

عملکرد تیروئید و ارتباط آن با مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابت بارداری در مقایسه با زنان باردار سالم

دکتر فرانک شریفی^۱، دکتر مهران نظام دیا^۲، دکتر کوروش کمالی^۳

نویسنده‌ی مسوول: زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، بیمارستان حضرت ولیعصر، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک mehrandiba@yahoo.com

دریافت: ۹۲/۹/۱۰ پذیرش: ۹۳/۴/۹

چکیده

زمینه و هدف: دیابت بارداری و کم کاری تیروئید از شایع‌ترین اختلالات اندوکراین در بارداری هستند و هردو از شرایط مقاومت به انسولین محسوب می‌شوند. هورمون‌های تیروئیدی مادر نقشی مهم در امبریون‌ز و بلوغ جنین و IQ کودک وی دارد. براساس تجربیات بالینی ما به نظر می‌رسد کم کاری تحت بالینی تیروئید در مبتلایان به دیابت بارداری شایع‌تر است. از آنجاکه تست‌های عملکرد تیروئید جزء تست‌های روتین دوران بارداری محسوب نمی‌شود، لذا ما در این مطالعه ضمن بررسی عملکرد تیروئید، ارتباط آن با مقاومت به انسولین را در خانم‌های باردار مورد بررسی قرار دادیم.

روش بررسی: مطالعه‌ی حاضر مطالعه‌ای توصیفی تحلیلی بود که در آن ۱۴۲ زن باردار در دو گروه مبتلا به دیابت بارداری و زنان سالم شرکت داشتند. بر روی کلیه‌ی شرکت کنندگان پس از اخذ اطلاعات دموگرافیک و محاسبه‌ی BMI، تست تحمل گلوکز انجام شد. همچنین بر روی نمونه خون ناشتا تست‌های عملکرد تیروئید، سطح سرمی آنتی بادی ضد TPO و انسولین ناشتا اندازه‌گیری شد. نتایج به‌دست آمده با استفاده از آمارهای توصیفی و تست‌های آماری T-Test و کای دو و مدل رگرسیون چندمتغیره آنالیز شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۶۸ زن باردار با دیابت بارداری (GDM) و ۷۴ زن باردار سالم شرکت داشتند. سن و BMI زنان دچار GDM بیشتر از گروه کنترل بود ($P < 0/0001$) سطح TSH سرمی پس از حذف عوامل مداخله‌گر در هیچیک از دو گروه همبستگی معنی‌داری با سطح انسولین و اندکس HOMA-IR نداشت. در میان گروه بیماران ۱۴/۷ درصد و در میان گروه سالم ۶/۸ درصد سطح Anti-TPO بیش از حد طبیعی داشتند ($P = 0/171$). سطح آنتی‌بادی ضد TPO هم با اندکس HOMA-IR ($P = 0/01$) و هم با سطح انسولین ($P = 0/003$) ارتباط آماری معنی‌داری داشت.

نتیجه‌گیری: در مجموع نتایج این مطالعه همراهی اختلال عملکرد تیروئید را با دیابت بارداری نشان نداد، اگرچه آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در دیابت بارداری بیشتر دیده شد. انجام مطالعات آینده با حجم نمونه بالاتر می‌تواند به نتیجه‌گیری دقیق‌تر در این زمینه کمک کند.

واژگان کلیدی: دیابت بارداری، TSH، Anti TPO، مقاومت به انسولین، کم کاری تیروئید ساب کلینیکال

۱- فوق تخصص غدد و متابولیسم، استاد دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک

۲- دستیار تخصصی بیماری‌های داخلی، بیمارستان حضرت ولیعصر زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۳- متخصص اپیدمیولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

مقدمه

دیابت بارداری و کم کاری بالینی و تحت بالینی تیروئید از شایع ترین اختلالات اندوکراین در جمعیت زنان به شمار می روند. دیابت بارداری با عوارض قابل توجهی برای مادر و کودک وی در دوران حوالی زایمان و در آینده همراه است. همچنین هورمون های تیروئیدی مادر نقشی مهم در امبریون و بلوغ جنین و IQ کودک وی در آینده دارد و اختلال عملکرد تیروئید مادر در دوران بارداری، با عوارض کلینیکی متعددی قبل، حین و پس از زایمان ارتباط دارد (۵-۱).

کم کاری تحت بالینی تیروئید در ۶ تا ۸ درصد خانم ها و ۳ درصد آقایان یافت می شود و ریسک سالیانه تبدیل آن به کم کاری بالینی تیروئید زمانی که TPO-Ab مثبت باشد، حدود ۴ درصد گزارش شده است (۷و۶). حدود ۱۰ درصد خانم های باردار در سن بارداری ۱۶ هفته تیروئید پراکسیداز آنتی بادی مثبت (TPO-Ab) دارند که ممکن است با کم کاری تیروئید ارتباط داشته باشد (۸). شیوع دیابت بارداری (GDM) بسته به شرایط نژادی، ژئوگرافیک و فاکتورهای خطر محیطی از ۰/۱۵ تا ۱۲/۸ درصد گزارش گردیده است (۹). شیوع آنتی بادی های ضد تیروئید (ThyAb) در خانم های بدون علامت در طی بارداری ۶ تا ۱۹/۶ درصد گزارش گردیده است (۱۰). آنتی بادی های تیروئیدی (ThyAb) و کم کاری تحت بالینی تیروئید در خانم های باردار دچار دیابت وابسته به انسولین (IDDM) با فرکانس بیشتری نسبت به خانم های باردار سالم دیده می شود (۱۱ و ۱۲) اتو آنتی بادی های غیراختصاصی گوناگونی در ارتباط با دیابت بارداری (GDM) پیدا شده است، ولیکن مطالعات محدودی حضور آنتی بادی های ضد تیروئید (ThyAb) و وضعیت عملکرد تیروئید در مبتلایان به دیابت بارداری را بررسی کرده اند (۱۳). کم کاری بالینی و تحت بالینی تیروئید نیز همچون دیابت بارداری از شرایط مقاومت

به انسولین محسوب می شوند که خود می تواند مطرح کننده ی ارتباط بین این دو بیماری باشد (۱۹-۱۴). با توجه به موارد ذکر شده و همچنین بر اساس تجربیات بالینی ما، به نظر می رسد که هیپوتیروئیدی تحت بالینی در جمعیت خانم های باردار دچار دیابت بارداری با شیوع بالاتری نسبت به خانم های باردار سالم رخ می دهد (۲۰). از آنجا که تست های عملکرد تیروئید از تست های روتین دوران بارداری محسوب نمی شود، لذا بر آن شدیم مطالعه ای طراحی کنیم تا در آن ضمن بررسی عملکرد تیروئید، ارتباط آن با مقاومت به انسولین و سطح قند خون را در خانم های باردار مورد بررسی قرار دهیم و لزوم بررسی عملکرد تیروئید در خانم های مبتلا به دیابت بارداری و متقابلاً لزوم غربالگری زودرس دیابت بارداری در خانم های باردار دچار کم کاری بالینی و تحت بالینی تیروئید را دریابیم.

روش بررسی

مطالعه ای حاضر مطالعه ای توصیفی تحلیلی بود. افراد ورودی به مطالعه، خانم های بارداری بودند که جهت انجام تست غربالگری دیابت بارداری به مراکز بهداشتی- درمانی شهر زنجان مراجعه کرده بودند. اطلاعات دموگرافیک شامل سن، وزن (وزن شروع بارداری پرسیده یا از پرونده استخراج گردید) و قد بیماران درج شده و اندکس توده ی بدنی BMI براساس فرمول وزن (کیلوگرم) تقسیم بر مجذور قد (متر) محاسبه شد. سابقه ی پزشکی شامل سابقه ی بیماری های مزمن، تعداد و کیفیت بارداری های قبلی، سابقه ی هرگونه بیماری تیروئیدی قبلی و همچنین سابقه ی خانوادگی دیابت، دیابت بارداری و بیماری های تیروئیدی از ایشان استخراج گردید. از کلیه خانم ها همزمان با نمونه گیری جهت تست OGTT، نمونه ی خون مربوط به قند خون ناشتا جداسازی شده و پس از بررسی از نظر FBS بلافاصله فریز گردید و جهت اندازه گیری تست های عملکرد تیروئید (FT3, FT4, TSH) و سطح سرمی TPO-Ab و سطح

کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زنجان رسید. کلیه‌ی افراد ورودی به مطالعه با رضایت شخصی و اطلاع از اهداف مطالعه وارد مطالعه شدند.

یافته‌ها

از ۱۵۰ زن دعوت شده برای شرکت در مطالعه مجموعاً ۱۴۲ نفر در مطالعه شرکت کردند که شامل ۶۸ نفر در گروه بیماران با دیابت بارداری و ۷۴ نفر در گروه سالم بودند. میانگین سنی در گروه بیماران $32/4 \pm 5/6$ سال و در گروه کنترل $26/7 \pm 6/3$ سال بود. سایر مقادیر مربوط به بررسی‌های بالینی و آزمایشگاهی انجام شده در دو گروه مورد مطالعه در جدول ۱ آورده شده است.

۳۹/۷ درصد افراد گروه بیماران و ۱۰/۸ درصد گروه کنترل سابقه‌ی خانوادگی مثبت دیابت داشتند که از این لحاظ تفاوت معنی‌داری میان دو گروه وجود داشت ($P < 0/0001$). همچنین از نظر سابقه‌ی خانوادگی کم‌کاری تیروئید ۱/۵ درصد گروه بیماران و ۴/۱ درصد گروه کنترل مثبت بودند. اما تفاوت معنی‌داری از نظر وجود سابقه‌ی خانوادگی کم‌کاری تیروئید در میان دو گروه یافت نشد. در میان خود افراد مورد مطالعه نیز ۱/۵ درصد از گروه بیماران سابقه‌ی ابتلای به کم‌کاری تیروئید را داشتند در حالی که هیچ یک از افراد گروه کنترل چنین سابقه‌ای را ذکر نمی‌کردند ($P = 0/479$). سطح TSH سرمی پس از حذف عوامل مداخله‌گر دیگر در هیچ یک از دو گروه همبستگی معنی‌داری با سطح انسولین و اندکس HOMA-IR نداشت (جدول ۲). به لحاظ مقادیر HOMA-IR، ۷۰/۶ درصد گروه بیماران و ۴۸/۶ درصد گروه کنترل بالاتر از ۲/۱ بود که از این نظر تفاوت آماری معنی‌داری میان دو گروه وجود داشت ($P = 0/01$). در میان گروه بیماران ۱۴/۷ درصد و در میان گروه کنترل ۶/۸ درصد سطح Anti-TPO بیش از حد طبیعی داشتند.

سرمی انسولین مورد استفاده قرار گرفت. کلیه‌ی آزمایشات مورد نظر (Anti-TPO، FT4، FT3، TSH) و سطح سرمی انسولین) به روش RIA اندازه‌گیری گردید. TSH با حساسیت $0/11 \mu\text{IU/ml}$ اندازه‌گیری شد و مقادیر $0/27$ تا $3/75 \mu\text{IU/ml}$ برای تریمستر دوم بارداری طبیعی در نظر گرفته شد. FT4 نیز با حساسیت $0/7 \text{ pmol/l}$ اندازه‌گیری شد و مقادیر $19/2 - 10/4 \text{ pmol/l}$ برای تریمستر دوم بارداری طبیعی در نظر گرفته شد. همچنین Anti-TPO با حساسیت 6 IU/ml اندازه‌گیری و مقادیر زیر 40 IU/ml نرمال، $40 - 60 \text{ IU/ml}$ مبهم و مقادیر بالاتر از 60 IU/ml برای تریمستر دوم بارداری غیرطبیعی در نظر گرفته شد. سطح سرمی انسولین با حساسیت $0/6 \text{ IU/ml}$ اندازه‌گیری و مقادیر $2 - 25 \mu\text{IU/ml}$ در حالت ناشتا برای تریمستر دوم بارداری طبیعی در نظر گرفته شد. هیچ‌یک از زنان مورد مطالعه تحت درمان دارویی نبوده، همگی در بدو تشخیص وارد مطالعه شدند. کلیه زنان مورد مطالعه از Supplement آهن به شکل روتین مراقبت‌های بارداری در ایران استفاده می‌کردند. بر اساس نتایج به‌دست آمده از OGTT بیماران به دو گروه مبتلا به دیابت بارداری (گروه مطالعه) و گروه فاقد دیابت بارداری (گروه کنترل) تقسیم شدند ما در این طرح مقاومت به انسولین را بر اساس فرمول زیر مربوط به محاسبه HOMA-IR محاسبه کردیم:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{Fasting Glucose mg/dL} * \text{Fasting Insulin } \mu\text{IU/ml}) / 405$$

در این مطالعه مقادیر HOMA-IR بالاتر از ۲/۱ را غیرطبیعی در نظر گرفتیم (۲۱). تست‌های آماری T-test برای مقایسه متغیرهای کمی و کای دو برای مقایسه‌ی متغیرهای کیفی بین دو گروه استفاده شد. رگرسیون خطی و چند متغیره برای بررسی ارتباط متغیرها باهم مورد استفاده قرار گرفت. این مطالعه به تایید

جدول ۱: مقایسه‌ی میانگین $\pm$ انحراف معیار (میانده) متغیرهای پایه‌ی اندازه‌گیری شده میان دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه	بیماران (۶۸)	کنترل (۷۴)	P-value
سن (سال)		۳۲/۳±۵/۶ (۳۳/۰)	۲۶/۷±۶/۳ (۲۶/۵)	<۰/۰۰۰۱
BMI (kg/m ²)		۲۷/۵±۳/۵ (۲۷/۳)	۲۳/۰±۳/۱ (۲۲/۹)	<۰/۰۰۰۱
سن حاملگی (هفته)		۲۳/۵±۸/۵ (۲۴/۰)	۲۴/۹±۶/۶ (۲۳/۰)	۰/۸۳۵
TSH (μ IU/ml)		۱/۹±۱/۱ (۱/۷)	۳/۰±۱/۹ (۲/۷)	<۰/۰۰۰۱
T4 (pmol/l)		۱۱/۷±۲/۸ (۱۱/۴)	۱۲/۴±۳/۲ (۱۱/۵)	۰/۳۵۳
Anti- TPO (μ IU/ml)		۴۶/۲±۱/۳ (۸/۵)	۲۶/۶±۴۰/۱ (۱۴/۷)	<۰/۰۰۰۱
FBS (mg/dL)		۹۸/۲±۲۱/۶ (۹۶/۰)	۷۹/۶±۶/۷ (۷۹/۰)	<۰/۰۰۰۱
انسولین (μ IU/ml)		۲۲/۵۰±۲۳/۱ (۱۳/۵)	۱۵/۶±۱۹/۹ (۱۰/۴)	۰/۰۱۱
HOMA-IR		۵/۵۱±۵/۴ (۳/۲)	۳/۰±۳/۸ (۲/۰)	<۰/۰۰۰۱

نسبت شانس (Odds Ratio) برای داشتن آنتی‌بادی ضد TPO در افراد با دیابت بارداری نسبت به افراد نرمال ۲/۴۳ (CI95% = ۰/۷۸ - ۷/۶۹) بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۳). همچنین سطح آنتی‌بادی ضد TPO هم با اندکس HOMA-IR ($P=۰/۰۱$) و هم با سطح انسولین ($P=۰/۰۰۳$) ارتباط آماری معنی‌داری داشت (جدول ۴).

جدول ۲: همبستگی میان TSH سرم با سطح انسولین و اندکس HOMA-IR بعد از حذف عوامل مداخله‌ای (۱۴۲)

متغیر	گروه	Standardized Coefficients	P-value
انسولین	بیماران	-۰/۰۶۶	۰/۵۵۴
	کنترل	۰/۰۹۵	۰/۴۵۶
	مجموع	-۰/۰۸۹	۰/۲۹۲
HOMA-IR	بیماران	۱/۰۳۵	۰/۳۵۷
	کنترل	۱/۳۸۹	۰/۶۰۳
	مجموع	-۰/۱۳۱	۰/۱۲۲

جدول ۳: مقایسه‌ی مقادیر $HOMA-IR$ و $Anti-TPO$ در میان دو گروه زنان باردار با و بدون دیابت بارداری

P-value	حدود اطمینان ۹۵%		Odds Ratio	HOMA-IR				گروه
	کمترین	بیشترین		بدون مقاومت به انسولین		با مقاومت به انسولین		
				تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۰/۰۱	۰/۷۸۹	۰/۱۹۷	۰/۳۵۹	۲۰	۲۹/۴	۴۸	۷۰/۶	بیماران (۶۸)
				۳۸	۵۱/۴	۳۶	۴۸/۶	کنترل (۷۴)

P-value	حدود اطمینان ۹۵%		Odds Ratio	سطح سرمی Anti-TPO				گروه
	کمترین	بیشترین		طبیعی		بیش از حد طبیعی		
				تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۰/۱۷۱	۷/۶۹	۰/۷۸	۲/۴۳	۵۸	۸۵/۳	۱۰	۱۴/۷	بیماران (۶۸)
				۶۹	۹۳/۲	۵	۶/۸	کنترل (۷۴)

جدول ۴: ارتباط میان سطح TSH و آنتی بادی $Anti-TPO$ با سطح انسولین و $HOMA-IR$ در میان ۱۴۲ نفر زن باردار

متغیر	HOMA-IR	انسولین
TSH	r	-۰/۰۸۹
	p-value	۰/۲۹۲
Anti - TPO	r	-۰/۲۴۶
	p-value	۰/۰۰۳

از مجموع ۸۴ نفر (۵۹ درصد) افرادی که اندکس $HOMA-IR$ بالا داشتند، ۱۱/۹ درصد TSH بالا نیز داشتند ($P=۰/۱۵۵$ ، $Odds\ Ratio=۰/۵۱۸$ ، $CI95\%=۰/۲۰۷$) و همین‌طور از میان این افراد ۸/۳ درصد و از میان افرادی که اندکس $HOMA-IR$ نرمال داشتند ۱۴ درصد دارای $Anti-TPO$ مثبت بودند ($P=۰/۲۸۱$ ، $Odds\ Ratio=۰/۵۵۷$ ، $CI95\%=۰/۱۹۰ - ۱/۶۳۳$)، نسبت شانس افراد با دیابت بارداری برای ابتلا به کم کاری تحت بالینی تیروئید ۰/۲۷

($CI95\%=۰/۰۶ - ۰/۹۶$) بود. همچنین ۱۰/۸ درصد افراد گروه کنترل مبتلا به کم کاری بالینی تیروئید با TSH بالا بودند، در حالی که این بیماری در میان گروه بیماران دیده نشد. در اینجا نیز تفاوت مشاهده شده در میان دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=۰/۰۰۷$)، همچنین نسبت شانس افراد با دیابت بارداری برای ابتلا به کم کاری بالینی تیروئید ۰/۱۱ ($CI95\%=۰/۰۱ - ۰/۸۸$) بود. نتایج رگرسیون لجستیک بین افراد سالم و مبتلا به کم کاری تیروئید (بالینی+تحت بالینی) با سایر متغیرها در جدول ۶ نشان داده شده است. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود دو گروه زنان باردار با و بدون اختلال عملکرد تیروئید تفاوتی از نظر

قند ناشتا، انسولین سرم، HOMA-IR، آنتی TPO آنتی بادی
نداشتند.

جدول ۵: ارتباط میان HOMA-IR با TSH و Anti-TPO در میان کل افراد مورد مطالعه

P-value	حدود اطمینان ۹۵٪		Odds Ratio	TSH				متغیر	
	کمترین	بیشترین		نرمال		بالا			
				تعداد	درصد	تعداد	درصد		
۰/۱۵۵	۱/۲۹۵	۰/۲۰۷	۰/۵۱۸	۴۶	۷۹/۳	۱۲	۲۰/۷	نرمال	HOMA-IR
				۷۴	۸۸/۱	۱۰	۱۱/۹	بالا	
P-value	حدود اطمینان ۹۵٪		Odds Ratio	Anti-TPO				متغیر	
	کمترین	بیشترین		منفی		مثبت			
				تعداد	درصد	تعداد	درصد		
۰/۲۸۱	۱/۶۳۳	۰/۱۹۰	۰/۵۵۷	۵۰	۸۶	۸	۱۴	نرمال	HOMA-IR
				۷۷	۹۱/۷	۷	۸/۳	بالا	

جدول ۶: رگرسیون لجستیک برای ارتباط هیپوتیروئیدی (کلینیکال + ساب کلینیکال) با سایر متغیرها در زنان باردار

P-value	حدود اطمینان ۹۵٪		Odds Ratio	متغیر	گروه
	بیشترین	کمترین			
۰/۲۶۵	۱/۱۵۸	۰/۵۸۶	۰/۸۲۴	BMI	عدم اختلال تیروئیدی
۰/۹۴۸	۱/۲۰۶	۰/۸۳۹	۱/۰۰۶	سن حاملگی	
۰/۱۵۹	۱/۰۱۰	۰/۹۹۸	۱/۰۰۴	Anti TPO	
۰/۸۳۲	۱/۱۶۱	۰/۸۳۰	۰/۹۸۲	FBS	
۰/۸۲۶	۳/۴۷۸	۰/۳۷۰	۱/۱۳۴	انسولین	
۰/۷۹۰	۷۰/۶۳۳	۰/۰۰۴	۰/۵۱۲	HOMA-IR	
۰/۲۵۴	۱/۰۸۵	۰/۷۳۴	۰/۸۳۹	BMI	اختلال تیروئیدی (کلینیکال + ساب کلینیکال)
۰/۲۴۳	۱/۱۵۵	۰/۹۶۴	۱/۰۵۵	سن حاملگی	
۰/۲۳۹	۱/۰۲۰	۰/۹۹۵	۱/۰۰۸	Anti TPO	
۰/۳۴۷	۱/۰۷۹	۰/۸۰۶	۰/۹۳۲	FBS	
۰/۸۰۵	۱/۷۶۳	۰/۴۸۲	۰/۹۲۲	انسولین	
۰/۷۳۲	۵۰/۹۶۱	۰/۰۶۳	۱/۷۹۵	HOMA-IR	

بحث

در مطالعه‌ی حاضر نتایج به دست آمده نشان داد که در میان ۱۴۲ زن باردار مورد بررسی ارتباط معنی داری بین TSH سرم با قند خون، انسولین سرم و HOMA-IR وجود نداشت. با این وجود سطح آنتی‌بادی ضد TPO در زنان با دیابت بارداری بیشتر از افراد سالم بود. در مطالعه‌ی اولیویرا و همکاران مبتلایان به دیابت بارداری میانگین سطح TSH بالاتری نسبت به خانم‌های باردار سالم داشتند ($1/3 \pm 0/6$) در مقابل ($1 \pm 0/5$) (۸). در مطالعه‌ی ما افراد بدون دیابت بارداری سطح TSH بالاتری نسبت به افراد با دیابت بارداری داشتند. در این مطالعه ما TSH را با حساسیت $0/11 \mu\text{IU/ml}$ اندازه‌گیری کردیم. معمولاً محدوده‌ی بالای طبیعی که برای سطح TSH طبیعی در حاملگی پیشنهاد می‌شود بین ۳ تا ۵ $\mu\text{IU/ml}$ است. برخی اعتقاد دارند این مقدار باید کاهش یابد. اما این اعتقاد با انتقادهای سختی روبه‌رو شده است. قوی‌ترین بحث در حمایت از پایین آوردن حد بالایی طبیعی سطح TSH سرم در آن است که احتمال بالا بودن آنتی‌بادی‌های ضد تیروئیدی قابل شناسایی در افرادی که سطح TSH سرم آن‌ها ۳ تا ۵ $\mu\text{IU/ml}$ است، و نیز همچنین احتمال پیشرفت به بیماری کم کاری بالینی تیروئید بیشتر است (۲۲-۲۳). در مطالعه‌ی ولکوسکا سطح TSH رابطه‌ی مستقیم و معنی‌داری با سطح Anti TPO داشت (۱). چنین رابطه‌ای در مطالعه‌ی کنونی مشهود نبود. بنابراین به نظر نمی‌رسد سطوح TSH در محدوده‌ی زیر $10 \mu\text{IU/ml}$ عامل خطری برای تحریک سیستم ایمنی برای تولید آنتی‌بادی ضد تیروئید باشد. طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر ۴/۴ درصد بیماران و ۱۴/۹ درصد افراد گروه کنترل مبتلا به کم کاری تحت بالینی تیروئید بودند ($P=0/05$). همچنین ۱۰/۸ درصد افراد گروه کنترل مبتلا به کم کاری بالینی تیروئید بودند، در حالی که این بیماری در میان گروه بیماران دیده نشد ($P=0/05$). در مطالعه‌ای که ولکوسکا انجام داده بود اختلال عملکرد تیروئید (کم کاری تیروئید بالینی و تحت بالینی) در ۷/۵ درصد

خانم‌های مبتلا به GDM، ۷/۷ درصد خانم‌های مبتلا به DM1 و ۳/۴ خانم‌های باردار سالم مشاهده گردید (۱). با مقایسه‌ی نتایج حاصل به نظر می‌رسد میزان کم کاری تحت بالینی تیروئید در زنان باردار سالم ما به مراتب بیشتر می‌باشد که شاید بررسی بیشتر بر روی میزان دریافت ید این زنان کمک کننده باشد. از محدودیت‌های این مطالعه این است که از آنجا که مطالعه‌ی ما بر روی زنان ارجاعی به مراکز بهداشتی درمانی شهر زنجان انجام شد که در برگیرنده‌ی افراد با سطوح اقتصادی اجتماعی پایین‌تر در سطح جامعه می‌باشند، ممکن است از تعمیم‌پذیری کمتری به کل افراد جامعه برخوردار باشد. در مطالعه‌ای که توسط ارینی و همکارانش صورت گرفت، ۱۲ بیمار دچار کم کاری بالینی و ۱۳ بیمار دچار کم کاری تحت بالینی تیروئید با ۲۱ فرد با عملکرد تیروئید نرمال از نظر مقاومت به انسولین بر اساس HOMA index مورد مقایسه قرار گرفتند که این اندکس در بیماران کم کاری بالینی و تحت بالینی تیروئید در مقایسه با افراد یوتیروئید افزایش معنی‌داری نشان داد. که نتیجه مویید وجود مقاومت به انسولین در کم کاری بالینی و تحت بالینی تیروئید است (۱۶). ما این موضوع را در زنان باردار مشاهده نکردیم. احتمال تغییر در سطوح TSH در زمان بارداری به دلیل تداخل با هورمون‌های دیگر و یا بیشتر بودن کمبود ید در زمان بارداری به عنوان عاملی مداخله‌گر می‌تواند در توجیه این تفاوتها بیان شوند. در مطالعه‌ی حاضر در میان گروه بیماران ۱۴/۷ درصد و در میان گروه کنترل ۶/۸ درصد سطح Anti-TPO بیش از حد طبیعی داشتند. در مطالعه‌ی ولکوسکا Anti-TPO مثبت در ۱۰ درصد خانم‌های باردار سالم، ۱۵ درصد GDM ها و ۳۰/۸ درصد مبتلایان DM1 گزارش گردید (۱). در مطالعه‌ی لویس در پرتغال بر روی ۴۰۸ خانم باردار مبتلا به GDM، ThyAb مثبت در ۵/۱ درصد این بیماران مثبت گزارش گردید (۱۰) و در نهایت اینکه در مطالعه شیخ‌الاسلامی و همکاران که بر روی بیماران نوع ۱ دیابت صورت گرفت

این مقاله برگرفته از پایان نامه تحقیقاتی دستیاری

دکتر مهران نظام دیا با "عنوان سطح TSH سرم و ارتباط آن با مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابت بارداری در مقایسه با زنان باردار سالم" به کد A-11-77-2 می‌باشد که در مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان با همکاری معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی زنجان صورت گرفته است. بدین‌وسیله از ریاست محترم مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان و از زحمات و همکاری صمیمانه سرکار خانم ارتیشدار، جناب آقای ثباتی و کلیه پرستاران محترم بخش غدد بیمارستان حضرت ولیعصر (عج) زنجان که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

۲۷/۷ درصد سطوح افزایش یافته anti-TPO داشتند و میانگین سطوح anti-TPO در بیماران با کم کاری تیروئیدی بارز، بالاتر از بیماران با کم کاری تیروئیدی تحت بالینی بود. (۲۳۸/۱۸±۲۲۳/۶۹ در مقابل ۳۶/۳۸±۲۲/۴۶ واحد در میلی‌لیتر) ($P > 0.05$) (۱۷).

نتیجه گیری

در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین سطح TSH سرم در تریمستر دوم بارداری با قند خون، انسولین و مقاومت به انسولین در زنان باردار وجود ندارد. با این وجود اتوایمیونیتی ضد تیروئید در زنان با دیابت بارداری بیشتر از افراد سالم باردار است. لذا TSH بالا نمی‌تواند به‌عنوان ریسک فاکتوری برای GDM مطرح شود. مطالعات آینده با حجم نمونه بالاتر می‌تواند به نتیجه‌گیری دقیق‌تر در این زمینه کمک کند.

تقدیر و تشکر

References

- 1- VelkoskaNakova V, Krstevska B, DimitrovskiCh, et al. Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in pregnant women with gestational diabetes and diabetes type. *Source Medical Science Faculty*. 2010; 31: 51-9.
- 2- Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and Fetal thyroid function. *N Engl J Med*. 1994; 331(16): 1072.
- 3- Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid

- Association, and the Endocrine Society. *Thyroid*. 2005; 15(1): 24-8.
- 4- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005; 352(24): 2477-86.
- 5- Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010; 33: 676-82.

- 6- Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Stephen LH, Joseph L. *Harrisons Principle of Internal Medicine*. 18 th ed. Vol 2. McGraw-Hill: New York; 2011.
- 7- Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(12): 4575-82.
- 8- Olivieri A, Valensise H, Magnani F. et al. High frequency of anti thyroid autoantibodies in pregnant women at increased risk of gestational diabetes mellitus. *Euro J Endocrinol*. 143: 741-747.
- 9- Bech K, Hoier-Madsen M, Feldt-Rasmussen U, Jensen BM, Molsted-Pedersen L, Kuhl C. Thyroid function and autoimmune manifestations in insulin-dependent diabetes mellitus during and after pregnancy. *ActaEndocrinologica*. 124: 534-9.
- 10- Luísa R, Sandra P, Maria C, Elvira M, et al. Prevalence of thyroid antibodies in gestational diabetes mellitus. *Endocrine Abstracts*. 2007; 14 P: 338.
- 11- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(2): 239-45.
- 12- Emmy V, Rosa V, Jolande A, et al. Significance of subclinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy. a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011; 17 (5): 605-19.
- 13- Mukesh M. Agarwal, Gurdeep S. et al. Thyroid function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinol*. 2006; 22: 261-6.
- 14- Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive hyperinsulinemia. *J Endocrinol*. 2005; 52: 89-94.
- 15- Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4930-4937.
- 16- Eirini M, Dimitrios JH, Anastasios K, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Euro J Endocrinol*. 2009; 160: 785-90.
- 17- Sheikholeslami H, ZIAEI AQ. A study of the relationship between diabetes and hypothyroidism. *J Qazvin Univ Med Sci*. 2007; 11: 51-6.
- 18- Bazrafshan HR, Ramezani MA, Salehei A, et al. Thyroid dysfunction and its relation with diabetes mellitus (NIDDM). *J Gorgan Uni Med Sci*. 2000; 2 (1): 5-11.
- 19- Karamifar H, Amirhakimi G. Goiter and hypothyroidism in children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Kashan Univ Med Sci. (FEYZ)*. 2004; 7 (4): 95-100.
- 20- Dehghani Zahedani M, Azinfar A, Mahouri K, Mehrdad S. The identification of related risk factors of thyroid disorder in an iranian pregnant

population. *Iranian J Endocrinol Metab.* 2010; 12 (4): 352-8.

21-Meshkani R, Taghikhan M, Larijani B, Khatami S, Khoshbin E and Adeli KH. The relationship between homeostasis model assessment and cardiovascular risk factors in Iranian subjects with normal fasting glucose and normal glucose tolerance. *Clinica Chimica Acta.* 2006; 371: 163-175.

22- Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National health and nutrition

examination survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(11): 4236-40.

23- Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(9): 5489-96.

Thyroid Function and Its Relation to Insulin Resistance in Women with Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Compared with Healthy Pregnant Women

Sharifi F¹, Nezamdiba M², Kamali K³

¹Metabolic Disease Research Center, Vali-e-Asr Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, IR Iran.

²Vali-e-Asr Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, IR Iran.

³Faculty of Health, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, IR Iran.

Corresponding Author: Nezamdiba M, Vali-e-Asr Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, IR Iran.

E-mail: mehrandiba@yahoo.com

Received: 1 Dec 2013 **Accepted:** 30 Jun 2014

Background and Objective: Gestational diabetes and hypothyroidism in pregnancy are the most common endocrine disorders which are considered as insulin resistant conditions. Maternal thyroid hormones play an important role in embryogenesis, fetal maturity, and child's IQ level. It seems that subclinical hypothyroidism in women with gestational diabetes has a higher prevalence. Since thyroid function tests during pregnancy are not considered as part of a routine testing, therefore, we aimed to study thyroid function associated with insulin resistance in pregnant women.

Materials and Methods: In this descriptive-analytic study, 142 pregnant women were randomly entered in GDM and normal groups. After obtaining demographic data and measuring all patients' BMI, Glucose Tolerance Test (GTT) was performed. Serum insulin, thyroid function test and anti -TPO antibody were measured on fasting blood samples. Data were analyzed using descriptive statistics, T-test, Chi-square test and multivariate regression analysis.

Results: 68 pregnant women with GDM and 74 normal pregnant women participated in this study. Patients with GDM had higher age and BMI ($P < 0.0001$). After eliminating the confounding variables, no significant correlation was found between TSH and insulin or HOMA-IR. Elevated anti-TPO was seen in 14.7% of GDM and 6.8% of normal women ($P = 0.171$). Significant correlation of anti TPO level was found between both insulin level ($P = 0.01$) and HOMA-IR ($P = 0.03$).

Conclusion: This study did not show any association between thyroid dysfunction and GDM. However, a higher anti-TPO level was seen in GDM patients. Further investigations with more sample sizes are recommended.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, TSH, Anti-TPO, Insulin resistance, Subclinical hypothyroidism