

تقييم مستوى بعض العوامل الالتهابية لدى مرضى قصور الدرقية المقاومين للانسولين

شيماء رزاق ابراهيم* خالد ابراهيم الهبي** صباح ناصر العلوجي***

استلام البحث 23، ايلول، 2012

قبول النشر 9، ايلول، 2013

الخلاصة:

يمتاز مرض قصور الدرقية بإنخفاض مستوى هرمونات T3 و T4 الضرورية لعمليات إنتاج الطاقة و حيوية الجسم ؛ لذلك تفاق هذه الحالة إضطرابات في عمليات الأيض المختلفة في الجسم . أجريت الدراسة في المركز التخصصي للغدد الصم و السكري في بغداد ، و شملت 70 مريضاً من مرضى قصور الدرقية ، تم تشخيص الحالة لديهم عن طريق قياس مستويات الهرمونات (TSH, T4, T3) . كما شملت 60 شخصاً أُختبروا بشكل عشوائي من غير مرضى الغدة ، و قد تم التأكد من سلامة الغدة و عدم وجود قصور في وظيفتها لديهم. تضمنت الدراسة الكشف عن نسبة حدوث مقاومة الأنسولين لدى مرضى الغدة و مقارنتها بنسبة حدوثها لدى الأفراد الأصحاء الغدة. و قد تم تشخيص مقاومة الأنسولين بإستعمال إختبارات (الببتيد الرابط C-peptide و إختبار تحمل الكلوغوز الفموي Oral glucose tolerance test (OGTT) ، إذ إن إرتفاع مستوى CP و التحمل الضعيف للكلوغوز Impaired glucose tolerance (IGT) يشيران إلى مقاومة مؤكدة للأنسولين Definite insulin resistance (DIR) ، في حين إن وجود إضطراب في نتيجة أحدهما يشير إلى مقاومة ممكنة للأنسولين Possible insulin resistance (PIR) .

تضمنت الدراسة كذلك قياس مستويات بعض المؤشرات الالتهابية لدى مرضى قصور الدرقية المؤكدي أو الممكني المقاومة للأنسولين و مقارنتها بمستوياتها لدى أفراد السيطرة الأصحاء. و شملت هذه المؤشرات قياس مستوى TNF- α ، و IL-6 ، و CRP .

أوضحت دراسة المؤشرات المناعية وجود نمط إتهابي تحت سريري لدى مرضى قصور الدرقية المؤكدي المقاومة للأنسولين ، و ذلك من الإرتفاع المعنوي العالي ($P < 0.01$) لمستويات كل من TNF- α و IL-6 التي بلغت 6.46 ± 1.02 بيكوغرام / مليلتر و 50.6 ± 2.14 بيكوغرام / مليلتر على التوالي مقارنة بمجموعة السيطرة التي بلغ فيها معدل تركيز TNF- α 4.09 ± 2.43 بيكوغرام / مليلتر و معدل تركيز IL-6 1.38 ± 48.34 بيكوغرام / مليلتر .

أما مستوى البروتين الفعال سي C-reactive protein (CRP) فقد لوحظ إرتفاع مستوياته لدى مرضى قصور الدرقية جميعاً سواء كانوا من المقاومين أو غير المقاومين للأنسولين ، مما يشير إلى كونه عاملاً إتهابياً غير نوعي له إرتباط بمرض قصور الدرقية ولكن ليس له دور في التفريق بين الحالات المقاومة و غير المقاومة للأنسولين .

أظهرت دراسة العلاقات الترابطية بين المؤشرات البايوكيميائية و المناعية التي تم قياسها لدى مجاميع الدراسة و وجود علاقة إرتباط سالبة معنوية عالية ($P < 0.01$) بين TNF- α و TSH لدى مجموعة المرضى المؤكدي المقاومة للأنسولين . أما بالنسبة للبروتين الفعال سي فقد لوحظ وجود علاقة إرتباطية إيجابية معنوية ($P < 0.01$) بين CRP و TNF- α لدى مجموعة المرضى الممكني المقاومة للأنسولين.

الكلمات المفتاحية: مقاومة الانسولين ، قصور الدرقية ، الالتهاب

المقدمة:

TNF- α معاً في رفع درجة حرارة الجسم ، وزيادة تخليق بروتينات الطور الحاد phase proteins Acute في الكبد ، وزيادة نفاذية جدران الأوعية الدموية ، وزيادة التصاق الجزيئات على بطانة الأوعية الدموية ، وتنشيط خلايا T و B اللمفية [1].

لقد صنف العديد من الباحثين حالة مقاومة الأنسولين على أنها من الأمراض الإتهابية المزمنة ذات الدرجة الواطئة Low grade chronic

الإتهاب هو إستجابة فسيولوجية للعديد من المحفزات مثل جرح الأنسجة Tissue injury أو الخمج Infection ، و الإستجابة الإتهابية الحادة التي تتضمن تأثيرات قد تكون موضعية Localized أو عامة Systemic . و تؤدي العديد من الحركات الخلوية دوراً مهماً في تطور الإستجابة الإتهابية سواء أكانت حادة Acute أم مزمنة Chronic ومنها: IL-1 و IL-12 و IL-6 و TNF- α و إذ يسهم كل من: IL-1 و IL-6 ، و

* جامعة بغداد / كلية العلوم/ قسم التقنيات الاحيائية

** وزارة الصحة /مركز الغدد الصم و السكري

*** جامعة بغداد/ كلية العلوم/ قسم علوم الحياة

بين (11-62) سنة للمدة من بداية شهر تموز إلى نهاية شهر تشرين الثاني عام (2006). تم سحب 5 مليلتر من الدم الوريدي لكل من المرضى و مجموعة السيطرة باستعمال محقنة نبيذة Disposable Syringe ، وضع (2-3) مل من الدم في أنبوب عادي و ترك بدرجة حرارة المختبر الى حين تكون الخثرة التي تم فصلها بجهاز النيد المركزي بسرعة (3000) دورة بالدقيقة لمدة (5) دقائق ، تم بعدها سحب مصل الدم و توزيعه على أنابيب أندرروف المعلمة باسم الشخص و تاريخ السحب ، حفظت النماذج في مجمدة بدرجة حرارة (-20)°م الى حين إجراء الفحوصات اللاحقة عليها والتي تتضمن قياس مستوى هرمونات الغدة الدرقية (T4, T3) و (TSH) ، و يتم الاتفاق مع كل شخص على يوم آخر يكون فيه صائماً لغرض إجراء اختبار التحمل للسكر [6] Glucose tolerance test (GTT) Connecting و كذلك قياس مستوى البيبتيد الرابط Peptide (CP) و قياس مستوى (IL-6) و (TNF- α) و (CRP).

قياس تركيز هرمونات وظيفة الغدة الدرقية Thyroid function tests :

تم قياس تركيز هرمونات وظيفة الغدة الدرقية (T3 , T4 , TSH) في مصل دم المرضى و السيطرة في مختبر الهرمونات لمركز الغدد الصم و السكري و ذلك باتباع الخطوات المرافقة مع عدد الفحص الخاصة بهذه الهرمونات و المستوردة من شركة BioMérieux (France) و باستعمال جهاز اللـ miniVidas .

تشخيص مقاومة الأنسولين:

أستعمل اختبارا GOTT و C-peptide في تشخيص مقاومة الأنسولين لدى أفراد الدراسة و صنفت مقاومة الأنسولين إلى ثلاث مجاميع على وفق نتائج الإختبارين بحسب الجدول الآتي:

الاختبارات		مجاميع مقاومة الأنسولين Insulin Resistance (IR) groups	
OGTT**	CP*		
مضطرب	مضطرب***	DIR	Definite IR مؤكدة المقاومة للأنسولين
طبيعي	مضطرب	PIR	Possible IR ممكنة المقاومة للأنسولين
مضطرب	طبيعي	NIR	Non IR غير المقاومة للأنسولين

CP * : البيبتيد سي C-peptide ، ** OGTT : إختبار تحمل الكلوكرز الفموي Oral glucose tolerance test ، *** نتيجة الإختبار غير طبيعية

assay (ELISA) لغرض قياس مستوى IL-6 و مستوى عامل التنخر الورمي (TNF- α) في مصل الدم و بحسب التعليمات المرافقة مع العدد

و ذكر إن العديد من الحركيات الخلوية والمركبات الوسيطة تشكل المنظمات Regulators الرئيسية لهذه العملية الإلتهابية بحيث تنجز تأثيرات بايولوجية إما بشكل مفرد و إما بالتعاون بعضها مع البعض الآخر [2] . يعاني مرضى قصور الدرقية من زيادة مفرطة في الوزن ونسبة الشحوم في الجسم نتيجة لحدوث تقصير في وظيفة الغدة وإنخفاض في تراكيز الهرمونات المسؤولة عن عمليات الأيض في الجسم ، وهذا يؤدي الى خزن الدهون في الجسم و تراكمها على شكل نسيج دهني . وقد لوحظ إرتشاح البلاعم الكبيرة Macrophage ضمن النسيج الدهني في حالة السمنة ، إذ تعمل على تحفيز الخلايا الدهنية على إنتاج بعض العوامل [3] ، وقد أشار بعض الباحثين إلى أن الخلايا البلعمية المترشحة في النسيج الدهني الأبيض White adipose tissue تؤدي دوراً فعّالاً في الأمراض المستحثة بالسمنة Obesity induced disease ومنها حالة مقاومة الأنسولين [4] ، إذ إن الفعاليات الإلتهابية المرتبطة بالبلاعم الكبيرة قد تسهم في أمراضية مقاومة الأنسولين ؛ لذلك تعد هذه الحالة من الأمراض الإلتهابية الناشئة عن النسيج الدهني. وتنتج البلاعم الكبيرة عوامل مثل TNF- α تسبب مقاومة الأنسولين بينما تعمل البلاعم الكبيرة والخلايا الدهنية على إنتاج عوامل تؤثر في زيادة إنتاج CRP في الكبد مثل IL-6 [5] .

المواد و طرائق العمل:

العينات Samples:

شملت الدراسة (70) عينة دم من مرضى قصور الدرقية ويمثلون المجموعة (A) و (60) شخصاً لا يعانون من داء السكري وليس لديهم قصور أو خلل في الغدة الدرقية ويمثلون المجموعة (B) وهي مجموعة السيطرة تراوحت أعمارهم ما

قياس تركيز الإنترلوكين 6 (Interleukin-6) و عامل التنخر الورمي (TNF- α):
أستعملت طريقة الامتزاز المناعي المرتبط بالانزيم Enzyme linked immunoisorbent

يلاحظ من نتائج الدراسة الحالية أن مستوى IL-6 لدى مجموعة المرضى الذين لديهم مقاومة مؤكدة للأنسولين (DIR) كان أكثر من مستواه لدى المجموعتين الأخرين (NIR,PIR)، وكان الفرق عالي المعنوية ($P < 0.01$) مقارنة بمستواه لدى مجموعة السيطرة، وهذا يشير إلى كون IL-6 عاملاً مرتبطاً بمقاومة الأنسولين أكثر من ارتباطه بمرض قصور الدرقية؛ إلا إن ذلك لا ينفى تأثيره في وظيفة الغدة الدرقية. ففي دراسة أجريت [8] للمقارنة بين مستوى IL-6 في حالات مرضية مختلفة للغدة الدرقية، لوحظ أن تركيز IL-6 لدى مرضى قصور الدرقية الناتج من التأثيرات الضارة والعميقة لعقار Amiodarone كان أعلى من تركيزه لدى مجموعة السيطرة الأصحاء. كما أشار [9] إلى تأثيره في أيض هرمونات الغدة الدرقية عن طريق دراسة تأثيره الحاد والمزمن في تركيز هرمونات الدرقية لدى مرضى سرطان الكلى. وقد استنتج الباحث أن IL-6 دوراً رئيساً بوصفه عاملاً أمراضياً في التغيرات الحاصلة في وظيفة الغدة الدرقية.

وأعزى باحثون آخرون [10] سبب انخفاض مستوى هرمونات الدرقية في الحالات المرضية الإلتهابية إلى تداخل IL-6 مع عمليات تخليق الهرمون في الغدة، فقد وجد أن IL-6 يثبط أنزيم 5-deiodirase المسؤول عن تحويل هرمون T4 إلى T3 و T3 إلى T3. و لإرتفاع مستوى IL-6 في الجسم تأثير في مستوى الأيض العام، فقد لوحظ إن تعرض الجسم لإرتفاع مستوى IL-6 سواء أكان لدى الأفراد الأصحاء أم من مرضى داء السكري يؤدي إلى تغيرات أيضية هدمية مثل زيادة مستوى الكلوكوز في البلازما [11]، وتحفيز عمليات تحلل الدهون Lipolysis وعمليات أكسنتها، وزيادة مستوى الأحماض الشحمية الحرة التي مصدرها النسيج الدهني ولها تأثير في حساسية الجسم لهرمون الأنسولين [12,13,14]. وقد أشارت العديد من الدراسات إلى أن مقاومة الأنسولين هي حالة إلهائية تحت سريرية [12,15]، وإن هنالك ارتباطاً وثيقاً بين مقاومة الأنسولين والإلتهاب وإن أية عملية ترتبط بالإلتهاب سوف تؤدي إلى إختزال في فعالية الأنسولين ونشوء مقاومة ضده؛ لذلك تم التحري عن هذا الإرتباط عن طريق قياس مستوى بعض العوامل الإلتهابية مثل: Uric acid، و Ferritin، وعدد خلايا الدم البيض و Fibrinogen و CRP لدى أفراد لديهم مقاومة للأنسولين، وقد لوحظ إرتفاع مستوى هذه المعايير لدى هؤلاء الأفراد؛ مما يؤكد إرتباط مقاومة الأنسولين بالإلتهاب [16]. لذلك لوحظ إن 40% من مرضى إحتشاء العضلة القلبية وهي حالة إلهائية تؤدي لاحقاً إلى حصول تحمل ضعيف للكلوكوز (IGT) و 33% ممن أصيبوا

التشخيصية المستوردة من شركة Biosource Europe S.A و بإستعمال جهاز الـ ELIZA.

قياس تركيز البروتين الفعال سي C-Reactive Protein (CRP):

استعملت طريقة الامتزاز المناعي المرتبط بالانزيم الفائق الحساسية High Sensitivity C-reactive protein enzyme immunoassay (hs CRP ELISA) لغرض قياس تركيز البروتين الفعال سي (CRP) في مصل الدم، وذلك بحسب التعليمات المرافقة مع العدة التشخيصية DRG (USA) و بإستعمال جهاز الـ ELIZA.

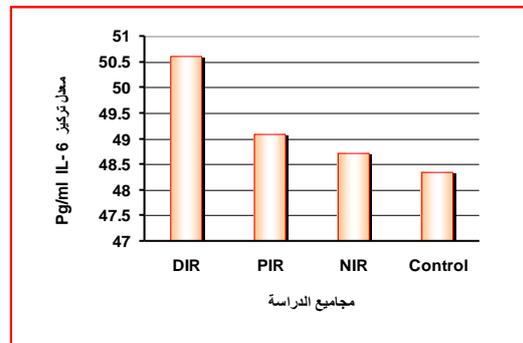
التحليل الإحصائي (Statistical analysis):

تم تحليل النتائج إحصائياً باستخدام إختبار تحليل التباين Analysis of Variance test (ANOVA) متبوعاً بالإختبار (F-test) والاختبار Kruskal wallis test، وتم اختبار المعنوية للمعادلات ومعرفة معامل الارتباط Person Correlation Coefficient (r) وذلك باستخدام البرنامج Statistical Package of Social Science (SPSS) [7].

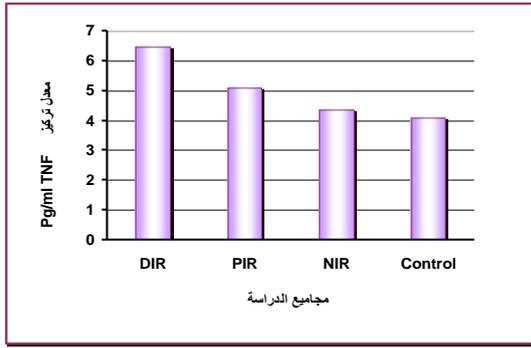
النتائج و المناقشة:

إختبار الانترلوكين-6 (IL-6) بين مجاميع مقاومة الأنسولين الثلاث (NIR,PIR,DIR) ومقارنة بالسيطرة:

بلغ أعلى مستوى لمعدل تركيز IL-6 لدى مجموعة DIR إذ كان 2.14 ± 50.6 بيكوغرام/مليتر في الدراسة الحالية. مع وجود فرق معنوي عالي ($P < 0.01$) في معدل تركيز IL-6 لدى هذه المجموعة DIR عند مقارنتها بمجموعة السيطرة التي بلغ فيها معدله 1.38 ± 48.34 بيكوغرام/مليتر، وتلتها مجموعة PIR ثم مجموعة NIR، التي بلغ معدل تركيز IL-6 في كل منها 1.77 ± 49.08 و 1.53 ± 48.72 بيكوغرام/مليتر على التوالي. والذي لم يكن معنوياً عند مقارنتها بمجموعة السيطرة، (الشكل 1).



شكل (1) : توزيع معدل تركيز (IL-6) بحسب مجاميع الدراسة.



شكل (2) : يوضح توزيع معدل (TNF-α) بحسب مجاميع الدراسة

وقد أشير في دراسة الى ان الارتباط بين مستوى TNF-α ومقاومة الأنسولين اذ تعتمد شدة مقاومة الأنسولين على مقدار مستوى TNF-α في الدم والأنسجة [21]. وقد أظهرت حالات مقاومة الأنسولين ارتفاعاً في مستوى TNF-α في الدم ، كما يزداد التعبير عنه على سطوح خلايا النسيج الدهني والعضلات الهيكلية للأفراد الذين لديهم مقاومة للأنسولين [23,22].

وقد يعود سبب ارتفاع مستوى TNF-α لدى مرضى قصور الدرقية ممن لديهم مقاومة مؤكدة للأنسولين الى ارتفاع نسبة البدانة لديهم ؛ اذ لوحظ الارتباط بين مستوى TNF-α وشدة البدانة . وقد أشار [24] الى أن أغلب الأطفال المفرطي الوزن يعانون من ارتفاع في مستوى هرمون الأنسولين ومقاومة الأنسولين أكثر من الأطفال الطبيعي الوزن. وإن مستوى TNF-α ومستقبلاته مرتفع لدى هؤلاء الأطفال وقد يكون له دور في نشوء حالة فرط الأنسولين ومقاومة الأنسولين . كذلك لوحظ إن تركيز TNF-α يرتفع لدى الأفراد البدناء الذين يعانون من ارتفاع مستوى هرمون الأنسولين أيضاً وأن تركيز TNF-α يتناسب طردياً مع مقدار حجم النسيج الدهني في الجسم وهو من أنسجة الجسم المسؤولة عن تخليق TNF-α [25].

كما أشار [26] الى أن النسيج الدهني هو مصدر مهم للحالة الإلتهابية تحت السريرية والمزمنة لأنه المسؤول عن إنتاج عوامل عديدة منها: IL-6 و TNF-α وهي عوامل إلهابية ترتفع نسبتها في حالة السمنة. كذلك لوحظ أن الإرتفاع المزمن في مستوى TNF-α لدى القوارض يؤدي الى نشوء مقاومة الأنسولين [27] ، وفي دراسة أخرى [28] وجد ان معادلة TNF-α في الدوران بأضداده لدى الفئران البدنية والمقاومة للأنسولين يؤدي ذلك الى تحسن في وظيفة هرمون الأنسولين وإستعادة قدرة الجسم على تناول الكلوكوز المحفز بهرمون الأنسولين. وقد أوعز العديد من الباحثين تأثير TNF-α الى تثبيطه

بالنوع الثاني من داء السكري ، أظهروا إرتفاعاً في مستوى بعض العوامل الإلتهابية مثل : IL-6 و CRP [17].

وهناك عامل آخر يمكن أن يسهم في إرتفاع مستوى IL-6 وهو هرمون الأنسولين ، إذ لوحظ إرتفاع مستواه في دم الأفراد الذين لديهم مقاومة للأنسولين [18]. وقد أشار [19] الى أنه عند تعرض مجموعة من المتطوعين لإرتفاع في مستوى الأنسولين لمدة لا تقل عن ست ساعات ، يزداد مستوى IL-6 من جراء التحفيز بالأنسولين ، كما يزداد التعبير الجيني عن كل من IL-1 و TNF-α في النسيج الدهني تحت الجلد. ويعد الانترلوكين-6 من الحركيات الخلوية التي ينتجها النسيج الدهني التي تستهدف الكبد وقد تكون مسؤولة عن حث مقاومة الأنسولين في خلايا الكبد ، إذ إن ضخ جرعات منه في جسم الفئران يسبب إختزال نحو 60% من عمليات الفسفرة الذاتية لمستقبلات الأنسولين Insulin receptors autophosphorylation في خلايا الكبد وإختزال نحو 60% و 40% من عمليات فسفرة التايروسين Tyrosine phosphorylation للمادة الاساس لمستقبلات الأنسولين 1 و 2 (Insulin receptors substrate 1,2) على التوالي [20]. وتشير نتائج البحث الحالي الى أن تعريض الجسم لـ IL-6 يسبب إعاقة لفعالية مستقبلات الأنسولين ؛ وهذا ما قد يفسر إرتفاع نسبته لدى المرضى ممن لديهم مقاومة مؤكدة للأنسولين .

إختبار عامل التثخر الورمي الفا (TNF-α) لمجاميع المرضى ومقارنة بمجموعة السيطرة:

بلغ أعلى معدل لتركيز TNF-α لدى مجموعة المرضى المؤكدة المقاومة للأنسولين 1.02 ± 6.46 بيكوغرام/مليتر ، تلتها المجموعة ممكنة المقاومة للأنسولين وقد بلغ فيها معدل التركيز 2.35 ± 5.1 بيكوغرام/مليتر ، ثم المجموعة غير المقاومة للأنسولين التي بلغت 2.55 ± 4.35 بيكوغرام/مليتر.

وقد أظهرت الدراسة الإحصائية وجود فرق معنوي عالٍ ($P < 0.001$) بين مجموعة DIR مقارنة بمجموعة السيطرة التي بلغ فيها معدل تركيز TNF-α 2.43 ± 4.09 بيكوغرام/مليتر ، في حين لا يوجد فرق معنوي بين مجموعتي PIR و NIR بمقارنة بمجموعة السيطرة ، (الشكل 2).

الى مقاومة الأنسولين . كذلك لوحظ من نتائج البحث أن نسبة كبيرة من المرضى كانوا من ذوي الوزن المفرط (38.6%) و البديناء (34.3%) ؛ أي إنهم في حالة سمنة مرضية Morbid obesity ، وهو ما أظهرته العديد من الدراسات عن دور السمنة المرضية في حث مقاومة الأنسولين.

ومن المعروف أن مرضى قصور الدرقية يعانون من إرتفاع في مستوى CRP فقد لاحظ [34] أن مستوى CRP يزداد مع الإختزال الحاصل في نشاط الغدة الدرقية وإن ذلك يعد مؤشراً على خطورة الإصابة بأمراض القلب. وفي دراسة أخرى بلغ مستوى CRP لدى مرضى قصور الدرقية (224.3 ± 1064.6) نانوغرام / مليلتر وكان أعلى من مستواه في مجموعة السيطرة الأصحاء والبالغ (43.3 ± 602.1) نانوغرام / مليلتر [35]. أما [36] فقد أجرى مقارنة بين مستوى CRP لدى مرضى قصور الدرقية الواضح Overt hypothyroidism (OH) ومستواه لدى مرضى قصور الدرقية تحت السريري Subclinical hypothyroidism (SH) ، وقد أظهرت نتائج بحثه أن مستوى CRP لدى مرضى OH كان أعلى من مستواه لدى مرضى SH وإن مستوى CRP لدى مرضى OH يرتبط إرتباطاً إيجابياً $(r=0.728)$ مع مستوى هرمون TSH وإرتباطاً سالباً $(r=-0.51)$ مع مستوى هرمون FT4. ومعنى ذلك إنه كلما زاد مستوى هرمون TSH وإنخفض مستوى هرمون FT4 كلما زاد مستوى CRP . وقد تحرى باحثون آخرون [37] عن مستوى CRP لدى حالات مختلفة لمرضى قصور الدرقية ، ولاحظوا أن مستوى CRP لدى مرضى هاشيموتو و مرضى قصور الدرقية المؤقت Postpartum لا يختلف معنوياً عن مستواه لدى الأفراد الأصحاء. كما أشاروا الى أن CRP هو عامل إلتهابي لكنه غير نوعي ولا يمكن الإعتماد عليه في التفريق بين أمراض الغدة الإلتهابية وغير الإلتهابية ؛ إلا أن إرتفاع مستواه لأكثر من 1 ملليغرام / لتر يعد مؤشراً على وجود إلتهاب .

العلاقات الترابطية بين مستوى TNF- α ومستوى بعض المؤشرات الكيموحيوية في المجاميع المدروسة:

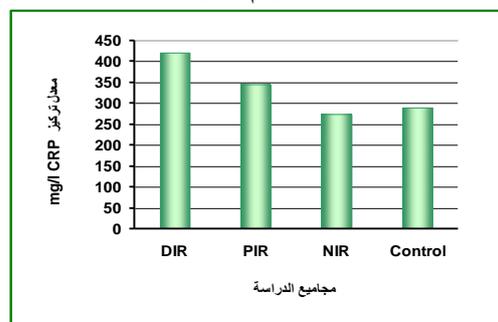
أظهرت نتائج الدراسة وجود علاقة إرتباطية سالبة $(r=-0.760)$ ذات دلالة معنوية عالية (P < 0.01) بين مستوى TNF- α ومستوى هرمون TSH لدى مجموعة DIR ، (الشكل 4) .

لفعالية المادة الأساس لمستقبلات الأنسولين في الأنسجة وإختزاله لوظيفة نقل الكلوكوز الى داخل الخلايا [29] .

لقد تم بيان العديد من الآليات التي توضح تأثير TNF- α في السمنة المرتبطة بمقاومة الأنسولين ومنها دوره في رفع مستوى الأحماض الشحمية الحرة عن طريق تحفيز عمليات تحلل الدهون Lipolysis في النسيج الدهني [30] ، فوجد أن له دوراً في تحفيز عمليات إنتاج مادة Diacylglycerol (DAG) ومادة Ceramide [31] التي ظهر أن لها دوراً في أمراضية مقاومة الأنسولين في العضلات الهيكلية [32] .

اختبار البروتين الفعال سي (CRP) لمجاميع المرضى مقارنة بالسيطرة:

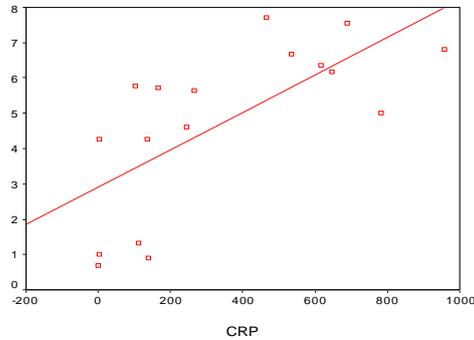
يظهر (الشكل 3) إن أعلى معدل لتركيز CRP كان لدى مجموعة المرضى الذين لديهم مقاومة مؤكدة للأنسولين إذ بلغ 314 ± 421.7 مليغرام / لتر ، تلتها مجموعة المرضى الذين لديهم مقاومة ممكنة للأنسولين إذ بلغ 287 ± 344.7 مليغرام / لتر ، ثم المجموعة غير المقاومة للأنسولين التي بلغ فيها معدل تركيز البروتين الفعال 209 ± 273 مليغرام / لتر. وقد أظهرت الدراسة الإحصائية عدم وجود فروق معنوية بين هذه المجاميع مقارنة بمجموعة السيطرة التي بلغ فيها معدل تركيز CRP 168 ± 289 مليغرام / لتر.



شكل (3) : توزيع معدل تركيز CRP بحسب مجاميع الدراسة.

لوحظ من خلال نتائج البحث عدم وجود فرق معنوي في مستوى CRP بين مجاميع مقاومة الأنسولين ومجموعة المرضى الذين ليس لديهم مقاومة للأنسولين ضمن مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة ، وقد جاءت نتائج هذه الدراسة متوافقة مع الدراسة التي أجراها [33] على مرضى قصور الدرقية تحت السريري (SH) من النساء ، إذ لاحظ عدم وجود فرق معنوي في مستوى CRP بين المرضى والأصحاء ؛ إلا إن مستوى هرمون الأنسولين كان مرتفعاً لدى مجموعة المرضى ويعد ذلك مؤشراً على حالة فرط الأنسولين التي قد تؤدي

ومستوى الكلوكوز وهرمون الأنسولين لدى مرضى متلازمة الأيض مقارنة بمستواها لدى أفراد السيطرة الأصحاء ووجود ارتباطات إيجابية ذات دلالة معنوية بين مستوى الكلوكوز و CRP وبين HOMA-IR و CRP [44].



$$r = 0.688$$

$$p = 0.002 \text{ HS}$$

شكل (5): معامل الارتباط (r) بين مستوى CRP (mg/l) و TNF-α (pg/ml) لدى مجموعة مرضى قصور الدرقية الممكني المقاومة للأنسولين PIR.

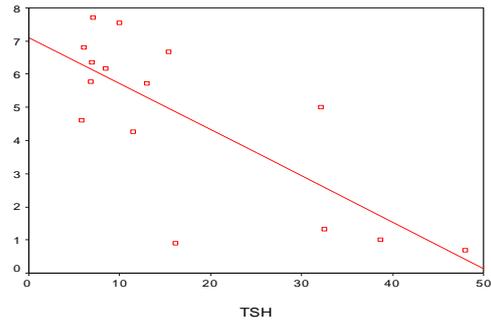
لوحظ ارتفاع مستوى CRP لأكثر من 0.2 مليغرام / ديسيلتر لدى الأفراد المفرطي الوزن والبدناء وكان أكثر من مستواه لدى الأفراد الطبيعي الوزن [45]، ولبعض الحركات الخلوية دور في ارتفاع مستوى CRP لدى هذه الفئات الوزنية منها IL-6 و TNF-α وكلاهما ينتج بواسطة النسيج الدهني [22] ويشار إلى دورهما في إنتاج CRP في الكبد [46]. كذلك ظهر أن مستوى CRP يرتبط ارتباطاً إيجابياً مع مستويات كل من IL-6 ($r=0.37$) و TNF-α ($r=0.46$) وعامل مقاومة الأنسولين IR-Score و يرتبط أيضاً مع بعض العوامل التي لها علاقة باضطرابات وظائف الأوعية الدموية ومنها: مستوى عامل فون ولبراند Plasminogen و vonWillebrand factor و Fibrinogen لدى أفراد من غير المصابين بداء السكري [26].

الاستنتاجات:

أظهرت هذه الدراسة الاستنتاجات الآتية:

1- ترتبط مقاومة الأنسولين بمرض قصور الدرقية ارتباطاً وثيقاً ويتوسط هذا الارتباط عاملين هما: السمنة obesity التي تعكسها زيادة مساحة النسيج الدهني والتهاب Inflammation الذي تعكسه مستويات كل من IL-6 و TNF-α و hsCRP.

2- إن ارتفاع مستوى بعض العوامل الالتهابية لدى مرضى قصور الدرقية ومنها: IL-6 و TNF-α



$$r = -0.760$$

$$p = 0.001 \text{ HS}$$

شكل (4): معامل الارتباط (r) بين مستوى TSH (µIU/ml) و TNF-α (pg/ml) لدى مجموعة مرضى قصور الدرقية المؤكدي المقاومة للأنسولين DIR.

أظهرت دراسة أجريت على النساء وجود ارتباط إيجابي معنوي بين مستوى TNF-α ومستوى كل من هرمون الأنسولين و CP وهي مؤشرات ترتبط بمقاومة الأنسولين، وأكدت الدراسة على دور TNF-α في تنظيم إفراز الأنسولين ومقاومة الأنسولين [38]. من ناحية أخرى وجد أن TNF-α ومستقبلاته التي توجد على سطوح خلايا الغدة الدرقية من المسارات الأساسية التي تؤدي إلى ذوي هذه الخلايا في الأمراض المناعية الذاتية للغدة [39]، وقد وجد أن ارتفاع مستوى هرمون TSH في المصل يثبط ذوي خلايا الغدة الدرقية وذلك عن طريق كبت فعالية مستقبلات Fas [40]. وفي دراسات خارج الجسم الحي *in vitro* وجد أن هرمون TSH يشجع إفراز IL-6 و TNF-α من النسيج الدهني [42,41] مشيراً بذلك إلى الرابط المحتمل بين مستواه ونشوء الإلتهاب المنخفض الدرجة.

العلاقات الترابطية بين مستوى البروتين الفعال سي CRP ومستوى بعض المؤشرات الالتهابية في مجاميع الدراسة:

بينت نتائج الدراسة وجود علاقة ترابطية إيجابية ($r=0.688$) ذات دلالة معنوية عالية ($P<0.01$) بين مستوى CRP و مستوى TNF-α لدى مجموعة PIR، (الشكل 5).

أشير إلى مثل هذه الارتباطات في بعض الدراسات [43] التي شملت مجموعة من النساء البالغات اللاتي لديهن مقاومة للأنسولين، وقد لوحظ وجود ارتباط إيجابي معنوي بين مستوى CRP وكل من الكلوكوز وهرمون الأنسولين. إن ارتفاع مستوى CRP يشير إلى مستوى إتهابي مزمن ويُعد مكوناً مهماً من مكونات متلازمة الأيض وقد يؤدي لاحقاً إلى ظهور عوارض تصلب الشرايين. كما لوحظ ارتفاع مستوى CRP

7. Sorlie , DE . 1995 . Medical biostatistics and epidemiology : Examination and board review . First ed . Norwalk , Connecticut , Appleton and Lange : 47-88 .
8. Bartalena, L.; Grasso, L.; Brogion, S.; Aghini-lombardi, F.; Braveman, L.E. and Martin, E. 1994. Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 78: 423-427.
9. Stouthard , J.M. ; VanderPoll , T. ; Endert ,E. ; Bakker,P.J. ; Veenhof, C.H. ; Sauerwein , H.P. and Romijn , J.A. 1994. Effects of acute and chronic interleukin-6 administration on thyroid hormone metabolism in hormones .J. Clin. Endocrinol. Metab. 79:1342–1346.
10. Dimitris, A. and Papanicolaou, M.P. 2000. Interleukin-6: the Endocrine cytokine. J. Clin. Endocrinol. Metab.; 85: 1331-1333.
11. Tsigos, C.; Papanicolaou, D.A.; Kyrou, L.; Defensor, R.; Mitsiadis, G.S. and Chrousos, G.P. 1997. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. J. Clin. Endocrinol. Metab.; 82: 4167-4170.
12. Yudkin, J. S.; Kumari, M.; Humphries, S.E. and Mohamed-Ali, V. 2000. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is Interleukin-6 the link? Atherosclerosis, 148: 209- 214.
13. VanHall, G.; Steenberg, A.; Sacchetti, M.; Fischer, C.; Keller, C.; Schjerling, P.; Hiscock, N.; Moller, K.; Saltin, B.; Febbraio, M.A. and Pedersen, B.K. 2003. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 3005-3010.
14. Lyngso, D.; Simonsen, L.; and Bulow.2002. Metabolic effects of

له دور في نشوء مقاومة الأنسولين وهي عوامل تنتج بواسطة النسيج الدهني المتوسع لدى مرضى قصور الدرقية ، لذلك يمكن أن يستعمل للتفريق بين حالات مقاومة الأنسولين والحالات غير المقاومة للأنسولين.

3-يعد إرتفاع مستوى hsCRP مؤشراً على الإلتهاب العام لدى مرضى قصور الدرقية سواءً أكانت لديهم مقاومة للأنسولين أم لم تكن مما يشير الى كونه عاملاً غير نوعي ولا يمكن أن يستعمل للتفريق بين الحالات المقاومة وغير المقاومة للأنسولين .

4-وجدت علاقات ترابطية ذات دلالة معنوية بين مستوى TNF- α وهرمون TSH ، وعلاقات ترابطية بين مستوى CRP و TNF- α .

المصادر:

1. Goldsby, R.A.; Kindt, T.J.; Osborne, B. A. and Kuby, J. 2003. Immunology, 5th ed. By: W. H. Freeman and company: USA.
2. Fernandez-Real, J. M. and Ricart,W. 1999. Insulin resistance and Inflammation in an evolutionary perspective: The contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness Diabetologia ; 42: 1367-1374.
3. Wallen, K.E. and Hotamisligil, G.S. 2003 Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J.Clin. Invest;112:1785-1788.
4. Xu, H. ; Barnes, G. T. ;Yang, Q. ; Tan, G. ; Yang, D. ; Chou, C.J. ; Sole, J. ;Nichols, A; Ross, J. S. ;Tartaylia,L.A. and Chen,H. 2003. Chronic Inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related Insulin resistance. J. Clin. Invest. ; 112: 1821-1830.
5. Bloomgarden, Z. T. 2005. Inflammation, atherosclerosis, and aspects of insulin action. Diabetes Care; 28: 2312-2319.
6. WHO technical report series, NO.646, 1980(*Diabetes mellitus*): Report of a WHO expert committee.

- necrosis factor-alpha: Direct role in obesity linked insulin resistance .Science .259: 87-91.
22. Hotamisligil, G.S.; Arner, P.; Caro, J.F.; Atkinson, R.L. and Spiegelmen, B.M. 1995. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. J. Clin. Invest.; 95: 2409-2415.
 23. Saghizadeh, M.; Ong, J.M.; Garvey, W.T.; Henry, R.R. and Kern, P.A. 1996. The expression of TNF-alpha by human muscle : Relationship to insulin resistance. J. Clin. Invest.; 97: 1111-1116.
 24. Chu, N.F.; Chang, J.B. and Shieh, S.M. 2003. Plasma leptin, fatty acids, and tumor necrosis factor-receptors and insulin resistance in children. Obesity Research . 11: 532-540.
 25. Qi, C. and Pekala, P.H. 2000. Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance in adipocytes. P.S. E.B.M.; 223: 128-135.
 26. Yudkin, J.S.; Stehouwer, C.D.; Emeis, J.J. and Coppack, S.W. 1999. C-reactive protein in healthy subjects: Associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.; 19: 972-978.
 27. Lang, C.H.; Dobrescu, C. and Bagby, C.Y. 1992. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. Endocrinol. ; 130: 43-52.
 28. Hotamisligil, G.S.; Budavari, A.; Murray, D. and Spiegelman, B.M. 1994. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes .Central role of tumor necrosis factor- α . J. Clin. Invest.; 94: 1543-1549.
 - interleukin-6 in human splanchnic and adipose tissue. J. Physiol. 543: 379-386.
 15. Fernandez-Real, J.M. and Ricart, W. 2003. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. Endocrinol. Rev.; 24: 278-301.
 16. Chen, J.; Wildman, R.P.; Leehamm, L.; Muntnev, P.; Reynolds, k.; Whelton, P.K. and He, J. 2004. Association between inflammation and insulin resistance in U.S nondiabetic adults. Diabetes Care; 27: 2960-2968.
 17. Choi, K.M.; Lee, K.W.; Kim, S.G.; Kim, N.H.; Park, G.G.; Seo, H.S.; Oh., D.J.; Choi, D.S. and Baik, S.H. 2005. Inflammation, Insulin resistance, and glucose intolerants without a previous diagnosis of *Diabetes mellitus*. J.Clin. Endocrinol. Metab.; 90: 175-180.
 18. Pickup, J.G.; Mattock, M.B.; Chusney, C.D. and Burt, D. 1997. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of a cute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. Diabetologia; 40: 1286-1292.
 19. Krogh-madsen, R.; Plomgard, P.; Keller, P.; keller, C. and Pedersen, B.K. 2003 Insulin stimulates interleukin-6 and tumor necrosis factor- α gene expression in human subcutaneous adipose tissue .Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 286: 234-238.
 20. Klover, P.J.; Zimmers, T.A.; Koniaris, L.G. and Moorey, R.A. 2003. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance. Diabetes. 52: 2784-2789.
 21. Hotamisligil, G.S.; Shargill, N.S. and Spiegelman, B.M. 1993. Adipose expression of tumor

- reactive protein in hypothyroid patients and its correlation with arterial stiffness in the common carotid artery. *Biomedicine and pharmacotherapy*; 61: 167-172.
36. Sibel, G.; Muzaffer, D.; Ender, A.; Sennur, A. and Armagan, T. 2008. Levels of high-sensitivity C-reactive protein, leptin, and resistin in patients with overt hypothyroidism and subclinical hypothyroidism. *Endocrinologist*; 81: 30-33.
 37. Pearce, E.N.; Bogazzi, F.; Martine, E.; Brogioni, S.; Pardini, E.; Pellegrini, G.; Parkes, A.B.; Lazarus, J.H.; Pinchera, A. and Braverman, L.E. 2003. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and non-inflammatory thyroid disease. *Thyroid*; 13: 643-648.
 38. Gwozdziwiczova, S.; Lichnovska, R.; Yahia, R.B.; Chlup, R. and Hrebicek, J. 2005. TNF- α in the development of insulin resistance and other disorders in metabolic syndrome. *Biomed. Papers*; 149: 109-117.
 39. Stassi, G and Demaria, R. 2002. Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.*; 2:195-204.
 40. Kawakami, A.; Eguchi, K.; Matsuoka, N.; Tsuboi, M.; Kawabe, Y.; Ishikawa, N.; Ito, K. and Nagataki, S. 1996. Thyroid stimulating hormone inhibits fas antigen-mediated apoptosis of human thyrocytes *in vitro*. *Endocrinol.*; 137: 3163-3169.
 41. Wang, H.C.; Drago, J.; Zhou, O. and Klein, J.R. 2003. An intrinsic thyrotropin-mediated pathway of TNF- α production by bone marrow cells. *Blood*; 101:119-123.
 29. Alvaro, C.; Teruel, T.; Hernandez, R. and Lorenzo, M. 2004. Tumor necrosis factor- α produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor κ B kinase in a P38 MAPK-dependent manner. *J. Biol. Chem.*; 279: 17070-17078.
 30. Green, A.; Rumberger, J.M.; Stuart, G.A. and Ruhoff, M.S. 2004. Stimulation of lipolysis by tumor necrosis factor- α in 3T3-L1 adipocytes is glucose dependent. Implications for long-term regulation of lipolysis. *Diabetes*. 53:74-81.
 31. Schutze, S.; Berkovic, D.; Tomsing, O.; Unger, C. and Kronke, M. 1991. Tumor necrosis factor induces rapid production of 1,2-diacylglycerol by a phosphatidylcholine-specific phospholipase C. *J. Exp. Med.*; 174:975-988.
 32. Adams, J.M.; Pratipanawatr, T.; Berria, R.; Wang, E.; Defronzo, R.A.; Sullards, M.C. and Mandarino, L.J. 2004. Ceramide content is increased in skeletal muscle from obese insulin-resistant humans. *Diabetes*; 53: 25-31.
 33. AL-Sayed, A. and AL-Ali, N. 2006. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocrinol. J.*; 53: 653-657.
 34. Chris-Crain, M.; Meier, C.; Guglielmetti, M.; Huber, P.R.; Riesen, W.; Staub, J.J. and Müller, B. 2003. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: Cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*; 166: 379-386.
 35. Nagazaki, T.; Inaba, M.; Shrakawa, K.; Hiura, Y.; Tahara, H.; Kumeda, Y.; Ishikawa, T.; Ishimura, E. and Nishizawa, Y. 2007. Increased levels of C-

44. Kural, A.; Koldas, M.; Seval, H.; Omma, A. and Yigit, N. 2007. The association between C-reactive protein and metabolic syndrome components. *Inönü universitesi Tıp Fakültesi Dengisi*; 14: 145-148.
45. Visser, M.; Bouter, L.M.; McQuillan, G.M.; Wener, M.H. and Harris, T.B. 1999. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese. Adults. *JAMA*; 282:2131-2135.
46. Baumann, H. and Gauldie, J. 1994. The acute phase response. *Immunol. Today*; 25: 74-80.
42. Antunes, T.T.; Gagnon, A.M.; Bell, A.; and Sorisly, A. 2005. Thyroid stimulating hormone stimulates interleukin-6 release from 3T3-L1 adipocytes through a cAMP-protein kinase A pathway. *Obesity Res.*; 13: 2066-2071.
43. Pannacciulli, N.; Cantatore, F.P.; Minenna, A.; Bellacicco, M.; Giorgino, R. and Depergola, G. 2001. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Intern. J. Obesity*; 25: 1416-1420.

Evaluation to the level of some inflammatory markers in hypothyroid insulin resistant patients

*Shaima Razaq**

*Khalid I.Al-Lehibi***

*Sabah N.Alwachi****

*Biotechnology dep./ Coll. of Science/ Baghdad univ.

** Diabetic & Endocrine gland center/ Health ministry

***Biology dep /Coll. of Science/ Baghdad univ

Abstract:

Hypothyroidism is a condition in which thyroid hormones levels decreased in the blood. These hormones are necessary for energy production and body viability. In many occasions this condition is accompanied or followed by different metabolic disorders.

The current study is conducted in the "Specialized center for endocrinology and diabetes" and carried on 70 hypothyroid patients and 60 randomly chosen individuals with normal thyroid function. Both groups were submitted to laboratory tests to evaluate thyroid function (T3,T4.TSH).

The study involved evaluation of the relationship between hypothyroidism and insulin resistance (IR). Health problem related to many diseases, became common lately. Insulin resistance diagnosed through two important tests: C-peptide (CP) and oral glucose tolerance test (OGTT).

Patients are considered to have definite insulin resistance (DIR), if they have impaired glucose tolerance (IGT) and high level of CP. If one of the tests is abnormal, the patients have possible insulin resistance (PIR).

The current study show that both conditions (hypothyroidism and insulin resistance) are associated and common in women, old and overweight individuals.

The results show a significant ($P<0.01$) increase in levels of $TNF-\alpha$ reaching 6.46 ± 1.02 pg/ml and 50.6 ± 2.14 pg/ml respectively, in hypothyroid patients with DIR compared to control and the high levels of these parameters refer to subclinical inflammation. The non-specific inflammatory marker CRP, which refers to systemic inflammation, also increases in all hypothyroid patients (Insulin resistant or none).

The current study also includes the study of correlations between inflammatory parameters in the study groups. The results show that there was a negative significant correlation between $TNF-\alpha$ and TSH ($P<0.01$) in DIR hypothyroid patients. Patients with PIR show positive significant correlation between levels of CRP and $TNF-\alpha$ ($P<0.01$).