بررسی اختلال متابولیسم کربوهیدرات در پرکاری و کم‌کاری تیروئید با تست تحمل گلوکز خوراکی

دکترحسن رضوانیان[1] ؛ دکترمسعود امینی ؛ دکترعلی کچویی ؛ دکتراشرف امین‌الرعایا

چکیده مقاله

مقدمه . کم‌کاری و پرکاری تیروئید باعث اختلال متابولیسم کربوهیدرات می‌شود. در بیماران تیروتوکسیک اغلب OGTT غیرطبیعی است. در هیپوتیروئیدی در بیمار دیابتی نیز نیاز به انسولین اگر وزن کاهش می‌یابد. مطالعه حاضر برای بررسی اختلال متابولیسم کربوهیدرات در پرکاری و کم‌کاری تیروئید و تعیین وضعیت منحنی OGTT انجام شده است.

روشها . ۳۴ بیمار هیپرتیروئید و ۳۱ بیمار هیپوتیروئید و ۵۵ نفر بیمار و DM یوتیروئید به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. سپس FBS کنترل شد و OGTT انجام گردید با توجه به معیارهای استاندار افراد IGT مشخص شدند.

نتایج . در بیماران هیپوتیروئید OGTT در ۸۲/۵٪ نرمال بود. ۱۴/۵٪ و IGT و ۳٪ دیابت داشتند. در بیماران هیپوتیروئید ۸۴٪ OGTT نرمال، ۱۲٪ IGT ۳٪ دیابت داشتند.

بحث . منحنی OGTT در بیماران تیروتوکسیک متفاوت از نرمال و Peak قند خون بالاتر بوده و به جای آنکه در ۳۰ دقیقه پدید آید در ۶۰ دقیقه ظاهر می‌شود. در افراد هیپوتیروئید منحنی قند OGTT نسبتاً مشابه افراد نرمال می‌باشد و سطح در Peak خون در ۳۰ و ۶۰ دقیقه ظاهر می‌شود. ریسک نسبی برای ابتلاء به IGT بیماران هیپرتیروئید ۴ برابر و در بیماران هیپوتیروئید ۳/۵ برابر گروه کنترل است.

مقدمه

مصرف کربوهیدرات به وسیله بافتهای اکستراهپاتیک در تیروتوکسیکوز زیاد می‌شود و جذب گلوکز، مصرف آن و میزان تولید آن هم افزایش می‌یابد. همراه با افزایش مصرف گلوکز، افزایش تولید گلوکز کبدی هم از لاکتات و هم از گلیسرول وجود دارد. میزان دخالت اسیدهای آمینه آندوژن ناشی از تجزیه عضلات در گلوکونئوژنز در حالات تیروتوکسیک نامشخص است ولی میزان تبدیل آلانین به گلوکز در کبد rat تیروتوکسیک شدیداً زیاد می‌شود (۱). کبد حیواناتی که تیروتوکسیک شده‌اند و نمونه بیوپسی کبد افراد مبتلا به تیروتوکسیکوز، کاهش ذخیره گلیکوژن را نشان می‌دهد. تعداد رسپتورهای α و βادرنرژیک در کبد در تیروتوکسیکوز کاهش می‌یابد. در بیماران تیروتوکسیک معمولاً FBS در محدودهٔ نرمال است ولی اغلب OGT غیرطبیعی است و الگوهای متفاوتی گزارش شده است (۲،۳ و ۴). عدم تحمل به گلوکز در شیوع (IGT) بیش از ۵۷٪ بیمارن تیروتوکسیک مشاهده می‌شود (۵). دیابت کلینیکی بطور قابل توجهی کم و شاید کمتر از ۲ تا ۳٪است (۶). بیمارانی که از قبل دیابت دارند، تقریباً همیشه در طی ابتلاء به تیروتوکسیکوز، دیابت آنها تشدید می‌شود. معمولاً نیاز به نیز زیاد انسولین افزایش پیدا می‌کند و تمایل به ایجاد DKA می‌شود.

در هیپوتیروئیدیسم، جذب گلوکز از GI آهسته می‌شود و مصرف گلوکز به بافتهای محیطی به تأخیر می‌افتد (۷). همزمان رها شدن گلیسرول از بافت چربی آهسته می‌شود و فراهمی اسیدهای آمینه و گلیسرول برای گلوکونئوژنز کم می‌گردد. سطح انسولین پلاسما در rat هیپوتیروئید پایین گزارش شده است (۸) و به علت افزایش نیمه عمر هورمون، میزان سنتز انسولین احتمالاً کم می‌شود(۹). تعداد رسپتورهای انسولین در ادیپوسیتهای افراد هیپوتیروئید افزایش می‌یابد (۱۰) و در کبد rat هیپوتیروئید بدون تغییر است. علیرغم وجود اختلالات عمده در متابولیسم کربوهیدرات در هیپوتیروئیدیسم، تظاهرات بالینی این اختلالات، به ندرت مشکل‌آفرین است. گرچه هیپوگلیسمی گاهی به عنوان یک علامت هیپوتیروئیدیسم بیان می‌شود ولی به‌ندرت یک علامت کمبود ایزوله هورمون تیروئید است. بروز هیپوتیروئیدیسم در یک بیمار دیابتی سبب کاهش نیاز به انسولین اگزوژن نیز به علت کاهش میزان degradation انسولین (۱۰) و هم به علت کاهش اشتها می‌شود برعکس، تصحیح هیپوتیروئیدی در یک بیمار دیابتیک نیازمند انسولین، معمولاً نیاز به انسولین را افزایش می‌دهد.

در مطالعه حاضر اختلال متابولیسم کربوهیدرات در پرکاری و کم‌کاری تیروئید با انجام تست تحمل گلوکز خوراکی بررسی شده است تا علاوه بر تعین شیوع دیابت و IGT در این بیماران وضعیت منحنی OGTT مشخص گردد.

۱ـ مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده امین، خیابان ابن‌سینا، اصفهان

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار تستهای تیروئید در بیماران و گروه کنترل

گروه	No of Cases	T4(μg/dl)	T3(ng/ml)	TSH(miv/ml)
هیپرتیروئید	34	18.8±5.5	349±99	0.44±0.65
هیپوتیروئید	31	4.2±2.2	89.8±39	42.2±38.8
کنترل	55	7.7±1.7	118.7±27	1.5±0.94

روشها

۳۴ بیمار هیپرتیروئید، ۳۱ بیمار هیپوتیروئید و ۵۵ فرد یوتیروئید به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. بیماران و گروه کنترل از نظر: سن، جنس و BMI با هم جور بودند.

هیچ کدام از بیماران و گروه کنترل، دیابت یا سابقه فامیلی دیابت نداشتند. بیماران برای حداقل ۳ روز قبل از انجام تست رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی آزاد داشتند. پس از ناشتای شبانه FBS تعیین و متعاقب تجویز ۷۵ گرم پودر گلوکز (۱/۷۵gr/kg) قند خون زمانهای ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه تعیین شده است. معیار انتخاب IGT و DM همان معیار استاندارد (۱۱) است. کسانی که FBS نرمال دارند ولی با GT قند خون ۲ ساعته بین ۱۴۰ـ۲۰۰mg/dl و یک قند خون نیم ساعته ۲۰۰< داشتند را IGT و کسانی که قند ۲ ساعته ۲۰۰mg/dl< و یک قند نیم ساعته ۲۰۰< داشتند DM در نظر گرفته شدند. قند خون با Autoanalyzer و تستهای تیروئید با روش RIA تعیین شدند.

نتایج

سطح هورمن تیروئید در هر گروه به تفکیک در جدول ۱ نشان داده شده و وضعیت تحمل گلوکز در بیماران و گروه کنترل در جدول ۲ نشان داده شده است.

همان‌گونه که از جدول ۲ مشخص است، در بیماران هیپرتیروئید OGT در ۲۸ بیمار (۸۲/۵٪) نرمال و در ۵ بیمار (۱۴/۵٪) IGT نشان داد. در یک بیمار (۳٪) نیز دیابت مشخص شد.

در بیماران هیپوتیروئید در ۲۶ بیمار (۸۴٪) OGT نرمال. در ۴ بیمار (۱۳٪) IGT و در یک بیمار (۳٪) دیابت مشخص شد.

نتایج تست تحمل گلوکز در زمانهای صفر، ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ دقیقه پس از مصرف ۱/۷۵gr/kg پودر گلوکز در بیماران هیپر و هیپوتیروئید و گروه کنترل به شرح زیر است:

در گروه هیپرتیروئید میانگین قند خون ناشتا mean±SD، ۹۵/۶±۹/۵mg/dl که تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل مشاهده نمی‌شود (P=NS). در گروه هیپوتیروئید در یک بیمار FBS=۵۰ ولی بدون علایم هیپوگلیسمی بود و میانگین قند خون ناشتا mean±SD، ۹۱/۶±۲۱/۱mg/dl بود که با گروه کنترل تفاوت معنی‌دار ندارد (P=NS)

در گروه هیپرتیروئید میانگین قند ۳۰ دقیقه mean±SD، ۱۶۲/۸±۲۹/۴mg/dl است که در مقایسه با گروه کنترل mean±SD، ۱۳۹±۲۵/۱ mg/dl تفاوت معنی‌دار است (P<0.05). در گروه هیپوتیروئید میانگین قند ۳۰ دقیقه mean±SD، ۱۴۱/۱±۴۹/۸mg/dl است که در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌دار نیست (P=NS). میانگین قند خون ۳۰ دقیقه در بیماران هیپرتیروئید در مقایسه با بیماران هیپوتیروئید تفاوت معنی‌دار موجود است (P<0.05).

در گروه هیپرتیروئید میانگین قند ۶۰ دقیقه mean±SD، ۱۷۵/۶±۶۸/۸mg/dl که در مقایسه با گروه کنترل mean±SD، ۱۳۵/۵±۴۱/۵mg/dl تفاوت معنی‌دار موجود است (P<0.05). در این بیماران قند خون ۶۰ دقیقه در مقایسه با قند خون ۳۰ دقیقه بالاتر و Peak قند خون متفاوت از افراد نرمال و بجای آن که مشابه افراد نرمال در ۳۰ دقیقه پدید آید، در ۶۰ دقیقه ظاهر شده است. در گروه هیپوتیروئید میانگین قند ۶۰ دقیقه mean±SD ۱۴۱/۴±۴۱/۵mg/dl که در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌دار ندارد (P=NS). در این بیماران قند خون ۶۰ دقیقه در

جدول ۲. وضعیت تحمل گلوکز در بیماران هیپر و هیپوتیروئید و گروه کنترل

گروه	NL	I.G.T		D.M	
	(درصد)	n(درصد)	r.r	n(درصد)	r.r
هیپرتیروئید	28 (82.5%)	5 (14.5%)	4.04	1 (3%)	1
هیپوتیروئید	26 (84%)	4 (13%)	3.55	1 (3%)	1
کنترل	51 (92.8%)	2 (3.6%)	-	2 (3.6%)	-

r.r = relative risk

مقایسه با قند خون ۳۰ دقیقه تفاوت ندارد و Peak قند خون به جای آن که مشابه افراد کنترل در ۳۰ دقیقه پدید آید، در ۳۰ و ۶۰ دقیقه ظاهر شده است.

در گروه هیپرتیروئید میانگین قند ۱۲۰ دقیقه mean±SD ۱۱۸±۴۳/۴mg/dl که در مقایسه با گروه کنترل mean±SD ۱۰۱/۸±۳۴/۹mg/dl تفاوت معنی‌دار موجود نیست (P=NS). در گروه هیپوتیروئید میانگین قند ۱۲۰ دقیقه mean±SD ۱۱۸/۲±۴۶/۱ mg/dl که در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌دار ندارد (P=NS). بین دو گروه هیپر و هیپوتیروئید هم تفاوت معنی‌دار موجود نیست (P=NS).

بحث

متابولیسم غیرطبیعی گلوکز در تیروتوکسیکوز قطعی شده است (۱۲ و ۱۳). مطالعه حاضر مطابق با گزارش‌های قبلی است که افزایش سطح گلوکز پس از گلوکز خوراکی و meal را در هیپرتیروئیدیسم گزارش نموده‌اند (۱۴،۱۵ و ۱۶). در این مطالعه ریسک نسبی بیماران هیپرتیروئید برای ابتلا به IGT، ۴ برابر و در بیماران هیپوتیروئید ۳/۵ برابر گروه کنترل است. منحنی OGT در تیروتوکسیکوز متفاوت از افراد نرمال و Peak قند خون بالاتر و بجای آن که در ۳۰ دقیقه پدید آید در ۶۰ دقیقه ظاهر می‌شود. این یافته از آن جهت جالب است که علیرغم تسریع در انتقال زوده‌ای گلوکز به وسیله هورمون تیروئید، مقدار Peak قند خون تأخیر دارد. Hales and Hyams (۲) نشان داده‌اند که اختلال در OGT در تیروتوکسیکوز ناشی از انسولین رزیستانس حاصل از افزایش سطح پلاسمایی (FFA) اسیدهای چرب آزاد است که سبب بروز کتونمی در حالت ناشتا در بیماران هیپرتیروئید می‌شود (۱۷). Braverman و همکاران، طبیعی شدن OGT در تیروتوکسیکوز را با تجویز گوانتیدین بعنوان یک داروی آدرنرژیک بلوکر نشان دادند و پیشنهاد کردند که اختلال GT در تیروتوکسیکوز ناشی از مهار release انسولین به وسیله افزایش تونیسیته سمپاتیک است (۴). بتدریج با میسّر شدن اندازه‌گیری هورمون‌های گلوکورگولاتوری، شامل: انسولین، گلوکاگون و کاتکولامینها تحقیقات وسیعتری در بیماران تیروتوکسیکوز به انجام رسید و به بسیاری از ابهامات در مورد فونکسیون β سل در تیروتوکسیکوز پاسخ داده شد. اخیراً نشان داده‌اند که (۱۸) سطح گلوکز در بیماران تیروتوکسیک هم در حالت fasting و هم پس از غذا در مقایسه با افراد یوتیروئید ۳ برابر بالاتر است و در ۲۴۰ دقیقه در مقایسه با ۱۲۰ دقیقه در گروه یوتیروئید به سطح basal می‌رسد. میزان Insulin Secretion rate نیز در حالت بازال و حالت پس از غذا، علیرغم افزایش سطح گلوکز در بیماران هیپرتیروئید، مشابه افراد یوتیروئید است و بین میزان C-Peptide نیز تفاوتی بین دو گروه هیپرتیروئید و یوتیروئید وجود ندارد. در واقع Insulin secretory capacity که میزان افزایش ترشح انسولین را به ازای هر واحد افزایش در سطح قند خون نشان می‌دهد، در بیماران تیروتوکسیک ۵۰٪ در مقایسه با افراد یوتیروئید کاهش نشان می‌دهد. از سویی دیگر سطح Proinsulin در حالت ناشتا ۸ برابر و پس از غذا ۵ برابر در بیماران هیپرتیروئید بالاتر از بیماران یوتیروئید است. Proinsulin یک مارکر sensitive از اختلال عملکرد β سل است (۱۹). پس در واقع در بیماران هیپرتیروئید یک اختلال دوگانه β سل وجود دارد.

۱ـ عدم توانایی برای افزایش ترشح مناسب انسولین در پاسخ به هیپرگلیسمی

۲ـ افزایش در سطح پروانسولین که حاصل یک defect کیفی در β سل و Premature release گرانولهای پروسس نیافته انسولین از β سل به داخل سیرکولاسیون می‌باشد. علاوه بر اختلال در فونکسیون β سل، عوامل دیگری، مانند: زمان تخلیه سریعتر معدی، اختلال در برداشت محیطی گلوکز، افزایش جذب گلوکز پس از صرف غذا که در بیماران هیپرتیروئید مشاهده می‌شود ممکن است منجر به سطح گلوکز پس از غذای بالاتر در این بیماران شود (۲۰).

منابع

1. Singh S, Snyder AK. Effect of thyrotoxicosis on gluconeogenesis from alanine in the perfused rat liver. Endocrinology 1978; 102: 182.
2. Hales CN, Hyams DE. Plasma concentration of glucose nonestrified fatty acid, and insulin during OGTT in thyrotoxicosis, Lancet 1964; 2: 69.
3. Marks BH. Keim I, Hills AG. Endocrine Influences on fat and carbohydrate metabolism in man. Effect of hyperthyroidism on fasting serum nonestrified fatty acid concentration and on its response to glucose ingestion. Metabolism 1960; 9: 1133.
4. Woeber KA, Arly R, Braverman LE. Reversal by guanethidine of Abnormal oral glucose tolerance in thyrotoxicosis. Lancet 1966; 1: 895.
5. Kreines K, Jett, M, Knoweles HC. Observation in hyperthyroidism of abnormal glucose tolerance and other traits related to

diabetes mellitus: Diabetes 1965; 14: 740.

6. Kozak GP. Diabetes and other endocrine disorders in Marble. A, White p, Bradly RF, Krall LP eds. Joslins Diabetes mellitus. 11th edition philadelphia:Lea and fbriger, 1971; 666.
7. Jolin T, Montes A. the different effect of thyroidectomy, kclo4 and propylthiouracil on insulin secretion and glucose uptake in the rat. Endocrinoligy 1974; 94: 1502.
8. Jolin T. Morreale de Escobar G, Escober del rey F. differential effect in the rat of thyroidectomy, propylthiouracil and other goiterogens on plasma insulin and thyroid weight. Endocrinoligy 1970; 87: 99.
9. Elgee NJ, williams RH. Effect of thyroid function on Insulin - I ^{131} degradation. Am J. physiol 1955; 180: 13.
10. Arner P, Bolinder J, wennlund A, Ostman J. Influence of thyroid hormon level on Insulin action on human adipose tissue. Diabetes 1984; 33: 369.
11. American Diabetes Association. office guide to diagnosis and classifiction of diabetes millitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes care, 18,
(supplement 1) January 1995.
12. Dimitrides, G, Baker B, Marsh H, Mandarino L, Rizza R, Bergman R, Haymod M and Gerich J. Effect of thyroid hormon excess on action, Secretion and metablism of insulin in humans. Am J physiol 1985; 48: E593-E601.
13. Pestel R, Alfird F, Ramos R, Sawyer S, Best J and ward J. Insulin secretion, Insulin sensitivity and glucose - mediated glucose disposal in thyrotoxicosis: A mininal model. Analysis clinical Endocrinology 1990; 33: 481-93.
14. Holdsworth CD. Besser GM. Influence of gastric emptying rate and of insulin response on oral glucose tolerance on thyroid disease. Lancet 1968 ii; 700-702.
15. Beer SF, parr JH, Temple RC, Hales CN. The effect of thyroid disease on proinsulin and C-peptide levels Clincal Endocrinology 1989; 30: 379-83.
16. Omeara NM, Blackman JD, sturis J and polinsky KS, Alterations in the kinetics of c-peptide and Insulin secretion in hyperthyroidism. J clin Endocrinol metab 1993; 76:79-84.
17. Bartels PD, Kristenen LO. Heding LG and sestoft L. Development of ketonemia in fasting patients with hyperthyroidism. Acta med scandin 1979; (suppl. 624): 43-47.
18. Bech K, Damsbo P, Eldrup E, Beck Neilsen M, Roer ME, Hartling SG, Volud, Aa, Madsbad, S. Cell Function and glucose and lipid oxidation in graves disease: clinical Endocrinology 1996; 44: 59-66.
19. Roder ME, Knip M, Hartiong SG. Karjalainen J. Akerblom HK and Binder C. Dispoproportionately proinsulin levels precede the onset of IDDM in siblings with low first - phase Insulin responces, J clin Endocrinol metab 1994; 79: 1570-1676.
20. Foss Mc, Paccola GMGF, saad MJ, Pimenta WP, Piccinati CE and Iazigi N. pripheral glucose metabolism in human hyperthyroidism. J Clin endocrinol metab 1990; 70: 1167-72.