

Autoantibodies ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่สอง

สดใส เวชชาชีวะ*

พิทยา จันทรกมล**

ศรีจิตรา บุณนาค***

Islet-cell antibodies (ICA), anti-thyroglobulin (anti-T), anti-microsome (anti-M), anti-gastric parietal cell (anti-GPC) and anti-adrenal antibodies were determined in sera of 189 patients with type II diabetes mellitus and 155 non-diabetic patients. Antibodies were found in 1.6, 7.9, 19.6, 29, 6.9, 1.1 percent of diabetic patients and in 0, 5.2, 11.4, 17, 8.9, 1.6 percent of non-diabetic patients respectively. The ICA was also determined and was not found in any of the 590 normal people, 97 patients who had thyroid antibodies and in 10 patients with myasthenia gravis. The incidence was higher in diabetic when compared with non-diabetic patients of anti-M in both sexes ($p < .05$) anti-T in female only ($p < 0.05$). In addition, the thyroid antibodies (anti-M and anti-T) were found more frequently than other report

รายงานเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง anemia^(16,17) Hashimoto's thyroiditis^(6,10) โรคเบาหวานและโรค autoimmune มีมาก- hypothyroidism,⁽¹⁵⁾ และ idiopathic hypo- มายเช่น เกี่ยวข้องกับโรค pernicious adrenalism⁽¹⁾ autoantibodies ชนิดที่เป็น

* ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลงานนี้ได้รับทุนวิจัยจาก China Medical Board Grant 75 - 345

organ-specific หลายชนิดพบได้มากในโรคเบาหวานชนิดที่หนึ่ง แอนติบอดีเหล่านี้ได้แก่ anti-thyroglobulin (anti-T), anti-microsome (anti-M), gastric parietal cell antibodies (anti GPC), adrenal tissue antibodies (anti-adrenal) และ pancreatic islet-cells antibodies (ICA)^(2,3,5,7-9,13-14) ความสัมพันธ์ของเบาหวานและโรค autoimmune กับ autoantibodies มีอย่างชัดเจนในโรคเบาหวานชนิด insulin-dependent หรือชนิดที่หนึ่งมากกว่าพวก non-insulin dependent หรือเบาหวานชนิดที่สอง^(17,8) แต่เนื่องจากอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานชนิดที่หนึ่งค่อนข้างต่ำ ต้องใช้เวลานานในการรวบรวมผู้ป่วย คณะผู้รายงานจึงรายงานการศึกษาของ autoantibodies ในโรคเบาหวานชนิดที่สองก่อน

วัตถุประสงค์ของรายงานนี้เพื่อเสนออุบัติการณ์ของ autoantibodies ชนิดต่างๆ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่สอง เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน วิเคราะห์ผลเทียบกับรายงานอื่น และเสนอข้อมูลอื่นๆ เกี่ยวกับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่สองที่มารักษาตัวในร.พ. จุฬาลงกรณ์

วัสดุและวิธีการ

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่สอง 189 คน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานหลังอายุ 30 ปี เป็นชาย 29 คน หญิง 160 คน ทุกคนได้รับการรักษาพยาบาลใน ร.พ. จุฬาลงกรณ์ ในระหว่างการวิจัยไม่มีผู้ป่วยคนใดต้องใช้ยา insulin อายุในขณะตรวจ 34-89 ปี อายุที่เริ่มเป็น 32-79 ปี รายละเอียดอื่นๆ เกี่ยวกับผู้ป่วยแสดงไว้ในตารางที่ 1-3

ตารางที่ 1 ระยะเวลาของการเป็นโรคเบาหวานของผู้ป่วย 189 คน

ระยะเวลาที่เป็นเบาหวาน (ปี)	จำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่สอง
0 - 1	14
1 - 4	73
5 - 9	49
10 - 14	47
15 - 19	12
20 - 24	4

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยอายุต่างๆ ขณะทำการทดสอบและเมื่อได้รับการวินิจฉัย

อายุ	จำนวนผู้ป่วยขณะทำการทดสอบ	จำนวนผู้ป่วยเมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน
31 - 40	12	25
41 - 50	36	81
51 - 60	82	63
61 - 70	46	20
71 - 80	12	3
81 - 90	1	—

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะอันพอมของผู้ป่วย

	อ้วน	อยู่ในเกณฑ์เหมาะสม	ผอม
จำนวน	97	49	43

การศึกษาน้ำหนักของผู้ที่อยู่ในเกณฑ์เหมาะสม อ้วน และผอม ใช้ตาราง น้ำหนักของคนไทยอายุสูงกว่า 25 ปี⁽⁴⁾ ถ้าอ้วนใช้น้ำหนักเกินกว่าเกณฑ์กลาง 20 เปอร์เซ็นต์ ถ้าผอมใช้น้ำหนักซึ่งต่ำกว่าเกณฑ์กลาง 20 เปอร์เซ็นต์

ผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานอายุระหว่าง 31 - 72 ปี ที่นำมาศึกษาหา แอนติบอดีชนิดต่างๆ นอกจาก ICA เป็นชาย 30 คน หญิง 127 คน และคนปกติอีก 590 คน นำมาตรวจเฉพาะ ICA นอกนั้นมีผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน แต่ผล thyroid antibodies สูงขึ้น (anti-T สูงกว่า 1 : 25 และ anti-M ตั้งแต่ 1 : 10² เป็นต้นไป) 97 คน และผู้ป่วย myasthenia gravis อีก 10 คน

ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (high risk group) ที่นำมาตรวจ ICA

วิธีการตรวจ autoantibodies ใช้วิธี indirect immunofluorescence สำหรับ islet-cells antibodies (ICA), gastric parietal cell antibodies (anti-GPC) และ adrenal antibodies^(1,3) โดยใช้ชิ้นเนื้อจากคนที่ได้รับการผ่าตัดอวัยวะเหล่านี้ anti-thyroglobulin (anti-T) และ anti-microsome (anti-M) ใช้วิธี passive hamagglutination ตามวิธีที่ใช้กับน้ำยาสำเร็จรูป

ผลที่ได้รับ

autoantibodies ชนิดต่างๆ ที่พบในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่สองและกลุ่มที่นำมาเปรียบเทียบแสดงไว้ในตารางที่ 4 และ 5

ตารางที่ 4 แสดงอุบัติการณ์ของ autoantibodies 4 ชนิดที่พบในผู้ป่วยโรคเบาหวานและกลุ่มผู้เปรียบเทียบกับ

	ผู้ป่วยโรคเบาหวาน						กลุ่มผู้เปรียบเทียบกับ											
	หญิง			ชาย			รวม			หญิง			ชาย			รวม		
	ผลบวก/ จำนวน ทั้งหมด	ค่า ร้อยละ	ผลบวก/ จำนวน ทั้งหมด	ค่า ร้อยละ	ผลบวก/ จำนวน ทั้งหมด	ค่า ร้อยละ	ผลบวก/ จำนวน ทั้งหมด	ค่า ร้อยละ	ผลบวก/ จำนวน ทั้งหมด	ค่า ร้อยละ	ผลบวก/ จำนวน ทั้งหมด	ค่า ร้อยละ	ผลบวก/ จำนวน ทั้งหมด	ค่า ร้อยละ	ผลบวก/ จำนวน ทั้งหมด	ค่า ร้อยละ		
anti-T	14/160	8.7	1/29	3.4	15/186	7.9	4/127	3.1	4/28	10.5	8/155	5.2						
anti-M	33/160	20.6	4/29	13.8	37/189	19.6	15/119	12.6	2/30	6.7	17/149	11.4						
anti-Tและ/หรือ anti-M	-	-	-	-	56/189	29	-	-	-	-	25/150	17						
anti GPC	11/160	6.9	2/29	6.9	13/189	6.9	7/98	7.1	4/26	15.4	11/24	8.9						
anti-adrenal	2/160	1.3	0/29	0	2/189	1.1	1/98	1.0	1/26	3.9	2/124	1.6						

ตารางที่ 5 Islet-cells antibodies ในผู้ป่วยโรคเบาหวานและกลุ่มเปรียบเทียบ

	จำนวนทั้งหมด	ผลบวก	ค่าร้อยละ
ผู้ป่วยโรคเบาหวาน	189	3	1.6
คนปกติ	590	0	0
กลุ่มผู้ที่มีความเสี่ยงสูง (High risk group)	107	0	0
ผู้ไม่เป็นโรคเบาหวานทั้งหมด	697	0	0

วิจารณ์

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่สองที่ไม่ต้องการ insulin ในการรักษาเป็นหญิงมากกว่าชาย (160/29) อายุที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานส่วนใหญ่อายุ 41-60 ปี ลักษณะร่างกายอ้วน พบมากเป็นสองเท่าของผู้ที่อยู่ในเกณฑ์เหมาะสมหรือผอม ลักษณะเช่นนี้เหมือนกับที่ Christy และคณะได้รายงานไว้⁽⁵⁾

ผู้ป่วยเหล่านี้มีอุบัติการณ์ของ islet-cells antibodies (ICA) ร้อยละ 1.6 (3/189) เทียบกับคนธรรมดาที่ไม่พบเลย (0/590) เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานอื่นพบว่าไม่มีความแตกต่างกันมากเช่นรายงานอื่นพบ ICA ร้อยละ 5.3 ในผู้ป่วย non-insulin dependent diabetes⁽¹²⁾ ส่วนคนปกติพบร้อยละ 1.7 และ 0.5 ตามลำดับ^(11,9)

สำหรับผู้ป่วยที่มี thyroid antibodies และ myasthenia gravis ที่นับว่าเป็น autoimmune endocrinopathies หรือเป็น high risk group นั้นไม่พบ ICA เลย (0/107) ซึ่งต่างกับผลงานผู้อื่นเล็กน้อยที่พบร้อยละ 4,8,4 ใน autoimmune endocrinopathies^(18,15,11) และร้อยละ 44 ใน idiopathic Addison disease⁽⁵⁾ เนื่องจากการไม่พบ ICA ในคนปกติและ high risk group ที่นำมาศึกษาทั้งหมด 697 คนนี้ ทำให้ความคิดที่จะใช้ ICA เป็นประโยชน์ในการมองหาผู้ป่วยเบาหวาน เพราะ ICA อาจนำมาก่อนเบาหวาน⁽⁹⁾ ไม่ได้รับการสนับสนุนในคุณค่า

เมื่อพิจารณาผลของ autoantibodies อื่นตัวอย่างในผู้ป่วยโรคเบาหวานเปรียบเทียบกับรายงานอื่นที่เป็นตัวเลขในวงเล็บ⁽⁸⁾ พบว่า

anti GPC มีค่าร้อยละ 6.9 (7) anti-adrenal ร้อยละ 1.1 (0) anti-thyroid Ab ทั้งสองอย่างรวมกันคือทั้ง anti-T และหรือ anti-M ได้ค่าร้อยละ 29 (9) จึงเห็นได้ว่า anti-thyroid Ab ในผลงานนี้สูงกว่าของในต่างประเทศ

เมื่อเปรียบเทียบ autoantibodies ทั้งสี่ชนิดคือ anti-T, anti-M, anti-GPC และ anti-adrenal ระหว่างผู้ป่วยโรคเบาหวานและกลุ่มผู้เปรียบเทียบในรายงานนี้พบว่ามีความแตกต่างทางสถิติของ anti-M ($P < 0.05$) ระหว่างผู้ป่วยโรคเบาหวานและกลุ่มผู้เปรียบเทียบทั้งหมด ส่วน anti-T มีความแตกต่างในเฉพาะเพศหญิง ($P < 0.05$) ถ้ารวม anti-M และ anti-T เข้าด้วยกันพบว่ามีค่าความแตกต่าง ($P < .025$) นอกนั้นไม่มีความแตกต่างเลย ซึ่งรายงานอื่นพบว่า anti-GPC มีอุบัติการณ์สูงเล็กน้อยในโรคเบาหวานคือร้อยละ 7 กับร้อยละ 3⁽¹⁰⁾ โดยไม่คำนวณทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Blizzard RM, Chee D, Davies W. The incidence of adrenal and other antibodies in the sera of patients with idiopathic adrenal insufficiency (Addison's Disease) Clin Exp Immunol 1967, 2 (9): 19
2. Bottazzo GF, Doniach D, Pouplard A Humoral autoimmunity in diabetes. Acta Endocrinol 1976 Suppl 205:55-64
3. Bottazzo GF, Florin-Chritensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. Lancet, 1974 Nov 30: 2 (1892): 1279-1283

สรุป

การตรวจหา Autoantibodies หัวชนิดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่สองคือ islet-cells antibodies (ICA), anti-thyroglobulin (anti-T), anti-microsome (anti-M), anti-gastric parietal cells (anti GPC) และ anti-adrenal antibodies ได้ค่าร้อยละ 1.6, 7.9, 19.6, 29, 6.9, 1.1 ตามลำดับ เปรียบเทียบกับกลุ่มคนปกติและโรคอื่น ๆ ได้ ค่าร้อยละ 0, 5.2, 11.4, 17, 8.9, 1.6 ตามลำดับ ความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยโรคเบาหวานและกลุ่มผู้เปรียบเทียบพบได้ใน anti-M ของทั้งเพศชายและเพศหญิงรวมกัน ($P < .05$) ส่วน anti-T พบความแตกต่างเฉพาะในเพศหญิง คือกลุ่มโรคเบาหวานได้ร้อยละ 8.7 ส่วนผู้เปรียบเทียบได้ร้อยละ 5.2 ($P < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานที่อื่นพบว่าส่วนมากมีผลใกล้เคียงกัน นอกจากผลรวมของ thyroid antibodies และ anti-M คือ anti-T รวมกันได้ค่าร้อยละ 29 ซึ่งสูงกว่ารายงานอื่น ๆ

4. Bunnag S, Riampiti S. Average weights by height of Thai adults. *J Med Ass Thai* 1979 Nov; 62 (11): 579-588
5. Christy M, Nerup J, Bottazzo GF, et al. Association between HLA-B8 and autoimmunity in juvenile diabetes mellitus [letter] *Lancet* 1976 Jul 17; 2 (7977): 142-143
6. Crome L, Erdohazi M, Rivers RP. A Fulminating diabetes with lymphocytic thyroiditis. *Arch Dis Child* 1967 Dec; 42 (226): 677-681
7. Del Prete FF, Betterle C, Padovan D, Erle G, Toffolo A, Bersani G. Incidence and significance of islet-cell autoantibodies in different types of diabetes *Diabetes*, 1977 Oct; 26 (10): 909-915
8. Goldstein DE, Drash A, Gibbs J, et al. Deabetes mellitus: the incidence of circulating antibodies against thyroid, gastric, and adrenal tissue. *J Pediatr* 1970 Aug; 77 (2): 304-306
9. Irvine WJ, Gray RS, McCallum CJ. Pancreatic islet-cell antibody as a marker for asymptomatic and latent diabetes and prediabetes. *Lancet* 1976 Nov 20; 2: 1079-1102
10. Landing BH, Pettit MD, Wiens RL, Knowles H, Guest GM. Antithyroid antibodies and chronic thyroiditis in diabetes, [Letter] *J Clin Endocr Metab* 1963 Jan; 23 (1): 119-120
11. Lendrum R, Walker G, Cudworth AG, et al. HLA-linked genes and islet-cell antibodies in diabetes mellitus. *Br Med J* 1976 June 26; 1 (6025): 1565-1567
12. Lendrum R, Walker G, Cudworth AG, et al. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus. *Lancet* 1976 Dec 11; 2 (7998): 1273-1276
13. MacCuish AC, Barnes EW, Irvine WJ, et al. Antibodies to pancreatic autoimmune disease. *Lancet* 1974 Dec 28; 2 (7896): 1529-1531
14. Pettit MD, Landing BH, Guest GM. Antithyroid antibody in juvenile diabetics. [Letter] *J Clin Endocrinol Metab* 1961 Feb; 21 (2): 209-210
15. Solomon N, Carpenter CJ, Bennett ID Jr., et al. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency, and co-existent of diabetes mellitus) *Diabetes* 1965 14: 300
16. Unger B, Stocks AE, Martin FI, et al. Intrinsic-factor antibody, parietal-cell antibody and latent pernicious anemia in diabetes mellitus. *Lancet* 1968 Aug 24; 2: 415
17. Witts LS. Pernicious anemia and endocrine diseases. *Isr Med J* 1963 22: 294
In: Goldstein DM, ed: The incidence of circulating antibodies against thyroid, gastric, and adrenal tissue. *J pediatr* 1970 Aug; 77 (2): 304-306