

اثرات مکمل یاری روی و سلنیوم بر عملکرد تیروئیدی در زنان مبتلا به کم کاری تیروئید دارای اضافه وزن یا چاقی

سلمی محمودیان فرد: کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. s-mahmoodianfard@razi.tums.ac.ir
 *دکتر محمد رضا وفا: دانشیار و متخصص تغذیه، گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. (*نویسنده مسئول). mrvafa@tums.ac.ir
 دکتر فاطمه گل گیری: استادیار و فوق تخصص غدد درون ریز، مرکز تحقیقات غدد (فیروزگر)، انستیتو غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. dr_f_golgiri@yahoo.com
 دکتر محسن خوش نیت نیکو: استادیار و فوق تخصص غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. Khoshniatmohsen@yahoo.com
 دکتر محمود رضا گوهری: استادیار و دکترای آمار زیستی، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی، مرکز تحقیقات مدیریت بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. m-gohari@tums.ac.ir
 دکتر محمود جلالی: استادیار و دکترای بیوشیمی، گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. mJalali87@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۱/۸/۱۶

تاریخ دریافت: ۹۱/۷/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: کمبود ریزمغذی‌های روی و سلنیوم می‌تواند منجر به اختلال در عملکرد تیروئیدی شود. مطالعه حاضر با هدف تعیین اثرات مکمل‌یاری روی و سلنیوم بر وضعیت عملکرد تیروئیدی در زنان مبتلا به کم‌کاری تیروئید دارای اضافه وزن یا چاقی انجام شد.
روش کار: این تحقیق به شیوه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور انجام شد. ۶۸ خانم مبتلا به کم‌کاری تیروئید در یکی از چهار گروه مکمل یاری روی+سلنیوم (گلوکونات روی حاوی ۳۰ mg روی و مخمر سلنیوم حاوی ۲۰۰ µg سلنیوم)، روی+دارونما، سلنیوم+دارونما و دارونما+دارونما قرار گرفتند. مکمل یاری به مدت ۱۲ هفته به طول انجامید. در ابتدا و انتهای مطالعه، اطلاعات زمینه‌ای و تن سنجی، دریافت‌های غذایی و فراسنج‌های بیوشیمیایی اندازه گیری و پرسشنامه فعالیت فیزیکی تکمیل شد. آنالیزهای غذایی با نرم افزار N4 و آنالیزهای آماری با نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد.
یافته‌ها: در پایان مطالعه، تغییر قابل‌توجهی در غلظت سرمی روی و سلنیوم مشاهده نشد. افزایش قابل‌توجهی در سطوح سرمی FT3 (Free Triiodothyronine) در گروه‌های روی+سلنیوم ($p < 0.05$) و روی+دارونما ($p < 0.01$) نسبت به ابتدای مطالعه مشاهده شد. مقایسه تغییرات FT3 تفاوت معنی‌داری را بین گروه (روی+دارونما) با (سلنیوم+دارونما) و (دارونما+دارونما) نشان داد ($p < 0.05$) ($p < 0.05$). در گروه روی+سلنیوم (Free Thyroxine) به طور قابل‌توجهی افزایش و TSH به طور معنی‌داری کاهش یافت ($p < 0.05$). TT3 و TT4 در گروه سلنیوم+دارونما کاهش قابل‌توجهی داشت ($p < 0.05$). اثر قابل‌توجهی بر سطوح FT3، TT4، FT4 و TSH بین گروه‌ها دیده نشد.
نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه شواهدی از اثر مکمل یاری منفرد روی و توام با سلنیوم بر بهبود عملکرد تیروئیدی در زنان مبتلا به کم‌کاری تیروئید را نشان می‌دهد.

کلیدواژه‌ها: روی، سلنیوم، مکمل یاری، عملکرد تیروئید.

مقدمه

است که از دیدیناسیون محیطی اصلی مترشحه از تیروئید مشتق می‌شود. عملکرد T3 در بافت هدف خود از طریق اتصال هورمون تیروئیدی به پروتئین‌های گیرنده هسته‌ای T3 مخصوص شروع می‌شود (۴). روی در اتصال T3 به گیرنده هسته‌ای نقش دارد (۱). بنابراین، به نظر می‌رسد که روی برای عملکرد بیولوژیکی هورمون‌های تیروئید و گیرنده‌های مرتبط مورد نیاز است (۴). کمبود روی دارای اثر مهاری بر هورمون‌های تیروئیدی است، در حالی که مکمل

ریز مغذی‌های بی‌شماری از جمله روی و سلنیوم در متابولیسم هورمونی تیروئید نقش مهمی دارند (۱). روی از عناصر کمیاب ضروری برای فعالیت حدود ۳۰۰ آنزیم و یک فاکتور حیاتی برای بسیاری از آنزیم‌های در گیر در متابولیسم انرژی و بسیاری از هورمون‌ها از جمله هورمون‌های تیروئیدی است (۲). نقش روی در عملکرد تیروئید کمتر شناخته شده ولی احتمالاً هم در سنتز و هم در عملکرد هورمون‌های تیروئیدی نقش دارد (۳). هورمون تیروئیدی فعال، (Triiodothyronine) T3

نشان نداد که این موضوع حاکی از نقش مهم سلنیوم در تبدیل T4 به T3 است (۱۳). با این حال، مطالعات موجود شواهد غیر قطعی از اثرات کمبود روی و متابولیسم تیروئید را نشان می‌دهند و نیز کارآزمایی‌های بالینی از اثر مکمل یاری سلنیوم نتایج متناقضی داشته‌اند (۳). بنابراین، با توجه به اهمیت غده تیروئید در تنظیم متابولیسم و اعمال حیاتی بدن، این مطالعه با هدف بررسی اثرات مکمل یاری روی، سلنیوم و توام آن‌ها بر وضعیت عملکرد تیروئیدی در خانم‌های مبتلا به کم کاری تیروئید دارای اضافه وزن یا چاقی طراحی و اجرا شد.

روش کار

این پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران با کد ۹۰-۰۴-۲۷-۱۵۳۵۷-۴۹۴۵۴ تایید شد. کارآزمایی حاضر، در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران به شماره IRCT201112182365N4 ثبت شده است. این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور از آبان تا اسفند ۱۳۹۰ در مرکز تحقیقات غدد (فیروزگر) دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. شرایط ورود به مطالعه شامل ابتلا به کم کاری تیروئید، جنس مونث، محدوده سنی ۲۵-۶۵ سال، شاخص توده بدنی ۲۵-۴ kg/m^2 ، درمان دارویی با مقدار ثابت لووتیروکسین حداقل از ۳ ماه قبل از شروع مطالعه، عدم ابتلا به بیماری‌های قلب و عروق، دیابت، پرفشاری خون، کم خونی، بیماری‌های دستگاه گوارش، عدم بارداری یا شیردهی، عدم مصرف سیگار و الکل و عدم مصرف مکمل مولتی‌ویتامین و مینرال در ۳ ماه گذشته بود. ۶۸ بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید واجد شرایط بعد از پر کردن رضایت نامه کتبی در تحقیق شرکت کردند. از همه بیماران خواسته شد که در طول مطالعه رژیم غذایی قبلی خود را حفظ کنند و فعالیت فیزیکی معمول را داشته باشند. افراد از طریق تخصیص تصادفی به چهار گروه دریافت کننده ی مکمل توام روی + سلنیوم، مکمل روی + دارونما، مکمل سلنیوم + دارونما و دارونما + دارونما تقسیم شدند. بیماران در

روی دارای اثر معکوس است (۵). همچنین عنصر کمیاب و ضروری سلنیوم برای سنتز و متابولیسم هورمون‌های تیروئید مورد نیاز است. از طرفی غده تیروئید دارای بالاترین محتوای سلنیوم است و به صورت کووالانسی به بسیاری از سلنوپروتئین‌ها از جمله خانواده گلوکوتاتیون پراکسیدازها (Glutathione Peroxidase)، تیوردوکسین ردوکتازها (Thioredoxin Reductase) و دیدینازها (Deiodinase) متصل شده است که با بیوسنتز و متابولیسم هورمونی تیروئید، دفاع آنتی‌اکسیدانی، کنترل فرآیند اکسیداسیون-احیا در سلول‌های تیروئیدی در ارتباط اند (۶). سه سلنو آنزیم یدوتیرونین دیدیناز برای تبدیل فرم‌های فعال و غیرفعال هورمون‌های تیروئیدی لازم است (۷). چند اختلال شدید متابولیسم هورمونی تیروئید، مانند بیماری گریوز و کم کاری تیروئید، با بیان پاتولوژیک Deiodinase (DI) مشخص شده است، در حالی که به هیچ اختلالی ناشی از کمبود DI اشاره نشده است (۹و۸). دلایل زیادی وجود دارد که دسترسی پایین و حاشیه‌ای سلنیوم، شاید منجر به اختلالاتی در متابولیسم تیروئید شود. کمبود شدید و دائمی سلنیوم علاوه بر اختلال در بیوسنتز هورمون‌های تیروئیدی، منجر به تخریب ساختار فولیکول‌های تیروئیدی و جایگزینی آن‌ها با بافت فیروزه و افزایش حجم غده تیروئید و گواتر می‌شود (۱۰و۶). کمبود منفرد و ترکیبی روی و سلنیوم اثرات متفاوتی بر ساختار و عملکرد تیروئید دارد که بیش‌ترین تغییرات مورفولوژیک بر سلول‌های تیروئیدی در اثر کمبود هم زمان روی و سلنیوم بوجود می‌آید (۱). مطالعات نشان دادند که کمبود روی اثر منفی بر فعالیت متابولیک هورمون‌های تیروئیدی آزاد در سرم شامل FT3 (Free Triiodothyronine) و FT4 (Free Thyroxine) و یک اثر سینرژیستی (Synergistic) بر تشکیل گواتر دارد (۱۱و۱۲) همچنین، کاهش قابل توجهی در غلظت T3 در موش‌های در معرض کمبود روی و سلنیوم مشاهده شده است (۱). اما مطالعه حیوانی دیگری هیچ اثری از مکمل یاری روی و سلنیوم بر پروفایل متابولیک به جز اثر بر نسبت هورمون T3 به T4 را

N4 (Nutritionist 4) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان دریافت روزانه هر فرد از نظر کل انرژی، فیبر غذایی، روی، سلنیوم و کلسیم تعیین شد. پرسشنامه بین المللی فعالیت فیزیکی به منظور بررسی سطح فعالیت بدنی به عنوان فاکتور مداخله گر قبل و بعد از مطالعه تکمیل شد. در ابتدا و در پایان هفته دوازدهم، از این بیماران بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی، بین ساعت ۸-۹:۳۰ صبح در حالت نشسته، ۱۰ میلی لیتر خون وریدی گرفته شد. پس از جداسازی سرم توسط سانتریفیوژ، نمونه های سرم در فریزر ۲۰- درجه سانتی گراد تا زمان اندازه گیری فراسنج های بیوشیمیایی مورد نظر نگهداری شدند. روی و سلنیوم سرم به روش اسپکتروفتومتری جذب اتمی اندازه گیری شد. هورمون های تیروئیدی شامل FT3، FT4، TT3 و TT4 با استفاده از روش رادیوایمونواسی (RIA=RadioImmunoAssay) و (TSH) Thyroid (IRMA= Immunoradiometric assay) با روش ایرما (Immunotech از کشور جمهوری چک اندازه گیری شد. ضریب تغییرات Intra-assay و Inter-assay به ترتیب برای FT3؛ ۶/۴ و ۵/۵ درصد، برای FT4؛ ۸/۳ و ۷/۵ درصد، برای TT3؛ ۵/۴ و ۵/۹ درصد، برای TT4؛ ۵/۱ و ۶/۴ درصد و برای TSH؛ ۳/۱ و ۵/۷ درصد بود.

به منظور تعیین تعداد بیماران مورد نیاز، با توجه به هدف و بر اساس یافته های پژوهش های پیشین، شاخص T4 در نظر گرفته شد (۱۲). تجزیه و تحلیل آماری داده های به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام گرفت. داده های کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار تعیین گردید. جهت تعیین تبعیت داده ها از توزیع نرمال، آزمون کولموگراف-اسمیرنوف انجام شد. در این مطالعه برای مقایسه متغیرهای کمی در ابتدای مطالعه و همچنین برای مقایسه میانگین تغییرات این متغیرها در طی مداخله، بین چهار گروه از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) یا معادل غیر پارامتریک آن، کروسکال-والیس و مقایسه های چند گانه بن فرنی استفاده شد. به علاوه برای مقایسه متغیرهای

گروه های مورد نظر قرص گلوکونات روی حاوی ۳۰ میلی گرم روی (ساخت شرکت Nature Made آمریکا)، قرص مخمر سلنیوم حاوی ۲۰۰ میکروگرم سلنیوم (ساخت شرکت Natural Webber کانادا) و دارونما مشابه با مکمل های مورد نظر (ساخت مرکز رشد و فناوری دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران) حاوی نشاسته به مدت ۱۲ هفته علاوه بر داروی معمول خود مصرف کردند. بیماران مکمل ها و دارونما های مربوطه را در بسته بندی های مشابه، در دو نوبت که هر بسته برای مصرف ۶ هفته آن ها کافی بود، دریافت کردند. بسته های مورد نظر از هر چهار گروه، به طور تصادفی توسط فردی غیر از پژوهشگر از شماره ۱-۶۸ کد گذاری شده بودند و به ترتیب ورود بیماران به مطالعه در اختیار آن ها قرار می گرفت. هیچ یک از بیماران و همچنین شخص پژوهشگر از گروهی که بیماران در آن قرار داشتند و نوع مداخله دریافتی اطلاعی نداشتند. به بیماران در مورد نحوه و زمان مصرف مکمل ها توضیح داده شد که می بایست روزانه ۱ عدد مکمل روی یا دارونمای مربوطه در یک وعده غذایی و ۱ عدد مکمل سلنیوم یا دارونمای مربوطه را در وعده غذایی بعدی مصرف می کردند. معیارهای خروج از مطالعه شامل مصرف مکمل ها به میزان کمتر از ۸۰ درصد کل، تغییر مقدار داروی مصرفی در طول مداخله و عدم تمایل به ادامه ی همکاری در مطالعه بودند.

مشخصات زمینه ای و تن سنجی شامل سن، وزن، قد، مدت ابتلا و مقدار داروی مصرفی بیماران ثبت شد. قد با استفاده از قدسنج متصل به ترازو و با دقت ۰/۵ سانتی متر بدون کفش اندازه گیری شد. وزن نیز با ترازوی Seca و با دقت ۰/۵ کیلوگرم در حالت ناشتا با حداقل لباس و بدون کفش در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه گیری شد. در ابتدا و انتهای مطالعه برای تمام بیماران شاخص توده بدن یا تقسیم وزن بر مجذور قد (kg/m^2) به دست آمد. دریافت غذایی بیماران از طریق پرسشنامه یادآمد ۲۴ ساعته خوراکی (۲روز عادی و ۱ روز تعطیل) در ابتدا و انتهای مطالعه به دست آمد و با استفاده از نرم افزار تغذیه ای

سلیوم و دارونما ۳ نفر (۱ نفر به دلیل عدم شرکت در مرحله پایانی مطالعه و ۲ نفر به دلیل عدم تمایل به ادامه همکاری) و ۱ نفر از گروه دارونما - دارونما (به دلیل نیاز به تغییر مقدار لووتیروکسین تجویزی توسط پزشک معالج) در مجموع ۱۰ نفر از مطالعه خارج شدند.

در ابتدای مطالعه بین چهار گروه از نظر شاخص‌های زمینه‌ای و تن سنجی تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت. میانگین سنی شرکت کنندگان $45/40 \pm 8/36$ سال، میانگین توده بدنی $30/32 \pm 3/67$ کیلوگرم بر متر مربع و طول مدت ابتلا به کم کاری تیروئید $8/65 \pm 6/83$ سال بود. همانطور که در جدول ۱ مشاهده می شود، میانگین انرژی، روی، سلیوم، فیبر و کلسیم دریافتی از رژیم غذایی در بین چهار گروه قبل و بعد از مداخله تفاوت آماری معنی داری نشان نداد. همچنین میانگین وزن و شاخص توده بدنی در شروع و پایان مطالعه بین

کمی در در داخل هر یک از چهار گروه قبل و بعد از مداخله، از آزمون زوج استفاده شد. در نظر گرفتن اثر متغیرهای کیفی مثل فعالیت بدنی نیز با استفاده از آزمون مک نمار (McNemar's test) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح معنی داری تمام آزمون ها $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در نهایت مطالعه حاضر با ۵۸ بیمار به پایان رسید. از بین شرکت کنندگان در کارآزمایی از گروه دریافت کننده ی مکمل یاری توام روی و سلیوم به طور هم زمان ۱ نفر (به دلیل عدم تمایل به ادامه همکاری)، ۵ نفر از گروه مکمل یاری روی و دارونما (۱ نفر به دلیل جراحی ستون فقرات، ۱ نفر عدم دسترسی به نمونه خونی مرحله دوم و ۳ نفر عدم تمایل به ادامه همکاری)، از گروه مکمل یاری

جدول ۱- میانگین، انحراف معیار و تغییرات وزن، شاخص توده بدنی، انرژی و ترکیبات رژیم غذایی بیماران در گروه های مورد مطالعه، در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیر	گروه	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه
وزن (کیلوگرم)	روی + سلیوم	$76/54 \pm 10/97$	$76/66 \pm 10/87$
	روی + دارونما	$75/68 \pm 9/69$	$75/87 \pm 9/80$
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	سلیوم + دارونما	$79/84 \pm 9/49$	$79/68 \pm 10/22$
	دارونما + دارونما	$72/35 \pm 7/24$	$72/82 \pm 7/06$
روی + سلیوم	روی + سلیوم	$30/87 \pm 3/94$	$30/92 \pm 3/84$
	روی + دارونما	$30/11 \pm 3/24$	$30/18 \pm 3/32$
سلیوم + دارونما	سلیوم + دارونما	$31/37 \pm 4/30$	$31/32 \pm 4/48$
	دارونما + دارونما	$29/01 \pm 2/97$	$29/20 \pm 2/88$

جدول ۲- میانگین، انحراف معیار و تغییرات غلظت روی و سلیوم سرمی بیماران در گروه های مورد مطالعه قبل و بعد از مداخله تفاوت آماری معنی دار در مقایسه با: گروه سلیوم + دارونما (a)

متغیر	قبل مداخله	بعد مداخله	تغییرات
سطح سرمی روی ($\mu\text{g/dl}$)	روی + سلیوم ($n=16$)	$86/41 \pm 14/30$	$1/19 \pm 9/54$
	روی + دارونما ($n=12$)	$84/86 \pm 14/14$	$0/38 \pm 22/29$
	سلیوم + دارونما ($n=12$)	$90/12 \pm 15/13$	$-0/02 \pm 18/64$
	دارونما + دارونما ($n=16$)	$89/39 \pm 9/78$	$3/18 \pm 16/03$
سطح سرمی سلیوم (micg/l)	روی + سلیوم ($n=16$)	$73/56 \pm 13/33^*$	$5/59 \pm 14/21$
	روی + دارونما ($n=12$)	$81/90 \pm 10/07$	$-4/98 \pm 14/24$
	سلیوم + دارونما ($n=12$)	$88/01 \pm 13/48$	$3/30 \pm 14/66$
	دارونما + دارونما ($n=16$)	$83/53 \pm 16/96$	$-1/02 \pm 12/49$

* $p < 0/05$

جدول ۳- میانگین، انحراف معیار و تغییرات غلظت هورمون های تیروئیدی آزاد و تام سرمی بر هورمون محرک تیروئید بیماران در گروه های مورد مطالعه قبل و بعد از مداخله

متغیر	قبل مداخله	بعد مداخله	تغییرات
FT3 (pmol/l)			
روی + سلنیوم (n=۱۶)	۴/۱۳±۰/۸۰	۴/۵۱±۰/۸۶	-۰/۳۸±۰/۵۶ ^c
روی + دارونما (n=۱۲)	۴/۰۶±۱/۰۸	۵/۱۶±۰/۹۴	۱/۱۱±۱/۰۷ ^{ab}
سلنیوم + دارونما (n=۱۲)	۴/۱۵±۰/۶۲	۴/۱۶±۱/۴۷	-۰/۰۱±۱/۲۸
دارونما + دارونما (n=۱۶)	۴/۳۸±۰/۹۳	۴/۴۴±۰/۶۸	-۰/۰۶±۰/۷۷
FT4 (pmol/l)			
روی + سلنیوم (n=۱۶)	۱۷/۹۷±۲/۵۱	۲۰/۲۰±۳/۱۳	۲/۲۳±۳/۵۹ ^c
روی + دارونما (n=۱۲)	۱۹/۵۰±۵/۹۲	۲۰/۵۰±۴/۷۴	۱/۰۰±۴/۵۰
سلنیوم + دارونما (n=۱۲)	۱۸/۰۳±۲/۱۷	۱۹/۳۳±۳/۱۴	۱/۳۱±۲/۹۷
دارونما + دارونما (n=۱۶)	۱۷/۴۸±۰۲/۳۶	۱۷/۹۶±۲/۵۱	-۰/۴۸±۱/۱۰
TT3 (ng/ml)			
روی + سلنیوم (n=۱۶)	۱/۵۷±۰/۲۳	۱/۵۰±۰/۱۱	-۰/۰۷±۰/۲۳
روی + دارونما (n=۱۲)	۱/۵۷±۰/۲۰	۱/۵۲±۰/۰۹	-۰/۰۶±۰/۳۲
سلنیوم + دارونما (n=۱۲)	۱/۶۳±۰/۱۷	۱/۴۸±۰/۱۰	-۰/۱۵±۰/۱۳ ^a
دارونما + دارونما (n=۱۶)	۱/۵۹±۰/۱۶	۱/۵۶±۰/۱۴	-۰/۰۳±۰/۰۹
TT4 (ug/dl)			
روی + سلنیوم (n=۱۶)	۸/۳۲±۱/۲۶	۸/۲۰±۲/۴۸	-۰/۱۲±۱/۸۳
روی + دارونما (n=۱۲)	۸/۷۹±۱/۰۸	۸/۴۷±۱/۱۹	-۰/۳۲±۱/۱۶
سلنیوم + دارونما (n=۱۲)	۸/۲۵±۰/۹۶	۷/۶۷±۱/۰۰	-۰/۵۸±۱/۰۰ ^c
دارونما + دارونما (n=۱۶)	۷/۹۹±۰/۹۶	۷/۷۲±۰/۹۷	-۰/۲۷±۰/۵۳
TSH (mIU/l)			
روی + سلنیوم (n=۱۶)	۳/۸۰±۲/۶۲	۲/۰۲±۱/۳۴	-۱/۷۹±۲/۰۸ ^c
روی + دارونما (n=۱۲)	۲/۴۶±۲/۸۴	۲/۷۶±۲/۶۷	-۰/۳۰±۳/۶۶
سلنیوم + دارونما (n=۱۲)	۲/۸۳±۱/۵۶	۲/۷۷±۲/۱۴	-۰/۰۶±۱/۸۵
دارونما + دارونما (n=۱۶)	۲/۸۴±۳/۷۲	۲/۳۲±۲/۳۵	-۰/۵۱±۲/۲۴

تفاوت آماری معنی دار در مقایسه با: - زمان شروع مطالعه: (a) $p < 0.01$ (c) $p < 0.05$ - گروه سلنیوم + دارونما و گروه دارونما + دارونما: (b) $p < 0.05$

چهار گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت (جدول ۱). نتایج حاصل از آزمون مک نمار نشان داد که در ابتدا و انتهای مطالعه، از نظر سطح فعالیت بدنی، اختلاف آماری معنی داری بین چهار گروه وجود ندارد. مقایسه شاخص های بیوشیمیایی اندازه گیری شده در ابتدای مطالعه، به جز سطح سرمی سلنیوم تفاوت آماری معنی داری بین چهار گروه مورد مطالعه نشان نداد (جدول ۲). طبق داده های مطالعه که در جدول ۲ مشاهده می شود، نتایج پژوهش حاضر نشان داد، بعد از ۱۲ هفته مکمل یاری، میانگین غلظت سرمی روی در گروه های (روی + سلنیوم) و (روی + دارونما) روند افزایشی و در گروه های (سلنیوم + دارونما) و (دارونما + دارونما) روند کاهشی را نشان داد، اما هیچ یک از این تغییرات از نظر آماری معنی داری نبودند. به علاوه میانگین غلظت سرمی سلنیوم در گروه های (روی + سلنیوم) و (سلنیوم + دارونما) روند افزایشی و در گروه های (روی + دارونما) و (دارونما + دارونما) روند کاهشی را نشان داد، اما این تغییرات نیز قابل توجه نبود و بین چهار گروه تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت. جدول ۳ میانگین، انحراف معیار و تغییرات فراسنج های بیوشیمیایی مرتبط با وضعیت عملکردی تیروئید در بیماران مورد مطالعه در هر چهار گروه را نشان می دهد. در پایان مطالعه سطح سرمی FT3 در همه گروه ها افزایش یافت که این افزایش فقط در گروه های روی + سلنیوم ($p = 0.017$) و روی + دارونما ($p = 0.004$) معنی دار بود. همچنین مقایسه میزان تغییرات FT3 تفاوت معنی داری را بین گروه ها نشان داد ($p = 0.016$) که این تفاوت مربوط به تفاوت بین گروه روی + دارونما با گروه سلنیوم + دارونما ($p = 0.027$) و گروه روی + دارونما با گروه دارونما + دارونما ($p = 0.03$) بود، اما با گروه روی + سلنیوم تفاوت آماری معنی داری نداشت. میانگین غلظت سرمی FT4، در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای آن، در هر یک از چهار گروه افزایش یافت که افزایش مشاهده شده فقط در گروه (روی + سلنیوم) معنی دار بود ($p = 0.025$). میانگین سطح سرمی TT3 و TT4 در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای

چهار گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت (جدول ۱). نتایج حاصل از آزمون مک نمار نشان داد که در ابتدا و انتهای مطالعه، از نظر سطح فعالیت بدنی، اختلاف آماری معنی داری بین چهار گروه وجود ندارد. مقایسه شاخص های بیوشیمیایی اندازه گیری شده در ابتدای مطالعه، به جز سطح سرمی سلنیوم تفاوت آماری معنی داری بین چهار گروه مورد مطالعه نشان نداد (جدول ۲). طبق داده های مطالعه که در جدول ۲ مشاهده می شود، نتایج پژوهش حاضر نشان داد، بعد از ۱۲ هفته مکمل یاری، میانگین غلظت سرمی روی در گروه های (روی + سلنیوم) و (روی + دارونما) روند افزایشی و در گروه های (سلنیوم + دارونما) و (دارونما + دارونما) روند کاهشی را نشان داد، اما هیچ یک از این تغییرات از نظر آماری معنی داری نبودند. به علاوه میانگین غلظت سرمی سلنیوم در گروه های (روی + سلنیوم) و (سلنیوم + دارونما) روند افزایشی و در گروه های (روی + دارونما) و (دارونما + دارونما) روند کاهشی را نشان داد، اما این تغییرات نیز قابل توجه نبود و بین چهار گروه تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت. جدول ۳ میانگین، انحراف معیار و تغییرات فراسنج های بیوشیمیایی مرتبط با وضعیت عملکردی تیروئید در بیماران مورد مطالعه در هر چهار گروه را نشان می دهد. در پایان مطالعه سطح سرمی FT3 در همه گروه ها افزایش یافت که این افزایش فقط در گروه های روی + سلنیوم ($p = 0.017$) و روی + دارونما ($p = 0.004$) معنی دار بود. همچنین مقایسه میزان تغییرات FT3 تفاوت معنی داری را بین گروه ها نشان داد ($p = 0.016$) که این تفاوت مربوط به تفاوت بین گروه روی + دارونما با گروه سلنیوم + دارونما ($p = 0.027$) و گروه روی + دارونما با گروه دارونما + دارونما ($p = 0.03$) بود، اما با گروه روی + سلنیوم تفاوت آماری معنی داری نداشت. میانگین غلظت سرمی FT4، در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای آن، در هر یک از چهار گروه افزایش یافت که افزایش مشاهده شده فقط در گروه (روی + سلنیوم) معنی دار بود ($p = 0.025$). میانگین سطح سرمی TT3 و TT4 در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای

و بالاتر از محدوده کمبود شدید روی بود، عملاً نمی توان انتظار داشت که سطح سرمی روی در طی مدت زمان مداخله تغییر کند. به نظر می رسد که اندازه گیری محتویات روی در گلبول سفید، اندیکاتور دقیق تری از وضعیت روی در انسان باشد، همانطور که در کمبود روی، غلظت گلبول های سفید خون کاهش می یابد (۲۰ و ۲۱). اما در مطالعه گارسیا غلظت سرمی روی در افراد چاق، در اثر مکمل یاری با ۱۰۰ میلی گرم مکمل سولفات روی به مدت یک ماه به طور قابل توجهی افزایش یافت (۲۲). همچنین، در پژوهش دیگری شش ماه مکمل یاری با مقدار ۳۰ میلی گرم روی پنج روز در هفته، غلظت سرمی روی را به طور قابل توجهی افزایش داد، با این وجود همچنان در مقایسه با افراد سالم پایین تر بود (۱۱). نتایج دو تحقیق مذکور بر خلاف نتیجه مطالعه حاضر است که می تواند به دلیل مقدار بالاتر مکمل یاری (۱۰۰ میلی گرم در مقابل ۳۰ میلی گرم) و یا مدت زمان طولانی تر مکمل یاری (۶ ماه در برابر ۱۲ هفته) نسبت به مطالعه ما همچنین تفاوت در وضعیت تغذیه ای روی قبل از مداخله در دو مطالعه ذکر شده باشد. تحقیقات نشان داده که مدت زمانی بیش از ۶ ماه لازم است تا سطح پلاسمایی سلنیوم در اثر مکمل یاری افزایش یافته و به یک سطح کفه برسد (۲۳ و ۲۷). با این وجود در مطالعه تامسون از اثرات مکمل یاری منفرد و توام سلنیوم (۱۰۰ میکروگرم) به صورت سلنو متیونین و ید (۸۰ میکروگرم) به مدت ۳ ماه بر عملکرد تیروئید در افراد سالمند، سطوح پلاسمایی سلنیوم به طور قابل توجهی افزایش یافت که بر خلاف نتایج مطالعه ما می باشد و این اختلاف احتمالاً به خاطر زیست دسترسی بالاتر مکمل سلنیوم به شکل سلنومتیونین در برابر مخمر سلنیوم است (۲۴). در یک کارآزمایی بالینی تغذیه ای پیشگیری از سرطان سطح سلنیومی ۸۰ میکروگرم بر لیتر حداقل میزان مورد نیاز برای تولید حداکثر سلنوپروتئین ها در نظر گرفته شده است که در تحقیق ما میانگین سطح ابتدایی سلنیوم در کل شرکت کنندگان در مطالعه ۸۱ میکروگرم بر لیتر بود و این میزان بالاتر از سطح سلنیوم در مطالعات

مطالعه، در هر چهار گروه کاهش یافت که کاهش مشاهده شده فقط در گروه (سلنیوم + دارونما) معنی دار می باشد به ترتیب ($p = 0/001$) و ($p = 0/049$). میانگین سطح سرمی TSH در گروه (روی + دارونما) افزایش و در گروه های (روی + سلنیوم)، (سلنیوم + دارونما) و (دارونما + دارونما) کاهش یافت که این کاهش در سطوح TSH در گروه (روی + سلنیوم) قابل توجه بود ($p = 0/022$) (جدول ۳).

بحث و نتیجه گیری

میزان دریافت انرژی و مواد مغذی و همچنین سطح فعالیت بدنی در شروع و پایان مطالعه در بین چهار گروه متفاوت نبود. بنابراین می توان پذیرفت اثر عوامل مداخله گر بر شاخص های مطالعه تا حد امکان کنترل شده است. نتایج این مطالعه نشان داد که بعد از ۱۲ هفته مکمل یاری روی با مقدار مصرفی روزانه ۳۰ میلی گرم و (یا) سلنیوم با مقدار مصرفی روزانه ۲۰۰ میکروگرم در زنان مبتلا به کم کاری تیروئید، تغییر معنی داری در وزن و BMI بیماران ایجاد نشد. تجویز ۱۲ هفته مکمل روی، سلنیوم و توام آن ها تاثیر قابل توجهی بر غلظت سرمی روی و سلنیوم نداشت. گروهی از مطالعات سطوح سرمی روی و سلنیوم را در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید یا گواتر ندولر در مقایسه با افراد سالم پایین تر گزارش کرده اند (۱۴-۱۶). اما در مطالعه هینشی تفاوت قابل توجهی در غلظت سرمی روی بین بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید و افراد سالم گزارش نشد (۱۷). در حالی که در مطالعه ما امکان مقایسه فراسنج های مورد نظر در بیماران با افراد سالم وجود نداشت. در مطالعه دیگری مکمل روی با مقدار ۳۰ میلی گرم به مدت ۱۴ هفته بر غلظت سرمی روی تاثیر قابل توجهی نشان نداد که با مطالعه ما همخوانی دارد. به دلیل بازگردد سریع روی، سطوح سرمی آن تحت هومئوستاز دقیق کنترل می شود و سطوح سرمی روی جز در وضعیت کمبود شدید روی در محدوده طبیعی حفظ می شود (۱۹). بنابراین با در نظر گرفتن اینکه میانگین سطح سرمی ابتدایی روی در شرکت کنندگان مطالعه ما $137/20 \pm 87/8 \mu\text{g/dl}$

گروه‌ها قابل توجه نبود، که به نظر می‌رسد به دلیل مناسب بودن وضعیت سلیوم قبل از مداخله باشد (۲۴). در تحقیقی اثرات مکمل یاری روزانه با ۲۰۰ میکروگرم سلیوم در زنان مبتلا به التهاب تیروئیدی اتوایمیون به مدت ۳ ماه بررسی شد (۲۸). در پایان مطالعه، سطح FT3 در هر دو گروه مداخله و کنترل بدون تغییر بود. همچنین، محققین دیگر در مطالعه‌ای اثرات درازمدت درمان با مقادیر مختلف سلنومتیونین را در زنان مبتلا به التهاب اتوایمیون تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین بررسی کردند (۲۹). هیچ تفاوت قابل توجهی بین سطح FT3 نسبت به ابتدای مطالعه دیده نشد. در مطالعه حاضر سطح سرمی سلیوم در ابتدای مطالعه در گروه (سلیوم + دارونما) به طور قابل توجهی نسبت به گروه (روی + سلیوم) بالاتر بود ($p = 0.05$). بنابراین به نظر می‌رسد عدم افزایش مشابه در غلظت FT3 در گروه (سلیوم + دارونما) نسبت به گروه (روی + سلیوم)، به دلیل کافی بودن سطح پایه ی سلیوم برای بیان حداکثر سلنوازییم‌ها، شامل ۵ دیدیناز وابسته به سلیوم در این گروه باشد. در انتهای مطالعه میانگین غلظت سرمی FT4 نسبت به ابتدای مطالعه در هر سه گروه مداخله روند افزایشی داشت که افزایش مشاهده شده در گروه (روی + سلیوم) معنی‌دار بود. روی برای فعالیت بیولوژیک هورمون‌های FT3 و FT4 ضروری است و کمبود آن بر فعالیت متابولیک این هورمون‌ها اثر معکوس دارد (۱۱). در مطالعه دیگری که اثرات کاهش دریافت روی در ۶ مرد سالم بررسی شد، غلظت FT4 در اثر کمبود روی در طی ۵۴ روز به طور قابل توجهی کاهش یافت و با افزایش دریافت روی در ۹ روز باقیمانده از دوره مطالعه یک روند افزایشی نشان داد (۱۲). به علاوه در مطالعه کنده رو، سطح FT4 در مردان و زنان مبتلا به گواتر بعد از ۶ ماه مکمل یاری با روی به طور قابل توجهی افزایش یافت، اما در مقایسه با افراد سالم همچنان پایین تر بود که در این تحقیق مدت زمان مکمل یاری بیشتر از مطالعه ما بوده و گروه دارونما نداشت (۱۱). در پژوهش‌های اثرات مکمل یاری منفرد و توأم روی و ملاتونین در

مداخله‌ای اثربخش مکمل یاری سلیوم بر وضعیت تیروئید می‌باشد (۲۵). بنابراین به جز گروه روی + سلیوم که میانگین سطوح ابتدایی سلیوم $73/56 \pm 13/33$ میکروگرم بر لیتر و در محدوده پایین طبیعی بود، سطوح ابتدایی سلیوم در سایر گروه‌ها یک فاکتور محدود کننده برای عملکرد تیروئید محسوب نمی‌شد.

در پژوهش حاضر سطح سرمی FT3 در گروه‌های (روی + سلیوم) و (روی + دارونما) به طور معنی‌داری افزایش یافت. همچنین تغییرات FT3 نیز تفاوت معنی‌داری را بین گروه‌های (روی + دارونما) با (سلیوم + دارونما) و گروه‌های (روی + دارونما) با (دارونما + دارونما) نشان داد. در بین مطالعات انسانی محدود انجام شده از اثرات مکمل یاری روی بر وضعیت هورمونی تیروئید، در مطالعه‌ای سطح FT3 قبل از درمان در گروه بیماران گواتری پایین تر از گروه کنترل سالم بود، در حالی که بعد از ۶ ماه مکمل یاری با روی به طور قابل توجهی نسبت به ابتدای مطالعه افزایش یافت، ولی همچنان پایین تر از گروه افراد غیر مبتلا بود (۱۱). در پژوهش دیگری اثرات منفرد یا ترکیبی تزریق درون صفاقی سولفات روی با مقدار روزانه 3 mg/kg و ملاتونین با همان مقدار بر هورمون‌های تیروئیدی، در ۴۰ موش مذکر بالغ و در چهار گروه به مدت ۴ هفته بررسی شد (۲۶). نتایج این مطالعه نشان داد که سطح FT3 در گروه دریافت کننده منفرد مکمل روی به طور قابل توجهی نسبت به گروه کنترل و سایر گروه‌ها بالاتر بود که این نتایج با مطالعه ما همخوانی دارد. گزارش شده که مکمل یاری روی، فعالیت تیموس را افزایش می‌دهد، بر محور تیروئید-هیپوفیز اثر گذاشته و منجر به بهبود عملکرد تیروئید می‌شود (۲۷). افزایش در غلظت FT3 با مکمل یاری سلیوم، از طریق تنظیم افزایشی فعالیت دیدیناز و افزایش تبدیل T4 به T3 از نظر بیولوژیکی امکان پذیر است، اما در بسیاری از مطالعات انجام شده از اثرات مکمل یاری سلیوم بر عملکرد تیروئید، سطح FT3 گزارش نشده است (۴). در مطالعه تامسون تنها یک روند افزایشی در سطح FT3 با مکمل یاری سلیوم دیده شد، اما این تفاوت بین

مهم در وضعیت تیروئید محسوب نمی شود و کاهش مشاهده شده در این گروه شاید یک اثر گذرا باشد. در مطالعه دیگری در طی محدودیت دریافت روی از رژیم، سطح سرمی TT3 تغییر قابل توجهی نداشت که با نتایج مشاهده شده در گروه های مکمل یاری شده با روی در مطالعه ما همخوانی دارد (۱۲). به علاوه در پژوهشی که بر روی ۲۴ بوفالوی مذکر در چهار گروه مکمل یاری توام روی - سلیوم، روی - مس، روی - سلیوم - مس (روی) ppm: ۴۰، سلیوم: ppm ۰/۳ و مس: ppm ۱۰) و گروه کنترل به مدت ۱۲۰ روز انجام شد، هیچ اثر قابل توجهی بر سطح TT3 بین گروه‌ها مشاهده نشد (۱۳). برخلاف نتایج این پژوهش، در مطالعه دیگری تزریق داخل صفاقی روی با افزایش سطوح TT3 در موش‌ها همراه بود، که ممکن است به علت افزایش مقدار مکمل به نسبت کیلوگرم وزن بدن در این حیوانات و کاهش اثر مهاری مخدوشگرهای رژیمی در اثر تزریق درون صفاقی روی و افزایش جذب روی باشد (۲۶). در مطالعه ریمن از اثرات مکمل یاری سلیوم در مقادیر مختلف، تفاوت قابل توجهی از نظر میزان TT3 دیده نشد (۷). مطالعات اشاره شده با نتایج بین گروهی مطالعه ما همخوانی دارند. برخلاف نتایج مطالعه ما، در پژوهشی محققین از اثرات دراز مدت (۲۴ ماه) مکمل سلیوم به صورت سلنومتیونین به میزان ۲۰۰ میکروگرم در روز بر سطوح هورمون‌های تیروئیدی، مکمل یاری سلیوم غلظت TT3 را فقط در گروه مردان به طور قابل توجهی در هر سال ۵ درصد افزایش داد (۲۲). در این مطالعه بر خلاف تحقیق ما از مکمل سلنومتیونین استفاده شد و مطالعه در مدت زمان طولانی‌تری انجام شد. تامسون در ۳ مطالعه‌ی مداخله‌ای از اثر ۲۰ هفته مکمل یاری سلیوم در افراد با وضعیت حاشیه‌ای سلیوم در مقادیر مختلف، روند کاهشی در سطوح TT4 را گزارش کرد که فقط در یکی از آن‌ها که در ۵۲ فرد بالغ انجام شد، در اثر مکمل یاری سلیوم با مقادیر ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۴۰ میکروگرم در روز به صورت سلنومتیونین، کاهش TT4 قابل توجه بود و این مورد با نتایج مطالعه ما در گروه (سلیوم +

موش‌ها، سطح FT4 در گروه مکمل یاری شده با روی نسبت به سایر گروه‌ها بالاتر بود (۲۶). در مطالعات حیوانی از اثرات کمبود روی و سلیوم، در گروه‌های در معرض کمبود شدید روی، غلظت سرمی FT4 به طور قابل توجهی کاهش یافت، اما کمبود سلیوم بر سطح FT4 بی‌تاثیر بود. مشابه با نتایج مطالعه ما در مطالعه ترکر (تاثیر قابل توجهی از اثر مکمل یاری درازمدت سلیوم بر سطح FT4 در زنان مبتلا به التهاب اتوایمیون تیروئید دیده نشد (۲۹). در تحقیق تامسون بر اثرات مکمل یاری منفرد و توام سلیوم و ید، سلیوم تاثیر قابل توجهی بر میزان FT4 نداشت (۲۴). به علاوه در مطالعه دیگری در مورد اثرات مکمل یاری سلیوم با مقادیر مختلف ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میکروگرم در روز و دارونما به مدت ۶ ماه، در ابتدای مطالعه FT4 به طور معکوس با وضعیت سلیوم در ارتباط بود و همچنین نسبت FT3/FT4 ارتباط مثبتی با وضعیت سلیوم داشت (۷). در انتهای مطالعه بین ۴ گروه تفاوت قابل توجهی از نظر سطح FT4 و نسبت FT3/FT4 دیده نشد.

میانگین غلظت سرمی TT3 و TT4 بعد از ۱۲ هفته مکمل یاری، در گروه (سلیوم + دارونما) در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای آن به طور معنی‌داری کاهش یافت. در مطالعه‌ای که دو گروه از افراد سالم به مدت ۹۹ روز رژیم غذایی حاوی ۱۴ یا ۲۹۷ میکروگرم سلیوم در روز را دریافت کردند، سطح TT3 در گروه دریافت‌کننده رژیم غذایی محدود از سلیوم افزایش و در گروه دریافت‌کننده رژیم غذایی غنی شده با سلیوم کاهش یافت، که با نتیجه مشاهده شده در گروه (سلیوم + دارونما) در مطالعه ما همخوانی دارد (۳۰). اما هاوکس در مطالعه‌ی دیگری با مدت زمان طولانی‌تر (۴۸ هفته)، هیچ تفاوت قابل توجهی از اثر مکمل یاری روزانه با ۳۰۰ میکروگرم مخمر سلیوم بر سطح TT3 نسبت به گروه کنترل نیافت (۳۱). با توجه به اینکه کاهش مشاهده شده در سطح TT3 در گروه (سلیوم + دارونما) با افزایش مرتبط در سطح سرمی TSH همراه نیست و حتی TSH در این گروه یک روند کاهشی داشته است، بنابراین، این کاهش یک تغییر فیزیولوژیک

ممکن است به دلیل افزایش تبدیل پره -پرو TRH به TRH از طریق فرایند وابسته به روی توسط کربوکسی پپتیداز باشد (۱). مشابه با نتایج مشاهده شده در گروه (روی + سلنیوم)، در مطالعه کنده رو نیز هم زمان با افزایش سطوح FT3 و FT4 مقادیر افزایش یافته ی TSH در مردان و زنان مبتلا به گواتر در اثر مکمل یاری با روی کاهش یافت. به علاوه در مطالعه کوچکی که توسط مونکایو از اثرات مکمل یاری با مقدار روزانه ۲۰۰ میکروگرم سلنومیتونین به مدت شش ماه بر روی ۶ بیمار با کم کاری تیروئید تحت بالینی انجام شد، سطوح TSH به مقادیر طبیعی بازگشت (۳۶). از طرفی در مطالعه دیگری مکمل یاری با مقدار روزانه ۲۰-۶۰ میکروگرم سلنومیتونین در ۱۸ کودک مبتلا با کم کاری مادرزاد تیروئیدی بعد از ۳ ماه مقادیر افزایش یافته ی TSH را بهبود بخشید (۱۵). میانگین تغییرات سطوح TSH در گروه سوم (سلنیوم + دارونما) قابل توجه نبود که عدم تاثیر مکمل یاری سلنیوم بر سطوح TSH، با نتایج مطالعه تامسون و کمبز (همخوانی دارد (۲۳ و ۲۴). عدم تفاوت مشاهده شده در سطح TSH احتمالاً به دلیل سطح سلنیوم ابتدایی بالاتر قابل توجه در گروه (سلنیوم + دارونما) نسبت به گروه (روی + سلنیوم) و سطوح کافی سلنیوم در افراد سالم شرکت کننده در مطالعات ذکر شده باشد. همچنین در ابتدای تحقیق میانگین سطح سرمی TSH در گروه (روی + سلنیوم) بالاتر از سایر گروه ها و نزدیک به حد بالای محدوده طبیعی (۴ mIU/l) بود که می تواند در کاهش قابل توجه سطح TSH در این گروه در طی مدت مکمل یاری، اثرگذار بوده باشد.

به طور کلی نتایج پژوهش حاضر، اثرات مثبت قابل توجهی از تاثیر مکمل یاری منفرد با روی و یا توام با سلنیوم بر سطوح هورمون های تیروئیدی آزاد سرمی نشان داد. همچنین مکمل یاری توام روی و سلنیوم هم زمان با افزایش قابل توجه در غلظت سرمی FT3 و FT4، کاهش قابل توجهی در سطوح سرمی TSH داشت که نشان دهنده ی نقش ضروری روی برای فعالیت بیولوژیک هورمون های FT3 و FT4 است. به دلیل

دارونما) همخوانی دارد (۳۲). همچنین، در مطالعه دیگری در دوره کمبود روی، تفاوت قابل توجهی در سطوح TT4 مشاهده نشد (۱۲). به علاوه در در حیوانات آزمایشگاهی از اثر کمبود روی بر سطوح TT4 اثر قابل توجهی گزارش نشد که نتایج این مطالعات برای TT4 با نتایج مشاهده شده در گروه های مکمل یاری شده با روی در مطالعه ما مطابقت دارد (۳۳). عدم تغییر قابل توجه در غلظت سرمی سلنیوم و مشاهده روند کاهشی در سطوح TT4 در گروه سوم نشان دهنده ی نقش سلنیوم در عملکرد دیدیناز است و نشان می دهد که سطح سلنیوم در بیماران ما برای عملکرد مناسب دیدیناز کافی بوده است. عدم کاهش قابل توجه سطوح TT4 در گروه مکمل یاری شده توام روی و سلنیوم، می تواند به دلیل نقش روی در سنتز هورمونی تیروئید باشد. همچنین، می تواند به دلیل توانایی تطابق متابولیسم تیروئید به شرایط کمبود خفیف تا متوسط سلنیوم باشد. تداخل بین کمبود سلنیوم و متابولیسم تیروئید شاید یک نگرانی در مناطق با کمبود سلنیوم و یا گروه های جمعیتی در معرض خطر باشد (۳). زیرا فعالیت دیدیناز فقط در کمبود شدید سلنیوم کاهش می یابد (۲۸). اثرات مثبت مکمل یاری سلنیوم توام با روی در گروه اول از مطالعه ما، شاید به دلیل سطوح پایین تر قابل توجه سلنیوم در مقایسه با سایر گروه ها در ابتدای تحقیق و تاثیرگذاری بیش تر مکمل یاری سلنیوم در این گروه باشد. حتی در شرایط کمبود سلنیوم، دیدیناز نوع ۱ در رده بندی بالای سلنوپروتئین ها قرار دارد، بنابراین دیدیناز در غده تیروئید، مغز و بسیاری از بافت های اندوکرین تقریباً به میزان طبیعی بیان می شود و سطوح موضعی و سیستمیک T3 در حد طبیعی حفظ می شود (۳۴ و ۳۵).

سطح سرمی TSH در گروه (روی + سلنیوم) به طور قابل توجهی کاهش یافت که این کاهش هم زمان با افزایش قابل توجه در سطوح سرمی FT3 و FT4 در این گروه، به عنوان یک فیدبک کنترل هورمون های تیروئیدی محسوب می شود. در گروه (روی + دارونما) مکمل یاری یک روند افزایشی اما غیر قابل توجه در سطوح TSH را نشان داد که

131(4):1135-41.

5. Hammouda F MI, Hani J, Baati T, Saïd K, Kerkeni A. Reversal of Cadmium-Induced Thyroid Dysfunction by Selenium, Zinc, or Their Combination in Rat. *Biol trace elem res.* 2008;126(1-3):194-203.

6. Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. *Best prac. Res.* 2009; 23(6): 815-27.

7. Rayman MP, Thompson AJ, Bekaert B, Catterick J, Galassini R, Hall E, et al. Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. *The AJCN.* 2008; 87(2):370-8.

8. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The Influence of Selenium Supplementation on Postpartum Thyroid Status in Pregnant Women with Thyroid Peroxidase Autoantibodies. *JCEM.* 2007; 92(4):1263-8.

9. Kohrle J. Selenium, the Thyroid, and the Endocrine System. *Ender Rev.* 2005; 26(7):944-84.

10. Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, Bensimon M, Boutron-Ruault M, Arnaud J. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148(3):309-15.

11. Kandhro GA, Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Baig JA, Arain MB, et al. Effect of zinc supplementation on the zinc level in serum and urine and their relation to thyroid hormone profile in male and female goitrous patients. *Clin Nutr.* 2009; 28(2):162-8.

12. Wada L, King JC. Effect of low zinc intakes on basal metabolic rate, thyroid hormones and protein utilization in adult men. *J. Nutr.* 1986;116(6):1045-53.

13. Mudgal V, Garg AK, Dass RS, Varshney VP. Effect of Selenium, Zinc, and Copper Supplementation on Blood Metabolic Profile in Male Buffalo (*Bubalus bubalis*) Calves. *Biol trace elem res.* 2011;145(3): 304-11.

14. Al-Juboori IA, Al-Rawi R, A-Hakeim HK. Estimation of Serum Copper, Manganese, Selenium, and Zinc in Hypothyroidism Patients. *IUFS J of Bio.* 2009; 68(2):121-126.

15. Chanoine JP NJ, Wu S. Selenium decreases thyroglobulin concentrations but does not affect the increased thyroxine-to-triiodothyronine ratio in children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(3): 1160-63. M.

16. Ertek S, Cicero AF, Caglar O, Erdogan G. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones (Athens).* 2010; 9(3): 263-8.

17. Nishi Y, Kawate R, Usui T. Zinc metabolism in thyroid disease. *Postgraduate Medical Journal.* 1980 December 1; 56(662):833-7.

18. Bonham M, O'Connor JM, Alexander HD, Coulter J, Walsh PM, McAnena LB, et al. Zinc

محدودیت‌های مالی و زمان، اجرای مطالعه در مدت زمان بیش‌تر و سنجش آثار طولانی مدت مداخله و در نظر گرفتن یک گروه کنترل سالم به منظور مقایسه وضعیت عملکرد تیروئیدی وجود نداشت. معنی‌دار نبودن بسیاری از نتایج از لحاظ آماری، به خاطر بالا بودن انحراف معیار تغییرات در گروه‌ها است. بنابراین، اجرای تحقیقات مشابه با تعداد افراد بیشتر و مدت طولانی‌تر در شروع ابتلا به کم کاری تیروئید و هم زمان با شروع درمان با لووتیروکسین و مقایسه اثر بخشی درمان کمکی بر فاکتورهای مرتبط با التهاب تیروئیدی و پیشگیری از پیشرفت اختلال عملکرد تیروئید پیشنهاد می شود.

تقدیر و تشکر

این مقاله بخشی از پایان نامه خانم سلمی محمودیان فرد در مقطع کارشناسی ارشد رشته تغذیه با راهنمایی آقای دکتر محمد رضا وفا و مشاوره خانم دکتر فاطمه گلگیری و آقایان دکتر محسن خوشنیت نیکو، دکتر محمودرضا گوهری و دکتر محمود جلالی و نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره قرارداد ۱۳۹۰ / ۱۰ / ۲۰ - ۲۷ - ۰۴ - ۹۰ - ۱۵۳۵۷ مورخ ۱۳۹۰ / ۱۰ / ۲۰ می باشد که با همکاری انستیتو غدد درون ریز و متابولیسم (پر دیس همت) - مرکز تحقیقات غدد (فیروزگر) در سال ۱۳۹۰-۱۳۹۱ انجام گرفته است.

منابع

1. Ruz M CJ, Galgani J, Muñoz L, Gras N, Muzzo S, et al. Single and Multiple Selenium-Zinc-Iodine Deficiencies Affect Rat Thyroid Metabolism and Ultrastructure. *J. Nutr.* 1999; 129:174-80.
2. Maxwell C, Volpe SL. Effect of Zinc Supplementation on Thyroid Hormone Function. *Ann Nutr Metab.* 2007; 51: 188-194.
3. Hess SY. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. *Best prac. Res.* 2010;24(1):117-32.
4. Freake HC GK, Guda K, Huang C, Zinn SA. Actions and interactions of thyroid hormone and zinc status in growing rats. *J. Nutr.* 2001;

biol. 2008; 22(2):131-42.

32. Thomson CD, McLachlan SK, Grant AM, Paterson E, Lillico AJ. The effect of selenium on thyroid status in a population with marginal selenium and iodine status. *BJN*. 2005; 94(06):962-8.

33. Kralik A, Eder K, Kirchgessner M. Influence of zinc and selenium deficiency on parameters relating to thyroid hormone metabolism. *Horm Metab Res*. 1996; 28: 223-226.

34. Schomburg L, Riese C, Michaelis M, Griebert E, Klein MO, Sapin R, et al. Synthesis and metabolism of thyroid hormones is preferentially maintained in selenium-deficient transgenic mice. *Endocrinology*. 2006; 147(3):1306-13.

35. Kohrle J. Selenium and the control of thyroid hormone metabolism. *Thyroid*. 2005; 15(8):841-53.

36. Moncayo R, Kroiss A, Oberwinkler M, Karakolcu F, Starzinger M, Kapelari K, et al. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. *BMC Endocr Disord*. 2008; 8:2.

supplementation has no effect on circulating levels of peripheral blood leucocytes and lymphocyte subsets in healthy adult men. *Br J Nutr*. 2003;89(5):695-703

19. Makonnen B, Venter A, Joubert G. A Randomized Controlled Study of the Impact of Dietary Zinc Supplementation in the Management of Children with Protein-Energy Malnutrition in Lesotho. II: Special Investigations. *J Trop Pediatr*. 2003 December 1, 2003; 49(6):353-60.

20. Peretz A, Neve J, Jeghers O, Leclercq N, Praet JP, Vertongen F, et al. Interest of zinc determination in leucocyte fractions for the assessment of marginal zinc status. *Clin Chim Acta*. 1991; 203(1):35-46.

21. Wapnir RA. Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract. *J Nutr*. 2000; 130(5S Suppl):1388S-92S.

22. Gomez-Garcia A, Hernandez-Salazar E, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E. Effect of oral zinc administration on insulin sensitivity, leptin and androgens in obese males. *Rev Med Chil*. 2006; 134(3):279-84.

23. Combs GF, Midthune DN, Patterson KY, Canfield WK, Hill AD, Levander OA, et al. Effects of selenomethionine supplementation on selenium status and thyroid hormone concentrations in healthy adults. *AJCN*. 2009; 89(6):1808-14.

24. Thomson CD, Campbell JM, Miller J, Skeaff SA, Livingstone V. Selenium and iodine supplementation: effect on thyroid function of older New Zealanders. *AJCN*. 2009; 90(4):1038-46.

25. Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, Combs GF, Slate EH, Fischbach LA, et al. Baseline Characteristics and the Effect of Selenium Supplementation on Cancer Incidence in a Randomized Clinical Trial. *CEBP*. 2002; 11(7):630-9.

26. Baltaci AK, Mogulkoc R, Kul A, Bediz CS, Ugur A. Opposite effects of zinc and melatonin on thyroid hormones in rats. *Toxicology*. 2004; 195(1):69-75.

27. Öztürk G, Akbulut KG, Afrasyap L, Sevinç D. Effect of melatonin treatment on liver and thymus zinc levels in young and middle-aged rats. *J. Trace Elem. Exp. Med*. 2004; 17(1):75-80.

28. Gärtner R. Selenium and thyroid hormone axis in critical ill states: An overview of conflicting view points. *J trace elem med biol*. 2009; 23(2):71-4.

29. Turker O. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *JOE*. 2006; 19(1): 151-6.

30. Hawkes WC, Keim NL. Dietary selenium intake modulates thyroid hormone and energy metabolism in men. *J Nutr*. 2003; 133(11):3443-8.

31. Hawkes WC, Keim NL, Diane Richter B, Gustafson MB, Gale B, Mackey BE, et al. High-selenium yeast supplementation in free-living North American men: No effect on thyroid hormone metabolism or body composition. *J trace elem med*

Effects of zinc and selenium supplementation on thyroid function of overweight or obese hypothyroid female patients

Salma Mahmoodianfard, MSc, Nutrition, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. s-mahmoodianfard@razi.tums.ac.ir

***Mohammadreza Vafa**, PhD, Associate Professor of Nutrition, Department of Nutrition, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (* Corresponding Author). mrvafa@tums.ac.ir

Fatemeh Golgiri, MD. Assistant Professor of Endocrinology, Endocrine Research Center (Firouzgar), Institute of Endocrinology and Metabolism, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

dr_f_golgiri@yahoo.com

Mohsen Khoshniat Nikoo, MD. Assistant Professor of Endocrinology, Endocrinology and Metabolism Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. khoshniat45@yahoo.com

Mahmood Reza Gohari, PhD. Associate Professor of Biostatistics, School of Management and Medical Information Science, Hospital Management Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. m-gohari@tums.ac.ir

Mahmoud Djalali, PhD. Professor of Biochemistry, Department of Nutrition and Biochemistry, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. mjalali87@yahoo.com

Abstract

Background: Micronutrient deficiencies of zinc and selenium can lead to thyroid dysfunction. The objective of this study was to determine the effects of zinc and selenium supplementation on thyroid function of over-weight or obese hypothyroid female patients.

Methods: This was a double-blind randomized clinical trial study. Sixty-eight over-weight or obese hypothyroid female patients randomly allocated in one of the four supplementation groups receiving zinc+selenium (zinc gluconate contains 30 mg zinc and selenium yeast contains 200 µg selenium), zinc+placebo, selenium+placebo or placebo+placebo for 12 weeks. At baseline and at the end of the study, general information, anthropometric factors, dietary intake and biochemical parameters were measured. Physical activity questionnaire was completed. The N4 and SPSS software version 16 were performed for nutritional and statistical analysis.

Results: After the intervention period, no significant changes were found in serum zinc and selenium levels. Significant increase was observed in serum FT3 levels in the zinc+selenium group ($p < 0.05$) and zinc+placebo ($p < 0.01$) compared to baseline. This effect was significant in the zinc+placebo group compared to those in the selenium+placebo or placebo+placebo groups ($p < 0.05$). Serum FT4 increased and TSH decreased significantly in the zinc+selenium group ($p < 0.05$). TT3 and TT4 had a significant reduction in the selenium+placebo group ($p < 0.05$). No significant changes were found for TT3, FT4, TT4 or TSH between groups.

Conclusions: This study showed some evidence of supplementation effects of zinc alone or in combination with selenium on thyroid function of over-weight or obese hypothyroid female patients.

Keywords: Zinc, Selenium, Supplementation, Thyroid Function.