომაზე გვაქვს ასპარაგინის მჟავა 57-ე პოზიციაზე, ხოლო მეორე ქრომოსომაზე დაკარგულია, შაქრიანი დიაბეტის განვითარების რისკი იგივეა, რაც იმ ინდივიდებში, ვისაც ეს დეფექტი არ გააჩნიათ. ზოგიერთი კვლევა ამტკიცებს, რომ შდტ1-ის გავრცელება პროპორციულია ასპარაგინის მჟავას

ჰომოზიგოტური არარსებობის განმაპირობებელი გენის სიხშირისა (53-62), ხოლო DQ ანტიგენების ალელა ჯაჭვში 52-ე პოზიციაზე არგინინის არსებობა ზრდის შდტ1-ის განვითარების რისკს (49). 57-ე პოზიცია DQ ანტიგენების ბეტა და 52-ე პოზიცია DQ ანტიგენების ალელა ჯაჭვზე ის კრიტიკული ლოკაციებია ჰისტოშეთავსებადობის კომპლექსის მოლეკულაზე, რაც ხელს უწყობს ან ხელს უშლის ანტიგენის მიერთებას T ლიმფოციტის რეცეპტორზე, რითაც აქტივირდება აუტოიმუნური კასკადური რეაქცია. გარდა ამისა აღმოჩნდა, რომ ციტოტოქსიური T ლიმფოციტის ანტიგენი 4 –ის (CTLA4) გენი მე-2 ქრომოსომაზე და პროტეინ არარეცეპტორული თიროზინფოსფატაზა 22-ის (PTPN22) გენი ქრომოსომაზე 1p13 მნიშვნელოვნად განაპირობებენ შდტ1-სადმი წინასწარგანწყობას.

გარდა გენეტიკური წინასწარგანწყობისა, ასევე არსებობს სხვა მაპროვოცირებელი ფაქტორებიც, რაც განაპირობებს შაქრიანი დიაბეტის განვითარებას. მაგალითად კონკორდანტულობა იდენტური ტყუპების შემთხვევაში, შეადგენს მხოლოდ 30-50 %-ს, რაც საფუძველს გვაძლევს ვიფიქროთ, რომ დაავადების განვითარებაში დიდ როლს თამაშობს გარემო ფაქტორებიც (33).

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, შდტ1-ის განვითარებას იწვევს ორგანიზმის აუტოიმუნური აგრესია პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის მიმართ. შდტ1-ის მქონე პაციენტების აუტოფსიური მასალის ჰისტოლოგიურმა კვლევებმა გვიჩვენა, რომ პანკრეასის ლანგერჰანის კუნძულების ირგვლივ ვითარდება ლიმფოციტური ინფილტრაცია, შემდგომში ხდება კუნძულების პროგრესული ჰიალინიზაცია და დაზიანებული ქსოვილის შემაერთებელი ქსოვილით ჩანაცვლება. ახლადგამოვლენილი შდტ1 –ის შემთხვევების 80-90 %-ში გვხვდება ანტისხეულები კუნძულოვანი აპარატის მიმართ. ანტისხეულების კონცენტრაცია იკლებს დაავადების ხანგრძლივობასთან ერთად (63, 64). ხოლო პანკრეასის ან ბეტა უჯრედების ტრანსპლანტაციის შემდეგ კუნძულოვანი აპარატის მიმართ ანტისხეულები ისევ გამოჩნდება ხოლმე იმ პაციენტებშიც კი, რომელთა პლაზმა ნეგატიური იყო ამ ანტისხეულების მიმართ. აქედან გამომდინარე სავარაუდოა,

რომ ანტისხეულები ქრება, როცა პანკრეასის ბეტა უჯრედების ანტიგენი აღარ აქვს პაციენტს და ისევ გამოჩნდება, როცა ტრანსპლანტაციის შემდეგ ორგანიზმში აღმოჩნდება ახალი ანტიგენი (65).

გენეტიკური წინასწარგანწყობის მქონე პირების კვლევამ გვიჩვენა, რომ კუნძულოვანი აპარატის მიმართ ანტისხეულების კონცენტრაციის მატება სისხლში შესაძლოა რამდენიმე თვით ან წლით უსწრებდეს დაავადების კლინიკურ მანიფესტაციას (66). *In vitro* კვლევებმა აჩვენა, რომ კუნძულოვანი აპარატის მიმართ ანტისხეულებს შეუძლია დათრგუნოს სხვადასხვა სეკრეტაგოგებზე ინსულინის საპასუხო სეკრეცია. ამ ანტისხეულებს აქვს ციტოტოქსიური მოქმედება კუნძულოვანი უჯრედების მიმართ. შდტ1-ით დაავადებული პაციენტების 80 % აღენიშნებათ GAD-ის მიმართ ანტისხეულები, 30 – 40 %-ს ინსულინის მიმართ ანტისხეულები ეგზოგენური ინსულინით მკურნალობის დაწყებამდე. საინტერესოა, რომ ეს ანტისხეულები პაციენტების სისხლში ჩნდება დაავადების კლინიკურ მანიფესტაციამდე რამდენიმე წლით ადრე (67-70). არსებობს გარკვეული მტკიცებულება იმისა, რომ შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულებში ადგილი აქვს T ლიმფოციტების ფუნქციის დარღვევას, როცა ირღვევა სუპრესორი და კილერი T ლიმფოციტების თანაფარდობა (71). ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე შესაძლოა დავასკვნათ, რომ შდტ1 (მსგავსად ქრ. აუტოიმუნური თირეოიდიტისა) არის აუტოაგრესიით გამოწვეული დაავადება, რომლის დროსაც აუტოანტისხეულები კომპლემენტთან, T ლიმფოციტებთან, ციტოკინებთან, FAS-თან და FAS ლიგანდთან ერთად იწვევს კუნძულოვანი აპარატის ინსულინმაპროდუცირებელი უჯრედების აპოპტოზს ან დესტრუქციას. ხოლო გარკვეული გენების დამემკვიდრება ხელს უწყობს შდტ1-სადმი წინასწარგანწყობის განვითარებას.



### 1.2.3. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის კლინიკური მანიფესტაცია

შდტ1-ის კლინიკური გამოვლინების კლასიკური კლინიკური სურათია პოლიურია, პოლიდიფსია, პოლიფაგია და წონის კლება. პოლიურია შესაძლოა გამოვლინდეს ღამის ენურეზით. დიაგნოზი უნდა დადასტურდეს სისხლში და შარდში გლუკოზის დონის განსაზღვრით.

ასევე საკმაოდ ხშირია დაავადების გამოვლენა საერთო სისუსტით, ლეთარგიით და წონის აუხსნელი კლებით. დაავადების გამოვლენისას ხშირია კანის ჩირქოვანი ინფექციების, კანდიდოზური ვულვოვაგინიტის (გოგონებში) და კანდიდოზური ბალანიტის (ბიჭებში) სიხშირე.

შდტ1 –ის კლინიკური მანიფესტაციისას პაციენტთა 15-70 % პირველად ექიმთან ხვდებიან კეტოაციდოზის გამო. კეტოაციდოზი უფრო ხშირია 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში, რადგან მშობელმა შესაძლოა ვერ შეამჩნიოს პოლიურია პოლიდიფსია და შესაბამისად არ იეჭვოს დაავადების არსებობა (72,73). დიაბეტური კეტოაციდოზის ადრეული ჩივილები შედარებით მსუბუქია და გამოიხატება პირღებინებით, პოლიურიით და დეჰიდრატაციით, ხოლო შორსწასულ შემთხვევებში ვითარდება კუსმაულის სუნთქვა და აღინიშნება აცეტონის სუნი ამონასუნთქ ჰაერში. კუსმაულის სუნთქვა შესაძლოა შეცდომით ჩაითვალოს ბრონქოლიტის ან ასთმის გამოვლინებად და დაინიშნოს მკურნალობა სტეროიდებით ან ადრენერგული საშუალებებით, რაც კიდევ უფრო ამძიმებს მდგომარეობას. კეტონებით მზის წნულის გაღიზიანების გამო ასევე შესაძლოა აღინიშნებოდეს მუცლის ტკივილი და მუცლის კუნთების რიგიდობა, რამაც შესაძლოა შექმნას აპენდიციტის ან მწვავე პანკრეატიტის სურათი. შესაძლოა განვითარდეს ცნობიერების დაბინდვა და კომა, რაც დამოკიდებულია ჰიპეროსმოლარობის ხარისხზე. ლაბორატორიულად შაქრიანი დიაბეტი ვლინდება გლუკოზურიით, კეტონურიით, ჰიპერგლიკემიით, კეტონემიით და მეტაბოლური აციდოზით. ხშირია ლეიკოციტოზი და შესაძლოა მომატებული იყოს შრატის არასპეციფიკური ამილაზების დონე.

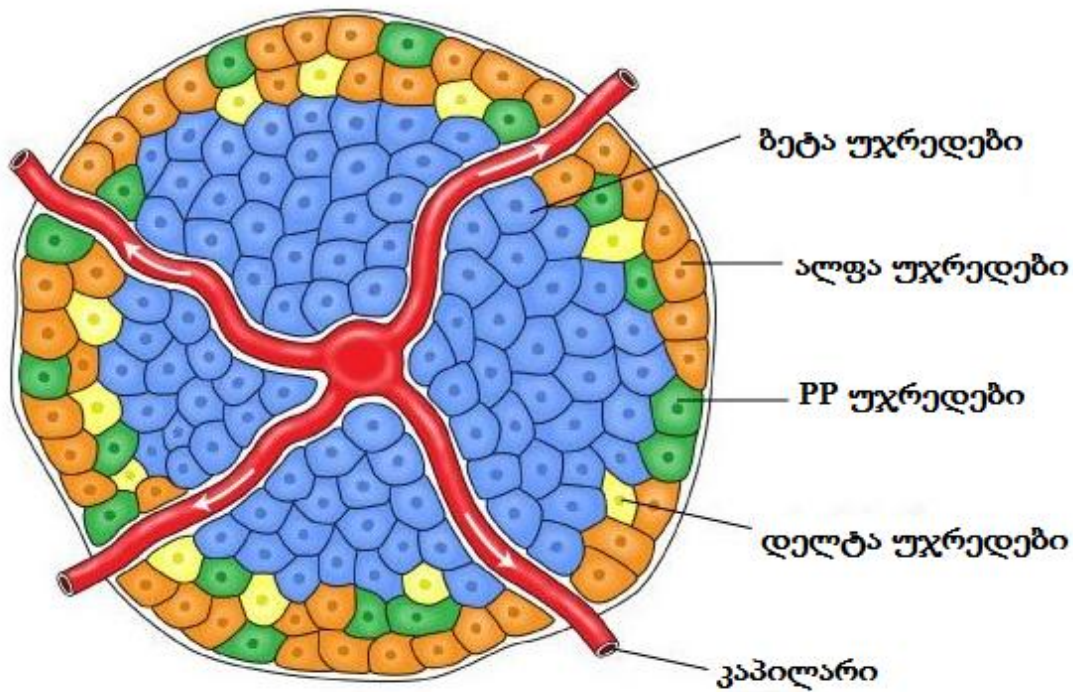
### 1.3. ინსულინის ბიოსინთეზი

ინსულინი პეპტიდური ჰორმონია რომელიც შედგება 51 ამინომჟავური ნაშთისაგან. იგი სინთეზირდება, ინახება და სეკრეტირდება პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის ბეტა უჯრედებში.

პანკრეასის ბეტა უჯრედები შედის ლანგერჰანსის კუნძულების შემადგენლობაში. ლანგერჰანსის კუნძულები სხვადასხვა ზომისაა და თითოეული შეიცავს რამდენიმე ასეულიდან რამდენიმე ათასამდე ენდოკრინულ უჯრედს. პანკრეასის კუნძულები ანატომიურად და ფუნქციურად გამოყოფილია პანკრეასის ეგზოკრინული ქსოვილიდან. ნორმალურ შემთხვევაში ადამიანს აქვს დაახლოებით ერთი მილიონი კუნძული, რომელიც ჯამში იწონის 1-2 გრამს და შეადგენს პანკრეასის მთლიანი მასის 1-2%-ს.

კუნძულების ზომა მერყეობს 50-მიკრომეტრიდან 300 მიკრომეტრამდე. ისინი შედგება უჯრედების სხვადასხვა ტიპისგან. მასში შემავალი უჯრედების სულ მცირე 70 % არის ბეტა უჯრედები, რომლებიც მდებარეობს კუნძულების შუაგულში. ბეტა უჯრედებს გარს არტყამს ალფა უჯრედები, რომლების გამოყოფენ გლუკაგონს, შედარებით მცირე რაოდენობით დელტა უჯრედები, რომლებიც გამოყოფენ სომატოსტატინს და PP უჯრედები, რომლებიც გამოყოფენ პანკრეასის პოლიპეპტიდს. უჯრედების ურთიერთკავშირი ხორციელდება ექსტრაცელულარული სივრცეებისა და ნაპრალოვანი შეერთების საშუალებით. ამგვარი კავშირი უზრუნველყოფს, აუტოკრინულ რეგულაციას, ასე მაგალითად, ბეტა უჯრედების მიერ სეკრეტირებული ინსულინი თრგუნავს ალფა უჯრედებში გლუკაგონის სეკრეციას. ნეიროვასკულარული დერო, რომელიც შეიცავს არტერიოლასა და სიმპათიურ და პარასიმპათიურ ნერვებს შედის ყოველ კუნძულში ბეტა უჯრედების ცენტრის გავლით. არტერიოლა იტოტება კაპილარებად, რომლებიც განტოტილია უჯრედებს შორის და შემდეგ იკრიბება კარის ვენის სისტემაში (იხ. ნახატი 1).

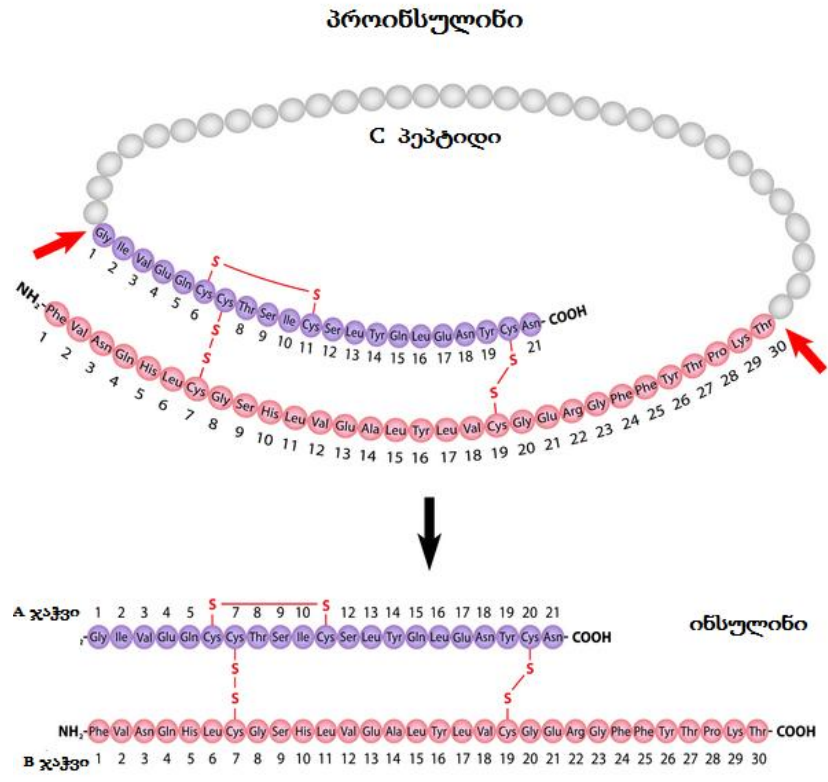
## ლანგერჰანსის კუნძულები



ნახატი №1: ლანგერჰანსის კუნძულის ანატომიური აგებულების სქემატური გამოსახულება. ინსულინის მწარმოებელი ბეტა უჯრედები (ლურჯი) მოთავსებულია კუნძულის ცენტრში, ყველაზე ახლოს სისხლძარღვებთან, ისინი გარშემორტყმულია გლუკაგონ მაპროდუცირებელი ალფა უჯრედებით (ნარინჯისფერი). კუნძულის კიდეებთან განთავსებულია დელტა უჯრედები (ყვითელი), რომლებიც გამოყოფენ სომატოსტატინს და PP უჯრედები (მწვანე), რომლებიც გამოყოფენ პანკრეასულ პოლიპეპტიდს.

ინსულინი სინთეზირდება ბეტა უჯრედების რიბოსომებში. იგი შედგება ორი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისგან, რომლებიც ერთმანეთთან დაკავშირებულია დისულფიდური ბმებით. დისულფიდური ბმები გვხვდება ჯაჭვების შიგნითაც. ინსულინის ეს ორი ჯაჭვი თავდაპირველად სინთეზირდება ერთდროულად, ერთი გრძელი პრეპროსორის სახით, რომელსაც პროინსულინი ეწოდება. პროინსულინის ინსულინის A ჯაჭვის NH<sub>2</sub> ტერმინალი დაკავშირებულია B ჯაჭვის COOH ტერმინალთან შემაკავშირებელი პეპტიდით - C - პეპტიდით. C - პეპტიდი შედგება 35 ამინომჟავისგან. შემდგომში ბეტა უჯრედებში ხდება

პროინსულინის ჯაჭვისგან C-პეპტიდის ჩამოშორება და წარმოიქმნება ინსულინი (იხ. ნახატი 2). ინსულინის მოლეკულები და C-პეპტიდი მარაგის სახით ინახება ერთად და გამოიყოფა სისხლში უშუალოდ კარის ვენაში ინსულინის სეკრეციის ფიზიოლოგიური სტიმულატორის, გლუკოზის მომატებული კონცენტრაციის საპასუხოდ (74).



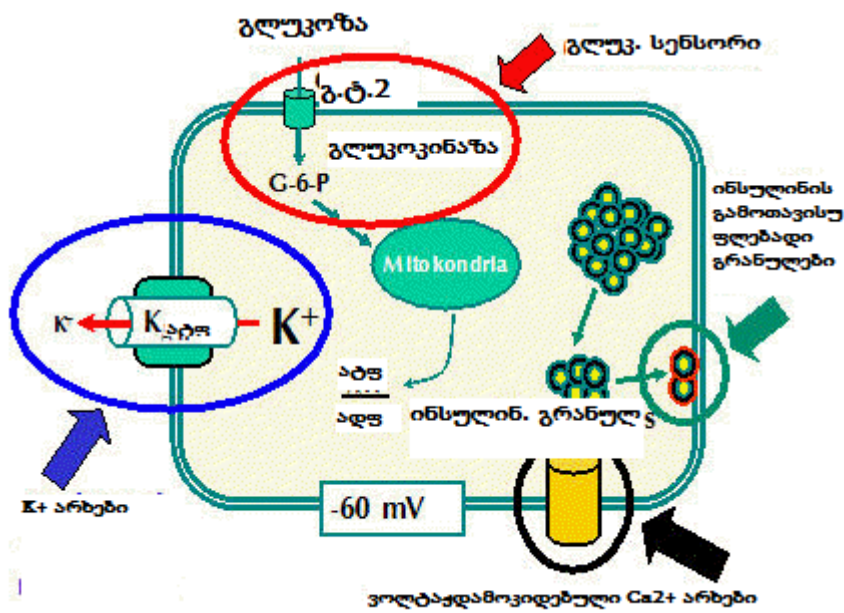
ნახატი № 2: პროინსულინისა და ინსულინის მოლეკულები.

ბაზალური (არასტიმულირებული) ინსულინის სეკრეცია პულსურია და ახასიათებს გამოხატული ოსცილაციები 9-დან 14 წთ-მდე პერიოდულობით (75). ინსულინის სეკრეციის პულსური ხასიათის კარგვა შდტ1-ის განვითარების ერთი-ერთი ადრეული ნიშანია (76).

ინსულინის სეკრეციის ძირითადი ფიზიოლოგიური სტიმულატორი არის გლუკოზა. იგი მოქმედებს როგორც პირდაპირ, ისე არაპირდაპირ ინსულინის

სხვა სეკრეტაგოგების მოქმედების გაძლიერებით. გლუკოზა შეიბოჭება ბეტა უჯრედების მიერ გლუკოზის ტრანსპორტაზების საშუალებით (77, 78). ამის შემდეგ იგი ფოსფორილირდება გლუკოზა-6-ფოსფატამდე კუნძულოვანი აპარატისთვის სპეციფიური გლუკოკინაზას საშუალებით (79). გლუკოკინაზა მოქმედებს, როგორც ბეტა უჯრედების გლუკოზის სენსორი. ამ ფერმენტის გენის წერტილოვანი მუტაცია იწვევს MODY ტიპის დიაბეტის ერთ-ერთი ფორმის განვითარებას (80).

გლუკოზის შემდგომი მეტაბოლიზმი ზრდის ადენოზინტრიფოსფორმუაგას (ატფ) კონცენტრაციას და ხურავს ატფ დამოკიდებულ კალიუმის არხებს ბეტა უჯრედების მემბრანაში, რაც იწვევს მემბრანის ვოლტაჟდამოკიდებულ დეპოლარიზაციას. აღნიშნული ხელს უწყობს კალციუმის შედინებას უჯრედშიდა სივრცეში. თავისუფალი კალციუმის კონცენტრაციის მატება იწვევს სეკრეტორული გრანულების მარგინიზაციას, მათ შერწმას უჯრედების მემბრანასთან და მათი შიგთავსის, ანუ ინსულინის გადასვლას უჯრედგარეთა სითხეში (81,82). (იხ. ნახატი 3)



ნახატი 3: ინსულინის სეკრეციის იონური კონტროლი.

ინსულინის პასუხი გლუკოზაზე – სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის სწრაფი მატება (მაგ. ინტრავენურად გლუკოზის შეყვანის შემდეგ) იწვევს ინსულინის სეკრეციის სწრაფ მატებას, რომელიც პიკს აღწევს 3-5 წთ-ში და კლებულობს 10 წთ-ში (ე.წ. ინსულინის გამოთავისუფლების “პირველი ფაზა”) (83,84). სავარაუდოდ ინსულინის ეს სწრაფი გამოთავისუფლება ხდება იმ გრანულებიდან, რომლებიც უკვე შეიცავდნენ ინსულინს და მდებარეობდნენ უშუალოდ უჯრედის ზედაპირთან. თუ გლუკოზის კონცენტრაცია სისხლში დარჩება მაღალი, ინსულინის სეკრეციის მატება შენარჩუნდება (ე.წ. ინსულინის სეკრეციის “მეორე ფაზა”). ეს გახანგრძლივებული სეკრეცია განპირობებულია როგორც ინსულინის მარაგის გამოთავისუფლებით, ასევე ახლადსინთეზირებული ინსულინის საშუალებით.

### 1.3.1. ინსულინის სეკრეციისა და ბეტა უჯრედების მასის შეფასება

დიაბეტის სკრინინგისთვის ჩვეულებრივ გამოიყენება სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის განსაზღვრა უზმოდ, თუმცა ეს მეთოდი ნაკლებ მგრძობიარეა ბეტა უჯრედების მასის შესაფასებლად. საცდელ ვირთხებში ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ ბეტა უჯრედების მასის 70 %-ზე მეტი შესაძლოა დაიკარგოს ისე, რომ არ გამოიწვიოს უზმოდ გლიკემიის დარღვევა (85).

HbA1c (გლიკოზირებული ჰემოგლობინი) გამოიყენება გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევის, დიაბეტის სკრინინგისა და იდენტიფიკაციისთვის. HbA1c ასახავს სისხლში გლუკოზის საშუალო დონეს 90 დღის განმავლობაში.

ორალური გლუკოზისადმი ტოლერანტობის ტესტი – სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის განსაზღვრა გლუკოზის per os მიღების შემდეგ ფართოდ გამოიყენება ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში ინსულინის სეკრეციის შესაფასებლად, დიაბეტისა და გლუკოზისადმი დარღვეული ტოლერანტობის აღმოსაჩენად. კვლევის ეს მეთოდი ასევე გამოიყენება გესტაციური დიაბეტის სკრინინგისათვის.

მიუხედავად იმისა, რომ სისხლში ინსულინი და C –პეპტიდი ექვივალენტური რაოდენობით გამოიყოფა, ბეტა უჯრედების ფუნქციის შესაფასებლად ინსულინის განსაზღვრა ნაკლებად გამოიყენება, C –პეპტიდის განსაზღვრასთან შედარებით, ინსულინის დაახლოებით 50 %-ის დეგრადაცია ხდება ღვიძლში, მაშინ, როცა C –პეპტიდის მეტაბოლიზმი ძირითადად მიმდინარეობს თირკმელებში. ასევე საყურადღებოა, რომ ინსულინით მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებში ინსულინის კონცენტრაცია სისხლში შეადგენს ენდოგენური და ეგზოგენური ინსულინის ჯამურ კონცენტრაციას. თუმცა ამავდროულად გასათვალისწინებელია ის გარემოება, რომ C –პეპტდს აქვს უფრო ხანგრძლივი ნახევრადდაშლის პერიოდი ვიდრე ინსულინს, ამიტომ ის არ გამოდგება ინსულინის სეკრეციის ადრეული ფაზის შესაფასებლად (86).

გლუკოზისადმი ტოლერანტობის ინტრავენური სინჯი – გლუკოზის სწრაფი ინტრავენური შეყვანა იწვევს სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის სწრაფ მატებას, რომელიც პიკს აღწევს 3-5 წთ-ში, პიკს მოჰყვება სწრაფი კლება ნორმალურ მაჩვენებელამდე. გლუკოზის კონცენტრაციის კლების დონე გლუკოზის ინექციიდან 10 დან 30წთ-ის ინტერვალში შესაძლოა გამოვიყენოთ რათა განვსაზღვროთ გლუკოზის ნორმალისების მუდმივა, რაც წარმოადგენს გლუკოზატოლერანტობის ინდექსს.

შრატის ინსულინის სწრაფი პასუხი გლუკოზაზე – ინტრავენურად გლუკოზის შეყვანაზე საპასუხოდ პირველი 10 წთ-ის განმავლობაში გამოთავისუფლებული ინსულინის რაოდენობა (გლუკოზაზე ინსულინის “პირველი ფაზის” ან სწრაფი პასუხი) არ არის დამოკიდებული სტიმულაციამდე სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციაზე, თუ ეს უკანასკნელი  $< 100$  მგ/დლ-ზე (5.6 მმოლ/ლ-ზე) და ამიტომ საშუალებას გვაძლევს შევადაროთ გლუკოზაზე შრატის ინსულინის პასუხი როგორც პაციენტებს შორის, ისე ერთ პაციენტში სხვადასხვა დროს, ისე, რომ მიღებული შედეგები არ შეგუსაბამოთ გლუკოზის ინექციამდე არსებულ გლიკემიის მაჩვენებელს (84). ეს საკმაოდ მარტივი მეთოდია, რომელიც შეიძლება გამოვიყენოთ ტიპი 1 შაქრიანი დიაბეტის განვითარების რისკის შესაფასებლად წინასწარგანწყობის მქონე პაციენტებში.

## 14. აუტოანტისხეულები კუნძულოვანი აპარატის მიმართ

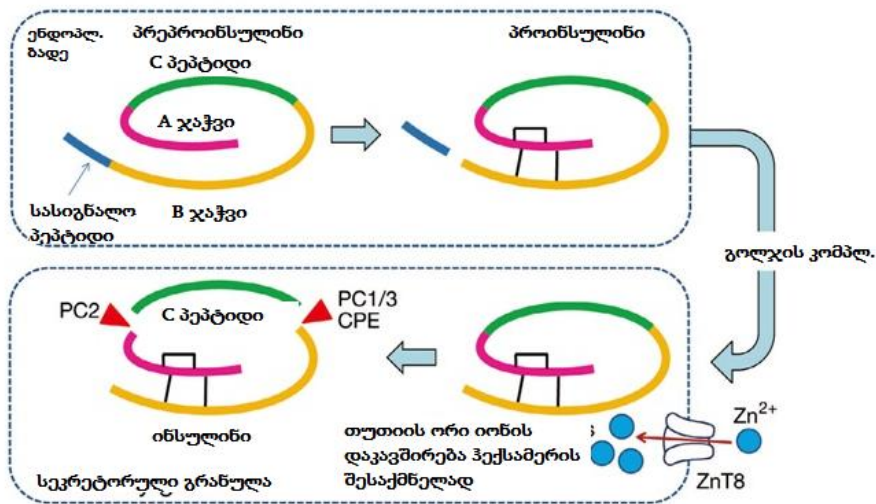
კლინიკურად მნიშვნელოვანი რამდენიმე ანტისხეული შეიძლება გამოვლინდეს პაციენტი სისხლში შდტ1-ის ჯერ კიდევ პრეკლინიკურ ფაზაში. ესენია ანტისხეულები კუნძულოვანი უჯრედების ციტოპლაზმის მიმართ (ICA), ანტისხეულები ინსულინის მიმართ (IAA), ანტისხეულები გლუტამინმეჯავა დეკარბოქსილაზას მიმართ (GADA), ანტისხეულები თიროზინ ფოსფატაზას მსგავსი პროტეინის, როგორცაა ინსულონომა ასოცირებული პროტეინის მიმართ (IA-2) და ანტისხეულები თუთიის ტრანსპორტაზა 8-ის მიმართ (ZnT8A).

### 14.1. ანტისხეულები თუთიის ტრანსპორტაზა 8-ის (ZnT8) მიმართ

თუთიას მნიშვნელოვანი როლი აკისრია ძუძუმწოვრების უჯრედულ მეტაბოლიზმში. ადამიანის ორგანიზმის ქსოვილები და ორგანოები განსხვავებული რაოდენობით შეიცავს თუთიას. პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის ბეტა უჯრედები შედის იმ უჯრედთა რიცხვში, რომლებიც დიდი რაოდენობით შეიცავენ თუთიას (87). არსებობს მტკიცებულებები, რომ თუთიის ჰომეოსტაზი და კონცენტრაცია მნიშვნელოვან როლს თამაშობს შაქრიანი დიაბეტის განვითარებასა და პროგრესში (88,89). საკვლევი თავგების საკვებში თუთიის დამატებამ შეაჩერა ექსპერიმენტული შდტ1-ის პროგრესირება (90). თუთია კონცენტრირებულია პანკრეასის ბეტა უჯრედების ინსულინმასეკრეტირებელ გრანულებში. მას მნიშვნელოვანი როლი აკისრია ინსულინის დამარაგება, სეკრეცია, მოქმედების რეალიზებაში. პრეპროინსულინისგან სასიგნალო პეპტიდის ჩამოშორების შემდეგ წარმოქმნილი პროინსულინი მარაგდება გოლჯის კომპლექსში ჰექსამერული ფორმით, წარმოიქმნება თუთია-კალციუმ-პროინსულინის კომპლექსი. ჰისტიდინი B ჯაჭვის მე-10 პოზიციაზე (His B10) კოორდინაციას უწევს თუთიის ორ ცენტრალურ იონს. შემდეგ პროტეოლიზური ფერმენტების დახმარებით პროინსულინს ჩამოშორდება C –პეპტიდი და პროინსულინის ჰექსამერი გარდაიქმნება ინსულინის ჰექსამერად. აქედან გამომდინარე, თუთია მნიშვნელოვანი ელემენტია ინსულინის მარაგის



სტრუქტურული მდგრადობისთვის (91) (იხ. ნახატი 4).



ნახატი 4: ინსულინის ბიოსინთეზის სქემატური გამოსახულება. PC 1/3 და PC2 – პროჰორმონკონვერტაზები 1/3 და 2. CPE - კარბოქსიპეპტიდაზა.

თუთიის ტრანსპორტი ძუძუმწოვრებში რეგულირდება თუთიის ტრანსპორტაზების საშუალებით. თუთია ინსულინთან ერთად გამოიყოფა უჯრედგარეთა სითხეში ბეტა უჯრედებიდან ინსულინის ეგზოციტოზის დროს. თუთია გამოიყოფა ინსულინს, როცა ეს უკანასკნელი მოხვდება სისხლში, რომელსაც უფრო მაღალი pH აქვს, ვიდრე უჯრედგარეთა სითხეს. არსებობს მოსაზრება, რომ თუთიის ეს გამოყოფილი იონები მონაწილეობენ პანკრეასის ალფა უჯრედების სეკრეტორული ფუნქციის რეგულაციაში (91, 92).

თუთიის ჰომეოსტაზი რეგულირდება ZnT (*SLC30A*) და Zip (*SLC39A*) ტრანსპორტაზების საშუალებით. ZnT ტრანსპორტაზებს გადააქვს თუთიის იონები ციტოპლაზმიდან უჯრედგარეთა სითხეში ან ორგანელების არხებში, რითაც ამცირებს თუთიის უჯრედშიდა დონეს. ხოლო Zip ტრანსპორტერებს გადააქვს თუთიის იონები უჯრედგარე სივრციდან ციტოპლაზმაში და ზრდის თუთიის უჯრედშიდა კონცენტრაციას. ამჟამად აღმოჩენილი ZnT ტრანსპორტაზების 10 სახეობა (ZnT1 - დან ZnT10- მდე) და Zip ტრანსპორტაზების 14 სახეობა (Zip1 - დან Zip 14- მდე) (93).

პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის ბეტა უჯრედებში თუთიის იონი ციტოპლაზმიდან ინსულინმასეკრეტირებელ ვეზიკულებში გადააქვს თუთიის ტრანსპორტაზა ZnT8 (SLC30A). იგი მდებარეობს ინსულინის შემცველ სეკრეტორულ გრანულებზე და მისი ძირითადი ფუნქციაა ბეტა უჯრედების თუთიით მომარაგება ინსულინის სეკრეციისა და მომარაგებისთვის (94,95).

ეხლახანს აღმოჩნდა, რომ ZnT8 ტრანსპორტაზა არის ერთ-ერთი ძირითადი ანტიგენი შდტ1-ის პათოგენეზში. ავტოანტისხეულები ამ ანტიგენის მიმართ აღმოჩენილ იქნა ვენზლოს და მისი თანაავტორების შრომების შედეგად. მათ შეისწავლეს ადამიანისა და მღრნელების პანკრეასის უჯრედების მესენჯერი რნმ. კვლევაში ჩართული იყო 223 პაციენტი ახლადგამოვლენილი შდტ1-ით. ამ პაციენტების 72%, 68%, 55%, და 63% -ში აღმოჩენილ იქნა ანტისხეულები გლუტამინმაჟაჟა დეკარბოქსილაზას (GAD), პროტეინთიროზინფოსფატაზას (IA-2) და ინსულინის მიმართ, შესაბამისად. ZnT8 დამატებამ იმ კვლევებში, რომლებიც ავლენდნენ აუტოიმუნურობას ბეტა უჯრედების მიმართ შეამცირა დიაბეტიანი ავტოიმუნურად ნეგატიური პაციენტების რაოდენობა 5.8 %-დან 1,8 %-მდე და გაზარდა იმ პაციენტების რიცხვი, რომლებსაც მომატებული ჰქონდათ ორი ან მეტი ანტისხეულის რაოდენობა 72 %-დან 82 %-მდე (12).

2010 წელს გამოქვეყნდა კიდევ ერთი კვლევა, რომელმაც აჩვენა, რომ ZnT8 ტრანსპორტაზა არის ღირებული მარკერი შაქრიანი დიაბეტის კლინიკური ფენოტიპების სადიფერენციოდ. ZnT8 ტრანსპორტაზა განისაზღვრა მოზრდილთა ლატენტური აუტოიმუნური დიაბეტის მქონე (LADA) 193 პაციენტში, რომელთაც მომატებული ჰქონდათ ანტისხეულები გლუტამინმაჟაჟა დეკარბოქსილაზას და პროტეინთიროზინფოსფატაზას მიმართ. იგივე კვლევა ჩატარდა შდტ2-ის მქონე ანტისხეულების მიმართ ნეგატიურ 1056 პაციენტში. ZnT8 ტრანსპორტაზა აღმოჩენილ იქნა აუტოიმუნური დიაბეტის მქონე პაციენტების 18.6 %-ში და შდტ2-ის მქონე პაციენტების 1.4 %-ში. ამ კვლევამ გამოავლინა, რომ GAD, IA-2 და ZnT8 მიმართ ანტისხეულების კომბინირებული განსაზღვრა იძლევა კლინიკური ფენოტიპის დადგენის საშუალებას, რაც მნიშვნელოვანია დაავადების მართვის თვალსაზრისით. პაციენტების ჯგუფს, რომლებიც

პოზოტორები იყენებენ სამივე აუტოიმუნური მარკერის მიმართ ახასიათებლათ დიაბეტის ახალგაზრდა ასაკში გამოვლენა და უფრო მძიმედ გამოხატული ინსულინის დეფიციტი (96).

ZnT8-ის და მისი მაკოდირებელი გენის *SLC30A8* მნიშვნელობა შდტ1-ის პათოგენეზში ასევე გამოავლინა გერმანიაში ჩატარებულმა კვლევამ – BABYDIAB. ეს იყო მულტიცენტრული კოპორტული კვლევა. ZnT8 ანტისხეულები განისაზღვრა შდტ1-ით დაავადებული პაციენტების პირველი რიგის ნათესავ 1,633 ბავშვის სისხლში. ბავშვებს თვალყურს ადევნებდნენ დაბადებიდან. ერთნუკლეოტიდიანი პოლიმორფიზმის გამოვლენის მიზნით შესწავლილ იქნა 1170 ბავშვი. ZnT8 ანტისხეულები აღმოჩენილ იქნა 58 ბავშვის სისხლის პლაზმაში 9 თვიდან და ზემოთ (ასაკის მედიანა იყო 3 წელი). GAD, IA-2 ან ინსულინის მიმართ ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაციის მქონე 128 ბავშვიდან ZnT8 ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაცია აღმოაჩნდა 55 (43%) ბავშვს, ხოლო იმ 42 ბავშვიდან, რომელთაც შემდგომში გამოუვლინდათ შდტ1 34 (81%) ბავშვს აღენიშნებოდა ZnT8 ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაცია. იგივე კვლევამ აჩვენა, რომ *SLC30A8* გენოტიპს მკვეთრი კორელაციაში იყო ZnT8 ანტისხეულების ტიპთან და დიაბეტის რისკთან ZnT8 ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაციის მქონე ინდივიდებში (97).

რამდენიმე კვლევამ გამოავლინა, რომ პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის მიმართ ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაცია, განსაკუთრებით კი რამდენიმე ანტისხეულის კომბინირებული მატება, შესაძლოა გამოყენებულ იქნას შდტ1-ის მაღალი რისკის მქონე ინდივიდების სკრინინგის მიზნით (98). შდტ1 მქონე პაციენტების პირველი რიგის ნათესავებიდან 6.1 % დადებითია GAD, IA-2 და/ან ZnT8 ანტისხეულების მიმართ, ხოლო დაკვირვების პერიოდში, ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაციის მქონე პირების 34%-ს უვითარდებათ შდტ1 (99). შდტ1 მქონე პაციენტების პირველი რიგის ნათესავებში, რომელთა სისხლში აღინიშნებოდა GAD ან IA-2 ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაცია დაკვირვების 4 – 5 წლის განმავლობაში შაქრიანი შდტ1-ის განვითარების რისკი იყო 7% და 17 %, შესაბამისად. თუ კვლევას ემატებოდა

ZnT8 ანტისხეულების განსაზღვრა დაავადების განვითარების კუმულაციური რისკი იზრდებოდა 31 % და 47 %-ით, შესაბამისად (100-102).

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, შესაძლებელია დავასკვნათ, რომ ანტისხეულები ZnT8 მიმართ ერთ-ერთი ძირითადი ანტისხეულია კუნძულოვანი აპარატის მიმართ ანტისხეულებს შორის და მნიშვნელოვანი როლი აკისრია შაქრიანი დიაბეტის პათოგენეზში.

#### 1.4.2 ანტისხეულები გლუტამინმჟავა დეკარბოქსილაზას (GAD) მიმართ

გლუტამინმჟავა დეკარბოქსილაზას მოლეკულა ერთ-ერთი მთავარი ანტიგენია შდტ1-ის დროს. 1982 წელს ბეკესკოვმა და მისმა თანამკვლევარებმა, აღმოაჩინეს, რომ ახლადგამოვლენილი შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის მქონე პაციენტების სისხლიდან იმუნოპრეციპიტაციის მეთოდით მუდმივად გამოიყოფოდა პროტეინი, რომლის მოლეკულური მასა იყო 64 kDa (103), 1990 წელს ისევ ბეკესკოვმა და მისმა თანამკვლევარებმა დაადგინეს, რომ ზემოთაღნიშნული პროტეინი შდტ1-ით დაავადებული პაციენტების სისხლში არის აუტოანტიგენი – გამა-ამინო-ერბოს მჟავას მასინთეზირებელი ფერმენტი - გლუტამინმჟავა დეკარბოქსილაზა (GAD) (104). გამა-ამინო-ერბოს მჟავა და მისი ცვლისთვის საჭირო ფერმენტები GAD და გამა-ამინო-ერბოს მჟავა ტრანსამინაზა მაღალი კონცენტრაციით გვხვდება ლანგერჰანსის კუნძულების ბეტა უჯრედებში. ითვლება, რომ პანკრეასის კუნძულებში გამა-ამინო-ერბოს მჟავას აკისრია სასიგნალო ფუნქცია (105). არსებობს გლუტამინმჟავა დეკარბოქსილაზას ორი იზოფორმა 65kDA და 67kDA. პანკრეასში გვხვდება მხოლოდ GAD 65 (65kDA) და შდტ1-ის მქონე პაციენტებს აუტოანტისხეულები წარმოექმნებათ სწორედ GAD 65-ის მიმართ (106). GAD 65 არის 585 ამინომჟავასგან შემდგარი პროტეინი, იგი მიმაგრებულია მემბრანაზე და გვხვდება ნერვული უჯრედების სინაფსის მაგვარ მიკროვეზიკულებში, პანკრეასის კუნძულებში და სათესლე ჯირკვლებში (105).

GAD-ის მიმართ ანტისხეულების მგრძობელობა შდტ1-ის პროგნოზირებისას დაახლოებით 50%-ია (107). ბოლო კვლევებმა გვიჩვენა, რომ შდტ1-ის მქონე

პაციენტების პირველი რიგის ნათესავებში, რომელთაც თავადაც განუვითარდათ შდტ1, 71 %-შემთხვევაში GAD-ის მიმართ ანტისხეულები გამოვლინდა ჯერ კიდევ დაავადების მანიფესტაციამდე (108). იგივე კვლევაში აღმოჩნდა, რომ შდტ1-ის მქონე პაციენტების პირველი რიგის ნათესავებს უხშირეს შემთხვევაში მომატებული ჰქონდათ კუნძულოვანი აპარატის მიმართ ანტისხეულებიდან ერთი ანტისხეული მაინც. ხოლო დამატებით სულ მცირე კიდევ ერთი ანტისხეული გამოჩნდა სისხლში 983 ნათესავიდან 118 ნათესავში (5 წლიანი ჯამური რისკი შეადგენდა 22 %-ს, CI [17.9, 26.1]). საწყის ეტაპზე უფრო ხშირი იყო (68 %) მხოლოდ GAD-ის მიმართ ანტისხეულების კონცენტრაციის მატება, ვიდრე ინსულინის (26%) ან პროტეინთიროზინფოსფატაზას (6%). დამატებითი ანტისხეულების წარმოქმნის რისკი ასოცირდებოდა შედარებით ახალგაზრდა ასაკთან ( $p=0.002$ ) და HLA II კლასის გენოტიპთან.

მეტად საინტერესოა კიდევ ერთი შრომა, რომელშიც მოცემულია ორი კვლევის მეტაანალიზი: კვლევა BABYDIAB, რომელშიც აკვირდებოდნენ შდტ1-ით დაავადებული პაციენტების პირველი რიგის ნათესავებს დაბადებიდან (1989-2000 წლებში). და კვლევა BABYDIET, რომელშიც ჩართული იყო 2000-2006 წლებში დაბადებული ინდივიდები. ჯამში დამუშავდა 2,441 ბავშვის მონაცემი, რამაც აჩვენა, რომ გლუტამინმუაგა დეკარბოქსილაზას მიმართ მუდმივად მომატებული ანტისხეულების მქონე ინდივიდების 44 %-ს და მრავლობითი ანტისხეულების მქონე 50 %-ზე მეტ ინდივიდს, განუვითარდა შდტ1 10 წლის განმავლობაში (109).

GAD-ის მიმართ ანტისხეულები კუნძულოვანი აპარატის მიმართ სხვა ანტისხეულებთან ერთად გამოიყენება შაქრიანი დიაბეტის კლასიფიკაციისთვისაც. თუმცა თანაავტორებთან ერთად ჩატარებულ კვლევაში გამოავლინა მოზრდილ პაციენტთა ჯგუფი, რომელთაც მომატებული ჰქონდათ ანტისხეულების კონცენტრაცია GAD-ის მიმართ, დაავადების მანიფესტაციისას არ საჭიროებდნენ ინსულინს, მაგრამ მოგვიანებით განუვითარდათ ინსულინის დეფიციტი. დიაბეტის ამ, ნელა მოპროგრესირე აუტოიმუნურ ფორმას ეწოდა მოზრდილთა ლატენტური აუტოიმუნური დიაბეტი (LADA) (110).

საინტერესოა ასევე ცნობილი UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) კვლევის შედეგები. კვლევაში ჩართული იყო 3672 პაციენტი, რომელთაც დაავადების მანიფესტაციისას აღენიშნებოდათ შდტ2-ის ტიპური კლინიკური სურათი. კვლევამ გამოავლინა, რომ პაციენტების 12 %-ს ჰქონდათ კუნძულოვანი უჯრედების ციტოპლაზმის ან GAD-ის მიმართ ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაცია, ხოლო 4 %-ს ორივე ანტისხეულის კონცენტრაციის მატება. 35 წელზე ახალგაზრდა ასაკის პაციენტებს ანტისხეულების მომატებული ტიტრით, ჰქონდათ ანტისხეულების მიმართ ნეგატიურ პაციენტებთან შედარებით ნაკლები სხეულის მასის ინდექსი და მაღალი გლიკოზირებული ჰემოგლობინი. GAD-ის მიმართ ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაციის მქონე პაციენტების 84 %-ს დასჭირდა ინსულინოთერაპიის დაწყება 6 წლის განმავლობაში, მაშინ, როცა ანტისხეულების მიმართ ნეგატიური პაციენტების მხოლოდ 14 %-ში გამოვლინდა ინსულინით მკურნალობის აუცილებლობა. იმ პაციენტების ფენოტიპი, რომელთაც აღენიშნებოდათ ორივე ანტისხეულის მატება, იყო შდტ1-ის ანალოგიური (11). ზემოთ მოყვანილი კვლევა გვაძლევს საფუძველს ვიფიქროთ, რომ GAD-ის მიმართ ანტისხეულების განსაზღვრა საშუალებას გვაძლევს გამოვაკლინოთ დაავადების პროგრესირებასთან ერთად ინსულინის დეფიციტის განვითარების რისკი იმ ახალგაზრდა პაციენტებში, რომელთაც დაავადების მანიფესტაციისას არ სჭირდებათ ინსულინოთერაპია.

ზემოთ მოყვანილი კვლევები გვაძლევს საფუძველს იმისა, რომ GAD-ის მიმართ ანტისხეულების განსაზღვრა სხვა აუტოიმუნურ მარკერებთან ერთად მივიჩნიოთ, როგორც საშუალება შაქრიანი დიაბეტის დიაგნოსტიკისა და მისი კლინიკური მიმდინარეობის ხასიათის პროგნოზირებისთვის.

### 1.5. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1- ის პროგნოზირება და პრევენცია

მკვლევარებისა და კლინიცისტების დიდ ინტერესს იწვევს შდტ1-ის პრევენციული მეთოდების გამოვლენა, ამ მიმართულებით პროგრესი არსებობს, თუმცა დღეისათვის ცნობილი ყველა სტრატეგია ექპერიმენტულია და არ შეიძლება გამოყენებულ იქნას ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში.

შაქრიანი დიაბეტის პროგნოზირების მიზნით ჩატარებული კვლევების უმრავლესობა ჩატარებულია შდტ1-ის ახლადგამოვლენილი პაციენტების პირველი რიგის ნათესავებში. კვლევებმა გვიჩვენეს, რომ კუნძულოვანი აპარატის მიმართ ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაცია და ინსულინის სეკრეციის პირველი ფაზის მყარი დაქვეითება, ინტრავენური გლუკოზის პულსური შეყვანის საპასუხოდ, შესაძლოა გამოვიყენოთ შაქრიანი დიაბეტის პროგნოზირების კარგ მარკერად (64). მედიცინის დარგში არსებული ტექნოლოგიური მიღწევები საშუალებას გვაძლევს ვიფიქროთ, რომ ახლო მომავალში შესაძლოა დაინერგოს სკრინინგი აუტოიმუნური მარკერების (იზოლირებულად ან გენეტიკურ მარკერებთან კომბინაციაში) აღმოსაჩენად, რათა გამოვლინდეს შდტ1-ის განვითარების მაღალი რისკის მქონე პირები. ასეთი სახის სკრინინგი გამართლებული იქნება, იმ შემთხვევაში, თუ გამოვლინდება შაქრიანი დიაბეტის პრევენციის ეფექტური გზები. ამჟამად არსებული მონაცემები საკმაოდ იმედის მომცემია საიმისოდ, რომ გაგრძელდეს ევროპასა და ა.შ.შ-ში მიმდინარე კვლევები, რომლებიც შეისწავლის შდტ1-ის განვითარების პრევენციას იმუნური ინტერვენციის სტრატეგიებით (112-118).

ევროპის ქვეყნებში ჩატარდა მულტიცენტრული კვლევა ENDIT (The European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial), რომლის ფარგლებშიც მოხდა შდტ1-ით დაავადებული პაციენტების პირველი რიგის 22,000 ნათესავის კვლევა. გამოვლინდა 500 პირი, რომელთაც ჰქონდათ შაქრიანი დიაბეტის განვითარების მაღალი რისკი. ამ პირებს აძლევდნენ ნიკოტინამიდს ან პლაცებოს ორმაგი ბრმა მეთოდით. კვლევამ გამოავლინა, რომ ნიკოტინამიდს შესწევს უნარი გაახანგრძლივოს პერიოდი დიაბეტის გამოვლენამდე და რომ ნიკოტინამიდი მოცემული დოზებით არ იყო ტოქსიური ან ზიანის მომტანი პაციენტებისთვის, თუმცა ამ კვლევის უარყოფით მხარედ ჩაითვადა, რომ იგი ჩატარდა მცირე კოჰორტაზე (115,116).

პილოტური კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით იმედის მომცემი იყო ამერიკის შეერთებულ შტატებში ჩატარებული კვლევა DTP-I (Diabetes Prevention Trial for T1DM), რომელიც ეფუძნებოდა თეორიას, რომ ინსულინის მცირე დოზებით

მკურნალობას მაღალი რისკის მქონე ინდივიდებში შეეძლო ინსულინის სეკრეციის მარაგის შენარჩუნება და შაქრიანი დიაბეტის განვითარების პრევენცია ამ ჯგუფში. ამ ინდივიდებში შდტ1-ის განვითარების მომატებული რისკი დადასტურებული იყო გენეტიკური მარკერების, კუნძულოვანი აპარატის მიმართ აუტოანტისხეულების, ინსულინის მიმართ აუტოანტისხეულების და ინსულინის პასუხის პირველი ფაზის დაქვეითებით. კვლევის ფარგლებში მაღალი რისკის მქონე 5 პირს, უკეთდებოდა ინსულინის კანქვეშა ინექცია ყოველდღიურად, ხოლო 9 თვეში ერთხელ უტარდებოდათ ინტენსიური ინტრავენური ინსულინოთერაპია. შედეგად მოხდა დიაბეტის განვითარების პრევენცია სულ მცირე 3 წლით. იმავე კვლევაში მონაწილე, ანალოგიური მომატებული რისკის მქონე 7 ინდივიდიდან, რომელთაც უარი თქვეს მკურნალობაზე, ექვსს განუვითარდა შდტ1 3 წლის განმავლობაში (113). DTP-I კვლევა დასრულდა 2001 წელს, დასკვნის სახით წარმოადგინეს, რომ პლაცებოსა და ინსულინით ნამკურნალებ ჯგუფებს შორის არ იყო სხვაობა შდტ1-ის განვითარების სიხშირეში. თუმცა როგორც ENDIT, ისე DTP-I კვლევებმა გვიჩვენა, რომ შესაძლოა ფართო მასშტაბის მულტიცენტრულმა კვლევებმა უკეთესი შედეგი მოგვცეს და რაც ყველაზე მათავარია, რომ შდტ1-ის განვითარების პროგნოზირება შესაძლებელია. გამომდინარე იქიდან, რომ შესაძლებელი გახდა დაავადების მანიფესტაციის პროგნოზირება, დიდ ინტერესს იწვევს ჩატარდეს კვლევები და მოიძებნოს შდტ1-ის პრევენციის გზები.

ვინაიდან არსებობს მოსაზრება, რომ ძუძუთი კვების ხანმოკლე პერიოდი და კომპლექსური საკვები პროტეინების, ისეთი როგორცაა ძროხის რძის, სხვადასხვა ბურღულეულის, ხილის, კენკროვნების ადრეულ ასაკში ჩართვა კვების რაციონში შესაძლოა წარმოადგენდეს რისკის ფაქტორებს კუნძულოვანი აპარატის მიმართ აუტოანტისხეულების განვითარებისთვის, ამჟამად მიმდინარეობს კვლევა TRIGR (The Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes mellitus in the Genetically at Risk), რომლის მიზანია დადგინდეს შემცირდება თუ არა შდტ1-ის განვითარების რისკი იმ ბავშვებში, რომელთაც ჩვილობის ასაკში დამატებითი საკვების ნაცვლად მისცემენ მაღალჰიდროლიზირებულ საკვებ ფორმულას. TRIGR კვლევა არის საერთაშორისო, რანდომული, ორმაგი ბრმა, კონტროლირებადი კვლევა.



პილოტურმა კვლევამ აჩვენა, რომ მაღალჰიდროლიზირებულ ფორმულაზე გადაყვანამ დაახლოებით 50 %-ით შეამცირა დიაბეტთან ასოცირებული ერთი ან მეტი აუტოანტისხეულების ჯამური სიხშირე 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში. კვლევაში თავდაპირვალად ჩაერთო 5606 ახალშობილი, რომელთაც ჰყავთ შდტ1 –ით დაავადებული პირველი რიგის ნათესავი, 2159 ინდივიდი შეირჩა რისკის დამადასტურებელი HLA გენოტიპით. კვლევას რანდომიზაციის კოდი მოესხნება 2017 წელს, როცა ბოლო ჩართული ბავშვი გახდება 10 წლის (119).

პერორალურად ინსულინის ან GAD-ის გამოყენებით ცხოველებზე მიმდინარე კვლევებმა გამოავლინეს იმედისმომცემი შედეგები შაქრიანი დიაბეტის პრევენციის მიმართულებით (118). არსებობს მოსაზრება, რომ T – ლიმფოციტდამოკიდებული ანტიგენების პერორალურად მიღებას შეუძლია ხელის შეუწყოს იმუნური ტოლერანტობის ჩამოყალიბებას. ამ მოსაზრების საფუძველზე, ამჟამად მიმდინარეობს კვლევები, რომელშიც იკვლევენ ადამიანებში ინსულინის პერორალურად მიღების ეფექტს შდტ1-ის პრევენციის მიზნით (70).

2008 წელს ჩატარებულმა კვლევების მეტა ანალიზმა აჩვენა, რომ შდტ1-ის განვითარების პრევენციაში გარკვეული როლი აკისრია D ვიტამინსაც. გამოვლინდა, რომ ჩვილობის პერიოდში, განსაკუთრებით პირველი 12 თვის განმავლობაში D ვიტამინის მიღება ამცირებს ბავშვებში ტიპი 1 შაქრიანი დიაბეტის განვითარების რისკს (120).

## 1.6. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-თან ასოცირებული აუტოიმუნური დაავადებები

შდტ1-ის ეტიოპათოგენეზიდან გამომდინარე, პაციენტებს შდტ1-ით ხშირად უვითარდებათ სხვა აუტოიმუნური დაავადებები. მათგან ყველაზე ხშირად გვხვდება ქრონიკული ლიმოციტური თირეოიდიტი (ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი). შდტ1-ით დაავადებული პაციენტებიდან ყოველ მეხუთეს შესაძლოა აღმოაჩნდეს

სისხლში თირეოიდული ანტისხეულები (10). თუმცა ამ პაციენტების მხოლოდ მცირე ნაწილს უვითარდება კლინიკურად გამოხატული ჰიპოთირეოზი.

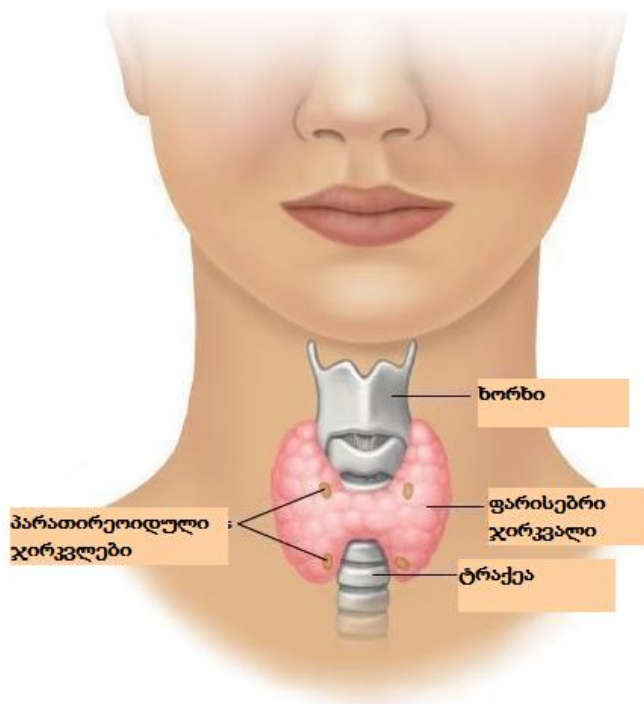
შდტ1-ით დაავადებულ პაციენტებში ასევე ხშირია ცელიაკია. იგი ვლინდება შდტ1-ით დაავადებული ბავშვების 1.5-დან 4.5 %-ში (121). ცელიაკიის ადრეული დიაგნოსტიკისთვის გამოიყენება ქსოვილოვანი ტრანსგლუტამინაზას მიმართ ანტისხეულების ან ენდომეზიალური ანტისხეულების განსაზღვრა.

ამ კონტექსტში ასევე მნიშვნელოვანია განვიხილოთ აუტოიმუნური პოლიგლანდულური სინდრომი (აპს) ტიპი II, რომელიც ხასიათდება აუტოიმუნური ადრენოკორტიკული უკმარისობის (ან ადრენალიტის სეროლოგიური მახასიათებლების არსებობისით), აუტოიმუნური თირეოიდიტის და შდტ1-ის ერთობლიობით. ასევე საინტერესოა აუტოიმუნური პოლიგლანდულური სინდრომი ტიპი III – აუტოიმუნური თირეოიდიტის, შდტ1-ის, პერნიციოზული ანემიის, ვიტლიგოს ან ალოპეციის ერთობლიობა. თუმცა რადგან აპს ტიპი II და აპს ტიპი III ერთმანეთისგან განსხვავდება მხოლოდ ადრენოკორტიკული უკმარისობის არსებობით ან არ არსებობით, მაშინ, როცა ისინი იზიარებენ წინასწარგანწყობის ერთდაიგივე გენებს, აპს ტიპი III არ განიხილება, როგორც ცალკე სინდრომი, იგი უფრო აპს ტიპი II-ის ერთ-ერთ სუბტიპად გვევლინება (33). აპს ტიპი II ყველაზე ხშირი პოლიგლანდულური სინდრომია. იგი ძირითადად ვლინდება მოზრდილ ასაკში – 20-დან 50 წლამდე, თუმცა შესაძლოა გამოვლინდეს უფრო ადრე ან გვიან. ადრენოკორტიკული უკმარისობა ვლინდება დაავადების კლინიკური მანიფესტაციის 50 %-ში. დაავადებულთა 50 %-ს ადისონის დაავადებასთან ერთად უვითარდებათ შდტ1, ხოლო აუტოიმუნური თირეოიდიტი ვლინდება ადისონის დაავადების მქონე პაციენტების 2/3-ში (122-124).

## 17. ფარისებრი ჯირკვალი

### 17.1. ანატომია

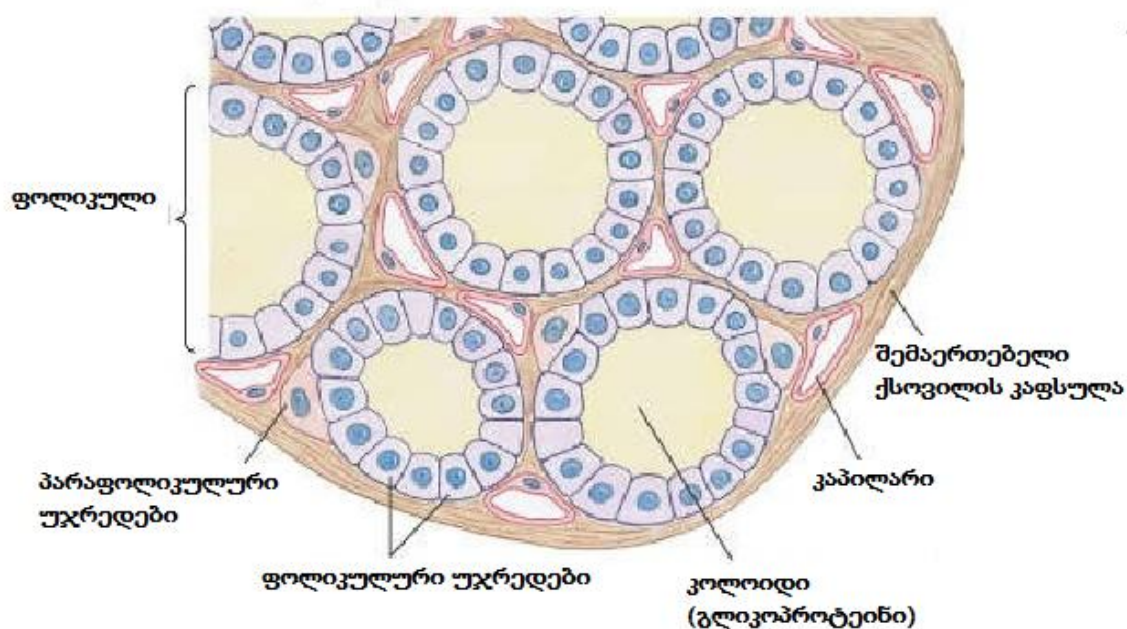
ფარისებრი ჯირკვალი პეპლის ფორმის ორგანოა, რომელიც მდებარეობს კისრის წინა ნაწილში ხორხის ქვემოთ, ტრაქეის წინ და ირგვლივ. იგი შედგება ორი წილისაგან (მარჯვენა და მარცხენა) და მათი დამაკავშირებელი ხიდაკისაგან (იხ. ნახატი 5).



ნახატი 5: ფარისებრი და ფარისებრახლო ჯირკვლები.

მიკროსკოპულად ფარისებრი ჯირკვალი წარმოდგენილია სფერული ფორმის ფოლიკულებისგან, რომლებიც შედგება ფოლიკულური უჯრედების ერთი შრისგან და მის მიერ შემოსაზღვრული ღრუსგან, რომელიც სავსეა კოლოიდით (ძირითადად თირეოგლობულინით). თირეოტროპული ჰორმონით სტიმულაციისას ფოლიკულური უჯრედები იღებს სვეტისებრ ფორმას და კოლოიდი გადმოდის

ფოლიკულიდან, სუპრესიისას კი ფოლიკულური უჯრედები ბრტყელდება და კოლოიდი გროვდება ფოლიკულის ღრუში. ფოლიკულური უჯრედებს და ფოლიკულებს შორის მიმოფანტულია პარაფოლიკულური უჯრედები, რომლებიც აწარმოებენ კალციტონინს (იხ. ნახატი 6) .



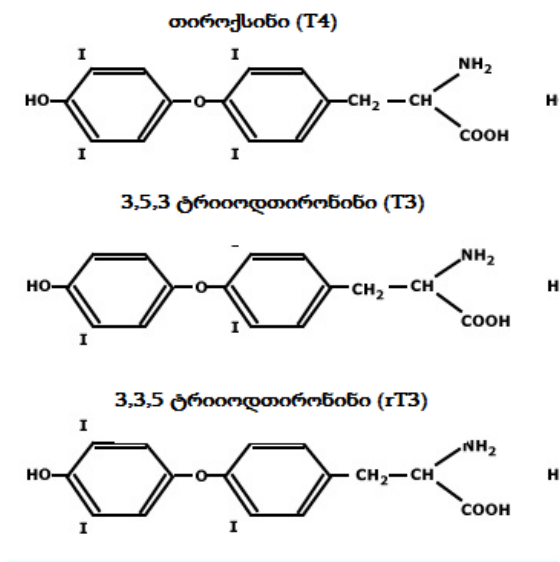
ნახატი 6: ფარისებრი ჯირკვლის ჰისტოლოგიური აგებულება.

### 1.7.2. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები და მათი ბიოსინთეზი

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებს უდიდესი როლი აკისრია ბავშვის ტვინისა და სომატურ განვითარებაში და შემდგომში ორგანიზმის მეტაბოლიზის წარმართვაში. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები მოქმედებენ ყველა ორგანოსა და სისტემაზე. ორგანიზმის ნორმალური ფუნქციონირებისათვის აუცილებელია,

რომ თირეოიდული ჰორმონები მუდმივად ხელმისაწვდომი იყოს, რისთვისაც ორგანიზმი ინახავს მათ მარაგის სახით, როგორც ცირკულაციაში, ასევე უშუალოდ ფარისებრ ჯირკვალში. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ბიოსინთეზისა და სეკრეციის რეგულატორული მექანიზმები ძლიერ მგრძობიარეა, რის გამოც მოციროკულირე ჰორმონების კონცენტრაცია რეგულირდება ვიწრო დიაპაზონის ფარგლებში.

არსებობს ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ორი ბიოლოგიურად აქტიური ფორმა: თიროქსინი (T4) და 3,5,3'-ტრიოდთირონინი (T3). ისინი შედგება თიროზინის მოლეკულასთან ეთერული კავშირით დაკავშირებული ფენილის რგოლისგან. ორივე ჰორმონი შეიცავს ორ იოდის ატომს შიდა, თიროზინის რგოლში. მათ განასხვავებს ის, რომ თიროქსინს აქვს ორი იოდის ატომი გარეთა, ფენილის რგოლზე მაშინ, როცა ტრიოდთირონინს აქვს მხოლოდ ერთი იოდის ატომი. თუ თიროქსინის მოლეკულის შიდა რგოლიდან მოშორდება იოდის ატომი, წარმოიქმნება 3,3',5' - ტრიოდთირონინი (რევერსული T3, r T3), რომელიც არ არის ბიოლოგიურად აქტიური (იხ. ნახატი 7).



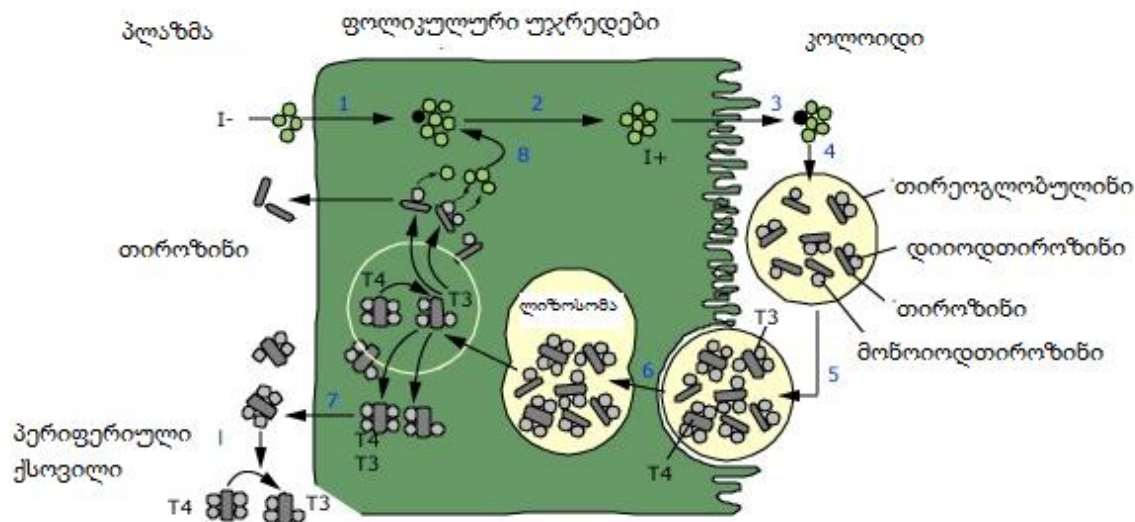
ნახატი 7: თირეოიდული ჰორმონების სტრუქტურა.

თიროქსინი წარმოიქმნება მხოლოდ ფარისებრ ჯირკვალში, ხოლო ტრიოდთირონინი წარმოიქმნება როგორც ფარისებრ ჯირკვალში, ისე ბევრ სხვა ქსოვილშიც თიროქსინის დეიოდინიზაციის შედეგად. ფარისებრი ჯირკვალი დიდი რაოდენობით შეიცავს თიროქსინს და ტრიოდთირონინს, რომლებიც ჩართულნი არიან თირეოგლობულინში, პროტეინში რომელშიც ჰორმონები როგორც სინთეზირდება, ასევე ინახება. ასეთი სახით მომარაგება საშუალებას იძლევა საჭიროების შემთხვევაში მოხდეს ჰორმონების უფრო სწრაფი სეკრეცია.

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ბიოსინთეზისთვის აუცილებელი ელემენტია იოდი. იგი ორგანიზმში ხვდება მხოლოდ იოდის შემცველი ან იოდით ფორტიფიცირებული საკვების მიღებით. საკვებიდან იოდი აბსორბირდება იოდიდის სახით და სწრაფად გადადის უჯრედგარეთა სითხეში, რომელიც შეიცავს ასევე ფარისებრი ჯირკვლიდან გამოთავისუფლებულ და იოდთირონინების ექსტრატირეოიდული დეიოდინიზაციით გამოთავისუფლებულ იოდს. უჯრედგარეთა სითხეს იოდის ატომი ტოვებს ფარისებრ ჯირკვალში ტრანსპორტირების ან თირკმლის საშუალებით გამოყოფის გზით.

თირეოიდული ჰორმონების სინთეზი ფარისებურ ჯირკვალში მოიცავს შემდეგ საფეხურებს: 1) ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედების მიერ იოდიდის (I<sup>-</sup>) შებოჭვა; 2) იოდიდის დიფუზია უჯრედების მწვერვალზე; 3) იოდიდის ტრანსპორტი კოლოიდში; 4) არარორგანული იოდიდის ოქსიდაცია იოდამდე და მისი ინკორპორირება კოლოიდის თირეოგლობულინის ჯაჭვის თიროზინში; 5) ორი დიოდთიროზინის შეკავშირება ტეტრაიოდთირონინის (თიროქსინის T<sub>4</sub>) ფორმირებისთვის ან დიოდთიროზინის და მონოიოდთიროზინის შეკავშირება, რის შედეგადაც წარმოიქმნება ტრიოდთირონინი (T<sub>3</sub>); 6) ენდოციტოზის საშუალებით თირეოგლობულინის გადასვლა კოლოიდიდან ფოლიკულურ უჯრედში, ლიზოსომების საშუალებით თირეოგლობულინის დაშლა და პროტეოლიზი, რის შედეგადაც გამოთავისუფლდება თიროქსინი, ტეტრაიოდთირონინი, დიოდთიროზინი და მონოიოდთიროზინი; 7) თიროქსინის და ტეტრაიოდთირონინის ცირკულაციაში გადასვლა; 8) მონოიოდთიროზინის და დიოდთიროზინის დეიოდინიზაცია

თიროზინის გამოსათავისუფლებლად. ტეტრაიოდთიროზინი ასევე წარმოიქმნება თიროქსინის მონოდეოდინიზაციით ფარისებრ ჯირკვალში და პერიფერიულ ქსოვილში (125) (იხ. ნახატი 8).



ნახატი 8: თირეოიდული ჰორმონების ბიოსინთეზი.

იოდიდის ტრანსპორტი ფარისებრ ჯირკვალში – იოდის ტრანსპორტირდება ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულურ უჯრედებში ქიმიური და ელექტრონული გრადიენტის საწინააღმდეგო მიმართულებით. იოდის ტრანსპორტი შეჭიდულია ნატრიუმის ტრანსპორტთან, ენერგოდამოკიდებული და სატურირებადია. იგი მოითხოვს ოქსიდაციურ მეტაბოლიზმს. ნატრიუმ-იოდის ტრანსპორტერი მნიშვნელოვანი ტრანსმემბრანული პროტეინია, რომელიც მდებარეობს ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულურ უჯრედების ბაზოლატერალურ მემბრანაზე (126). სხვა ისეთი იონები, როგორცაა პერქლორატი და პერტექნეატი ტრანსპორტირდება ფარისებრ ჯირკვალში იგივე მექანიზმით და ამიტომ ისინი იოდის ტრანსპორტის კონკურენტული ინჰიბიტორები არიან.

თიროზინის იოდიზაცია – ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულურ უჯრედებში იოდის სწრაფად დიფუზირდება უჯრედების აპიკალურ ზედაპირთან, საიდანაც ის ტრანსპორტირდება მემბრანული იოდ-ქლორის ტრანსპორტერით - პენდრინით, ეგზოციტურ ვეზიკულებამდე, რომლებიც მიმაგრებულია უჯრედის

აპიკალურ მემბრანაზე. ამ ვეზიკულებში იოდიდი სწრაფად განიცდის ოქსიდაციას და კოვალენტურად უკავშირდება (ორგანიფიცირდება) თირეოგლობულინის ჯაჭვის თიროზოლის ნაშთს. იოდიდის ოქსიდაცია კატალიზდება ფერმენტ თირეოპეროქსიდაზით.

თირეოგლობულინის იოდ-თიროზინის ნაშთების დაწყვილება - თიროქსინი (T4) წარმოიქმნება თირეოგლობულინის მოლეკულაში ორი დიიოდთიროზინის ნაშთის შეერთების შედეგად, ხოლო ტრიიოდთიროზინი (T3) წარმოიქმნება ერთი მონოიოდთიროზინის და ერთი დიიოდთიროზინის ნაშთის შეწყვილების შედეგად. ეს რეაქციებიც ასევე კატალიზდება ფერმენტ თირეოპეროქსიდაზას საშუალებით.

თირეოგლობულინის სინთეზი – თირეოგლობულინი 660 კილოდალტონი მოლეკულური მასის გლიკოპროტეინია, რომელიც შედგება ორი იდენტური არაკოვალენტური ბმით დაკავშირებული სუბერთეულისგან. ძირითადად ეს მოლეკულა გვხვდება თირეოიდული ფოლიკულების შიგნით (127). იგი სინთეზირდება და გლიკოლიზდება მარცვლოვან ენდოპლაზმურ ბადეში და შემდეგ ინკორპორირდება ეგზოციტურ ვეზიკულებში, რომლებიც მიმაგრებულია უჯრედების აპიკალურ მემბრანაზე. მხოლოდ ამის შემდეგ ხდება თიროზინის ნაშთების იოდინიზაცია და დაწყვილება თიროქსინისა და ტრიიოდთიროზინის ფორმირებისთვის. დაწყვილება არ ხდება რანდომულად. თიროქსინი და ტრიიოდთიროზინი წარმოიქმნება თირეოგლობულინის მოლეკულის იმ რეგიონში, რომელსაც აქვთ ამინომჟავების უნიკალური თანმიმდევრობა (128). ნორმალურ შემთხვევაში თირეოგლობულინის ერთი მოლეკულა შეიცავს მონოიოდთიროზინის ექვს მოლეკულას, დიიოთიროზინის ოთხ მოლეკულას, თიროქსინის ორ მოლეკულას და ტრიიოდთიროზინის 0.2 მოლეკულას.

კოლოიდის ენდოციტოზი და ჰორმონების გამოთავისუფლება – იმისათვის, რომ გამოთავისუფლდეს თიროქსინი და ტრიიოდთიროზინი თირეოგლობულინი თავიდან შთაინთქმება ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედების მიერ კოლოიდის წვეთების სახით. კოლოიდის წვეთები უკავშირდება ლიზოსომებს და ფორმირდება ფაგოლიზოსომები, სადაც თირეოგლობულინი ჰიდროლიზდება თიროქსინად, ტრიიოდთიროზინად და მის შემადგენელ სხვა ამინომჟავებად.



თიროქსინის მოლეკულების ნაწილი გარდაიქმნება ტრიოდთირონინად. ამის შემდეგ ჰორმონები გადადის უჯრედგარეთა სითხეში და შემდეგ ცირკულაციაში.

თირეოგლობულინიდან გამოთავისუფლებული იოდთიროზინები დეიოდინირდება იოდთიროზინ დეიოდინაზას საშუალებით. იოდიდის უდიდესი ნაწილი ხელახლა გამოიყენება ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების სინთეზისთვის.

თირეოგლობულინის სეკრეცია – ფარისებრი ჯირკვლიდან ყოველდღიურად ხდება დაახლოებით 100 მკგ თირეოგლობულინის გამოთავისუფლება. ეს არის უმცირესი ფრაქცია იმ 25 მკგ-დან, რომელიც უნდა პიდროლიზდეს რათა მოხდეს 100 მკგ (130 ნმოლ) თიროქსინის დღიური სეკრეცია.

ტრიოდთირონინის ექსტრათირეოიდული პროდუქცია – ორგანიზმში არსებული ტრიოდთირონინის დაახლოებით 80 პროცენტი წარმოიქმნება ექსტრათირეოიდულ ქსოვილში თიროქსინის 5'-დეიოდინიზაციის (გარეთა რგოლის დეოდინიზაცია) შედეგად. ეს რეაქცია კატალიზდება ორი T4-5'-დეიოდინაზას (ტიპი I და ტიპი II) საშუალებით. დვიძლსა და თირკმლებს გააჩნიათ ძლიერი დეიოდინაზური აქტივობა (129, 130). ეს ორგანოები არის ტრიოდთირონინის ძირითადი წყარო ორგანიზმში, თუმცა ტრიოდთირონინის გარკვეული ნაწილი თითქმის ყველა ქსოვილში წარმოიქმნება.

T4-5'-დეიოდინაზას ორი ტიპი (ტიპი I და ტიპი II) ერთმანეთისგან განსხვავდება მდებარეობით, ბიოქიმიური მახასიათებლებით და ფიზიოლოგიურ სტიმულზე პასუხით – ტიპი 1 T4-5'-დეიოდინაზა ძირითადი მადეიოდინიზირებელი ფერმენტია ღვიძლში, თირკმლებსა და ფარისებურ ჯირკვალში. მას აქვს მაღალი Km (მიხაელესის მუდმივა) თიროქსინისათვის, მგრძობიარეა პროპილთიოურაცილის მიმართ და მისი მოქმედებით დეიოდინიზაცია მიმდინარეობს შემდეგი რიგითობით:  $rT3 \rightarrow T4 \rightarrow T3$ . ტიპი 2 T4-5'-დეიოდინაზა მადეიოდინიზირებელი ფერმენტია კუნთებში, ტვინში, ჰიპოფიზში, კანში და პლაცენტაში. მას აქვს დაბალი Km (მიხაელესის მუდმივა) თიროქსინისათვის, არ ინჰიბირდება პროპილთიოურაცილით და მისი მოქმედებით დეიოდინიზაცია მიმდინარეობს შემდეგი რიგითობით:  $T4 \rightarrow rT3$ . რევერსული ტრიოდთირონინი

წარმოიქმნება თიროქსინის 5-დეიოდინიზაციით ( შიდა რგოლის დეიოდინიზაცია) ფერმენტ ტიპი 3 4-5'-დეიოდინაზას საშუალებით. ეს ფერმენტი ფართოდ არის გავრცელებული მთელს ორგანიზმში და მახასიათებლებით ძალიან ჰგავს ტიპი 1 T4-5'-დეიოდინაზას.

დეიოდინაზები არის სელენოპროტეინები და ფარისებრ ჯირკვალში უფრო მეტი სელენია გრამ ქსოვილში, ვიდრე რომელიმე სხვა ორგანოში. სელენის დეფიციტის როლი ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციაში კარგად არ არის შესწავლილი, თუმცა კვლევებმა აჩვენეს, რომ სელენის დეფიციტი ამძიმებს როგორც ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადების მიმდინარეობას, ისე ენდემურ კრეტინიზმს (131).

### 1.7.3. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების მეტაბოლიზმი

თიროქსინისა და ტრიოდთირონინის პროდუქციასა და მეტაბოლიზმში მნიშვნელოვანი განსხვავებებია როგორც რაოდენობრივი, ისე თვისობრივი თვალსაზრისით:

თიროქსინი – თიროქსინის პროდუქციის დონე არის 80-100 მკგ (100-130 ნმოლ) დღეში. ექსტრათიროიდული დეპო შეიცავს 800-1000 მკგ (1000-1300 ნმოლ) თიროქსინს, რომლის უდიდესი ნაწილი უჯრედგარეთა სითხეშია. თიროქსინის დაშლა ხდება სინქარით – 10 % დღეში. დაახლოებით 80 პროცენტი დეიოდინიზაციას განიცდის, 40 პროცენტისგან წარმოიქმნება ტრიოდთირონინი და 40 პროცენტისგან წარმოიქმნება რევერსული ტრიოდთირონინი. დარჩენილი 20 პროცენტი უკავშირდება გლუკურონიდს და სულფატს, დეამინირდება, დეკარბოქსილირდება და წარმოქმნის ტეტრაიოდთიროაცეტურ მჟავას. ან გაიხლიჩება ორ რგოლს შორის (132). თიროქსინის დეიოდინიზაცია ტრიოდთირონინად იწვევს ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის ბიოლოგიური აქტივობის გაზრდას, მაგრამ თიროქსინის სხვა მეტაბოლიტები ბიოლოგიურად აქტიურები არ არის. თიროქსინის ტრიოდთირონინად გარდაქმნა ექსტრათიროიდულ ქსოვილებში ისე რეგულირდება, რომ ტრიოდთირონინის

პროდუქცია შესაძლოა შეიცვალოს ჰიპოფიზ-ფარისებრი ჯირკვლის ღერძისგან დამოუკიდებლად.

ტრიოდთირონინი – ტრიოდთირონინის დიდი წილი, დაახლოებით 80%, წარმოიქმნება თიროქსინის ექსტრატირეოიდული დეიოდინაციის შედეგად, დანარჩენი ნაწილი წარმოიქმნება თავად ფარისებრ ჯირკვალში. ჯამური პროდუქციის დონე არის 30-40 მკგ (45-60 ნმოლ) დღეში. ექსტრატირეოიდული აუზი შეიცავს დაახლოებით 50 მკგ (75 ნმოლ), რომლის ძირითადი ნაწილი არის უჯრედში. ტრიოდთირონინი იშლება ძირითადად დეიოდინაციის შედეგად, ბევრად უფრო სწრაფად, ვიდრე თიროქსინი (75 % დღეში).

რევერსული ტრიოდთირონინი – სინთეზირდება დაახლოებით 30-40 მკგ (45-60 ნმოლ) დღეში, ძირითადად თიროქსინის ექსტრატირეოიდული დეიოდინაციის შედეგად. რევერსული ტრიოდთირონინი იმაზე სწრაფადაც კი იშლება, ვიდრე ტრიოდთირონინი. მისი დეგრადაცია ხდება დეიოდინაციის შედეგად.

შრატის შემბოჭველი პროტეინები – ცირკულაციაში მყოფი თიროქსინის 99.95 % მეტი და ტრიოდთირონინის 99.5 % მეტი შეკავშირებულია შრატის პროტეინებთან – თიროქსინ შემაკავშირებელ გლობულინთან, ტრანსთირეტინთან (რომელსაც ადრე თიროქსინ შემაკავშირებელი პრეალბუმინი ეწოდებოდა), ალბუმინთან და ლიპოპროტეინებთან (133, 134). თიროქსინის შემთხვევაში 75 % დაკავშირებული თიროქსინ შემაკავშირებელ გლობულინთან, 10 % – ტრანსთირეტინთან, 12 % – ალბუმინთან და 3 % ლიპოპროტეინებთან. დაახლოებით 0.02 %, ანუ 2 ნგ/დლ (25 პმოლ/დლ) არის თავისუფალი, შეუკავშირებელი თიროქსინი. რაც შეეხება ტრიოდთირონინს – 80 % დაკავშირებული თიროქსინ შემაკავშირებელ გლობულინთან, 5 % – ტრანსთირეტინთან და 15 % – ალბუმინებთან და ლიპოპროტეინებთან. დაახლოებით 0.5 %, ანუ 0.4 ნგ/დლ (6 პმოლ/დლ) არის თავისუფალი, შეუკავშირებელი ტრიოდთირონინი.

ვინაიდან შრატის თიროქსინისა და ტრიოდთირონინის ძირითადი ნაწილი შეკავშირებულია, შრატის შემაკავშირებელი პროტეინების, განსაკუთრებით კი

თიროქსინი შემაკავშირებელი გლობულინის, კონცენტრაციის ცვლილება, დიდ ზეგავლენას ახდენს შრატის საერთო თიროქსინისა და ტრიოდთირონინის კონცენტრაციაზე და მათ ფრაქციულ მეტაბოლიზმზე. თუმცა შემაკავშირებელი პროტეინების კონცენტრაცია არ მოქმედებს თავისუფალი ჰორმონების კონცენტრაციაზე ან მათი საერთო მეტაბოლიზმის დონეზე.

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ბიოლოგიურ აქტივობას განსაზღვრავს თავისუფალი თიროქსინისა და ტრიოდთირონინის კონცენტრაცია. შემაკავშირებელი პროტეინების ფუნქციაა შეინარჩუნონ თავისუფალი თიროქსინისა და ტრიოდთირონინის დონე ვიწრო ჩარჩოებში და ამავდროულად უზრუნველყონ, რომ თიროქსინი და ტრიოდთირონინი შეუფერხებლად და დაუყოვნებლივ მიეწოდოს ქსოვილებს. შემაკავშირებელ პროტეინებს აქვთ როგორც მარაგის უზრუნველყოფის, ისე ბუფერული ფუნქცია (135). იმ შემთხვევაში თუ ფარისებრი ჯირკვლის მიერ ჰორმონების სეკრეცია შეწყდება, შრატის შემაკავშირებელ პროტეინებთან შეკავშირებული და მარაგის სახით შენახული თიროქსინის არსებობა შეანელებს ჰიპოთირეოზის განვითარების პროცესს. შემაკავშირებელი პროტეინები ასევე იცავენ ქსოვილებს ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების სეკრეციის სწრაფი მატების შემთხვევაში.

## 1. 8. ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტი

### 1.8.1. ტერმინოლოგია და დეფინიცია

ტერმინი თირეოიდიტი გულისხმობს “ინტრათირეოიდული ლიმფოციტური ინფილტრაციის” არსებობას ფოლიკულების დაზიანებით ან მის გარეშე. არსებობს აუტოიმუნური თირეოიდიტის (რომელიც ასევე განისაზღვრება, როგორც ქრონიკული ლიმფოციტური თირეოიდიტი) ორი ფორმა: ჰაშიმოტოს თირეოიდიტი (ფორმა ჩიყვით) და ატროფიული თირეოიდიტი (ფორმა ჩიყვის გარეშე). ორივე ფორმას შეუძლია გამოიწვიოს მუდმივი, სხვადასხვა ხარისხით გამოსატული ჰიპოთირეოზი და ორივე ფორმა ხასიათდება სისხლში მოციკრულირე ანტისხეულების არსებობით (136).

## 1.8.2. ისტორია

1912 წელს იაპონელმა ექიმმა ჰაკარუ ჰაშიმოტომ ჩაატარა 4 პაციენტის თირეოექტომიის შემდეგ მიღებული მასალის დეტალური ჰისტომორფოლოგიური კვლევა და აღმოაჩინა, რომ ღიფუზური ჩიყვის განვითარების მიზეზი იყო არა კოლოიდური ცვლილებები, როგორც ამას ელოდნენ ოპერაციამდე, არამედ “ლიმფოიდური ელემენტების, ძირითადად ლიმფოიდური ფოლიკულების მასიური ზრდა”. ექიმმა ჰაშიმოტომ ამ მდგომარეობას “Struma lymphomatosa” უწოდა (137, 138).

20 წლის შემდეგ ამ ახალი აღმოჩენის სპექტრი გაიზარდა და აღწერილ იქნა ჰაშიმოტოს “Struma lymphomatosa”-თან ასოცირებული ფარისებრი ჯირკვლის ატროფია და ფიბროზი (139).

რა მექანიზმი ელო საფუძვლად ფარისებრი ჯირკვლის ლიმფოიდურ ინფილტრაციას “Struma lymphomatosa”-ს დროს უცნობი იყო კიდევ 40 წლის განმავლობაში. შემდგომში 1956 წელს როუზმა და ვიტებსკიმ აღმოაჩინეს, რომ თირეოგლობულინით იმუნისებული საკვლევი ბოცვრები გამოიძუშავენდნენ ავტოანტისხეულებს საკუთარი პროტეინის მიმართ, რასაც თან ახლდა ლიმფოციტური თირეოიდიტის განვითარება (140). თუმცა ეს არ იყო ავტოანტისხეულების პირველი აღწერა, 1936 წელს პიკადომ და როტერმა გამოაქვეყნეს კვლევა სახელწოდებით “Precipitines seriques antithyroidiennes chez le goitreux” (შრატის ანტისხეულები ჩიყვის დროს) (141). იმ დროისთვის, როდესაც ეს კვლევები გამოქვეყნდა დომინირებდა თეორია, რომლის მიხედვით ანტისხეულები წამოიქმნებოდა ანტიგენის კარნახის საფუძველზე, ე.ი. ანტიგენი კარნახობდა იმუნურ სისტემას, რომ ამ უკანასკნელს დაეწყო ანტიგენის შესაბამისი ანტისხეულის წარმოქმნა, მაგრამ როუზმა და ვიტებსკიმ ეჭვი შეიტანეს ამ თეორიის სისწორეში. მათ დასვეს კითხვა, რატომ არ სინთეზირდებოდა ბოცვრებში ავტოანტიგენი სპონტანურად, მათ ხომ ჰქონდათ საკუთარი ანტიგენი, რომელიც B ლიმფოციტებს ანტისხეულის წარმოქმნისკენ უბიძგებდა. აქედან გამომდინარე ავტორები მივიდნენ “კლონური სელექციის” თეორიამდე, რომლის თანახმად ავტოიმუნური მექანიზმების განვითარებას ხელს უშლის ავტო-

რეაქტიული უჯრედების (კლონების) დესტრუქცია. როუზის თანაავტორებმა აღმოაჩინეს, რომ თირეოგლობულინით იმუნიზირებული ბოცვრების ფარისებრი ჯირკვალი ჰისტოლოგიურად ძალიან ჰგავდა ჰაშიმოტოს თირეოიდიტს, მაგრამ მათ დასჭირდათ 2 წელი მასალის შესაგროვებლად და მასალაში თირეოგლობულინის მიმართ ანტისხეულების აღმოსაჩენად (142), ამ დროისთვის კი ქემბელმა თანაავტორებთან ერთად გამოაქვეყნეს ნაშრომი, რომელშიც აღწერდნენ თირეოგლობულინის მიმართ ანტისხეულებს ჰაშიმოტოს თირეოიდიტის დროს (143).

იმ დროისათვის ზემოთ მოყვანილი კვლევები თავიანთი არსით იყო რევოლუციური, მათ წამოჭრეს ახალი კითხვები. რატომ არის, რომ ზოგიერთ ადამიანს უვითარდებათ აუტორეაქტიულობა და ზოგს არა. ნათელი გახდა, რომ ფეტალური განვითარების პერიოდში აუტო-რეაქტიული ლიმფოციტების კლონური ელიმინაცია მნიშვნელოვანი მექანიზმია აუტოიმუნური დაავადებისგან დასაცავად, თუმცა ეს ელიმინაცია არ არის სრული. იმ უჯრედების ნაწილი, რომელიც გადაურჩება “ცენტრალურ” დელეციას თიმუსში კონტროლირდება სხვადასხვა “პერიფერიული” მექანიზმებით, რომლებიც ინარჩუნებენ აუტოტოლერანტობას. ბოლო 3 ათწლეულის განმავლობაში დიდი ძალისხმევა ჩაიდო ამ პეიფერიული მექანიზმების გასაგებად. სუპრესორული T ლიმფოციტების ხანიდან ჩვენ გადაინაცვლეთ რეგულატორული T ლიმფოციტების, ტოლეროგენული დენდრიტული უჯრედებისა და ციტოკინების ურთიერთდაკავშირებული ქსელის ხანაში, რომელიც იცავს ორგანიზმს აუტოიმუნური დაავადებებისაგან (144).

როუზი და მისი თანაავტორები პირველები იყვნენ, რომელთაც აღმოაჩინეს, რომ აუტოანტისხეულების წარმოქმნის და თირეოიდიტის განვითარების განწყობა კონტროლირდება სხვადასხვა დამოუკიდებელი გენეტიკური მექანიზმებით და რომ, გარემო ფაქტორებს შეუძლიათ გამოიწვიონ აუტოიმუნური თირეოიდიტის განვითარება გენეტიკური წინასწარგანწყობის მქონე ინდივიდებში (145, 146).

### 1.8.3. ეპიდემიოლოგია

ფარისებრი ჯირკვლის აუტომუნური დაავადება ყველაზე ხშირი აუტომუნური მდგომარეობაა. იგი გვხვდება მდედრობითი სქესის პოპულაციის 2 %-ში და მამრობითი სქესის პოპულაციის 0.2 %-ში (147). აუტომუნური თირეოიდული დაავადებების მეტაანალიზის შედეგად გამოვლინდა ჰიპოთირეოზის სისშირე (ინციდენტობა) მდედრობითი სქესის პოპულაციაში 350/100000/წელიწადში და მამრობითი სქესის პოპულაციაში 80/100000/წელიწადში. რაც შეეხება ჰიპერთირეოზს, სისშირე (ინციდენტობა) მდედრობითი სქესის პოპულაციაში იყო – 80/100 000/წელიწადში და მამრობითი სქესის პოპულაციაში 8/100 000/წელიწადში. აუტომუნური დაავადების სისშირე უფრო მაღალი იყო მდედრობით სქესში (148).

ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებათა გავრცელების პიკი მაქსიმუმს აღწევს მოზრდილთა ასაკში. ამავე დროს აუტომუნური თირეოიდიტი პირველადი ჰიპოთირეოზის ყველაზე ხშირი მიზეზია პედიატრიულ ასაკში. ეს დაავადება უფრო ხშირია გოგონებში და ჩვეულებრივ ვითარდება ადრეულ და შუა პუბერტატში (149,150).

### 1.8.4. ეტიოლოგია და პათოგენეზი

ქრონიკული აუტომუნური თირეოიდიტი ვითარდება გენეტიკური და გარემო ფაქტორების კომპლექსური ურთიერთქმედების შედეგად. დაავადების განვითარებისთვის აუცილებელია გენეტიკური წინასწარგანწყობისა და გარემოს რისკ ფაქტორების კომბინირება. ის, რომ აუტომუნურ თირეოიდიტს აქვს მემკვიდრეობითი კომპონენტი, ჩანს რიგი კვლევებიდან, სადაც აღწერილია ამ დაავადების ოჯახური დამემკვიდრება (151). აუტომუნური თირეოიდიტისადმი გენეტიკური წინასწარგანწყობის კიდევ ერთი მტკიცებულება არის ის, რომ მონოზიგოტურ ტყუპებში უფრო მაღალია კონკორდანტულობა დაავადების მიმართ, ვიდრე დიზიგოტურ ტყუპებში, თუმცა იდენტური ტყუპების შემთხვევაშიც კი კონკონდარტულობის ხარისხი, მხოლოდ 50 %-ია, რაც ხაზს უსვამს იმ გარემოებას, რომ გარემო ფაქტორებსაც მნიშვნელოვანი როლი

აკისრია დაავადების პათოგენეზში (152-154). როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ ანალოგიური სიტუაციაა შდტ1-ის დამემკვიდრების შემთხვევაშიც.

ფარისებრი ჯირკვლის აუტომუნური დაავადებებისადმი გენეტიკური განწყობის განმაპირობებელი ფაქტორები შესაძლოა დავეოთ ორ დიდ ჯგუფად: 1) იმუნომოდულირების ხელშემწყობ გენებად და 2) თირეოიდ სპეციფიურ გენებად.

იმუნომოდულირების ხელშემწყობი გენები არის: HLA-DR, CTLA-4, CD40 და PTPN22. ციტოტოქსიური T ლიმფოციტ ასოცირებული ფაქტორი 4 (CTLA-4) არის T ლიმფოციტების აქტივაციის ძირითადი ნეგატიური რეგულატორი (155). CTLA-4 აქტივაცია თრგუნავს რიგი ექსპერიმენტული აუტომუნური დაავადებების განვითარებას. CD40 ძირითადად წარმოადგენილია B ლიმფოციტებზე და სხვა ანტიგენწარმომქნელ უჯრედებზე. იგი ფუნდამენტურ როლს თამაშობს B ლიმფოციტების აქტივაციაში (156). ლიმფოციტური თიროზინ ფოსფატაზა, რომელიც კოდირებულია პროტეინ თიროზინ ფოსფატაზა – 22-ით (PTPN22), CTLA-4-ის მგავსად ლიმფოციტების აქტივაციის ძლიერი ინჰიბიტორია (164). რამდენიმე წლის წინ ჩატარებულმა კვლევებმა გამოავლინა ფარისებრი ჯირკვლის აუტომუნური დაავადებებისადმი განწყობის ლოკუსი ორ თიროიდსპეციფიურ გენზე, ესენია თირეოგლობულინის (158) და TSH რეცეპტორის (TSHr) (159) გენები. ეს გენები არიან აუტომუნური პასუხის ძირითადი სამიზნეები ფარისებრი ჯირკვლის აუტომუნური დაავადებების დროს.

კვლევებით არაერთხელ დადასტურებულია ყველა ზემოთ ჩამოთვლილი გენის პოლიმორფული ვარიაცია და კავშირი ფარისებრი ჯირკვლის აუტომუნური დაავადებებისადმი წინასწარგანწყობასთან, თუმცა კვლევების შედეგები ხშირად არასისტემურია. ხშირად გენეტიკური კვლევები მოულოდნელ შედეგს იძლევა, რომლის მიხედვით იდენტიფიცირებული გენების უდიდესი ნაწილი არც თუ ისე დიდ ეფექტს ახდენს წინასწარგანწყობის ჩამოყალიბებაზე. HLA – ის DRb1-Arg74 ვარიანტის გარდა, რომლის შანსების თანაფარდობა (OR) გრეივისის დაავადებასთან მიმართებაში არის >5-ზე, ყველა სხვა გენი, რომელიც განაპირობებს ფარისებრი ჯირკვლის აუტომუნური დაავადებისადმი



წინასწარგანწყობას გვაძლევს ძალიან მცირე შანსების თანაფარდობას (OR)  $< 1.5$ -ზე (160). მეორე მხრივ ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადების მქონე პაციენტების 50 %-ს აქვთ დადებითი ოჯახური ისტორია, ამიტომ მიიჩნევა, რომ ამ დაავადებისადმი წინასწარგანწყობის მყარი გენეტიკური ეფექტი განპირობებულია მცირე ეფექტის მქონე ბევრი გენის ერთდროული დამემკვიდრებით. ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადების გენებისათვის დაბალი შანსების თანაფარდობის (odds ratio) ასახსნელად მკვლევარები ორ ალტერნატიულ თეორიას გვთავაზობენ (151): “ქვესიმრავლის ეფექტის” თეორია და “გენის გენტან ურთიერთკავშირის” თეორია. “გენის გენტან ურთიერთკავშირის” მოდელის თანახმად სუსტი ეფექტის მქონე (ე.ი. ასოცირებული დაბალ შანსების თანაფარდობასთან (OR)) ორი გენის ურთიერთქმედების შედეგად ვიდებთ კომბინირებულ შანსების თანაფარდობას, რომელიც მნიშვნელოვნად მაღალია, ვიდრე მათი შანსების თანაფარდობის მარტივი ნამრავლი. ასე მაგ. ორი გენი, რომელთა შანსების თანაფარდობა (OR) დაავადებისთვის არის 1.2, დამემკვიდრების შემთხვევაში მოგვცემს შანსების თანაფარდობას 1.44 ( $1.2 \times 1.2$ ), იმ შემთხვევაში თუ ადგილი ექნება მარტივ დანამატ ეფექტს, მაგრამ თუ ადგილი ექნება ამ გენებს შორის ურთიერთკავშირს, შანსების თანაფარდობა აღნიშნული დაავადებისთვის იქნება მნიშვნელოვნად მეტი. ქვესიმრავლის ეფექტის მოდელის (რომელსაც ასევე გენეტიკურ ჰეტეროგენურობას უწოდებენ) მიხედვით: იდენტიფიცირებული გენების ყველა ვარიანტს აქვს მნიშვნელოვანი ეფექტი და მაღალი შანსების თანაფარდობა (OR) ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადების მქონე პაციენტების საკვლევ ქვეჯგუფში, ხოლო როდესაც გენების ამ ვარიაციას იკვლევენ ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადების მქონე პაციენტების მთელს პოპულაციაში, მათი ეფექტი მცირდება (განზავდება), რის შედეგადაც ვიდებთ მნიშვნელოვნად მცირე შანსების თანაფარდობას (OR).

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, იდენტური ტყუპების შემთხვევაში ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების მიმართ კონკორდანტულობა მხოლოდ 50 %-ია, რაც ხაზს უსვამს იმ გარემოებას, რომ გარემო ფაქტორებს მნიშვნელოვანი როლი აქვთ დაავადების პათოგენეზში. ყველაზე კარგად შესწავლილი გარემო

ფაქტორი, რომელიც ხელს უწყობს ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების განვითარებას წინასწარგანწყობის მქონე პირებში არის იოდი (161-164). 1920 წელს ა.შ.შ-ში საზოგადოებრივი ჯანდაცვის პროგრამის ფრგლებში დაიწყო მარილის იოდიზაცია, რის შედეგაც ენდემური ჩიყვის გავრცელება სასკოლო ასაკის ბავშვებში 26-70%-დან შემცირდა 1-4%-მდე (165). საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ამ დიდ გამარჯვებას, როცა თითქმის აღმოიფხვრა ენდემური ჩიყვის გავრცელება აშშ-ში, შედეგად მოჰყვა სულ სხვა ტიპის პრობლემის განვითარება. არსებობს იმის მტკიცებულება, რომ აუტოიმუნური თირეოიდიტის სისშირემ იმატა საკვებ რაციონში იოდის შემცველობის ზრდასთან ერთად (166). ასე მაგალითად, მეიოს კლინიკამ გამოაქვეყნა შრომა, რომელიც აღწერდა ქრონიკული ლიმფოციტური თირეოიდიტის ახლადგამოვლენილი შემთხვევების სისშირის მატებას 2 ახალი შემთხვევა/წელიწადში-დან -1930 წელს, 500 ახალი შემთხვევა/წელიწადში-მდე – 1985წელს (167). ყურადღებას იქცევს ასევე კვლევა, რომლის თანახმად საბერძნეთი ჩრდილოდასავლეთ ნაწილში მდებარე იოდდეფიციტურ რეგიონში იოდის დეფიციტის ელიმინაციის შემდეგ სამჯერ გაიზარდა აუტოიმუნური თირეოიდიტის გავრცელება სასკოლო ასაკის ბავშვებში (168). ამავდროულად რიგმა კვლევებმა აჩვენა, რომ პირველადი ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში იოდის შეზღუდვის შემდეგ აღდგა ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქცია (169,170). სხვადასხვა კვლევებმა აჩვენეს, რომ მაღალი იოდური შემადგენლობის მქონე თირეოგლობულინი უფრო იმუნოგენურია, ვიდრე ნაკლებად იოდიზირებული (171-173).

ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების მაკროვოციტრებელ გარემო ფაქტორებად ასევე ითვლება ისეთი მედიკამენტების გამოყენება, როგორცაა ამიოდარონი (174) და α ინტერფერონი (175), სხვადასხვა ინფექციები, თამბაქოს მოხმარება და სტრესი.

სხვადასხვა კვლევებმა გამოავლინეს ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებისთვის დამახასიათებელი სეზონურობა (176, 177) და გეოგრაფიულობა (178), რაც აღრმავებს ეჭვს, რომ ინფექციურმა აგენტებმა შესაძლოა

აუტოიმუნური მექანიზმების ჩართვის პროვოცირება გამოიწვიოს. ასეთ ინფექციებად მიიჩნევა *Yersinia enterocolitica* (179,180), *Coxsackie B* ვირუსი (181), რეტროვირუსები (182,183) და *Helicobacter pylori* (184).

დღეისათვის ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადების ინფექციურ აგენტთან ყველაზე მჭიდრო ასოციაცია დადგენილია C ჰეპატიტის ვირუსთან (185). კვლევათა უმეტესობაში, სადაც სწავლობდნენ ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიებს C ჰეპატიტით დაავადებულ პაციენტებში, პაციენტების დაახლოებით 10 %-ს ჰქონდა ფარისებრი ჯირკვლის მიმართ ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაცია ინტერფერონით მკურნალობის დაწყებამდე (186-188).

არსებობს ორი ძირითადი თეორია, რითაც ხსნიან ინფექციური აგენტების მიერ აუტოიმუნური პროცესის ინდუცირებას: 1) “მოლეკულური მიმიკრიის” თეორია, რომლის მიხედვით ბაქტერიული ან/და ვირუსული პროტეინების და აუტოპროტეინების მსგავსებამ, შესაძლოა გამოიწვიოს ჯვარედინი იმუნური პასუხი აუტოანტიგენებზე (189); 2) “დამკვირვებლის აქტივაციის” თეორიის მიხედვით ცალკეული ქსოვილის ვირუსულმა ინფექციამ შესაძლოა გამოიწვიოს ლოკალური ანთება და ციტოკინების გამოთავისუფლება, რაც თავის მხრივ იწვევს პერიფერიული მექანიზმების მიერ მანამდე სუპრესირებული აუტორეაქტიული T ლიმფოციტების აქტივაციას (190).

ითვლება, რომ აუტოიმუნური თირეოიდიტის პათოგენეზში პირველი საფეხური არის თირეოიდული ანტიგენების მიმართ სპეციფიური CD4 (ჰელპერი) T ლიმფოციტების აქტივაცია. აქტივაციის შემდეგ აუტორეაქტიული T ლიმფოციტები ციტოტოქსიურ CD8 T უჯრედებს, აუტორეაქტიულ B ლიმფოციტებთან ერთად, ჩართავენ ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილში. თირეოიდული ანტისხეულების სამი ძირითადი სამიზნე არის თირეოგლობულინი (TG), თირეოპეროქსიდაზა (TPO) და TSH რეცეპტორები (TSHr). *in vitro* კვლევებში ანტი-TPO ანტისხეულები ამცირებენ ფერმენტის აქტივობას, მაგრამ ითვლება, რომ ჰიპოთირეოზის ძირითადი მექანიზმი *in vivo* არის CD8 T უჯრედების პირდაპირი ციტოტოქსიურობა. ჰიპოთირეოზი ასევე შეუძლია გამოიწვიოს

მაბლოკირებელი ტიპის ანტისხეულებს TSH რეცეპტორების მიმართ მოზრდილი პაციენტების მცირე ნაწილში, აუტოიმუნური თირეოიდიტის ატროფიული ფორმით, თუმცა ბავშვებში იგივე მექანიზმის არსებობა დადასტურებული არ არის. ჰისტოლოგიურად აუტოიმუნური თირეოიდიტის ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპერპლაზიით მიმდინარე ფორმა ხასიათდება დიფუზური ლიმფოციტური ინფილტრაციით ალაგ-ალაგ ჰერმინალური ცენტრებით. თირეოიდული ფოლიკულები შესაძლოა შემცირებული იყოს ზომაში და შეიცავდეს არამკვრივ კოლოიდს. ცალკეული თირეოიდული უჯრედები ხშირად ჰიპერტროფირებულია და შეიცავს ოქსიფილურ ციტოპლაზმას (ჰურტლეს უჯრედები). რაც შეეხება ატროფიული აუტოიმუნურ თირეოიდიტს, ამ შემთხვევაში ჯირკვალი პატარაა, აღინიშნება ლიმფოციტური ინფილტრაცია და პარენქიმული ფუნქციური ქსოვილის ფიბროზული ქსოვილით ჩანაცვლება (191)

### 1.8.5. დიაგნოსტიკა

აუტოიმუნური თირეოიდიტის არსებობაზე ჩვეულებრივ ეჭვი მიაქვთ ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპერპლაზიის არსებობისას, მიუხედავად იმისა, არის თუ არა ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის ნიშნები და სიმპტომები. აუტოიმუნური თირეოიდიტის დიაგნოზი ასევე შესაძლოა დაისვას შემთხვევით, მასთან ასოცირებული დაავადებების, დაუნის სინდრომის, ტერნერის სინდრომის, ტიპი 1 შაქრიანი დიაბეტის და ცელიაკის მქონე ბავშვების მეთვალყურეობისას ან ზრდაში ჩამორჩენის მქონე ბავშვების ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციაზე სკრინინგული გამოკვლევის დროს (10, 192, 193). ფარისებრი ჯირკვლის ჰიპერპლაზიისას, ასევე თირეოტროპული ჰორმონის კონცენტრაციის მატებისას სისხლში, უნდა განისაზღვროს თირეოპეროქსიდაზას მიმართ აუტო-ანტისხეულების კონცენტრაცია. თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების განსაზღვრა არის ყველაზე მგრძობიარე მეთოდი აუტოიმუნური თირეოიდიტის სკრინინგისთვის. იმ შემთხვევაში, თუ თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების კონცენტრაცია უარყოფითია სისხლში საზღვრავენ აუტოანტისხეულებს თირეოგლობულინის მიმართაც (194). ფარისებრი ჯირკვლის

ულტრასონოგრაფია აუტომუნური თირეოიდიტისას ავლენს დამახასიათებელ სტრუქტურულ ცვლილებებს, როგორცაა გენერალიზირებულად დაქვეითებული ექოგენობა და არაჰომოგენური სტრუქტურა. ამ ცვლილებების მიზეზი არის ჯირკვალში მიმდინარე ქრონიკული ანთება და დიფუზური ლიმფოციტური ინფილტრაცია ალაგ-ალაგ ჰერმინალური ცენტრებით (ფსევდოკვანძები). ჯირკვლის დიფუზური ფიბროზი შესაძლოა გამოვლინდეს დაავადების უფრო გვიან საფეხურზე (195).

აუტომუნური თირეოიდიტით გამოწვეული პირველადი ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტების 90%-ს მომატებული აქვს თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების კონცენტრაცია.

## თავი 2. კვლევა

### 2.1. კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევაში მონაწილე სუბიექტები დაყოფილი იყო ორ ჯგუფად – საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფები. საკვლევი ჯგუფში ჩართული იყო საქართველოს 41 მოქალაქე (10 მამრობითი სქესის და 31 მდედრობითი სქესის), ასაკით 6-დან 16 წლამდე (საშუალო 13.15; მედიანა 13.00; სტანდარტული გადახრა 2.231), რომელთაც მომართეს ვ. ივერიელის სახელობის ენდოკრინოლოგია, მეტაბოლოგია დიეტოლოგიის ცენტრ “ენმედიც“-ს. აუტომუნური თირეოიდიტის დიაგნოზი მათ დაესვათ 2012 - 2015 წლებში. კლინიკა “ენმედიც“-ს აქვს ენდოკრინულ სფეროში მუშაობის ხანგრძლივი გამოცდილება და ენდოკრინული პათოლოგიის მქონე პაციენტები მომართავენ კლინიკას საქართველოს ყველა კუთხიდან. საკონტროლო ჯგუფში ჩართული იყო საქართველოს 51 ჯანმრთელი მოქალაქე (17 მამრობითი სქესის და 34 მდედრობითი სქესის), 6-დან 16 წლამდე ასაკის (საშუალო 12.96; მედიანა 13.00; სტანდარტული გადახრა 2.441), რომლებიც შეირჩნენ რანდომულად, საქართველოს სხვადასხვა რეგიონში ასევე რანდომულად შერჩეული სკოლებიდან.

საკვლევე ჯგუფში ჩართვის კრიტერიუმი იყო დადასტურებული ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის დიაგნოზი. დიაგნოზის დადასტურება ხდებოდა ულტრასონოგრაფიულად ქრ. აუტოიმუნური თირეოიდიტისთვის დამახასიათებელი სურათისა და/ან ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის ფონზე სისხლში თირეოპეროქსიდაზას და/ან თირეოგლობულინის მიმართ აუტოანტისხეულების მომატებული კონცენტრაციით. საკვლევე ჯგუფიდან ამორთვის კრიტერიუმები იყო: შაქრიანი დიაბეტის არსებობა, შდტ1-ის მქონე პირველი რიგის ნათესავის არსებობა, სხვა აუტოიმუნური დაავადებების არსებობა, ტერნერისა და დაუნის სინდრომის არსებობა, ცელიაკის, პერნიციოზული ანემიისა და ალოპეციის არსებობა.

საკონტროლო ჯგუფიდან ამორთვის კრიტერიუმები იყო: შდტ1-ის მქონე პირველი რიგის ნათესავის არსებობა, ანამნეზში ფარისებრი ჯირკვლის დაავადების არსებობა, ანტითირეოიდული ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაცია.

## 2.2. გამოყენებული რეაქტივები

### 2.2.1. გლუტამინმჟავა დეკარბოქსილაზას მიმართ ანტისხეულები:

გლუტამინმჟავა დეკარბოქსილაზას მიმართ ანტისხეულების აღმოსაჩენად გამოვიყენეთ ELISA რაოდენობრივი კვლევა (მწარმოებელი “RSR Limited”, UK). რეაქტივის სპეციფიურობა არის 99% და მგრძობელობა 72%. შედეგი ითვლებოდა დადებითად, თუ მიღებული მაჩვენებელი აღემატებოდა 5 U/mL.

### 2.2.2. თუთიის ტრანსსპორტაზას მიმართ ანტისხეულები:

თუთიის ტრანსსპორტაზა 8-ის მიმართ ანტისხეულების კონცენტრაციის განსაზღვრის მიზნით გამოვიყენეთ ELISA რაოდენობრივი კვლევა (მწარმოებელი “RSR Limited”, UK). რეაქტივის სპეციფიურობა არის 98% და მგრძობელობა 92%. აღამიანის პოპულაციის გენების პოლიმორფიზმი 325-ე ამინომჟავას

კოდონისთვის შედეგად იძლევა, რომ თუთიას ტრანსპორტაზა 8 არსებობს სამ ცილოვან ვარიანტში: არგინინი (R) 325, ტრიპტოფანი (W) 325, გლუტამინი (Q) 325. თუთიას ტრანსპორტაზა 8 –ის მიმართ ანტისხეულები შესაძლოა სპეციფიური იყოს R 325 ან W 325 მიმართ, ან არ იყოს სპეციფიური რომელიმე კონკრეტული ამინომჟავას მიმართ. შრავტი, რომელიც სპეციფიურია მხოლოდ Q ალელის მიმართ, ძალიან იშვიათია (196). ELISA რაოდენობრივ რეაგენტს, რომელიც გამოვიყენეთ ჩვენს კვლევაში ჰქონდა შესაძლებლობა მოეხდინა R 325 ან W 325 სპეციფიური და 325 ამინომჟავა არასპეციფიური ანტისხეულების რაოდენობრივი დეტექცია. შედეგი ითვლებოდა დადებითად თუ მიღებული მაჩვენებელი აღემატებოდა 15 U/mL.

### **2.2.3. თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულები:**

თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების კონცენტრაციის შესაფასებლად გამოვიყენეთ ქემილუმინესცენტურ ტექნოლოგიებზე დაფუძნებული ADVIA Centaur XP რეაქტივი (მწარმოებელი კომპანია “Siemens”). შედეგი ითვლებოდა დადებითად, თუ მიღებული მაჩვენებელი აღემატებოდა 60 IU/ml.

### **2.2.4. თირეოგლობულინის მიმართ ანტისხეულები:**

თირეოგლობულინის მიმართ ანტისხეულების კონცენტრაციის შესაფასებლად გამოვიყენეთ ქემილუმინესცენტურ ტექნოლოგიებზე დაფუძნებული ADVIA Centaur XP რეაქტივი (მწარმოებელი კომპანია “Siemens”). შედეგი ითვლებოდა დადებითად, თუ მიღებული მაჩვენებელი აღემატებოდა 60 IU/ml.

### **2.2.5. თირეოტროპული ჰორმონი:**

თირეოტროპული ჰორმონის კონცენტრაციის შესაფასებლად გამოვიყენეთ ADVIA Centaur XP TSH რეაქტივი (მწარმოებელი “Siemens”). ნორმალურ მაჩვენებლად აღნიშნული რეაქტივისთვის ითვლებოდა 04-4.0  $\mu$ IU/ml.

### 2.2.6. თავისუფალი თიროქსინი:

თავისუფალი თიროქსინის კონცენტრაციის შესაფასებლად გამოვიყენეთ ADVIA Centaur XP FT4 რეაქტივი (მწარმოებელი “Siemens”). ნორმალურ მაჩვენებლად აღნიშნული რეაქტივისთვის ითვლებოდა 0.8 – 2.0 ng/dl.

### 2.3. სტატისტიკური ანალიზი:

მიღებული შედეგების სტატისტიკურად დამუშავებისთვის გამოვიყენეთ პლატფორმა SPSS Window-ისთვის (ვერსია 20.0). იმისთვის, რომ შეგვეფასებინა განსხვავების სარწმუნოება გლუტამინმუავა დეკარბოქსილაზასა და თუთიის ტრასპორტაზა 8 მომატებული კონცენტრაციისთვის საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებს შორის გამოვიყენეთ ფიშერის ზუსტი ალბათობის ტესტი. სტატისტიკური სარწმუნოება მიჩნეულ იქნა  $P < 0.05$ .

### 2.4. კვლევის ეთიკური ასპექტები:

კვლევის ჩატარებაზე თანხმობა მოგვცა ვ. ივერიელის სახელობის ენდოკრინოლოგია, მეტაბოლოგია, დიეტოლოგიის ცენტრ “ენმედიც”-თან არსებულმა ეთიკურმა კომისიამ, გაითვალისწინა რა კვლევის დიზაინის შესაბამისობა მედიცინაში კლინიკური კვლევების ეთიკური სტანდარტების შესახებ ჰელსინიკის დეკლარაციასთან (1977) მიმართებაში.

### 2.5. მიღებული შედეგები:

საკვლევ ჯგუფში ჩართული 41 პაციენტიდან დადასტურებული ჰიპოთირეოზით 37 პაციენტი (90.2%) იმყოფებოდა ლევოთიროქსინით მკურნალობაზე. სამ პაციენტს (7.3%) აღენიშნებოდა პირველადი ჰიპოთირეოზი, თირეოტროპული ჰორმონის კონცენტრაციის მატებით 11.57  $\mu$ IU/ml – 137.42  $\mu$ IU/ml –ის ფარგლებში (მედიანა 74.89  $\mu$ IU/ml). ექვს პაციენტს (14.6%) აღენიშნებოდა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი, თირეოტროპული ჰორმონის კონცენტრაციის მატებით 5.12  $\mu$ IU/ml – 7.36  $\mu$ IU/ml –ის ფარგლებში (მედიანა 5.28  $\mu$ IU/ml). ხუთ პაციენტს (12.2%) აღენიშნებოდა პირველადი ჰიპოთირეოზი დიფუზური ჩიყვით, თირეოტროპული

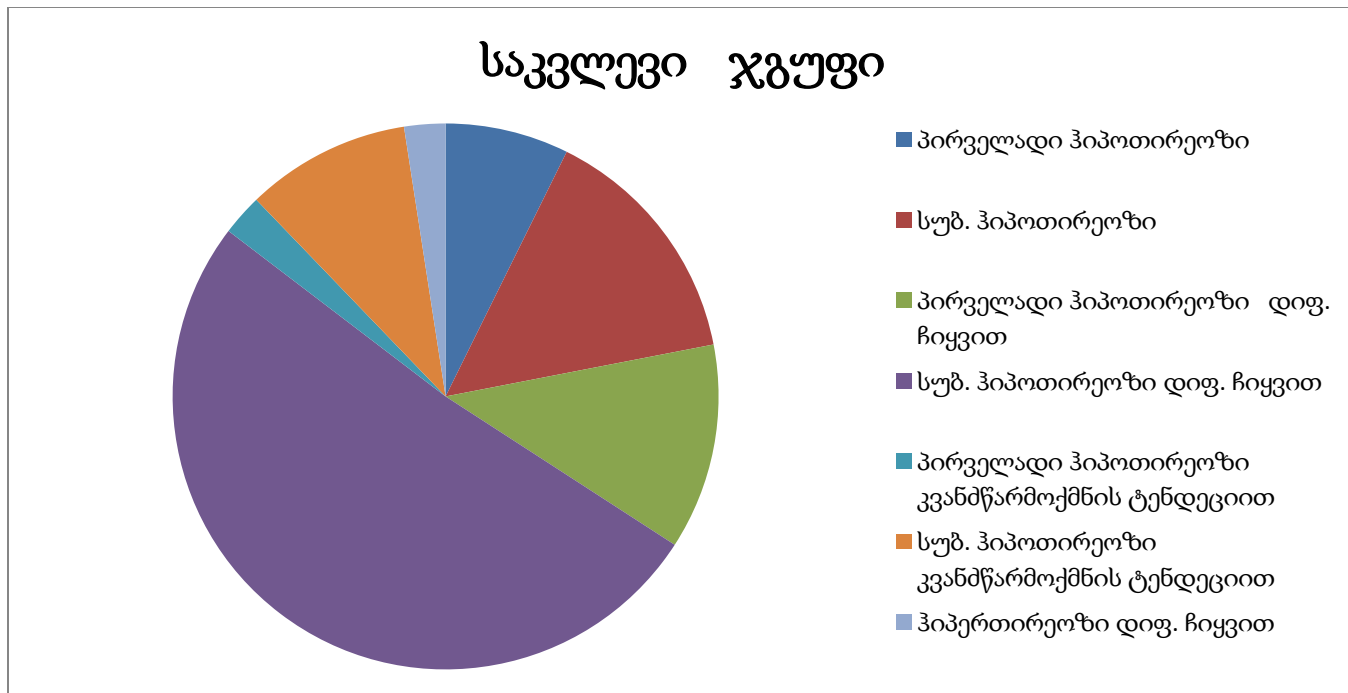


ჰორმონის კონცენტრაციის მატებით 15.24  $\mu\text{IU/ml}$  –150.01  $\mu\text{IU/ml}$  –ის ფარგლებში (მედიანა 37.45  $\mu\text{IU/ml}$ ). 21 პაციენტს (51.2%) აღენიშნებოდა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი დიფუზური ჩიყვით, თირეოტროპული ჰორმონის კონცენტრაციის მატებით 4.43  $\mu\text{IU/ml}$  – 6.28  $\mu\text{IU/ml}$  –ის ფარგლებში (მედიანა 4.98  $\mu\text{IU/ml}$ ). ოთხ პაციენტს (9.8%) ჰქონდა სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი კვანძვარმოქმნის ტენდენციით თირეოტროპული ჰორმონის კონცენტრაციის მატებით 4.67  $\mu\text{IU/ml}$  – 4.99  $\mu\text{IU/ml}$  –ის ფარგლებში (მედიანა 4.88  $\mu\text{IU/ml}$ ), ერთ პაციენტს აღენიშნებოდა პირველადი ჰიპოთირეოზი კვანძვარმოქმნის ტენდენციით და ერთ პაციენტს დიაგნოზის დასმის მომენტში აღენიშნებოდა ჰიპერთირეოზი დიფუზური ჩიყვით. (იხ. ცხრილი 2. დიაგრამა 5)

	პაციენტები	მდგრ. /მამრ.	TSH $\mu$ IU/ml მედიანა (დიაპაზონი)	anti – TPO IU/ml მედიანა (დიაპაზონი)	anti – TG IU/ml მედიანა (დიაპაზონი)
<b>პირველადი ჰიპოთირეოზი</b>	3	3/0	74.89 (11.57-137.42)	156.9 (153.13-318.05)	342.69 (217.01-375.21)
სუბკლინიკური	6	4/2	5.28 (5.12-7.36)	239.59 (78.07-569.56)	379.84 (82.7-482.35)
<b>ჰიპოთირეოზი</b>					
<b>პირველადი ჰიპოთირეოზი</b>	5	4/1	37.45 (15.24-150.01)	480.27 (206-653.38)	-
დიფუზური ჩიყვით					
სუბკლინიკური	21	15/6	4.98 (4.43-6.28)	211.57 (72.95-517.32)	292.19 (136.47-546.24)
<b>ჰიპოთირეოზი დიფუზური ჩიყვით</b>					
<b>პირველადი ჰიპოთირეოზი</b>	1	1/0	94.78	517.32	-
კვანძოვარმოქმნის ტენდენციით					
სუბკლინიკური	4	3/1	4.88 (4.67-4.99)	243.98 (145.22-526.75)	619.53 (214.15-1024.91)
<b>ჰიპოთირეოზი კვანძოვარმოქმნის ტენდენციით</b>					
<b>დიფუზური ჩიყვი</b>	1	1/0	0.01	238.78	-
<b>ჰიპერთირეოზით</b>					
ლევოთიროქსინით თერაპია*	37	27/10	5.46 (4.43-150.01)	216.35 (72.95-653.38)	333.42 (82.7-1024.91)
<b>ყველა პაციენტი</b>	41	31/10	5.26 (0.01-150.01)	236.35 (72.95-653.38)	333.42 (82.7-1024.91)
<b>საკონტროლო ჯგუფი</b>	51	34/17	1.84 (0.53-3.78)	36.91 (25.02-51.35)	39.85 (29.76-52.06)

\* იგულისხმება ყველა პაციენტი ყველა სუბჯგუფიდან, რომლებიც იღებდნენ ლევოთიროქსინს

ცხრილი 2: საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფის კლინიკური მახასიათებლები



დიაგრამა 4: საკვლევი ჯგუფის კლინიკური მახასიათებლების გადანაწილება.

საკვლევი ჯგუფში ჩართული პაციენტების 65.9 %-ს ჰყავდა პირველი რიგის ნათესავი ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებით.

საკვლევი ჯგუფში აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე 41 პაციენტიდან ოთხ პაციენტს (9.8%) მომატებული ჰქონდა GAD – ის მიმართ აუტოანტისხეულების კონცენტრაცია. დეტალური კლინიკური სურათი იხ. ცხრილი 3. არცერთს არ აღმოაჩნდა ZnT8-ის მიმართ აუტოანტისხეულების მომატებული კონცენტრაცია.

ოთხი პაციენტიდან, GAD – ის მიმართ მომატებული აუტოანტისხეულებით, სამ პაციენტს აღენიშნებოდა დიფუზური ჩიყვი და ერთს – დიფ. ჩიყვი კვანძწარმოქმნის ტენდენციით. ოთხი პაციენტიდან ორს ჰქონდა პირველადი

ჰიპოთირეოზი და ორს – სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზი (ცხრილი 3). ოთხივე პაციენტს ჰქონდა ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების დადებითი ოჯახური ისტორია. არცერთ პაციენტს არ აღენიშნებოდა თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობის კლინიკური სურათი.

აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტების ჯგუფში GAD – ის მიმართ აუტოანტისხეულების კონცენტრაციის მატების სიხშირე სტატისტიკურად სარწმუნოდ აღმატებოდა იგივე მონაცემს საკონტროლო ჯგუფში ( $P=0.036$ ). (ცხრილი 4)

საკონტროლო ჯგუფში არცერთ ინდივიდს არ აღმოაჩნდა GAD – ის მიმართ და ZnT8-ის მიმართ აუტოანტისხეულების მომატებული კონცენტრაცია.

	პაციენტი 1	პაციენტი 2	პაციენტი 3	პაციენტი 4
<b>სქესი</b>	მდედრობითი	მდედრობითი	მდედრობითი	მამრობითი
<b>ასაკი</b>	11	14	12	13
<b>FT4 ტიტრი pmol /l (პირველი ვიზიტი)</b>		12.61	11.33	13.64
<b>TSH ტიტრი <math>\mu</math>IU/ml (პირველი ვიზიტი)</b>	94.78	5.12	15.24	4.43
<b>anti TPO ტიტრი IU/ml</b>	517.32	327.25	480.27	95
<b>anti TG ტიტრი IU/ml</b>		433.96		
<b>anti GAD ტიტრი U/mL</b>	231.01	413.79	5.92	23.56
<b>ჩიყვის სახე</b>	დიფ. ჩიყვი	დიფუზური ჩიყვი	დიფუზური ჩიყვი	დიფუზური ჩიყვი
	კნაძარმოქმნის ტენდენციით			
<b>ლევოთიროქსინის მიმდინარე დოზა <math>\mu</math>გ/დღეში</b>	100	125	112.5	100

ცხრილი 3: გლუტამინმუავა დეკარბოქსილაზას მიმართ აუტოანტისხეულებზე პოზიტიური პაციენტების კლინიკო-დიაგნოსტიკური მახასიათებლები

		პაციენტები აუტოიმუნური თირეოიდიტით	საკონტროლო ჯგუფი	P
<b>n</b>		41	51	
ასაკი (წლები)		13.39 ± 1.96	12.98 ± 2.39	
სქესი (მამრობითი/მდედრობითი)		10/31	17/34	
<b>Anti-GAD</b>	<b>პოზიტიური</b>	4/9.8	0	0.036
(n/%)				
<b>Anti-ZnT8</b>	<b>პოზიტიური</b>	0	0	
(n/%)				

ცხრილი 4: GAD და ZnT8 აუტოანტისხეულების სიხშირე საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფში.

GAD-ის მიმართ აუტოანტისხეულების მომატებული კონცენტრაციის მქონე ოთხივე პაციენტს განვუსაზღვრეთ გლიკოზირებული ჰემოგლობინის, ინსულინის, C-პეპტიდის კონცენტრაცია სისხლში. მათ ასევე ჩაუტარდათ ორალური გლუკოზატოლერანტობის ტესტი (იხ. ცხრილი 5). არცერთ პაციენტს არ აღმოაჩნდა შაქრიანი დიაბეტი. ერთ პაციენტს აღენიშნებოდა გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევა და C-პეპტიდისა და ინსულინის დაბალი ზღვრული მაჩვენებლები. თუმცა აქვე უნდა გავითვალისწინოთ, რომ შდტ1-ის პრეკლინიკურ

ფაზაში, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ირღვევა ინსულინის სწრაფი სეკრეციის ფაზა. ინსულინის სეკრეციის სწრაფი პასუხის შესაფასებლად კი საჭიროა ჩატარდეს გლუკოზისადმი ტოლერანტობის ინვეტრავენური სინჯი. ამ სინჯის ჩატარებაზე პაციენტები და მათი მშობლები არ დაგვთანხმდნენ.

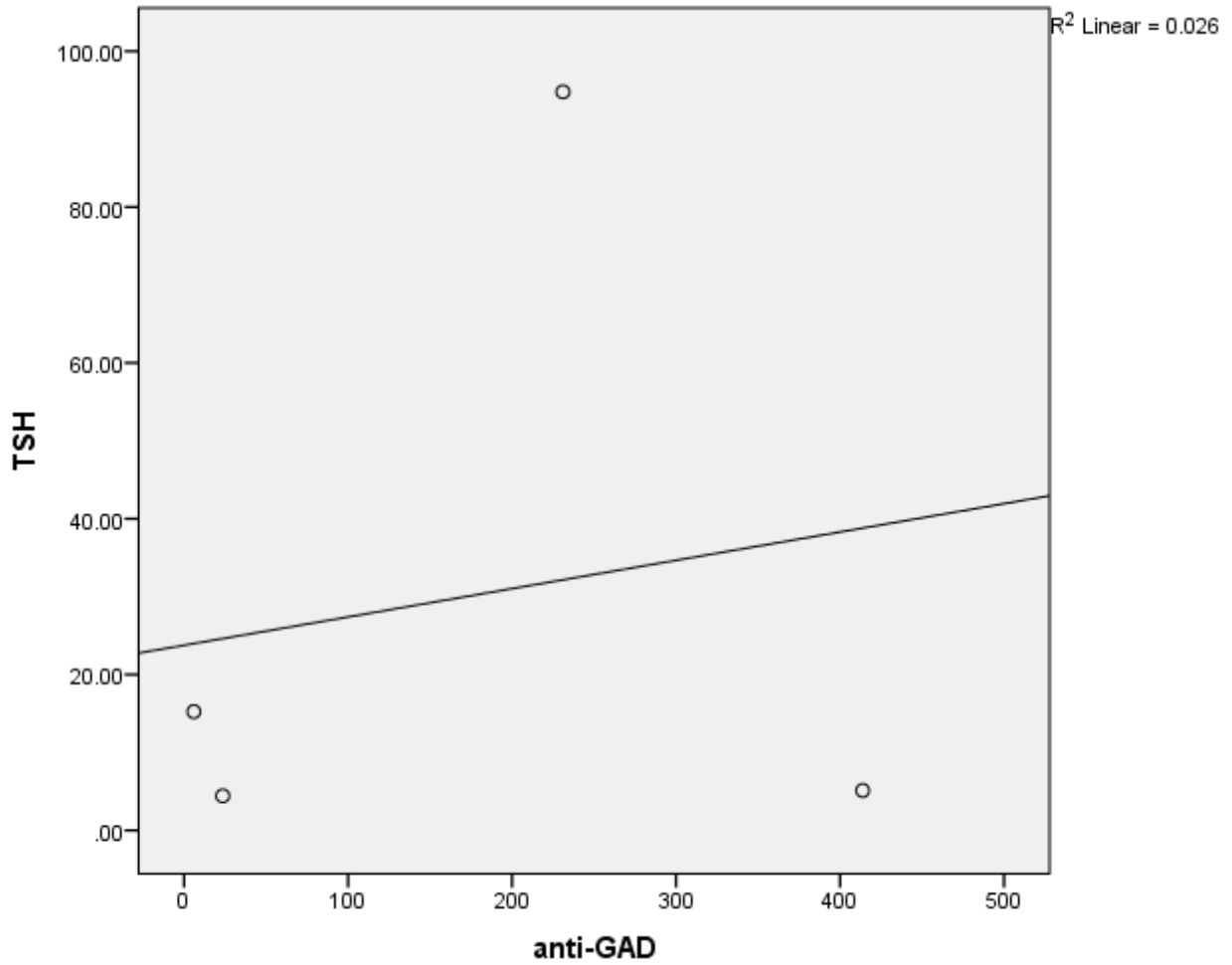
	პაციენტი 1	პაციენტი 2	პაციენტი 3	პაციენტი 4
<b>სქესი</b>	მდედრობითი	მდედრობითი	მდედრობითი	მამრობითი
ასაკი	11	14	12	13
<b>C-პეპტიდი (უზომოდ) ng/ml</b> (ნორმა: 0.53 – 4.92)	2.54	0.56	1.73	1.56
<b>ინსულინი (უზომოდ) mU/L</b> (ნორმა: 2.6 – 37.6)	10.5	3.1	10.6	11.3
<b>HbA1c % (ნორმა &lt;5.7)</b>	5.2	5.6	4.9	5.1
<b>გლიკემია უზომოდ mmol/l</b>	4.6	5.8	4.2	5.3
<b>გლიკემია დატვირთვიდან 1 სთ-ში mmol/l</b>	6.9	11.0	5.5	6.2
<b>გლიკემია დატვირთვიდან 2-სთ-ში mmol/l</b>	6.6	8.1	4.1	7.0

ცხრილი 5: გლუტამინმუავა დეკარბოქსილაზას მიმართ აუტოანტისხეულებზე პოზიტიური პაციენტების ნახშირწყლოვანი ცვლის მახასიათებლები

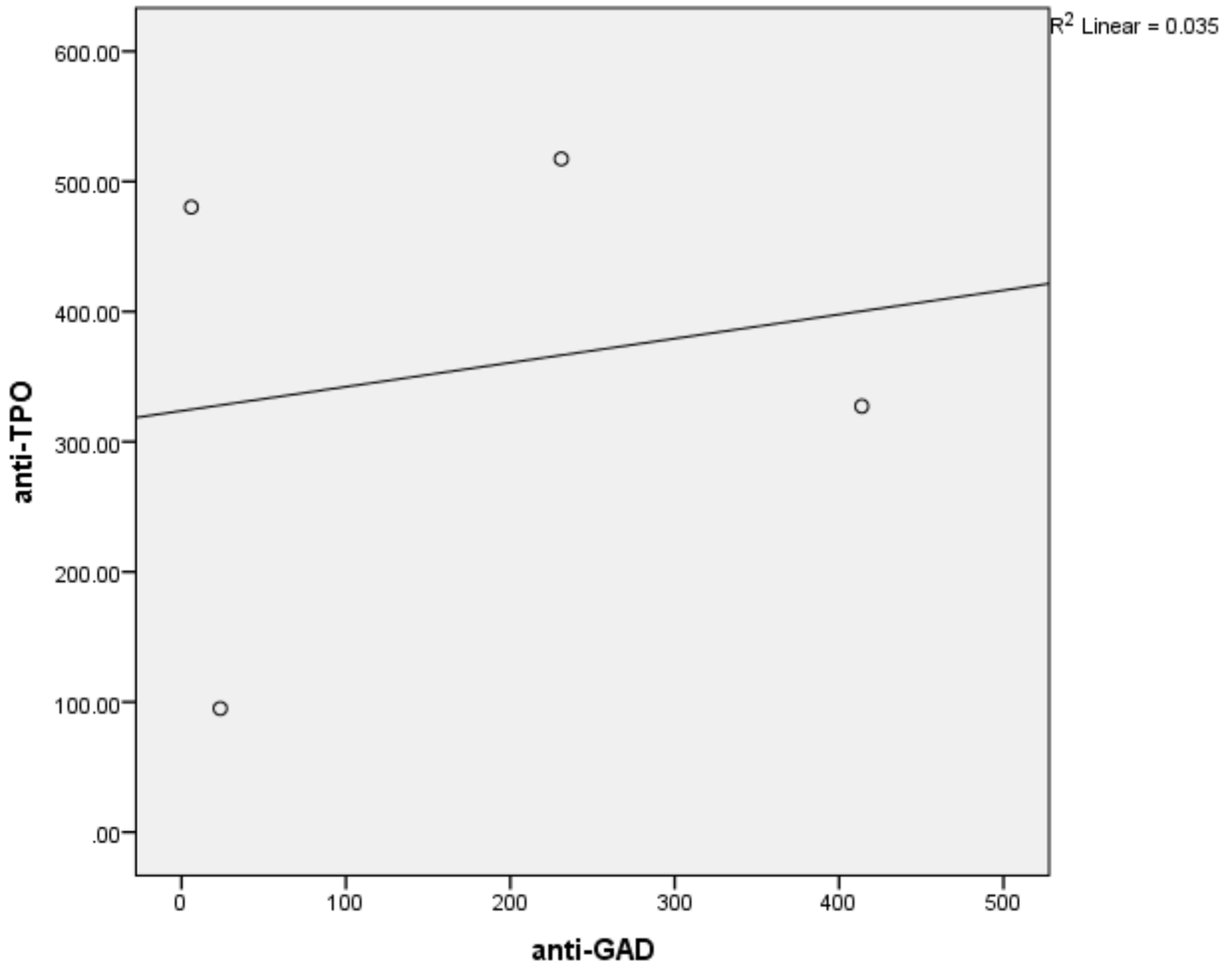
იგეგმება GAD-ის მიმართ აუტოანტისხეულებზე დადებითი პაციენტების ახლო მეთვალყურეობა. პაციენტების შეფასება ყოველწლიურად. მათი ბეტა უჯრედების რეზერვის შეფასება ყოველწლიური ვიზიტისას. ასევე იგეგმება პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის მიმართ სხვა აუტოანტისხეულების, თირკმელზედა ჯირკვლის მიმართ ანტისხეულების კონცენტრაციის განსაზღვრა მათ სისხლში.

GAD-ის მიმართ აუტოანტისხეულებზე დადებით პაციენტებში ასევე შევაფასეთ კორელაცია ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის სიმძიმესა (რაც განისაზღვრა TSH-ის კონცენტრაციის მატების ხარისხით) და GAD ანტისხეულების კონცენტრაციის მატების ხარისხს შორის (იხ. დიაგრამა 5). ასევე შეფასდა იყო თუ არა რაიმე ურთიერთკავშირი GAD ანტისხეულების კონცენტრაციის მატების ხარისხსა და anti-TPO – ს კონცენტრაციის მატებას შორის (იხ. დიაგრამა 6). აღნიშნული კორელაციები არ გამოვლინდა. ასევე არ ვლინდება ურთიერთკავშირი GAD ანტისხეულების კონცენტრაციის მატებასა და პაციენტის ასაკს შორის (იხ. დიაგრამა 7).

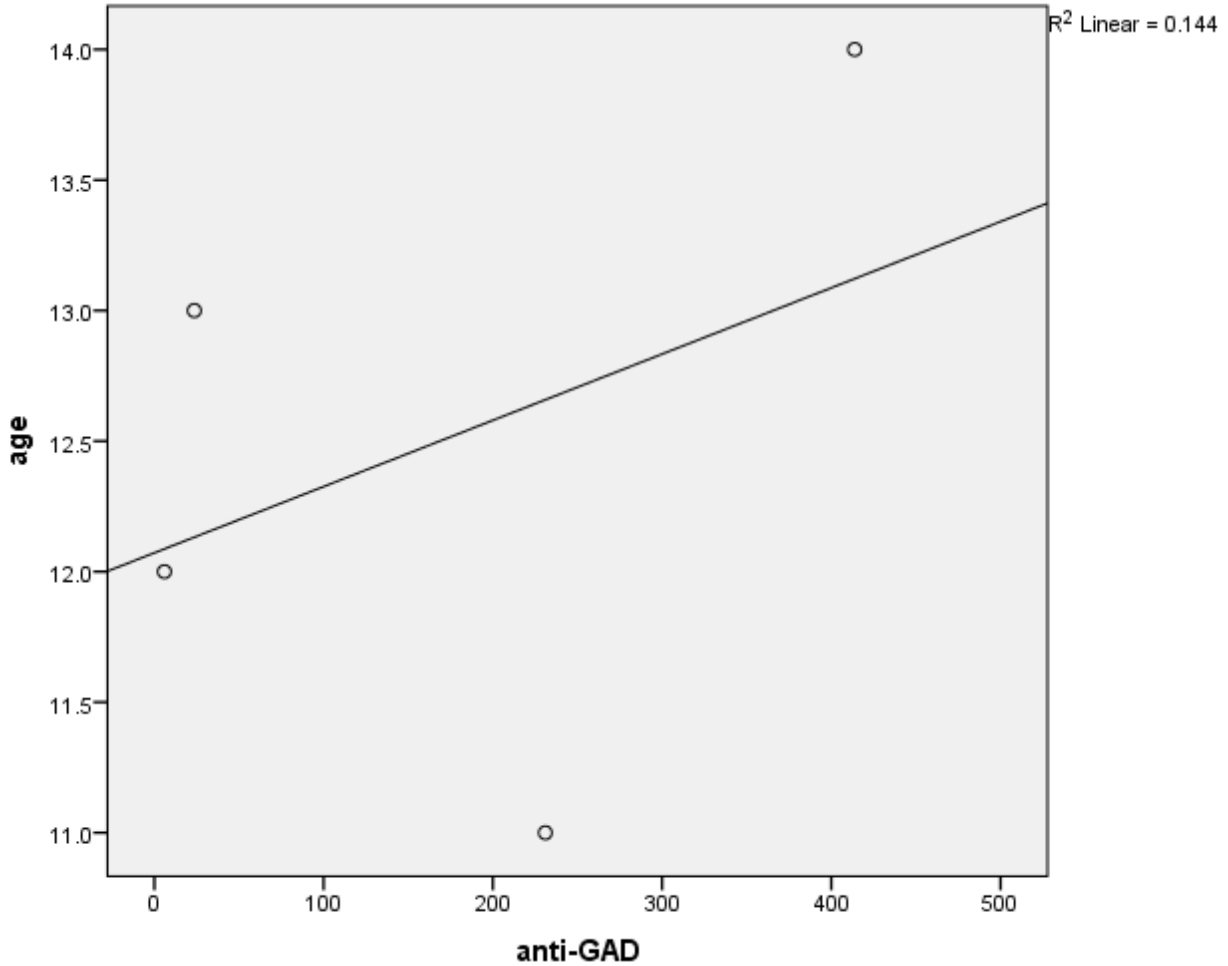




დიაგრამა 5: კორელაცია თირეოტროპული ჰორმონის (TSH) კონცენტრაციასა და გლუტამინმუავა დეკარბოქსილაზას მიმართ ანტისხეულების (anti-GAD) კონცენტრაციას შორის.



დიაგრამა 6: კორელაცია თირეოპეროქსიდაზას მიმართ ანტისხეულების კონცენტრაციასა (anti-TPO) და გლუტამინმჟავა დეკარბოქსილაზას მიმართ ანტისხეულების (anti-GAD) კონცენტრაციას შორის.



დიაგრამა 7: კორელაცია ასაკსა (age) და გლუტამინმუავა დეკარბოქსილაზას მიმართ ანტისხეულების (anti-GAD) კონცენტრაციას შორის.

### თავი 3. მიღებული შედეგების განხილვა

65 kDa მოლეკულური მასის მქონე GAD ერთ-ერთი ძირითადი ანტიგენია შდტ1-ის დროს. GAD წარმოადგენს გამა-ამინოერბოსმუავას სინთეზის კატალიზატორს. გამა-ამინოერბოსმუავა ძირითადი მაინჯიბირებელი ნეიროტრანსმიტერია ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, მაგრამ ამავედროულად იგი გვხვდება სხვა ორგანოებშიც, მათ შორის პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის ბეტა

უჯრედებში. GAD-ის მიმართ ანტისხეულების განსაზღვრა ფართოდ გამოიყენება მედიცინაში შდტ1-ის განვითარების პრედიქტორად და მარკერად. GAD-ის მიმართ ანტისხეულების მგრძობელობა შდტ1-ის განვითარების პროგნოზირებისას საერთო პოპულაციაში 50%-მდეა (107, 197). ჩვენს მიერ ჩატარებულ კვლევაში გამოვლინდა, რომ GAD-ის მიმართ აუტოანტისხეულების კონცენტრაციის მატების სისშირე საკვლევ ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნოდ აღემატებოდა საკონტროლო ჯგუფში იგივე მაჩვენებელს ( $P=0.036$ ). მიღებული შედეგი ამყარებს ჰიპოთეზას, რომ ფარისებრი ჯირკვლის აუტოიმუნური დაავადებების მქონე პაციენტები შესაძლოა იყვნენ შდტ1-ის განვითარების მაღალი რისკის მატარებლები. ისევე, როგორც საერთო პოპულაციაში, ჯანმრთელ ბავშვებში ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ შდტ1-ის სისშირე მნიშვნელოვნად მატულობს პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის მიმართ აუტოანტისხეულების მომატებული კონცენტრაციის მქონე პირებში (198, 199).

ZnT8-ის მიმართ ანტისხეულების კონცენტრაციის მატება ითვლება ლანგერჰანსის კუნძულოვანი აპარატის ბეტა უჯრედების იმუნური დესტრუქციის სპეციფიურ მარკერად (200). ZnT8 ბეტა უჯრედებისთვის სპეციფიური ფერმენტია, სადაც მას შეიცავს ინსულინის შემცველი საკრეტორული გრანულები (94). ის ძირითადი ანტიგენია, რომელსაც ამოიცნობს აუტორეაქტიური CD8+ T ლიმფოციტები შდტ1-ის განვითარების დროს (201). ZnT8 კოდირდება გენით SLC30A8 რომელიც ექსპრესირდება მხოლოდ პანკრეასის კუნძულების უჯრედებში (95). კვლევა BABYDIAB- ში ბავშვთა 81%-ს, რომელთაც შემდგომში განუვითარდათ შდტ1, მომატებული ჰქონდათ ZnT8-ის მიმართ აუტოანტისხეულების კონცენტრაცია (97). თუმცა, როგორც აღმოჩნდა, მხოლოდ ZnT8-ის მიმართ აუტონატისხეულების მატება პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის სხვა აუტონატისხეულების კონცენტრაციის მატების გარეშე აღინიშნება შდტ1-ის მქონე პაციენტების მხოლოდ 3.4 %-ში (202). ლარიზამ თანაავტორებთან ერთად კვლევაში აჩვენეს, რომ ZnT8-ის მიმართ ანტისხეულების მატების სისშირე პაციენტებში ისეთი აუტოიმუნური დაავადებებით, როგორცაა აუტოიმუნური თირეოიდიტი და ცელიაკია ნაკლებად

არის გამოხატული და ამ პაციენტებში ZnT8-ის მიმართ ანტისხეულების რუტინული სკრინინგი რეკომენდირებული არ არის. თუმცა აღნიშნული სკრინინგი შესაძლოა რეკომენდირებული იყოს პაციენტებში მრავლობითი აუტოიმუნური დაავადებებით, პაციენტებში პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის მიმართ სხვა ანტისხეულების მატებით ან პაციენტებში საექვო HLA გენოტიპით, როგორც ენდოგენური ინსულინის სეკრეციის მძიმე დარღვევის მარკერი (203).

ჩვენს მიერ ჩატარებულმა კვლევამ ვერ გამოავლინა ZnT8-ის მიმართ ანტისხეულების კონცენტრაციის მატება აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში. ჩვენ ვთვლით, რომ ZnT8-ის მიმართ აუტოანტისხეულების სტატუსის შესასწავლად აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში საჭიროა ჩატარდეს უფრო ხანგრძლივი კვლევები ფართო პოპულაციაში, ფართო კოჰორტით.

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე ჩვენ დავასკვნით, რომ GAD-ის მიმართ აუტოანტისხეულების მომატებულ კონცენტრაციაზე აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტების სკრინინგმა შესაძლოა გამოავლინოს შდტ1-ის განვითარების მომატებული რისკის მქონე ინდივიდები. თუმცა ვინაიდან შდტ1-ის განვითარების პრევენცია ჯერ კიდევ შეუძლებელია, ამ ტიპის სკრინინგის აუცილებლობა საკამათოა, მაგრამ თუ გავითვალისწინებთ იმ გარემოებას, რომ შდტ1-ის გამოვლენისას არსებული კეტოაციდოზისა და სხვა საშიში გართულებების რისკი მნიშვნელოვნად შემცირდება იმ ანტისხეულ დადებით პირებში, რომლებსაც ჩატარებული ჰქონდათ სკრინინგი პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის მიმართ ანტისხეულების მომატებულ კონცენტრაციაზე (204) უფრო აქტუალური ხდება დიაბეტის განვითარების რისკ ჯგუფების დადგენა.

## დასკვნა

კვლევამ აჩვენა, რომ:

- GAD ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაცია გამოვლინდა ქრონიკული აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე საკვლევ პაციენტთა 9.8%-ში.
- გლუტამინმუავა დეკარბოქსილაზას მიმართ აუტოანტისხეულებზე პოზიტიურობა აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში სტატისტიკურად სარწმუნოდ აღემატება იგივე მაჩვენებელს საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (9.8 %, P=0.036).
- ჩვენი მონაცემების საფუძველზე შესაძლოა ვივარაოდოთ, რომ პაციენტებს აუტოიმუნური თირეოიდიტით შესაძლოა განუვითარდეთ შდტ1 ცხოვრების მანძილზე.
- მიუხედავად იმისა, რომ შდტ1 განვითარების პრევენცია დღეისათვის შეუძლებელია, მნიშვნელოვანია გამოვავლინოთ სხვადასხვა რისკ-ჯგუფები.
- ინდივიდის მაღალ რისკ ჯგუფისადმი მიკუთვნება დაგვეხმარება თავიდან ავიცილოთ შდტ1-ის მწვავე გამოვლინება (დიაბეტური კეტოაციდოზი და მასთან დაკავშირებული გართულებები).
- აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტები, რომლებიც პოზიტიურები არიან GAD ანტისხეულებზე, საჭიროებენ ნახშირწყლოვანი ცვლის პერიოდულ მონიტორინგს.
- ჩვენი მონაცემებით ZnT8 ანტისხეულების კონცენტრაციის შეფასება აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე ბავშვებში არ წარმოადგენს შდტ1-ის განვითარების საპროგნოზო მარკერს.
- ჩატარებული კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე მიგვაჩნია, რომ საჭიროა ჩატარდეს უფრო ხანგრძლივი, პროსპექტული კვლევა ფართო კოჰორტაზე, რომელიც შეისწავლის აუტოიმუნური თირეოიდიტის მქონე პაციენტებში პანკრეასის კუნძულოვანი აპარატის მიმართ იმუნურ სტატუსსა და შდტ1-

ის გამოვლენის სიხშირეს ანტისხეულების მომატებული კონცენტრაციის მქონე პაციენტებში.

## English Summary

Hashimoto's thyroiditis or chronic autoimmune thyroiditis is the most common cause of acquired hypothyroidism or goiter in children over 6 years of age in iodine-sufficient areas of the world. The disease is genetically predisposed and family history of thyroid disorder is seen up to 30-40 % of patients. This condition is characterized by lymphocytic infiltration and destruction of thyroid parenchyma and high serum concentration of autoantibodies against thyroid tissue. Documenting high serum concentrations of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) and/or anti- thyroglobulin (anti-TG) autoantibodies is sufficient to diagnose chronic autoimmune thyroiditis as the cause of a patient's hypothyroidism. The prevalence of autoimmune thyroiditis (defined by characteristic echographic pattern and elevated concentration of anti-TPO and/or anti-TG autoantibodies) in schoolchildren is approximately 2.5 %.

The cause of thyroid autoimmunity is a combination of genetic and environmental factors. The genetic factors which are associated with Hashimoto's thyroiditis lie in the human leukocyte antigen (HLA) complex, while an association with cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) or a closely linked gene has also been described.

Type 1 Diabetes mellitus, like autoimmune thyroiditis, is an organ – specific autoimmune disease which is caused by a complex interaction of genetic and environmental factors. It is reported that HLA and CTLA-4 polymorphism is associated with Type 1 Diabetes mellitus as well as with autoimmune thyroid disease.

Most patients with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus have elevated concentrations of auto-antibodies against Langerhans islet  $\beta$  cells. The antigens for these antibodies are insulin (IAA), glutamic acid decarboxylase (GADA), insulinoma associated autoantigen 2 (IA2A), and zinc transporter 8 (ZnT8A). The auto-antibodies appear in the blood as early as 6 months of age and are detectable several years before the clinical manifestation of the disease. These antibodies can have both either diagnostic or predictive value for Type 1 diabetes mellitus.

The incidence of type 1 diabetes has been increasing worldwide for several decades. If the incidence rate continue to increase on existing path, there is the risk of doubling of global incidence.

There is large evidence that autoimmunity against the thyroid gland in patients with Type 1 diabetes mellitus is increased by up to 20-30 %. In contrast, little is known about anti-islet cell autoimmune status in patients with autoimmune thyroid disease. Therefore we evaluated the concentration of antibodies



against the novel antigen zinc transporter (ZnT8), which has been recently described and which is now used for the prediction and diagnosis of Type 1 diabetes in patients with autoimmune thyroiditis. We have also examined the prevalence of antibodies against glutamic acid decarboxylase (GAD) which are widely used as diagnostic and predictive tool for Type 1 diabetes mellitus.

We studied Georgian schoolaged children, up to 16 years of age who had been diagnosed as having chronic autoimmune thyroiditis. The patients were recruited from the V.Iverieli Endocrinology Metabology Dietology Center “ENMEDIC”, a clinic which has nearly a hundred years of experience in the field of Endocrinology and to which patients with endocrine pathology are referred from all regions of Georgia. The exclusion criteria for this study were: diabetes mellitus, first degree relatives with type 1 diabetes mellitus, other autoimmune conditions, Turner Syndrome and Down Syndrome. The diagnosis of chronic autoimmune thyroiditis was established by the responsible pediatric endocrinologist, confirmed by elevated levels of serum thyrotropin (TSH) and auto-antibodies against thyroid peroxidase and/or thyroglobulin. The control group was chosen from randomly selected schools in different regions of Georgia. The exclusion criteria for control subjects were: first degree relatives with type 1 diabetes mellitus and a history of thyroid disease. The serum concentration of anti-TPO and anti-TG antibodies were investigated in control group and were not elevated, within reference range, in all subjects recruited in this group. Positivity of GAD and ZnT8 antibodies were compared in two groups.

The patient group consisted of 41 children (10 males and 31 females), aged from 6 to 16 (mean 13.15; median 13.00; SD 2.231). As control group there were 51 healthy subjects (17 males and 34 females), age from 6 to 16 years old (mean 12,96; median 13.00; SD 2.441).

In study group 37 of the 41 patients (90.2%) were receiving treatment with levothyroxine, three (7.3%) had primary hypothyroidism (without goiter) with TSH elevation (TSH values were from 11.57 to 137.42  $\mu$ IU/ml; median – 74.89), six (14.6%) had subclinical hypothyroidism (without goiter) (TSH values were from 5.12 to 7.36  $\mu$ IU/ml; median – 5.28), five (12.2%) had primary hypothyroidism with diffuse goiter (TSH values were from 15.24 to 150.01  $\mu$ IU/ml; median – 37.45), 21 (51.2%) had subclinical hypothyroidism with diffuse goiter (TSH values were from 4.43 to 6.28  $\mu$ IU/ml; median – 4.98), four (9.8%) had subclinical hypothyroidism with nodular goiter (TSH values were from 4.67 to 4.99  $\mu$ IU/ml; median – 4.88), one had primary hypothyroidism with nodular goiter and one presented with hyperthyroidism and diffuse goiter.

Of the 41 patients with autoimmune thyroidities 4 (9.8 %) were positive for GAD antibodies and their details are shown in Table 2. No patient was positive for ZnT8. None of the 51 control subjects was positive for either GAD or for ZnT8.

In the four GAD positive three had diffuse goiter, one had nodular goiter, among them two had primary hypothyroidism and two had subclinical hypothyroidism.

The frequency of GAD positivity in autoimmune thyroiditis group was significantly higher than in control subjects ( $P=0.036$ ).

So far the GAD positive patients are under the close observation. We plan to re-evaluate the patients annually. The assessment of other anti islet antibodies, antibodies against adrenal glands and IgA Tissue Transglutaminase antibodies is also planned.

Glutamic acid decarboxylase of 65 kDa (GAD65) is one of the major autoantigens for type 1 diabetes mellitus. Glutamic acid decarboxylase catalyzes the synthesis of gamma-aminobutyric acid (GABA), which is known as a major inhibitory neurotransmitter in the central nervous system (CNS), but it is also present outside the CNS. It is also found in  $\beta$ -cells of islets of Langerhans, but its functional role remains largely unknown. Antibodies to Glutamic acid decarboxylase serve as a predictor and marker of the type 1 diabetes mellitus. The predictive sensibility of GAD antibodies for type 1 diabetes mellitus in general population is approximately 50 %. In our study we show, that the frequency of GAD positivity in autoimmune thyroiditis group was significantly higher than in control subjects ( $P=0.036$ ). Our findings supports the concept, that patients with autoimmune thyroid disease may be at high risk of developing Type 1 diabetes mellitus, as it is concluded by the studies of healthy children from general population, which show marked increase of incidence of type 1 diabetes mellitus in subjects with positive serum antibodies against pancreatic islet cells.

According to our findings we concluded, that the screening for GAD antibodies in patients with autoimmune thyroid disease may reveal the individuals with increased risk of developing type 1 diabetes mellitus, however, the importance of screening autoantibodies and than follow-up of antibody positive patients remain controversial, as the disease cannot be prevented so far [17]. But it is still very important to reveal the different risk groups as recent studies revealed markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis and other complications at onset of type 1 diabetes in individuals screened for islet autoantibodies. [18].

### **Conclusion:**

In the study we found that the frequency of GAD antibody positivity in Autoimmune thyroiditis patients was significantly higher (9.8 %,  $P=0.036$ ), then in control group. Our findings supports the concept, that patients with autoimmune thyroid disease may develop Type 1 diabetes mellitus in future life.

However we failed to demonstrate the similar results with ZnT8 antibodies.

Our finding provides the basis for longitudinal studies with multiple antibody measurement in a larger cohort of patients.

Though the onset of type 1 diabetes cannot be prevented, it is still very important to reveal the different risk groups as the knowledge of the increased risk can help to prevent acute onset of the disease with ketoacidosis and concomitant morbidities.

## ბიბლიოგრაფია

- <sup>1</sup>Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489.
- <sup>2</sup>Fisher DA, Grueters A. Thyroid Disorders in Childhood and Adolescence. In Sperling M. (ED) *Pediatric Endocrinology*, third edition. Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2008, pp 227-253
- <sup>3</sup> Huang SA. Thyroid. In Kappy MS, Allen DB, Geffner ME. *Pediatric Practice, Endocrinology*. McGraw-Hill, pp 107-129
- <sup>4</sup> Kaloumenou I, Mastorakos G, Alevizaki M, Duntas LH, Mantzou E, Ladopoulos C. et al. Thyroid autoimmunity in schoolchildren in an area with long-standing iodine sufficiency: correlation with gender, pubertal stage, and maternal thyroid autoimmunity. *Thyroid* 2008; 747–754.
- <sup>5</sup> Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: Propagation and progression. *European Journal of Endocrinology* 2003; 148: 1–9.
- <sup>6</sup> Chistiakov DA, Turakulov RI. CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease. *Journal of Molecular Endocrinology* 2003; 31: 21.
- <sup>7</sup> Atkinson MA, Eisenbarth GS, Aaron WM. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014. 383: 69-82.
- <sup>8</sup> Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:25–33.
- <sup>9</sup> Hummel M, Bonifacio E, Schmid S, Walter M, Knopff A, Ziegler AG. Brief communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents. *Annals of Internal Medicine* 2004, 140(11), 882–6.
- <sup>10</sup> Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002, 25(8), 1346–50.
- <sup>11</sup> Hansen D, Bennedbaek FN, Hoier-Madsen M, Hegedus L, Jacobsen BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *European Journal of Endocrinology* 2003; 148: 245–251.
- <sup>12</sup> Wenzlau JM, Juhl K, Yu L et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human Type 1 diabetes. *Proceeding of National Academy of Sciences of U S A*. 2007; 104: 17040–45.

- <sup>13</sup> Dabelea D. The accelerating epidemic of childhood diabetes. *Lancet*. 2009; 373:1999–2000.
- <sup>14</sup> Levy-Marchal C, Papoz L, de Beaufort C, Doutreix J, Froment V, Voirin J, Czernichow P: Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med* 1992;9:279–284.
- <sup>15</sup> Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A, the EURODIAB ACE Study Group: Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl. 3):B75–B80
- <sup>16</sup> Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK: Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function: Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Arch Dis Child* 1996; 75:410–415
- <sup>17</sup> Hanas R, Lindblad B, Lindgren F: Diabetic ketoacidosis and cerebral edema in Sweden: a 2-year population study (Abstract). *Diabetes* 2004; 53 (Suppl. 2):A421
- <sup>18</sup> Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, Hamman RF, Klingensmith G: Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287:2511–2518
- <sup>19</sup> Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti D, Pihoker C, Rodriguez B, Schwartz D, Imperatore G, Williams D, Dolan L, Mayer-Davis E, Dabelea D, the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group: Diabetic ketoacidosis at onset of diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study (Abstract). *Diabetes* 2005; 54 (Suppl. 1):A63
- <sup>20</sup> Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H: Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:75–78
- <sup>21</sup> Bui TP, Werther GA, Cameron FJ: Trends in diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence: a 15-yr experience. *Pediatr Diabetes* 2002; 3:82–88
- <sup>22</sup> Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EA: Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study: the Bart’s-Oxford Study Group. *Diabetologia* 1994; 37:70–74
- <sup>23</sup> Komulainen J, Kulmala P, Savola K, Lounamaa R, Ilonen J, Reijonen H, Knip M, Akerblom HK, the Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group: Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1950–1955

- <sup>24</sup> Maniatis AK, Goehrig SH, Gao D, Rewers A, Walravens P, Klingensmith GJ: Increased incidence and severity of diabetic ketoacidosis among uninsured children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:79– 83
- <sup>25</sup> Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al: Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001;344:264–269
- <sup>26</sup> Bello FA, Sotos JF: Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children (Letter). *Lancet* 1990;336:64
- <sup>27</sup> Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB: The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001;85: 16–22
- <sup>28</sup> Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D: Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2005;146:688–692
- <sup>29</sup> Wolfsdorf J, Glaser N, & Sperling M. a. Diabetic Ketoacidosis in Infants, Children, and Adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29(5): 1150–1159. doi:10.2337/dc06-9909
- <sup>30</sup> Thrower SL, Bingley PJ. Strategies to prevent type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(10): 931-8
- <sup>31</sup> Winkler C1, Schober E, Ziegler AG, Holl RW. Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(4):308-13
- <sup>32</sup> Aschner PJ, Ruiz AJ. Metabolic memory for vascular disease in diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14 Suppl 1:S68-74. doi: 10.1089/dia.2012.0012
- <sup>33</sup> Sperling M, Weinzimer S, Tamborlane W. Diabetes Mellitus. In Sperling M. (ED) *Pediatric Endocrinology*, third edition. Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2008, pp 227-253
- <sup>34</sup> Ize-Ludow D, Sperling MA. The classification of diabetes mellitus: A conceptual Framework. *Pediatric Clin.* 2005 N Am 52: 1533-1552
- <sup>35</sup> Eknayan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005. 12:223-9
- <sup>36</sup> Gale E.A. The discovery of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2001.50:2017-26
- <sup>37</sup> Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem.* 2002. 48:2270-88

- <sup>38</sup> Falta W BR. Insularer und insulinresistenter diabetes. *Klin Wochenschr.* 1931. 10:438-443
- <sup>39</sup> Himsworth HP: Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936. 1:127–130,
- <sup>40</sup> Lister J, Nash J, Ledingham U: Constitution and insulin sensitivity in diabetes mellitus. *Br Med J* 1:376–379, 1951
- <sup>41</sup> Cudworth AG: The aetiology of diabetes mellitus. *Br J Hosp Med* 16:207–216, 1976
- <sup>42</sup> Craig, M. E., Hattersley, A., & Donaghue, K. C. (2009). Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 10(SUPPL. 12), 3–12. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00568.x
- <sup>43</sup> Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, Bell R, Badaru A, Talton JW, Crume T, Liese AD, Merchant AT, Lawrence JM, Reynolds K, Dolan L, Liu LL, Hamman RF, for the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Children and Adolescents From 2001 to 2009. *JAMA*. 2014;311(17):1778-1786. doi:10.1001/jama.2014.3201
- <sup>44</sup> The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetis Medicine*. 2006: 857-866.
- <sup>45</sup> EURODIAB Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet*. 2000. 355:873-876.
- <sup>46</sup> Libman IM, LaPorte RE. Changing trends in epidemiology of type 1 diabetes mellitus throughout the world: How far have we come and where do we go from here? *Pediatric Diabetes*. 2005. 6: 119-121.
- <sup>47</sup> Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of nonuniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012;55(8):2142-2147.
- <sup>48</sup> American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007. 30:S42-S47
- <sup>49</sup> Khalil I, d'Auriol L, Gobet M, et al. A combination of HLA-DQ beta Asp57-negative and HLA-DQ alpha ARG52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1990. 85:1315-1319.

- <sup>50</sup> Deng GY, Muir A, Malcaren NK, She JX. Association of LMP2 and LMP7 genes within the major histocompatibility complex with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hum Genet.* 1995. 56:528-534.
- <sup>51</sup> Loew CE, Cooper JD, Brusko T, et al. Large-scale genetic fine mapping and genotype-phenotype association implicates polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2007. 39: 1074-1082
- <sup>52</sup> Friday RP, Trucco M, Pietropaolo M. Genetics of Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab.* 1999. 12:3-26
- <sup>53</sup> Kulmala P, Rahko J, Savola K. et al. Beta-cell autoimmunity, genetic susceptibility and progression to type 1 diabetes in unaffected schoolchildren. *Diabetes care.* 2001. 24:171-173
- <sup>54</sup> Reed P, Cucca F, Jenkins S, et al. Evidence for a type 1 diabetes susceptibility locus (IDDM10) on human chromosome 10p11-q11. *Hum Mol Genet.* 1997. 6: 1011-1016
- <sup>55</sup> Ilonen J, Reijonen H, Green A, et al. for the childhood Diabetes in Finland Study Group. Geographical differences within Finland in the frequency of HLA-DQ genotypes associated with type 1 diabetes susceptibility. *Eur. J Immunogenet.* 2000. 27:225-230
- <sup>56</sup> Concannon P, Erlich HA, Julier C. Type 1 diabetes: Evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families. *Diabetes.* 2005. 54:2995-3001
- <sup>57</sup> Nejentsev S, Smink LJ, Smyth D, et al. Sequencing and association analysis of type 1 diabetes-linked region on chromosome 10p12-q11. *BMC Genet.* 2007. 8:24
- <sup>58</sup> Payne F, Cooper JD, Walker NM, et al. Interaction analysis of the CBLB and CTLA4 genes in type 1 diabetes. *J Leukoc Biol.* 2007. 81: 581-583
- <sup>59</sup> Taniguchi H, Lowe CE, Cooper JD, et al. Discovery. linkage disequilibrium and association analyses of polymorphisms of the immune complement inhibitor, decay-accelerating factor gene (DAF/CD55) in type 1 diabetes. *BMC Genet.* 2006. 7: 22
- <sup>60</sup> Todd JA. Statistical false positive or true disease pathway? *nat Genet.* 2006. 38: 731-733
- <sup>61</sup> Dorman J, la Porte R, Stone R, Trucco M. Worldwide differences in the incidence of type 1 diabetes are associated with amino acid variation at position 57 of the HLA-DQ beta chain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990. 87: 7370-7374
- <sup>62</sup> Allen C, Palta M, D'Alessio DJ. Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects. *Diabetes.* 1991. 40:83-86



- <sup>63</sup> Maclaren N, Lan M, Countant R, et al. Only multiple autoantibodies to islet cells (ICA), insulin, GAD65, IA-2 beta predict immune-mediated (type 1) diabetes in relatives. *J Autoimmun.* 1999. 12:279
- <sup>64</sup> Knip M. Prediction and prevention of type 1 diabetes. *Acta Paediatr Suppl.* 1998. 425:54
- <sup>65</sup> Sibley RK, Sutherland DE, Goetz F, Michael AF. Recurrent diabetes mellitus in the pancreas iso- and allograft: A light and electron microscopic and immunohistochemical analysis of four cases. *Lab Invest.* 1985. 53:132-144
- <sup>66</sup> Hattersley A, Bruining J, Shield J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatric Diabetes.* 2006. 7:352-360
- <sup>67</sup> Pietropaolo M, Becker DJ. Type 1 diabetes intervention trials. *Pediatr Diabetes.* 2001. 2:2
- <sup>68</sup> Lipton RB. Is now the time for an intervention to prevent autoimmune type 1 diabetes? *Pediatr Diabetes.* 2001. 2:12
- <sup>69</sup> Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-s autoantibodies. *Diabetes.* 1996. 45:926
- <sup>70</sup> Wilson DM, Buckingham B. Prevention of type 1a diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2001. 2:17
- <sup>71</sup> Eisenbarth GS . Update in type 1 diabetes. *J coin Endocrinol Metab.* 2007. 92:2403-2407
- <sup>72</sup> Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 2001. 344:264-269.
- <sup>73</sup> Glaser N. New perspectives on the pathogenesis of cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Endocrinol Rev.*2006. 3:379-386
- <sup>74</sup> Steiner DF. The proinsulin C-peptide—a multirole model. *Exp Diabetes Res.* 2004.5:7-14
- <sup>75</sup> Goodner CJ, Walike BC, Koerker DJ, et al. Insulin, glucagon, and glucose exhibit synchronous, sustained oscillations in fasting monkeys. *Science* 1977; 195:177.
- <sup>76</sup> Bingley PJ, Matthews DR, Williams AJ, et al. Loss of regular oscillatory insulin secretion in islet cell antibody positive non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1992; 35:32.
- <sup>77</sup> Yasuda K, Yamada Y, Inagaki N, et al. Expression of GLUT1 and GLUT2 glucose transporter isoforms in rat islets of Langerhans and their regulation by glucose. *Diabetes* 1992; 41:76.

- <sup>78</sup> Liang Y, Cushman SM, Whitesell RR, Matschinsky FM. GLUT1 is adequate for glucose uptake in GLUT2-deficient insulin-releasing beta-cells. *Horm Metab Res* 1997; 29:255.
- <sup>79</sup> Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. *J Clin Invest* 1993; 92:2092.
- <sup>80</sup> Froguel P, Zouali H, Vionnet N, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328:697.
- <sup>81</sup> Koster JC, Marshall BA, Ensor N, et al. Targeted overactivity of beta cell K(ATP) channels induces profound neonatal diabetes. *Cell* 2000; 100:645.
- <sup>82</sup> Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* 1995; 268:423.
- <sup>83</sup> Ferrannini E, Pilo A. Pattern of insulin delivery after intravenous glucose injection in man and its relation to plasma glucose disappearance. *J Clin Invest* 1979; 64:243.
- <sup>84</sup> McCulloch DK, Bingley PJ, Colman PG, et al. Comparison of bolus and infusion protocols for determining acute insulin response to intravenous glucose in normal humans. The ICARUS Group. Islet Cell Antibody Register User's Study. *Diabetes Care* 1993; 16:911.
- <sup>85</sup> Bonner-Weir S, Trent DF, Weir GC. Partial pancreatectomy in the rat and subsequent defect in glucose-induced insulin release. *J Clin Invest* 1983; 71:1544.
- <sup>86</sup> Polonsky KS, Rubenstein AH. C-peptide as a measure of the secretion and hepatic extraction of insulin. Pitfalls and limitations. *Diabetes*. 1984. 33:486-94
- <sup>87</sup> Lemaire K, Ravier MA, Schraenen A, et al. Insulin crystallization depends on zinc transporter ZnT8 expression, but is not required for normal glucose homeostasis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106(35):14872-7. doi: 10.1073/pnas.0906587106.
- <sup>88</sup> Garg VK, Gupta R, Goyal RK. Hypozincemia in diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*. 1994; 42:720-721.
- <sup>89</sup> Roussel AM, Kerkeni A, Zouari N, Mahjoub S, Matheau, JM, Anderson RA. Antioxidant effects of zinc supplementation in Tunisians with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr*. 2003; 22:316-321.
- <sup>90</sup> Ho E, Quan N, Tsai YH, Lai W, Bray TM. Dietary zinc supplementation inhibits NFκB activation and protects against chemically induced diabetes in CD1 mice. *Exp Biol Med* (Maywood). 2001; 226:103-111.
- <sup>91</sup> Kawasaki E. ZnT8 and type 1 diabetes. *Endocrine Journal*. 2012; 59 (7), 531-537

- <sup>92</sup> Emdin SO, Dodson GG, Cutfield JM, Cutfield SM. Role of zinc in insulin biosynthesis. Some possible zinc-insulin interactions in the pancreatic B-cell. *Diabetologia*. 1980; 19:174-182.
- <sup>93</sup> Lichten LA, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Annu Rev Nutr*. 2009; 29:153-176.
- <sup>94</sup> Chimienti F, Favier A and Seve M. 2005 ZnT-8, a pancreatic beta-cell-specific zinc transporter. *Biometals* 2005; 18: 313-317
- <sup>95</sup> Chimienti F, Devergnas S, Favier A, Seve, M. Identification and Cloning of a  $\beta$ -Cell-Specific Zinc Transporter, ZnT-8, Localized Into Insulin Secretory Granules. *Diabetes*. 2004; 53: 2330-2337.
- <sup>96</sup> Lampasona V, Petrone A, Tiberti C. Zinc Transporter 8 Antibodies Complement GAD and IA-2 Antibodies in the Identification and Characterization of Adult-Onset Autoimmune Diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care*. 2010; 33(1). 104–108.
- <sup>97</sup> Achenbach P, Lampasona V, Landherr U. et al. Autoantibodies to zinc transporter 8 and SLC30A8 genotype stratify type 1 diabetes risk. *Diabetologia*. 2009; 52(9).1881–1888.
- <sup>98</sup> Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity* 2010;32:468-78.
- <sup>99</sup> Gorus FK, Balti EV, Vermeulen I. et al. Screening for insulinoma antigen 2 and zinc transporter 8 autoantibodies: A cost-effective and age-independent strategy to identify rapid progressors to clinical onset among relatives of type 1 diabetic patients. *Clin Exp Immunol*. 2013;171:82-90.
- <sup>100</sup> Yu L, Boulware DC, Beam CA. et al. Zinc transporter-8 autoantibodies improve prediction of type 1 diabetes in relatives positive for the standard biochemical autoantibodies. *Diabetes Care*. 2012;35:1213-8.
- <sup>101</sup> De Grijse J, Asanhanwa M, Nouthe B. et al. Predictive power of screening for antibodies against insulinoma-associated protein 2 beta (IA-2beta) and zinc transporter-8 to select first-degree relatives of type 1 diabetic patients with risk of rapid progression to clinical onset of the disease: Implications for prevention trials. *Diabetologia*. 2010;53:517-24.
- <sup>102</sup> Vermeulen I, Weets I, Asanhanwa M. et al. Contribution of antibodies against IA-2s and zinc transporter 8 to classification of diabetes diagnosed under 40 years of age. *Diabetes Care*. 2011;34:1760-5.

- <sup>103</sup> Baekkeskov S, Nielsen JH, Marner B, Bild T, Ludvigsson J, Lernmark A. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature*.1982; 298:167-9
- <sup>104</sup> Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990; 347: 151-6
- <sup>105</sup> Sorenson RL, Garry DG, Brelje TC. Structural and Functional considerations of GABA in islets of Langerhans. Beta-cells and nerves. *Diabetes*. 1991; 40: 1365-74
- <sup>106</sup> Velloso LA, Kampe O, Hallberg A, Christmanson L, Betsholtz C, Karlsson FA. Demonstration of GAD-65 as the main immunogenic isoform of glutamate decarboxylase in type 1 diabetes and determination of autoantibodies using a radioligand produced by eukaryotic expression. *J Clin Invest*. 1993; 91:2084-90
- <sup>107</sup> Siljander H, Veijola R, Reunanen A, Virtanen SM, Åkerblom HK, Knip M. Prediction of type 1 diabetes among siblings of affected children and in the general population. *Diabetologia*. 2007; 50:2272–2275.
- <sup>108</sup> Bingley PJ, Boulware DC, Krischer JP; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. The implications of autoantibodies to a single islet antigen in relatives with normal glucose tolerance: development of other autoantibodies and progression to type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016; 59 (3): 542-9.
- <sup>109</sup> Giannopoulou, EZ, Winkler C, Chmiel R. et al. Islet autoantibody phenotypes and incidence in children at increased risk for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2015; 58: 2317-23.
- <sup>110</sup> Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, RowleyMJ, KnowlesW, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993; 42:359 –362
- <sup>111</sup> Turner R., Stratton I., Horton V. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and GAD for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet*. 1997; 350: 1288–1293.
- <sup>112</sup> Keller RJ, Eisenbarth GS, Jackson RA. Insulin prophylaxis in individuals at high risk of type 1 diabetes. *Lancet*. 1993. 341:927
- <sup>113</sup> Diabetes Prevention Trial – Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002. 346: 1685-1691

- <sup>114</sup> Gale EA. Can we change the course of beta-cell destruction in type 1 diabetes? *N Engl J Med.* 2002. 346:1740-1742
- <sup>115</sup> Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T, et al. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): A randomized controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *The Lancet.* 2004. 363:925-931.
- <sup>116</sup> Wang PH. Commentary: Growing pains in the pursuit of diabetes prevention. *The Lancet.* 2004. 363:901
- <sup>117</sup> Barker JM, Eisenbarth GS. Primary prevention of type 1A diabetes: Are we there yet? *Pediatr Diabetes.* 2007. 8:115-116
- <sup>118</sup> Barker JM, McFann KK, Orban T. Effect of oral insulin on insulin autoantibody levels in the Diabetes Prevention Trial Type 1 oral insulin study. *Diabetologia.* 2007. 50:1603-1606
- <sup>119</sup> Knip M, Virtanen SM, Becker D, Dupré J, Krischer JP, for the TRIGR Study Group HK. Early feeding and risk of type 1 diabetes: experiences from the Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes mellitus in the Genetically at Risk (TRIGR). *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2011;94(6 Suppl):1814S-1820S. doi:10.3945/ajcn.110.000711.
- <sup>120</sup> Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93:512-7
- <sup>121</sup> Freemark M, Levitsky LL. Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes: Two views of the controversy. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1932-1939.
- <sup>122</sup> Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002;23:327-364
- <sup>123</sup> Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 2004;137:225-233
- <sup>124</sup> Hugel B, Dollmann R, Keller E, Kiess W. Addison's crisis in adolescent patients with previously diagnosed diabetes mellitus as manifestation of polyglandular autoimmune syndrome type II: Report of two patients. *J pediatric Endocrinol Metab* 2004;17:93-97
- <sup>125</sup> Kopp P. Thyroid hormone synthesis. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.52.
- <sup>126</sup> Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid* 2000; 10:321.

- <sup>127</sup> Arvan P, Di Jeso B. Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.77.
- <sup>128</sup> Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. (First of two parts). *N Engl J Med* 1979; 301:239.
- <sup>129</sup> Bianco AC, Larsen PR. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.109.
- <sup>130</sup> Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006; 116:2571.
- <sup>131</sup> Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5180.
- <sup>132</sup> Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocr Rev* 1984; 5:151.
- <sup>133</sup> Benvenga S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.97.
- <sup>134</sup> Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev* 1990; 11:47.
- <sup>135</sup> Mendel CM, Weisiger RA, Jones AL, Cavalieri RR. Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: a perfused rat liver study. *Endocrinology* 1987; 120:1742.
- <sup>136</sup> Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune Thyroid Diseases in Children. *Journal of Thyroid Research*. 2011;2011:675703. doi:10.4061/2011/675703.
- <sup>137</sup> Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma Lymphomatosa). *Arch Klin Chir* 1912;97:219-248
- <sup>138</sup> Sawin CT: The heritage of Dr. Hakaru Hashimoto (1881-1934). *Endocr J* 2002;49:399-403.
- <sup>139</sup> Graham A, McCullagh E: Atrophy and fibrosis associated with lymphoid tissue in the thyroid; struma lymphomatosa (Hashimoto). *Arch Surg* 1931; 22: 548–567.

- <sup>140</sup> Rose NR, Witebsky E: Studies in organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. *J Immunol* 1956; 76:417–427.
- <sup>141</sup> Picado C, Rotter W: Precipitines seriques antithyroidiennes chez le goitreux. *Compte Rend Soc Biol* 1936; 123: 1111.
- <sup>142</sup> Rose NR: Autoimmunity: a personal memoir. *Autoimmun* 1988; 1: 15–21.
- <sup>143</sup> Campbell PN, Doniach D, Hudson RV, Roitt IM: Auto-antibodies in Hashimoto’s disease (lymphadenoid goitre). *Lancet* 1956; 271:820–821.
- <sup>144</sup> Weetman AP. The Immunopathogenesis of Chronic Autoimmune Thyroiditis One Century after Hashimoto. *European Thyroid Journal*. 2013;1(4):243-250. doi:10.1159/000343834.
- <sup>145</sup> Rose NR: The genetics of autoimmune thyroiditis: the first decade. *J Autoimmun* 2011; 37: 88–94.
- <sup>146</sup> Silverman DA, Rose NR: Autoimmunity in methylcholanthrene-induced and spontaneous thyroiditis in Buffalo strain rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 138: 579–584.
- <sup>147</sup> Saravanan and P. Dayan C. M. Thyroid autoantibodies. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2001; 30 (2): 315–337.
- <sup>148</sup> McGrogan A. Seaman H. E. Wright J. W. & De Vries C. S. The incidence of autoimmune thyroid disease: A systematic review of the literature. *Clinical Endocrinology* 2008; 69(5): 687–696. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03338.x
- <sup>149</sup> Hunter I. Greene S. A. MacDonald T. M. Morris A. D. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Archives of Disease in Childhood* 2000; 83 (3):207–210
- <sup>150</sup> Segni M. Leonardi E. Mazzoncini B. Pucarelli I. Pasquino A. M. Special features of Graves’ disease in early childhood. *Thyroid* 1999; 9(9): 871–877.
- <sup>151</sup> Tomer Y. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. *Thyroid* 2010; 20: 715–725.
- <sup>152</sup> Iicki A. Marcus C. Karlsson F. A. Hyperthyroidism and hypothyroidism in monozygotic twins: detection of stimulating and blocking TSH receptor antibodies using the FRTL5-cell line. *Journal of Endocrinological Investigation* 1990; 13(4):327–331.
- <sup>153</sup> Tani J.-I. Yoshida K. Fukazawa H. et al. Hyperthyroid Graves’ disease and primary hypothyroidism caused by TSH receptor antibodies in monozygotic twins: case reports. *Endocrine Journal* 1998; 45(1):117–121.

- <sup>154</sup> Aust G. Krohn K. Morgenthaler N. G. et al. Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis in monozygotic twins: case study as well as transcriptomic and immunohistological analysis of thyroid tissues. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154(1):13–20.
- <sup>155</sup> Teft W. A. Kirchhof M. G. Madrenas J. A molecular perspective of CTLA-4 function. *Annual Review of Immunology*. 2006; 24:65–97.
- <sup>156</sup> Tomer Y. Concepcion E. Greenberg D. A. A C/T singlenucleotide polymorphism in the region of the CD40 gene is associated with Graves' disease. *Thyroid* 2002; 12(12):1129–1135.
- <sup>157</sup> Ban Y. Tozaki T. Taniyama M. Tomita M. Ban Y. The codon 620 single nucleotide polymorphism of the protein tyrosine phosphatase-22 gene does not contribute to autoimmune thyroid disease susceptibility in the Japanese. *Thyroid* 2005; 15(10): 1115–1118.
- <sup>158</sup> Ban Y. Greenberg D. A. Concepcion E. Skrabanek L. Villanueva R. Tomer Y. Amino acid substitutions in the thyroglobulin gene are associated with susceptibility to human and murine autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003; 100(25): 15119–15124.
- <sup>159</sup> Yin X. Latif R. Bahn R. Tomer Y. Davies T. F. Influence of the TSH receptor gene on susceptibility to Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2008; 18 (11) 1201–1206.
- <sup>160</sup> Ban Y. Davies T. F. Greenberg D. A. et al. Arginine at position 74 of the HLA-DR β1 chain is associated with Graves' disease. *Genes and Immunity* 2004; 5(3): 203–208.
- <sup>161</sup> Tajiri J, Higashi K, Morita M, Umeda T, Sato T. Studies of hypothyroidism in patients with high iodine intake. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1986;63:412–417. [PubMed: 3722332]
- <sup>162</sup> Kampe O, Jansson R, Karlsson FA. Effects of L-thyroxine and iodide on the development of autoimmune postpartum thyroiditis. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1990;70:1014–1018. [PubMed: 2318931]
- <sup>163</sup> Rose N. R. Bonita R. Burek C. L. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmunity Reviews* 2002; 1(1-2); 97–103.
- <sup>164</sup> Li H. S. Jiang H. Y. Carayanniotis G. Modifying effects of iodine on the immunogenicity of thyroglobulin peptides. *Journal of Autoimmunity* 2007; 28(4): 171–176.
- <sup>165</sup> Oddie TH, Fisher DA, McConahey WM, Thompson CS. Iodine intake in the United States: a reassessment. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1970;30:659–665. [PubMed: 5444555]
- <sup>166</sup> Beierwaltes WH. Iodine and lymphocytic thyroiditis. *Bull.All.India Med.Sci* 1969;3:145.



- <sup>167</sup> Hay ID. Thyroiditis: a clinical update. *Mayo.Clin.Proc* 1985;60:836–843. [PubMed: 3906289].
- <sup>168</sup> Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E, Dimoliatis I, Seferiadis K, Tsatsoulis A. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Redox.Rep* 2003;13:485–489.
- <sup>169</sup> Kasagi K, Iwata M, Misaki T, Konishi J. Effect of iodine restriction on thyroid function in patients with primary hypothyroidism. *Redox.Rep* 2003;13:561–567
- <sup>170</sup> Yoon SJ, Choi SR, Kim DM, Kim JU, Kim KW, Ahn CW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB. The effect of iodine restriction on thyroid function in patients with hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis. *Yonsei Med.J* 2003;44:227–235. [PubMed: 12728462]
- <sup>171</sup> Saboori AM, Rose NR, Bresler HS, Vladut-Talor M, Burek CL. Iodination of human thyroglobulin (Tg) alters its immunoreactivity. I. Iodination alters multiple epitopes of human Tg. *Clin.Exp.Immunol* 1998;113:297–302. [PubMed: 9717981].
- <sup>172</sup> Saboori AM, Rose NR, Burek CL. Iodination of human thyroglobulin (Tg) alters its immunoreactivity. II. Fine specificity of a monoclonal antibody that recognizes iodinated Tg. *Clin.Exp.Immunol* 1998;113:303–308. [PubMed: 9717982].
- <sup>173</sup> Rasooly L, Rose NR, Saboori AM, Ladenson PW, Burek CL. Iodine is essential for human T cell recognition of human thyroglobulin. *Autoimmunity* 1998;27:213–219. [PubMed: 9623499].
- <sup>174</sup> Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman L, E. Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 2001; 11(5): 511–519.
- <sup>175</sup> Oppenheim Y, Ban Y, Tomer Y. Interferon induced autoimmune thyroid disease (AITD): a model for human autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2004; 3 (5): 388–393.
- <sup>176</sup> Tomer Y, Davies T. F. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocrine Reviews* 1993; 14(1):107– 120.
- <sup>177</sup> Cox S. P. Phillips D. I. W. Osmond C. Does infection initiate Graves disease?: a population based 10 year study. *Autoimmunity* 1989; 4(1-2):43–49.
- <sup>178</sup> Phillips D. I.W. Barker D. J. P. Smith B. R. The geographical distribution of thyrotoxicosis in England according to the presence or absence of TSH-receptor antibodies. *Clinical Endocrinology* 1985; 23(3): 283–287.

- <sup>179</sup> Brix T. H. Hansen P. S. Hegedus L. Wenzel B. E. Too early to dismiss *Yersinia enterocolitica* infection in the aetiology of Graves' disease: evidence from a twin case-control study. *Clinical Endocrinology* 2008; 69(3):491–496.
- <sup>180</sup> Chatzipanagiotou S. Legakis J. N. Boufidou F. Petroyianni V. Nicolaou C. Prevalence of *Yersinia* plasmid-encoded outer protein (Yop) class-specific antibodies in patients with Hashimoto's thyroiditis *Clinical Microbiology and Infection* 2001; 7(3):138–143.
- <sup>181</sup> Kraemer M. H. S. Donadi E. A. Tambascia M. A. Magna L. A. Prigenzi L. S. Relationship between HLA antigens and infectious agents in contributing towards the development of Graves' disease. *Immunological Investigations* 1998;27(1-2): 17–29.
- <sup>182</sup> Nagasaka A. Nakai A. Oda N. Kotake M. Iwase K. Yoshida S. Reverse transcriptase is elevated in the thyroid tissue from Graves' disease patients. *Clinical Endocrinology* 2000; 53(2):155–159.
- <sup>183</sup> Yokoi K. Kawai H. Akaike M. Mine H. Saito S. Presence of human T-lymphotropic virus type II-related genes in DNA of peripheral leukocytes from patients with autoimmune thyroid diseases. *Journal of Medical Virology* 1995; 45(4): 392–398.
- <sup>184</sup> Figura N. Di Cairano G. Lor`e F. et al. The infection by *Helicobacter pylori* strains expressing CagA is highly prevalent in women with autoimmune thyroid disorders. *Journal of Physiology and Pharmacology* 1999;50(5):817–826.
- <sup>185</sup> Tomer Y. Villanueva R. Hepatitis C and thyroid autoimmunity: is there a link? *American Journal of Medicine* 2004; 117(1): 60–61.
- <sup>186</sup> Watanabe U. Hashimoto E. Hisamitsu T. Obata H. Hayashi N. The risk factor for development of thyroid disease during interferon- $\alpha$  therapy for chronic hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology* 1994;89(3): 399–403.
- <sup>187</sup> Carella C. Mazziotti G. Morisco F. et al. The addition of ribavirin to interferon- $\alpha$  therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2002; 146(6): 743–749.
- <sup>188</sup> Antonelli A. Ferri C. Fallahi P. et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid* 2006; 16(6):563–572.
- <sup>189</sup> Oldstone M. B. A. Molecular mimicry and autoimmune disease. *Cell* 1987; 50(6) 819–820.

- <sup>190</sup> Fourni'e G. J. Mas M. Cautain B. et al. Induction of autoimmunity through bystander effects. Lessons from immunological disorders induced by heavy metals. *Journal of Autoimmunity* 2001; 16(3) 319–326.
- <sup>191</sup> Dayan C. M. Daniels G. H. Chronic autoimmune thyroiditis. *The New England Journal of Medicine* 1996; 335(2):99–107.
- <sup>192</sup> Germain E. L. Plotnick L. P. Age-related anti-thyroid antibodies and thyroid abnormalities in turner syndrome. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1986; 75(5):750–755.
- <sup>193</sup> Oderda G. Rapa A. Zavallone A. Strigini L. Bona G. Thyroid autoimmunity in childhood celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002; 35(5): 704–705.
- <sup>194</sup> Foley Jr T. P. Mediators of thyroid diseases in children. *Journal of Pediatrics* 1998; 132(4):569–570.
- <sup>195</sup> Enachescu V. Popescu M. Bistriceanu M. Conventional and Doppler ultrasound in thyroid disease diagnosis. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi* 2006; 110 (3):511–520.
- <sup>196</sup> Vaziri-sani F, Delli AJ, Elding-larsson H, Lindblad B, Carlsson A, Forsander G. Lernmark Å. A novel triple mix radiobinding assay for the three ZnT8 ( ZnT8-RWQ ) autoantibody variants in children with newly diagnosed diabetes. *Journal of Immunological Methods* 2011, 371(1-2), 25–37.
- <sup>197</sup> Sørgerd EP, Thorsby PM, Torjesen PA, et al. Presence of anti-GAD in a non-diabetic population of adults; time dynamics and clinical influence: results from the HUNT study. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2015; 3:e000076. doi:10.1136/bmjdr-2014- 000076
- <sup>198</sup> Locatelli M, Songini M, Bottazzo GF. IDDM-Sardinia Project: a study model on etiopathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus and other autoimmune pathologies. *Gruppi di studio IDDM-Sardegna. Ann Ist Super Sanita`* 1999; 35: 253–263.
- <sup>199</sup> Schlosser M, Strebelow M, Wassmuth R, Arnold ML, Breunig I, Rjasanowski I et al. The Karlsburg Type I Diabetes Risk Study of a normal schoolchild population: association of beta-cell autoantibodies and human leukocyte antigen-DQB1 alleles in antibody-positive individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2254–2261.
- <sup>200</sup> Kawasaki E. Type 1 Diabetes and Autoimmunity, *Clinical Pediatric Endocrinology* 2014; 23(4), 99–105.

<sup>201</sup> Énée É, Kratzer R, Arnoux JB, Barilleau E, Hamel Y, Marchi C, Van Endert P. ZnT8 is a major CD8 + T cell-recognized autoantigen in pediatric type 1 diabetes. *Diabetes* 2012, 61(7), 1779–1784.

<sup>202</sup> Andersen MK, Harkonen T, Forsblom C, Groop PH, Knip M, Tuomi T: Zinc transporter type 8 autoantibodies (ZnT8A): prevalence and phenotypic associations in latent autoimmune diabetes patients and patients with adult onset type 1 diabetes. *Autoimmunity* 2013; 46: 251–258.

<sup>203</sup> Larizza, D., De Amici, M., Klersy, C., Albanesi, M., Albertini, R., Badulli, C., ... Calcaterra, V. Anti-Zinc Transporter Protein 8 Antibody Testing Is Not Informative in Routine Prediabetes Screening in Young Patients with Autoimmune Thyroiditis and Celiac Disease. *Hormone Research in Paediatrics* 2016;86(2): 100–105. doi:10.1159/000448003

<sup>204</sup> Winkler C1, Schober E, Ziegler AG, Holl RW. Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes*. 2012 Jun;13(4):308-13