مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی چهاردهم، شماره‌ی ۲، صفحه‌های ۱۳۴ ـ ۱۲۷ (تیر ۱۳۹۱)

مقاله‌ی پژوهشی

بررسی عدم تحمل گلوکز در بیماران مبتلا به پرکاری تحت بالینی تیروئید

دکتر زلیخا معززی[۱]، دکتر مهدی هدایتی[۲]، زیبا شیرخانی[۳]، دکتر فریدون عزیزی[۴]

۱) بخش داخلی، بیمارستان آیت اله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۲) مرکز تحقیقات چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۳) واحد بیومتریک و مطالعات اپیدمیولوژیک، دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۴) مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** ولنجک، مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، کدپستی: ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، دکتر فریدون عزیزی؛ e-mail:azizi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: اگرچه در پرکاری تیروئید آشکار، اختلال تحمل گلوکز یافته شایعی است، ولی اثر پرکاری تیروئید تحت بالینی بر سوخت و ساز گلوکز نامشخص است. در پژوهش حاضر، آزمون تحمل گلوکز در مبتلایان به پرکاری تحت بالینی تیروئید و گروه شاهد با درست‌کاری تیروئید مقایسه گردید. مواد و روش‌ها: ۴۵ بیمار مورد درمان با لووتیروکسین، و ۱۴ نفر سالم برای انجام پژوهش داوطلب شدند و هورمون‌های T4، T3، T3RU و TSH قبل از تزریق ۲۵۰ میکروگرم TRH، و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق فقط TSH اندازه‌گیری، و به فاصله‌ی ۱۱ تا ۷ روز بعد در این افراد آزمون تحمل گلوکز انجام گردید. یافته‌های به دست آمده از افراد مبتلا به پرکاری تحت بالینی تیروئید و افراد شاهد که درست‌کاری تیروئید داشتند، مقایسه گردیدند. یافته‌ها: براساس مقدار TSH پایه، ۲۵ نفر از بیماران و ۱ نفر از گروه شاهد پرکاری تحت بالینی تیروئید داشتند. غلظت گلوکز ناشتا در گروه پرکاری تحت بالینی و گروه شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت. گلوکز پلاسمای زمان ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از مصرف ۷۵ گرم گلوکز در بیماران پرکاری تحت بالینی (به ترتیب ۱۷±۱۶۲ و ۱۶±۱۴۶ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر) بیشتر از افراد با تیروئید درست‌کار (به ترتیب ۷±۱۰۱ و ۵±۹۴ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر، ۰/۰۱۶ و P<۰/۰۰۵) بود. سطح زیر منحنی گلوکز زمان ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از زمان پایه در بیماران پرکاری تحت بالینی (به ترتیب ۴۷۷۹±۱۸۰۷۲ و ۱۷۵۸±۱۸۱۳۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر در دقیقه) بیشتر از گروه شاهد (به ترتیب ۵۱۶±۱۰۴۵۰ و ۶۴۳±۱۳۳۶۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر در دقیقه، ۰/۰۱۸ و P<۰/۰۲۶) بود. نتیجه‌گیری: در بیماران مبتلا به پرکاری تحت بالینی تیروئید با وجود گلوکز ناشتای طبیعی، احتمال اختلال در تحمل گلوکز وجود دارد، و پیشنهاد می‌گردد در این گروه بیماران آزمون تحمل گلوکز خوراکی انجام شود.

واژگان کلیدی: پرکاری تحت بالینی تیروئید، عدم تحمل گلوکز، پرکاری تیروئید، دیابت ملیتوس

دریافت مقاله: ۹۰/۶/۲۰ـ دریافت اصلاحیه: ۹۰/۱۰/۳ ـ پذیرش مقاله: ۹۰/۱۰/۶

مقدمه

پرکاری تیروئید تحت بالینی زمانی است که سطح تیروتروپین کاهش یافته یا غیرقابل اندازه‌گیری است، در حالی که غلظت هورمون‌های آزاد تیروئید طبیعی می‌باشد.[۱،۲] شایع‌ترین علت پرکاری تحت بالینی تیروئید نوع اگزوژن می‌باشد که به دنبال درمان جایگزینی در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید، یا بیمارانی که به علت گواتر ساده، بیماری‌های گره‌دار تیروئید، یا سرطان تیروئید مورد درمان با لووتیروکسین هستند، بروز می‌نماید.[۲-۸] شیوع پرکاری

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-05]

تیروئید انواع آندوژن و اگزوژن بین ۰/۷ و ۱۲/۴٪ گزارش شده است.[۹] پرکاری تحت بالینی تیروئید در افرادی که مورد درمان لووتیروکسین هستند شایع است، و در ۱۰ تا ۳۰٪ بیماران وجود دارد.[۱۲-۱۰] سطح هورمون تیروکسین در بیمارانی که پرکاری تحت بالینی تیروئید اگزوژن دارند به طور قابل توجهی بالاتر از گروه شاهد گزارش گردیده است.[۱۳]

اثرات هورمون‌های تیروئیدی در راستای مخالف اثر انسولین در کبد، عضله و بافت چربی شناخته شده، از سوی دیگر هورمون‌های تیروئید محرک گلوکونئوژنز و گلیکوژنولیز کبدی نیز هستند.[۱۴،۱۵] در پرکاری تیروئید آشکار در مورد اختلال تحمل گلوکز و افزایش مقاومت به انسولین به عنوان یکی از مشکلات شایع بررسی‌های متعددی وجود دارد،[۲۲-۱۶] ولی تاثیر پرکاری تحت بالینی تیروئید بر سوخت و ساز گلوکز نامشخص می‌باشد و در پژوهش‌های انجام شده یافته‌های متناقضی گزارش گردیده است. به عنوان نمونه در پژوهش Yavuz و همکاران،[۲۳] کاهش حساسیت به انسولین در آزمون تحمل گلوکز خوراکی[i] مشاهده گردیده، ولی در پژوهش دیگری، تحمل گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین و سطح هورمون‌های تنظیم کننده‌ی قند خون تفاوت قابل توجهی را در بیماران با تیروتروپین کاهش یافته، در مقایسه با گروه درستکاری یوتیروئید نشان نداد.[۲۴] از آنجا که پرکاری تحت بالینی تیروئید به ویژه در افراد مسن ممکن است با عوارض قلبی و یا پوکی استخوان همراه باشد، و نیز اختلال تحمل گلوکز ممکن است مشکلات متابولیکی و عوارض عروق بزرگ را به همراه داشته باشد، بنابراین هدف پژوهش حاضر بررسی و مقایسه‌ی یافته‌های آزمون تحمل گلوکز خوراکی در بیماران مبتلا به پرکاری تحت بالینی تیروئید و گروه شاهد با درستکاری تیروئید بود.

پژوهش حاضر به روش مورد ـ شاهدی انجام گردید. آزمودنی‌ها عبارت بودند از ۵۱ بیمار (۷ مرد و ۴۴ زن) که به دلایل علل مختلف (سرطان تیروئید، گواتر ساده، گواتر گره‌دار و یا کم‌کاری تیروئید)، قرص لووتیروکسین (ساخت ایران هورمون) را به مدت کمینه ۶ ماه اخیر مصرف می‌کردند و مورد مراقبت درمانگاه‌های بیمارستان طالقانی، انستیتو غدد داخلی و متابولیسم، و مطب خصوصی قرار داشتند، و هم‌چنین ۱۵ فرد سالم (۱۴ زن و ۱ مرد) داوطلب که تحت درمان با هیچ دارویی نبودند و مشکلی را از نظر اعضای داخلی عنوان نمی‌کردند، و در معاینه‌ی بالینی نیز طبیعی بودند به عنوان گروه شاهد به ظاهر سالم انتخاب شدند. هیچ‌یک از افراد مورد و شاهد سابقه‌ی فامیلی دیابت را نداشتند. ابتدا هدف پژوهش برای آزمودنی‌ها بیان و موافقت آن‌ها جلب گردید. معیارهای خروج از پژوهش شامل مصرف درمان کورتیکواستروئید، استروژن و یا دوپامین، افراد بستری در بیمارستان و افراد تحت رژیم غذایی، مبتلایان به بیماری عفونی حاد و مزمن، دیابت قندی شناخته شده، بیماری کبدی و کلیوی، ورزشکاران و حاملگی بود. پس از جلب رضایت آزمودنی‌ها، ابتدا عملکرد غده‌ی تیروئید تعیین گردید، و سپس توصیه‌های لازم از نظر موارد رعایت رژیم غذایی سرشار کربوهیدرات، ۳ روز قبل از آزمون تحمل گلوکز و فعالیت عادی روزانه داده شد. فرم داده‌ها دارای جنس، معاینه‌ی بالینی از نظر علایم حیاتی شامل قد و وزن در شرایط ناشتا اخذ گردید. نمایه‌ی توده‌ی بدن[ii] از راه فرمول وزن به کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد به متر محاسبه و ثبت شد.

برای قطعی نمودن تشخیص پرکاری تحت بالینی تیروئید، و از آنجا که برخی کیت‌های سنجش TSH دارای حساسیت کافی نیست که بتواند افراد طبیعی با TSH پایین را از مبتلایان به پرکاری تحت بالینی تیروئید تمیز دهد، آزمون TRH (هورمون محرکه‌ی تیروتروپین) انجام گردید.

آزمون TRH در صبح به صورت ناشتا انجام شد. ۲۵۰ میکروگرم آمپول TRH وریدی تزریق و نمونه‌ی خون وریدی قبل و ۳۰ دقیقه پس از تزریق دریافت گردید. نمونه‌ی زمان قبل از تزریق برای اندازه‌گیری T4، T3،RT3U (Resin T3 uptake) و TSH، نمونه‌ی ۳۰ دقیقه بعد برای اندازه‌گیری TSH مورد استفاده قرار گرفت.

آزمون تحمل قند خون در تمام افراد ۱۱-۷ روز بعد از آزمون TRH انجام گردید. بعد از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی شبانه، بیمار ۷۵ گرم محلول گلوکز در ۳۵۰ میلی‌لیتر آب سرد در عرض ۵ دقیقه مصرف نمود و ۲ میلی‌لیتر خون وریدی قبل و هر ۳۰ دقیقه به مدت ۱۲۰ دقیقه پس از مصرف گلوکز دریافت شد. نمونه‌ی خون داخل لوله‌های آزمایش شماره‌گذاری شده‌ی دارای ۴ میلی‌گرم فلوراید سدیم جمع‌آوری و با سانتریفوژ با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه

i -Glucose tolerance test

ii- Body mass index

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-05]

لخته از سرم جدا گردیده، و نمونه‌ها در ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری گردیدند.

اندازه‌گیری سطح هورمون‌های T3، T4 و جذب T3 توسط زرین به روش رادیوایمونواسی، و نیز TSH به روش IRMA با کیت‌های تجارتی Amersham (شرکت کاوشیار) اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری قند خون به روش آنزیمی (گلوکز اکسیداز) با کیت تجارتی شرکت پارس آزمون انجام گردید. تغییرات درون آزمونی و برون آزمونی تمام آزمایش‌ها کمتر از ۷٪ بود.

الف) براساس ارزیابی یافته‌های آزمون TRH افراد به دو گروه تقسیم شدند:

گروه بدون پاسخ به TRH یا گروه تست مثبت شامل افراد با تفاضل TSH صفر و ۳۰ دقیقه کمتر از ۱ میلی واحد در لیتر که مبتلا به پرکاری تحت بالینی تیروئید تلقی شدند.

گروه دارای پاسخ منفی به TRH شامل افراد با تفاضل TSH بیشتر از ۱ میلی واحد در لیتر دارای درستکاری تیروئید محسوب شدند.

افرادی که تفاضل TSH (Δ TSH) بیش از ۲۵ داشتند و یا TSH زمان صفر بیش از ۶ میلی‌واحد در لیتر بود که از بررسی‌ها حذف شدند.

ب) براساس TSH زمان صفر افراد به دو گروه تقسیم شدند:

گروه پرکاری تحت بالینی تیروئید که TSH کمتر از ۰/۳ میلی واحد در لیتر داشتند.

گروه تیروئید درستکار که TSH بیشتر یا مساوی ۰/۳ میلی واحد در لیتر داشتند.

ج) برای ارزیابی یافته‌های آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) تمام بیمارانی که براساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی[i] [۲۵] دیابت یا تست مختل داشتند برای انجام بررسی‌ها در یک گروه با عنوان آزمون تحمل گلوکز مثبت، و سایرین در گروه آزمون تحمل گلوکز منفی قرار گرفتند. سطح زیر منحنی قند خون در آزمون تحمل گلوکز در تمام افراد مورد پژوهش از قند خون پایه تا زمان ۹۰ دقیقه (AUC90)، و از قند خون پایه تا زمان ۱۲۰ دقیقه (AUC120) به طور جداگانه براساس قانون تراپروئید اندازه‌گیری شد. واحد سطح زیر منحنی، میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر در دقیقه بود.

برای مقایسه‌ی داده‌ها بین گروه‌ها از آزمون تی، Fisherexact، من ـ ویتنی و General linear modeling استفاده شد. مقادیر متغیرهای کمی برحسب مورد به صورت میانگین± انحراف معیار یا میانگین ± خطای معیار منعکس گردید.

یافته‌ها

در ابتدا ۵۱ نفر بیمار که به علل مختلف (گواتر ساده، ندول منفرد، گواتر مولتی‌ندولر، سرطان تیروئید و کم‌کاری تیروئید) مورد درمان لووتروکسین بودند به پژوهش وارد شدند. ۴ نفر به دلیل داشتن TSH بیشتر یا مساوی ۶، و ۱ نفر به علت عدم همکاری و ۱ نفر به علت سن کمتر از ۱۸ سال از بررسی‌ها حذف شدند. بنابراین ۴۵ بیمار ۱۸ تا ۶۱ ساله با میانگین سنی ۹/۷۵±۴۰/۲۹ سال شامل ۴۱ زن (۹۱/۱٪) و ۴ مرد (۸/۹٪) به پژوهش وارد شدند. گروه شاهد شامل ۱۵ نفر سالم داوطلب بود که ۱ نفر به علت داشتن ΔTSH بیشتر از ۲۵ از بررسی‌ها حذف شد. در نتیجه ۱۴ نفر ۲۸ تا ۵۹ ساله با میانگین سنی ۹/۹۱±۴۲/۲۱ سال شامل یک مرد و ۱۳ زن به بررسی وارد گردیدند.

گروه شاهد و مورد از نظر نمایه‌ی توده‌ی بدن تفاوت معنی‌داری نداشتند (۳/۱۳±۲۵/۶۲ در مقابل ۷/۱۵±۲۸/۱۵ کیلوگرم بر مترمربع). برای بررسی نقش مداخله‌گرایانه‌ی نمایه‌ی توده‌ی بدن در یافته‌ها قند خون زمان‌های ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه در آزمون GTT در زیر گروه‌های آزمون TRH و TSH پایه از General linear modeling استفاده شد که براساس آن، این احتمال رد گردید.

یافته‌های مربوط به آزمون TRH در دو گروه آزمون TRH مثبت و منفی در دو گروه مورد و شاهد در جدول ۱ خلاصه شده است. گروه شاهد از نظر سن و نمایه‌ی توده‌ی بدن با گروه آزمون TRH مثبت و منفی تفاوت معنی‌داری نداشت. ولی تفاوت معنی‌داری در غلظت T4، T3 و TSH در سرم بین دو گروه مشاهده گردید. یافته‌های آزمون‌های تیروئید در دو گروه براساس TSH پایه شامل گروه پرکاری تحت بالینی تیروئید و درستکاری تیروئید در جدول ۲ خلاصه شده است. در افرادی که لووتیروکسین مصرف می‌کردند و دچار پرکاری تحت بالینی تیروئید بودند غلظت T4 و T3 در سرم به طور معنی‌داری بیشتر از افرادی بود که لووتیروکسین مصرف می‌کردند، ولی دارای غلظت TSH سرم طبیعی بودند.

i- World health organization

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-05]

جدول ۱- سن، نمایه‌ی توده‌ی بدن، آزمون‌های عملکرد تیروئید و یافته‌های آزمون TRH *

متغیر	شاهد (۱۴ نفر)		p†	بیمار (۴۵ نفر)	
	ΔTSH≥1 (۱۲ نفر)	ΔTSH<1 (۲ نفر)‡		ΔTSH≥1 (۲۵ نفر)	ΔTSH<1 (۲۰ نفر)
سن (سال)	۴۰/۶±۹/۷	۵۲/۰±۴/۳	۰/۴۸	۳۹/۰±۳۸	۴۱/۲±۱۰/۲
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم/متر مربع)	۲۵/۶±۳/۱	۲۶/۰±۴/۳	۰/۸۴	۲۹/۸± ۸/۱	۲۶/۱±۵/۳
T4 § (میکروگرم در صد میلی‌لیتر)	۸/۶±۱/۳	۱۰/۲± ۴	۰/۰۰۰۱	۸/۵± ۲/۶	۱۲/۸±۳/۹
T3 § (نانو گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۲۳± ۳۰	۱۳۸±۴۰	۰/۰۰۳	۱۱۲±۲۴	۱۴۳±۳۹
T3RU (درصد)	۲۶/۶±۱/۹	۲۵/۰± ۴/۳	۰/۰۷۳	۲۶/۳± ۲/۲	۲۷/۹±۳/۱
TSH (میلی واحد بر لیتر)	۱/۳۴± ۰/۶۹	۰/۳۱±۰/۲۷	۰/۰۰۰۱	۱/۱۷±۱/۲۷	۰/۱۳±۰/۱

*اعداد به صورت میانگین ±انحراف معیار بیان شده‌اند، †سطح معنی‌داری بین دو گروه شاهد و بیمار، ‡ به علت کم بودن تعداد این گروه مورد محاسبه‌ی آماری قرار نگرفت، § در مقایسه‌ی افراد شاهد یوتیروئید با بیماران یوتیروئید (ΔTSH ≥۱) متغیرهای عنوان شده تفاوت معنی‌دار نداشتند ولی در مقایسه‌ی شاهد یوتیروئید با بیماران پرکاری تحت بالینی (ΔTSH<۱) تفاوت معنی‌دار در مقادیر T4، T3 و TSH وجود داشت.

جدول ۲- آزمون‌های تیروئیدی در افرادی که لووتیروکسین مصرف می‌کردند و یوتیروئید بوده و یا پرکاری زیربالینی تیروئید داشتند و نیز گروه شاهد براساس TSH پایه

متغیر	(۱۴ نفر) شاهد		(۴۵ نفر) بیمار	
	* یوتیروئید (۱۳ نفر)	†پرکاری زیربالینی تیروئید (۱ نفر)	یوتیروئید (۲۰ نفر)	پرکاری زیربالینی تیروئید (۲۵ نفر)	P‡
سن (سال)	۴۱±۱۰§	۵۵	۳۹±۱۱§	۴۱±۱۰§	۰/۵۵
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلو گرم بر مترمربع)	۲۵/۴± ۳/۱	۲۹	۲۹/۸±۹/۱	۲۶/۹± ۴/۹	۰/۱۷
T4 (میکرو گرم در صد میلی‌لیتر)	۹/۰±۱/۹	۶/۹	۸/۴±۲/۸	۱۲/۰±۳/۹	۰/۰۰۱
T3 (نانو گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۲۶±۳۶	۱۱۰	۱۱۰±۲۴	۱۳۷±۳۷	۰/۰۱
T3RU (%)	۲۶/۷±۱/۹	۲۲	۲۷/۱±۳/۱	۲۷/۱±۲/۶	۰/۹۱

* متغیرهای گروه شاهد یوتیروئید با بیماران یوتیروئید تفاوت معنی‌دار نداشت ولی در مقایسه با بیماران پرکاری زیربالینی تیروئید غلظت T4 تفاوت معنی‌دار داشت (p<۰/۰۲)، † در محاسبات آماری داخل نگردید ‡ سطح معنی‌داری بین زیر گروه‌های بیماران، § اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

در ۴۵ نفر بیمار ۳۴ نفر (۷۵/۶٪) آزمون تحمل گلوکز خوراکی طبیعی داشتند. ۱۱ نفر (۲۴/۵٪) تست تحمل گلوکز خوراکی مثبت داشتند که شامل ۴ نفر دیابتی (۸/۹٪) و ۷ نفر پره دیابتی (۱۵/۶٪) بودند. در ۳۴ بیمار که آزمون تحمل گلوکز طبیعی داشتند ۱۳ نفر (۳۸/۳٪) تست TRH مثبت داشتند در مقابل ۷ نفر (۶۴٪) از گروه ۱۱ نفری که آزمون تحمل گلوکز مثبت داشتند (P=۰/۱۷). در ۱۴ نفر گروه شاهد که لووتیروکسین مصرف نمی‌کردند همگی آزمون تحمل گلوکز خوراکی طبیعی داشتند. در ۲۵ نفر بیمار که TSH کمتر از ۰/۳ داشتند ۹ نفر (۳۶٪) در مقابل ۲ نفر (۱۰٪) از ۲۰ نفر بیماری که TSH بیشتر از ۰/۳ داشتند، آزمون تحمل گلوکز مثبت داشتند (P=۰/۰۴۴).

جدول ۳ یافته‌های آزمون تحمل گلوکز خوراکی در گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. غلظت گلوکز صفر، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه و سطح زیر منحنی تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه شاهد و گروهی که لووتیروکسین مصرف می‌کردند، ولی درستکاری تیروئید داشتند، نشان نداد. غلظت گلوکز ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه در گروهی که پرکاری تحت بالینی تیروئید داشتند به طور معنی‌داری بالاتر از هر دو گروه شاهد و گروهی بود که با وجود مصرف لووتیروکسین دارای وضعیت درستکاری تیروئید بودند. هم‌چنین، سطح زیر منحنی در ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه در گروه پرکاری تحت بالینی تیروئید به طور معنی‌داری از گروه شاهد بیشتر بود.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-05]

جدول ۳ - آزمون تحمل گلوکز خوراکی در گروه‌های مورد بررسی

قند پلاسما در آزمون تحمل گلوکز	شاهد (۱۴ نفر)		P‡	بیمار (۴۵ نفر)		P*
	یوتیروئید (۱۳ نفر)	پرکاری تحت بالینی تیروئید (۱ نفر) †		یوتیروئید (۲۰ نفر)	پرکاری تحت بالینی تیروئید (۲۵ نفر)	
صفر	۹۰± ۴/۶§	۱۲۱	NS¶	۹۹/۳۵± ۲/۴۷§	۱۰۱/۶۴± ۵/۷۷§	NS
۳۰ دقیقه	۱۳۱/۳± ۷/۸۹	۱۸۲	NS	۱۵۲/۳± ۸/۸۲	۱۵۹/۲۸± ۱۰/۸۲	NS
۶۰ دقیقه	۱۲۱/۶۱± ۷/۸	۱۹۱	NS	۱۳۶/۸± ۸/۶۸	۱۶۴/۱۲± ۱۵/۱۵	NS
۹۰ دقیقه	۱۰۰/۶۱± ۶/۷	۱۷۲	۰/۰۱۶	۱۱۳/۹۵± ۷/۱۶	۱۶۲/۴۸± ۱۷/۱۲	۰/۰۱۴
۱۲۰ دقیقه	۹۳/۶۱± ۵/۴۱	۱۳۵	۰/۰۰۵	۱۰۶/۸۵± ۵/۲۸	۱۴۵/۷۶± ۱۶/۴۶	۰/۰۳۲
‖سطح زیر منحنی ۹۰ دقیقه	۱۰۴۵۰±۵۱۶/۹۱	–	۰/۰۱۸	۱۱۸۷۲±۵۶۹	۱۸۰۷۲±۴۷۷۹	NS
سطح زیر منحنی ۱۲۰ دقیقه	۱۳۳۶۰±۶۴۳	–	۰/۰۲۶	۱۵۱۸۷±۷۰۸	۱۸۱۳۰±۱۷۵۸	NS

*سطح معنی داری در مقایسه دو گروه بیماران یوتیروئید وبیماران با پرکاری تحتبالینی تیروئید، † به دلیل کم بودن تعداد در محاسبات داخل نشد، ‡ سطح معنی‌داری در مقایسه بین دو گروه شاهد یوتیرویید و بیماران با پرکاری تحت بالینی تیروئید. § مقادیر قند خون از زمان صفر تا ۱۲۰ دقیقه شامل میانگین ± خطای معیار و بر حسب میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر هستند. ¶ از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد، ‖ سطح زیر منحنی شامل میانگین±خطای معیار و برحسب میلی گرم در صد میلی‌لیتر در دقیقه است.

شکل ۱ به خوبی نشان می‌دهد اگرچه منحنی گروه شاهد از گروهی که لووتیروکسین مصرف می‌کردند ولی دارای درستکاری تیروئید بودند کمی پایین‌تر بود ولی بسیار نزدیک یکدیگر مشاهده شدند. در حالی که گروه مبتلا به پرکاری تحت بالینی تیروئید دارای منحنی تحمل گلوکز متفاوت از دو گروه دیگر، و به‌ویژه در دقیقه ۹۰ و ۱۲۰ بالاتر قرار گرفته است.

نمودار ۱- غلظت گلوکز پلاسما در آزمون تحمل گلوکز خوراکی در گروه‌های مختلف

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-05]

بحث

در پژوهش حاضر مشخص گردید بیماران مبتلا به پرکاری تحت بالینی تیروئید اگزوژن، اگرچه دارای غلظت گلوکز ناشتای طبیعی هستند ولی دچار اختلال تحمل گلوکز می‌باشند، در حالی‌که بیمارانی که با وجود مصرف لووتیروکسین دارای درستکاری تیروئید می‌باشند، آزمون تحمل گلوکز طبیعی دارند.

پرکاری تحت بالینی تیروئید در افرادی که مورد درمان با لووتیروکسین هستند به طور شایع، و در ۱۰ تا ۳۰٪ بیماران گزارش شده است.[۱۰-۱۲] در آزمودنی‌های بررسی حاضر بر اساس معیار مورد استفاده به ترتیب بر حسب آزمون مقادیر پایه‌ی TSH و یافته‌های آزمون TRH به ترتیب ۵۵، ۴۴٪ دچار پرکاری تحت بالینی بودند. این تفاوت در شیوع می‌تواند به علت کم بودن تعداد بیماران مورد بررسی و متفاوت بودن معیار استفاده شده برای تعریف پرکاری تحت بالینی تیروئید باشد.

پرکاری تیروئید آشکار با مقاومت به انسولین و اختلال سوخت و ساز گلوکز همراه است، ولی در مورد تحمل گلوکز در پرکاری تحت بالینی تیروئید بررسی‌های کمی وجود دارد. در بررسی حاضر که از نوع مورد ـ شاهدی بود، مقادیر گلوکز پلاسما در زمان‌های ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه به طور قابل توجهی در گروه پرکاری تحت بالینی بیشتر از گروه درستکاری تیروئید بود. این یافته‌ها در راستای تایید چندین بررسی است شامل: پژوهش‌های Jap و O'Meara،[۲۶،۲۷] که نشان داده‌اند در پرکاری تیروئید کاهش پاسخ‌دهی به انسولین وجود دارد، هم‌چنین در مطالعه Yavuz و همکاران،[۲۳] مشاهده شد پرکاری تحت بالینی تیروئید اگزوژن به دنبال درمان با لووتیروکسین موجب کاهش حساسیت به انسولین گردیده و نیز بررسی دیگری گزارش نمود گلوکز پلاسمای بعد از غذا در پرکاری آشکار و تحت بالینی تیرویید افزایش می‌یابد.[۲۸] هم‌چنین، مشاهده شده ارتباط معکوس بین TSH و عملکرد سلول‌های بتای لوزالمعده وجود دارد، و در افرادی که TSH کمتر از ۰/۳ میلی واحد بر لیتر دارند مقدار گلوکز خون بیشتر می‌باشد.[۲۹] که موید یافته‌های پژوهش حاضر در جدول ۳ است.

یافته‌های بررسی حاضر بر خلاف یافته‌های همسترا، و همکاران[۲۴] بود که نشان دادند بیمارانی که بیش از ۱۰ سال به علت سرطان تیروئید مورد درمان سرکوب‌گر با لووتیروکسین قرار داشتند، پس از درستکار شدن تیروئید، سوخت و ساز گلوکز در آن‌ها بهتر شده و پاسخ به آزمون تحمل گلوکز در گروه درستکاری با پرکاری تحت بالینی تیروئید تفاوت معنی‌داری نداشته است. از نظر میزان سرکوب تیروتروپین بیماران پژوهش حاضر و بررسی یاد شده مشابه هستند، این تفاوت در یافته‌ها شاید به این علت باشد که بیماران تیروتوکسیک بررسی حاضر از نظر نوع بیماری زمینه‌ای ناهمگون بودند (گواتر ساده، ندول تیروئید، سرطان تیروئید و کم‌کاری تیروئید)، ولی در بررسی همسترا همگی سرطان تیروئید داشتند، و این گروه خاص با توجه به مشکل زمینه‌ای حیاتی که داشتند در درازمدت شیوه‌ی زندگی (از نظر تغذیه و فعالیت بدنی) متفاوتی با بیماران بررسی حاضر داشتند که در پاسخ آزمون تحمل گلوکز تاثیر گذاشته است. این یافته ممکن است تاییدی بر وجود ارتباط ضعیف بین سطح پلاسمایی هورمون و اثرات بافتی آن باشد.[۳۰]

سازوکارهای متعددی برای توجیه افزایش قند خون بعد از مصرف گلوکز در پرکاری تیروئید ارایه شده در جریان پرکاری تیروئید مقاومت محیطی به اثرات انسولین وجود دارد،[۳۱] و افزایش گلوکز خون و کاهش تحمل گلوکز در اثر پرکاری تیروئید به علت اثرات متقابل هورمون تیروئید و هورمون‌های پانکراس اعمال می‌گردد.[۳۲] برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند افزایش خفیف در سطح هورمون‌های تیروئیدی حتی در محدوده‌ی طبیعی مانند پرکاری تحت بالینی تیروئید موجب بروز مقاومت به انسولین می‌شود که با کاهش جذب گلوکز محیطی همراه است.[۳۳،۳۳] پرکاری تحت بالینی تیروئید مزمن به واسطه‌ی مصرف لووتیروکسین طولانی مدت به علت افزایش فعالیت قلب موجب تغییراتی در عمل و مرفولوژی قلب می‌شود.[۳۴،۳۵] بنابراین، پرکاری تحت بالینی از عوامل خطرساز بیماری‌های قلبی ـ عروقی محسوب می‌شود. با توجه به این که در آزمون تحمل گلوکز قند پلاسمای ۲ ساعت پس از صرف گلوکز معیار قوی پیشگویی‌کننده‌ی مرگ و میر است.[۳۶،۳۷] حتی در مقایسه با قند خون ناشتا ارتباط قوی‌تری با مرگ ومیر دارد.[۳۸] مقادیر قند خون ۱۲۰ دقیقه در آزمون یاد شده فاکتور خطر مستقل برای مرگ و میر محسوب می‌شود.[۳۹] از سوی دیگر افزایش قند خون بعد از غذا موجب اختلال عمل سلول‌های اندوتلیال و واکنش‌های التهابی می‌شود که منجر به آترواسکلروز و بروز حوادث قلبی ـ عروقی می‌گردد.[۴۰] با در نظر داشتن این‌که در بررسی حاضر نیز در بیماران مبتلا به پرکاری تحت بالینی تیروئید،

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-05]

افزایش قند خون بعد از مصرف گلوکز مشاهده گردیده، به احتمال زیاد وجود این مشکل با سازوکارهای متفاوت از اثر مستقیم هورمون‌های تیروئید بر قلب، می‌تواند زمینه‌ساز حوادث قلبی ـ عروقی باشد و پیشنهاد می‌شود به عنوان یک عامل خطرساز مستقل بیماری‌های قلبی در این بیماران در سطحی وسیع‌تری مورد بررسی قرار گیرد.

در یک بررسی در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید درون‌زا، قند خون ناشتا بیشتر از گروه کنترل بود.[۴۱] ولی در پژوهش حاضر قند ناشتا در گروه پرکاری تحت بالینی تیرویید تفاوت معنی‌دار با زیر گروه‌های درستکاری تیروئید نداشت. این اختلاف شاید به دلیل آن است که در بررسی یاد شده بیماران مبتلا به پرکاری آشکار تیروئید بودند ولی بیماران بررسی حاضر پرکاری تحت بالینی تیروئید داشتند، و شاید در نوع پرکاری تحت بالینی مقاومت به انسولین در شرایط بعد از مصرف گلوکز برجسته‌تر از زمان ناشتایی است. به عبارتی هنوز سازوکار افزایش گلوکونئوژنز و گلیکوژنولیز ناشی از پرکاری آشکار تیروئید فعال نشده و مقاومت به انسولین در سطح کبد هنوز آشکار نگردیده، و یا ترشح انسولین در شرایط ناشتایی در حدی است که به مقاومت به انسولین غلبه می‌نماید.

در بررسی حاضر بالاترین سطح افزایش گلوکز پلاسما در آزمون تحمل گلوکز در زمان ۳۰ دقیقه بعد از مصرف گلوکز مشاهده گردیده (شکل ۱)، ولی در گروه پرکاری تیروئید تحت بالینی بالاتر از گروه‌های درستکاری تیروئید بود و کاهش گلوکز در این گروه آهسته‌تر از گروه‌های درستکاری تیروئید بود. این یافته مشابه یافته‌های کابادی[۴۲] است و می‌تواند تاییدی بر وجود احتمالی اختلال در سوخت و ساز گلوکز در پرکاری تحت بالینی تیروئید باشد.

پژوهش حاضر دارای محدودیت‌هایی بود که در تفسیر یافته‌های آن باید در نظر گرفته شود. اول این‌که بهتر بود انسولین پلاسما در آزمون تحمل گلوکز اندازه‌گیری می‌شد. دوم این‌که تعداد بیماران و گروه شاهد بیشتری مورد بررسی قرار می‌گرفت.

یافته‌های بررسی حاضر نشان داد برای جستجوی اختلال تحمل گلوکز اندازه‌گیری قند ناشتا در پرکاری تحت‌بالینی تیروئید کافی نیست، بلکه پیشنهاد می‌گردد به منظور کشف اختلال در سوخت و ساز گلوکز از آزمون تحمل گلوکز خوراکی به جای قند پلاسمای ناشتا استفاده شود. از سوی دیگر اندازه‌گیری TSH در بیماران مورد درمان با لوتیروکسین برای یافتن بیمارانی که در معرض خطر اختلالات تحمل گلوکز هستند ضروری است، مگر در مواردی که توقف کامل TSH مورد نظر است، بهتر است که غلظت TSH در محدوده‌ی طبیعی نگه داشته شود.

References

1. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. Expert Review Endocrinol Metab 2010; 5: 359-73.
2. Intenzo C, Jabbour S, Miller J, Ahmed I, Furlong K, Kushen M, et al. Subclinical Hyperthyroidism: Current Concepts and Scintigraphic Imaging. Clin Nucl Med 2011; 36: e107-13.
3. Ross DS. Subclinical thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text 8th ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott Co, 2000: 1016-20.
4. Papi G, Pearce EN, Braverman LE, Betterle C, Roti E. A clinical and therapeutic approach to thyrotoxicosis with thyroid-stimulating hormone suppression only. Am J Med 2005; 118: 349-61.
5. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2005; 1: 32-40.
6. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006; 16: 109–42.
7. Cooper DS. Hyperthyroidism. Lancet 2003; 362: 459-68.
8. Toft AD. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. N Engl J Med 2001; 345: 512-16.
9. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 37–49.
10. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489-99.
11. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC.The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160: 526-34.
12. De Whalley P. Do abnormal thyroid stimulating hormone level values result in treatment changes? A study of patients on thyroxine in one general practice. Br J Gen Pract 1995; 45: 93-5.
13. Schlote B, Schaaf L, Schmidt R, Pohl T, Vardarli I, Schiebeler H, et al. Mental and physical state in subclinical hyperthyroidism: investigations in a normal working populations. Biol Psych 1992; 32: 48-56.
14. Raboudi N, Arem R, Jones RH, Chap Z, Pena J, Chu J, et al. Fasting and postabsorptive hepatic glucose and insulin metabolism in hyperthyroidism. Am J Physiol 1989; 256 (1 Pt 1): E159–66.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-05]

15. Weinstein SP, O'Boyle E, Fisher M, Haber RS. Regulation of GLUT2 glucose transporter expression in liver by thyroid hormone: evidence for hormonal regulation of the hepatic glucose transport system. Endocrinology 1994: 135: 649–54.
16. Mitrou P, Rapits SA, Dimitriadis G. Insulin action in hyperthyroidism: A focus on muscle and adipose tissue. Endocr Rev 2010; 31: 663-79.
17. Gimenez-Palop O, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Berlanga E, Potau N, Vilardell C, et al. Circulating ghrelin in thyroid dysfunction is related to insulin resistance and not to hunger, food intake or anthropometric changes. Eur J Endocrinol 2005; 153: 73-9.
18. Iglesias P, Alvarez Fidalgo P, Codoceo R, Diez JJ. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. Clin Endocrinol 2003; 59: 621–9.
19. Ikeda T, Fujiyama K, Hoshino T, Takeuchi T, Mashiba H, Tominaga M. Oral and intravenous glucose-induced insulin secretion in hyperthyroid patients. Metabolism 1990; 39: 633–7.
20. Jenkins RC, Valcavi R, Zini M, Frasoldati A, Heler SR, Camacho-Hunber C, et al. Association of elevated insulin-like growth factor binding protein-1 with insulin resistance in hyperthyroidism. Clin Endocrinol 2000; 52: 187–95.
21. Tosi F, Moghetti P, Castello R, Negri C, Bonora E, Muggeo M. Early changes in plasma glucagon and growth hormone response to oral glucose in experimental hyperthyroidism. Metabolism 1996; 45: 1029–33.
22. Yaturu S, Prado S, Grimes SR. Changes in adipocyte hormones leptin, resistin, and adiponectin in thyroid dysfunction. J Cell Biochem 2004; 93: 491–6.
23. Yavuz DG, Yuksel M, Deyneli O, Ozen Y, Aydin H, Akalin S. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goiter patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 61: 515–21.
24. Heemstra KA, Smit JWA, Eustatia-Rutten CF, Heijboer AC, Frölich M, Romijn JA, et al. Glucose tolerance and lipid profile in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomised controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 65: 737–44.
25. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabetes Medicine 1998; 15: 539-53.
26. Jap TS, Ho LT, Won JG. Insulin secretion and sensitivity in hyperthyroidism. Horm Metab Res 1989; 21: 261–6.
27. O'Meara NM, Blackman JD, Sturis J, Polonsky KS. Alterations in the kinetics of C-peptide and insulin secretion in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 79–84.
28. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppa M, Alevizaki M, Tsegka K, Lambadiari V, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. Eur J Endocrinol 2010; 163: 625-30.
29. Chen G, Wu J, Lin Y, Huang B, Yao J, Jiang Q, et al. Associations between cardiovascular risk, insulin resistance, β-cell function and thyroid dysfunction: a cross-sectional study in She ethnic minority group of Fujian Province in China. Eur J Endocrinol 2010; 163: 775-82.
30. Romijn JA, Smit JW, Lamberts SW. Intrinsic imperfections of endocrine replacement therapy. Eur J Endocrinol 2003; 149: 91–7.
31. Müller MJ, Acheson KJ, Jequier E, Burger AG. Effect of thyroid hormone on oxidative and nonoxidative glucose metabolism in humans. Am J Physiol 1988; 255 (2 PT 1): E146-52.
32. Müller MJ, Burger AG, Ferrannini A, Jequier E, Acheson KJ. Golucoregulocory Functions of thyroid hormones. Role o pancreatic hormones. Am J Physiol 1989; 256 (1 Pt 1): E101-10.
33. Yavuz DG, Yazici D, Toprak A, Deyneli O, Aydin H, Yüksel M, et al. Exogenous subclinical hyperthyroidism impairs endothelial function in nodular goiter patients. Thyroid 2008; 18: 395–400.
34. Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, et al. Cardiac effects of long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. J Clin Endocrinol Metab1993; 77: 334-8.
35. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Tremalaterra R, Angellotti G, Bonè F, et al. Effects of chronic subclinical hyperthyroidism on cardiac morphology and function. Cardiologia 1999; 44: 443-9.
36. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, Blake DR, Andres R. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Diabetes 2003; 52: 1475–84.
37. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. Diabetes Care 2005; 28: 2626–32.
38. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999; 354: 617–21.
39. Metter EJ, Windham BG, Maggio M, Simonsick EM, Ling SM, Egan JM, et al. Glucose and insulin measurements from the oral glucose tolerance test and mortality prediction. Diabetes care 2008; 31: 1026-30.
40. Node k, Inoue T. Postprandial hyprglycemia as an etiological factor in vascular failure Cardiovasc Diabetol 2009; 8: 23.
41. Al-Shoumer KA, Vasanthy BA, Al-Zaid MM. Effects of treatment of hyperthyroidism on glucose homeostasis , insulin secretion, and markers of bone turnover. Endocr Pract 2006; 12: 121-30.
42. Kabadi UM, Eisenstein AB. Glucose intolerance in hyperthyroidism: Role of glucagon. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50: 392-6.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-05]

Original Article

Glucose Intolerance in Subclinical Hyperthyroid Patients

Moazezi Z[1], Hedayati M[2], Shirkhani Z[3], Azizi F[4]

[1]Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Ayatollah Rohany Hospital , Babol University of Medical Sciences, [2]Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, [3]Biometric and Epidemiologic Department, Babol University of Medical Sciences, [4]Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

Received: 11/09/2011 **Accepted**: 24/12/2011

Abstract

Introduction: In overt hyperthyroidism, although impaired glucose tolerance has long been observed as a frequent complication, the impact of subclinical hyperthyroidism on glucose metabolism is unclear. Therefore, we compared glucose tolerance tests in patients with subclinical hyperthyroidism and a group of healthy controls. Materials and Methods: Forty- five patients with a drug history of therapy with Levothyroxine and 14 healthy controls were enrolled and T4, T3, T3RU, TSH were measured prior to and TSH again after intravenous injection of 250 µg TRH. Oral glucose tolerance test was performed after 7 to 11 days. The data obtained for patients with subclinical hyperthyroidism and euthyroid healthy controls were compared. Results: Twenty-five patients and one control had subclinical hyperthyroidism based on basal TSH. Basal glucose concentrations were not significantly different between the subclinical hyperthyroidism and euthyroidism group. Plasma glucose levels (milligrams per dl ± SEM) at 90 and 120 minutes after ingestion of glucose were significantly higher (p=0.005 and p=0.06 respectively) in the subclinical hyperthyroid (SHR) patients (162 ± 17, 146 ± 16 respectively) compared to euthyroid (EU) normal subjects(101±7 and 94±5 respectively). SHR patients showed higher postprandial glucose concentrations (area under the curve, AUC90, 120 18072±4779 and 18130±1758 mg/dlmin ± SEM respectively) versus EU normal subjects (AUC90, 120 1045±516, 13360 ± 643 mg/dl min ± SEM, P= 0.026, 0.018 respectively). Conclusion: Subclinical hyperthyroidism results in glucose intolerance despite normal fasting plasma glucose, findings that recommend oral glucose tolerance tests for SHR patients.

Keywords: Subclinical hyperthyroidism, Glucose intolerance , Hyperthyoidism, Diabetes mellitus

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-05]