

The Correlation Between Type 2 Diabetes Mellitus and Hypothyroidism

Zahra Kashi, Ozra Akha, Maryam Boroumand, Adeleh Bahar, Maryam Mobini

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 21, 2009 ; Accepted December 6, 2010)

Abstract

Background and purpose: Based on the high prevalence of diabetes mellitus and hypothyroidism and different disorders from their coincidence, the present study was designed to determine the correlation between type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism.

Materials and methods: In this case-control study, 103 type 2 diabetic patients were compared with 103 healthy subjects. Age, gender and family history of thyroid disease were matched between the two groups. For all patients, anti-thyroid peroxidase antibody (Anti-TPO), FBS, Triglyceride, Cholesterol, HDL and LDL were measured. Descriptive analysis, T-test and X^2 were used for data analysis.

Results: In each group, 14 (%13.59) cases were men and 89 (%86.4) cases were women. The prevalence of hypothyroidism in the case group and the control group were %17.5 and %26.2, respectively, which was not statistically significant ($P>0.05$). Twenty eight percent of hypothyroid patients in diabetic group and 55% in the control group had autoimmune hypothyroidism ($P<0.05$).

Conclusion: The results of this study showed that the prevalence of hypothyroidism in type 2 diabetic patients is as high as normal population. Because of the interaction between diabetic mellitus and hypothyroidism, screening of hypothyroidism and suitable treatment in diabetic patients is recommended.

Key words: Hypothyroidism, diabetic mellitus type 2, autoimmune hypothyroidism

J Mazand Univ Med Sci 2010; 20(79): 9-14 (Persian).

همراهی بین دیابت قندی نوع دو و هیپوتیروئیدی

زهرآ کاشی^۱ عذرا اخی^۱ مریم برومند^۲ عادلہ بہار^۱ مریم مبینی^۱

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به شیوع بالای دیابت و هیپوتیروئیدی در جامعه و اختلالات ناشی از همراهی این دو بیماری، این مطالعه با هدف بررسی همراهی بین دیابت نوع دو با هیپوتیروئیدی طراحی گردید.

مواد و روش ها: در این مطالعه که به صورت مورد-شاهدی انجام شد ۱۰۳ بیمار دیابتی نوع دو و ۱۰۳ فرد سالم تحت بررسی قرار گرفتند. هر دو گروه از نظر سن و جنس و سابقه مثبت بیماری تیروئید در خانواده با هم همانندسازی شدند. سطح سرمی هورمون های تیروئیدی، (Anti-TPO) Anti-thyroid peroxidase antibody، FBS، تری گلیسرید، کلسترول، HDL و LDL در تمامی افراد مورد مطالعه تحت سنجش قرار گرفت. داده‌ها پس از ثبت با استفاده از آزمون‌های آماری توصیفی و T-test و X^2 مورد آنالیز قرار گرفتند.

یافته ها: از ۱۰۳ فرد مورد مطالعه در هر دو گروه مورد و شاهد ۱۴ نفر مرد (۱۳/۵ درصد) و ۸۹ نفر زن (۸۶/۵ درصد) بودند. شیوع هیپوتیروئیدی در گروه دیابتی ۱۷/۵ درصد و در گروه شاهد ۲۶/۲ درصد بدست آمد که اختلاف معنی‌دار نداشت ($p > 0/05$). نوع هیپوتیروئیدی در ۲۸ درصد موارد جمعیت دیابتی و ۵۵ درصد افراد گروه کنترل از نوع اتوایمیون بود ($p < 0/05$).

استنتاج: نتایج این مطالعه نشان داد که شیوع هیپوتیروئیدی در افراد دیابتی مانند شیوع آن در جمعیت عمومی بالاست. با توجه به اثرات دو بیماری بر روی یکدیگر، توصیه می‌شود تمام بیماران دیابتی از نظر اختلالات تیروئید تحت ارزیابی و درمان مناسب قرار گیرند.

واژه‌های کلیدی: هیپوتیروئیدیسم، دیابت قندی نوع دو، هیپوتیروئیدی اتوایمیون

مقدمه

ناشی از دیابت قندی سبب بروز عوارض متعدد قلبی-عروقی می‌شود که مشکلات فراوانی را برای فرد مبتلا و دستگاه بهداشتی جامعه به همراه می‌آوردند(۱). هیپوتیروئیدی نیز از بیماری‌های متابولیک شایع است که

دیابت قندی شایعترین و هزینه‌سازترین بیماری مزمن در سرتاسر جهان محسوب می‌شود و انتظار می‌رود تا سال ۲۰۲۵ میلادی شمار افراد دیابتی بالای ۲۰ سال به ۳۰۰ میلیون نفر برسد. اختلال تنظیم متابولیکی

E-mail: doctor_bahar2000@yahoo.com

مؤلف مسئول: عادلہ بہار- ساری: خیابان رازی، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)، بخش داخلی،

۱. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۹/۷/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۹/۸/۳۰ تاریخ تصویب: ۸۹/۹/۱۵

اینترفرون) طی ۳ ماه اخیر و بیماری شدید و حاد (مثل عفونت و MI و بستری اخیر در ICU و نارسایی قلبی شدید) طی ۳ ماه اخیر.

جهت تمام افراد واجد شرایط در هر دو گروه پس از گرفتن رضایت نامه از فرد، خصوصیات وی شامل سن، مدت ابتلا به دیابت (جهت افراد دیابتی)، سابقه فشارخون بالا، سابقه چربی خون بالا، سابقه اختلالات تیروئید در فرد بیمار و افراد خانواده او پرسیده و قد و وزن و فشارخون فرد اندازه گیری و ثبت گردید. سپس از تمامی افراد مورد مطالعه که به آزمایشگاه فرستاده شده بودند، ۵cc خون لخته پس از ۱۲ ساعت ناشتایی جهت آزمایش TPO، Anti TSH، T₄، FBS، تری گلیسرید، کلسترول، HDL و LDL گرفته شد. برای اندازه گیری قند از روش آنزیماتیک و پروفایل لیپید از روش آنزیماتیک کالریمتریک و وکیت پارس آزمون و جهت انجام آزمایشات تیروئید از روش الکتروکمیولومینسانس (ECL) و وکیت Roche و دستگاه Hitachi استفاده گردید. افراد با TSH بالاتر از محدوده نرمال آزمایشگاه (۰/۲۷ تا ۴/۷)، هیپوتیروئید شناخته شدند. افراد با TSH بالا و هورمون های تیروئیدی طبیعی، تشخیص ساب کلینیکال هیپوتیروئیدی و افراد با TSH بالا و هورمون های تیروئیدی پائین کلینیکال هیپوتیروئیدی در نظر گرفته شد. افراد با Anti TPO بالاتر از محدوده نرمال آزمایشگاه مثبت در نظر گرفته شدند. ضریب تغییرات T₄ ۲/۳ درصد، TSH ۲ درصد و Anti TPO ۵/۵ درصد بود. با استفاده از نرم افزار آماری SPSS داده های توصیفی بصورت فراوانی و درصد و میانگین \pm انحراف استاندارد (Mean \pm SD) بیان گردید. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه از آزمون T-test و برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون χ^2 استفاده شد و با استفاده از این آزمون ها ارتباط بین متغیرها به دست آمد. مقدار p-value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

از عوارض مهم آن حتی نوع ساب کلینیکال می توان به اختلالات لیپید، فشارخون بالا در نتیجه عوارض قلبی-عروقی اشاره کرد (۲).

مطالعات متعددی ارتباط بین دیابت نوع یک و اختلالات تیروئید را نشان داده اند بطوری که در این بیماران توصیه به غربالگری اختلالات تیروئید شده است و علت آن را همراهی اختلالات اتوایمیون دانسته اند (۳). در رابطه با دیابت نوع دو و اختلالات تیروئید چندین مطالعه انجام شده است که شیوع آن را از ۱۰ تا ۵۰ درصد گزارش کرده اند (۹-۳) و علت این همراهی را ژنتیک، اختلالات اتوایمیون همراه (افراد با تشخیص دیابت نوع دو که ابتدا با قرص کنترل می شوند اما در نهایت نیاز به انسولین پیدا می کنند و در بررسی از نظر آنتی بادی Islet-Cell مثبت هستند) و استرس مزمن دانسته اند (۷) از ایرادات این مطالعات می توان به حجم کم نمونه و بررسی تنها بیماران بستری اشاره کرد. با توجه به این ایرادات و همچنین نبودن مطالعه مشابه در کشور ما و با توجه به اهمیت موضوع، این مطالعه با هدف بررسی همراهی بین دیابت نوع دو و هیپوتیروئیدی در شهرستان ساری در سال ۱۳۸۸ طراحی گردید.

مواد و روش ها

در این مطالعه مورد-شاهدی ۱۰۳ بیمار دیابتی نوع دو مراجعه کننده به کلینیک های غدد شهرستان ساری و ۱۰۳ فرد سالم تحت بررسی قرار گرفتند. هر دو گروه از نظر سن و جنس و سابقه مثبت بیماری تیروئید در خانواده با هم تطابق داده شدند. نحوه نمونه گیری مبتنی بر هدف بود. معیارهای ورود به مطالعه جهت گروه بیمار عبارت بودند از سن بالای ۳۵ سال، مصرف داروهای خوراکی ضد دیابت حداقل به مدت ۶ ماه، عدم سابقه DKA. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از مصرف داروهای مؤثر بر سطح هورمون های تیروئید (کورتون، بتا بلاکر، لیتیم، آمیودارون،

یافته ها

نداشت. سطح سرمی T_4 در افراد دیابتی $17/3 \pm 94/9$ و در افراد نرمال 47 ± 106 بدست آمد ($p=0/04$). متوسط نمایه توده بدنی (BMI) و فشار خون سیستولیک در بیماران دیابتی به طور معنی داری بالاتر از گروه نرمال بود ($p=0/02$ و $p=0/03$) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱: مقایسه متغیرهای کیفی بین دو گروه ۱۰۳ بیمار دیابتی و ۱۰۳ فرد غیر دیابتی مورد مطالعه

متغیر	دیابتیک تعداد(درصد)	شاهد تعداد(تعداد)	سطح معنی داری
سابقه کم کاری تیروئید	۱۴ (۱۳/۶)	۱۲ (۱۱/۷۴)	۰/۷
Anti TPO+	۱۹ (۱۸/۴)	۲۷ (۲۶)	۰/۲
پرکاری تیروئید	۲ (۱/۹)	۱ (۱)	۰/۳
کم کاری تیروئید	۱۸ (۱۷/۵)	۲۷ (۲۶/۲)	۰/۳
فشارخون بالا	۳۹ (۳۷/۹)	۲۰ (۱۹/۴)	۰/۰۰۳
چربی خون بالا	۵۵ (۵۳/۴)	۲۲ (۲۱/۴)	۰/۰۰۰

جدول شماره ۲: مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه ۱۰۳ بیمار دیابتی و ۱۰۳ فرد غیر دیابتی مورد مطالعه

متغیر	دیابتیک انحراف معیار± میانگین	شاهد انحراف معیار± میانگین	سطح معنی داری
سن (سال)	$54/8 \pm 10/7$	$53/8 \pm 10/4$	۰/۸
نمایه توده بدنی (kg/m^2)	$29 \pm 6/3$	$27 \pm 4/2$	۰/۰۲۲
فشارخون سیستولیک (mmHg)	$133 \pm 19/7$	124 ± 13	۰/۰۰۳
فشارخون دیاستولیک (mmHg)	$81 \pm 9/6$	$79 \pm 8/2$	۰/۳
کلسترول (mg/dl)	$170 \pm 38/3$	$183 \pm 44/3$	۰/۰۳۲
تری گلیسرید (mg/dl)	$163 \pm 74/7$	$157 \pm 72/9$	۰/۵۴
قند ناشتا (mg/dl)	$151 \pm 43/7$	$97 \pm 9/8$	۰/۰۰۰
TSH (Iu/L)	$2/8 \pm 2/8$	$3/7 \pm 4/4$	۰/۲
T_4 (mic/dl)	$94/9 \pm 17/3$	106 ± 47	۰/۰۴
Anti TPO	$36 \pm 9/4$	$62 \pm 119/3$	۰/۰۷

در مقایسه بین افراد دیابتی مبتلا به هیپوتیروئیدی و افراد دیابتیک با کارکرد نرمال تیروئید نتایج زیر بدست آمد:

از بین افراد یوتیروئید ۷۰ نفر (۸۴ درصد) و افراد مبتلا به هیپوتیروئید ۱۷ نفر (۹۴ درصد) زن بودند ($p=0/04$). همچنین دو گروه از نظر فشار خون بالا، چربی خون بالا

از ۱۰۳ بیمار دیابتی و ۱۰۳ فرد نرمال تحت مطالعه، ۱۴ نفر (۱۳/۶ درصد) مرد و ۸۹ نفر (۸۶/۴ درصد) زن بودند. میانگین سن بیماران در گروه مورد $54/8 \pm 10/7$ و در گروه شاهد $53/8 \pm 10/4$ سال بود ($p=0/08$). شیوع هیپوتیروئیدی در گروه مورد (بیماران دیابتی) ۱۷/۵ درصد (۱۸ نفر) و در گروه شاهد (افراد غیر دیابتی) ۲۶/۲ درصد (۲۷ نفر) بود ($p=0/03$) که از این افراد ۲۸ درصد در جمعیت دیابتی و ۵۵ درصد در افراد گروه کنترل، هیپوتیروئیدی از نوع اتوایمیون و بقیه ایدیوپاتیک بودند ($p=0/04$) (نمودار شماره ۱). میزان بروز موارد جدید هیپوتیروئیدی در گروه مورد ۱۰/۱ درصد (۹ نفر) و در گروه شاهد ۱۷/۶ درصد (۱۶ نفر) بود ($p=0/02$) که ۱/۱ درصد (۱ نفر) از آن‌ها در گروه مورد و ۲/۲ درصد (۲ نفر) در گروه شاهد هیپوتیروئیدی کلینیکال و ۹ درصد (۸ نفر) از آن‌ها در گروه مورد و ۱۵/۴ درصد (۱۴ نفر) در گروه شاهد هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال داشتند.



نمودار شماره ۱: مقایسه توزیع افراد مبتلا به هیپوتیروئیدی بین گروه شاهد و دیابتی بر حسب اتوایمیونیتی در جمعیت مورد مطالعه ($pvalue=0/04$)

شیوع هایپر تیروئیدی در گروه مورد ۱/۹ درصد (۲ نفر) و در گروه شاهد ۱ درصد (۱ نفر) برآورد شد ($p=0/03$) (جدول شماره ۱). شیوع Anti TPO مثبت نیز در افراد نرمال ۲۶/۲ درصد (۲۷ نفر) در مقابل افراد دیابتی ۱۸/۴ درصد (۱۹ نفر) بود ($p=0/02$). سطح سرمی TSH و Anti TPO بین دو گروه اختلاف معنی دار

اختلاف معنی دار نداشتند. افراد دیابتی هیپوتیروئید از میانگین سنی بالاتری برخوردار بودند ($p=0/05$). در مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه دیابتی مبتلا به هیپوتیروئیدی و یوتیروئید، نمایه توده بدنی، قند ناشتا، سطح لیپید، هموگلوبین گلیکوزیله و سطح آنتی‌بادی آنتی تیروئید پراکسیداز اختلاف معنی دار نداشتند.

بحث

دیابت و بیماری‌های تیروئید دو اختلال اندوکراین شایع در بالغین هستند. انسولین و هورمون‌های تیروئیدی هر دو در کنار هم در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و لیپیدها دخیل‌اند. بنابراین افزایش یا کاهش یکی از این دو هورمون می‌تواند باعث اختلال عملکرد دیگری شود. در نتیجه همراهی هیپوتیروئیدی با دیابت یکی از معضلات بالقوه برای بیماران دیابتی می‌تواند باشد (۱۰). علت این همراهی ناشناخته است. در مورد دیابت نوع دو مکانیسم‌های احتمالی مختلفی چون ژنتیک، عفونت و استرس به عنوان فاکتورهای شروع کننده اختلال تیروئیدی بیان شده است (۷). همراهی هیپوتیروئیدی با دیابت باعث پیشرفت سیر بیماری به سمت عوارض طولانی مدت بخصوص عوارض ماکروآنژیوپاتی‌ک می‌شود (۶). حتی هیپوتیروئیدی سبب کلینیکال هم تاثیر منفی بر متابولیسم لیپید دارد و یک ریسک فاکتور مستقل برای انفارکت میوکارد می‌باشد (۱۱). مطالعه ما ۱۰۳ بیمار دیابتی نوع دو و ۱۰۳ فرد سالم را مورد بررسی قرار داد. در این مطالعه شیوع کلی اختلالات تیروئید در گروه مورد ۱۹/۴ درصد و در گروه شاهد ۲۷/۲ درصد بود که شیوع هیپوتیروئیدی در گروه مورد ۱۷/۵ درصد (۱۸ نفر) و در گروه کنترل ۲۶/۲ درصد (۲۷ نفر) بدست آمد که اختلاف معنی داری با هم نداشتند ($p=0/3$). میزان شیوع اختلالات تیروئید در مطالعه Bazrafshan (۱۲) (۱۷ درصد) مشابه مطالعه ما بود، اگر چه در نتایج بدست آمده از مطالعات Perros (۱۲/۳ درصد) (۳)، Papazefiropoulou (۱۲/۴ درصد) (۱۳)،

Smithson (۱۲/۵ درصد) (۵)، Akbar (۱۶ درصد) (۴) و Radaideh (۱۲/۵ درصد) (۹) این میزان کمتر و در مطالعات Celani (۳۱ درصد) (۱۴)، Udiong (۴۶/۵ درصد) (۱۵)، Krejci (۲۷ درصد) (۱۵) و Schroner (۴۳ درصد) (۷) این میزان بیشتر بود که این اختلاف می‌تواند ناشی از اختلاف ژنتیک و تغذیه با توجه به شیوع بالای اختلالات تیروئید در جامعه نرمال ما باشد. در مطالعه ما مشابه سایر مطالعات از بین اختلالات تیروئید، شیوع هیپوتیروئیدیسم از سایر انواع اختلالات تیروئیدی بالاتر بود. علت آن می‌تواند وجود مهارکننده‌های پروتئین‌های متصل شونده به هورمون‌های تیروئید، مهارکننده‌های تبدیل محیطی T_4 به T_3 در کبد و اختلالات عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید در افراد دیابتی باشد (۱۷). میزان شیوع هیپوتیروئیدی در زنان در مطالعه ما مشابه مطالعات Papazefiropoulou (۱۳)، Sacks (۱۷)، Perros (۳)، Chubb (۱۸)، Udiong (۱۵) و Celani (۱۴) بالاتر از مردان بود که علت آن می‌تواند در نتیجه اثرات استروئیدهای جنسی بر پاسخ ایمنی و یا عامل ژنتیک مرتبط با کروموزوم X باشد (۱۰). همچنین شیوع بالاتر چاقی در زنان را نیز در این مسئله مرتبط دانسته‌اند (۱۵). میزان شیوع Anti TPO مثبت در مطالعه ما مشابه مطالعه Radaideh (۹) در گروه کنترل نسبت به گروه مورد بالاتر بود، اما در مطالعه Akbar (۴)، Schroner (۷) و Chubb (۱۸) و شیوع در افراد دیابتی بالاتر بود که این اختلاف می‌تواند ناشی از تعداد کم نمونه و نداشتن کنترل مناسب در مطالعات ذکر شده باشد. در مطالعه ما همانند مطالعه Radaideh (۹) هیپوتیروئیدی در اکثر افراد دیابتی از نوع هیپوتیروئیدی غیراتوایمیون بود، لذا لازم است در افراد دیابتی علل دیگری غیر از مسائل اتوایمیون جهت ایجاد هیپوتیروئیدی تحت بررسی قرار گیرد. هورمون‌های تیروئیدی آنتاگونیست‌های هورمون انسولین هستند اما عملکرد آن را به طور غیر مستقیم تقویت می‌کنند (۱۹) و از طرفی سنتزگیرنده هورمون تیروئید در دیابت کاهش

انجام داده است. علت اختلاف مطالعه ما می تواند ناشی از این باشد که از ابتدا طراحی مطالعه ما جهت مقایسه این متغیرها بین دو گروه دیابتی با و بدون اختلالات تیروئیدی نبود و جهت مقایسه نیاز به نمونه بیشتری می باشد.

در مطالعه ما فشارخون بالا در ۳۷/۹ درصد و چربی خون بالا در ۵۳/۴ درصد از افراد دیابتی بدست آمد که مشابه با مطالعه Bazrafshan (۱۲) بود.

نتایج مطالعه ما نشان می دهد که شیوع هیپوتیروئیدی در افراد دیابتی بالاست. با توجه به پیامدها و اثراتی که همراهی هیپوتیروئیدی با دیابت دارد (هیپوگلیسمی مکرر و عوارض قلبی) (۱۵،۵)، لازم است جهت غربالگری هیپوتیروئیدی و درمان مناسب آن در این بیماران اقدامات لازم به عمل آید. با توجه به این که در افراد دیابتی بر خلاف جامعه نرمال اغلب موارد هیپوتیروئیدی غیر اتوایمیون است لذا نیاز به مطالعات دیگری است که علل ایجاد کننده هیپوتیروئیدی در افراد دیابتی را تحت بررسی قرار دهد.

سپاسگزاری

این تحقیق حاصل پایان نامه خانم دکتر مریم برومند دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد.

References

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31: 555-560.
2. Hak AE, Poles HA, Visser TJ, Drexhege HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000; 132(4): 270-278.
3. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in

می یابد (۲۰،۱۷) که این موارد می تواند مسئول کاهش سطح هورمون های تیروئید در بعضی بیماران دیابتی باشد. در مطالعه ما بطور معنی داری سطح T_4 در افراد دیابتی پائین تر از گروه نرمال بود که این اثر می تواند ناشی از داروهای پایین آورنده قند خون باشد که سطح FT_4 و T_4 را کاهش می دهند (۱۵). میانگین سطح کلسترول در افراد مبتلا به هیپوتیروئید نسبت به افراد سالم به طور معنی داری پایین تر بود. در مطالعه ای که توسط Papazafiropoulou (۱۳) نیز انجام گرفت، نشان داد که بیماران دیابتی با اختلالات تیروئید، لیپید پروفایل بهتر نسبت به افراد دیابتی بدون اختلال تیروئیدی داشتند (سطح LDL پایین تر) که علت آن می تواند تحت درمان قرار گرفتن با هورمون های تیروئید باشد (۲۲،۲۱). در مطالعه Smithson (۵) نیز یکی از فواید بالقوه درمان اختلالات تیروئید و جایگزینی هورمون ها را بهتر شدن پروفایل لیپید و جلوگیری از فیبریلاسیون دهلیزی و استئوپروز و بهبود کنترل قند خون می داند. در مطالعه ما میانگین تری گلیسرید، نمایه توده بدنی، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در افراد مبتلا به هیپوتیروئیدی نسبت به افراد سالم اختلاف معنی داری نداشت که این نتایج مخالف مطالعه Papazafiropoulou (۱۳) است که شیوع اختلالات تیروئید را در ۱۰۹۲ نفر بررسی کرده و بین دو گروه مبتلا به اختلالات تیروئید و نرمال مقایسه

diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995; 12(7): 622-627.

4. Akbar D.H, Ahmed M.M, Al-Mughales J. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics. *Acta Diabetol* 2006; 43: 14-18.
5. Smithson MJ. Screening for thyroid dysfunction in a community population of diabetic patients. *Diabet Med* 1998; 15(2): 148-150.
6. Vondra K, Vrbikova J, Dvorakova K. Thyroid

- gland diseases in adult patients with diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol* 2005; 30(4): 217-236.
7. Schroner Z, Lazurova I, Petrovicova J. Autoimmune thyroid diseases in patients with diabetes mellitus. *Bratisl Lek Listy* 2008; 109(3): 125-129.
 8. Matejková-Behanová M, Zamrazil V, Vondra K, Vrbíková J, Kucera P, Hill M, et al. Autoimmune thyroiditis in non-obese subjects with initial diagnosis of Type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(9): 779-784.
 9. Radaideh AR, Nusier MK, Amari FL, Bateiha AE, El-Khateeb MS, Naser AS, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan. *Saudi Med J* 2004; 25(8): 1046-1050.
 10. Fauci A.S, Braunwald E, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine, Vol 2. 17th Edition.* United States: McGraw-Hill, 2008.
 11. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132(4): 270-278.
 12. Bazrafshan H R, Ramezani A, Salehi A, Shir Afkan A.A, Mohammadian S, Faraj Elahi M, et al. Thyroid dysfunction and its relation with diabetes mellitus (NIDDM). *Journal of Gorgan University of Medical Sciences* 2000; 2(5): 5-11.
 13. Papazafropoulou A, Sotiropoulos A, Kokolaki A, Kardara M, Stamataki P, Pappas S. Prevalence of thyroid dysfunction among Greek type 2 diabetic patients attending an outpatient clinic. *J Clin Med Res* 2010; 2(2): 75-78.
 14. Celani MF, Bonati ME, Stucci N. Prevalence of abnormal thyrotropin concentrations measured by a sensitive assay in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1994; 27(1): 15-25.
 15. Udiong C.E.J, Udoh A.E, Etukudoh M.E. Evaluation of thyroid function in diabetes mellitus in Calabar, Nigeria; *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2007; 22(2): 74-78.
 16. Suzuki H, Hiraiwa M, Suzuki Y, Hashigami Y, Shimoda S. Thyroid functions in nonthyroidal illness: specific changes in serum levels of thyroid hormones related in illness and the correlation between thyrotropin and free thyroid hormones in patients with nonthyroidal illnesses. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1984; 60(6): 738-755 (Japanese).
 17. Sacks DB. In: Burtis C, Ashwood AR. *Tietz text book of clinical chemistry.* third edition, Philadelphia: Saunders; 1999. PP 50-58.
 18. Chubb SA, Davis WA, Inman Z, Davis TM. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(4): 480-486.
 19. de Greef WJ, Rondeel JM, van Haasteren GA, Klootwijk W, Visser TJ. Regulation of hypothalamic TRH production and release in the rat. *Acta Med Austriaca* 1992; 19 Suppl 1: 77-79.
 20. Becerra A, Bellido D, Luengo A, Piédrola G, De Luis DA. Lipoprotein (a) and other lipoproteins in hypothyroid patients before and after thyroid replacement therapy. *Clin Nutr* 1999; 18(5): 319-322.
 21. Ganotakis ES, Mandalaki K, Tampakaki M, Malliaraki N, Mandalakis E, Vrentzos G, et al. Subclinical hypothyroidism and lipid abnormalities in older women attending a vascular disease prevention clinic: effect of thyroid replacement therapy. *Angiology* 2003; 54(5): 569-576.