

## بررسی ارتباط سطح پلاسمایی روی با تستهای عملکردی و خود ایمنی تیروئید در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۱/۶ - تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۲/۲۲

### خلاصه

#### مقدمه

کم کاری تحت بالینی تیروئید، بیماری نسبتاً شایع با علل مختلف است. یکی از علل مطرح شده کمبود روی است که در ایران شایع است. هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط بین سطح پلاسمایی روی با کم کاری تحت بالینی تیروئید است.

#### روش کار

این مطالعه مورد شاهدهی مقطعی بین سالهای ۱۳۸۸-۱۳۸۹ در شهر مشهد در استان خراسان رضوی انجام شد. ۵۷ بیمار مبتلا به کم کاری تحت بالینی تیروئید و ۵۷ فرد همسن و همجنس با عملکرد طبیعی تیروئید وارد مطالعه شدند. سطح TSH و روی در گروه کنترل و Anti-thyroid peroxidase، TSH و free T4 یا free T4 index و روی در بیماران با کم کاری تحت بالینی تیروئید اندازه گیری شد. نتایج با استفاده از SPSS و با استفاده از آزمونهای مقایسه میانگینها و بررسی ارتباط بین دو متغیر بر اساس نوع توزیع متغیرها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

#### نتایج

میانگین سطح روی در بیماران ۸۳ و در گروه کنترل ۹۰ میکروگرم در دسی لیتر و اختلاف بین آنها معنی دار بود. ( $p = 0.022$ ). ارتباط معنی داری بین سطح روی و TSH و همچنین بین سطح روی و Anti-TPO در گروه مورد دیده نشد.

#### نتیجه گیری

گرچه ارتباط معکوسی بین سطح روی با TSH در بیماران با کم کاری تحت بالینی تیروئید دیده شد ولی به دلیل معنی دار نبودن این ارتباط، نتایج مطالعه حاضر از نقش روی در بروز این اختلال حمایت نمی کند.

**کلمات کلیدی:** کمبود روی، کم کاری تحت بالینی تیروئید، Anti-TPO

**پی نوشت:** این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

۱ پروین لایق\*

۲ رضا رجبیان

۳ محمود عسگری

۱- استادیار غدد، مرکز تحقیقات غدد درون ریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استاد غدد، مرکز تحقیقات غدد درون ریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- دستیار فوق تخصصی غدد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

\* مرکز تحقیقات غدد درون ریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
تلفن: ۰۵۱۳۸۵۹۸۸۱۸

Email: Layeghpa@mums.ac.ir

## مقدمه

روی یک trace element اساسی است که دریافت آن ارتباط نزدیکی با مصرف پروتئین دارد. در کمبود شدید روی نارسایی رشد، هیپوگنادیسم اولیه، بیماری پستی، اختلال حس چشایی و بویایی، اختلال ایمنی و اختلال در مقاومت در برابر عفونت رخ می دهد. روی جزء فلزی اینترنسک یا کوفاکتور فعال کننده برای بیش از ۷۰ سیستم آنزیمی مهم در بدن است. دریافت ناکافی روی و کمبود آن یک مشکل بهداشتی مهم در سطح دنیا است (۱). WHO کمبود روی را به عنوان یکی از ۱۰ عامل اصلی مداخله کننده در ایجاد بیماری در کشورهای در حال توسعه، اعلام کرده است. اولین مطالعات که روی و مسئله رشد را به هم پیوند داد، از مصر و ایران بود که حدود ۳ دهه قبل منتشر شد (۲). کمبود روی معمولاً با سطح سرمی روی کمتر از ۱۲ میکرومول/لیتر (کمتر از ۷۰ میکروگرم / دسی لیتر) تشخیص داده می شود (۳). هیپوتیروئیدی تحت بالینی به لحاظ بیوشیمیایی به صورت بالا بودن TSH در حضور Free T4 طبیعی تعریف میشود و طبق تعریف بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی بر اساس علائم و نشانه های بالینی تشخیص داده نمی شوند (۴). افزایش TSH در بیماران ساب کلینیکال هیپوتیروئیدی در حد متوسط است و مقدار آن بین ۴ و ۱۵ میلی واحد/لیتر می باشد. البته تعریف این سندرم تا حد زیادی به دامنه مرجع برای غلظت TSH طبیعی بستگی دارد (۵). برای متابولیسم طبیعی هورمون تیروئید علاوه بر ید، مواد معدنی و trace element دیگر مثل آهن، سلنیوم و روی ضروری اند. در موش های مبتلا به کمبود روی، کاهش فعالیت دیدیناز تیپ I، کاهش T3 و T4 آزاد سرمی و تغییرات قابل توجه در ساختار سلول فولیکولار شامل شواهد آپوپتوزیس دیده شده است. (۶) لذا به دلیل نقش روی در متابولیسم هورمون تیروئید، و از آنجا که ایران به عنوان یک کشور در حال توسعه و بر اساس پیشینه ذکر شده جزو مناطق کمبود روی محسوب می شود، این مطالعه به منظور بررسی نقش کمبود روی به عنوان یکی از دلایل احتمالی کم کاری تحت بالینی تیروئید انجام شده است.

## روش کار

این مطالعه مورد شاهدهی و مقطعی (cross-sectional) بین

سالهای ۸۹-۱۳۸۸ در شهر مشهد در استان خراسان رضوی انجام شد. بیماران از مراجعین به درمانگاه های فوق تخصصی غدد در بیمارستانهای امام رضا (ع) و قائم (عج) انتخاب شدند. ۵۷ بیمار مبتلا به کم کاری تحت بالینی تیروئید و ۵۷ فرد همسن و همجنس با عملکرد طبیعی تیروئید وارد مطالعه شدند. بعد از اخذ شرح حال و بررسی آزمایشات و تهیه پرسشنامه واخذ رضایت نامه از بیماران، آزمایشات TSH، anti-TPO، free T4 یا free T4 index و روی سرم در آزمایشگاه کلینیک ویژه امام رضا (ع) انجام شد. آزمایش TSH به روش ایمونورادیومتریک (IRMA) و روی سرم به روش اسپکتروفوتومتری جذب اتمی<sup>۱</sup> انجام شد. روش نمونه گیری غیر احتمالی آسان، شیوه گردآوری اطلاعات بصورت میدانی و توسط چک لیست بود. حجم نمونه بر اساس آزمون اختلاف میانگین در دو گروه با توجه به نتایج مطالعات صورت گرفته قبلی محاسبه گردید.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: بیماران فاقد علائم بالینی یا دارای علائم بالینی خفیف و سطح TSH کمتر از ۱۵ و بالاتر از ۴ میکرو واحد در میلی لیتر بود. بیماران با سابقه جراحی تیروئید، جراحی یا رادیوتراپی هیپوفیز، تروما به سر، درمان با ید رادیو اکتیو، زنان باردار و کسانی که از مکمل های حاوی روی یا داروهای آنتی تیروئید و یا قرصهای ضد بارداری استفاده می کردند و نیز بیماران مبتلا به بیماریهای حاد، از مطالعه کنار گذاشته شدند.

## نتایج

در گروه بیمار آزمایشات TSH، Anti-TPO، free T4 یا Free T4 index و سطح روی سرم و در گروه کنترل سطح روی TSH مورد اندازه گیری قرار گرفت. گروه مورد مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی بوده و free T4 یا free T4 index طبیعی و TSH بیشتر از ۴ و کمتر از ۱۵ میکروواحد در میلی لیتر داشتند. گروه کنترل با رعایت معیارهای خروج از مطالعه و بر اساس TSH بیشتر از ۰/۴ و کمتر یا مساوی ۴ میکروواحد در میلی لیتر انتخاب شدند. دو گروه مورد مطالعه از لحاظ سن و جنس با یکدیگر همسان سازی شده بودند. در گروه مورد ۶

<sup>1</sup> Atomic Absorption Spectrophotometry

بود. ( $P < 0/01$ ) (۷). در مطالعه لیکاسترو<sup>۲</sup> که بر ۱۴ بیمار و ۱۴ کنترل انجام شد نیز اختلاف آماری بارز بود (۸). در مطالعه باچینگر<sup>۳</sup> نیز اختلاف سطح روی در دو گروه معنی دار بود ( $P < 0/001$ ) (۹). ولی در مطالعه نیشی<sup>۴</sup> که با ۱۰ مورد و ۵۴ کنترل انجام شد این اختلاف معنی دار نبود (۱۰). اختلاف سطح پلاسمایی روی بین گروه مورد و کنترل در مطالعه حاضر از دو منظر قابل تفسیر است. یا کاهش روی پلازما منجر به افزایش TSH شده است و یا اینکه بیماری اولیه تیروئید که با افزایش TSH تشخیص داده شده، منجر به تغییراتی در متابولیسم روی و کاهش سطح پلاسمایی آن شده است همانطور که در مطالعه چن<sup>۵</sup> و بالتاسی<sup>۶</sup> به آن اشاره شده است. حالت اول را می توان با تجویز روی و نرمال شدن TSH اثبات نمود. حالت دوم نیز با تجویز هورمون تیروئید و نرمال شدن سطح پلاسمایی روی قابل اثبات است (۵، ۶). در مطالعات قبلی صورت گرفته اکثراً به بررسی اختلاف سطح پلاسمایی روی در دو گروه افراد دارای عملکرد تیروئید نرمال با افراد دارای هیپوتیروئیدی تحت بالینی پرداخته اند و یا به بررسی تاثیر مکمل روی بر تستهای عملکرد تیروئید در افراد مبتلا به هیپوتیروئیدی پرداخته اند که مورد اخیر از لحاظ نوع مطالعه ارزش بالاتری دارد. در مطالعه ماکسول<sup>۷</sup> و راسی<sup>۸</sup> تجویز روی منجر به کاهش معنی دار TSH در افراد مبتلا به کمبود روی شد (۷، ۸). ناپولیتانو<sup>۹</sup> نیز نشان داد که تجویز مکمل روی، عملکرد، عملکرد تیروئید را در ۹ بیمار سندرم داون با سطح روی پایین بهبود داده است (۱۵). ولی در مطالعه آریولا<sup>۱۰</sup> سطح TSH افزایش یافته و در مطالعه ودا<sup>۱۱</sup> نیز تجویز غذای حاوی روی به میزانی کمتر از نیاز روزانه بدن، تاثیر معنی داری بر TSH نداشت (۱۶، ۱۷).

در مطالعه حاضر یک رابطه معکوس ضعیف بین سطح پلاسمایی روی و TSH در گروه مورد مشاهده می شود ولی این رابطه از

نفرز ۵۷ نفر (۱۰/۵٪) مرد و ۵۱ نفر (۸۹/۵٪) زن بودند. در گروه کنترل از ۵۷ نفر (۱۲/۳٪) مرد و ۵۰ نفر (۸۷/۷٪) زن بودند. میانگین سنی در گروه مورد  $13 \pm 40/1$  و در گروه کنترل  $13 \pm 39/9$  سال بود. میانگین TSH در گروه مورد  $2/4 \pm 7/2$  و در گروه کنترل  $0/85 \pm 2/2$  میکروواحد در ملی لیتر بود. میانگین سطح پلاسمایی روی در بیماران با هیپوتیروئیدی تحت بالینی  $12/2 \pm 83/9$  و در گروه کنترل  $18/4 \pm 90/7$  میکرو گرم در دسی لیتر و تفاوت میان دو گروه معنی دار بود ( $p = 0/022$ ) با تعریف سطح روی سرمی کمتر از  $70$  میکروگرم در دسی لیتر بعنوان ابتلاء به کمبود روی، در گروه مورد  $6$  نفر (۱۰/۵٪) و در گروه کنترل  $8$  نفر (۱۴٪) کمبود روی داشتند. میانگین Anti-TPO در گروه مورد  $464 \pm 455$  بود. در گروه مورد  $43$  نفر (۷۵/۵٪) آنتی TPO مثبت و  $14$  نفر (۲۴/۶٪) Anti-TPO منفی داشتند. بین سطح TSH سرم با سطح روی سرمی در بیماران با هیپوتیروئیدی تحت بالینی ارتباط معکوسی مشاهده شد ولی این ارتباط به لحاظ آماری معنی دار نبود. ( $p = 0/084$ ). بین سطح Anti-TPO و سطح روی سرمی در این بیماران نیز ارتباط آماری معنی داری دیده نشد. ( $p = 0/475$ ).

### جدول ۱- مقایسه میانگین TSH و سطح روی سرم در مبتلا

یان به هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال و گروه کنترل

متغیر	بیماران ساب کلینیکال هیپوتیروئیدی		P value
	گروه کنترل	Mean±SD	
TSH	$2/2 \pm 0/85$	$7/2 \pm 2/4$	۰/۰۳۸
سطح روی سرم	$90/7 \pm 18/4$	$83/9 \pm 12/2$	۰/۰۲۲

### بحث

در مطالعه حاضر سطح پلاسمایی روی در گروه مبتلا به کم کاری تحت بالینی تیروئید پایین تر از گروه کنترل بود و مقایسه سطح پلاسمایی روی بین گروه مورد و کنترل، اختلاف آماری معنی داری را نشان داد ( $P = 0/022$ ) در مطالعه مشابهی که توسط دولو<sup>۱</sup> در جمعیت کمتری انجام شد (۲۹ نفر در گروه مورد و ۲۵ نفر در گروه کنترل) نیز اختلاف سطح روی در دو گروه بارز

<sup>2</sup> Licastro

<sup>3</sup> Buchinger

<sup>4</sup> Nishi

<sup>5</sup> Chen

<sup>6</sup> Baltaci

<sup>7</sup> Maxwell

<sup>8</sup> Rucci

<sup>9</sup> Napolitano

<sup>10</sup> Arreola

<sup>11</sup> Wada

<sup>1</sup> Dolev

لحاظ آماری معنی دار نیست. در مطالعه اولیویری<sup>۱</sup> نیز اندکسهای وضعیت روی با هورمونهای تیروئیدی ارتباطی نداشت (۱۸).

این مسئله ممکن است به این علت باشد که اکثر موارد هیپوتیروئیدی تحت بالینی کمبود روی نیست تا بتواند رابطه معکوس معنی داری ایجاد کند. متاسفانه بررسی آماری مشابه مطالعه حاضر در گروه مورد بین ارتباط سطح پلاسمایی روی با تستهای عملکردی تیروئید جهت مقایسه، یافت نشد.

در مطالعه حاضر هیچگونه ارتباطی بین سطح پلاسمایی روی و وجود Anti-TPO دیده نشد. با توجه به غیر طبیعی بودن Anti-TPO در قسمت قابل توجهی از افراد عادی (۰.۵-۲۵٪) و نیز وجود Anti-TPO در اکثر موارد هیپوتیروئیدی تحت بالینی که قسمت اعظم گروه مورد را تشکیل می دهد، این حالت قابل توجه است. متاسفانه در مورد این رابطه نیز در مطالعات قبلی آنالیز دقیقاً مشابهی یافت نشد که بتوان با آنها مقایسه کرد.

### نتیجه گیری

با در نظر گرفتن نتایج این مطالعه و مطالعات قبلی می توان نتیجه گرفت که ممکن است روی در متابولیسم هورمون تیروئید و TSH موثر باشد و کاهش روی پلاسماسبب افزایش سطح TSH شود. پیشنهاد می شود در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی دارای کمبود روی یک مطالعه تکمیلی بصورت کارآزمایی بالینی دو سو کور (Double blind clinical trial) انجام شده و این بیماران به دو گروه تقسیم شده و به یک گروه مکمل روی و به گروه دیگر پلاسبو تجویز شده و سپس تستهای عملکردی تیروئید در دو گروه با یکدیگر مقایسه شوند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دستیاری فوق تخصصی غدد آقای دکتر محمود عسگری به شماره ۲۳۱۴-ت بوده و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام گردیده است.

<sup>۱</sup> Olivieri

## References

1. Abrams SA. Zinc deficiency and supplementation in children and adolescents. Uptodate. Available at: [http://www.uptodate.com/contents/zinc-deficiency-and-supplementation-in-children-and-lescents?updated : May 02,2014](http://www.uptodate.com/contents/zinc-deficiency-and-supplementation-in-children-and-lescents?updated=May%202014))
2. Gallagher ML. The nutrients and their metabolism. In: Mahan LK, Escott-Stump S. Krause's food and nutrition therapy. 12th ed. Missouri: Saunders Elsevier; 2008.p.39-143.
3. Russell RM, Suter PM. Vitamin and trace mineral deficiency and excess. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.p.594-605.
4. Ross DS. Subclinical hypothyroidism. In: Braverman LE, Cooper DS. Werner & Ingbar's the Thyroid : a fundamental and clinical text. 10th ed .Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.p.629-634.
5. Brent GA, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.p.406-439.
6. Medeiros-Neto G, Knobel M. Iodine deficiency disorders. In: De Groot LJ, Jameson JL. Endocrinology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.p.2129-2145.
7. Dolev E, Deuster PA, Solomon B, Trostmann UH, Wartofsky L, Burman KD. Alterations in magnesium and zinc metabolism in thyroid disease. Metabolism 1988 ; 37:61-67.
8. Licastro F, Mocchegiani E, Zannotti M, Masi M, Arena G, Fabris N. Zinc affects the metabolism of thyroid hormones in children with down's syndrome: normalization of thyroid stimulating hormone and of reversal triiodothyronine plasmic levels by dietary zinc supplementation. Int J Neurosci 1992; 65:259-268.
9. Buchinger W, Leupold B, Lind P, Langsteger W, Klima G, Koltringer P, et al. Changes in zinc level in the serum, whole blood and erythrocytes in disorders of thyroid function . Wien klin Wochenschr 1988; 100:619-621.
10. Nishi Y, Kawate R, Usui T. Zinc metabolism in thyroid disease. Postgrad Med J 1980; 56:833-837.
11. Chen SM, Kuo CD, Ho LT, Liao JF. Effects of hypothyroidism on intestinal zinc absorption and renal zinc disposal in five-sixths nephrectomized rats. Jpn J Physiol 2005; 55:211-219.
12. Baltaci AK, Moqulkoc R, Belviranli M. Serum level of calcium, selenium, magnesium, Phosphorus, chromium, copper and iron and their relation to zinc in rats with induced hypothyroidism. Acta Clin Croat 2013; 52:151-156.
13. Maxwell C, Volpe SL. Effect of zinc supplementation on thyroid hormone function .Ann Nutr Metab 2007; 51:188-194.
14. Bucci I, Napolitano G, Giuliani C, Lio S, Minnucci A, et al . Zinc sulfate supplementation improves thyroid function in hypozincemic Down children. Biol Trace Element Res 1999; 67:257-266.
15. Napolitano G, Palka G, lio S, bucci I, De Remigis P, Stuppia L, et al. Is zinc deficiency a cause of subclinical hypothyroidism in Down syndrome? Ann Genet 1990; 33:9-15.
16. Arreola F, Paniagua R, Perez A, Diaz-Bensussen S, Junco E, Villalpando S, et al .Effect of zinc treatment on serum thyroid hormones in uremic patients under peritoneal dialysis . Horm Metab Res 1993; 25:539-542.
17. Wada L, King JC. Effect of low zinc intakes on basal metabolic rate, thyroid hormones and protein utilization in adult men. J Nutr 1986; 116:1045-1053.
18. Olivieri O, Girelli D, Stanzial AM, Rossi L, Bassi A, Corrocher R. Selenium ,zinc and thyroid hormones in healthy subjects. Biol Trace Element Res 1996; 51:31-41.

## Original Article

### Evaluation of correlation between plasma zinc level and autoimmune and functional thyroid tests in patients with subclinical hypothyroidism

Received: Jan 26 2016 - Accepted: Mar 12 2016

<sup>1</sup> Parvin Layagh\*

<sup>2</sup> Reza Rajabian

<sup>3</sup> Mahmoud Asgari

1- Assistant Professor of Endocrinology, Endocrine Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Professor of Endocrinology, Endocrine Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Resident of Endocrinology, Endocrine Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

\* Mashhad -Endocrine Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Tel : 3858818

Email: Layeghpa@mums.ac.ir

#### Abstract

**Introduction:** Subclinical hypothyroidism is a relatively common disease with different etiologies. zinc deficiency that is common in Iran is suggested as a potential cause of subclinical hypothyroidism. The aim of this study was the evaluation of the role of plasma zinc in subclinical hypothyroidism.

**Methods:** This cross-sectional study was performed in Mashhad in Khorasan Province between 2009-2010. A total of Fifty- seven patients with subclinical hypothyroidism as case group and 57 patients with age- and sex-matched, normal thyroid function were enrolled. Zinc and TSH in controls and TSH, Anti-thyroid peroxidase, free T4 or free T4 index in case group were measured. Results were analyzed with SPSS version 11.5. Based on distribution of variables, parametric and non-parametric tests for comparing means and evaluation of correlation were used. P value less than 0.05 was considered significant.

**Results:** Mean of plasma zinc was 83 µg/dl in case group and 90 µg/dl in control group and difference between them was statistically significant (p=0.022). Frequency of zinc deficiency was 10.5% in case and 14% in control group. There was no statistically significant correlation between plasma zinc level and TSH and Anti-TPO in case group.

**Conclusion:** There was a negative correlation between zinc level and TSH in patients with subclinical hypothyroidism but this correlation was not statistically significant. So this study does not support the role of plasma zinc in subclinical hypothyroidism.

**Key words:** Zinc, Subclinical hypothyroidism, Anti-TPO

**Acknowledgement:** There is no conflict of interest.