

رابطه اختلال عملکرد تیروئید با دیابت نوع ۲

دکتر حمیدرضا بذرافشان* - دکتر محمدعلی رضای* - دکتر عارف صالحی***
 دکتر احمد شیرافکن**** - دکتر سکینه محمدیان***** - دکتر مهران فرج‌اللهی*****
 دکتر فرید رئیس‌زاده***** - دکتر فریدون عزیزی*****

چکیده

عوامل خطر ساز بیماری‌های عروق کرونر مانند افزایش فشار خون و افزایش چربی خون در مبتلایان به دیابت قندی شایع‌تر از افراد طبیعی است. علاوه بر این، شواهدی از اختلال عملکرد تیروئید به صورت افزایش سطح سرمی هورمون محرک تیروئید (TSH) و کاهش هورمون‌های تیروئید به ویژه T3 در مبتلایان به دیابت نوع ۲ به دست آمده است. این بررسی با ۲۱۰ بیمار دیابتی سرپایی در کلینیک دیابت مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان انجام شد. پس از اخذ شرح حال و اندازه‌گیری فشارخون، قد و وزن، مقادیر آزمایشگاهی کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، قندخون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1c}) و هورمون‌های تیروئید شامل T3 - T4 و TSH اندازه‌گیری شد. بیماران بسته به میزان HbA_{1c} به دو گروه دارای کنترل مناسب دیابت (HbA_{1c} < ۸) و کنترل نامناسب (HbA_{1c} ≥ ۸) تقسیم شدند و یافته‌های مربوط به آنها با هم مقایسه شد. نمایه توده بدن (BMI) در افراد مورد بررسی ۲۸ ± ۵/۹ kg/m² بود و در ۳۵ درصد افراد، چاقی به صورت BMI بالای ۳۰ دیده شد. در ۶۵ درصد افراد مورد بررسی، افزایش چربی خون، و در ۳۸ درصد موارد، افزایش فشار خون دیده شد. در ۳۰ درصد موارد نیز گواتر مشاهده شد. کم‌کاری تیروئید تحت بالینی در ۱۳ درصد، کم‌کاری تیروئید بالینی در ۴ درصد و پرکاری تیروئید بالینی در ۰/۵ درصد از بیماران دیده شد. از مجموع ۲۷ بیمار مبتلا به کم‌کاری تیروئید، در ۲۴ نفر سطح HbA_{1c} بالای ۸ بود. میانگین HbA_{1c} در این افراد ۱۱ ± ۲/۵ و در گروه دیابتی بدون کم‌کاری تیروئید ۹ ± ۲/۴ بود (p < ۰/۰۰۵). سطح سرمی TSH در گروه دارای کنترل نامناسب بیشتر از گروه دارای کنترل مناسب بود (p < ۰/۰۰۵). کنترل نامناسب دیابت با چاقی (r = ۰/۴۸، p < ۰/۰۰۱) و گواتر (r = ۰/۳، p < ۰/۰۰۵) رابطه معنی‌دار داشت. همبستگی معنی‌داری بین TSH و HbA_{1c} (r = ۰/۲، p < ۰/۰۱) و HbA_{1c} و نمایه توده بدن (r = ۰/۱۵، p < ۰/۰۰۵)، نمایه توده بدن و TSH (r = ۰/۱۴، p < ۰/۰۰۵) دیده شد. در این بررسی، علاوه بر افزایش بروز عوامل خطر ساز بیماری عروق کرونر، بین گواتر و اختلال عملکرد تیروئید و کنترل سوخت و ساز (متابولیک) دیابت رابطه معنی‌دار دیده شد. توصیه می‌شود تشخیص اختلال عملکرد تیروئید در بیماران دیابتی پس از تثبیت وضعیت سوخت و ساز صورت گیرد.

واژه‌های کلیدی: دیابت ملیتوس، کم‌کاری تیروئید، اختلال عملکرد تیروئید، هموگلوبین گلیکوزیله

- * - فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان
 ** - عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان
 *** - متخصص قلب و عروق و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان
 **** - متخصص کودکان و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان
 ***** - استادیار بخش داخلی دانشگاه علوم پزشکی گرگان
 ***** - عضو مرکز تحقیقات غدد درون ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (پژوهشگر)
 ***** - فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم - استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و رئیس مرکز تحقیقات غدد درون ریز

شهر گرگان است. رابطه اختلالات مشاهده شده با کنترل متابولیک دیابت نیز مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

وسایل و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی توصیفی - تحلیلی است که در آن بیماران مراجعه کننده به درمانگاه دیابت مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان مورد بررسی قرار گرفتند. بیمارانی در این مطالعه وارد شدند که مبتلا به دیابت نوع ۲ شناخته شده و در درمانگاه دارای پرونده فعال بودند. ۲۱۰ بیمار (۱۵۴ مرد و ۵۶ زن) در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند.

مشخصات بالینی مورد نظر شامل فشارخون، قد و وزن در هنگام مراجعه بیمار به درمانگاه، به وسیله پزشک مسؤول درمانگاه اخذ می‌شد و در پرسشنامه مربوط وارد می‌گردید. نمایه توده بدنی (BMI) از فرمول $\frac{\text{وزن به کیلوگرم}}{\text{مجدور قد به متر}^2}$ محاسبه شد. از تمامی بیماران مورد بررسی یک نمونه خون در حالت ناشتا گرفته شد و مقادیر آزمایشگاهی قندخون ناشتا^۷، هموگلوبین گلیکوزیله^۸، کلسترول تام^۹، تری گلیسیریدها^{۱۰}، TSH، T3، T4 در آن اندازه‌گیری شد. افرادی که دارای غلظت سرمی T3 و T4 طبیعی و TSH بیشتر از $3/5 \mu\text{u/ml}$ بودند کم‌کاری تیروئید تحت بالینی^{۱۱} نامیده شدند.

متغیرهای آزمایشگاهی در یک نمونه سرم ناشتا در آزمایشگاه واحد با استفاده از کیت‌های تجارتي مرسوم

بیماری‌های تیروئید در جمعیت عمومی شایع هستند (۱) و روش‌های سنجش جدید، امکان ارزیابی مطمئن و کم‌هزینه بیماری‌های تیروئید را فراهم ساخته‌اند (۲). به این ترتیب بیماری‌هایی در گروه‌های خاص افراد امکان‌پذیر شده است. طبق مطالعات انجام شده، میزان شیوع بیماری‌های تیروئید در افراد مبتلا به دیابت بیشتر از جمعیت عادی است (۳ و ۴). علاوه بر این مشخص شده است که کنترل نامطلوب سوخت و ساز (متابولیک) که به صورت مقادیر بالای HbA_{1c} سنجیده می‌شود با افزایش میزان بروز اختلالات عملکرد تیروئید رابطه دارد (۵). در مطالعات مختلف دیده شده است که نشانگان کاهش T₃^۱ در افرادی که از نظر کنترل متابولیک دیابت وضعیت مطلوبی ندارند، دیده می‌شود (۶) و با طبیعی شدن وضعیت کنترل قند بیماران، اختلالات مشاهده شده در هورمون‌های تیروئید برطرف می‌شود (۷).

مشاهده اختلالات تیروئید در بیماران دچار دیابت نوع یک^۲ با توجه به وجود زمینه خودایمنی^۳ قابل توجهی است اما در مطالعات مختلف میزان بالایی از اختلالات تیروئید در بیماران دچار دیابت نوع ۲^۴ هم مشاهده شده است. به عنوان مثال در مطالعه‌ای، از ۲۹۰ بیمار دچار دیابت نوع ۲، در ۹۱ بیمار (۳۱/۴ درصد) غیرطبیعی بودن غلظت سرمی هورمون محرک تیروئید (TSH)^۵ مشاهده شد (۵).

هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی میزان شیوع اختلالات عملکرد و اندازه تیروئید در بیماران مبتلا به

دیابت نوع ۲ در طرح جامع دیابت تیروئید، قلب و عروق www.SID.ir

1 - Low T3 Syndrome 2 - IDDM
3 - Autoimmunity 4 - NIDDM
5 - Thyroid Stimulating Hormone
6 - Body Mass Index 7 - FBS
8 - HbA_{1c} 9 - CTC
10 - CTG
11 - sub-clinical hypothyroidism

جدول (۱): مقایسه فشارخون، نمایه توده بدنی، غلظت قند و لیپیدها و هموگلوبین گلیکوزیله

در بیماران دیابتی با کنترل مناسب و نامناسب

متغیر	کل بیماران n=210	با کنترل مناسب n=44	با کنترل نامناسب n=165
mmhg فشار خون سیستولی	127±17	128±17	127±17
mmhg فشارخون دیاستولی	73±15	74±16	73±15
kg/m ² نمایه توده بدنی	28±6/0	27±4/0	29/0±6/0
mg/dl کلسترول	206±49	203±41	208±51
mg/dl تری گلیسیرید	213±119	194±99	218±124
هموگلوبین گلیکوزیله	9/4±2/1	7/0±0/5	10/0±2/0 *

* کنترل مناسب $HbA_{1c} < 8$ و نامناسب > 8 .

کل بیماران مورد بررسی، میانگین فشار خون سیستولی معادل 127 ± 17 میلی مترجیوه، فشارخون دیاستولی معادل 73 ± 15 میلی مترجیوه، نمایه توده بدنی معادل $28 \pm 6/0$ kg/m^2 ، کلسترول تام سرم معادل 206 ± 49 mg/dl و تری گلیسیرید معادل 213 ± 119 mg/dl بوده است. میانگین متغیرهای فوق الذکر در دو گروه دارای کنترل مناسب و نامناسب از نظر آماری فاقد اختلاف معنی دار بود. میانگین HbA_{1c} در کل بیماران معادل $9/4 \pm 2/1$ و میانگین قندخون ناشتا معادل 190 ± 70 بود. همان طور که انتظار می رود سطح این دو متغیر در دو گروه دارای کنترل مناسب و نامناسب متفاوت بود.

افزایش فشارخون سیستولی ($SBP \geq 140$ $mmHg$) و دیاستولی ($DBP \geq 90$ $mmHg$) به ترتیب در ۳۱ و ۱۱ درصد، افزایش کلسترول خون ($TC \geq 200$ mg/dl) و

اندازه گیری شدند. $T4$ ، $T3$ و TSH به روش الایزا انجام شد. پس از تکمیل پرسشنامه بیماران و ورود اطلاعات در صفحه نماد ارقام، اطلاعات طرح با نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شد. نتایج متغیرهای کمی به صورت انحراف معیار \pm میانگین و نتایج متغیرهای کیفی به صورت درصد بیان شده است. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه از آزمون χ^2 و برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون مجذور خی^۱ استفاده شد. سطح معنی داری آماری در این مطالعه $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

در ۲۱۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ (۱۵۴ مرد و ۵۶ زن)، میانگین سنی 50 ± 12 سال بود. از نظر سن اختلاف معنی داری بین دو جنس دیده نشد (49 ± 12 سال در مردان و 52 ± 12 سال در زنان).

همان طور که در جدول شماره ۱ دیده می شود، در www.SID.ir

افزایش تری‌گلیسرید خون ($TG \geq 200 \text{ mg/dl}$) در ۵۱ و ۴۶ درصد، افزایش وزن^۱ به صورت نمایه توده بدنی بین ۳۰-۲۵ در ۳۹ درصد از بیماران و چاقی بارز^۲ به صورت نمایه توده بدنی بین ۳۰-۲۵ در ۳۹ درصد و چاقی به صورت نمایه توده بدنی بیشتر از 30 kg/m^2 در ۳۴ درصد از بیماران دیده شد.

غلظت سرمی هورمون‌های تیروئید در دو گروه مورد مطالعه در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است. اختلاف معنی داری در غلظت T_3 و T_4 بین دو گروه دیده نشد اما غلظت TSH در گروه دارای کنترل نامناسب ($3/7 \pm 11/3 \mu\text{u/ml}$) به نحو معنی داری بیشتر از سطح آن در گروه دارای کنترل مناسب ($1/5 \pm 1/2 \mu\text{u/ml}$) بود ($p < 0/05$). در نمودار ۲ فراوانی اختلالات اندازه و عملکرد تیروئید در کل بیماران نشان داده شده است. شایع‌ترین اختلال مشاهده شده گواتر بود که در ۳۰ درصد از کل بیماران دیده می‌شد. شیوع کم‌کاری تیروئید تحت بالینی ۱۳ درصد، کم‌کاری تیروئید بالینی ۴ درصد و پرکاری تیروئید بالینی ۰/۵ درصد بود. میانگین سطح سرمی HbA_{1c} در افراد دیابتی دچار کم‌کاری تیروئید به نحو معنی داری بیشتر از سطح آن در بیماران دیابتی یوتیروئید بود ($11 \pm 2/5$ در مقابل $9 \pm 2/4$ ، $p < 0/005$).

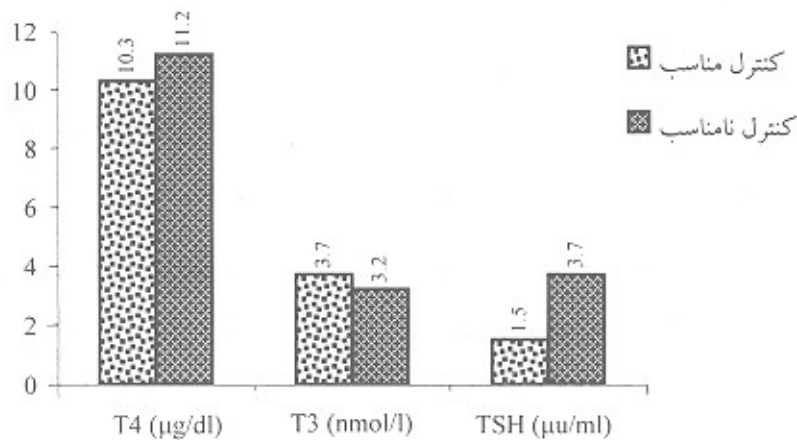
سطح سرمی هورمون محرک تیروئید با متغیرهای HbA_{1c} ($r = 0/2$ ، $p < 0/01$) و گواتر ($r = 0/15$ ، $p < 0/05$) دارای همبستگی معنی دار بود. سطح سرمی HbA_{1c} نیز با متغیرهای هورمون محرک تیروئید ($r = 0/2$ ، $p < 0/01$)، قند خون ناشتا ($r = 0/4$ ، $p < 0/001$)، گواتر ($r = 0/15$ ، $p < 0/05$) و نمایه توده بدنی ($r = 0/36$ ، $p < 0/001$)

همبستگی معنی دار داشت.

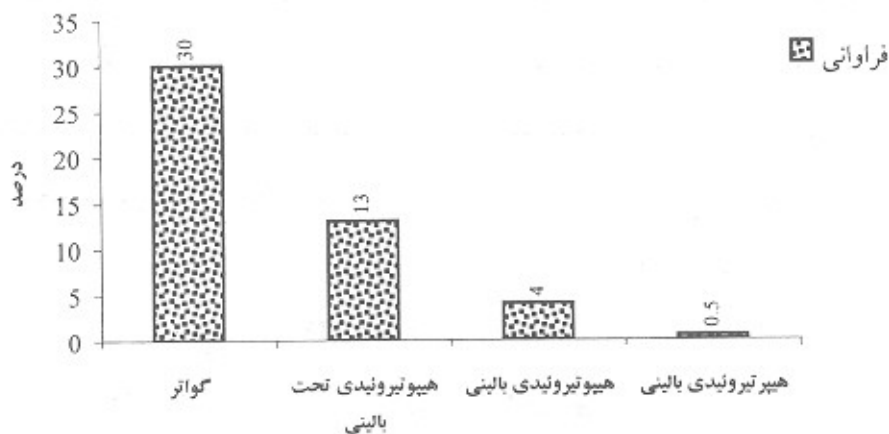
بحث

در این مطالعه که ۲۱۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ از نظر اختلالات عملکرد اندازه تیروئید بررسی شدند، اختلالات بالینی و تحت بالینی عملکرد تیروئید با فراوانی بالایی در بیماران دیابتی دیده شد و افزایش TSH با کنترل دیابت دارویی رابطه معنی داری بود. متوسط مقادیر گزارش شده از اختلال عملکرد تیروئید در بیماران دیابتی در مطالعات مختلف، متفاوت بوده است. در مطالعه‌ای که در کشور ایتالیا روی ۲۹۰ بیمار دیابتی نوع ۲ انجام شد، شایع‌ترین اختلال مشاهده شده کم‌کاری تیروئید تحت بالینی (با شیوعی معادل ۱۶ درصد) بوده پس از آن پرکاری تیروئید تحت بالینی (۷/۵ درصد) و کم‌کاری تیروئید بالینی (۷ درصد) قرار داشتند (۵). در مطالعه دیگری در کشور انگلستان شیوع تمامی موارد اختلال عملکرد تیروئید معادل ۶/۶ درصد بوده است (۱) در حالی که در کشور اسکاتلند میزان شیوع کم‌کاری تیروئید بالینی و تحت بالینی در بیماران دچار دیابت معادل ۳۳ درصد گزارش شده است (۳). در مجموع در تمام این مطالعات به بالاتر بودن میزان بروز اختلالات عملکرد تیروئید در جمعیت دیابتی نسبت به جمعیت عادی اشاره شده است و ضرورت غربالگری بیماران مورد تاکید قرار گرفته است.

در مطالعه ما گواتر در ۳۰ درصد بیماران مشاهده شد و شایع‌ترین اختلال تیروئید بود که در بیماران دیابتی دیده شد. با توجه به مستعد بودن ایران از نظر اختلالات کمبود ید و بالا بودن شیوع گواتر و همچنین با توجه به وجود



نمودار (۱): غلظت هورمون محرک تیروئید (TSH)، T3 و T4 سرم در دو گروه دیابتی با کنترل مناسب و نامناسب



نمودار (۲): فراوانی اختلالات تیروئیدی در بیماران دیابتی نوع ۲

متابولیک دیابت و سطح سرمی TSH دیده شد، به این ترتیب که بیماران دارای کنترل متابولیک نامناسب ($HbA_{1c} \geq 8$) دارای سطح سرمی TSH بالاتری نسبت به افراد دارای کنترل متابولیک مناسب ($HbA_{1c} < 8$) بودند. تغییر وضعیت هورمون‌های تیروئید به سمت کم‌کاری تیروئید در اثر نامناسب بودن کنترل متابولیک دیابت در مطالعات مختلف مشاهده شده است. در مطالعه‌ای که روی ۲۹ بیمار دچار دیابت نوع ۲ و ۱۲ فرد سالم انجام شد

نداشتن گروه شاهد در این مطالعه نمی‌توان در باره اهمیت بالینی این یافته قضاوت کرد. در مطالعات اولتراسونوگرافی تیروئید در بیماران دیابتی مشاهده شده است که در این بیماران ممکن است تغییرات ریخت‌شناختی غده تیروئید به صورت گواتر بیشتر از جمعیت عادی باشد. این مسأله به وجود زمینه خودایمنی نسبت داده شده است (۹).

T3 در بافت‌های محیطی و اختلال عملکرد محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید جزو این علل هستند (۱۱). به هر حال صرف‌نظر از علت اختلال مشاهده شده، توصیه شده است که تشخیص اختلال عملکرد تیروئید در بیماران دیابتی که وضعیت پایداری دارند، پس از بهبود وضعیت متابولیک نیز تأیید گردد، زیرا در بسیاری از موارد مشاهده شده، پس از رسیدن به وضعیت کاهش قند خون، اختلال عملکرد نیز بهبود می‌یابد (۵).

از یافته‌های این تحقیق نتیجه گرفته می‌شود که اختلالات عملکرد تیروئید شامل گواتر، کم‌کاری تیروئید تحت بالینی و کم‌کاری تیروئید بالینی در بیماران دیابتی نوع ۲ شایع‌تر هستند و کنترل نامناسب دیابت ($HbA_{1c} > 8$) با افزایش میزان اختلالات عملکرد تیروئید رابطه دارد. بررسی ادواری TSH سرم در افراد دیابتی به ویژه آنها که کنترل نامناسب دارند، توصیه می‌شود.

قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهبشتی، شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گرگان، ریاست محترم مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر، پرسنل کلینیک دیابت خانم بسای و آقای آذریان پرسنل اکوگاردیوگرافی و مرکز تحقیقات غدد درون ریز دانشگاه شهیدبهبشتی تشکر و قدردانی می‌شود.

مشاهده گردید که علی‌رغم یکسان بودن سطح سرمی T4 درد و گروه، کاهش معنی دار T3 و افزایش TSH در بیماران دیابتی دیده می‌شود و همبستگی معنی داری بین سطح سرمی HbA_{1c} و این متغیرها وجود دارد. از طرف دیگر با طبیعی شدن وضعیت کنترل قند و طبیعی شدن مقدار HbA_{1c} در بیماران دیابتی، این اختلالات برطرف می‌شوند (۶). وجود نشانگان T3 پایین در بیماران دیابتی در مطالعات متعددی که روی بیماران دیابتی انجام پذیرفت، گزارش شده است (۸ و ۶).

رابطه بین کنترل متابولیک دیابت و وضعیت هورمون‌های تیروئید در قالب همبستگی دو متغیر، در مطالعه ما و در سایر مطالعات مشاهده شده است. در مطالعه ما همبستگی معنی داری بین سطح سرمی TSH و HbA_{1c} دیده شد. در مطالعه‌ای که در کشور ژاپن روی ۲۱۳ بیمار دیابتی انجام شد همبستگی معنی داری بین سطح سرمی T3 و HbA_{1c} مشاهده شد ($r=0/36, p<0/01$). علاوه بر این همان‌طور که در مطالعه ما نمایه توده بدنی با HbA_{1c} و TSH دارای رابطه معنی دار بود در آن مطالعه نیز، سطح سرمی T3 با وزن دارای رابطه معنی دار بود (۱۰).

مسائل مختلفی به عنوان علل افزایش فراوانی اختلالات عملکرد تیروئید در بیماران دیابتی مطرح شده است. وجود پادتن مهارکننده اتصال هورمون تیروئید، مهار تبدیل T4 به

منابع

1 - Tunbridge W, Evered D, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in the community : the Wickham survey. Clin Endocrinol 1997; 7:481-493.

2 - Kallner A, Kallner G, Lundell G, Sjoberg H. Highly sensitive assays of serum thyrotropin in the diagnosis of hyperthyroidism assessment of performance and reference values. Scandj Clin Lab Invest 1987; www.SID.ir

47:157-164.

3 - Feely J, Isles T. Screening for thyroid dysfunction in diabetics. *Br Med J* 1979; 1:1678.

4 - Gray R, Borseley D, Seth J, Herd R, Brown N, Clarke B. Prevalence of sub-clinical thyroid failure in insulin dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:1034-1037.

5 - Clani M, Borati M, Stuccin. Prevalence of abnormal thyrotropin concentrations measured by a sensitive assay in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1994; 27:15-25.

6 - Kabadi U. Impaired pituitary tyrotroph function in uncontrolled type II diabetes mellitus : normalization on recovery. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:521-525.

7 - Kabadi U. Serum T3 and reverse T3 concentrations, indices of metabolic control in diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1986, 3:417-21.

8 - Dorchy H, Bourdoux P, Lemrere B. Sub-clinical

thyroid hormone abnormalities in type I diabetic children and adolescents. Relationship to metabolic control. *Acta Pediatr Scand*. 1985; 75:386-389.

9 - Bianchi G, Montanari P, Fabbri A, Gamberini A, Zolim, Marchesini G. Thyroid volume in type I diabetes patients without overt thyroid disease. *Acta Diabetol* 1995; 32:49-52.

10- Yagura T, Ishii H, Yoshimasa T, Ohnishi T, Yonemoto T, Hamada S. Multivariate analysis of serum 3,5,3 L-triiodo thyronine concentration in patients of diabetes mellitus by blood glucose level and body weight. *Horm Metab Res* 1990; 22:237-40.

11- Suzuki Y, Nanno M, Gemma R, Tanaka I, Taminoto T, Yoshini T. The mechanism of thyroid hormone abnormalities in patients with diabetes mellitus. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi (Japanese)* 1994; 70:465-470 (Abstract).