



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأطفال

العلاقة بين قصور الدرق واضطرابات الدهون عند الأطفال

The Relationship between the Hypothyroidism and Dyslipidemia in children

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. منار محمد يوسف

بإشراف:

أ. د. أسد إبراهيم

أستاذة قسم طب الأطفال - كلية الطب البشري

جامعة دمشق

2025 م

شكر وتقدير

لا يسعني في نهاية هذه المرحلة الدراسية إلا أن أتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى أساتذتي ومعلمي وإلى كل من ساندني وكان عوناً لي في مسيرتي العلمية على مدى سنوات دراستي.

تلك القامات العلمية الجلية الذين كانوا ملاحظاتهم وتوجيهاتهم خلال الفترة الإقامة الفضلا الكبير في السعي الدائم للتطو
روا المثابرة والمضيقة دماً نحو الأفضل جزاهما الله عنا كل الخير ...

أساتذتي الكرام جميعاً ...

وأخص بالذكر:

الأستاذ الدكتور أسد إبراهيم

الذي تكرم مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة وأعانني على إتمامها، والذي كان داعماً وراعياً لنا في طريقنا العلمي والعملية. لك منا أسمى آيات الشكر والامتنان.

كما وأتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى جميع الأخصائيين في قسم طب الأطفال وإلى زملائي المقيمين.

كما وأتقدم بعظيم الشكر

والعرفان إلى والدي (أمي وأبي) على تضحياتهم ووقوفهما إلي جانبي خلال مسيرة حياتي العلمية.

فهرس المحتويات

	الملخص باللغة العربية
1-3	الجزء التمهيدي
	.المشكلة العلمية لمشروع البحث
	.هدف مشروع البحث
	.تصميم البحث وطرائقه
	.مكان وزمان البحث
	.الدراسات المرجعية و خلاصتها
	.الاعتبارات الأخلاقية
	الباب الأول - الدراسة النظرية
5	الفصل الأول: قصور الدرق عند الأطفال
8	الفصل الثاني: تصنيف قصور الدرق
10	الفصل الثالث: قصور الدرق واضطرابات شحوم الدم
	الباب الثاني - الدراسة العملية
27	الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه
28	الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث
29	الفصل الثالث: الاستبيان
30	الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية

41	الفصل الخامس: المناقشة وتحليل النتائج
42	الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية
47	الاستنتاجات والتوصيات
48	المخلص ABSTRACT باللغة الانكليزية
الباب الثالث- المراجع	

جدول الأشكال والمخططات والجداول

الصفحة	الأشكال
12	الشكل (1): تأثير هرمونات الدرق والهرمونات المحفزة للدرق على استقلاب الشحوم
14	الشكل (2): تأثير انخفاض TH وزيادة TSH على استقلاب LDL-C في قصور الدرق
20	الشكل (3): تأثير انخفاض TH وزيادة TSH على استقلاب TG في قصور الدرق
23	الشكل (4): تأثير انخفاض TH وزيادة TSH على استقلاب HDL في قصور الدرق
الصفحة	المخططات
30	المخطط (1): توزيع الحالات حسب الجنس
31	المخطط (2): توزيع الحالات حسب الفئة العمرية
32	المخطط (3): دراسة قياسات المرضى (الطول، الوزن، BMI)
33	المخطط (4): توزيع الحالات حسب نمط قصور الدرق
34	المخطط (5): توزيع الحالات حسب الالتزام بالعلاج

35	المخطط (6): دراسة القيم المخبرية للمرضى
36	المخطط (7): توزيع الحالات حسب اضطرابات التمثيل الغذائي المخبرية
37	المخطط (8): علاقة ارتفاع TSH بعمر مريض القصور الدرقي
38	المخطط (9): علاقة ارتفاع TSH بقياسات مريض القصور الدرقي
39	المخطط (10): علاقة ارتفاع TSH بنمط القصور الدرقي
40	المخطط (11): علاقة ارتفاع TSH بتأثير القيم المخبرية لشحوم الدم
الصفحة	الجدول
30	الجدول (1): توزيع الحالات حسب الجنس
31	الجدول (2): توزيع الحالات حسب الفئة العمرية
32	الجدول (3): دراسة قياسات المرضى (الطول، الوزن، BMI)
32	الجدول (4): توزيع الحالات حسب نمط قصور الدرق
33	الجدول (5): توزيع الحالات حسب الالتزام بالعلاج
34	الجدول (6): دراسة القيم المخبرية للمرضى
35	الجدول (7): توزيع الحالات حسب اضطرابات التمثيل الغذائي المخبرية
36	الجدول (8): علاقة ارتفاع TSH بعمر مريض القصور الدرقي
37	الجدول (9): علاقة ارتفاع TSH بقياسات مريض القصور الدرقي
38	الجدول (10): علاقة ارتفاع TSH بنمط القصور الدرقي
39	الجدول (11): علاقة ارتفاع TSH بتأثير القيم المخبرية لشحوم الدم
43	الجدول (12): المقارنة حسب عدد حالات الدراسة

43	الجدول (13): المقارنة حسب العمر والجنس والوزن
44	الجدول (14): المقارنة حسب متوسط القيم المخبرية
44	الجدول (15): المقارنة حسب وجود ارتفاع عقيمة TSH
45	الجدول (16): علاقة ارتفاع عقيمة TSH بالعمر والجنس
45	الجدول (17): علاقة ارتفاع عقيمة TSH بقياسات الطفل
46	الجدول (18): علاقة ارتفاع TSH بتأثر القيم المخبرية للشحوم الدم

الملخص

مقدمة:

تتدخل

الغدة الدرقية في عمليات التمثيل الغذائي في الجسم، حيث تنظم النمو والتطور الطبيعي للجسم من خلال تأثيرها على استقلاب العناصر الأساسية في الجسم سم

(سكريات وبروتينات دسم)، كما تلعب دوراً في تنظيم حرارة الجسم ووزن الجسم، كذلك تدخل هرمونات الغدة الدرقية في عملية تعديل إنتاج الكوليسترول لمستوياته في الجسم، وبالتالي فإن قصور الدرق يعتبر أمراً هاماً قد يؤدي لعقابيل مختلفة والتي تنعكس على المريض لاحقاً.

هدف البحث:

لدراسة العلاقة بين قصور الدرق عند الأطفال والواضطراب بالدهم.

أهمية البحث:

تكمن أهمية البحث المتناول في تخفيف العقابيل التالية لارتفاع مستويات شحوم الدم عند الأطفال المصابين بقصور درق وتحسين البقيا لديهم، كما يعت برالبحثاً أولو لمنوعها الذي يجري في مشفى الأطفال.

طريقة البحث:

تم جمع بيانات المرضى من خلال القصة المرضية والفحص السريري إضافة لإجراء الاستقصاءات اللازمة بما فيها الدراسة المخبرية لتحري العلاقة بين قصور الدرق وقواضطراب بالدهم لديهم.

النتائج:

✓ لوحظت ارتفاعات TSH لدى مرضى قصور الدرق مع ارتفاع (LDL) وانخفاض كل من (HDL, TG)، والكوليسترول مقارنة مع المستويات الطبيعية من TSH، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة لـ (HDL) فقط.

الخاتمة:

عموماً، يُعتبر عدم ضبط القصور الدرقي لدى الأطفال عاملاً مؤثراً على القيم المخبرية للشحوم في الدم لاسيما بالنسبة لـ (HDL).

الكلمات المفتاحية: العلاقة، قصور، الدرق، الأطفال، اضطراب، الدهم.

التمهيد

المشكلة العلمية لمشروع البحث:

عدم وجود توصيات واضحة حول وضع الأطفال داخل فضاء شحوم بشكل وقائي لتخفيف العقابيل المستقبلية لفرط شحوم الدم عند الأطفال وعدم وجود دجعة محددة حسب عمر الطفل ومستوى TSH.

تساؤلات البحث:

- ما هي العلاقة بين قصور الدرق عند الأطفال والاضطراب بالدهن؟

هدف مشروع البحث:

لدراسة العلاقة بين قصور الدرق عند الأطفال والاضطراب بالدهن.

مبررات البحث:

تكمن أهمية البحث المتناول في تخفيف العقابيل التالية لارتفاع مستويات شحوم الدم عند الأطفال المصابين ب قصور درق وتحسين البقية لديهم، كما يعتبر البحث الأول لمنوعها الذي يجري في مشفى الأطفال.

تصميم البحث وطرائقه:

تصميم الدراسة:

دراسة حشدية مستقبلية.

طريقة البحث:

تم مقارنة كل طفل مشخصله قصور درق مثبت مخبرياً للتأكد من إمكانية قبوله في الدراسة، وتمملء بيانات كل طفل وفق استماره خاصة (مرفقة مع الدراسة) لاستخلاص المعلومات المطلوبة وفقاً يلي:

(العمر الحالي، الجنس، العمر عند التشخيص، الوزن، الطول، BMI، أخر قيمة مخبرية لـ TSH، جرعة التيروكسينا الموضوع عليها، الالته زام بالجرعة الدوائية آخر ست أشهر، النظام الغذائي المتبع، النشاط البدني من عدمه، قيمة مخبرية حالية لكل من $LDH + LDL + TG$ ، وقيمة مخبرية سابقة لكل من $LDH + LDL + TG$).

معايير القبول والاستبعاد من الدراسة:

شملت معايير القبول:

- الأطفال الماشخصلهم قصور درق خلقياً ومكتسباً العلاج الهرموني.

وشملت معايير الاستبعاد:

- مرضا اضطرابات الشحوم الخلقي مع قصة عائلية إيجابية.
- المرض الذين انقطعوا عن المتابعة.

الفئة المستهدفة:

- الأطفال المصابين بمرض قصور درقي مثبت مخبرياً قيد العلاج الهرموني الدريقي (تيروكسين).
- حديثي ولادة مصطلح قصور درقي خلقي.

مكان وزمان الدراسة:

- المكان: العيادات الداخلية في مستشفى للأطفال.
- الزمان: في الفترة الممتدة بين 2024\3\1 و 2025\2\1.

الموارد المتاحة:

ممن موارد مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

الدراسات المرجعية:

- 1-Laufer P, Zwaveling-Soonawala N, Naafs JC, Boelen A, van Trotsenburg ASP. Diagnosis and Management of Central Congenital Hypothyroidism. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Sep 9;12:686317. doi: 10.3389/fendo.2021.686317. PMID: 34566885; PMCID: PMC8458656.
- 2-Su X, Chen X, Peng H, Song J, Wang B, Wu X. Novel insights into the pathological development of dyslipidemia in patients with hypothyroidism. Bosn J Basic Med Sci. 2022 Jun 1;22(3):326-339. doi: 10.17305/bjbms.2021.6606. PMID: 34784265; PMCID: PMC9162743.
- 3-Izquierdo-Palomares JM, Fernandez-Tabera JM, Plana MN, A?ino Alba A, G?mez ?lvarez P, Fernandez-Esteban I, Saiz LC, Martin-Carrillo P, Pinar L?pez ?. Chronotherapy versus conventional statins therapy for the treatment of hyperlipidaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 26;11(11):CD009462. doi:10.1002/14651858.CD009462.pub2. PMID: 27888640; PMCID: PMC6464955.
- 4-Andreadou I, Schulz R, Badimon L, Adameov? A, Kleinbongard P, Lecour S, Nikolaou PE, Falc?o-Pires I, Vilahur G, Woudberg N, Heusch G, Ferdinandy P. Hyperlipidaemia and cardioprotection: Animal models for translational studies. Br J Pharmacol. 2020 Dec;177(23):5287-5311. doi: 10.1111/bph.14931. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31769007; PMCID: PMC7680007.
- 5-John C, Neal W. Screening children for hyperlipidemia by primary care physicians in West Virginia. W V Med J. 2012 May-Jun;108(3):30-5. PMID: 22792653
- 6-Udovcic, M., Pena, R.H., Patham, B., Tabatabai, L. and Kansara, A., 2017. Hypothyroidism and the Heart. Methodist DeBakey Cardiovascular Journal, 13(2), p.55-59.DOI: <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-55>

7-Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. Am J Manag Care. 2017 Jun;23(9 Suppl):S139-S148. PMID: 28978219.

خلاصة الدراسات المرجعية:

بالعودة إلى المراجع ومواقع البحوث العلمية التي تم العثور عليها فأكبر من مقالة بحثية تم اختيار الأبحاث المرجعية التي تناولت المواضيع التالية:
 قصور الدرق وأسبابه وعوامل الخطورة وتأثيره على العضلة القلبية، العلاقة بين فرط شحوم الدم وقصور الغدة الدرقية حيث تبين أنها علاقة بين فرط شحوم الدم وقصور الغدة الدرقية حيث تبطئ المستويات المنخفضة من الهرمون الدرقيمي عارثاً عاكولسترول وثلاثيات الغليسريد في المصل من خلال المقارنة بين مرضى قصور الدرق الملتزمين بالعلاج بمستويات شحوم دموية ومرضى قصور الدرق الذين خضعوا لاستئصال الغدة درقية حيث لوحظ لديهم ارتفاع في شحوم الدم مما تلاه منع قابليته لتطوير داء الكليلا لاحقاً وذلك من خلال دراسة دور الهرمون المنبه للغدة الدرقية TSH في استقلاب الدهون،

وبالتالي فإن الحفاظ على مستويات هرمون درق طبيعي في المصل يؤدي إلى تراكيز منخفضة للكوليسترول مما يبرز أهمية الالتزام بالعلاج الدرقيمي منذ طور شحوم الدم.

الاعتبارات الأخلاقية:

- الفوائد: استتتجأل علاقة بين فرط شحوم الدم وقصور الدرق عند الأطفال لا لمشخصاتهم قصور درق وقيد العلاج الهرموني.
- المخاطر: التأثيرات الجانبية لخافضات الشحوم عند الأطفال.

الباب الأول : القسم

النظري

الفصل الأول

قصور الدرق عند الأطفال

تمهيد :

يؤدي العجز في إنتاج أو نشاط هرمونات الغدة الدرقية (TH) إلى قصور الدرق، وهو أحد أكثر أمراض الغدد الصماء شيوعاً عند الأطفال، وتعود أولياً وصاف هذا المتلازمة إلى العام 1874 على يد Gull؛ أما مصطلح "الوذمة المخاطية" فقد تمتصيا غتهم قبل Ord في عام 1878، وقد استخدم مصطلح الوذمة المخاطية لسنوات عديدة للإشارة إلى المرض، رغم أن Haliburton، في عام 1893، شدد على أن العديد من الأمراض لم يظهر لديهم هذا العرض⁽¹⁾، تعتمد الحالة السريرية الناتجة عن قصور هرمونات الدرق على درجة ومدة نقص، وهي تؤثر في الأساس على جميع الأنسجة بدرجات متفاوتة، ومع ذلك، فإن فترة الحياة قد أخلل لرحمها الأكثر خطورة، إذ إن غياب إنتاجها لهرمونات الدرق يؤدي إلى عواقب أكثر ضرراً، نظراً للدور الأساسي لها في رمونات في التطور الطبيعي عندما غالجين⁽²⁾.

خلال العقود الثلاثة الماضية، تطوّر الفهم فيما يخص التكوّن الجنيني (fetogenesis)، الفيزيولوجيا المرضية والتشخيص المبكر لقصور الدرق بشكل كبير، وقد أتاح التشخيص المبكر التدخل في الأيام الأولى ولمنح حياة الوليد (NB)، مما حال دون حدوث أذية في التطور العصبي - النفسي - الحركي، ولإنتاجها لهرمونات الدرق، من المهم أن يبقا المحور الوطائي - الدرقي سليماً، لضمان تسلسل أنشطة هرموناتها لإطلاق الوطائي (TRH) - (الهرمون المطلق للدرق) - النخامي - الغدة النخامية، مما يحفز إنتاج الهرمون المنبه للدرق (TSH)، الذي يعمل بدوره على الغدة الدرقية لإنتاج هرمونات الدرق، هذا وإن أخلل في هذه المراحل يؤدي إلى قصور درق ثنائي (وطائي)، أو ثانوي (نخامي)، أو أولي (درقي)^(3,4).

دور الغدة الدرقية في استقلاب الشحوم:

تعمل هرمونات الدرق على استقلاب الدهون، ففي حالات قصور الدرق، يُلاحظ انخفاض في تصنيع الكوليسترول وتحويلاتها لاستقلابية؛ إلا أن عملية الهدم تتأثر أكثر من عملية التصنيع، مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات الكوليسترول وفي الدم، ويُلاحظ العكس في حالات فرط الدرق، حيث تنخفض مستويات الكوليسترول، والفسفوليبيدات، والدهون الثلاثية، ومنا آليات المحتملة لزيادة استقلاب الكوليسترول واستجابة لهرمونات الدرق قدرتها على زيادة عدد مستقبلات البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة (LDL receptors)

نتيجة التركيز العالي للمخاط متعدد السكريد اتفيا النسيج الخلوي تحت الجلد وفي أنسجة أخرى، وتصبح الحركات، و المنعكسات الوترية-

العظمية بطيئة، بعض الأطفال المصابين بوزمة مخاطية عضلية شديدة قد يظهر لديهم تضخم عضلي كاذب وببطء في العمل العضلي، يمكن أن تؤثر الوزمة المخاطية على العضلة القلبية، مما يزيد حجمها وقد يؤدي في النهاية إلى السكتة القلبية⁽¹⁾.

كما يمكن ملاحظة تغيرات تعدد صماء أخرى في قصور الدرق؛ فقد يظهر عند بعض المراهقين طفالة جنسية (sexual infantilism)، وبشكل متناقض قد يظهر لدى آخرين بلوغ مبكر (precocious puberty)، وعلى المدى الطويل، قد يُلاحظ تضخم في الخلايا المفرزة TSH (thyrotroph hypertrophy)، مع زيادة في حجم الغدة النخامية و السرج التركي (sella turcica)⁽⁸⁾.

التشخيص التفريقي:

يجب أن يشمل التشخيص التفريقي: متلازمة داون، متلازمة بيكويث (Beckwith syndrome)، عديدات السكر المخاطية (mucopolysaccharidoses)، خلل التنسج الغضروفي (chondrodystrophies)، قصور النخامى، والبدانة، ومن المهم دائماً الأخذ بعين الاعتبار أن قصور الدرق نادراً ما يرتبط بالبدانة.

الفصل الثاني

تصنيف قصور الدرق

قصور الدرقية الخلقي:

إنمظاهر قصور الدرقية في جميعها لأنسجة تقريباً لا تعتمد عللها المسببات المرضية، بل على درجة نقص الهرمون.

لاتزال أسباب غيبا بالغدة الدرقية (thyroidagenesis) غير معروفة، ولكن هناك أدلة تشير الوجود علاقة معطفرات غيب عضواً لانسختل TTF1 وTTF2 وPAX8، والتي تُعتبر مهمة في تكونال غدة الدرقية الجنيني (thyroidglandembryogenesis) (10-15).

ومن أهم السبببات:

عيوب تكوين الهرمون (Dyshormonogenesis):

تشكلاً لأخطاء الخلقية في الاستقلاب حوالي 15% من أسباب قصور الدرقية الخلقي، وترتبط بعيوب في الإنزيمات ذاتا لانتقال لوراثة الجسمية المتنحية (16,17).

قصور الدرقية الوطائي - النخامي (Hypothalamic-pituitary hypothyroidism):

يُعد قصور الدرقية المركزي نادر نسبياً بين حديثي الولادة، وتبلغ نسبته حوالي 1:50,000 إلى 1:150,000، ورغم خطورة هذا الحالة لا تترافق مع عوز هرموني متعدد، إلا أنها نادرة ما تُشخص في الفترة الوليدية. قد يُثار الشك في تشخيصه بناءً على فحوصات تحريالولاديا التي تُظهر انخفاض مستويات (TSH وT4) (14,18).

مقاومة هرمونات الدرقية (Resistance to thyroid hormones – RTH):

قد تظهر هذه الحالة بشكلين:

- قصور درقي معمم (generalized RTH): حيث تتأثر جميعاً الأنسجة.
- فرط درقي نخامي (pituitary RTH): حيث تتأثر النخام بشكل أشد (19).

قصور الدرقية تحت السريري (Subclinical hypothyroidism):

يطلق هذا المصطلح على الممرضين الذين يعانون من أعراض الدرقية تظهر بمستويات طبيعية من T3 و T4، مع ارتفاع طفيف في TSH، ويُعتبر هذا الشكل خفيفاً، ويمثل عاملاً خطراً للتطور إلى قصور الدرق الصريح واضطرابات أخرى⁽²⁰⁾.

قصور الدرقية العابر (Transient hypothyroidism):

في هذا الشكل، تسلك مستويات الهرمون مساراً مشابهاً لقصور الدرقية الأولي، أي انخفاض T4 وارتفاع TSH، ويظهر قصور الدرقية العابر في الأسبوع الأول والثاني من الحياة، غالباً مترافقاً مع قصور الدرقية العابر عند الخدج.

نقص ثلاييدوثيرونيين الحرا العابر (Transient hypothyroxinemia):

يُلاحظ غالباً عند الخدج الذين ينتظرون لديهم مسما تسريري مشابهاً لقصور الدرقية الوطني والحالة عابرة وتزول تلقائياً بحلول الأسبوع العاشر من الحياة، العلاج ليس ضرورياً إلا إذا كانت مستويات TSH مرتفعة⁽¹⁵⁾.

أسباب أخرى:

يمكن أن تكون ناجمة عن أخطاء طبية

(Iatrogenic)، مثل تلك الناتجة عن أخطاء جراحية، أو العلاج بمضادات الغدة الدرقية، أو اليود المشع، قصور الدرقية الناتجة عن إفراط في تناول الأدوية المحتوية على اليود نادر، ولكن يجب أخذها في الاعتبار.

التهاب الدرقية اللمفاوي المزمن أو المناعي/التهاب الدرقية لهاشيموتو:

يُحدد التهاب الدرقية اللمفاوي المزمن (CLT)

بشكل أساسي بواسطة آليات مناعية، ويمكن كشفه في الدم بوجود أجسام مضادة للثيروغلوبولين والبيروكسيداز، وكل من CLT ومرضى غريفز تتحكم بهما عمليات مناعية ذاتية متغيرة، وأحياناً يصعب علينا اختصاصياً التشريح المرضي لتفريق بينهما،

فقد وُصفت حالات لمرضى لديهم مظاهر نسيجية نموذجية لـ CLT ومظاهر سريرية نموذجية لمرضى غريفز، ويمكن أن يظهر كلا المرضين في العاثة نفسها ويتشاركان أنماط HLA⁽²¹⁻²³⁾.

الفصل الثالث

قصور الدرق واضطرابات شحوم الدم

تمهيد :

تم تحديد قصور الغدة الدرقية كأحد الأسباب الشائعة أو كعامل لخطورة قويلة عدة أمراض، مثلاً لاكتئاب، ببطء اضطراب الانظماء القلبي، والتخلف المعقلي، ويُعتبر قصور الدرق السريراً أحد الأنماط الفرعية المهمة لقصور الغدة الدرقية، ويتميز بارتفاع عتراكيز المصل من الهرمون المنبّه للغدة الدرقية (TSH) وانخفاض عتراكيز المصل من الهرمون الدرقية الحرة المحيطة؛ في حين يتميز قصور الدرق تحت السريري بوجود عتراكيز طبيعية من الهرمون الدرقية الحرة في المصل (24-26).

وفقاً للتحقيقات الوبائية، أصبحت قصور الغدة الدرقية من أكثر المشكلات الصحية إلحاحاً خلال العقود القليلة الماضية، حيث يشكّل مخاطراً جسيماً على مستقبل صحة الإنسان ويؤدي إلى ارتفاع معدل الوفيات في عموم السكان على مستوى العالم.

- منبينا لأعراض المصاحبة المتعددة لقصور الغدة الدرقية، يُعتبر اضطراب شحوم الدم المتمثل بارتفاع مستويات المصل من الكوليسترول والمرتبط بالبروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL-C)، والكوليسترول المرتبط بالبروتين الدهني منخفض الكثافة جداً (VLDL-C)، والشحوم الثلاثية (TG) -
- من أكثر الاضطرابات ارتباطاً بحدوث قصور الغدة الدرقية، وقد أظهرت الأدلة المتزايدة أن قصور الغدة الدرقية يمكن أن يعزز خطر تطور اضطراب استقلاب الدهون، فقد تبين أن المرضى الذين يعانون من ارتفاع عتراكيز المصل من الكوليسترول والكلبي (TC) لديهم معدل انتشار أعلى بكثير من قصور الدرق السريري وتحت السريري مقارنةً بالأفراد الأصحاء، وعلى النقيض، فإن المرضى الذين لديهم عتراكيز مصلية من TSH تتجاوز 10

مليون وحدة دولية/لتر، يرتبطون بخطر أعلى للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، مما يشير إلى أن الخلل في استقلاب الهرمون الدرقية يُعدّ عاملاً خطورة جوهرياً لاضطرابات استقلاب الشحوم.

ونظراً لأن عملية تراكم LDL-

C فيما تحتبط أنماط الأوعية وتعديله بواسطة الباعاات الكبيرة ترتبط بشكل وثيق بتكون اللويحات التصلبية، التي تؤدي لاحقاً إلى تصلب الشرايين وأمراض

الشرابيين التاجية المرتبطة به، فقد تحول التركيز البحثي مؤخراً نحو توضيح استقلاله هونفا الدم لدى مرضى قصور الغدة الدرقية والآليات الكامنة وراء اضطراب شحوم الدم المرتبطة بـ قصور الغدة الدرقية (28,27).

مناحية أخرى، هناك عدة واسمات حيوية تنظيمية تمت تحديد هامؤخراً - مثل محلول البروتينين وروتينونفرتاز سوبتيليزين/ كيكسينا النوع 9 (PCSK9)، والبروتين الشبيه بالأنجيوبوتين (ANGPTLs)، وعوامل النمو الليفي (FGFs) - قد تلعب دوراً مهماً في تنظيم اضطراب شحوم الدم. لاحظنا جمع قصور الغدة الدرقية، علاوة على ذلك، يمكن ملاحظة خلل وظيفي واضح في جسيمات الكوليسترول المرتبطة بالبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة (HDL) لدى هؤلاء المرضى (28).

خصائص اضطراب شحوم الدم لدى مرضى قصور الغدة الدرقية:

بفضل التقدم التكنولوجي، تحققنا إنجازات كبيرة في توضيح خصائص اضطراب شحوم الدم لدى مرضى قصور الغدة الدرقية، وقد أظهرت الدراسات السابقة أن قصور الغدة الدرقية يؤدي إلى اضطرابات في تعديلات محالدها المصلية.

فقد تبين أن المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية تحت السرير لديهم تراكيز مصلية أعلى لـ TC و LDL-C والبروتينات الارتكاسية C (CRP)، بينما لديهم تراكيز أقل نسبياً من أكسيد النتريك (NO) والأومنتين-1. مقارنةً بالأشخاص ذوي الوظيفة الدرقية الطبيعية، كما أن التراكيز المصلية لـ TC و LDL-C و CRP تنخفض بشكل ملحوظ، في حين تزداد تراكيز NO والأومنتين-1 بعد العلاج بالتعويض بليفوثيروكسين (L-thyroxine)، مما يشير إلى الدور المحتمل لـ TSH في خطر تطور تصلب الشرايين لدى مرضى قصور الغدة الدرقية تحت السريري. وبالمثل، أظهرت دراسات أخرى أن تراكيز TC المصلية ترتفع بشكل ملحوظ لدى مرضى قصور الغدة الدرقية تحت السرير مقارنةً بالأشخاص الأصحاء، وهو ما يعزز الدور الفيزيولوجي المحتمل لـ TSH في تعديلات استقلاله هونفا المصلية في هذه الفئة من المرضى.

مناحية أخرى، أظهرت عدة تجارب سريرية أن النسبة بين البروتينات الدهنية B والبروتينات الدهنية A1 (ApoB/ApoA1) مثلنسب TG/HDL-C و LDL-C/HDL-C تكون أعلى بشكل ملحوظ لدى مرضى قصور الغدة الدرقية مقارنةً بالأشخاص ذوي الوظيفة الدرقية الطبيعية، كما تبين أن هؤلاء المرضى أكثر عرضة للإصابة بفرط ثلاثي غليسريدات الدم بعد الوجبة، حيث يظهر لديهم ارتفاع في تراكيز TG والبروتينات الدهنية الغنية بالدهون الثلاثية (TRLs) والبروتينات الدهنية الباقية (RLP) في المصل.

ورغم ذلك، لا يزال غير واضحاً إذا كانت اضطرابات قصور الغدة الدرقية قد تؤثر في مستويات المصل واستقلال الكوليسترول والمرتبط بالبروتينات الدهنية A1 (HDL-C)، وبالتالي هناك حاجة لإجراء تجارب سريرية واسعة النطاق لاستكشاف التغيرات الاستقلابية في هذا النوع من البروتينات الدهنية لدى مرضى قصور الغدة الدرقية.

ومنا لجدير بالذكر وجود اختلافات واضحة في التغيرات التي تطرأ على ملامح الحالة هونا المصلية بين مرضى القصور الدرقيا السريري و تحت السريري، فع

لسبب المثال، وُجد أن المرضى المصابين بالقصور الدرقيا لديهم تراكيز أعلى بكثير من الهومو سيستينو -LDL

C مقارنةً بالأسحاء، وبعد العلاج جليفيوثير وكسين، أظهر هؤلاء المرضى انخفاضاً ملحوظاً في مؤشر كتلة الجسم والجانبانخفاض في تراكيز

LDL و -TC

C و TG، كما بينت أبحاثاً أخرى بواسطة النطاقات الوظيفية الغدة الدرقية تترتب بقوة أكبر بملامح الحالة هونا المصلية، حيث لوحظت زيادة ملحوظة في

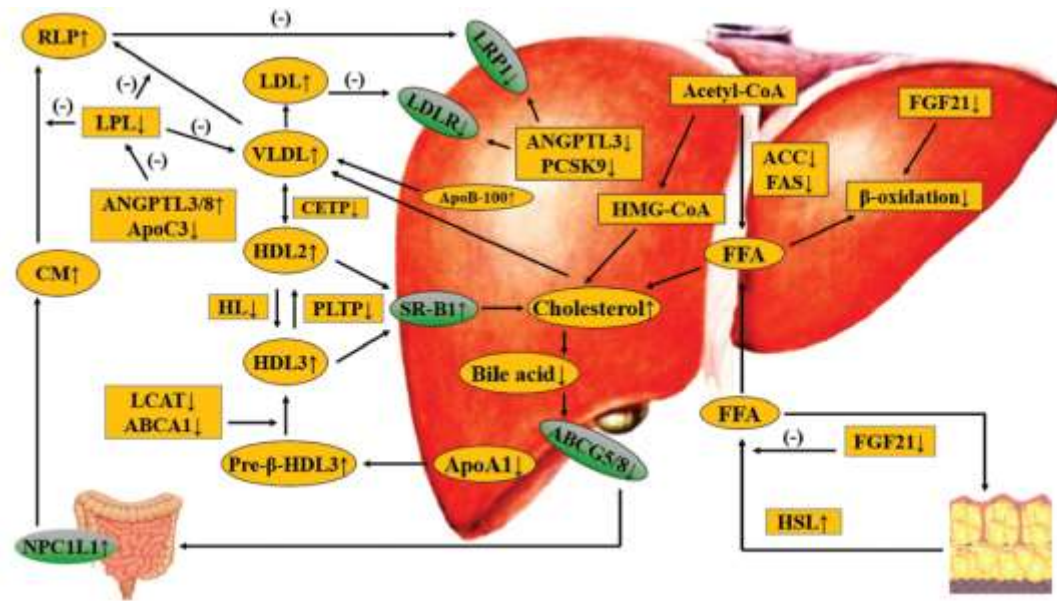
LDL-C و TG لدى المرضى بعد جات مختلفة من القصور الدرقيا.

ومنا المهم التنويه إلى أنه بغض النظر عن كون وظيفة الغدة الدرقية طبيعية أم لا، فإن تراكيز TSH في الدم تترتب إيجابياً بمستويات البروتينات الدهنية

نية المحتوية على ApoB، وبالتالي، كلما ارتفعت تراكيز TSH المصلية، ازدادت مخاطر اضطراب الشحوم (28).

وباختصار، يمكن القول إن اختلال وظيفة الغدة الدرقية تترتب بشكل وثيق بتطور اضطراب الشحوم بالدم،

والجانب الدور التنظيمي للهرمونات الدرقية، يؤدي TSH أيضاً وظيفة محورية في تنظيم مستقل بالدهون المصلية.



الشكل (1): تأثير هرمونات الدرق والهرمونات المحفزة للدرق على مستقل بالدهون

تنظيم مستقل بالدهون والبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة (LDL) لدى مرضى قصور الغدة الدرقية:

وفقاً للدراسات السابقة، تُظهر هرمونات الغدة الدرقية تأثيرات متناقضة في تنظيم إنتاج جوارز الكوليسترول وفي المصل، فقد تبين أن هرمونات الغدة الدرقية

HMG-CoA

قية تُحفز بشكل مباشر مستويات تعبير إنزيم

reductase داخل خلايا الكبدية، وبما أن هذا الإنزيم يُعدّ الإنزيم المحدد لمعدل تخليق LDL-

C، فإن هرمونات الغدة الدرقية يمكن أن تعزز تخليق LDL-C من خلال التأثير - ولوجزئياً - على HMG-

(T3) CoA reductase، كما كشفت دراسة أخرى أن هرمون ثلاثي يودوثيرونين لا يقتصر فقط على الارتباط بمستقبلات هرمونات الغدة الدرقية، بل يُنشّط أيضاً التعبير عن Sterol Regulatory Element Binding Protein-2 (SREBP-2) الذي يُعدّ عاملاً مسخرياً رئيسياً خلال تكوين الخلايا الدهنية من الخلايا السلفية الدهنية (pre-adipocytes)، ونظراً لأن التنشيط المفرط للخلايا الدهنية يُعزز تطور السمنة المرتبطة ارتباطاً وثيقاً باضطراب شحميات الدم، فإن هرمون T3 يمكن أن يؤثر في استقلاب LDL-C عبر SREBP-2، وقد تبين مؤخراً أن SREBP-2 قادر على تحفيز نسخ جين HMG-CoA reductase، ما يوضح آلية جزئية إضافية يساهم من خلالها خلل وظائف الغدة الدرقية في التطور المرضي لاضطراب شحميات الدم⁽²⁸⁾.

من ناحية أخرى، أظهرت دراسات أن هرمونات الغدة الدرقية يمكن أن تُحفّز عملية β -oxidation للأحماض الدهنية الحرة وتنقلها إلى الميتوكوندريا بالتوازن مع تعزيز الالتها مال ذاتي الكبد (hepatic autophagy)، ما يشير إلى أن هرمونات الغدة الدرقية تنظم توازن LDL في المصل من خلال الالتها مال ذاتي وتعزيز الاستقلاب التأكسدي، كما بينت أبحاثاً أخرى أن هرمونات الغدة الدرقية تحفز النشاط الحيوي للإنزيم Carnitine Palmitoyl-Transferase I- α الذي يُعدّ إنزيمًا محددًا للمعدل لعملية β -oxidation، وبالتالي تؤثر في استقلاب الدهون في المصل، وفي نموذج الفئران المصابة بـ قصور الغدة الدرقية، وُجد أن الفئران الحوامل المصابات بـ قصور الغدة الدرقية أظهرت ارتفاعاً أكثر وضوحاً في تراكيز LDL-C في المصل وتراكيزاً أكبر للدهون الثلاثية (TG) في الخلايا الكبدية، كما رُصدت زيادة كبيرة في التعبير عن SREBP-1C في الكبد، وهذا ناتج عن أن هرمونات الغدة الدرقية قد تنظم اضطراب شحميات الدم عبر عدة أديبوكينات (Adipokines) مثل SREBP-1C و SREBP-2، بالإضافة إلى ذلك، أوضح دراستنا أن هرمونات الغدة الدرقية تقلل بشكل مباشر من إنتاج ApoB-48 و ApoB-100، مما يقلل من التبعية من إنتاج VLDL و Chylomicron في الدورة الدموية.

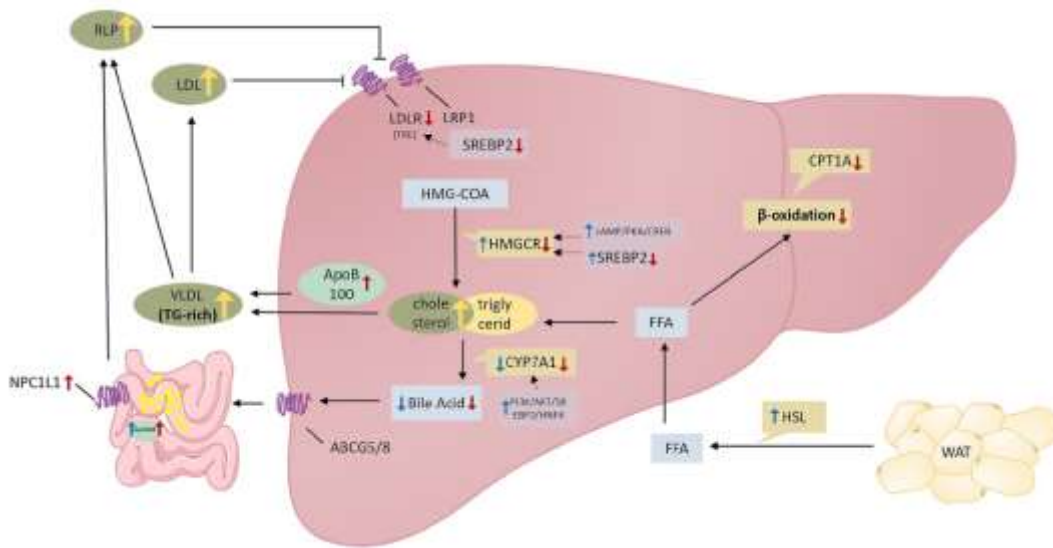
إلى جانب دورها المباشر في تنظيم استقلاب LDL، تبت أن هرمونات الغدة الدرقية تنظم أيضاً مستويات التعبير عن مستقبلات LDL (LDLR) عبر الارتباط مع (TRE) في جين LDLR على سطح الخلايا الكبدية، ما يُحفّز عملية إزالة الكوليسترول من الدورة الدموية ويقلل من خطر اضطراب شحميات الدم، وبالمثل، يستطیع SREBP-

2 الارتباط مع Sterol Regulatory Element (SRE) في محفز جين LDLR، ما يُعزز من عملية النسخ، وبما أن هرمون T3 قادر على تنشيط التعبير عن جين SREBP-2، يمكننا الاستنتاج أن هرمونات الغدة الدرقية تنظم تعبير جين LDLR عبر SREBP-2، ونتيجة لذلك، ينخفض عدد مستقبلات LDL ومعدّل إزالة LDL-C بشكل ملحوظ لدى مرضى قصور الغدة الدرقية.

دور الهرمونات المنشطة للغدة الدرقية (TSH) في تنظيم استقلاب LDL:

إلجانبهر موناتالغدة الدرقية، حظيتالوظائفالتنظيميةللTSHفيتعديلتراكيز - LDL
C فيالمصلبا هتما مكبير، فقد وجد أنالفئرانالتيقتزللمستقبلاتTSH أظهرتتراكيزأقلمنالكووليسترولالكلي (TC) و - LDL
C مقارنًةمعالفئرانالسليمة، كما كشفتدراساتأنارتباطTSH معمستقبلهلعشاء الخلاياالكبديةيعززالتعبير والنشاطالحيوي لإنزيم
HMG-CoA reductase عبر مساراتA (PKA) Kinase cAMP/Protein،
وأكدتتقاريرأخرىأنTSH يُحفّزبشكل مباشرالتعبير عنجين2-SREBP لتنظيم - HMG
CoA reductase، وفيالخلايا الدهنية، تبيّن أنTSH يزيدمنمستوياتالتعبير عن
HMG-CoA reductase ما يؤثر بدور هفيالتراكيز داخلالخلوية من - LDL
C، كما أظهر باحثون أنTSH يزيدمنفسفرةPerilipin وHormone-Sensitive Lipase لتعزيز عمليةتحللدهون
(Lipolysis) وتقليلمستوياتLDL-C فيالمصل.

من ناحية أخرى، أشارتدراساتإلىأنTSH يلعب دوراً في تعزيز إزالة LDL، فقد تبيّن أنTSH يحفّز مسارات
Phosphatidylinositol 3-Kinase/SREBP-
2 ويثبط تكوين الأحماض الصفراوية فيالكبد عبر مستقبلاتTSH، وقد أظهرتالنتائج أنمستوياتTSH فيالمصلارتبطتسلباً بمستويات
لأحماض الصفراوية لدىمرضى قصور الغدة الدرقية وفردكووليسترولالدم، وكان هذا الارتباط مستقلاً عنمستوياتهر موناتالغدة الدرقية، ونظ
راً لأنالأحماض الصفراويةتؤيد دوراً محورياً فيتنظيم تراكيز - LDL
C فيالمصل، يمكننا لاستنتاجأنهر موناتالغدة الدرقيةتؤثر في تراكيز - LDL
C ومخاطر اضطراب شحمياتالدم عبر التأثير في تخليق وإفراز الأحماض الصفراوية، ومع ذلك، ماتزالهناك حاجة لمزيد منالدراساتالكشف عنالآليات
تالكامنة (28).



الشكل (2): تأثير انخفاض TH وزيادة TSH على استقلاب LDL-C في قصور الدرق

وظائف هرمونات الغدة الدرقية في تنظيم العوامل المرتبطة بتعديل LDL-C الناجمة عن قصور الغدة الدرقية:

أسيتيل-CoA كاربوكسيلاز و (ACC/FAS) Fatty Acid Synthase:

أظهرت الدراسات أن ACC و FAS يؤديان دوراً تحفيزياً في تنظيم الاستقلاب داخل الخلايا لدهون الكبد والأنسجة الدهنية، وتغير وظائف ACC/FAS قد يعزز خطراً لإصابة بـ اضطراب شحميات الدم وأمراض القلب -

الاستقلابية ذات الصلة، وقد بدأ يزداد الاهتمام مؤخراً بدور هرمونات الغدة الدرقية في تنظيم استقلاب ACC/FAS.

فقد تبين أن هرمون T3 ينظم التعبير الجيني لـ ACC/FAS عبر مسارين مختلفين:

مباشر وغير مباشر، ففي المسار المباشر، يُنشّط T3 مستويات التعبير الجيني لـ ACC/FAS عبر TRE، أما في المسار غير المباشر، فقد ثبت أن T3 يرتبط مع SREBP-1C/Carbohydrate Response Element-Binding Protein (ChREBP)، ما يؤثر بالتبعية في استقلاب ACC و FAS داخل الخلايا، كاشفاً عن آلية فريدة تؤثر بها هرمونات الغدة الدرقية في استقلاب دهون في المصل، والأهم، تبين أيضاً أن TSH يمكن أن ينظم التعبير عن ChREBP في الخلايا الكبدية والخلايا الدهنية، ونظراً لأن التعبير الجيني لـ ACC و FAS يمكن أن يخضع للتنظيم الإيجابي بواسطة ChREBP، يمكن الاستنتاج أن TSH ينظم استقلاب دهون عبر التأثير في التعبير الجيني لـ ChREBP.

وبالتالي تشير هذه الملاحظات إلى أن هرمونات الغدة الدرقية و TSH قد تؤثر بشكل كبير في استقلاب دهون في المصل عبر تنظيم التعبير الجيني لـ SREBP-1C و ChREBP.

21-FGF:

تحتوي عائلة عوامل نمو الأرومة الليفية (FGFs) على 22 بروتيناً متشابهة بنيوياً، ووفقاً لتجانس تسلسل الأحماض الأمينية والتطور العرقي، يمكن تقسيمها إلى سبع مجموعات فرعية تُصنّف إلى FGFs. ظيرة الإفراز (وتشمل FGF-1 إلى FGF-10، و FGF-16 إلى FGF-18، و FGF-20/22)، و FGFs صماوية (وتشمل FGF-15/19/21/23)، و FGFs داخلية الإفراز (وتشمل FGF-11 إلى FGF-14)، والتي ثبت أنها تشارك في مجموعة واسعة من العمليات الاستقلابية الحيوية (28).

من بين هذه البروتينات، يُعد FGF-

21 سائتو كينياً مكتشفاً حديثاً يُظهر ارتفاعاً ملحوظاً في حالات أمراض اضطرابات دهون، مثلاً اضطراب شحميات الدم، السمنة، وأمراض الشرايين التاجية، وقد أظهرت الأدلة الحديثة أن FGF-

21 يلعب دوراً مهماً في تنظيم استقلاب الكربوهيدرات والدهون والفوسفات، وبالتالي في تعديل التطور المرضي لاضطراب استقلاب دهون، وبالمثل، تبين أن العلاج بـ FGF-

21 يُحسن استقلاب الطاقة في الخلايا الكبدية لداء القوارض الرئيسيات غير البشرية، مما يدل على اعتبار هطريقة علاجية محتملة لاضطراب شحميا تالدم.

وبما أن العلاقة بين FGF-21 واستقلاب دهون في المصل قد أصبحت مثبتة، فقد تحول الاهتمام مؤخراً إلى توضيح العلاقة بين FGF-21 وتغير تركيز الكوليسترول والبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة (LDL-C) في مرضى قصور الدرقية، حيث أظهرت الدراسات أن تركيز FGF-21 المصلية تكون منخفضة بشكل ملحوظ لدى مرضى قصور الدرقية، في حين أنها قد تزداد أو لا تتغير في مرضى فرط نشاط الدرقية، كما وجدت دراسة أخرى أن تركيز FGF-21 المصلية تزداد بشكل واضح لدى مرضى قصور الدرقية، وكانت مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بتركيز هرمون منبه الدرقية (TSH)، مما يشير إلى أن TSH قد ينظم أيضاً FGF-21، ومع ذلك، فإن العلاقة الدقيقة بين TSH و FGF-21 لا تزال بحاجة إلى المزيد من التوضيح.

كما أظهرت الأدلة أن ثلاثيiodothyronine (T3) يمكن أن يرفع التعبير الجيني وتركيز بروتين FGF-21 في الخلايا الكبدية عند الفئران من خلال ارتباط مستقبلاتها بـ T3. وتبين أن مستقبلات T3 في الخلايا الكبدية هي من نوع TRE (TRE) في الفئران. كما أظهرت دراسات أخرى أن هرمون الغدة الدرقية يمكن أن يحفز التعبير الجيني لـ FGF-21. وتبين أن FGF-21 يمكن أن يحفز التعبير الجيني لـ AMPK و Sirtuin 1 بطريقة تعتمد على مستقبلات البيروكسيزوم (PPARα) وعند إعطاء فئران T3 خارجي، ارتفع التعبير الجيني لـ FGF-21 بشكل ملحوظ بطريقة تعتمد على الجرعة، وفي المقابل، أظهرت دراسة أخرى أن إعطاء FGF-21 خارجياً يمكن أن يخفض تركيز هرمون الغدة الدرقية في المصل.

ومن ناحية أخرى، يُذكر أن FGF-

21 يمكن أن يخفض مستويات الأحماض الدهنية الحرة في الدم عن طريق تثبيط تحلل دهون النسيج الدهني الأبيض (WAT) وتحفيز امتصاص الأحماض الدهنية الحرة في WAT، مما يؤدي إلى تثبيط إفراز البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جداً (VLDL) من الخلايا الكبدية، وقد أظهر العلاج ببروتين FGF-

21 المؤتلف انخفاض تركيز الدهن الثلاثي في المصل والكبد لدى الفئران البدينة الناتجة عن الحمية الغذائية، وذلك من خلال تثبيط البروتينات المرتبطة بعناصر الاستجابة للستيروئيد C1 (SREBP-1C)، ومؤخراً، أظهرت دراساتنا مستقلة استخدام فئران عولجت بـ FGF-21 المؤتلف انخفاضاً ملحوظاً في تركيز TG و VLDL-C و LDL-C في القوارض، كما وجدنا أن المرضى الذين خضعوا لبيتيديم مماثل لـ FGF-21 انخفضت لديهم تركيزات LDL-C و TG بشكل ملحوظ، بينما ارتفعت تركيزات HDL-C مقارنة بالشاهد⁽²⁸⁾.

وباستخدام فئران مصابة بعدوى Ad-ChREBP، وجدنا أن هذا الفئران أظهرت انخفاضاً في تركيز TG و VLDL-C في المصل، متوافقاً مع زيادة مستويات الجين البروتيني FGF-21. كما زادت مستوى ChREBP محتوي جين البروتينات غير المترننة 1

معارفها بمستويات FGF-21 المصلية في WAT، وبمأن - FGF (UCP1)

21 يمكن أن يحفز تحلل الدهون في الخلايا الشحمية، فيبدو أن ChREBP يعد لتراكم TG المصلية من خلال التأثير على مستويات التعبير الجيني FGF-21، وبناءً على ذلك، تشير هذه النتائج إلى أن البنية التحتية لها - FGF 21 في اضطراب شحميات الدم لدى مرضى قصور الدرقية.

مناحية أخرى، يُفرز - FGF

19 من الفانغيبعد تحفيز الأحماض الصفراوية، حيث يشارك في التلقيح المرجع السلبيل تخليق الأحماض الصفراوية عبر تثبيط إنزيم الكوليسترول

α -7 هيدروكسيلاز الكبد، وقد ثبت أن هرمونات الغدة الدرقية تلعب دوراً مباشراً في تنظيم إفراز - FGF

19، ووفقاً لذلك، لوحظ ارتفاع ملحوظ في تراكم - FGF

19 المصلية لدى مرضى قصور الدرقية، وكانت مرتبطة بشكل مستقر بتراكم TSH، كما أظهرت دراسة أخرى أن SREBP يخفض التعبير الجيني

- FGF

19، ومع ذلك، يبقينا للضرورة إجراء المزيد من الأبحاث لتوضيح ما إذا كان SREBP يمثل آلية الكامنة التي تؤثر من خلالها - FGF

19 علنا اضطراب شحميات الدم لدى مرضى قصور الدرقية (28).

:MicroRNAs

21 MicroRNAs، التي تحتوي على ما يقارب

نيوكليوتيد أفيال طول، تُعتبر عنصراً قوياً في تنظيم ما بعد النسخ للتعبير الجيني، وقد ثبت أنها تؤثر في عمليات متعددة في الكائنات حقيقية النوى، بما في ذلك، تنظيم وظائف MicroRNAs في تنظيم التطور المرضي للاضطرابات القلبية -

الاستقلابية، مثل اضطراب شحميات الدم، باهتمام كبير خلال العقود الماضية، فعلى سبيل المثال، يؤثر عدد من MicroRNAs في استقلاب البروتين والدهن في الكثافة

(HDL)، ابتداءً من التخليق وصولاً إلى الإطراح، كما سلطت الأدلة المتزايدة الضوء على الدور الجوهري لـ MicroRNAs، بما في ذلك

microRNA-148 و microRNA-128 و microRNA-30، في تنظيم مستويات البروتين والدهن في خفض الكثافة (LDL-

C) والتحكم في إفراز البروتين والدهن في خفض الكثافة

(VLDL)، ولهذا السبب، فقد طُرِحَ أن MicroRNAs قد تمتلك وظائفها كإشارات في التحكم بتطور اضطراب شحميات الدم لدى مرضى قصور الدرق.

أظهرت الدراسات السابقة أن الهرمونات الدرقية يمكن أن تنظم ما يصطنع الكوليسترول ومن خلال MicroRNAs، فعلى سبيل المثال، استخدم

Yap وزملاؤه شرائح MicroRNAs للدراسة ما إذا كان يمكن تنظيم MicroRNAs مختلفة مباشرة بواسطة الهرمونات الدرقية في خط

ويكديشري، وقد ثبت أن - microRNA

181 يتم تنظيمه بواسطة الهرمونات الدرقية، ومن خلال الدراسات المعمقة، تحقق المؤلفون أيضاً من وجود هدفين جديدين منظمين بواسطة الهرمونات الدرقية والواقع في المسار التالي لـ microRNA-181، وهما: 2 caudal type homeobox وsterol O-acyltransferase-2، وبما أن O-acyltransferase-2 قد تم تحديد مكانه في منسجلا لإسترات الكوليسترولية التي تُعبأ لاحقاً في البروتينات الدهنية، فقد أشارت هذه النتائج إلى أن microRNA-181 يضبط عبور أساسيات تنظيم الجينات لاستقلابية بواسطة الهرمونات الدرقية ضمن الخلايا الكبدية.

12 من ناحية أخرى، استخدم Zheng وزملاؤه خلايا HepG2 البشرية إضافة إلى المصل المأخوذ من مريضاً بفرط نشاط الدرق، ووجدوا أن microRNA-206 في المصل كان منخفضاً بشكل ملحوظ لدى مريض فرط نشاط الدرق مقارنةً بالأفراد السليمين، كما أدعى خلايا HepG2 بالـ T3 إلى انخفاض ملحوظ في تراكيز ثلاثي الغليسريد (TG) داخل الخلايا، وانخفاض في مستويات التعبير عن microRNA-206، بالإضافة إلى ذلك، فإن تنشيط التعبير الداخلي لـ microRNA-206 خفض مستويات TG داخل خلايا HepG2، وعلى العكس، فإن الإفراط في التعبير عن microRNA-206 ضمن خلايا HepG2 قد منع جزئياً انخفاض تراكيز TG الناتج عن العلاج بالـ T3.

وبصورة ختامية، فقد أظهرت هذه النتائج أن MicroRNAs متعددة يمكن أن تنظم استقلاب الشحوم لدى مريض قصور الدرق، وبسبب نقص الأدلة المتوفرة، فيما إذا كانت MicroRNAs أخرى قد تلعب أيضاً دوراً مهماً في التأثير على تطور اضطرابات شحميات الدم لدى مريض قصور الدرقية بحاجة إلى المزيد من البحوث والتوضيح (28).

PCSK9:

في الوقت الحاضر، تم إثبات وجود علاقة وراثية واضحة بين اضطرابات شحميات الدم وخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، ومن بين العديد من الوسائط المرشحة المكتشفة حديثاً، جذب PCSK9 اهتماماً متزايداً خلال العقود الماضية نظراً لتأثيرها المزدوج على استقلاب الشحوم والاستجابة الالتهابية، فقد ثبت أن PCSK9 هو سيرينبروتياز يرتبط بمستقبل البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة (LDLR) على سطح الخلايا الكبدية، ويسهل لاحقاً تكسر LDLR في الجسيمات الحالة، وبهذه الطريقة، يمكن لـ PCSK9 تنظيم عملية إزالة LDL-C، مما يعطل التوازن داخل الخلايا الكوليسترول وفي المصل ويحفز تطور المرضيلاضطرابات شحميات الدم.

1 من ناحية أخرى، يمكن لـ PCSK9 أن يتفاعل أيضاً مع مستقبل البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة المرتبط بالبروتين (LRP1)، وقد أظهرت الدراسات السابقة أن LRP1 يشارك في العديد من العمليات الفيزيولوجية والمرضية المتنوعة، بدءاً من توازن البروتينات الدهنية في البلازما وتصلب الشرايين وتطور الأورام وتحلل الفيبرينولysis إلى التجدد العصبي والبقاء الخلوي، والجانبين لها تأثيرات مباشرة في تنظيم استقلاب الشحوم في المصل، يمكن لـ LRP1 أيضاً أن يتفاعل مع LDLR ويزيد من خطر الإصابة بـ اضطرابات شحميات الدم، وبما يتوافق مع هذا الم فاهيم، فقد أظهرت الأدلة الحديثة أن الهرمونات الدرقية تقلل بشكل ملحوظ من تراكيز PCSK9 في المصل، ومع مزيد من البحث، يتبين أن كلاً من

SREBP-1C و SREBP-2 يمكن أن يؤثر على مستويات التعبير الجيني لـ PCSK9 من خلال الارتباط بموقع SRE

1 علم وظائف الأعضاء الخاص به، ونظراً لأن الهرمونات الدرقية يمكن أن تتفاعل مع SREBP-1C و SREBP-

2، يمكننا الاستنتاج أن الهرمونات الدرقية تقلل من تراكيز PCSK9 عبر هذين الوسيطين، وبهذه الطريقة، تلعب الهرمونات الدرقية دوراً مهماً في تنظيم التعبير الجيني لـ LDLR وتعزيز إزالة الكوليسترول من البلازما.

في الوقت الحاضر، تشير الأدلة المتزايدة أيضاً إلى أن تراكيز هرمون منبه الدرق (TSH)

في المصل ترتبط بشكل إيجابي ملحوظ بمستويات PCSK9 في المصل، وهو ما قد يكون مرتبطاً جزئياً بالتعبير الجيني لـ SREBP-

1C و SREBP-

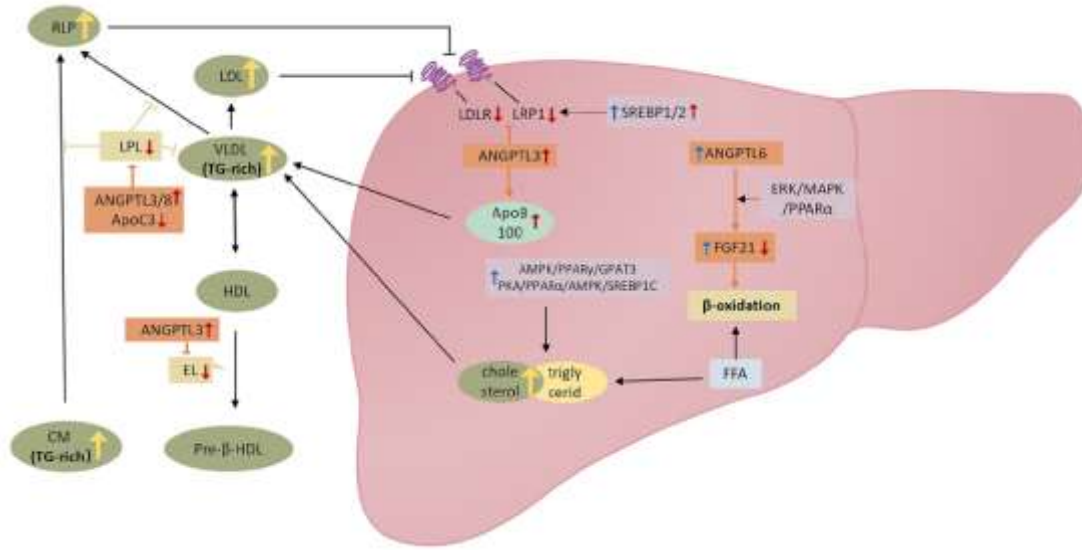
2، ومن الضروري إجراء المزيد من الدراسات السريرية لاستكشاف العلاقة بين هرمون منبه الدرق و PCSK9، بالإضافة إلى ذلك، ينبغي أيضاً التأكيد على حقيقة بشكل عميق أن آليات التنظيم بها هرمون منبه الدرق لمستويات PCSK9 في المصل وخطر الإصابة باضطراب شحميات الدم لدى مرضى قصور الدرق (28).

تنظيم مستقل ثلاثي الغليسريد (TG) لمرض قصور الدرق:

كما أظهرت الدراسات السابقة، فإن TG يأتينا لأحماض دهنية الحرة الدورية خارجية المنشأ أو داخلية المنشأ التي تتجبر تحلل الجلوكوز و ك تلة الدهون، وقد تم استكشاف أدوار الهرمونات الدرقية في تنظيم مستقل TG في المصل خلافاً للعقد الماضية، ومن المهم أن نذكر أن الهرمونات الدرقية يمكن أن تنقل المنان ج- VLDL

TG داخل الخلايا الكبدية، فقد ثبت أن T3 يلعب دوراً مهماً في زيادة التعبير عن ApoA5 mRNA وتراكيز البروتين في الخلايا الكبدية، وبما أن ApoA5 يُعد عاملاً رئيسياً محدد التراكيز TG في المصل، وقد تم التعرف عليه كعامل خطر رئيسي لمرض الشريان التاجي (CAD) وكمرض حيوي لمتلازمة الاستقلاب، فإنهم المقبول أن الهرمونات الدرقية تؤثر على استقلاب VLDL TG عبر ApoA5، مما يشير إلى أن تحديد ApoA5 كجين هدف للـ T3 يوفر آلية جديدة محتملة يمكن من خلالها للهرمونات الدرقية أن تؤثر في الازن الداخلي لـ TG في المصل.

أظهرت الدراسات السريرية أنه لدى مرضى قصور الدرق، تنخفض تراكيز TC و TG و HDL-C و LDL-C و ApoA1 و ApoB-100 بعد العلاج التعويضي بالهرمونات الدرقية، وفي الوقت نفسه، انخفضت تراكيز Lp(a) في المصل بشكل ملحوظ بعد العلاج بالهرمونات الدرقية، ووفقاً لهذه النتائج، فإن قصور الدرق يرتبط بزيادة خطر اضطراب شحميات الدم، كما أن العلاج التعويضي بالهرمونات الدرقية يقلل من استقلاب الشحوم والبروتينات الدهنية، مما يؤدي إلى الحصول على مستويات شحميات أقل تصلباً للشرايين.



الشكل (3): تأثير انخفاض TH وزيادة TSH على استقلاب الشحوم الثلاثية TG في قصور الدرق

ومناثير للاهتمام أن الدراسات أظهرت أن ضعف نشاط HPL (HL) لدمر ضيق قصور الدرق قد يكون مرتبطاً أيضاً بالتركاك المفرط لجزيئات TRL، كما أظهرت دراسة أخرى أن نقل TG إلى HDL كان ضعيفاً بشكل ملحوظ لدى مريض قصور الدرق تحت السريري، مما يشير إلى أنه على الرغم من أن استقلاب TRLs داخل الأوعية كان طبيعياً، إلا أنه ولاء الم رضا أظهر واشد وذات فاعلية استقلاب HDL يمكن تحسينها عبر العلاج بالليفوثيروكسينوت تحقيق حالة استتباب درقية (28).

يُعد RLP نوعاً من الجسيمات الدهنية الصغيرة التي تحتوي على Apolipoprotein E (ApoE)، في الدورة الدموية البشرية، تنخفض تدريجياً التراكيز داخل خلوية لـ TG والفوسفوليبيد و ApoA1 و ApoC3 داخل جسيما ت بواسطة LPL، ونتيجة لذلك يمكن أن تتحول جسيمات TRL إلى RLP، وبما يتماشى مع هذا المفهوم، أظهرت الأدلة الحديثة أن نقصو رالدرق يرتبط بزيادة مستويات RLP في المصل،

فمن جهة، فإن الإفراط في إنتاج جسيمات TRL بواسطة الخلية الكبدية يمكن أن يؤدي أيضاً إلى ارتفاع مستويات RLP في المصل لدى مريض قصو رالدرق، ومن جهة أخرى، فإن LRP1 الموجود على سطح الخلية الكبدية يمكن أن يرتبط بـ ApoE، مما يساهم في عملية إزالة RLP، وقد ثبت أن الهرمونات الدرقية تزيد من نسخ جين LRP1 لدى الفئران والبشر، وهو ما يغير لاحقاً تراكيز الشحوم الدموية لدى مريض قصور الدرق، وعلى النقيض من ذلك، أظهرت دراسة أخرى أن جيني SREBP-1 و SREBP

2 يمكن أن يقلل من نسخ جين LRP1 في الخلايا العضلية الملساء الوعائية البشرية والبلاعم من خلال الارتباط بموقع SRE، وبالتالي، تطرح هذه النتائج أن الخلايا الكبدية يمكن أن تؤدي إلى انخفاض مستويات LRP1 في المصل إلى جانب ضعف عملية إزالة RLP عبر تنظيم محتويات جيناتها وروتينات SREBP.

إلجانبالهرمونات الدرقية، فقد ثبت أنها هرمون منبه للدرق (TSH) يعزز أيضاً اصطناع TG، بشكل مفصل، وجد أن TSH يمكن أن يرتبط بمستقبلات TSH، مما يسهل اصطناع TG داخل الخلايا الشحمية المتميزة عبر مسار AMPK/PPAR γ علاوة على ذلك، يمكن لـ TSH أن يزيد بشكل ملحوظ من مستويات TG في المصل داخل الخلايا الكبيرة عبر مسارات إشارات TSHR/cAMP/PKA/PPAR α و-PPAR α /AMPK/SREBP-1C، ومؤخراً، أظهرت الدراسات أن المستويات المرتفعة من TSH لدى الأفراد ذوي الوظيفة الدرقية السليمة قد تؤثر في استقلاب TG من خلال تنظيم متراكيز ApoE في المصل، مما قد يفسر زيادة مستويات ApoE في المصل لدى مرضى قصور الدرق.

وظائف الهرمونات الدرقية في تنظيم العوامل المشاركة في تعديل TG الناتجة عن قصور الدرق:

ANGPTLs:

تم التأكيد مؤخراً على أن من بين الأعضاء الثمانية لعائلة ANGPTLs، حظيت ANGPTL3 وANGPTL4 وANGPTL8 باهتمام كبير نظراً لقدرتها على تنظيم استقلاب TG من خلال التأثير على النشاط البيولوجي لـ LPL، وفقاً للنقارير، فإن أعضاء ANGPTLs المختلفة تتشارك في الهيكل ولكنها تختلف في الوظائف والتعبير النسيجي، فقد تبين أن هذه البروتينات الثلاثة تشترك في بنية أساسية متشابهة بينما تختلف في أنماط التعبير النسيجي، وبما أن لها دوراً مؤكداً في تنظيم استقلاب TG في المصل وخطر فرط ثلاثي الغليسريدات، فقد اعتُبرت ANGPTLs أيضاً كهدف محتمل للعلاج جفرط ثلاثي الغليسريدات أو الأمراض القلبية الوعائية التصلبية ذات الصلة.

ANGPTL3، الذي يشفر هجين ANGPTL3، يُنتج بشكل رئيسي بواسطة الخلايا الكبدية مع تعبير ثانوي قليل في الخلايا الكلوية، وقد وُصف البروتين على أنه بروتين يحتوي على 460 حمضاً أمينياً، يشمل تسلسل ببتيدي مميز، مجال coiled-coil في الطرف الأميني، ومجال fibrinogen homology في الطرف الكربوكسيلي، وقد تم التأكيد على أن الهرمون الدرق يثبط التعبير الجيني لـ ANGPTL3، وعلى النقيض، فإن مستويات TG-VLDL و-LDL في المصل تتخفّف بشكل ملحوظ لدى الأفراد الحاملين لطفرات فقد الوظيفة

C في المصل لتخفّف بشكل ملحوظ لدى الأفراد الحاملين لطفرات فقد الوظيفة (LOF) فيجين ANGPTL3، وعند ارتفاع مستويات ANGPTL3 في المصل، يمكن أن يقوم بتفكيك LPL عبر بروتياز Furin، مما يثبط اندشاط التحفيزي لـ LPL.

أظهرت الدراسات أن مستويات ANGPTL3 في المصل كانت مرتفعة بشكل ملحوظ لدى مرضى قصور الدرق مقارنة بالأفراد الأصحاء، وبينما مثلاً حظفروك كبيرة في مستويات ANGPTL4، كما وجدت علاقات إيجابية بين ANGPTL3 و-HDL C، وعلاقة سلبية مع مستويات T3، مما يشير إلى زيادة مستويات ANGPTL3 في المرضى الذين يعانون من نقص الدرق السريري تحت السريري، وقد اقترح أن ANGPTL3 يمكن أن يُستخدم كعلامة حيوية محتملة لمرض قصور الدرق⁽²⁸⁾.

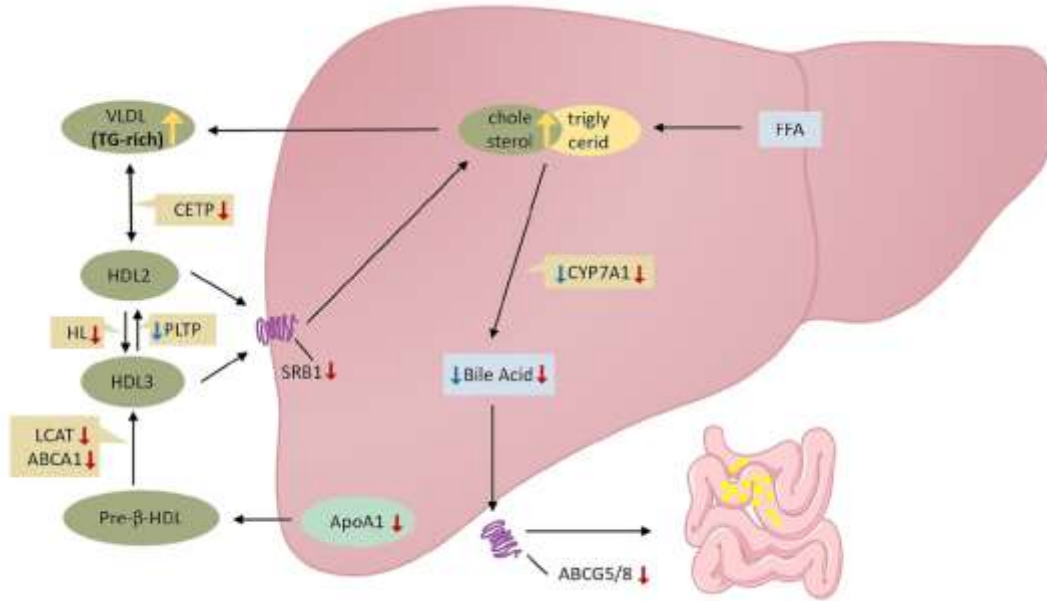
ApoC3

ApoC3، المشفر بواسطة مجموعة الجينات البشرية APOA1/C3/A4/A5، تمتحيد هكمنظماً أساسياً لاستقلاب TG في المصل أو داخل الخلايا، وأظهرت الدراسات السابقة أن نقص جين APOC3 يمكن أن يؤدي إلى انخفاض ملحوظ في تركيز TG في المصل، وتشير الأدلة المتزايدة إلى أن ApoC3 يلعب أيضاً دوراً تنظيمياً في الكوليسترول والباقي في المصل و-HDL C، علاوة على ذلك، أظهرت دراسات جينية على نطاق واسع أن طفرات نقص الوظيفة في جين APOC3 ترتبط بانخفاض خطر الإصابة بتصلب الشرايين وأمراض الشريان التاجي المرتبطة بها. وبناءً على ذلك، فإن التأثير الصافي لـ ApoC3 في تنظيم استقلاب الدهون في المصل لا يزال موضوعاً قيد البحث. ووجي لـ LPL والتأثير على استقلاب TG في المصل.

تنظيم استقلاب HDL-C لدى المرضى المصابين بقصور الغدة الدرقية:

وظائف هرمونات الغدة الدرقية في تنظيم استقلاب HDL في المصل:

نظراً للدور المشتبه به لهرمونات الغدة الدرقية في تنظيم LDL وC وTG في المصل، فقد تمت توجيهها لاهتمام مؤخر الفهم وظائف هرمونات الغدة الدرقية في تنظيم استقلاب HDL في المصل، وأظهرت التقارير أن عملية تخليق جزيئات HDL تقل في المرضى المصابين بقصور الغدة الدرقية، بالتفصيل، أظهرت دراسة وجود علاقة إيجابية بين النشور وكسينال حروتكوين جزيئات pre-β HDL في مرضى السكري من النوع الثاني، مما يشير إلى أن التغيرات في وظيفة الغدة الدرقية ضمن النطاق الطبيعي قد تؤثر على استقلاب جزيئات pre-β HDL.



الشكل (4): تأثير انخفاض TH وزيادة TSH على استقلاب HDL في قصور الدرق

من ناحية أخرى، كشفت دراسة أخرى بأن هرمونات الغدة الدرقية تحفز بشكل كبير التعبير الجيني للبروتيني ApoA1، كما تم تأكيد أن هرمونات الغدة الدرقية تعزز قدرة المصل على استقلاب الكوليسترول والخلوي عبر ناقل ATP-binding cassette A1 (ABCA1)، مما يعزز تدفق الكوليسترول ولنا أنسجة المحيطية إلى HDL عبر مسار الكوليسترول والعكس المعروف باسم Reverse Cholesterol Transport (RCT)، وباختصار، يُعزز هذا التأثير بشكل رئيسي الزيادة جزئية HDL الصغيرة و ApoA1 الفقيرة بالدهون استجابةً لهرمونات الغدة الدرقية (28).

ومماثل لاهتماماً بمستويات هرمونات الغدة الدرقية الشاذة قد تظهر وظائف متنوعة في عملية إزالة جزيئات HDL من الدورة الدموية، وأظهرت دراسات أن هذه العملية تُشبط بشكل ملحوظ لدى مرضى قصور الغدة الدرقية، كما بينت أبحاث إضافية أن هرمونات الغدة الدرقية تحفز النشاط البيولوجي لـ Hepatic Lipase (HL)، مما يسهل تحليل جزيئات HDL وتغيير مكوناتها، من ناحية أخرى، لوحظ انخفاض تراكم Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) بشكل ملحوظ في مرضى قصور الغدة الدرقية، وبما أن CETP يلعب دوراً مهماً في خفض مستويات HDL-C في المصل، يمكن تفسير التغييرات في HDL-C لدى مرضى قصور الغدة الدرقية من خلال الدور الإيجابي لهرمونات الغدة الدرقية في تنظيم CETP.

بالإضافة إلى ذلك، أظهرت الدراسات أن تنشيط النشاط البيولوجي لـ CETP و Phospholipid Transfer Protein (PLTP) يؤدي إلى انخفاض محتوى HDL-2 وزيادة محتوى HDL-3 في المصل لدى مرضى قصور الغدة الدرقية.

ومما لاحتظاراً أيضاً أن عملية تحليل جزيئات HDL تزداد بشكل رئيسي في حالة نقص الغدة الدرقية، إلا أن عملية إزالة الكوليسترول وتنتسار عاًيضاً لأنهرمونات الغدة الدرقية تعزز التعبير الجيني لمستقبل Scavenger Receptor B1، وهو مستقبل مهم لمعالجة جزيئات HDL ويلعب دوراً حيوياً في RCT، وباختصار، قد تلغي التأثيرات المتعارضة بعضها البعض، مما يؤدي إلى تفاوت مستويات HDL-C في المصل لدى مرضى قصور الغدة الدرقية بين الدراسات السريرية المختلفة.

مؤخراً، تم التأكيد علناً أنهرمونات الغدة الدرقية المنشطة (TSH) يرتبط ارتباطاً قوياً بنشاط CETP في الدورة الدموية، وأظهرت دراسة أن زيادة مستويات CETP في المصل يمكن أن تنسّر عبثاً بشكل كبير عملية تبادل الالدهون بين جزيئات HDL و LDL، مما يؤدي إلى الخلط في وظيفة HDL وزيادة جزيئات LDL و VLDL الغنية بإستر الكوليسترول.

وظائف هرمونات الغدة الدرقية في تنظيم قدرة HDL على إفراز الكوليسترول:

بعيداً عن تأثير قصور الغدة الدرقية على كمية جزيئات HDL في المصل وتركيزات HDL - C، فقد أظهرت الدراسات أن قدرة جزيئات HDL على إفراز الكوليسترول، كمعيار مهم لموظيفة HDL، تتأثر أيضاً بالدمر وضعف قصور الغدة الدرقية، على سبيل المثال، أجرى Boom der van دراسة شملت 17 مريضاً خضعوا لاستئصال الغدة الدرقية الكلي لعلاج سرطان الغدة الدرقية المتميز، وتم خلالها استكشاف خصائص جزيئات HDL، قدرة إفراز الكوليسترول، والقدرة المضادة للأكسدة، أظهرت النتائج زيادة في تركيز TC و HDL و ApoA1 في المصل، وعلى الرغم من عدم تغير محتوى جزيئات HDL، لوحظ تحول في أنواع HDL نحو الجزيئات الأكبر حجماً، بالإضافة إلى ذلك، انخفضت قدرة إفراز الكوليسترول بشكل ملحوظ، في حين لم تظهر القدرة المضادة للأكسدة لجزيئات HDL تغييرات كبيرة.

وقد أظهرت دراسة مستقلة أجراها Jung لتأثيرات شبيهة، مع ملاحظة أن نشاط إنزيم PON-1 (وهو إنزيم مضاد للأكسدة مهم، لم يتغير بعد استئصال الغدة الدرقية، إلا أن النشاط انخفض بشكل ملحوظ عند التعبير عنه كنسبة PON-1/ApoA1).

تشير هذه النتائج مجتمعة إلى أن قصور الغدة الدرقية قد يؤثر على وظيفة HDL، إلا أن الآليات الكامنة وراء ذلك لا تزال بحاجة إلى مزيد من البحث والتدقيق (28).

بشكل

عام تشير الأدلة إلى أن هرمونات الغدة الدرقية ليست وحدها الفاعلة، بل يعتبر TSH أيضاً منظماً مهمة تؤثر على استقلالها بالدهون في المصل والخلايا أثناء قصور الغدة الدرقية.

حتفي المريض ذو وظيفة الغدة الدرقية الطبيعية أو قصور الغدة الدرقية تحت السريري، قد تؤثر مستويات TSH العالية بشكل كبير على استقلال الدهون، ويبدو أن الحفاظ على مستويات TSH ضمن الحد الأدنى الطبيعي يقلل تركيز الكوليسترول ويمكن اعتبارها استراتيجية علاجية مهمة في الممارسة السريرية اليومية.

مع ذلك، التغير الرئيسي في مرضى قصور الغدة الدرقية يكون في هرمونات الغدة الدرقية، والتي تؤثر بدورها على TSH عبر آلية التغذية الراجعة السلبية، لذلك، ما إذا كان مسار استقلال TSH يشكل نسبة كبيرة من تأثيرات قصور الغدة الدرقية يحتاج إلى توضيح إضافي.

وبالتالي هناك عوامل تنظيمية مثل SREBPs، ChREBP، ANGPTLs، و microRNAs و FGs تشارك في استقلالها بالدهون على مستويات أنسجة في الكبد والأنسجة الدهنية لدى مرضى قصور الغدة الدرقية، كما تبين أن حالة قصور الغدة الدرقية يمكن أن تؤثر على وظيفة HDL، لاسيما الدور التنظيمي لمسار RCT في المرضى، وتشير النتائج إلى أن هذه العوامل لتنظيمية يمكن اعتبارها أهدافاً علاجية محتملة وجديدة لقصور الغدة الدرقية.

لايزال هناك حاجة إلى المزيد من الأبحاث الأساسية والتجريبية لتوضيح الوظائف الدقيقة والآليات التي من خلالها تؤثر هذه العوامل على تنظيم
عملية استقلاب الدهون في المصل أو داخل الخلايا، مما يزيد من خطر تطور اختلال الدهون لدى مريض قصور الغدة الدرقية.

الباب الثاني : القسم

العملية

الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه

❖ المقدمة:

الغدة الدرقية هي غدة صغيرة تقع في مقدمة العنق وتنتج هرمونات رئيسية تسمى تروكسين (T4) ويودوترونين (T3)، ويتم تنظيم عملها من خلال TRH (هرمون إطلاق هرمونات الغدة الدرقية)، ويعرف قصور الغدة الدرقية علماً بأنها نقص في مستويات الهرمونات الدرقية T4+T3 وارتفاع Tsh ولهذا وعان خلقهم مكتسبوا كنوع عيظاً هرباً عراض سريرية مختلفة ولها أسبابها المختلفة وعقابيلها التي تنعكس على المريض لاحقاً.

وبما أن الغدة الدرقية تتدخل في عمليات التمثيل الغذائي في الجسم فهي تنظم النمو والتطور الطبيعي في الجسم من خلال تأثيرها على استقلاب العنا صرا الأساسية في الجسم (سكريات وبروتينات دسم)، كما تلعب دوراً في تنظيم حرارة الجسم ووزن الجسم، كذلك تدخل هرمونات الغدة الدرقية في عملية تعديل إنتاج الكوليسترول ومستوياته في الجسم.

❖ هدف البحث:

لدراسة العلاقة بين قصور الدرق عند الأطفال والاضطراب بالدهن.

❖ أهمية البحث:

تكمُن أهمية البحث المتناوله في تخفيف العقابيل التالية لارتفاع مستويات شحوم الدم عند الأطفال المصابين بـ قصور درق وتحسين البقية لديهم، كما يعتبر البحث الأول لمنوعها الذي يجري في مشفى الأطفال.

الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث

نمط الدراسة:

دراسة حشدية مستقبلية، وذلك على الأطفال المخلصهم قصور درق مثبت مخبرياً قيد العلاج الهرموني الدرق والمراجعين للعيادات الداخلية في مشفى الأطفال في الفترة الممتدة بين 2024\3\1 و 2025\2\1.

طريقة البحث:

تم مقارنة كل طفل مع شخص له قصور درقمثبت مخبرياً للتأكد من إمكانية قبوله في الدراسة؛ وتتمثل بيانات كل طفل وفقاً لاستمارة خاصة (مرفقة مع الدراسة) لاستخلاص المعلومات المطلوبة وفقاً يلي:

(العمر الحالي، الجنس، العمر عند التشخيص، الوزن، الطول، BMI، أخرقيمة مخبرية TSh، جرعة التيروكسينا الموضوع عليها، الالتهاب، الجرعة الدوائية آخر ست أشهر، النظام الغذائي المتبع، النشاط البدني من عدمه، قيمة مخبرية حالية لكل من $LDH + LDL + TG$ ، وقيمة مخبرية سابقة لكل من $LDH + LDL + TG$).

استمارة البحث: تم اعتماد استمارة البحث المرفقة مع هيكل البحث لجمع البيانات.

معايير القبول والاستبعاد:

شملت معايير القبول:

- الأطفال المصابين بمرض قصور درق خلقياً ومكتسباً قيد العلاج الهرموني.

وشملت معايير الاستبعاد:

- مرضى اضطرابات الشحوم الخلقي مع قصة عائلية إيجابية.
- المرضى الذين انقطعوا عن المتابعة.

الفصل الثالث: استبيان البحث

البيانات الشخصية		
الاسم:	العمر:	الجنس:

الوزن:	الطول:	BMI:
القصة والفحص السريري		
سبب القصور		
مكتسب	خلقي	
الالتزام بالعلاج		
ملتزم	غير ملتزم	
الدراسة المخبرية		
TSH:	FT4:	LDL:
HDL:	TG:	كوليسترول:

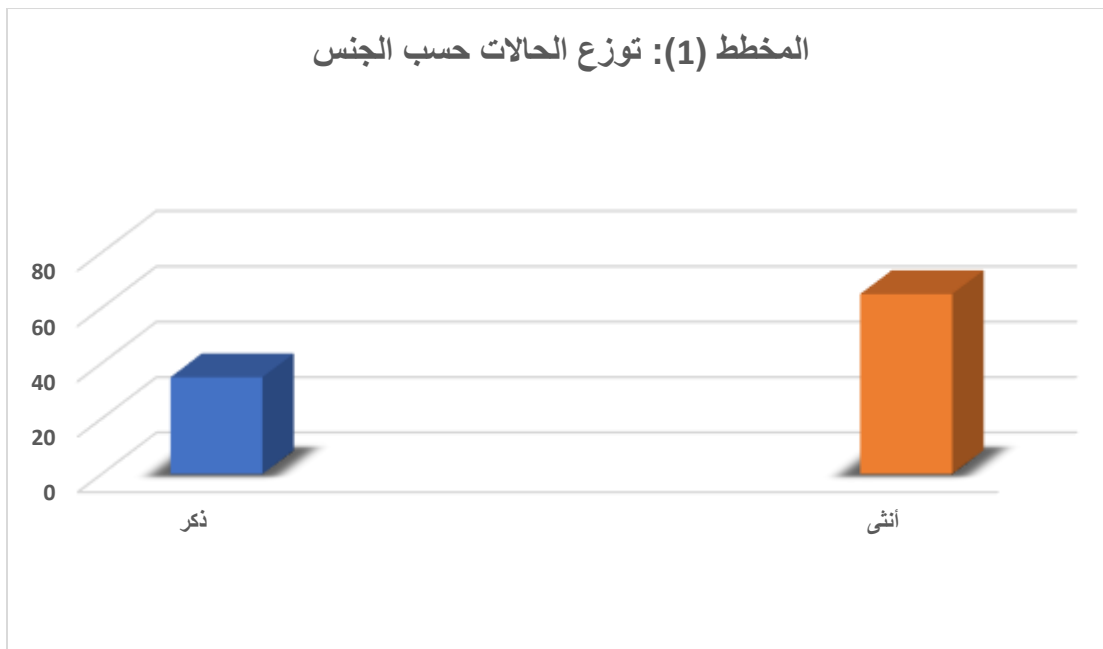
الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية

بلغ عدد حالات الدراسة 60 حالة من الأطفال المشخصين بـ قصور درق مثبت مخبرياً قيد العلاج بالهرمون الدرق والذين تم تحري اضطرابات الشحوم لديهم.

1- توزيع الحالات حسب الجنس:

كانت نسبة الإناث المصابات بقصور الدرق أعلى حيث بلغت 65% مقابل 35% للذكور المصابين وذلك من مجمل الحالات.

الجدول (1): توزيع الحالات حسب الجنس	
الجنس	العدد والنسبة
ذكر	21 (35%)
أنثى	39 (65%)
المجموع	60 (100%)



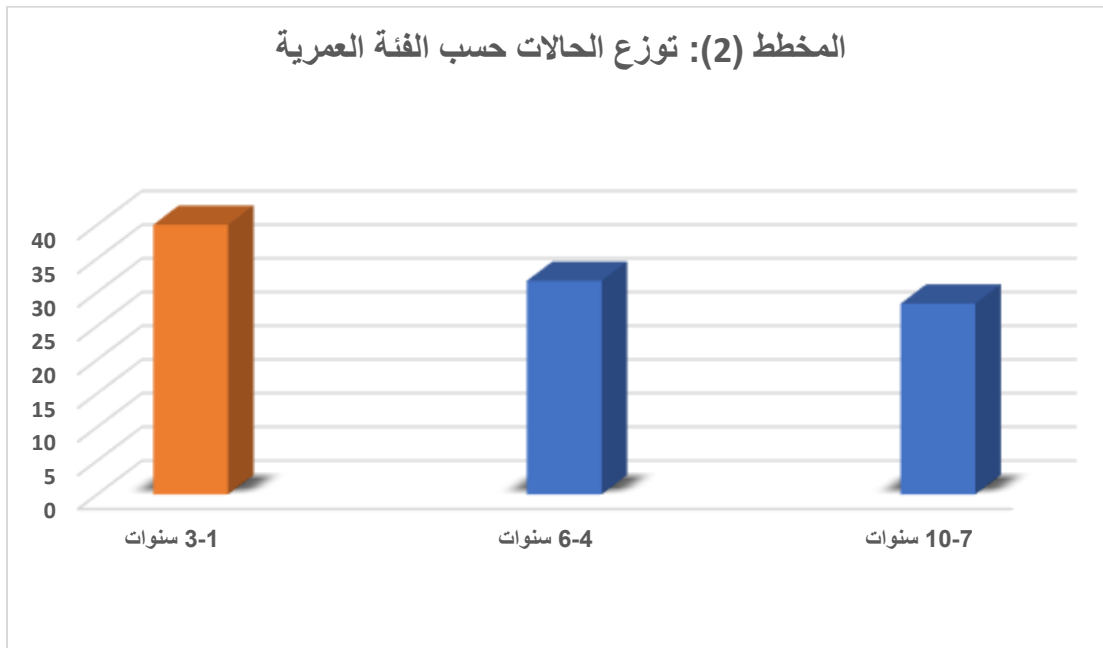
2- توزيع الحالات حسب الفئة العمرية:

تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 1 و10 سنوات، وبلغ المتوسط 4.5 سنة، وكانت الفئة العمرية (1-3 سنوات) هي الأشيع حيث بلغت النسبة 40% تلاها الفئة العمرية (4-6 سنوات) بنسبة 31.7%، فيما كانت الفئة العمرية (7-10 سنوات) الأقل شيوعاً بنسبة 28.3% وذلك من مجمل الحالات.

الجدول (2): توزيع الحالات حسب الفئة العمرية

الفئة العمرية	العدد والنسبة
1-3 سنوات	24 (40%)
4-6 سنوات	19 (31.7%)
7-10 سنوات	17 (28.3%)
المجموع	60 (100%)
SD\المتوسط (سنة)	4.5±2.9

الانحراف المعياري: SD

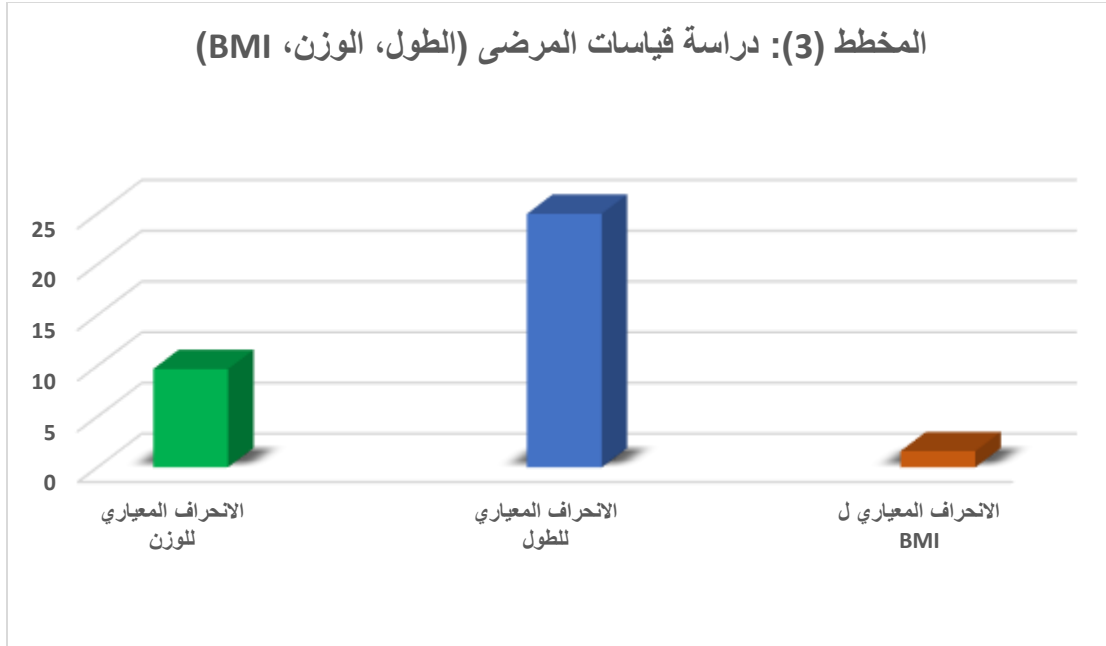


3-دراسة قياسات المرضى (الطول، الوزن، BMI):

توزعت قياسات الأطفال المصابين بقصور الدرق وفق الجدول التالي:

الجدول (3): دراسة قياسات المرضى (الطول، الوزن، BMI)			
المتغير	أصغر قيمة	أكبر قيمة	الانحراف المعياري
الوزن (كغ)	6	37	9.7
الطول (سم)	62	145	25
BMI (كغ/م ²)	15	21	1.6

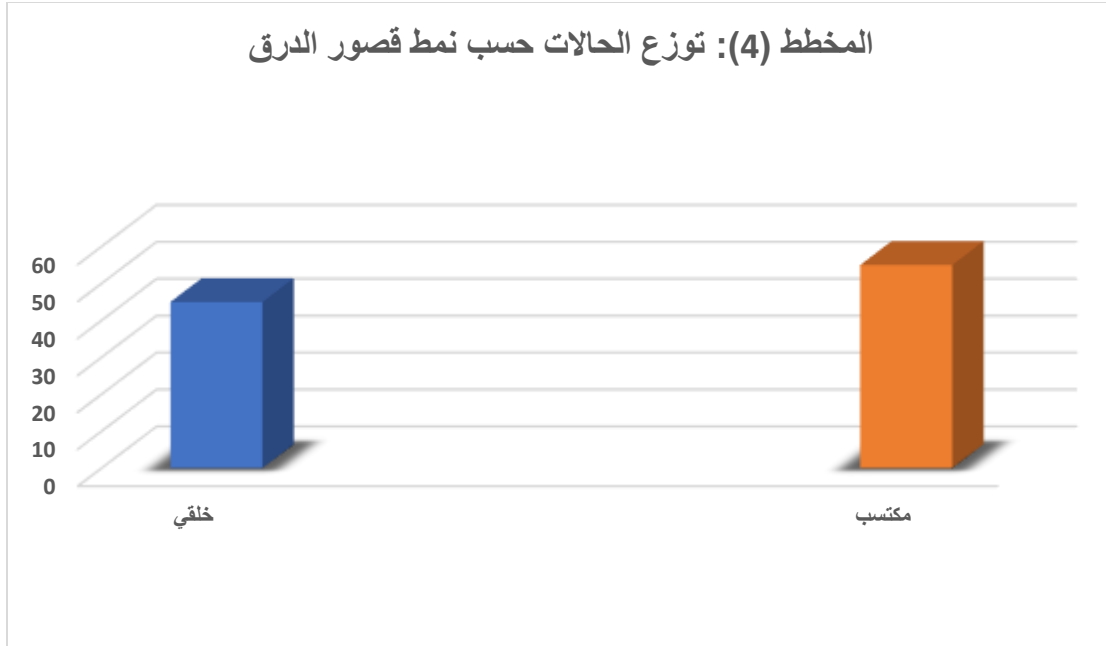
الانحراف المعياري: SD



4- توزيع الحالات حسب نمط قصور الدرق:

لدى تحري نمط قصور الدرق لدى المرضى تبين أنه من النمط المكتسب لدى معظمهم وذلك بنسبة 55% مقابل 45% لقصور الدرق الخلقي وذلك من مجمل الحالات.

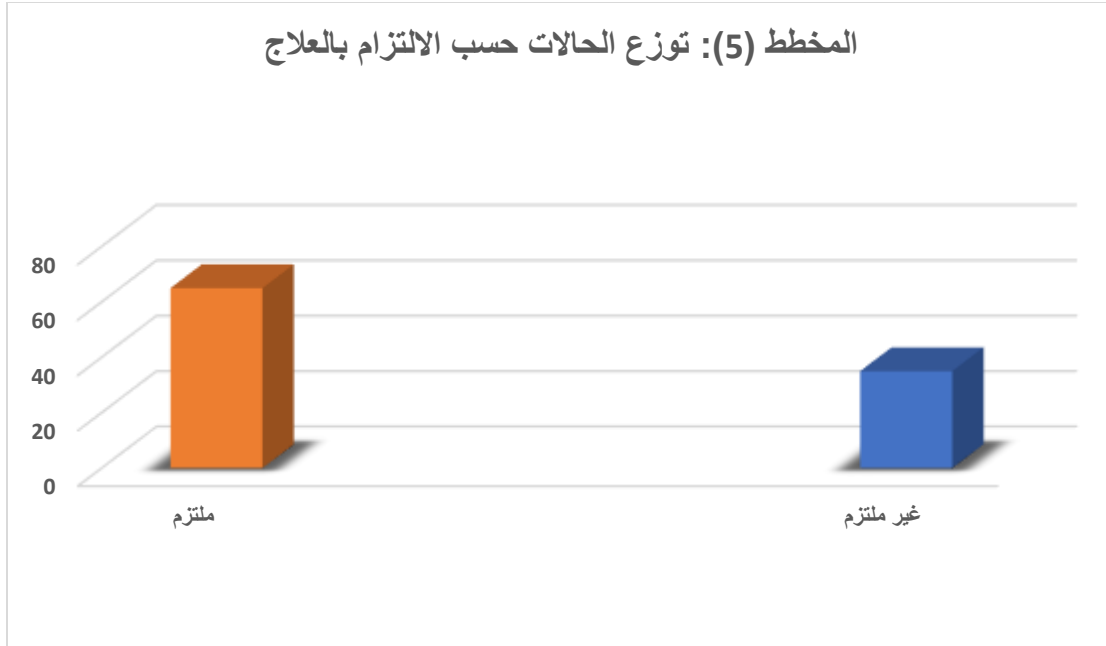
الجدول (4): توزيع الحالات حسب نمط قصور الدرق	
نمط قصور الدرق	العدد والنسبة
خلقي	27 (45%)
مكتسب	33 (55%)
المجموع	60 (100%)



5- توزيع الحالات حسب الالتزام بالعلاج:

كان الالتزام بعلاج قصور الدرق هو الأشيع لدى المرضى وذلك بنسبة 65% مقابل 35% لعدم الالتزام به وذلك من مجمل الحالات.

الجدول (5): توزيع الحالات حسب الالتزام بالعلاج	
الالتزام بالعلاج	العدد والنسبة
ملتزم	39 (65%)
غير ملتزم	21 (35%)
المجموع	60 (100%)

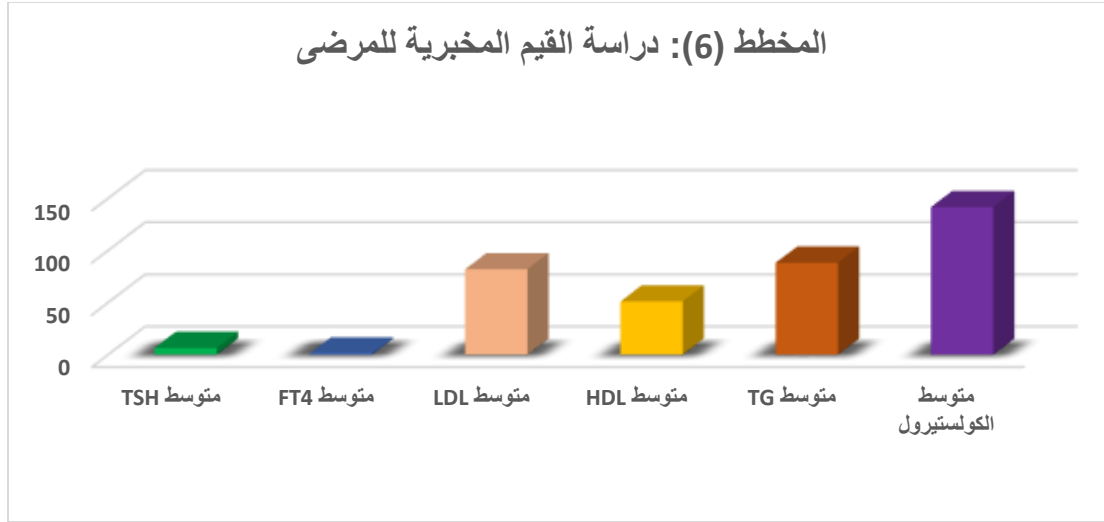


6-دراسة القيم المخبرية للمرضى:

توزعت القيم المخبرية للأطفال المصابين بقصور الدرق وفق الجدول التالي:

الجدول (6): دراسة القيم المخبرية للمرضى			
المخبريات	أصغر قيمة	أكبر قيمة	SD\المتوسط
TSH	0.86	24	6.57±5.1
FT4	0.45	1.6	1.18±0.28
LDL	59	110	82.05±16.2
HDL	40	70	51.1±9.8
TG	45	161	88.3±28.8
كوليسترول	65	195	141.7±35.9

الانحراف المعياري: SD

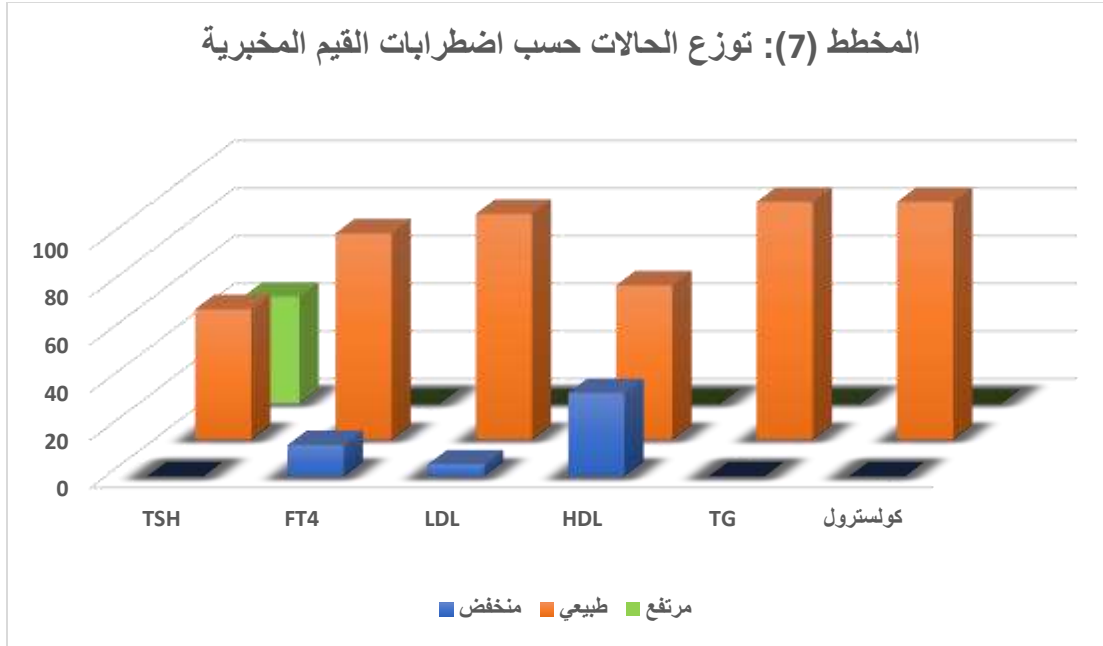


7- توزيع الحالات حسب اضطرابات القيم المخبرية:

بالنسبة لقيم (TSH) فكانت طبيعية في معظم الحالات بنسبة 55% مقابل 45% للحالات ذات القيم المرتفعة، فيما لم تُشاهد أي حالة منخفضة القيمة لـ (TSH)، وبالنسبة لقيم (FT4) فكانت طبيعية في معظم الحالات بنسبة 86.8% مقابل 13.2% للحالات منخفضة قيمة (FT4)، ولم يُشاهد ارتفاع (FT4) في أي حالة، بالنسبة لقيم (LDL) فكانت طبيعية في معظم الحالات بنسبة 95% مقابل 5% للحالات منخفضة قيمة (LDL)، ولم يُشاهد ارتفاع (LDL) في أي حالة، بالنسبة لقيم (HDL) فكانت طبيعية في معظم الحالات بنسبة 65% مقابل 35% للحالات منخفضة قيمة (HDL)، ولم يُشاهد ارتفاع (HDL) في أي حالة، أما بالنسبة للشحوم الثلاثية (TG) والكوليسترول فكانت طبيعية في جميع الحالات 100%.

القيم المرجعية وفق مخبر المشفى (الكوليسترول أقل من 200 ملغ/دل، TG القيمة 40-200 ملغ/دل، LDL القيمة 60-120 ملغ/دل، HDL القيمة 45-90 ملغ/دل).

الجدول (7): توزيع الحالات حسب اضطرابات القيم المخبرية			
المخبريات	منخفض	طبيعي	مرتفع
TSH	0 (0%)	33 (55%)	27 (45%)
FT4	7 (13.2%)	53 (86.8%)	0 (0%)
LDL	3 (5%)	57 (95%)	0 (0%)
HDL	21 (35%)	39 (65%)	0 (0%)
TG	0 (0%)	60 (100%)	0 (0%)
كوليسترول	0 (0%)	60 (100%)	0 (0%)

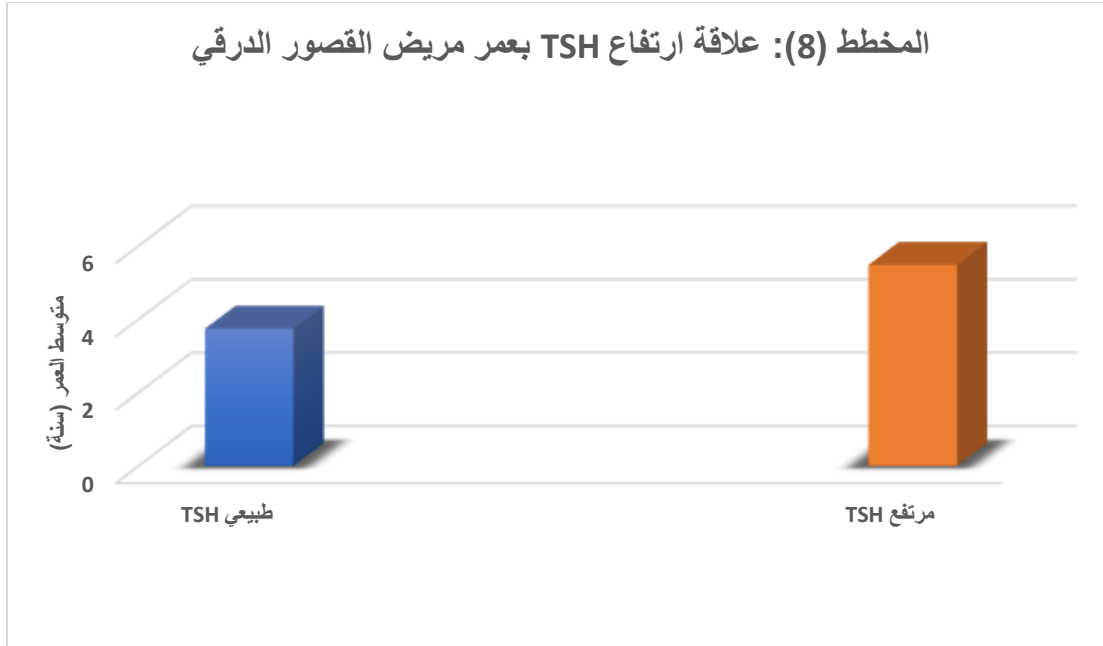


8- علاقة ارتفاع TSH بعمر مريض القصور الدريقي:

كان متوسط عمر المرضى أعلى في حال ارتفاع TSH حيث بلغ 5.48 سنة مقابل 3.74 سنة في الحالات الطبيعية TSH، دون وجود فرق إحصائي هام.

الجدول (8): علاقة ارتفاع TSH بعمر مريض القصور الدريقي	
الفئة	SD متوسط العمر (سنة)
TSH طبيعي (N=33)	3.74±2.7
TSH مرتفع (N=27)	5.48±2.9
P-Value	0.094

- ولوحظ أن الالتزام بالعلاج كان أعلى في الأعمار الأصغر وذلك بسبب خوف الأهل من تطور عقابيل اللاحقة.

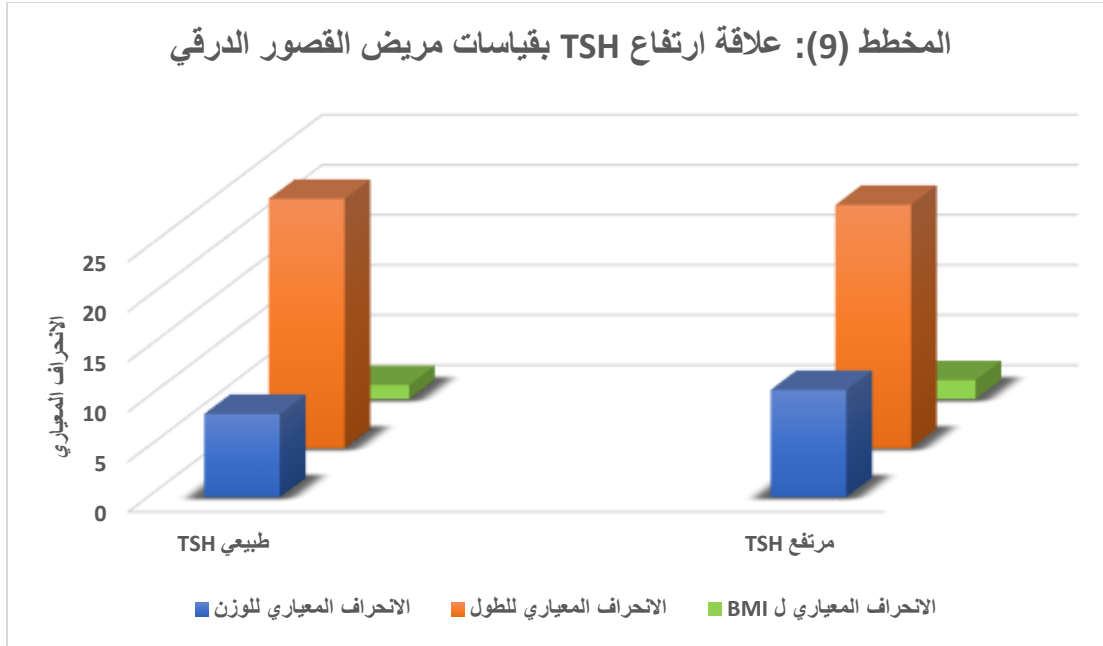


9- علاقة ارتفاع TSH بقياسات مريض القصور الدريقي:

كان الانحراف المعياري لكل من (الوزن، و BMI) أعلى في حال ارتفاع TSH مقارنة مع الحالات الطبيعية منه، على عكس الانحراف المعياري للطول، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (9): علاقة ارتفاع TSH بقياسات مريض القصور الدريقي	
الفئة	الانحراف المعياري للوزن (كغ)
TSH طبيعي (N=33)	8.3
TSH مرتفع (N=27)	10.7
P-Value	0.089
الفئة	الانحراف المعياري للطول (سم)
TSH طبيعي (N=33)	24.9
TSH مرتفع (N=27)	24.3
P-Value	0.1
الفئة	الانحراف المعياري لـ BMI (كغ/م ²)
TSH طبيعي (N=33)	1.4
TSH مرتفع (N=27)	1.9
P-Value	0.29

- ولوحظ زيادة مشعر كتلة الجسم بالتزامن مع عدم الالتزام بالعلاج وذلك كلما كان TSH أعلى.

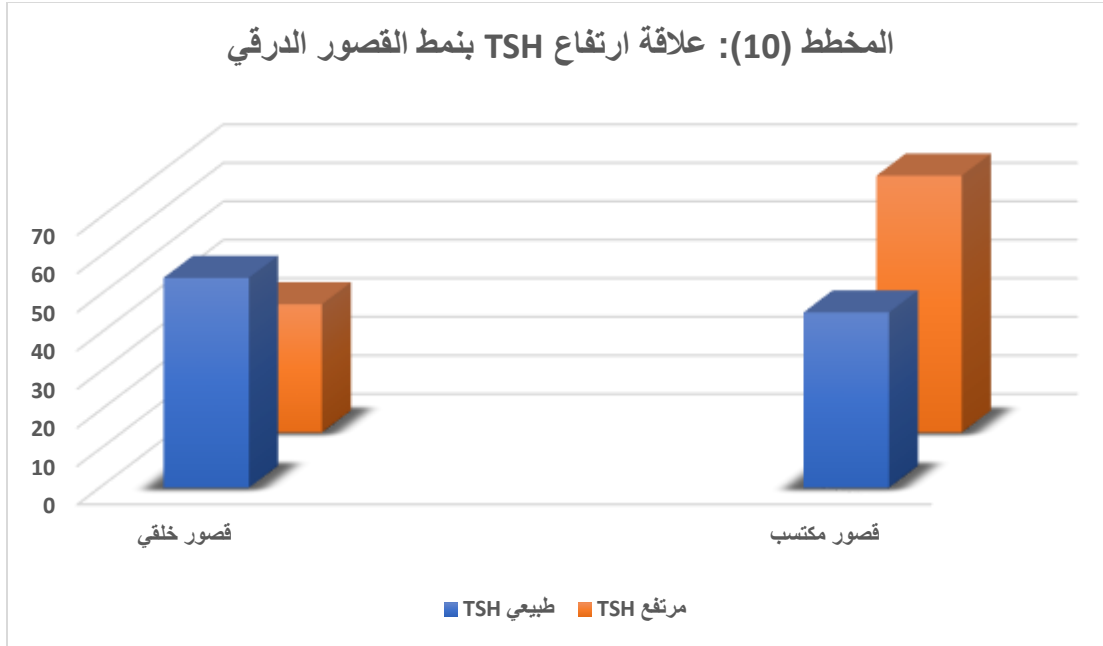


10- علاقة ارتفاع TSH بنمط القصور الدرقي:

كانت نسبة ارتفاع TSH لدى مرضى قصور الدرق أعلى في قصور الدرق المكتسب حيث بلغت 66.7% مقابل 33.3% في قصور الدرق الخلقي، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (10): علاقة ارتفاع TSH بنمط القصور الدرقي		
نمط القصور الدرقي	TSH طبيعي (N=33)	TSH مرتفع (N=27)
خلقي (N=27)	18 (54.5%)	9 (33.3%)
مكتسب (N=33)	15 (45.5%)	18 (66.7%)
المجموع	33 (100%)	27 (100%)
P-Value	0.1	

- ولوحظ أننا لا التزام بالعلاج في القصور الخلقي (لا سيما الأعمار الأصغر) كأننا علو ذلك بسبب خوف الأهلة من تطور عقابيل لاحقة.

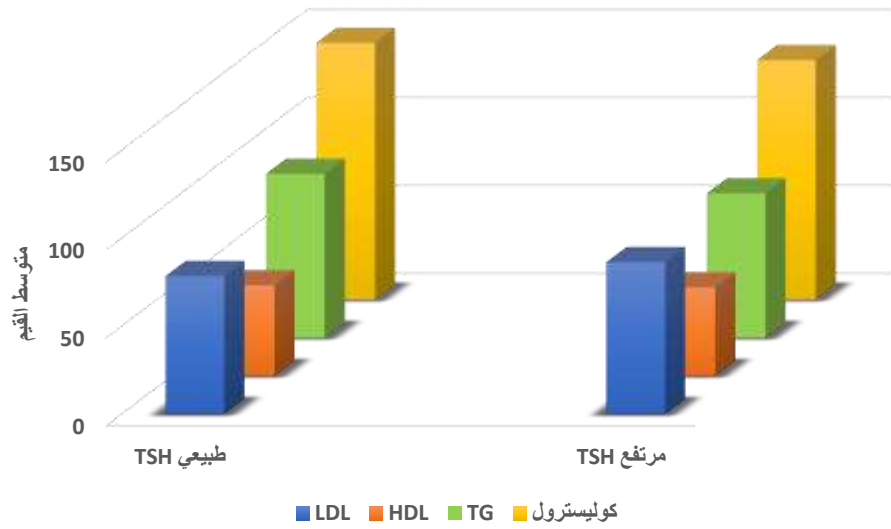


11- علاقة ارتفاع TSH بتأثر القيم المخبرية لشحوم الدم:

لوحظ ترافق ارتفاع TSH لدى مرضى قصور الدرق مع ارتفاع (LDL) وانخفاض كل من (HDL, TG)، والكوليسترول مقارنة مع المستويات الطبيعية من TSH، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة لـ (HDL) فقط.

الجدول (11): علاقة ارتفاع TSH بتأثر القيم المخبرية لشحوم الدم		
المخبريات	TSH طبيعي (N=33)	TSH مرتفع (N=27)
LDL	78.5±16.2	86.4±15.9
P-Value	0.14	
HDL	51.6±9.7	50.4±10.5
P-Value	0.0001	
TG	93.3±26.1	82.2±32.3
P-Value	0.21	
كوليسترول	146.1±30.7	136.3±42.8
P-Value	0.28	

المخطط (11): علاقة ارتفاع TSH بتأثر القيم المخبرية لشحوم الدم



الفصل الخامس: المناقشة وتحليل النتائج

- بلغ عدد حالات الدراسة 60 حالة من الأطفال المشخصين بـ قصور الدرق مثبت مخبرياً قيد العلاج الهرموني الدرقوي الذين تمتحرياً اضطرابات الشحوم لديهم، وكانت نسبة الإناث المصابين بـ قصور الدرق أعلى حيث بلغت 65% مقابل 35% للذكور المصابين وذلك من مجمل الحالات.
- تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 1 و 10 سنوات، وبلغ المتوسط 4.5 سنة، وكانت الفئة العمرية (1-3 سنوات) هي الأكثر حيث بلغت النسبة 40% تلاها الفئة العمرية (4-6 سنوات) بنسبة 31.7%، فيما كانت الفئة العمرية (7-10 سنوات) الأقل شيوعاً بنسبة 28.3% وذلك من مجمل الحالات.
- لدى تحريين منطقة قصور الدرق لدى المرضى تبين أن هنالك النمط المكتسب لديهم هو ذلك بنسبة 55% مقابل 45% لقصور الدرق الخلقي وذلك من مجمل الحالات، وكان الالتزام بعلاج قصور الدرق هو الأشيع لدى المرضى وذلك بنسبة 65% مقابل 35% لعدم الالتزام به وذلك من مجمل الحالات.
- بلغ عدد حالات الدراسة 60 حالة من الأطفال المشخصين بـ قصور الدرق مثبت مخبرياً قيد العلاج الهرموني الدرقوي الذين تمتحرياً اضطرابات الشحوم لديهم، وكانت نسبة الإناث المصابين بـ قصور الدرق أعلى حيث بلغت 65% مقابل 35% للذكور المصابين وذلك من مجمل الحالات.
- تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 1 و 10 سنوات، وبلغ المتوسط 4.5 سنة، وكانت الفئة العمرية (1-3 سنوات) هي الأكثر حيث بلغت النسبة 40% تلاها الفئة العمرية (4-6 سنوات) بنسبة 31.7%، فيما كانت الفئة العمرية (7-10 سنوات) الأقل شيوعاً بنسبة 28.3% وذلك من مجمل الحالات.
- لدى تحريين منطقة قصور الدرق لدى المرضى تبين أن هنالك النمط المكتسب لديهم هو ذلك بنسبة 55% مقابل 45% لقصور الدرق الخلقي وذلك من مجمل الحالات، وكان الالتزام بعلاج قصور الدرق هو الأشيع لدى المرضى وذلك بنسبة 65% مقابل 35% لعدم الالتزام به وذلك من مجمل الحالات.
- لوحظ أن الالتزام بالعلاج كان أعلى لدى الأعمار الأصغر وذلك عند مرضى قصور الدرق الخلقي والذين يُفسر خوفهم من تطور عقابيل لاهمة.
- كذلك لوحظ زيادة في مؤشر كتلة الجسم BMI بالترافق مع ارتفاع قيمة TSH (عدم الالتزام بالعلاج) وهو ترافق معروف عالمياً.
- لوحظ ترافق ارتفاع TSH لدى مرضى قصور الدرق مع ارتفاع (LDL) وانخفاض كل من (HDL, TG)، والكوليسترول مقارنة مع المستويات الطبيعية من TSH، مع وجود فرق إحصائي هام بالنسبة لـ (HDL) فقط.

الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية

تمت مقارنة دراستنا مع نتائج 3 دراسات عالمية.

الدراسة الأولى: وهي دراسة تركية قام بها Edip Unal⁽²⁹⁾ وزملاؤه في تركيا، ونشرت في مجلة J Clin Res Pediatr Endocrinol عام 2017 بعنوان:

Association of Subclinical Hypothyroidism with Dyslipidemia and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children

الدراسة الثانية: وهي دراسة أمريكية قام بها Amanda R. Dahl⁽³⁰⁾ وزملاؤه في الولايات المتحدة الأمريكية، ونشرت في مجلة Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism عام 2018 بعنوان:

Mild Subclinical Hypothyroidism is Associated with Pediatric Dyslipidemia

الدراسة الثالثة: وهي دراسة إيطالية قام بها Elena Malavolta⁽³¹⁾ وزملاؤه في إيطاليا، ونشرت في مجلة Children عام 2025 بعنوان:

The Impact of Acquired Hypothyroidism on the Growth and Metabolic Profiles of Pediatric Patients: A Retrospective Monocentric Study

1-المقارنة حسب عدد حالات الدراسة:

ضمت دراسة Amanda عدد أكبر من الحالات حيث اشتملت على 228 حالة من الأطفال المصحفهم قصور درق قيد العلاج الهرموني الدرق والذين تم تحري اضطرابات الشحوم لديهم، مقابل 149 حالة في دراسة Elena، و60 حالة في دراستنا، و38 حالة في دراسة Edip.

الجدول (12): المقارنة حسب عدد حالات الدراسة				
عدد الحالات	دراستنا	Edip	Amanda	Elena
الكلي	60	38	228	149

2-المقارنة حسب العمر والجنس والوزن:

كان متوسط عمر المرضى أعلى في دراسة Amanda حيث بلغ 13.3 سنة مقابل 9.7 سنة في دراسة Elena و8.1 سنة في دراسة Edip و4.5 سنة في دراستنا، وتشابهت دراستنا مع جميع الدراسات من حيث أن معظم الأطفال المصابين بقصور الدرق كانوا من الإناث مع رجحان لدراسة Elena حيث بلغت النسبة 70.2% مقابل 65% للإناث في دراستنا ونسبة 60% للإناث في دراسة Amanda ونسبة 57.9% للإناث في دراسة Edip، وكان متوسط الوزن أعلى في دراسة Edip حيث بلغ 25.6 كغ مقابل 18.5 كغ في دراستنا.

الجدول (13): المقارنة حسب العمر والجنس والوزن				
SD متوسط	دراستنا	Edip	Amanda	Elena
العمر (سنة)	4.5±2.9	8.1±3.6	13.3±4.2	9.7
الجنس	دراستنا	Edip	Amanda	Elena
ذكر	21 (35%)	16 (42.1%)	91 (40%)	63 (29.7%)
أنثى	39 (65%)	22 (57.9%)	137 (60%)	149 (70.2%)
SD متوسط	دراستنا	Edip	Amanda	Elena
الوزن (كغ)	18.5±9.7	25.6±11.8	-	-

3-المقارنة حسب متوسط القيم المخبرية:

كان متوسط القيم المخبرية للمرضى في معظمها أعلى في دراسة Edip مقارنة مع باقي الدراسات وتوزعت القيم وفق الجدول التالي:

الجدول (14): المقارنة حسب متوسط القيم المخبرية				
المخبريات	دراستنا	Edip	Amanda	Elena
TSH (مل وحدة آل)	6.57±5.1	7.48±2.37	–	3.26
FT4 (نانوغرام دل)	1.18±0.28	1.27±0.13	–	5.24
LDL (ملغ دل)	82.05±16.2	92.8±27.1	–	91.75
HDL (ملغ دل)	51.1±9.8	54.2±9.6	24.3±7	51.51
TG (ملغ دل)	88.3±28.8	82.7±48.9	–	87.65
كوليسترول (ملغ دل)	141.7±35.9	163.7±27.8	79.74±20.5	160.47

4- المقارنة حسب وجود ارتفاع في قيمة TSH:

كانت نسبة وجود ارتفاع في TSH على الرغم من العلاج أعلى في دراستنا وبلغت 45% مقابل 13.2% في دراسة Edip، (ولم تتطرق دراسة Amanda ودراسة Elena لهذه المقارنة).

الجدول (15): المقارنة حسب وجود ارتفاع في قيمة TSH				
حالة TSH	دراستنا	Edip	Amanda	Elena
طبيعي	33 (55%)	33 (86.8%)	–	–
مرتفع	27 (45%)	5 (13.2%)	–	–

5- علاقة ارتفاع قيمة TSH بالعمر والجنس:

تشابهت دراستنا مع دراسة Edip من حيث أن متوسط عمر المرضى كان أعلى في حالات ارتفاع TSH مقارنة مع حالات TSH الطبيعية، دون وجود فارق إحصائي هام، كذلك تشابهت الدراستين من حيث أن معظم حالات ارتفاع TSH كانت لدى المريضات الإناث مقارنة مع الذكور، دون وجود فارق إحصائي هام، واعتمدت الدراستين الباقيتين على وجود عينة من الحالات الطبيعية (سواء درقي) للمقارنة معها حيث في دراسة Amanda كان متوسط عمر المرضى أعلى بشكل طفيف في حال السواء الدريقي مقارنة مع حالات قصور الدرق، على عكس دراسة Elena حيث كان متوسط العمر أعلى في حالات قصور الدرق، مع وجود فارق إحصائي هام في دراسة Elena فقط، أما

بالنسبة لجنس المريض فكانت نسبة حدوث قصور الدرق أعلى لدى الإناث مقارنة مع الذكور في دراسة Amanda دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (16): علاقة ارتفاع قيمة TSH بالعمر والجنس					
Edip		دراستنا		المتغير	
TSH مرتفع	TSH طبيعي	TSH مرتفع	TSH طبيعي		
9.2±4.1	7.9±3.5	5.48±2.9	3.74±2.7	متوسط العمر (سنة)	
0.531		0.094		P-Value	
2 (40%)	14 (42.4%)	6 (22.2%)	15 (45.5%)	ذكر	الجنس
3 (60%)	19 (57.6%)	21 (77.8%)	18 (54.5%)	أنثى	
0.818		0.06		P-Value	
Elena		Amanda		المتغير	
قصور درق	سواء درقي	قصور درق	سواء درقي		
12.3	7.1	13.3±4.2	13.4±3.9	متوسط العمر (سنة)	
< 0.001		> 0.05		P-Value	
–	–	91 (40%)	514 (42.3%)	ذكر	الجنس
–	–	137 (60%)	701 (57.7%)	أنثى	
–		> 0.05		P-Value	

6- علاقة ارتفاع قيمة TSH بقياسات الطفل:

تشابهت دراستنا مع دراسة Edip من حيث أن متوسط كل من وزن المريض وطوله كان أعلى في حالات ارتفاع TSH مقارنة مع حالات TSH الطبيعية، دون وجود فارق إحصائي هام، (ولم تتطرق الدراستين الباقيتين لهذه المقارنة).

الجدول (17): علاقة ارتفاع قيمة TSH بقياسات الطفل					
Edip		دراستنا		المتغير	
TSH مرتفع	TSH طبيعي	TSH مرتفع	TSH طبيعي		
28.6±12.1	25.1±11.8	21.9±10.7	15.7±8.3	متوسط الوزن (كغ)	
0.545		0.089		P-Value	
127.5±21.7	121.2±19.4	107.4±24.3	93.4±24.9	متوسط الطول (سم)	
0.449		0.1		P-Value	

Elena		Amanda		المتغير
قصور درق	سواء درقي	قصور درق	سواء درقي	
-	-	-	-	

7- علاقة ارتفاع TSH بتأثر القيم المخبرية لشحوم الدم:

تشابهت دراستنا مع دراسة Edip من حيث أن متوسط الكوليسترول كان أخفض عند وجود ارتفاع في TSH مقارنة مع القيمة الطبيعية له، في حين تعاكست الدراستين في باقي القيم المخبرية حيث في دراستنا كان متوسط (LDL) أعلى عند وجود ارتفاع في TSH مقارنة مع القيمة الطبيعية له فيما كان متوسط (HDL, TG) أخفض عند وجود ارتفاع في TSH مقارنة مع القيمة الطبيعية له، بينما في دراسة Edip كان متوسط (LDL) أخفض عند وجود ارتفاع في TSH مقارنة مع القيمة الطبيعية له فيما كان متوسط (HDL, TG) أعلى عند وجود ارتفاع في TSH مقارنة مع القيمة الطبيعية له، مع وجود فارق إحصائي هام في دراستنا بالنسبة لـ (HDL) فقط، وفي دراسة Amanda كان متوسط (الكوليسترول، HDL) أعلى في حالات قصور الدرق مقارنة مع حالات سواء الدرق، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة للكوليسترول فقط، كذلك في دراسة Elena كان متوسط (TG) أعلى في حالات قصور الدرق مقارنة مع حالات سواء الدرق، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (18): علاقة ارتفاع TSH بتأثر القيم المخبرية لشحوم الدم				
Edip		دراستنا		المتغير
TSH مرتفع	TSH طبيعي	TSH مرتفع	TSH طبيعي	
78.1±33.3	95.1±25.9	86.4±15.9	78.5±16.2	LDL
0.424		0.14		P-Value
57.86±7.69	53.66±9.84	50.4±10.5	51.6±9.7	HDL
0.31		0.0001		P-Value
99.6±51.8	80.18±47.3	82.2±32.3	93.3±26.1	TG
0.342		0.21		P-Value
155.8±33.9	164.9±27.1	136.3±42.8	146.1±30.7	كوليسترول
0.635		0.28		P-Value
Elena		Amanda		المتغير
قصور درق	سواء درقي	قصور درق	سواء درقي	
-	-	24.3±7	23.2±6.5	HDL
-		0.43		P-Value

106.7	79.9	-	-	TG
0.046		-		P-Value
-	-	79.7±20.5	75.6±15.3	كوليسترول
-		0.0005		P-Value

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- لوحظ انخفاض قيم (HDL و LDL)
- كاضطرابات الشحوم لدى بعض مرضى قصور الدرق، في حين لم تُشاهد حاداً لا تفرط في قيمها.
- لم يكن لجنس المريض وعمره تأثيراً مرجحاً لارتفاع TSH لدى مرضى قصور الدرق.
- لم يكن لقياسات المريض (الوزن، الطول، BMI) تأثيراً مرجحاً لارتفاع TSH لدى مرضى قصور الدرق.
- لم يكن لمنطقة قصور الدرق (خلقي، مكتسب) تأثيراً مرجحاً لارتفاع TSH لدى مرضى قصور الدرق.
- ترفع ارتفاع TSH لدى مرضى قصور الدرق مع اضطرابات شحوم الدم من حيث ارتفاع (LDL) وانخفاض كل من (HDL, TG، والكوليسترول) مقارنة مع المستويات الطبيعية من TSH.

التوصيات:

ضمن ظروف ومعطيات دراستنا فإننا نوصي بما يلي:

- التأكيد على ضرورة الالتزام الصارم بعلاج قصور الدرق عند الأطفال مع المتابعة الدورية للقيم المخبرية للتأكد من ضبط الحالة لما تحمله من خطر على نمو الطفل ومختلف وظائف الجسم.
- متابعة القيم المخبرية لشحوم الدم لدى الأطفال المصابين بقصور الدرق لاسيما الحالات غير المضبوطة وذلك لتقليل الاختلالات اللاحقة.

Abstract

Introduction:

The thyroid gland is involved in the body's metabolic processes, it regulates normal growth and development in the body by influencing the metabolism of essential elements in the body (sugars, proteins, and fats), thyroid hormones also play a role in regulating body temperature and weight, thyroid hormones also play a role in adjusting cholesterol production and levels in the body, Hypothyroidism is therefore a significant condition that can lead to various consequences that affect the patient later on.

Aim:

To study the relationship between hypothyroidism in children and lipid disorders.

Importance:

The importance of this research lies in mitigating the consequences of elevated blood lipid levels in children with hypothyroidism and improving their survival, it is the first study of its kind to be conducted at a children's hospital.

Patients and methods:

Patient data were collected through medical history and clinical examination, in addition to conducting the necessary investigations, including laboratory studies, to investigate the relationship between hypothyroidism and lipid disorders of them.

Results:

- ✓ Elevated TSH in hypothyroid patients was associated with elevated LDL and decreased HDL, TG, and cholesterol compared to normal TSH levels, with statistical significant for HDL only.

Conclusion:

In general, uncontrolled hypothyroidism in children is considered a factor affecting laboratory values of blood lipids, especially HDL.

Key words: Relationship, hypothyroidism, children, Dyslipidemia.

REFERENCES

المراجع

1. Setian N. Hipotireoidismo congênito. In: Setian N, editora. Endocrinologia pediátrica: aspectos físicos e metabólicos dorecém-nascido ao adolescente. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 259.
2. Morreale de Escobar G. The role of thyroid hormone in fetal neurodevelopment. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14 Suppl6:1453-62.
3. Griffin JE. The thyroid. In: Griffin JE, Ojeda SR, editors. Textbook of endocrine physiology. New York: Oxford University Press; 2004. p. 294-318.
4. Foley TP. Disorders of the thyroid in children. In: Sperling MA, editor. Pediatric endocrinology. Philadelphia: W B Saunders; 1996. p. 171-94.
5. Dunn JT. Endemic goiter and cretinism: an update on iodine status. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14:1469-73.
6. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. Nature. 1996;379:458-60.
7. Ingenbleek Y, Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and diseases nutritional implications. Annu Rev Nutr. 1994;14:495-533.
8. Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80:276-9.
9. Fisher DA. Thyroid disease in the neonate and childhood. In: DeGroot LJ, editor. Endocrinology. Philadelphia: Saunders; 1981. p. 733.
10. Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisps MS, John R, Lazarus JH, et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. Nat Genet. 1998;19:399-401.
11. Sheng HZ, Moriyama K, Yamashita T, Li H, Potter SS, Mahon KA, et al. Multistep control of pituitary organogenesis. Science. 1997;278:1809-12.
12. Damante G. Thyroid defects due to Pax 8 gene mutation. Eur J Endocrinol. 1998;139:563-6.

13. Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, Chiovato L, et al. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet.* 1998;19:83- 6.
14. Kambe E, Seo H. Thyroid specific transcription factors. *Endocr J.* 1997; 44:775-84.
15. Ares S, Escobar-Morreale, HF, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R, et al. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1704-12.
16. Medeiros-Neto G, Bunduki V, Tominori E, Gomes S, Knobel M, Martin R, et al. Prenatal diagnosis and treatment of dysmorphogenetic fetal goiter due to defective thyroglobulin synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4239-42.
17. van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten Jr B, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3350-9.
18. Kunitake JM, Hartman N, Henson LC, Lieberman J, Williams DE, Wong M, et al. 3,5,3' – triiodothyroacetic acid therapy for thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69: 461-6.
19. Yoh SM, Chatterjee VK, Privalski ML. Thyroid hormone resistance syndrome manifests as an aberrant interaction between mutant T3 receptors and transcriptional corepressors. *Mol Endocrinol.* 1997;11:470-80.
20. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH ? *Eur J Endocrinol.* 2006;154:633-7.
21. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S; Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr.* 2006;149:827-32.
22. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:315-37, viii.
23. Janes SE, Santosh B, Thomas D, Vyas H. Hashimoto's encephalopathy: an unusual cause of seizures in the intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:578-81.
24. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003;24:102-32.
25. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Leger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2003;143:759-64.

26. Meier DA, Kaplan MM. Radioiodine uptake and thyroidscintiscanning. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:291-13, viii.
27. Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keiser-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2005;147:768-74.
28. Xin Su, Xiang Chen, Hua Peng, Jingjin Song, Bin Wang, Xijie Wu. 2022-Novel insights into the pathological development of dyslipidemia in patients with hypothyroidism. *Bosn J Basic Med Sci*, 22 (3), P: 326-335.
29. Edip Unal, Alper Akin, Ruken Yıldırım, Vasfiye Demir, İsmail Yildiz, Yusuf Kenan Haspolat. 2017-Association of Subclinical Hypothyroidism with Dyslipidemia and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 9 (2), P: 144-148.
30. Amanda R. Dahl, Anoop Mohamed Iqbal, Aida N. Lteif, et all. 2018-Mild Subclinical Hypothyroidism is Associated with Pediatric Dyslipidemia. *Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, P: 1-18.
31. Elena Malavolta, Ignazio Cammisa, Giulia Rotunno, et all. 2025-The Impact of Acquired Hypothyroidism on the Growth and Metabolic Profiles of Pediatric Patients: A Retrospective Monocentric Study. *Children*, 12 (272), P: 1-11.

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty Of Medicine
Department Of Pediatric



The Relationship between the Hypothyroidism and Dyslipidemia in children

Thesis for Master Degree in Pediatric Medicine

Submitted by:

Dr. Manar Mohamed Yousef

Supervisor:

Prof. Dr. Asad Ibrahim

Professorin Department of Pediatric Medicine
Faculty of Medicine-Damascus University

2025