



## بررسی اثر مصرف کوتاه مدت رزوراترول بر عملکرد غده تیروئید در بیماران دیابتی تیپ دو

فاطمه دهقانی (MD)<sup>۱\*</sup>، محمدرضا کلانترهمزی (MD)<sup>۲</sup>، ایرج نبی پور (MD)<sup>۳</sup>،

نجمه حاجیان (BSc)<sup>۴</sup>، رحیمه رحیمی (MSc)<sup>۴</sup>، خدیجه قاسمی (MD)<sup>۵</sup>، علی موحد (PhD)<sup>۶\*\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

<sup>۲</sup> گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

<sup>۴</sup> گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

<sup>۵</sup> گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

<sup>۶</sup> مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۹۶/۱۰/۲۶ - پذیرش مقاله: ۹۷/۳/۲)

### چکیده

**زمینه:** رزوراترول یکی از ترکیبات مؤثره پلی فنل های طبیعی می باشد که توسط گیاهان سنتز می شود و آثار سودبخش این ماده در کنترل بهتر قندخون گزارش شده است. با در نظر گرفتن شیوع اختلالات تیروئیدی در بیماران دیابتی و با توجه به اثر رزوراترول از طریق گیرنده های SIRTUIN بر متابولیسم و نیز توانایی تغییر در جذب ید در غده تیروئید گمان می رود این ماده مؤثره بتواند بر عملکرد تیروئید در این بیماران مؤثر باشد و احتمال وقوع عوارض بیماری گواتر نیز وجود دارد.

**مواد و روش ها:** این مطالعه به صورت مقدماتی بر روی ۵۰ بیمار دچار دیابت تیپ دو در دو گروه کنترل و مداخله صورت گرفت. بیماران روزی دوبار کپسول های ۵۰۰ میلی گرم رزوراترول را به مدت ۴۵ روز دریافت کردند، در گروه کنترل کپسول های پلاسیبو دریافت شد. در ابتدای مطالعه آزمایشات عملکرد تیروئید شامل T3، T4، TSH و T3RU و آنتی بادی Anti TPO بر روی خون بیماران انجام شد، و پس از تکمیل دوره ۴۵ روزه مجدداً آزمایشات تکرار گردید.

**یافته ها:** از نظر شرح حال و پارامترهای بالینی و بیوشیمیایی نظیر شاخص توده بدنی، فشار خون و وضعیت کنترل قندخون در ابتدای مطالعه تقریباً بین دو گروه تفاوت معنی داری دیده نشد. از لحاظ سطح Anti TPO هیچ تغییر معنی داری بین دو گروه در طی مطالعه مشاهده نشد. در نهایت با مقایسه بین تغییرات دو گروه کنترل و مداخله تنها تغییرات T4 بین دو گروه معنی دار محسوب گردید.

**نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان می دهد که مصرف رزوراترول به میزان ۱ گرم در روز و به مدت ۴۵ روز به عنوان یک درمان جانبی جهت کنترل قندخون هیچ گونه تأثیری بر عملکرد غده تیروئید نخواهد داشت. انجام مطالعات بیشتر بر روی اثر این ماده بر عملکرد تیروئید در انسان با توجه به دوز مصرفی متفاوت و طول مدت مصرف و همچنین انجام مطالعه در افراد دچار بیماری تیروئیدی شناخته شده با توجه به احتمال بیشتر مشاهده آثار در صورت وجود پاتولوژی زمینه ای توصیه می شود.

**واژگان کلیدی:** رزوراترول، عملکرد تیروئید، هورمون تیروئید، دیابت تیپ دو

\*\* بوشهر، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

## مقدمه

بیماری دیابت یکی از اصلی‌ترین اپیدمی‌های قرن حاضر محسوب می‌شود (۱). پیش‌بینی می‌شود که کشورهای در حال توسعه در سال ۲۰۳۰ عمده بیماران دیابتی در جهان را به خود اختصاص دهند (۲). از دسته اختلالات متابولیکی که در بیماران دیابتی مشاهده می‌شود، می‌توان به اختلال در هورمون‌های تیروئیدی اشاره کرد (۳). افزایش هورمون‌های تیروئیدی می‌تواند بر کنترل قندخون از طریق آسان کردن جذب گلوکز از روده‌ها، افزایش پاکسازی انسولین از خون و بهبود گلیکوژنولیز و گلوکونئوزنز اعمال اثر کنند. در مواردی که کمبود هورمون‌های تیروئیدی وجود داشته باشد احتمال وقوع هیپوگلیسمی در بیماران دیابتی بیشتر است. نوسانات وضعیت تیروئید در بیماران دیابتی باعث می‌شود که افزایش شبانه هورمون TSH<sup>۱</sup> از بین برود و سطح T3 به علت اختلال در تبدیل محیطی T4 به T3 کاهش یابد (۴). اصلاح در روش زندگی از جمله ورزش هوازی منظم روزانه و رژیم غذایی مناسب می‌تواند موجب ارتقاء وضعیت سلامت بیماران دیابتی و کاهش عوارض مرگ و میر در آن‌ها شود. پلی‌فنل‌ها ترکیباتی هستند که توسط گیاهان سنتز می‌شوند (۵). یکی از این گونه ترکیبات، رزوراترول می‌باشد که توسط گیاهان به ویژه در هنگام عفونت‌های قارچی، اشعه ماوراء بنفش و استرس‌های محیطی دیگر از قبیل برودت هوا تولید می‌شود (۶). رزوراترول به مقدار قابل توجه‌ای در گیاهان از جمله: انگور، بادام زمینی، سویا، انار، تمشک و توت سیاه وجود دارد (۷). مکانیسم عمل رزوراترول در خصوص محافظت از قلب بخاطر نقش ضد اکسیدانی، ضد التهابی و اثر بر روی اهداف و مسیرهای مشخص از جمله: AMPK<sup>۲</sup> و SIRTUIN1 (پروتئینی

که در بدن انسان توسط ژن SIRT1 کدگذاری می‌شود) و اکسید نیتریک (NO) می‌باشد (۸). قندخون بالا، در حالت مزمن و حاد پس از یک وعده غذای عمده باعث افزایش بار استرس‌های اکسایشی بروی پروتئین‌ها گردیده و نهایتاً موجب تغییرات در ساختمان آن‌ها و ایجاد التهاب می‌شود. رزوراترول با فعال کردن سیستم مهم SIRT1 می‌تواند باعث مهار استرس‌های اکسایشی سلول گردد که منجر به ایجاد التهاب در بدن دیابتی‌ها می‌شود (۹). در حقیقت رزوراترول از طریق اثرگذاری بر SIRT1 باعث تقویت حساسیت انسولینی می‌شود (۱۰). پیرامون اثر رزوراترول بر تیروئید اطلاعات کمتری موجود می‌باشد. بعضی از مطالعات آنتی‌پرولیفراتیو رزوراترول را بر سرطان‌های غده تیروئید نشان داده‌اند. رزوراترول باعث تحریک آپوپتوز در سلول‌های سرطانی رده تیروئیدی در نوع کارسینوم فولیکولار و پاپیلاری تیروئید می‌گردد که دیده شده این اثر از طریق مسیر AMPK و افزایش بیان P53 باعث افزایش آپوپتوزهای وابسته به P53 در این دو نوع سرطان می‌گردد (۱۱). مصرف رزوراترول با دوز بین ۲/۵ تا ۴۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم در روز موجب ارتقاء تحمل گلوکز و حساسیت انسولینی در مطالعات متعدد بر روی حیوانات آزمایشگاهی گردیده است (۱۲). استفاده از دوزهای بالای رزوراترول در انسان احتمال آثار سمی و مخرب آن بر ارگان‌های اصلی بدن را داراست. طبق مطالعات پیشین مصرف رزوراترول به میزان ۱ گرم در روز هیچگونه عوارض جانبی نداشته است و مصرف ۲/۵ تا ۵ گرم در روز باعث ایجاد مشکلات خفیف گوارشی شده است (۱۳). با توجه به شیوع اختلالات تیروئیدی در بیماران دیابتی و با در نظر

<sup>1</sup> Thyroid-stimulating hormone

<sup>2</sup> Adenosine Monophosphate kinase

گرفتن اثرات سودمند رزوراترول بر متابولیسم و نیز توانایی تغییر در جذب ید در غده تیروئید گمان می‌رود این ماده مؤثره بتواند بر عملکرد تیروئید در این بیماران مؤثر باشد لذا در این مطالعه اثر مصرف کوتاه مدت رزوراترول بر عملکرد غده تیروئید در بیماران دیابتی تیپ دو مورد بررسی قرار گرفت.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه بر روی ۵۰ نفر از بیماران دیابتی تیپ دو از مطالعهٔ موحد و همکاران صورت گرفته است که در کلینیک غدد مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس بوشهر مکرراً ویزیت شده‌اند و به صورت دوسو کور طراحی شده است. تعداد ۲۴ نفر در گروه کنترل و ۲۶ نفر در گروه مداخله شرکت داشته‌اند. که از این تعداد در گروه کنترل ۱۲ مورد مرد و ۱۲ مورد زن بوده و در گروه مداخله نیز ۱۱ مورد مرد و ۱۵ مورد زن بوده‌اند که از نظر جنسیت تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد. اطلاعات دموگرافیک و شرح حال پزشکی بیماران به روش مصاحبه جمع‌آوری گردید. شرایط ورود بیماران به مطالعه شامل: (۱) سن بین ۲۰ تا ۶۵ سال (۲) حداقل شش ماه تحت درمان با داروهای خوراکی کنترل قندخون (۳) نبودن تحت دریافت هیچگونه درمان آنتی‌اکسیدان نظیر مکمل‌های ویتامینی (۴) نداشتن حساسیت به انگور چای سبز یا بادام زمینی. بیماران دارای دیابت تیپ یک، زنان باردار، مادران شیرده، بیماران دارای بیماری‌های قلبی شدید، بیماری‌های کبدی و اختلالات کلیوی بودند. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه کنترل و مداخله تقسیم شدند. بیماران در گروه مداخله روزی دوبار کپسول‌های ۵۰۰ میلی‌گرم رزوراترول (۹۹ درصد خالص از شرکت

Biotivia کشور آمریکا) به میزان کلی ۱ گرم در روز به مدت ۴۵ روز دریافت کردند. در گروه کنترل نیز کپسول‌های دارونمای مشابه (حاوی سلولز ۳ درصد) دوبار در روز به مدت ۴۵ روز دریافت شده است. تمام بیماران داروهای آنتی‌دیابتیک خود را از شروع مطالعه مانند گذشته تا انتهای مطالعه ادامه دادند. در ابتدای مطالعه فشار خون، وزن و BMI، FBS، HbA1c، lipid profile، تست‌های عملکرد تیروئید شامل T3، T4، TSH و <sup>3</sup>T3RU و نیز سطح آنتی‌بادی Anti TPO<sup>۴</sup> از بیماران چک شد و پس از تکمیل دوره ۴۵ روزه مجدداً تست‌های عملکرد تیروئید انجام شد. نمونه‌های خون از بیماران بصورت ناشتا در پایان دوره درمان تهیه و سانتریفیوژ گردیده و سرم در منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد تا زمان استفاده حفظ و نگهداری شد. البته بررسی پارامترهای بیوشیمیایی نظیر سطح گلوکز خون، تری‌گلیسیرید و کلسترول در روز نمونه‌گیری توسط دستگاه Selectra 2 autoanalyzer صورت گرفت. سطوح قندخون با روش enzymatic colorimetric (glucose oxidase) استفاده از کیت پارس آزمون و سطوح کلسترول کل سرم و HDL توسط شیوهٔ آنزیمی cholesterol oxidase phenol aminoantipyrine اندازه‌گیری گردید. HbA1c در نمونهٔ کامل خون بیماران توسط کیت boronate affinity assay اندازه‌گیری شد. بررسی سطوح هورمون‌های تیروئید توسط IRMA Kit و سطح آنتی‌بادی Anti TPO توسط کیت-Anti TPO [125I] RIA صورت گرفت. توزیع نرمال داده‌ها توسط تست کولموگروف-اسمیرنوف تأیید و برای مقایسه متغیرهای کیفی بین دو گروه از آزمون کای مربع استفاده شد. برای متغیرهای پیوسته از تی

<sup>3</sup> T3 resin uptake

<sup>4</sup> anti-thyroid peroxidase antibodies

تست مستقل جهت مقایسه دو گروه استفاده شد. آزمون تی تست زوجی جهت مقایسه میانگین‌های دو متغیر موجود در یک گروه بررسی شد. از آزمون من ویتنی یو تست جهت مقایسه تفاوت‌های بین دو گروه مستقل وقتی که متغیرهای وابسته از نوع متغیر پیوسته و بدون توزیع نرمال باشند استفاده شد. آنالیز آماری داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۸ صورت گرفت. همه آزمون‌های آماری در سطح معناداری ۰/۰۵ بررسی شدند. این مطالعه تحت تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بوشهر قرار گرفته و با شماره IRCT201111198129N1 در سیستم ثبت کارآزمایی‌های بالینی جمهوری اسلامی ایران ثبت گردیده است.

### یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۵۰ نفر از بیماران دیابتی نوع ۲ از مطالعهٔ موحد و همکاران صورت گرفته است (۱۴). دو

گروه کنترل و مداخله از نظر داده‌های بالینی نظیر سن، طول بیماری، سابقه مثبت خانوادگی بیماری دیابت، سابقه مصرف دخانیات و سابقه فشار خون بالا تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشده است و دو گروه در این مورد با هم از نظر آماری همسان بوده‌اند. در ابتدای مطالعه از بیماران یک سری ارزیابی‌های بالینی و بیوشیمیایی صورت گرفت که در این بین تنها کلسترول تام و LDL بیماران در دو گروه مداخله و کنترل از نظر آماری تفاوت معنی‌دار ( $P < 0/05$ ) داشته است. از نظر سایر شاخص‌های بالینی نظیر تودهٔ بدنی، فشار خون و وضعیت کنترل قند خون در ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد (جدول ۱). پروفایل تیروئیدی بین دو گروه کنترل و مداخله قبل از شروع مطالعه یکسان بود و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نگردید.

جدول ۱) پارامترهای انتروپومتریک و بیوشیمیایی و بالینی قبل از مطالعه در گروه کنترل و مداخله در سرم بیماران			
P value	مداخله	کنترل	
۰/۴۲۲	۲۷/۱۵±۳/۲۴	۲۸/۰۴±۴/۵۲	شاخص توده بدنی (Kg/m <sup>2</sup> ) (کیلوگرم/مترمربع)
۰/۷۷۵	۱۲۹/۶۱±۱۵/۰۹	۱۲۸/۳۳±۱۶/۳۹	فشار خون سیستولیک (mmhg) (میلی متر جیوه)
۰/۶۶۱	۷۵/۹۶±۱۰/۰۰	۷۷/۶۶±۱۶/۷۲	فشار خون دیاستولیک (mmhg) (میلی متر جیوه)
۰/۰۶۰	۱۷۷/۹۲±۴۷/۷۷	۱۵۰/۳۳±۵۳/۶۹	قندخون ناشتا (mg/dl) (میلی گرم/دسی لیتر)
۰/۳۲۹	۱۸۴/۵۳±۱۱۸/۳۰	۱۵۷/۲۵±۶۸/۸۷	تری گلیسیرید (mg/dl) (میلی گرم/دسی لیتر) *
۰/۰۳۰	۲۱۰/۹۲±۵۲/۲۷	۱۷۸/۹۵±۴۸/۲۰	کلسترول تام (mg/dl) (میلی گرم/دسی لیتر) *
۰/۵۶۰	۳۹/۶۴±۸/۵۱	۴۱/۱۷±۹/۸۹	HDL - کلسترول (mg/dl) (میلی گرم/دسی لیتر) *
۰/۰۰۱	۱۴۳/۷۶±۳۲/۶۱	۱۱۲/۳۹±۳۱/۰۲	LDL - کلسترول (mg/dl) (میلی گرم/دسی لیتر)
۰/۱۰۰	۹/۹۶±۴/۴۴	۸/۳۶±۱/۵۱	HbA1C

\* اطلاعات به صورت میانگین ± انحراف معیار و  $P < 0/05$ ، نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه مورد و شاهد می‌باشد.

TSH به میزان تقریباً معنی‌داری در گروه مداخله کاهش پیدا کرده است، در حالی که Anti TPO از نظر آماری تفاوتی نداشته است (جدول ۲). در گروه کنترل TSH تغییر قابل توجهی نداشته است. Anti TPO نیز از نظر آماری تفاوتی نداشته است (جدول ۳).

با استفاده از آزمون مقایسه دو گروه وابسته و بررسی تغییر هورمون‌ها، سطح T4 در گروه مداخله به طور معنی‌داری در طی مطالعه افزایش پیدا کرده است ولی سطح T3 تغییر معنی‌داری نداشته است. این در حالی است که T3RU به طور معنی‌داری افزایش نشان داده است. از سوی دیگر

جدول ۲) جدول هورمون‌های تیروئیدی و Anti TPO قبل و بعد از مطالعه در گروه مداخله در سرم بیماران			
P value	بعد از دوره درمان	قبل از دوره درمان	
۰/۰۳۰	۹/۲۵ (۸/۴۵-۱۰/۵۲)	۷/۸۰ (۶/۴۰-۸/۸۰)	T4 (نانوگرم/دسی‌لیتر)*
۰/۴۴۰	۱/۵۰ (۱/۳۰-۲/۴۵)	۱/۷۰ (۱/۳۰-۲/۰۵)	T3 (نانومول/لیتر)
۰/۰۰۹	۳۳/۰۰ (۳۱/۰۰-۳۵/۲۵)	۳۰/۰۰ (۲۷/۰۰-۳۲/۹۵)	*T3RU
۰/۴۷۲	۰/۷۵ (۰/۰۱-۵/۶۰)	۰/۰۱ (۰/۰۱-۱۲/۲۲)	AntiTPO

\*  $P \leq 0/05$  نشان دهنده اختلاف معنی دار بین قبل و بعد از مطالعه در گروه مداخله می‌باشد.

جدول ۳) جدول هورمون‌های تیروئیدی و Anti TPO قبل و بعد از مطالعه در گروه کنترل در سرم بیماران			
P value	بعد از دوره درمان	قبل از دوره درمان	
۰/۰۰۱	۹/۲۰ (۸/۳۵-۱۱/۴۰)	۶/۵۰ (۵/۱۰-۷/۸۰)	T4 (نانوگرم/دسی‌لیتر)*
۰/۸۶۷	۱/۵۰ (۱/۱۲-۲/۰۰)	۱/۶۵ (۱/۲۵-۲/۱۵)	T3 (نانومول/لیتر)
۰/۰۰۷	۳۴/۰۰ (۳۲/۰۰-۳۶/۰۰)	۳۰/۶۰ (۲۸/۶۷-۳۲/۸۲)	*T3RU
۰/۰۸۷	۰/۰۱ (۰/۰۱-۱۰۳/۷۵)	۰/۰۱ (۰/۰۱-۸۱/۶۲)	AntiTPO
۰/۱۴۳	۱/۶۵ (۰/۷۷-۲/۴۰)	۱/۶۰ (۱/۵۰-۳/۲۲)	TSH (میلی‌لیتر واحد/لیتر)

\*  $P \leq 0/05$  نشان دهنده اختلاف معنی دار بین قبل و بعد از مطالعه در گروه کنترل می‌باشد.

آماري معنی‌دار بوده است ( $P=0/024$ ). سطح Anti TPO هیچ تغییر معنی‌داری بین دو گروه و در طی مطالعه نداشته است (جدول ۴).

در نهایت با مقایسه نتایج بین دو گروه مداخله و کنترل از طریق آزمون من ویتنی یو تست از نظر تغییرات هورمون‌های تیروئیدی در طی مطالعه تنها تغییر سطح سرمی هورمون T4 در طی مطالعه بین دو گروه از نظر

جدول ۴) مقایسه تغییرات هورمون‌های تیروئیدی و Anti TPO در طی مطالعه بین گروه کنترل و مداخله در سرم بیماران			
P value	کنترل	مداخله	
۰/۰۲۴	۲/۹۰ (۳/۹۰-۱/۷۰)	۱/۳۰ (۳/۱۵-۴/۵)	T4 (نانوگرم/دسی‌لیتر)*
۰/۶۰۳	۰/۰۵ (۰/۶۵-۰/۶۵)	۰/۲۰ (۰/۶۵-۰/۴۵)	T3 (نانوگرم/دسی‌لیتر)
۰/۸۹۵	۵/۰۰ (۶/۷۰-۰/۲۰)	۲/۴۰ (۶/۵۰-۰/۰۱)	T3RU
۰/۵۹۰	۰/۱۰ (۲/۷۷-۰/۱۰)	۰/۱۰ (۱/۴۵-۰/۴۲)	AntiTPO
۰/۳۷۱	۰/۳۰ (۰/۳۰-۰/۶۷)	۰/۴۰ (۰/۱۷-۱/۲۰)	TSH (میلی‌لیتر واحد/لیتر)

\*  $P \leq 0/05$ ، نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه مداخله و کنترل می‌باشد.

این مهم خود زمینه مقایسه صحیح بین این دو گروه را بهتر فراهم می‌کند. همچنین این همسانی در پارامترهای بیوشیمیایی نظیر وضعیت کنترل قندخون هم وجود داشته است که با توجه به مطالعات انجام شده، اختلالات متابولیک و عدم کنترل دیابت می‌تواند بر عملکرد تیروئید اثرگذار باشد (۴ و ۱۵).

## بحث

مطالعه حاضر بر روی ۵۰ بیمار از ۶۶ بیمار مطالعه موحد و همکاران صورت گرفته است (۱۴). که هر دو گروه کنترل و مداخله همانطور که در بخش نتایج به آن اشاره شد از نظر اطلاعات دموگرافیک و شرح حال بالینی بجز در دو مورد با هم همسان بوده‌اند که

که البته این ارتباط دو طرفه می‌باشد و اختلال تیروئیدی برطرف نشده نیز می‌تواند موجب تغییر وضعیت قندخون بیمار شوند (۱۶). در این صورت می‌توان اثر رزوراترول را بر عملکرد تیروئید مستقل از وضعیت بیماری دیابت در جمعیت مورد مطالعه در نظر گرفت. در بین دو گروه تنها سطح کلسترول تام و LDL تفاوت معنی‌دار داشته است. به علت اختلال تبدیل محیطی T4 به T3 سطح T3 کاهش یافته دیده شد، در صورتی که قندخون در حد قابل قبولی کنترل شود این معضل برطرف خواهد شد (۴). با توجه به اینکه جمعیت مورد مطالعه ما فقط بخشی از مطالعه موحد و همکاران می‌باشد (۱۴) و در طی این مطالعه وضعیت کنترل قندخون بیماران (کاهش قندخون و HbA1c و سطوح انسولین و مقاومت به انسولین) بهبود یافته است گمان می‌رود عدم تغییر معنی‌دار در سطح T3 در این بیماران می‌تواند به علت وجود کنترل قابل قبول بیماری به علت دریافت درمان استاندارد قبل از شروع مطالعه باشد.

از سوی دیگر در مطالعه بوتنر (Böttner) و همکاران بر روی موش‌های اوارکتومی طی دریافت رزوراترول سطح T3 افزایش قابل توجه نشان داده است. این در حالیست که در مطالعه حاضر تغییر قابل قبولی در سطح T3 مشاهده نگردید که البته مطالعه حاضر شرایط کاملاً متفاوتی با مطالعه ذکر شده دارد از این نظر که هم مطالعه یاد شده بر روی انسان صورت نپذیرفته و دوز دریافتی رزوراترول متفاوت بوده است و نیز موش‌ها دارای شرایط خاصی بوده‌اند و تحت اوارکتومی قرار گرفته‌اند (۱۷). در پژوهش خردلی خواص گواتریوژنیک رزوراترول بر روی دو گروه موش‌های هیپرتیروئید و یوتیروئید مورد بررسی قرار گرفته است. با توجه به نتایج حاصل

مبنی بر افزایش TSH و کاهش T3 و T4 و افزایش وزن غده تیروئید اثرگذاری رزوراترول مشاهده شده است. در صورتی که در مطالعه حاضر چنین تغییراتی دیده نشده است. با توجه به این مسأله می‌توان نتیجه گرفت که در صورت مصرف رزوراترول به میزان ۱ گرم در روز به مدت ۴۵ روز عوارض گواتریوژنیک ایجاد نخواهد کرد. پیرامون تغییرات مشاهده شده در سطح T4 نیز باید گفت به علت اینکه افزایش T4 در گروه کنترل در طی مطالعه نسبت به افزایش آن در گروه تداخل بیشتر بوده است بحث بر روی T4 از نظر علمی کمک کننده نمی‌باشد چرا که گروه کنترل رزوراترول دریافت نکرده‌اند و نمی‌توان این تغییرات را به آن نسبت داد. همچنین از آنجائی که سطح Anti TPO در طی مطالعه و بین دو گروه مداخله و کنترل هیچ تغییری نشان نداده است نمی‌توان درباره فرضیه مطالعه خردلی که پیرامون TPO بیان شده اظهار نظر کرد. به‌طور کلی به توجه به مطالعات پیشین باید گفت رزورتول به عنوان یک ترکیب طبیعی از دوزهای بسیار کم (۱۰ میکرومولار/ کیلوگرم/ روز) تا دوز بالا (۴ میلی‌گرم/ کیلوگرم/ روز) مؤثر واقع شده است. متأسفانه، این موضوع منجر به افزایش عدم اطمینان می‌گردد که پژوهشگر چگونه دوز یا دوره درمانی را برای مطالعه خود انتخاب کند. در هر حال، اکثر مطالعات به اجراء در آمده از یک دوز درمانی پایین تا نسبتاً بالای (۱۰۰-۱ میلی‌گرم/ کیلوگرم/ روز) رزورتول استفاده شده است. دوزهایی در حد (۲-۱ میلی‌گرم/ کیلوگرم/ روز) در موش‌های صحرایی و در حدود (۱۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم/ روز) در انسان‌ها می‌تواند یک دوز رژیمی محسوب شود که اثرات این دوز ممکن است با مصرف غذاها و نوشیدنی‌های حاوی

هرچند هنوز تأثیر مدت زمان بیشتر مصرف و دوزهای بالاتر مصرفی بر عملکرد تیروئید انسان مورد پژوهش قرار نگرفته است. از دیگر سو جمعیت مورد بررسی از نظر بررسی اختلالات تیروئیدی در بیماران دیابتی کفایت لازم از نظر حجم نمونه را دارا نمی‌باشند که این خود نیاز به بررسی مجزا دارد که در صورت وجود اختلال شناخته شده عملکرد تیروئید رزوراترول چه تأثیری بر عملکرد غده تیروئید خواهد داشت (۱۸).

### سپاس و قدردانی

نویسندگان این مقاله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر که در اجرای این طرح همکاری لازم داشته‌اند کمال تشکر دارند.

### تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

رزوراترول به دست آید. یک دوز غیر رژیمی به یک دوز درمانی اطلاق می‌شود که فقط از طریق استعمال مکمل رزوراترول قابل دریافت می‌باشد. مؤثر بودن داروها از یک شخص تا شخص دیگر متغیر می‌باشد و بستگی به عوامل متعددی از قبیل سن، سلامتی کلی بیمار، شدت بیماری و عوامل اجتماعی-اقتصادی دیگر دارد. از این رو، ارزیابی دقیقی باید انجام داد تا به این نتیجه رسید که دوز و یا دوره درمانی مناسب جهت یک نوع بیماری خاص کدام است.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف رزوراترول به میزان ۱ گرم در روز و به مدت ۴۵ روز به عنوان یک درمان جانبی جهت کنترل قندخون هیچ‌گونه تأثیری بر عملکرد غده تیروئید نخواهد داشت و عوارض گواتریوژنیک رخ نخواهد داد.

## References:

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(1): 4-14.
2. Haghdoost A, Rezazadeh Kermani M, Sadghirad B, et al. Prevalence of type 2 diabetes in the Islamic Republic of Iran: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J* 2009; 15(3): 591-9.
3. Arya S, Shah B, Arya IN, et al. An elucidatory review of the association between thyroid disorders and diabetes. *Int J Med Sci Public Health* 2013; 2(4): 797-800.
4. Gursoy N, Tuncel E. The relationship between the glycemic control and the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in diabetic patients. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 1999; 4: 163-8.
5. Habauzit V, Morand C. Evidence for a protective effect of polyphenols-containing foods on cardiovascular health: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* 2012; 3(2): 87-106.
6. Juhasz B, Varga B, Gesztelyi R, et al. Resveratrol: a multifunctional cytoprotective molecule. *Curr Pharm Biotechnol* 11(8): 810-8.
7. Giovinazzo G, Ingrassio I, Paradiso A, et al. Resveratrol biosynthesis: plant metabolic engineering for nutritional improvement of food. *Plant Foods Hum Nutr* 2012; 67(3): 191-9.
8. Wu JM, Wang Z-R, Hsieh T-C, et al. Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic antioxidant present in red wine. *Int J Mol Med* 2001; 8(1): 3-17.
9. Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, et al. Resveratrol improves insulin sensitivity,

- reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr* 2011; 106(3): 383-9.
10. Bashmakov YK, Assaad-Khalil S, Petyaev IM. Resveratrol may be beneficial in treatment of diabetic foot syndrome. *Med Hypotheses* 2011; 77(3): 364-7.
11. Shih A, Davis FB, Lin H-Y, et al. Resveratrol induces apoptosis in thyroid cancer cell lines via a MAPK-and p53-dependent mechanism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3): 1223-32.
12. Um J-H, Park S-J, Kang H, et al. AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol. *Diabetes* 2010; 59(3): 554-63.
13. Brown VA, Patel KR, Viskaduraki M, et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Res* 2010; 70(22): 9003-11.
14. Movahed A, Nabipour I, Lieben Louis X, et al. Antihyperglycemic effects of short term resveratrol supplementation in type 2 diabetic patients. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013.
15. Kouidhi S, Berhouma R, Ammar M, et al. Relationship of thyroid function with obesity and type 2 diabetes in euthyroid Tunisian subjects. *Endocr Res* 2013; 38(1): 15-23.
16. Potenza M, Via M, Yanagisawa R. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr Pract* 2009; 15(3): 254-62.
17. Böttner M, Christoffel J, Jarry H, et al. Effects of long-term treatment with resveratrol and subcutaneous and oral estradiol administration on pituitary function in rats. *Journal of Endocrinology* 2006; 189(1): 77-88.
18. Švajger U, Jeras M. Anti-inflammatory effects of resveratrol and its potential use in therapy of immune-mediated diseases. *Int Rev Immunol* 2012; 31(3): 202-22.

*Original Article*

# Effects of Short Term Resveratrol Supplementation on Thyroid Function in Patients with Type 2 Diabetes

F. Dehghani (MD)<sup>1\*</sup>, MR. Kalantar Hormozi (MD)<sup>2</sup>, I. Nabipour (MD)<sup>3</sup>, N. Hajian (BSc)<sup>4</sup>, R. Rahimi (MSc)<sup>4</sup>, Kh. Ghasemi (MD)<sup>5</sup>, A. Movahed (PhD)<sup>6\*\*</sup>

<sup>1</sup> School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

<sup>3</sup> The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

<sup>4</sup> Department of Biochemistry, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

<sup>5</sup> Department of Children, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

<sup>6</sup> The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

(Received 16 Jan, 2018

Accepted 23 May, 2018)

## Abstract

**Background:** Resveratrol is one of the most effective natural polyphenolic compounds synthesized by plants and its beneficial effects on glycemic control have been reported. Considering the prevalence of thyroid disorders in diabetic patients and the effect of resveratrol on metabolic pathway through Sirtuin1 receptors and its ability to change iodine absorption in thyroid gland, it is suspected that this compound might influence thyroid function and possible have goitrogenic effects.

**Materials and Methods:** This study enrolled 50 subjects with type II diabetes in an intervention and a control group. Patients received 500 mg resveratrol capsules twice a day for 45 days and subjects in the control group received equivalent placebo capsules. Thyroid function tests including T3, T4, TSH and T3RU and anti TPO were checked just before the study and after 45 days.

**Results:** Regarding past history and clinical and biochemical parameters including BMI, blood pressure and glycemic control, there was almost no significant difference between the two groups. Anti TPO levels did not significantly change between the two groups during the study. Finally changes between the two groups were compared using Mann-Whitney U test, which concluded significant changes only in T4 levels between the two groups during the course of the study.

**Conclusion:** We can conclude that taking resveratrol 1 gr a day for 45 days as a supplementary for lowering blood glucose in patients with type II diabetes does not cause goitrogenic effects. Further studies are suggested on resveratrol effects on thyroid function in humans with different doses and durations. Moreover, it is suggested that subjects with known thyroid disease with existing underlying pathology be studied to better understand its effects on thyroid function.

**Keywords:** Resveratrol, Type II diabetes, thyroid function, Thyroid hormone

©Iran South Med J. All rights reserved.

Cite this article as: Dehghani F, Kalantar Hormozi MR, Nabipour I, Hajian N, Rahimi R, Ghasemi Kh, Movahed A. Effects of Short Term Resveratrol Supplementation on Thyroid Function in Patients with Type 2 Diabetes. Iran South Med J 2018; 21(5): 374-382

Copyright © 2018 Dehghani, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

\*\*Address for correspondence: Department of Biochemistry, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN.E-mail: amovahed58@gmail.com

\*ORCID: 0000-0002-4037-2613

\*\*ORCID: 0000-0002-1988-4091

Website: <http://bpums.ac.ir>

Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>