

شیوع و بروز اختلالات عملکرد تیروئید در بیماران با سن بالاتر از ۵۵ سال (مطالعه تیروئید تهران)

دکتر محبوبه سادات حسینی^۱، دکتر عطیه آموزگار^۲، دکتر مریم توحیدی^۳، ژاله طهماسبی نژاد^۴، دکتر فریدون عزیزی^۲

۱) واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بقیه ا... (عج)، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج)؛ تهران، ایران، ۲) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۳) مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دکتر فریدون عزیزی؛ e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: با توجه به افزایش جمعیت افراد مسن در ایران و فقدان مطالعه‌ای در زمینه وضعیت بیماری‌های تیروئیدی در جمعیت مسن ایران، در این مطالعه اختلالات عملکرد تیروئیدی در افراد با سن بالاتر از ۵۵ سال بررسی شد. **موارد و روش‌ها:** در این مطالعه، ۸۱۹ فرد با سن بالاتر از ۵۵ سال از نظر سطح سرمی هورمون‌های تیروکسین آزاد (FT4) و تیروتروپین (TSH)، هر سه سال به مدت ۱۰/۶ سال بررسی شدند. آزمون‌های آماری مربع کای، رگرسیون کاکس و sign جهت تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار گرفتند. **یافته‌ها:** میانگین و انحراف معیار سن $5/5 \pm 62/5$ سال بود. ۷۱۲ نفر عملکرد تیروئید طبیعی (۸۶/۹ درصد)، ۴۱ نفر کم‌کاری تحت بالینی (۵ درصد)، ۱۹ نفر کم‌کاری آشکار (۲/۴ درصد)، ۳۴ نفر پرکاری تحت بالینی (۴/۱ درصد) و ۱۳ نفر پرکاری آشکار تیروئید (۱/۵ درصد) داشتند و در مجموع ۱۳ درصد اختلال عملکرد داشتند. میزان بروز کم‌کاری تیروئید تحت بالینی و آشکار در افراد با عملکرد تیروئید طبیعی به ترتیب ۸/۸ و ۷/۱ مورد در هر ۱۰۰۰ بیمار در سال بود. در آزمون مالتی واریانت، آنتی‌بادی ضد تیروئیدپراکسیداز (TPOAb) مثبت $CI: 95\%: 1/04 - 3/5$ ، $HR=1/9$ و سطح سرمی TSH بالاتر از ۱/۸۸ میلی یونیت در لیتر $CI: 95\%: 3/4-19$ ، $HR=8/1$ ، خطر ایجاد کم‌کاری تیروئیدی را در افراد با عملکرد تیروئید طبیعی افزایش می‌دهند. **نتیجه‌گیری:** بیش از یک دهم افراد مسن اختلال عملکرد تیروئید دارند. سطح سرمی TSH و TPOAb مثبت، مهم‌ترین عوامل موثر در بروز کم‌کاری تیروئید در افراد مسن هستند.

واژگان کلیدی: اختلالات عملکرد تیروئید، شیوع، بروز، افراد مسن

دریافت مقاله: ۹۵/۱/۱۶ - دریافت اصلاحیه: ۹۵/۳/۱۷ - پذیرش مقاله: ۹۵/۳/۲۹

مقدمه

نفر تا سال (۲۰۵۰) و جمعیت زیر ۶۰ سال احتمالاً کاهش خواهد یافت (از ۹۷۱ میلیون در ۲۰۰۵ به ۸۳۹ میلیون تا سال ۲۰۵۰).^۱ در ایران نیز جمعیت مسن از ۷/۲۲ درصد در سال ۲۰۰۶ به ۸/۲ درصد در سال ۲۰۱۱ افزایش یافته است.^۲ لذا شناسایی بیماری‌ها و سیر آن‌ها در جمعیت مسن، بیش از گذشته از جانب سیستم‌های بهداشتی و درمانی دنیا مورد توجه قرار گرفته است. اختلالات تیروئید نیز از این امر مستثنی نیستند.

به دلیل کاهش میزان زاد و ولد و افزایش طول عمر، جمعیت مسن کشورها به سرعت در حال افزایش است. بین سال‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۵۰، نیمی از افزایش در جمعیت جهان متعلق به افراد بالای ۶۰ سال خواهد بود و در کشورهای توسعه یافته‌تر انتظار می‌رود که جمعیت بالاتر از ۶۰ سال دو برابر شود (از ۲۴۵ میلیون نفر در سال ۲۰۰۵ به ۴۰۶ میلیون

۰/۱ تا ۰/۴۵ میلی‌یونیت در لیتر رخ می‌دهد.^{۴،۷،۳۴} در حالی که در بخش قابل توجهی از بیماران مسن، سطح سرمی TSH طبیعی می‌شود.^{۲۱-۲۳}

با توجه به افزایش سن در جمعیت ایرانی و فقدان مطالعه‌ای آینده‌نگر در زمینه وضعیت بیماری‌های تیروئید در جمعیت مسن ایران، در این مطالعه، وضعیت اختلال عملکرد تیروئید در بیماران با سن بالاتر از ۵۵ سال ایرانی و بروز آن‌ها در یک دوره زمانی ۱۰/۶ سال در جمعیت بدون کمبود ید بررسی شد.

مواد و روش‌ها

بررسی حاضر بر روی افراد با سن بالاتر از ۵۵ سال در مطالعه تیروئید تهران انجام شد. این پژوهش، از نوع بررسی کوهورت بود که در منطقه ۲ تهران با هدف ارزیابی شیوع و سیر طبیعی اختلالات تیروئید و آن‌ها در دوره‌ی زمانی طولانی در یک منطقه‌ی شهر نشین با میزان دریافت ید کافی انجام شد.^{۳۵}

به طور خلاصه، در مطالعه‌ی تیروئید تهران (۵۷۸۶/۲۳۷۶ مرد و ۳۴۱۰ زن) فرد بالاتر از ۲۰ سال در پژوهشی مقطعی از سال ۱۳۸۸ لغایت ۱۳۹۰ مورد بررسی قرار گرفتند و سپس تقریباً هر سه سال یک بار از نظر عملکرد تیروئید ارزیابی شدند.

این مطالعه ابتدا جهت بررسی اختلالات تیروئیدی در افراد بالاتر از ۶۵ سال طراحی شد، ولی با توجه به تعداد اندک افراد در این محدوده‌ی سنی، افراد بالاتر از ۵۵ سال وارد مطالعه شدند. افرادی که سابقه‌ی پیشین از بیماری تیروئید، مصرف ید رادیواکتیو و جراحی تیروئید داشتند و یا مصرف آنتی‌تیروئیدها، لووتیروکسین و داروهایی نظیر آمیودارون و مصرف اخیر مواد حاجب که در تفسیر آزمون‌های تیروئیدی اختلال ایجاد می‌کردند، یا بیماری سیستمیک جدی داشتند، از مطالعه حذف شدند.

طراحی مطالعه: برای هر شخص یک پرسش‌نامه، شامل مشخصات فردی، میزان مصرف سیگار، دریافت ید رادیو اکتیو، جراحی تیروئید و شرح کامل دارویی از جمله آنتی‌تیروئیدها، لووتیروکسین، آمیودارون و مصرف اخیر مواد حاجب تکمیل شد.

ارزیابی آزمایشگاهی: در این مطالعه از تمامی شرکت‌کنندگان در شروع مطالعه و سپس در هر یک از معاینات پی‌گیری که به فواصل سه سال انجام شد، یک نمونه

کم‌کاری آشکار تیروئید در افراد مسن شایع است و در صورت عدم درمان با عوارض قابل توجهی همراه خواهد شد. شیوع کم‌کاری آشکار تیروئید که در زنان نسبت به مردان شایع‌تر است، بین ۰/۱ تا ۲ درصد است و افزایش شیوع تا حد ۵ درصد در افراد بالای ۶۰ سال گزارش شده است.^۳ کم‌کاری تیروئید تحت بالینی که با افزایش تیروتروپین (TSH)، در حضور سطح طبیعی تیروکسین آزاد سرم (FT4) تعریف می‌شود،^{۴۵} در زنان بالای ۶۰ سال تا ۲۰ درصد و در مردان مسن تا ۸ درصد دیده می‌شود.^{۴، ۶-۸}

شیوع پرکاری تیروئید در افراد مسن، محدوده‌ی وسیعی از ۰/۴ تا ۲ درصد را نشان می‌دهد.^{۷،۹،۱۰} و شیوع بالاتری را در نواحی جغرافیایی که دچار کمبود ید هستند، نشان می‌دهد.^{۱۱،۱۲} پرکاری تیروئید تحت بالینی سطح TSH سرمی پایین و FT4 و تری‌یدوتیرونین (FT3) در محدوده‌ی طبیعی دارد.^{۱۳،۱۴} پرکاری تیروئید تحت بالینی شیوع کمتری نسبت به کم‌کاری تیروئیدی تحت بالینی دارد. شیوع آن ممکن است تا ۱۶/۳ درصد در افراد مسن برسد و در زنان، سیاه‌پوستان و جمعیت‌های با کمبود دریافت ید، شایع‌تر است.^{۷،۱۵}

کم‌کاری تحت بالینی تیروئید، به ویژه در افراد مسن، ممکن است با اختلال در چربی‌های خون،^{۸،۱۶} اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیال،^{۱۷} اترواسکلروز و سکتة قلبی،^{۱۸} افزایش خطر شکستگی استخوان در مردان^{۱۹} و آلزایمر در زنان^{۲۰} همراه باشد. پرکاری تیروئید تحت بالینی می‌تواند منجر به اختلالات قلبی، فیبریلاسیون دهلیزی و سایر مشکلات قلبی، علایم روحی، روانی، سیستمیک و کاهش دانسیته استخوانی شود.^{۴، ۲۱-۲۱}

سیر طبیعی کم‌کاری تحت بالینی در افراد بالای ۵۵ سال، تبدیل به کم‌کاری آشکار تیروئید با سرعت ۸ درصد در سال است.^{۲۲} مقدار افزایش سطح سرمی TSH، مهم‌ترین عامل پیش‌بینی‌کننده‌ی پیشرفت به سمت کم‌کاری آشکار است، اما وجود علائم کم‌کاری تیروئید، گواتر، آنتی‌بادی مثبت تیروئیدی و سطح پایین FT4 نیز بر سیر آن موثر است.^{۲۲} همچنین گزارش شده است که سطح سرمی TSH در ۳۷ درصد بیماران مبتلا به کم‌کاری تحت بالینی تیروئید، پس از ۳۱/۷ ماه طبیعی می‌شود.^{۲۲}

تقریباً ۱ تا ۲ درصد بیماران با سن بالای ۶۰ سال با پرکاری تیروئید تحت بالینی به سمت پرکاری آشکار تیروئید پیشرفت می‌کنند^{۷،۲۳} و پیشرفت به ندرت با سطح TSH بین

روش تحلیل آماری

متغیرها به صورت میانگین±انحراف معیار و یا به صورت درصد نمایش داده شدند. یافته‌ها جهت توزیع طبیعی به کمک هیستوگرام و آزمون Kolmogorov-Smirnov ارزیابی شدند. آزمون t یا مربع کای در موارد مناسب استفاده شدند. میزان بروز کم‌کاری تیروئید تحت بالینی و آشکار نیز در افراد با عملکرد تیروئید طبیعی ارزیابی شد. جهت بررسی اثرات متغیرهای کمی و یا کیفی بر ایجاد کم‌کاری تیروئید در گروه افراد با عملکرد تیروئید طبیعی نیز آزمون تک متغیر و چند متغیر رگرسیون کاکس (univariate و multivariate cox regression analysis) استفاده شد. به دلیل حجم کم نمونه در بیماران با کم‌کاری تیروئید و پرکاری تیروئید تنها به آماری توصیفی بسنده شد و آزمون sign در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت بالینی جهت مقایسه درصد تبدیل آن‌ها به میزان طبیعی شدن آزمون‌های تیروئیدی و یا کم‌کاری آشکار تیروئید و در پرکاری تیروئیدی تحت بالینی جهت مقایسه درصد تبدیل آن‌ها به نرمال شدن آزمون‌های تیروئید و یا پرکاری آشکار تیروئید استفاده شد.

یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، ابتدا ۸۵۶ فرد بالاتر از ۵۵ سال وارد مطالعه شدند که پس از حذف افراد بر اساس معیارهای خروج (۱۷ بیمار با سابقه‌ی پیشین جراحی تیروئید، ۱۴ بیمار با سابقه‌ی مصرف لووتیروکسین و یا متی‌مازول و ۶ بیمار نیز به دلیل انصراف از شرکت در مطالعه)، ۸۱۹ بیمار وارد مطالعه شدند. میانگین و انحراف معیار سن $62/5 \pm 5/5$ سال بود. ۷۱۲ نفر عملکرد تیروئید طبیعی (۸۶/۹ درصد)، ۴۱ نفر کم‌کاری تیروئید تحت بالینی (۵ درصد)، ۱۹ نفر کم‌کاری آشکار تیروئید (۲/۴ درصد)، ۳۴ نفر پرکاری تحت بالینی (۴/۱ درصد) و ۱۳ نفر پرکاری آشکار تیروئید (۱/۵ درصد) داشتند. بنابراین در مجموع، شیوع اختلالات عملکرد تیروئید در افراد مسن ۱۳ درصد به دست آمد.

۱۰/۴ درصد از افراد با آزمون‌های تیروئیدی طبیعی، TPOAb مثبت بودند که درصد آن به میزان قابل توجهی در کم‌کاری تحت بالینی (۶۱ درصد) و کم‌کاری آشکار تیروئید (۸۴/۲ درصد) افزایش یافت. در مقایسه با گروه با آزمون‌های تیروئیدی طبیعی، در دو گروه فوق درصد بالاتری از افراد، زن بودند و TPOAb مثبت داشتند (جدول

خون وریدی ناشتا بین ساعت ۷ تا ۹ صبح گرفته شد. سنجش آزمون‌های تیروئیدی بر روی نمونه‌های ذخیره شده در دمای منهای ۷۰ درجه سانتی‌گراد انجام شد. اندازه‌گیری سطح سرمی TSH و FT4 به روش الکتروکمی لومنیسانس با استفاده از کیت‌های Roche Diagnostics و دستگاه اتوآنالیزور Cobas-e411 (Gmbh, Mannheim, Germany) انجام شد. به منظور پایش کیفیت سنجش‌های آزمایشگاهی از نمونه کنترل سرمی لیوفیلیزه در ۳ محدوده‌ی غلظتی مختلف (Lyphocheck Immunoassay plus Control, Bio-Rad laboratories, Irvine, CA, USA) استفاده شد. ضرایب تغییرات درون و برون آزمون‌های تیروئیدی FT4 به ترتیب ۱/۳ و ۲/۷ درصد و در اندازه‌گیری TSH به ترتیب ۱/۵ و ۴/۵ درصد بودند. آنتی‌تیروئید پراکسیداز (TPOAb) به روش ایمونومتریکی آنزیمی با استفاده از کیت تجاری ایمونوگرایی (Monobind, Costa Mesa, CA, USA) و دستگاه خوانشگرالایزا (Tecan Co., Salzburg, Austria) با ضرایب تغییرات درون و برون آزمون‌های تیروئیدی به ترتیب ۲/۹ و ۴/۷ درصد اندازه‌گیری شد.

کمیته اخلاق مرکز تحقیقات علوم غدد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی پروتکل این مطالعه را تایید کرد و پیش از انجام مطالعه رضایت‌نامه آگاهانه از کلیه شرکت‌کنندگان اخذ گردید. کد کمیته اخلاق طرح EC۹۱/۰۹/۰۷ می‌باشد.

تعاریف: اختلالات تیروئید بر اساس مطالعه‌ی انجام شده توسط آموزگار و همکاران که جهت تعیین محدوده‌ی نرمال آزمون‌های تیروئید طراحی شده بود، تعریف شدند.^{۳۱}

- کم‌کاری آشکار تیروئیدی: $TSH > 5/06$ میلی‌یونیت در لیتر همراه با سطح $FT4 < 0/9$ نانوگرم در دسی‌لیتر

- کم‌کاری تیروئیدی تحت بالینی: $TSH > 5/06$ میلی‌یونیت در لیتر همراه با سطح طبیعی $FT4$ پرکاری تیروئیدی آشکار: $TSH < 0/324$ میلی‌یونیت در لیتر و $FT4 > 1/55$ نانوگرم در دسی‌لیتر

- پرکاری تیروئیدی تحت بالینی: $TSH < 0/324$ میلی‌یونیت در لیتر و $0/9 \leq FT4 \leq 1/55$ نانوگرم در دسی‌لیتر

- آنتی تیروئید پراکسیداز مثبت: بالاتر از ۳۲/۸ یونیت در لیتر در مردان و بالاتر از ۳۵/۰۴ یونیت در لیتر در زنان

۱). از بین ۴۱ بیمار مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت بالینی، پس از سه سال، ۷ بیمار آزمون‌های تیروئیدی طبیعی، ۸ بیمار کم‌کاری تیروئیدی آشکار، ۱۶ بیمار کم‌کاری تیروئیدی تحت بالینی داشتند و در ۱۰ مورد نیز اطلاعات موجود نبود. آزمون Sign در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت بالینی نشان داد که درصد افرادی که در طی پیگیری مبتلا به کم‌کاری تیروئید آشکار شدند، تفاوت معنی‌داری با درصد

افرادی که آزمون‌های تیروئیدی آن‌ها طبیعی شد، نداشت. از ۱۹ بیمار مبتلا به کم‌کاری تیروئید آشکار، پس از سه سال، ۲ بیمار آزمون‌های تیروئید طبیعی، ۱۱ بیمار کم‌کاری تیروئید آشکار، ۱ بیمار کم‌کاری تیروئید تحت بالینی، ۱ بیمار پرکاری تیروئید تحت بالینی داشتند و در ۴ بیمار نیز اطلاعات موجود نبود.

جدول ۱- خصوصیات پایه‌ی افراد مورد مطالعه به تفکیک گروه‌های با عملکردی تیروئید طبیعی، کم‌کاری و پرکاری تیروئید

| P-value | پرکاری آشکار تیروئید تعداد=۱۳ | پرکاری تیروئید تحت بالینی تعداد=۳۴ | کم‌کاری آشکار تیروئید تعداد=۱۹ | کم‌کاری تیروئید تحت بالینی تعداد=۴۱ | عملکرد تیروئید طبیعی تعداد=۷۱۲ | متغیر |
|---------|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|
| | ۷(۵۳/۸) | ۱۷(۵۰) | ۴(۲۱/۶) | ۱۰(۲۴/۴) | ۳۴۵(۴۸/۵) | مرد* |
| | ۶(۴۸/۲) | ۱۷(۵۰) | ۱۵(۷۸/۴) | ۳۱(۷۵/۶) | ۳۶۷(۵۱/۵) | زن* |
| ۰/۹ | ۶۳±۴/۷ | ۶۲/۷±۵/۲ | ۶۱±۶ | ۶۲±۵ | ۶۲/۵±۵/۶ | سن (سال)† |
| %۵ | ۲۶±۳/۹ | ۲۷±۳ | ۳۰±۴/۵ | ۲۸/۴±۳/۹ | ۲۷/۵±۴/۳ | نمایه‌ی توده‌ی بدنی† (کیلوگرم بر مترمربع) |
| <۰/۰۰۱ | ۰/۳±۴ | ۰/۱۷±۱ | ۳۱±۶۴ | ۸/۱±۳/۲ | ۱/۶±۰/۹۷ | TSH † (میلی‌یونیت در لیتر) |
| <۰/۰۰۰۱ | ۳/۸±۶/۲ | ۱/۲±۰/۱۶ | ۰/۷۴±۰/۲ | ۱±۰/۱۲ | ۱/۲±۰/۱۵ | FT4 † (نانوگرم در دسی‌لیتر) |
| <۰/۰۰۱ | ۴۹±۱۰۹ | ۱۴±۱۵ | ۲۵۷±۲۴۴ | ۱۶۶±۲۱۷ | ۲۵±۸۳ | TPO Ab † (یونیت در لیتر) |
| <۰۰۰۱ | ۲(۱۵/۴) | ۲(۵/۹) | ۱۶(۸۴/۲) | ۲۵(۶۱) | ۷۴(۱۰/۴) | TPO Ab * مثبت |

* تعداد (درصد): † میانگین ± انحراف معیار؛ کم‌کاری آشکار تیروئید: $TSH > 5/06$ میلی‌یونیت در لیتر همراه با سطح $FT4 < 0/9$ نانوگرم در دسی‌لیتر؛ کم‌کاری تیروئیدی تحت بالینی: $TSH > 5/06$ میلی‌یونیت در لیتر همراه با سطح طبیعی FT4: پرکاری تیروئیدی آشکار: $TSH < 0/224$ میلی‌یونیت در لیتر و $FT4 > 1/55$ نانوگرم در دسی‌لیتر، پرکاری تیروئیدی تحت بالینی: $TSH < 0/224$ میلی‌یونیت در لیتر و $0/9 \leq FT4 \leq 1/55$ نانوگرم در دسی‌لیتر، آنتی‌تیروئید پراکسیداز مثبت: بالاتر از $22/8$ یونیت در لیتر در مردان و بالاتر از $25/04$ یونیت در لیتر در زنان

میزان بروز کم‌کاری تیروئید تحت بالینی و آشکار در افراد با آزمون‌های تیروئیدی طبیعی به ترتیب ۸/۸ و ۱/۷ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ نفر در سال بود. آزمون تک متغیر رگرسیون کاکس (univariate cox regression) نشان داد که خطر ایجاد کم‌کاری تیروئید تحت بالینی و آشکار، به طور معنی‌داری در افراد مونث، افراد دارای TPOAb مثبت، افراد با غلظت سرمی TSH بالاتر از ۱/۸ میلی‌یونیت در لیتر و غلظت FT4 کمتر از ۱/۲۴ نانوگرم در دسی‌لیتر، بالاتر است و تحلیل چند متغیره نشان داد که تنها TPOAb مثبت [۳/۵] و $HR = 1/9$ (۹۵٪ CI ۱/۰۴-۱/۹) و غلظت TSH بالاتر از ۱/۸ میلی‌یونیت در لیتر [HR=۸/۱ (۹۵٪ CI ۳/۴-۱۹)] خطر ایجاد کم‌کاری تیروئیدی را در افراد با عملکرد تیروئید طبیعی، افزایش می‌دهد (جدول ۲).

از بین ۳۴ بیمار مبتلا به پرکاری تیروئید تحت بالینی، پس از سه سال، ۱۴ بیمار آزمون‌های تیروئیدی طبیعی، ۲ بیمار پرکاری تیروئیدی آشکار و ۸ بیمار نیز پرکاری تیروئید تحت بالینی داشتند و در ۱۰ بیمار نیز اطلاعات موجود نبود. در بیماران با پرکاری آشکار تیروئید، بعد از سه سال، ۲ بیمار آزمون‌های تیروئیدی طبیعی، ۷ بیمار پرکاری تیروئیدی آشکار، ۱ بیمار پرکاری تیروئیدی تحت بالینی داشتند و در ۳ بیمار نیز اطلاعات موجود نبود. آزمون sign در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید تحت بالینی نشان داد که درصد افرادی که در طی پیگیری مبتلا به پرکاری آشکار تیروئید شدند، به میزان قابل توجهی کمتر از افرادی بود که آزمون‌های تیروئیدی آن‌ها طبیعی شد.

جدول ۲- آزمون تک متغیر و چند متغیر رگرسیون کاکس جهت بررسی عوامل موثر در ایجاد کمکاری تیروئید تحت بالینی و آشکار در افراد با عملکرد تیروئید طبیعی

| Multivariate Cox Regression | | | Univariate Cox Regression | | |
|-----------------------------|---------|-------------|---------------------------|----------|----------|
| مقدار P | %۹۵ CI | نسبت خطر HR | مقدار P | %۹۵ CI | نسبت خطر |
| | | ۱ | | | ۱ |
| >۰/۰۵ | ۰/۸-۲/۶ | ۱/۵ | ۰/۰۰۳ | ۱/۳-۲/۹ | ۲/۲ |
| | | ۱ | | | ۱ |
| ۰/۰۳ | ۱/۰-۳/۵ | ۱/۹ | ۰/۰۰۱ | ۱/۵-۵/۱ | ۲/۸ |
| | | ۱ | | | ۱ |
| ۰/۰۰۱ | ۰/۲-۲/۶ | ۰/۸ | ۰/۰۰۱ | ۰/۲-۲/۶ | ۰/۸ |
| | | ۱ | | | ۱ |
| ۰/۰۰۱ | ۳/۴-۱۹ | ۸/۱ | | ۴/۱-۲۲/۶ | ۹/۷ |
| | | ۱ | | | ۱ |
| >۰/۰۵ | ۰/۳-۱/۱ | ۰/۶ | ۰/۰۱ | ۰/۳-۱/۱ | ۰/۶ |
| | | ۱ | | | ۱ |
| | ۰/۳-۱/۱ | ۰/۵ | | ۰/۲-۰/۸ | ۰/۴ |

نسبت خطر: HR (Hazard Ratio)، فاصله اطمینان: CI (Confidence Interval)، میزان معنی دار بودن: P

بحث

سطح TSH توسط خون‌گیری مجدد باشد. در شروع مطالعه ۱۰/۴ درصد افراد با عملکرد تیروئیدی طبیعی TPOAb مثبت داشتند که مطالعه مشابهی در ایران میزان آن را در افراد بالای ۶۰ سال ۱۵/۹ درصد^{۳۷} و در مطالعات دیگری شیوع آن را در زنان بالاتر از ۷۴ سال ۷/۴ درصد^{۳۸} و در افراد بالاتر از ۶۵ سال ۸ درصد گزارش کرده‌اند.^{۳۹}

بر اساس نتایج به دست آمده میزان بروز کمکاری تیروئید تحت بالینی و آشکار به ترتیب ۸/۸ و ۱/۷ مورد به ازای هر هزار نفر در سال پس از پی‌گیری ۱۰/۶ سال برآورد شد. مطالعه‌ی دیگری در بیماران بالاتر از ۶۵ سال، میزان بروز کمکاری تحت بالینی پس از پی‌گیری دو ساله، ۲/۷ در صد گزارش شده است.^{۳۹} علاوه بر موارد مذکور قبلی، علت اختلاف در میزان بروز، تفاوت در مدت زمان پی‌گیری (۱۰/۶ سال در مطالعه حاضر در مقایسه با ۲/۷ سال در مطالعه مذکور) و تفاوت در گروه سنی مورد مطالعه (بالاتر از ۶۵ سال در مقایسه با بالاتر از ۵۵ سال) است.

تحلیل چند متغیر رگرسیون کاکس (Multivariate Cox Regression) نشان داد که TPOAb مثبت [CI ۱/۰۴-۳/۵] (HR=۱/۹) و TSH بالاتر از ۱/۸۸ میلی‌یونیت در لیتر [HR=۸/۱ (۹۵% CI ۳/۴-۱۹)]، دو عامل موثر در ایجاد کمکاری تیروئید (آشکار و یا تحت بالینی)، در افراد با آزمون‌های تیروئیدی طبیعی بودند. در مطالعه مشابهی بر روی افراد بالاتر از ۵۵ سال که بیماران به مدت ۱۶ تا ۷۲ ماه

مطالعه‌ی حاضر که در افراد مسن تهران انجام شد، نشان داد که شیوع کمکاری تیروئید تحت بالینی و آشکار به ترتیب ۵ و ۲/۳ درصد و شیوع پرکاری تحت بالینی و آشکار تیروئیدی نیز به ترتیب ۴/۱ و ۱/۵ درصد است. میزان بروز کمکاری تیروئیدی تحت بالینی و آشکار در افراد با آزمون‌های تیروئیدی طبیعی ۸/۸ و ۱/۷ مورد در ۱۰۰۰ مورد در سال یافت شد و غلظت سرمی TSH بالاتر از ۱/۸۸ میلی‌یونیت در لیتر و TPOAb مثبت عوامل موثر در ایجاد کمکاری تیروئید در بیماران افراد با آزمون‌های تیروئیدی طبیعی بود.

در زمینه‌ی شیوع کمکاری تیروئید در افراد مسن آمارهای متفاوتی بیان شده است. برخی مطالعات، کمکاری تحت بالینی تیروئید را در زنان بالای ۶۰ سال، تا ۲۰ درصد^{۶-۸} و در مردان مسن تا ۸ درصد گزارش نموده‌اند.^۶

بر اساس مطالعات مختلف، شیوع پرکاری تیروئید در افراد مسن، محدوده‌ی وسیعی از ۰/۴ تا ۲ درصد را نشان می‌دهد^{۷،۹،۱۰} و شیوع بالاتری در نواحی دچار کمبود ید دارد.^{۱۱،۱۲} اختلاف در شیوع اختلالات تیروئید در مطالعات مختلف می‌تواند ناشی از تفاوت در سطوح TSH جهت تعریف اختلالات تیروئیدی، در محدوده‌ی سنی افراد مورد مطالعه، تفاوت در نوع کیت‌های مورد استفاده و فقدان تایید

و پرکاری تیروئید بود که استفاده از تحلیل آماری بیشتر، را با محدودیت مواجه می‌کرد.

از نقاط قوت این مطالعه، پی‌گیری طولانی مدت بیماران و مبتنی بر جمعیت بودن (Population-based) آن بود که منجر به حذف عامل مخدوش‌کننده (Referral bias) شد که می‌تواند به ایجاد شانس بیشتری جهت وقوع اختلال در آزمون‌های تیروئیدی شود.

از یافته‌های این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود که شیوع و بروز اختلالات تیروئیدی زیاد است و بیش از یک دهم افراد مسن اختلال عملکرد تیروئید دارند. با توجه به عوارض این بیماری‌ها در افراد مسن، تصمیم‌گیری جهت غربالگری این بیماران از لحاظ عملکرد تیروئید، معقول به نظر می‌رسد. با توجه به نقش موثر سطح سرمی TSH و TPOAb مثبت در ایجاد کم‌کاری تیروئید در بیماران با عملکرد طبیعی تیروئید، پیشنهاد می‌شود که بیماران مسن در صورت دارا بودن شرایط فوق در دوره‌های زمانی مناسب از نظر عملکرد تیروئیدی مورد بررسی قرار گیرند.

سپاسگزاری: مراتب تشکر و تقدیر را از کارکنان آزمایشگاه پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای همکاری با مجریان این مطالعه اعلام می‌داریم.

(میانگین ۳۱/۷ ماه) پی‌گیری شدند؛ سطح سرمی TSH تنها عامل موثر در ایجاد کم‌کاری آشکار بیان شد.^{۳۲}

با توجه به این که در ایران پیش‌گیری از اختلالات ناشی از کمبود ید، شامل اختلالات عملکرد تیروئید، گواتر آندمیک، کریتینیسم، کاهش میزان باروری، و افزایش مرگ و میر جنین و نوزاد^{۴۰-۴۲} از سال ۱۳۶۷ به عنوان یک اولویت بهداشتی شناخته شده است، کمیته کشوری رفع کمبود ید وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، استفاده از نمک ید دار را از سال ۱۳۶۸ در ایران آغاز کرد. مطالعات دوره‌ای متعددی نیز در این زمینه انجام شده است^{۴۳-۴۶} و از سال ۲۰۰۰ نیز ایران از طرف سازمان بهداشت جهانی به عنوان کشور فاقد کمبود ید شناخته شد.^{۴۷} آخرین مطالعه در این زمینه در ایران در سال ۱۳۸۸، ۱۷ سال پس از ید دار نمودن نمک، نشان داد که مصرف نمک ید دار باعث کاهش قابل توجهی در شیوع گواتر، افزایش قابل توجهی در ضریب هوشی (IQ) و کاهش در سطح سرمی TSH بالاتر از ۵ میلی‌یونیت در لیتر شده است.^{۴۸}

محدودیت مطالعه‌ی حاضر، شامل تشخیص بیماران در هر مرحله از مطالعه، بر اساس یک بار سنجش آزمایشگاهی و همچنین حجم کم نمونه در گروه بیماران مبتلا به کم‌کاری

References

1. Word population prospects, THE 2006 REVISION. Executive summary, United Nations, Department of Economic and Social Affairs, population Division, 2006. Available from: URL: https://www.google.com/gws_rd=ssl#q=Word+population+prospects%2
2. Noroozian M. The elderly Population in Iran: An Ever Growing concern in the health system. Iran J Psychiatry Behave Sci 2012; 6: 1-6.
3. Marriotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The aging thyroid. Endocr Rev 1995; 16: 686-715.
4. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guideline for diagnosis and management. JAMA 2004; 291: 228-38.
5. Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease :Clinical application. JAMA 2004; 291: 239-243.
6. Sawin CT, Chopra D, AzizI F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in elderly. JAMA 1979; 242: 247-50.
7. Parle JV, Franklyn JA, Cross Kw, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the united kingdom. Cline Endocrinal (OXF) 1991; 34 :77-83.
8. Canaris GJ , Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC .The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160: 526-34.
9. Gussekloo J, van Exel E, de Crean AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid Status, disability and cognitive function , and survival in old age. JAMA 2004; 292: 2591-99.
10. Kanaya Am, Harris F, volpato S, Pérez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial Population. The health, Aging and body composition study. Arch Intern Med 2002; 162: 773- 79.
11. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano Survey. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 561-66 h
12. Knudsen N, Jørgensen T, Rasmussen S Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 51: 361-67.
13. Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with

- postmortem tissue deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4559-65.
14. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-99.
 15. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991; 229: 415-20.
 16. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. Prevalance and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1490-5.
 17. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Pipingos G, Marafelia P, Mantzos J, et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 1997; 7: 411-4.
 18. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-8.
 19. Lee JS, Buzková P, Fink HA, Vu J, Vu J, Carbone L, et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1876-83.
 20. Tan ZS, Beiser A, Vasani RS, DeCarli C, Seshadri S, Wolf P, et al. Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1514-20.
 21. Stott DJ, McLellan AR, Finlayson J, Chu P, Alexander WD. Elderly patients with suppressed serum TSH but normal free thyroid hormone levels usually have mild thyroid overactivity and are at increased risk of developing overt hyperthyroidism. *Q J Med* 1991; 78: 77-84.
 22. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Albert J W, Errol Baker B, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-52.
 23. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134: 561-8.
 24. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358: 861-5.
 25. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* 1998; 8: 803-13.
 26. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142: 838-42.
 27. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Saccà L, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4701-5.
 28. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137: 904-14.
 29. Schlote B, Nowotny B, Schaaf L, Kleinböhl D, Schmidt R, Teuber J, et al. Subclinical hyperthyroidism: physical and mental state of patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241: 357-64.
 30. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, Kurioka Y, Ishikawa T, Morii H, et al. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4157-61.
 31. Pantazi H, Papapetrou PD. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1099-106.
 32. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4890-7.
 33. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM. Low serum thyrotropin (thyroid stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991; 151: 165-8.
 34. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
 35. Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, et al. Tehran Lipid and Glucose Study Group. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. *Trials* 2009; 10: 5.
 36. Amouzegar A, Delshad H, Mehran L, Tohidi M, Khafaji F, Azizi F. Reference Limit of thyrotropin (TSH) and free thyroxine (FT4) in thyroperoxidase positive and negative subjects: A population based study 2013; 36: 950-4.
 37. Delshad H, Mehran L, Tohidi M, Assadi M, Azizi F. The Incidence of thyroid function abnormalities and natural course of subclinical thyroid disorders, Tehran, IR, Iran. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 598-521.
 38. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The Spectrum of thyroid disease in a community: the whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481-93.
 39. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in elderly: The cardiovascular Health study. *J Clin Metab* 2012; 7: 1962-9.
 40. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine deficiency disorders. *Lancet* 2008; 372: 1251-62.
 41. Santiago-Fernandez P, Torres-Barahona R, Muela-Martínez JA, Santiago-Fernandez P, Torres-Barahona R, Muela-Martínez JA, et al. Rojo-Martínez G, García-Fuentes E, Garriga MJ, et al. Intelligence quotient and iodine intake: a cross sectional study in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3851-7.
 42. Azizi F, Shekholeslam R. National programme for control of iodine deficiency in Iran. *Teb Tazkieh J* 1996; 19: 18-22. [Farsi]
 43. Azizi F, Shekholeslam R, Hedayati M, Mirmiran P, Malekafzali H, Kimiagar M, et al. Sustainable control of iodine deficiency in Iran: beneficial results of the implementation of the mandatory law on salt iodization. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 409-13.
 44. Pardede LV, Hardjowasito W, Gross R, Dillon DH, Totoprajogo OS, Yosoprawoto M, et al. Urinary iodine

- excretion is the most appropriate outcome indicator for iodine deficiency at field conditions at district level. *J Nutr* 1998; 128: 1122-6.
45. World Health Organization. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control programmes. Geneva: World Health Organization, 1993. Available from: URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/70715>
46. Azizi F, Mehran L, Sheikholeslam R, Ordookhani A, Naghavi M, Hedayati M, et al. Sustainability of a well monitored salt iodization program in Iran: marked reduction in goiter prevalence and eventual normalization of urinary iodine concentrations without alteration in iodine content of salt. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 422-31.

Original Article

Prevalence and Incidence of Thyroid Dysfunction in Individuals Aged Over 55 Years (Tehran Thyroid Study)

Hosseini M¹, Amouzegar A², Tohidi M³, Tahmasebinejad ZH², Azizi F²

¹Clinical Research Development unit, Baqiatallah University of Medical Science, ²Endocrine Research Center, & ³Prevention of Metabolic Disorders Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

Received: 04/04/2016 Accepted: 18/06/2016

Abstract

Introduction: Considering the remarkable increase in life expectancy among older people and lack of data on thyroid diseases in elderly Iranians, this study was designed to determine thyroid dysfunction in people, aged over 55 years. **Materials and Method:** This study was conducted on 819 Tehranian participants, aged over 55 years from the Tehran Thyroid Study, who were assessed every 3 years for serum free T4 (FT4) and TSH levels and were followed for 10.6 years. Data were analyzed by t test, chi-square test, sig test and cox regression analysis. **Results:** Mean age of participants was 62.5±5.5 years. Of these 712 (86.9%) were euthyroid, 41(5%) had subclinical hypothyroidism (SCH), 19(2.4%) had overt hypothyroidism (OH), 34(4.1%) had subclinical hyperthyroidism and 13(1.5%) overt hyperthyroidism. Overall 13% of participants had thyroid dysfunction. The annual incidence rate of SCH and OH were 8.8 and 7.1 cases per 1000 people respectively. Multivariate regression analysis showed the risk of hypothyroidism in euthyroid people to be affected by TPO positivity [HR=1.9 (CI 95% 1.04-3.5)] and TSH>1.88 mIU/l [HR=8.1 (CI 95% 3.4-19)]. **Conclusion:** More than one-tenth of aged people have thyroid dysfunction. High TSH and TPO positivity are the most important risk factors of hypothyroidism in elderly people.

Keywords: Thyroid dysfunction, Prevalence, Incidence, Elderly