



اثر کم کاری تیروئید آزمایشگاهی بر میزان انسولین، آزمایش تحمل گلوکز و بافت پانکراس در موش‌های صحرائی نر بالغ

وحیده السادات ناظمی: کارشناس ارشد بیوشیمی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
محمد رضا دایر: دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران (*نویسنده مسئول). mrdayer@scu.ac.ir
طیبه محمدی: استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

پروپیل تیو یوراسیل،
کم کاری تیروئید،
پانکراس،
انسولین

زمینه و هدف: کم کاری تیروئید و دیابت شیرین دو بیماری شایع انسانی هستند که در موارد متعددی بطور همزمان در مبتلایان دیده می‌شوند. در مورد اثر کم کاری تیروئید بر میزان گلوکز و انسولین خون گزارشات متناقضی وجود دارد. در مطالعه حاضر از طریق انجام تست تحمل گلوکز، سنجش میزان انسولین ناشتا و بررسی تغییرات بافت جزایر لانگرهانس پانکراس در موش‌های صحرائی کم کار تیروئید بررسی کردیم که آیا کم کاری تیروئید می‌تواند زمینه ساز دیابت شیرین شود؟

روش کار: در این مطالعه تعداد ۲۰ موش صحرائی نر نژاد ویستار به دو گروه شاهد و کم کار تیروئیدی تقسیم شدند. برای ایجاد کم کاری تیروئید به مدت هشت هفته به حیوانات گروه کم کاری تیروئید آب شهری محتوی پروپیل تیویوراسیل (PTU) ۰/۰۲ درصد و به حیوانات گروه شاهد آب شهری داده شد. پنج هفته پس از شروع تحقیق، آزمایش تحمل گلوکز انجام شد و سه هفته بعد جهت سنجش هورمونهای TSH، T₃، T₄ و انسولین از حیوانات نمونه خون گرفته شد. سپس بافت پانکراس برای بررسی تغییرات بافتی جدا گردید.

یافته‌ها: نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که مصرف ۰/۰۲ PTU درصد به مدت پنج هفته تاثیر معنی‌داری بر آزمایش تحمل گلوکز ندارد. در حالیکه مصرف هشت هفته‌ای این ترکیب، هورمونهای T₃، T₄ و انسولین را بطور معنی‌داری کاهش و TSH را افزایش می‌دهد ($p < 0/01$). نتایج مطالعات بافت‌شناسی نشان می‌دهد که ساختار جزایر لانگرهانس در گروه کم کاری تیروئید در مقایسه با گروه شاهد تغییر قابل توجهی نکرده است.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که بیماری کم کاری تیروئید با مکانیزم ناشناخته‌ای باعث کاهش معنی‌دار میزان انسولین می‌شود و از این طریق می‌تواند زمینه‌ساز بیماری دیابت شود و در دراز مدت می‌تواند به تغییرات بافتی جزایر لانگرهانس و ایجاد بیماری دیابت شیرین منجر شود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: دانشگاه شهید چمران اهواز

شیوه استناد به این مقاله:
Nazemi VS, Dayer MR, Mohammadi T. Effects of experimental hypothyroidism on insulin, glucose tolerance test and pancreatic tissue in adult male rats. Razi J Med Sci. 2019;26(9):68-77.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 3.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.



Original Article

Effects of experimental hypothyroidism on insulin, glucose tolerance test and pancreatic tissue in adult male rats

Vahideh-Sadat Nazemi, MA, Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

✉ **Mohammad Reza Dayer**, Associate Professor, Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran (*Corresponding author). mrdayer@scu.ac.ir

Tayebeh Mohammadi, Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Abstract

Background: Hypothyroidism and diabetes mellitus are two incident human diseases that occur simultaneously in frequent cases. There are conflicting reports regarding hypothyroid effect on blood glucose and insulin levels. In the present study by caring glucose tolerance test, measuring fasting insulin level and assessing histological alterations in Langerhans islets of experimentally hypothyroid rats, we investigated if hypothyroidism can induce diabetes mellitus?

Methods: In the present study, twenty male wistar rats were divided into two groups of control and hypothyroid. In order to induce hypothyroidism, this group was drank tap water containing 0.02% PTU (propylthiouracil) and the control group was given tap water. At five weeks of experiment glucose tolerance test was performed and three weeks later blood samples were prepared for T4, T3, TSH and Insulin hormones measurement. The pancreas tissue then extracted for histological assessment.

Results: Our results indicate that 5 week consumption of 0.02% PTU does not affect glucose tolerance test significantly while 8 week consumption decrease hormones levels of T3, T4 and insulin and increase TSH significantly ($p < 0.01$). Histological findings show no changes in Langerhans architecture in hypothyroid rats contrast to control group.

Conclusion: Based on our findings we can conclude that hypothyroid disease through unknown mechanism decreases insulin level significantly and it can lead to histological changes in Langerhans islets and consequently to prevalence of diabetes mellitus.

Conflicts of interest: None

Funding: Shahid Chamran University of Ahvaz

Keywords

Propylthiouracil (PTU),
Hypothyroidism,
Pancreas,
Insulin

Received: 22/06/2019

Accepted: 02/11/2019

Cite this article as:

Nazemi VS, Dayer MR, Mohammadi T. Effects of experimental hypothyroidism on insulin, glucose tolerance test and pancreatic tissue in adult male rats. Razi J Med Sci. 2019;26(9):68-77.

*This work is published under [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) licence.

کم کاری تیروئید بر میزان گلوکز و انسولین خون وجود دارد به گونه‌ای که بعضی معتقدند که کم کاری تیروئید زیر کلینیکی (خفیف) در انسان میزان انسولین خون و مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد و برخی می‌گویند افزایش می‌دهد. این در حالی است که بعضی دیگر هم می‌گویند تغییری ایجاد نمی‌کند (۷-۱۰). مطالعات انجام شده در حیوانات آزمایشگاهی نیز همین تناقضات را تایید می‌کند بگونه‌ای که بعضی غلظت بالای انسولین و میزان طبیعی گلوکز را گزارش کرده‌اند و بعضی غلظت طبیعی انسولین و گلوکز را در حیوانات کم کار تیروئید گزارش کرده‌اند (۱۱).

با توجه به اینکه اثر کم کاری تیروئید بر دیابت متناقض است و در مورد تغییرات ساختاری پانکراس در کم کاری تیروئید مطالعات کمی صورت گرفته است. در این مطالعه تغییرات ساختاری پانکراس در موش‌های کم کار تیروئیدی مورد بررسی قرار می‌گیرد. در این مطالعه از موش صحرایی استفاده شد زیرا جمعیت سلولی و توزیع جزایر لانگرهانس موش صحرایی بسیار مشابه انسان است (۳).

روش کار

حیوانات: تعداد ۲۰ موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با سن هشت هفته با میانگین وزن $20.8/45 \pm 3/93$ گرم از محل پرورش و نگهداری حیوانات دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز خریداری و در قفس‌های پنج تایی در شرایط دمایی 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد و دوره تاریکی و روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. حیوانات در طول دوره تیمار دسترسی کامل به آب و غذا داشتند. این مطالعه براساس مقرارت کمیته اخلاق دانشگاه شهید چمران اهواز طراحی و اجرا گردید. جهت تطابق با شرایط محیطی و قبل از تیمار و شروع آزمایشات حیوانات به مدت یک هفته در شرایط یاد شده نگهداری شدند. سپس حیوانات به طور تصادفی به دو گروه شاهد و کم کاری تیروئید (در هر گروه ۱۰ عدد) تقسیم شدند. در طول دوره تیمار به گروه شاهد آب شهری و به گروه کم کاری تیروئید آب

براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت شیوع بیماری دیابت شیرین رو به افزایش است و پیش بینی می‌شود که تعداد مبتلایان تا سال ۲۰۳۰ به ۳۶۶ میلیون نفر یا بیشتر برسد. علت اصلی این بیماری کمبود نسبی یا شدید در میزان ترشح هورمون انسولین یا اختلال در عملکرد آن است. شواهد زیادی نشان می‌دهند که غدد درون‌ریز یا برون‌ریز دیگری غیر از پانکراس ممکن است در ایجاد یا تشدید این بیماری تاثیر گذار باشند (۱). بیماری کم کاری تیروئید یکی از این بیماریهاست که در ۳ تا ۵ درصد جمعیت جهان دیده می‌شود و میزان شیوع آن بین زنان و به ویژه زنان باردار بیشتر است (۲). کم کاری تیروئید را می‌توان به سه دسته تقسیم کرد: در نوع اول بیماری اختلال در خود غده تیروئید می‌باشد ولی در نوع دوم و سوم بیماری ثانویه بوده و علت آن اختلال در ترشح هورمون تحریک کننده غده تیروئید (TSH) است که به ترتیب از وجود اختلال در غدد هیپوفیز و هیپوتالاموس ناشی می‌شوند (۳).

پروپیل تیوبوراسیل (PTU) ترکیبی است که از آن برای ایجاد کم کاری تیروئید نوع اول در حیوانات آزمایشگاهی استفاده می‌شود. در این نوع کم کاری تیروئید، غده تیروئید توسط هورمون تحریک کننده تیروئید (TSH) تحریک می‌شود ولی قادر به تولید مقادیر کافی هورمونهای تیروئیدی T_3 و T_4 نیست. این ترکیب شیمیایی باعث مهار آنزیم پراکسیداز تیروئیدی می‌شود. این آنزیم واکنش یددار شدن و کوپلینگ در فرآیند سنتز هورمونهای تیروئید را کاتالیز می‌کند. ترکیب PTU همچنین مانع تبدیل T_4 به T_3 در بافتهای محیطی می‌شود (۴ و ۲). مطالعات انجام شده نشان داده است که در موشهای کم کار تیروئید متابولیسم گلوکز و ترشح انسولین آسیب دیده است ولی در مورد مکانیسم آن اطلاعات کمی در دسترس است (۵). یکی از احتمالات مطرح این است که هورمونهای تیروئیدی ممکن است در عملکرد سلول بتا نقش داشته باشند (۶). با این وجود گزارشات متناقضی در مورد تاثیر

معنی داری استفاده شد.

یافته‌ها

میزان هورمون‌های تیروئیدی و انسولین: شکل ۱ مقادیر هورمون‌های تیروئیدی به همراه انسولین در دو گروه شاهد و کم‌کار تیروئیدی را نشان می‌دهد. همانطور که ملاحظه می‌شود میزان هورمون‌های T₄ و T₃ و انسولین در گروه کم‌کاری تیروئید در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری کاهش و در عوض مقدار هورمون TSH در گروه کم‌کاری تیروئید افزایش نشان می‌دهد ($P < 0/01$).

آزمایش تحمل گلوکز درون صفاقی: نتایج حاصل از آزمایش تحمل گلوکز درون صفاقی که در شکل ۲ آمده است نشان می‌دهد که گذشت پنج هفته از مصرف ترکیب PTU اثر معنی‌داری بر آزمایش تحمل گلوکز در حیوانات کم‌کار تیروئید در مقایسه با گروه شاهد ندارد. اگر چه میانگین گلوکز ناشتا در حیوانات کم‌کار تیروئیدی (۱۰۳/۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) مقداری بیشتر از گروه شاهد (۹۵/۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) می‌باشد ولی این تفاوت معنی‌دار نیست. در حقیقت پاسخ حیوانات به آزمایش تحمل گلوکز مشابه است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تیمار پنج هفته توسط PTU برای تغییر در میزان انسولین و آزمایش تحمل گلوکز کافی نیست و نیاز به مدت زمان بیشتری است.

نتایج مطالعات بافت‌شناسی: از نظر بافت‌شناسی غده پانکراس شامل دو بخش برون‌ریز و درون‌ریز است. در بخش درون‌ریز سلول‌های بتا بیش از ۸۰ درصد کل سلول‌های جزایر لانگرهانس را تشکیل می‌دهند و به طور عمده در بخش مرکزی جزایر قرار دارند. سلول‌های بتا سلول‌های چند وجهی با سیتوپلاسم اسیدوفیل هستند. شکل‌های ۳ و ۴ به ترتیب مقطع بافتی پانکراس موش‌های صحرایی گروه‌های شاهد و کم‌کاری تیروئید را نشان می‌دهند. بررسی ریخت‌شناسی و نیز توزیع سلولی جزایر پانکراس در گروه کم‌کاری تیروئید نشان دهنده مشابهت آن با بافت گروه شاهد بوده و حکایت از عدم تغییرات بافتی وسیع در گروه تیمار شده توسط PTU دارد.

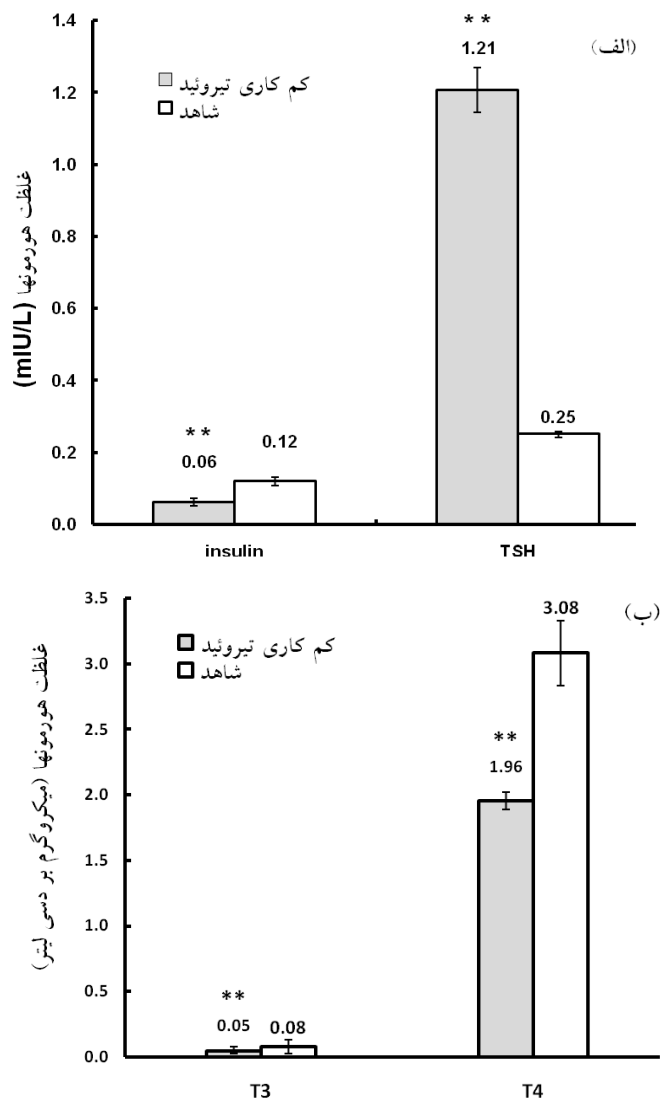
نتایج حاصل از بررسی میزان مصرف آب و غذا در دو گروه: انتظار می‌رود در بیماریهائی که متابولیسم پایه

محتوی ۲۰۰ میلی‌گرم بر لیتر یا ۰/۰۲ درصد از ترکیب PTU محصول شرکت سیگما داده شد (۱۳) و (۱۲). در طول مدت تیمار روزانه وزن حیوانات و میزان مصرف آب و غذای آنها اندازه‌گیری می‌شد.

آزمایش تحمل گلوکز درون صفاقی (Intra IPGTT-Peritoneal Glucose Tolerance Test): پنج هفته بعد از شروع دوره تیمار، آزمایش تحمل گلوکز درون صفاقی برای همه موش‌های گروه شاهد و کم‌کاری تیروئید انجام شد (۱۲). برای این منظور حیوانات قبل از انجام آزمایش به مدت هشت ساعت ناشتا نگه داشته شدند. سپس محلول گلوکز به میزان ۲ گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی به حیوانات تزریق شد و میزان گلوکز خون آنها در زمان‌های صفر، ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه با استفاده از دستگاه گلوکومتر و با گرفتن یک قطره از خون دم اندازه‌گیری شد (۱۴-۱۶).

سنجش میزان سرمی TSH، T₃، T₄ و انسولین: در پایان هشت هفته و پس از ۱۵ تا ۱۶ ساعت ناشتایی حیوانات به کمک اتر بیهوش شده و از بطن چپ آنها خونگیری شد. نمونه‌های خون پس از لخته شدن به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ و نمونه سرم آنها جهت سنجش میزان هورمون‌های تیروئیدی TSH، T₃، T₄ و نیز هورمون انسولین مورد استفاده قرار گرفت. برای سنجش میزان هورمون‌های سرمی از کیت IDEAL و برای سنجش هورمون انسولین از کیت Monobind R استفاده شد.

مطالعات بافت‌شناسی: پس از انجام خونگیری و قبل از آسان‌کشی، بافت پانکراس حیوانات استخراج و در محلول ۱۰ درصد فرمالین به مدت حداقل ۴۸ ساعت تثبیت شد. با استفاده از دستگاه هیستوتکنیک و بلوک‌های پارافینی مقاطع بافتی به ضخامت ۵ میکرومتر تهیه و جهت مطالعات بافتی مورد استفاده قرار گرفت. با استفاده از رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین و تریکروم ماستون بخش‌های مختلف پانکراس رنگ‌آمیزی و با کمک میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفت (۱۷). تحلیل آماری: در این مطالعه معنی‌دار بودن تفاوت در نتایج بین دو گروه با کمک روش t-test مستقل بررسی شد. محاسبات به کمک برنامه SPSS نسخه ۲۱ انجام شد و مقدار $P < 0/05$ به عنوان ملاکی برای سطح

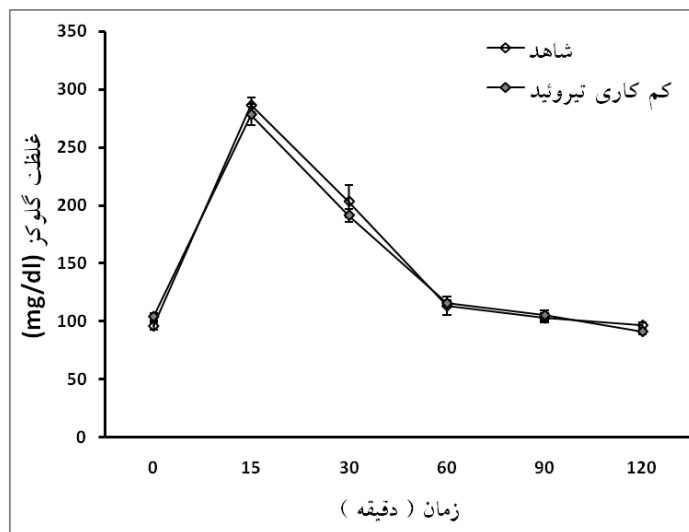


شکل ۱- الف- غلظت‌های سرمی هورمون‌های TSH و انسولین (mIU/L) و ب- غلظت‌های سرمی هورمون‌های T₃، T₄ (μg/dL) در موش‌های صحرائی گروه‌های شاهد و کم‌کار تیروئیدی را نشان می‌دهد. اعداد به صورت انحراف معیار استاندارد ± میانگین بیان شده است. ** نشان دهنده تفاوت معنی‌داری در سطح (P < 0.01) است.

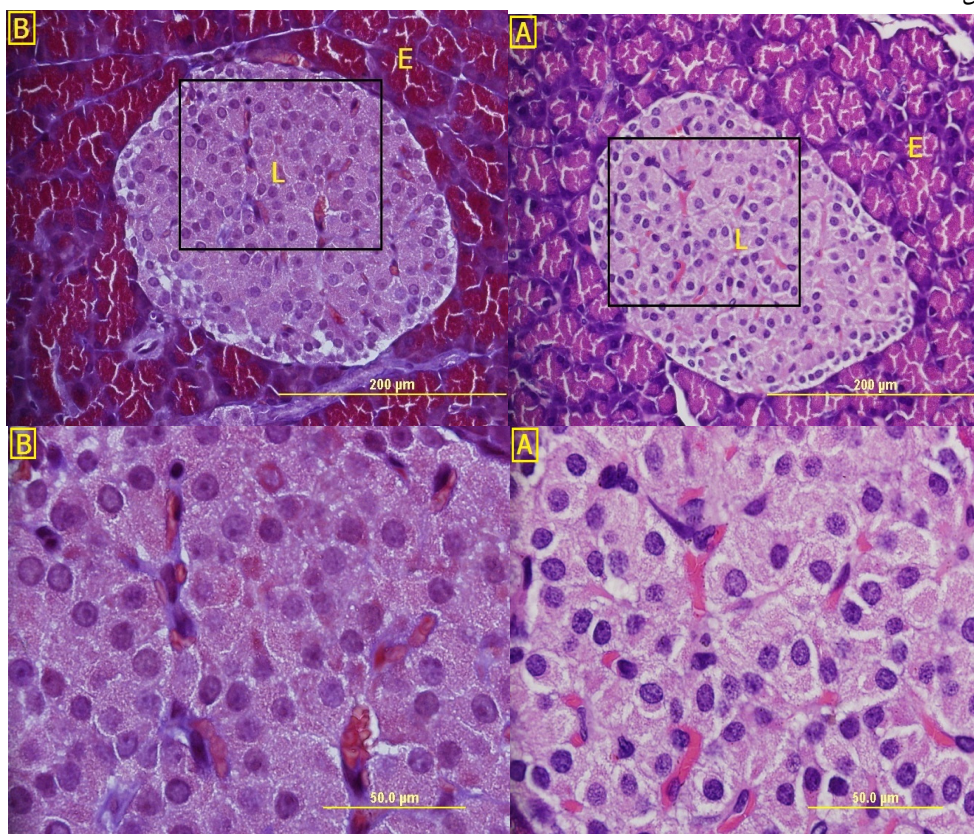
از گروه شاهد است و این مسئله با توجه به این واقعیت که گروه کم‌کار تیروئیدی متابولیسم پایه‌ای کمتری دارند قابل فهم و توجیه است.

نتایج حاصل از بررسی تغییرات وزن در دو گروه: بیماری‌هایی مانند کم‌کاری تیروئید و دیابت شیرین که موجب اختلال در متابولیسم بدن می‌شوند می‌توانند در دراز مدت منجر به تغییرات قابل ملاحظه در وزن حیوانات شوند. شکل ۶ روند تغییرات میانگین وزن در دو گروه شاهد و کم‌کار تیروئیدی را نشان می‌دهد.

بدن را تحت تاثیر قرار می‌دهند، میزان مصرف آب و غذا به طور قابل توجهی تغییر کند. شکل ۵ میزان مصرف غذا (۵-الف) و آب (۵-ب) را در مدت تیمار نشان می‌دهد. همانطور که ملاحظه می‌شود میزان مصرف آب و غذا در هر دو گروه با بالا رفتن عمر و افزایش وزن حیوانات بطور طبیعی بالاتر می‌رود. دقت در نمودارهای مصرف آب و غذا نشان می‌دهد که اگرچه تفاوت معنی‌دار بین دو گروه وجود ندارد ولی در بیشتر مواقع میزان مصرف آب و غذا در گروه کم‌کار تیروئیدی کمتر



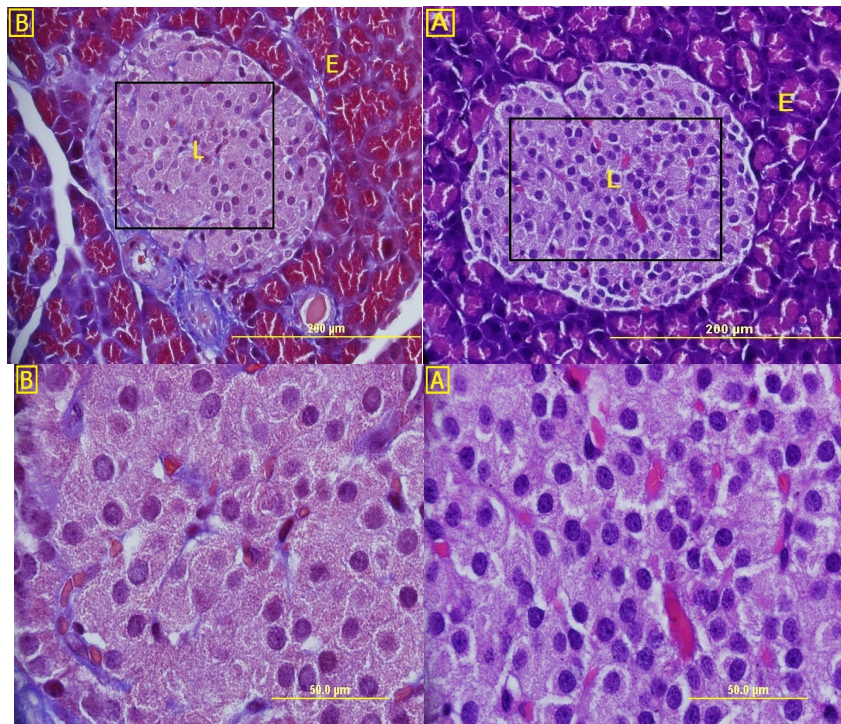
شکل ۲- آزمایش تحمل گلوکز درون صفاقی در موشهای صحرایی گروههای شاهد و کم کار تیروئیدی را نشان می دهد. اعداد به صورت انحراف معیار استاندارد \pm میانگین بیان شده است.



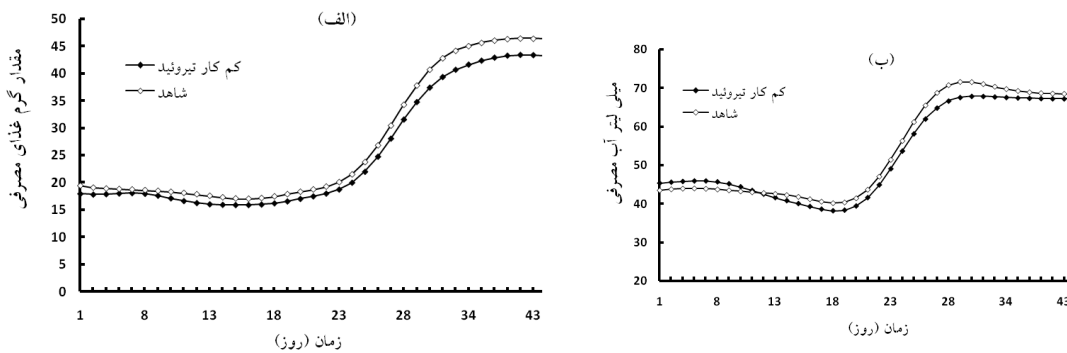
شکل ۳- ساختار بافت پانکراس در گروه شاهد را نشان می دهد. شکل‌های A رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، شکل‌های B رنگ آمیزی تریکروم ماسون. یک جزیره لانگرهانس (L) درون بخش برون ریز (E) دیده می شوند. بیشتر از ۸۰ درصد سلولهای هر جزیره، سلولهای بتا هستند.

بافتی و نیز تغییر قابل ملاحظه در وزن حیوانات یا میزان مصرف آب و غذای آنها کافی نیست.

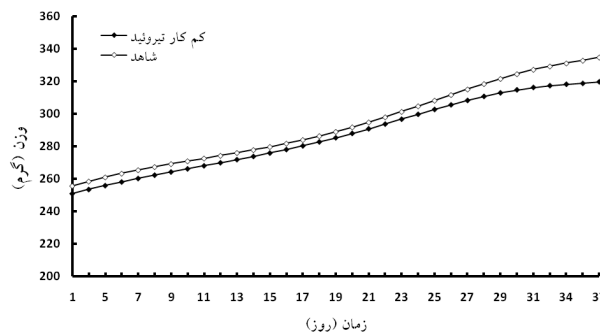
نتایج حاصل نشان می دهد که تفاوت معنی داری بین وزن حیوانات گروه شاهد و کم کار تیروئیدی وجود ندارد. این یافته به همراه سایر یافته های ما نشان می دهد که مدت هشت هفته برای ایجاد تغییرات وسیع



شکل ۴- ساختار بافت پانکراس در گروه کم کار تیروئید را نشان می‌دهد. شکل‌های A رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، شکل‌های B رنگ‌آمیزی تریکروم ماسون. یک جزیره لانگرهانس (L) درون بخش برون‌ریز (E) دیده می‌شوند. بیشتر از ۸۰ درصد سلول‌های هر جزیره سلول‌های بتا هستند.



شکل ۵- الف- میزان مصرف روزانه غذا و ب- میزان مصرف روزانه آب در دو گروه شاهد و کم کار تیروئیدی را نشان می‌دهد. نمودارها با روش میانگین متحرک برازش شدند.



شکل ۶- میانگین وزن روزانه موش‌های صحرایی شاهد و کم کار تیروئیدی را نشان می‌دهد. نمودار با روش میانگین متحرک برازش شد.

القایی با PTU را می‌توان از طریق سنجش هورمون‌های تیروئیدی (کاهش در میزان T_3 و T_4 و افزایش در

بحث و نتیجه‌گیری
براساس گزارشات موجود ایجاد کم‌کاری تیروئید

تحمل گلوکز می‌شود (۱۲). سمر مصطفی و همکاران در سال ۲۰۱۵ کم‌کاری تیروئید را با استفاده از کربیمازول در موشهای صحرایی القا کردند. نتایج آنها نشان داد که میزان گلوکز ناشتا در گروه کم‌کاری تیروئید به طور معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد است. این محققان همچنین آسیب قابل توجه پانکراس را در وضعیت کم‌کاری تیروئید گزارش کردند (۳). از طرف دیگر مطالعه پالانیسمی و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان داد که مصرف PTU و متی‌مازول در موشهای صحرایی موجب کاهش گلوکز در این حیوانات می‌شود (۲۲). در مطالعه حاضر میزان انسولین ناشتا در گروه کم‌کاری تیروئید به طور معنی‌داری کاهش یافت ولی تغییرات بافت پانکراس قابل ملاحظه نبود و نمی‌توان به برقراری شرایط دیابت شیرین نسبت داد. میزان تغییر هورمونهای T_3 ، T_4 و TSH در مطالعه حاضر نشان دهنده برقراری شرایط کم‌کاری تیروئید ملایم است (۲۳ و ۲۱) و این احتمال وجود دارد که با افزایش طول دوره کم‌کاری تیروئید و یا ایجاد حالت کم‌کاری تیروئید حاد تغییرات محسوسی در بافت پانکراس مشاهده شود. همچنین ممکن است کم‌کاری تیروئید با ایجاد اختلال در روند ترشح انسولین موجب کاهش میزان انسولین شده باشد. در مطالعه حاضر میزان انسولین ناشتا در حیوانات کم‌کار تیروئیدی نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری کاهش یافت که این می‌تواند هشدار برای شروع فرآیند دیابتی شدن تلقی شود (شکل شماره ۱). این یافته توسط گزارشات میرلا یوکروپینا در ۲۰۱۲ و محمد علی در ۲۰۱۳ تایید می‌گردد. مطالعه یوکروپینا نشان داد که کم‌کاری تیروئید القایی با متی‌مازول در موشهای صحرایی موجب کاهش غیر معنی‌دار انسولین می‌شود. محمد علی گزارش کرد که کم‌کاری تیروئید القایی با کربیمازول میزان انسولین را به طور معنی‌داری کاهش داد (۲۵ و ۲۴). کم‌کاری تیروئید در انسانها معمولاً با افزایش وزن همراه بوده است (۲۶ و ۶). همچنین مطالعه ناتالی هوفر-انتی وورن در ۲۰۱۲ نشان داد که میزان افزایش وزن در سگهای کم‌کار تیروئیدی بیشتر از سگهای شاهد است (۱۸). در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری بین وزن حیوانات در گروه کم‌کاری تیروئید و شاهد مشاهده نشد و در روزهای پایانی مطالعه میزان افزایش وزن در گروه

(TSH) تایید کرد (۱۲ و ۵ و ۳ و ۲). شکل شماره ۱ نشان دهنده برقراری شرایط کم‌کاری تیروئید در حیوانات مصرف کننده PTU است. در این مطالعه و براساس گزارشات متعدد موجود زمان پنج هفته‌ای برای انجام آزمایش تحمل گلوکز و دوره تیمار هشت هفته‌ای برای القای کم‌کاری تیروئید با استفاده از PTU در نظر گرفته شد. در تست تحمل گلوکز میزان گلوکز ناشتا و در زمانهای اندازه گیری پس از تزریق گلوکز بین گروه کم‌کاری تیروئید و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت. این یافته توسط چندین مطالعه تایید می‌شود.

ناتالی هوفر-انتی وورن و همکاران در سال ۲۰۱۲ کم‌کاری تیروئید را در سگها ایجاد کردند. نتایج آنها نشان داد که کم‌کاری تیروئید در سگها اثر معنی‌داری روی آزمایش تحمل گلوکز ندارد که یافته‌های ما را تایید می‌کند (۱۸). اسامه احمد و همکاران در سال ۲۰۱۲ با استفاده از متی‌مازول کم‌کاری تیروئید را در موشهای صحرایی القا کردند. طبق گزارش آنها نیز میزان گلوکز ناشتا و پس از دو ساعت در تست تحمل گلوکز در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت ولی میزان انسولین به طور معنی‌داری کاهش یافت که نتایج مطالعه حاضر را تایید می‌کند. هر چند این گروه تغییرات محسوسی را در بافت پانکراس گزارش کردند (۱۹). در مطالعه مساراح کم‌کاری تیروئید با مصرف بنزی تیوپوراسیل (BTU) به مدت پنج هفته در موشهای صحرایی القا شد و در این حیوانات میزان گلوکز نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت که نتایج مطالعه حاضر را تایید می‌کند (۲۰). بعضی محققان نیز نتایج متفاوتی نسبت به مطالعه حاضر ارائه کردند. آشوینی و همکاران در سال ۲۰۱۵ کم‌کاری تیروئید ملایم و حاد را در موشهای صحرایی ایجاد کردند. طبق گزارش آنها هیچ تفاوت معنی‌داری بین میزان گلوکز و انسولین ناشتای گروههای شاهد و کم‌کاری تیروئید ملایم و حاد مشاهده نشد (۲۱). برویین و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که میزان گلوکز ناشتا و در زمان اندازه گیری پس از تزریق گلوکز به طور معنی‌داری در مایس کم‌کاری تیروئید بالاتر از مایس شاهد است (۶). مطالعه قدینی و همکاران در سال ۲۰۱۴ نیز نشان داد که کم‌کاری تیروئید در موشهای صحرایی موجب کاهش

References

1. Pasupathi P, Bakthavathsalam G, Saravanan G, Sundaramoorthi R. Screening for thyroid dysfunction in the diabetic/non-diabetic population. *Thyroid Sci.* 2008;3(8):1-6.
2. Afzal M, Kazmi I, Semwal S, Al-Abbasi FA, Anwar F. Therapeutic exploration of betulinic acid in chemically induced hypothyroidism. *Mol Cell Biochem.* 2014;386(1-2):27-34.
3. Mustafa SA, Gouda ZA, Ali Khalifa ME, Alkhodary AA. Levothyroxin Drug Ameliorates the Pancreatic Changes Occurred After Induced Hypothyroidism in Male Albino Rats. *Br J Sci.* 2015;12(1).
4. Jassim MA, Alkalby S, Alzerjawi JS. Effect of propylthiouracil-induced hypothyroidism on reproductive efficiency of adult male rats. *Bas J Vet Res.* 2013;12(2):113-21.
5. Safayee S, Karbalaee N, Noorafshan A, Nadimi E. Induction of oxidative stress, suppression of glucose-induced insulin release, ATP production, glucokinase activity, and histomorphometric changes in pancreatic islets of hypothyroid rat. *Eur J Pharmacol.* 2016;791:147-156.
6. Bruin JE, Saber N, O'Dwyer S, Fox JK, Mojibian M, Arora P, et al. Hypothyroidism Impairs Human Stem Cell-Derived Pancreatic Progenitor Cell Maturation in Mice. *Diabetes.* 2016;65(5):1297-309.
7. Garduño-García Jde J, Alvirde-García U, López-Carrasco G, Padilla Mendoza ME, Mehta R, Arellano-Campos O, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(2):273-8.
8. Pacifico L, Bonci E, Ferraro F, Andreoli G, Bascetta S, Chiesa C. Hepatic steatosis and thyroid function tests in overweight and obese children. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:1-8.
9. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(5):785-90.
10. Chen G1, Wu J, Lin Y, Huang B, Yao J, Jiang Q, et al. Associations between cardiovascular risk, insulin resistance, beta-cell function and thyroid dysfunction: a cross-sectional study in She ethnic minority group of Fujian Province in China. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(5):775-82.
11. Rodríguez-Castelán J, Nicolás L, Morimoto S, Cuevas E. The Langerhans islet cells of female rabbits are differentially affected by hypothyroidism depending on the islet size. *Endocrine.* 2015;48(3):811-7.
12. Godini A, Ghasemi A, Karbalaee N, Zahedi AS. The effect of thyroidectomy and propylthiouracil-

کم‌کاری تیروئید کمتر از گروه شاهد بود (شکل شماره ۶). اگر چه نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعات بالینی تفاوت دارد ولی این نتایج توسط بسیاری از مطالعات حیوانی به ویژه مطالعات روی جوندگان تایید می‌شود. در تایید مطالعه حاضر اسامه احمد و همکاران نشان دادند که میزان افزایش وزن در موشهای صحرائی کم‌کار تیروئید مشابه گروه شاهد است (۱۹) از طرف دیگر بسیاری از مطالعات حیوانی به کاهش وزن در این شرایط اشاره کرده اند از جمله وانسا بلاس والدیویا در سال ۲۰۱۵، نصره ایوب در ۲۰۱۶، ندا حیات در ۲۰۱۶، محمد علی در سال ۲۰۱۳. این محققان کاهش معنی‌دار وزن را در موشهای صحرائی کم‌کار تیروئید گزارش کردند (۲۷-۳۰، ۲۵، ۲۲). در مطالعه‌ای کاهش وزن به عنوان یکی از نشانگرهای خوب کم‌کاری تیروئید در نظر گرفته شد (۲۰). در تایید گزارشات قبلی یافته‌های ما حکایت از کاهش میزان مصرف آب و غذا در حیوانات کم‌کار تیروئیدی نسبت به گروه شاهد دارد (۳۳-۳۰، ۲۲ و ۲۰). کاهش میزان مصرف آب و غذا در حیوانات کم‌کار تیروئیدی را می‌توان به کاهش متابولیسم پایه در این حیوانات و نیز نقش هورمونهای تیروئیدی بویژه T_3 در بیان ژنهای دخیل در تنظیم اشتها نسبت داد که در این بیماری کاهش می‌یابد (۳۲). استرس مزمنی که احتمالاً به دنبال مصرف PTU و کم‌کاری تیروئید در این حیوانات ایجاد می‌شود، با کاهش مصرف غذا در این حیوانات همراه شده است (۲۲ و ۲۰).

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که اگر مدت ابتلاء به کم‌کاری تیروئید به اندازه کافی طولانی شود می‌تواند میزان انسولین ناشتا را به طور معنی‌داری کاهش دهد که در این تحقیق شاهد آن بودیم و پس از آن آزمایش تحمل گلوکز را مختل کند و ضایعات قابل ملاحظه‌ای را در سلولهای جزایر لانگرهانس ایجاد کند و به استقرار کامل بیماری دیابت شیرین بیانجامد. کاهش مصرف غذا و تغییر وزن حیوانات می‌تواند حاصل همزمانی دو بیماری کم‌کاری تیروئید و دیابت شیرین باشد. با تشخیص زود هنگام و درمان به موقع بیماران کم‌کاری تیروئید می‌توان از ابتلاء این بیماران به دیابت شیرین به عنوان بیماری ثانویه جلوگیری کرد.

induced hypothyroidism on insulin secretion in male rats. *Horm Metab Res.* 2014;46(10):710-6.

13. Karbalaie N, Ghasemi A, Faraji F, Zahediasl S. Comparison of the effect of maternal hypothyroidism on carbohydrate metabolism in young and aged male offspring in rats. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013;73(1):87-94.

14. Soares da Silva-Morita F, Lucinei Balbo S, Mendes MC, Kimiko Kadowaki M, Yassuda Filho P, Bonfleur ML. Short-chain fructooligosaccharides do not alter glucose homeostasis but improve the lipid profile in obese rats. *Acta Scientiarum: Health Sci.* 2015;37(2).

15. Liu Z, Cordoba-Chacon J, Kineman RD, Cronstein BN, Muzumdar R, Gong Z, Werner H, Yakar S. Growth hormone control of hepatic lipid metabolism. *Diabetes.* 2016;db160649.

16. Schwarzer M, Freiburger S, Schrepper A, Molis A, Doenst T. High fat diet feeding to mothers induces glucose intolerance in weanling rats and affects diastolic function. *Thoracic Cardiovasc Surg.* 2013;61(S 01):SC93.

17. Bancroft JP, Gamble M. Theory and practice of histological techniques. 5th edition, Churchillivingstone. 2002:125-130.

18. Hofer-Inteeworn N, Panciera DL, Monroe WE, Saker KE, Davies RH, Refsal KR, et al. Effect of hypothyroidism on insulin sensitivity and glucose tolerance in dogs. *Am J Vet Res.* 2012;73(4):529-38.

19. Ahmed OM, Gabar MA, Ali TM. Impacts of the coexistence of diabetes and hypothyroidism on body weight gain, leptin and various metabolic aspects in albino rats. *J Diabetes Complications.* 2012;26(6):491-500.

20. Messarah M, Boumendjel A, Chouabia A, Klibet F, Abdennour C, Boulakoud MS, Feki AE. Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2010;62(3):301-10.

21. Ashwini S, Bobby Z, Joseph M. Mild hypothyroidism improves glucose tolerance in experimental type 2 diabetes. *Chem Biol Interact.* 2015;235:47-55.

22. Nambiar PR, Palanisamy GS, Okerberg C, Wolford A, Walters K, Buckbinder L, Reagan WJ. Toxicities associated with 1-month treatment with propylthiouracil (PTU) and methimazole (MMI) in male rats. *Toxicol Pathol.* 2014;42(6):970-83.

23. Wilcox HG, Keyes WG, Hale TA, Frank R, Morgan DW, Heimberg M. Effects of triiodothyronine and propylthiouracil on plasma lipoproteins in male rats. *J Lipid Res.* 1982;23(8):1159-66.

24. Ukropina M, Glišić R, Veličković K, Markelić M, Golić I, Čakić-Milošević M, et al. Effects of methimazole-induced hypothyroidism on immunohistochemical, stereomorphometric and

some ultrastructural characteristics of pancreatic β -cells. *Arch Biol Sci.* 2012;64(3):943-51.

25. Ali MHM, Saleh HA, Farghaly LM. Role of thyroxin versus Brewer's yeast supplementation in amelioration of pancreatic alterations induced by hypothyroidism in adult male albino rats. *Egypt J Histo.* 2013;36(4):918-930.

26. Jonklaas J, Nsouli-Maktabi H. Weight changes in euthyroid patients undergoing thyroidectomy. *Thyroid.* 2011;21(12):1343-51.

27. Blas-Valdivia V, Cano-Europa E, Martinez-Perez Y, Lezama-Palacios R, Franco-Colin M, Ortiz-Butron R. Hypothyroidism minimizes the effects of acute hepatic failure caused by endoplasmic reticulum stress and redox environment alterations in rats. *Acta Histochem.* 2015;117(8):811-9.

28. Ayuob NN, El-Shitany NA, Alama MN. Thymoquinone protects against hypothyroidism-induced cardiac histopathological changes in rats through a nitric oxide/antioxidant mechanism. *Biomed Re.* 2016;27(1).

29. Hayat NQ, NadirS, Muneera MJ. The Effect of Hypothyroidism on the Body Weight of Adult Albino Wistar Rats. *JRMC.* 2016;20(2):147-149.

30. Godini A, Ghasemi A, Zahediasl S. The possible mechanisms of the impaired insulin secretion in hypothyroid rats. *PloS One.* 2015;10(7):e0131198.

31. Karbalaie N, Ghasemi A, Hedayati M, Godini A, Zahediasl S. The possible mechanisms by which maternal hypothyroidism impairs insulin secretion in adult male offspring in rats. *Experim Physiol.* 2014;99(4):701-14.

32. Chen QL, Luo Z, Shi X, Wu K, Zhuo MQ, Song YF, et al. Dietary methimazole-induced hypothyroidism reduces hepatic lipid deposition by down-regulating lipogenesis and up-regulating lipolysis in *Pelteobagrus fulvidraco*. *Gen Comp Endocrinol.* 2015;217-218:28-36.

33. Welch-White V, Dawkins N, Graham T, Pace R. The impact of high fat diets on physiological changes in euthyroid and thyroid altered rats. *Lipids Health Dis.* 2013;12:100.