

# The levels of HbA1c in patients with thyroid dysfunction

Tiroid disfonksiyonlu hastalarda HbA1c düzeyleri

Abbas Ali Tam<sup>1</sup>, Hasan Tam<sup>2</sup>, Celil Alper Usluoğulları<sup>3</sup>, İsa Dede<sup>1</sup>, Fevzi Balkan<sup>3</sup>,  
Cafer Kaya<sup>3</sup>, Rıfki Üçler<sup>3</sup>, Erdal Eskioglu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Numune Training and Research Hospital, Internal Medicine, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Numune Training and Research Hospital, Family Health Clinics, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Atatürk Training and Research Hospital, Endocrinology and Metabolism Diseases, Ankara, Turkey

## Abstract

Thyroid hormones increase the hepatic glycogenesis, glycogenolysis and the absorption of glucose. Glucose intolerance is common in thyroid dysfunction. HbA1c is the most important determinant of long term glysemic status in diabetic patients. HbA1c is affected from various factors. In this study we evaluated the relation between thyroid function tests and HbA1c in non-diabetic patients with thyroid dysfunction. Non-diabetic 43 patients with hyperthyroidism, 20 patients with hypothyroidism and for control group 29 euthyroid patients which appealed to Ankara Numune Training and Research Hospital Internal Outpatient Clinic between June 2008 and January 2009 were recruited to this study. Fasting blood sugar, urea, creatinine, hemoglobine, HbA1c, TSH, FT3, FT4 and albumine levels of all of the patients that recruited to study were determined. There was no statistically significant difference for the mean age ( $p=0.271$ ) and gender distribution ( $p=0.23$ ) in the cases of hyperthyroidism, hypothyroidism and euthyroid controls. HbA1c levels were significantly higher in hyperthyroid group when compared to hypothyroid and euthyroid groups ( $p<0,001$ ). Fasting blood glucose levels were found significantly higher in hyper thyroid group than hypothyroid and euthyroid groups ( $p=0.018$ ). A positive correlation was revealed between the increasing age and HbA1c levels. A statistically significant difference was found in the levels of HbA1c values in patients with hyperthyroidism according to euthyroid and hypothyroid patients and this finding is in compliance with the results of current literature. This makes us to think that here is a relation between insulin resistance and hyperthyroidism. Therefore, it is suggested that monitorisation of blood glucose levels regularly is useful for the early diagnose of type II diabetes mellitus in patients with hyperthyroidism, both during the therapy and post treatment period.

**Keywords:** Thyroid dysfunction, HbA1c, Insulin resistance

## Özet

Tiroid hormonları hepatikglukoneogenezi, glikojenolizi ve intestinal glukoz emilimini arttırlar. Tiroid disfonksiyonunda glukoz intoleransı sıkça karşılaşılan bir durumdur. HbA1c diyabetik hastalarda uzun süreli glisemik durumun değerlendirilmesinde en önemli belirteçdir. HbA1c düzeyi ise çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir. Biz bu çalışmamızda diyabetik olmayan yeni tanı konmuş tedavi almamış tiroid disfonksiyonu olan hastalarda tiroid fonksiyon testleri ve HbA1c arasındaki ilişkiyi inceledik. Bu çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniklerine (2008 Haziran -2009 Ocak) başvuran diyabetik olmayan ve ilk kez tanı alan 43 hipertiroidi ve 20 hipotiroidi hastasıyla 29 ötiroidili kontrol grubu arasında yapıldı. Çalışmaya katılan tüm olguların açlık kan şekeri, üre, kreatinin, hemoglobin, HbA1c, TSH, FT3, FT4, albümin değerlerine bakıldı. Hipertiroidi, hipotiroidi ve ötiroidi olguların yaş ortalamaları ( $p=0,271$ ) ve cinsiyet dağılımları ( $p=0,23$ ) açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı. Hipertiroidi grubunda HbA1c seviyesi hipotiroidi ve ötiroidi gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksekti. ( $p<0,001$ ). Hipertiroidi grubunda açlık kan şekeri seviyeleri hipotiroidi ve kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.018$ ). Artan yaş ile HbA1c artışı arasında pozitif korelasyon saptandı. Mevcut sonuçlarla literatürle uyumlu olarak, hipertiroidi hastalarında HbA1c değerlerinin ötiroid ve hipotirodi hastalarına göre istatistiki olarak anlamlı bulduk. Bu da bize insülin direnci ile hipertiroidi arasında bilinen ilişkinin bir sonucu olabileceğini düşündürdü. Bundan dolayı hipertirodi hastalarına hem tedavi esnasında, hem de kür sağlandıktan sonra uygun aralıklarla kan şekeri takibi yapılmasının erken tip2 dm tanısı açısından faydası olabileceğini düşündürdü.

**Anahtar kelimeler:** Tiroid disfonksiyonu, HbA1c, insülin direnci

## Giriş

Tiroid hastalıkları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülen endokrin hastalıklarından biridir. Tiroid hastalıkları hipertiroidi, hipotiroidi, guatr, tiroidnodülleri vs. olarak görülebilirler. Türkiye’de guatr endemik olup bu toplumun %5’inden fazlasının etkilenmesi anlamına

gelmektedir (1). Tiroid hastalıkları kadınlarda ve yaşlılarda daha sık görülmektedir (2). Tiroid hormonları hepatikglukoneogenezi, glikojenolizi ve intestinalglukoz emilimini arttırlar (3).Hipertroidide gelişen karbonhidrat metabolizma bozukluklarının sebebi olarak hepatikglukoz üretiminde artış, değişmiş olan insülin metabolizması, beta adrenerjik stimulusa artmış serbest yağ asidi miktarı gösterilmiştir.

**Correspondence:** C Alper Usluoğulları, Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, Turkey.

Tel:+905336587535

calperuslu@yahoo.com

Received:08.06.2014Accepted: 03.12.2014

ISSN 2148-3132 (print) ISSN 2148-2926 (online)

www.gaziantepmedicaljournal.com

DOI: 10.5455/GMJ-30-161185



Hipertiroidide glukoz intoleransı sıkça karşılaşılan bir durumdur (4,5). Hipertiroidide HbA1c miktarı artmıştır (6). HbA1c diyabetik hastalarda uzun süreli glisemik durumun değerlendirilmesinde en önemli belirteçtir (7). Bizde bu çalışmamızda diyabetik olmayan yeni tanı konmuş tedavi almamış tiroid disfonksiyonu olan hastalarda yaş, cinsiyet gibi parametreleri de değerlendirerek hipertiroidi, hipotiroidi ve HbA1c arasındaki ilişkiyi inceledik.

### Gereç ve yöntemler

Bu çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniklerine (2008 Haziran - 2009 Ocak ) başvuran diyabetik olmayan ve ilk kez tanı alan 43 hipertiroidi ve 20 hipotiroidi hastasıyla 29 ötiroidili kontrol grubuyla yapıldı. Olguların 62'si kadın ve 30'u erkekti. Hastalar kronik hastalık açısından soy geçmişleri ve anamnezleri alındıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Diyabetes mellitus, anemi, akut ya da kronik böbrek hastalığı, astım bronşiale, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, obezite, bilinen tiroid hastalığı ve bu nedenle ilaç kullanımı, hipertansiyon ve sigara içimi olan vakalar çalışmaya alınmadı. Kan basıncı düzeyi 140/90 üstü olanlar hipertansif ve beden kitle indeksi 30 ve üstü olanlar obez olarak kabul edildi ve çalışmaya alınmadı. Çalışmaya katılan tüm olguların açlık kan şekeri, üre, kreatinin, hemoglobin, HbA1c, TSH, sT3, sT4, albümin değerlerine bakıldı. HbA1c, HLPC yöntemi ile Adams A1c HA-8160 Arkray Inc cihazı ile çalışıldı.

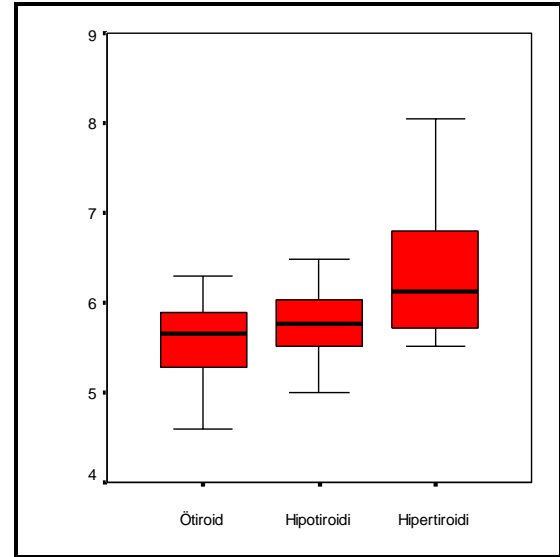
### İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans analizi ile ortanca değerler yönünden farkın anlamlılığı ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Cinsiyet grupları arasında HbA1c ve AKŞ ortancaları yönünden anlamlı farkın olup olmadığı ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile değerlendirildi. HbA1c ve AKŞ üzerinde tanı gruplarının yanında istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olan faktörler ile çoklu değişkenli analizlerde anlamlı etkiye sahip olabileceği düşünülen faktörlere göre düzeltme yapıldığında hipertiroid grubuna göre ötiroid ve hipotiroid gruplarının HbA1c ve AKŞ düzeylerindeki anlamlı azalmanın devam edip etmediği Çoklu Doğrusal Regresyon analizi ile araştırıldı. Her bir risk faktörüne ait regresyon katsayısı, %95 güven aralığı ve önemlilik düzeyleri hesaplandı. HbA1c ve AKŞ düzeyleri normal dağılmadığı için regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm değerleri kullanıldı.  $p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Bu çalışmaya 43 hipertiroidili, 20 hipotiroidili ve 29'da kontrol grubu olmak üzere toplam 92 kişi dahil edildi. Hipertiroidili hastaların 20'si (%46,5) erkek ve 23'ü (%53,5) kadındı. Hipertiroidili hastaların yaş ortalaması  $57,8 \pm 20,0$  idi. Hipotiroidili hastaların 3'ü (%15,0) erkek ve 17'si (%85,0) kadındı. Hipotiroidili hastaların yaş ortalaması ise  $55,4 \pm 17,2$  idi. Ötiroidili olguların ise 7'si (%24,1) erkek ve 22'si (%75,9) kadın idi. Ötiroidili olguların yaş ortalaması ise  $50,6 \pm 17,5$  idi. Toplamda ise çalışmaya katılanların 30'u erkek ve 62'si kadındı. Hipertiroidi, hipotiroidi ve ötiroidi olguların yaş ortalamaları ( $p=0,27$ ) ve cinsiyet dağılımları ( $p=0,23$ ) açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

HbA1c açısından gruplara baktığımız zaman hipertiroidi grubunda ortalama HbA1c %6,1 (%5,5-%8,8) hipotiroidi grubunda %5,8 (5,0-6,5) ve ötiroidi grubunda %5,6 (%4,6-%6,3) idi (Şekil 1).

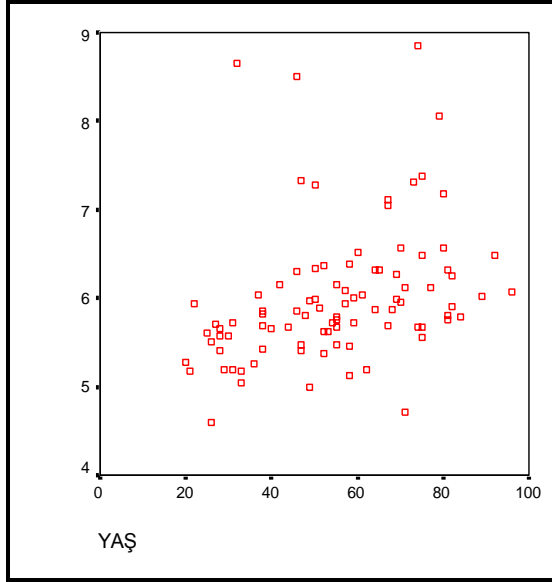


Şekil 1. Gruplara Göre HbA1c Düzeyleri

Hipertiroidi grubunda HbA1c seviyesi hipotiroidi ve ötiroidi gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0,001$ ). TSH, FT3, FT4 değerleri bakımından hipertiroidi grubunda TSH 0,1mg /dl (0,01- 0,34), FT3 2,6 mg/dl (1-29,7), FT4 1,3mg/dl (0,6-4,08)'tü. Hipotiroidi ve ötiroidi grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede farklılık bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Hipotiroidi grubunda TSH 9,6 mg/dl (4,97-100), FT3 2,4 mg/dl (1-2,8), FT4 0,8mg/dl (0,2- 1,3)'di ve kontrol grubu ile arasında istatistiki olarak anlamlı derecede farklılık bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Kontrol grubunda ise TSH 0,8 mg/dl (0,2-1,3), FT3 3,1mg/dl (2-3,9), FT4 0,9 mg/dl (0,7-1,2)'du.

Açlık kan şekeri açısından gruplara baktığımız zaman hipertiroidi grubunda açlık kan şekeri seviyeleri hipotiroidi ve kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0.018$ ). HbA1c ve açlık kan şekerinin birbirleri ve yaş

arasındaki ilişkiye baktığımız zaman artan yaş ve açlık kan şekeriyle beraber HbA1c seviyeleri de istatistiki olarak anlamlı derecede artış göstermiştir. HbA1c ile yaş arasında saçılım grafiği çizildiğinde de artan yaşla beraber HbA1c seviyelerinin de arttığı bulunmuştur(Şekil 2). Cinsiyete göre HbA1c düzeylerinde ise istatistiki olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır.



Şekil 2. Yaş ile HbA1c Arasındaki Saçılım Grafiği

### Tartışma

Bu çalışmada tiroid hormon seviyeleri ile kan glukozuarasındaki ilişki irdelenmiştir. Hipertiroidideglukozintoleransı sıkça karşılaşılan bir durumdur (4). Hipertiroidide gliserol, laktat, amino asitlerden glukoneogenez artmıştır. Glukoneogenezin yanı sıra glukojenoliz de artmıştır (8). Hipertiroidide insülin sekresyonu bozulmuş olup periferik insülin sensitivitesi azalmıştır(9). Bozulmuş glukoz toleransı olan gravesli hastalarda insülin rezistansını telafietmek için insülin sekresyonu artmış olarak bulunmuştur (10). Hipertiroidisi olan hastalarda hepatik insülin rezistansı bulunmaktadır. Ayrıca hipertiroidide kaslarda insülinin stimüle ettiği glukoz uptake'i de bozulmuştur (11). Tayland'da 38 hipertiroidizmi olan ve 26 sağlıklı gönüllüyle yapılan araştırmaya göre hipertiroidisi olan hastalarda glukoz intoleransı %39.4 olarak tespit edilmiştir (bozulmuş glukoz toleransı %31.5 ve diyabet ise %7.9'dur). Yine bu çalışmaya göre glukoz intoleransı hipertiroidizmde yaygındır ve hipertiroidisi olan hastalardaki anormal glukoz intoleransına hem bozulmuş insülin sekresyonu hem deazalmış periferik insülin sensitivitesi katkı sağlamaktadır (9). Hipertiroidizmi olan hastalarda glukoz durumunu belirlemek için yapılan başka bir çalışmada ise glukoz intoleransı tirotoksik hastaların %72.3'ünde tespit edilmiştir. Graves'i olan hastaların %11 inde diyabet tespit edilmiştir. Toksik multinodüler guatrı

olan hastalarda ise diyabet %5 'ti, buna karşılık bozulmuş glukoz toleransı gravesi olan hastalarda %54 iken toksik multinodüler guatrı olan hastalarda ise %85 olarak tespit edilmiştir. Graves'i olan hastalarda plazma glukoz seviyesi ile FT4 arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmaktaydı.

Yine bu çalışmaya göre de glukoz intoleransı tirotoksikozu olan hastalarda sıklıkla bulunmaktadır (12). 1856 diffüztoksik guatrı olan hastayı kapsayan ve glukoz toleransını inceleyen başka bir araştırmada ise hastaların %8.6 sinde diyabet tespit edilmiş. Bu çalışmada hastaların%55'inde de glukoz tolerans bozukluğu tespit edilmiştir (13). Mooy ve arkadaşları Hollanda popülasyonunda subklinik hipertiroidide bozulmuş glukoz toleransını %10.3 olarak bulmuşlardır. Harris ve arkadaşları ise Amerika Birleşik Devletlerinde subklinik hipertiroidide bozulmuş glukoz toleransını %15.6 olarak bulmuşlardır. Çeşitli çalışmalardaki subklinik hipertiroidizmde glukoz metabolizmasına yönelik farklı sonuçların sebebi subklinik hipertiroidizmin süresi olabilir (14). Hipertiroidizm sıklıkla bozulmuş glukozintoleransı ve insülin yüksekliği ile beraberdir. Bazı çalışmalar hipertiroidide insülin sensitivitesinde azalma olduğunu göstermiştir. Hiper tiroidideki insülin rezistansı glukagon hipersekresyonu, glukagon reseptör sayısında artış ve kasta azalmış glukoz uptake'i ile açıklanmıştır (15).

Hipertiroidide bazal monosit yüzey GLUT1, GLUT3, GLUT4 taşıyıcıları artmıştır(16). Bizim çalışmamızda da açlık kan şekeri açısından gruplara baktığımız zaman hipertiroidi grubunda açlık kan şekeri seviyeleri hipotiroidi ve kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.018). Tedavi edilmemiş 22 hipertiroidi hastası ve 17 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubuyla yapılan çalışmada HbA1c hipertiroidili grupta kontrol grubuna göre (p<0.001) anlamlı olarak yüksekti (17). Bizim çalışmamızda HbA1c açısından gruplara baktığımız zaman çalışmamızda hipertiroidi grubunda ortalama HbA1c 6,1 (5,5-8,8) hipotiroidi grubunda 5,8 (5,0-6,5) ve ötiroidi grubunda 5,6 (4,6-6,3) idi. Hipertiroidi grubunda HbA1c seviyesi hipotiroidi ve ötiroidi gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0,001). Hipertiroidi ile HbA1cilişkisini inceleyen başka bir çalışmada ise hipertiroidisi olan grupta anlamlı HbA1c yüksekliği (p=0.002) vardı ve ortalama glukoz seviyeleri hipertiroid grupta yüksek olma eğilimdeydi fakat bu 0.05 anlamlılık seviyesinde değildi (p=0.09) (18). 45 hipotiroidi 180 ötiroid hastanın alındığı bir çalışmada hipotiroidi grubunda TSH düzeyi 96.11±48.01, ötiroid grubunda 2.17±1.06 p(<0.001), HbA1c hipotiroidi grubunda 5.54±0.43, ötiroid grubunda 5.34±0.31 saptanmıştır aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı (p<0.001) (19).

Bu sonuçlarla hipertiroidinin HbA1c düzeyini yükselttiğini ve bu yüksekliğin istatistiki olarak

anlamlılık derecesinde olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızın sonuçları literatür bilgileriyle de uyumluydu. Çalışmamızın kısıtlayıcı tarafı çalışmaya katılan bireylerin insülin düzeylerinin ve insülin direnci durumunun bilinmiyor olmasıdır. HbA1c düzeyindeki artışın daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için insülin direncinin de değerlendirildiği prospektif çalışmalar önerilir.

### Kaynaklar

- 1-Koloğlu S, Erdoğan G. Genel Görüş ve Bilgiler. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. MN Medikal & Nobel.2.Baskı.2003.155-172.
- 2- WJ Hueston. Treatment of hypothyroidism. Am FamPhysician 2001;64:1717-24.
- 3-Sayinalp S. Tiroid Hastalıklarına Giriş.İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi. 2. Baskı, 2003:2167-2174
- 4-Roubsanthisuk W, Watanakejorn P, Tunlakit M, Sriussadaporn S. Hyperthyroidism induces glucose intolerance by lowering both insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. J Med Assoc Thai 2006 ;89 :s133-40.
- 5-Gasinska T, Wawrzyniak L. Glucose tolerance and insulin secretion in patients with hyperthyroidism. Pathogenesis of disturbances and therapeutic consequences. Pol Tyg Lek.1994 ;49:43-5.
- 6-Nambiar S, Zachariah B, Magadi G.S. Increased glycation of hemoglobin in chronic renal failure patients and its potential role of oxidative stress. Archives of Medical Research 2008;39: 277-284.
- 7- Weykamp C, Garry J,W, Andrea M, Tadao H, RandieL, Jan-Olof J, ET AL.The IFCC reference measurement system for HbA1c:A 6 year progress report. Clin Chem.2008 ;54(2): 240-8.
- 8-David S.C, Francis S, Paul W. Tiroid Bezi. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. Güneş Tıp Kitapevleri. 8.Baskı. 2009:227-229.
- 9-Roubsanthisuk W, Watanakejorn P, Tunlakit M, Sriussadaporn S. Hyperthyroidism induces glucose intolerance by lowering both insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. JMedAssoc Thai.2006;89:s133-40.
- 10- Liang Z, Luo GC, Hu QH, Li MZ, Chen N, Yan DW, et al. Evaluation of insulin secretion and insulin resistance by hyperglycemic clamp in Graves disease patients with impaired glucose tolerance. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2007; 46(7): 559-61.
- 11-Dimitradis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Koukkou E,et al. Insulin stimulated rates of glucose uptake in muscle in hyperthyroidism: the importance of blood flow. J Clin Endocrinol Metab.2008 ;93(6):2413-5.
- 12- Paul DT, Mollah FH, Alam MK, Fariduddin M, Azad K, ArslanMI. Glycemic status in hyperthyroid subjects. Mymensingh Med J 2004;13(1):71-5.
- 13-Pavliuk PM. Disordered glucose tolerance in diffuse toxic goiter. Probl Endokrinol(Mosk)1990;36(2): 17-21.
- 14-Aheemstra KJ, SmitWA, Aeustatia CF, Heijboer AC, Frölicht M, RomjinJ A. Glucose tolerance and lipid profile in long term exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomised controlledtrial. Clinical Endocrinology 2006; 65:737-744.
- 15-Satoshi O, Kazumi N, YuzuruK. Correlation of plasma free Thyroxine levels with insulin sensitivity and metabolic clearance rate of insulin in patients with hyperthyroid graves' disease. Intern Med 1995;34(5):339-341.
- 16-Dimitriadis G, Maratou E, Alevizaki M, Boutati E, Psara K, Papasteriades C, et al. Thyroid hormone excess increases basal and insulin stimulated recruitment of GLUT3 glucose transporters on cell surface. Horm Metab Res 2005; 37(1):15-20.
- 17-Mohan KM, Bobby Z, Selvaraj N et al. Possible link between glycated hemoglobin and lipid peroxidation in hyperthyroidism. Clinica Chimica Acta 2004;342: 187-192.
- 18- Ford HC, Lim WC, Crooke MJ. Hemoglobin A1 and serum fructosamine levels in hyperthyroidism. Clin Chim Acta.1987;166:317-21.
- 19-Kim MK, Kwon HS, Baek KH, Lee JH, Park WC, Sohn HS, et al. Effects of thyroid hormone on A1C and glycated albumin levels in nondiabetic subjects with over thyrothyroidism. Diabetes Care 2010; 33(12):2546-8.

### How to cite:

Tam A A,Tam H, Usluoğulları CA, Dede İ, Balkan F, Kaya C, Üçler R, Eskiöğlü E.The Levels of HbA1c in Patients With Thyroid Dysfunction. Gaziantep Med J 2015; 21(1):5-8.