

میزان بروز اختلال عملکرد و سیر طبیعی اختلال‌های زیربالینی تیروئید در بزرگسالان تهرانی

دکتر مژگان اسدی، دکتر حسین دلشاد، دکتر مریم توحیدی، دکتر فریدون عزیزی

پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، نشانی
مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، دکتر فریدون عزیزی: e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: با وجود شیوع قابل توجه اختلال‌های عملکرد تیروئید، اپیدمیولوژی آن به درستی مشخص نیست. این مطالعه برای تعیین میزان بروز اختلال‌های عملکرد و سیر طبیعی اختلال‌های زیربالینی تیروئید در جامعه‌ی شهر تهران انجام شد. **مواد و روش‌ها:** از افراد ۲۰ ساله و بالاتر شرکت‌کننده در «مطالعه‌ی آینده‌نگر قند و لیپید تهران» که در شروع و نیز ۶/۷ سال بعد دارای نمونه‌ی خون کافی بودند، آزمایش‌های TSH و آنتی‌بادی ضد تیروئید پر اکسیداز (TPO-Ab) به عمل آمد. از ۸۰۸ نفر جمعیت مورد مطالعه که فاقد سابقه‌ی بیماری یا جراحی تیروئید، مصرف هورمون‌های تیروئید، داروهای آنتی‌تیروئید، گواتر یا ندول و آنتی‌بادی ضد TPO منفی بودند، میانگین، میانه، صدک‌های ۲/۵، ۵، ۹۵ و ۹۷/۵ برای TSH تعیین و براساس صدک‌های ۲/۵ و ۹۷/۵، دامنه‌ی طبیعی TSH بین ۵/۸-۰/۴ میکروواحد بر میلی‌لیتر تعیین شد. در افراد دارای TSH غیر طبیعی T3، T4، T3RU انجام و FTI محاسبه شد. یافته‌ها: در مرحله‌ی اول آزمون‌های تیروئید ۱۰۶۵ زن و ۶۹۳ مرد، طبیعی بودند. ۶/۷ سال بعد میزان بروز برای هر هزار نفر برای کم‌کاری بالینی تیروئید ۰/۲۸ در زنان و ۰/۲۱ در مردان، و کم‌کاری زیربالینی تیروئید ۱۱/۵۹ در زنان و ۴/۶۹ در مردان، پرکاری بالینی ۱/۴ در زنان و ۰/۲۱ در مردان، پرکاری زیربالینی ۵/۷۲ در زنان و ۳/۶۲ در مردان بود. در این مدت، افزایش مثبت شدن آنتی‌بادی ضد TPO از ۱۵/۹٪ به ۱۷/۷٪ در زنان معنی‌دار بود. ($P=0.006$). در مرحله‌ی اول، ۸ زن کم‌کاری زیربالینی تیروئید داشتند که در پیگیری ۵ نفر در همان وضعیت ماندند، یک نفر دارای کارکرد طبیعی تیروئید، یک نفر به کم‌کاری بالینی تیروئید مبتلا شد. یک نفر باقیمانده در حال مصرف لووتیروکسین و دچار پرکاری بالینی تیروئید بود. دو زن با پرکاری زیربالینی تیروئید در مرحله‌ی اول بدون مصرف دارو در پیگیری طبیعی شدند. در مرحله‌ی اول، دو مرد کم‌کاری زیربالینی داشتند که در پیگیری یک نفر در همان وضعیت ماند و یک نفر به کم‌کاری بالینی تیروئید مبتلا شد. نتیجه‌گیری: دامنه‌ی طبیعی TSH در این جامعه‌ی تهرانی ۵/۸-۰/۴ میکروواحد در میلی‌لیتر بود و افزایش فراوانی آنتی‌بادی ضد TPO مثبت در زنان دیده شد. بروز اختلال‌های زیربالینی نسبت به اختلال‌های بالینی تیروئید بارزتر بود.

واژگان کلیدی: اختلال‌های زیربالینی تیروئید، پرکاری تیروئید، کم‌کاری تیروئید، بیماری‌های اتوایمیون تیروئید، میزان بروز، سیر طبیعی

دریافت مقاله: ۸۸/۴/۱۳ - دریافت اصلاحیه: ۸۸/۶/۲۳ - پذیرش مقاله: ۸۸/۷/۲۵

مقدمه

با وجود شیوع بالای بیماری‌های تیروئید، مطالعه‌های محدودی درباره‌ی میزان بروز و سیر طبیعی مراحل بیماری‌های مختلف آن انجام شده است. میزان بروز اختلال

عملکرد تیروئید با گذشت زمان افزایش یافته و بر حسب میزان ید دریافتی افراد جامعه از یک منطقه‌ی جغرافیایی به منطقه‌ی دیگر متفاوت است.^{۱-۵} در صورت عدم درمان، اختلال غده‌ی تیروئید با بیماری‌زایی (موربیدیتی) قابل توجهی همراه است.^{۲،۳} که می‌توان آن‌ها را با درمان مؤثر

کنترل و حتی از بروز آن‌ها پیشگیری نمود. به منظور تعیین تأثیر بیماری‌های تیروئید بر سلامت جامعه، اطلاع از اپیدمیولوژی بیماری‌های مختلف آن ضروری است.

میزان شیوع و بروز انواع بیماری‌های تیروئید در جوامع مختلف متفاوت گزارش شده است. میزان بروز کم‌کاری اولیه‌ی تیروئید در اروپا از ۰/۱۴ تا ۳/۵۲ در هزار نفر جمعیت در سال متغیر بوده^{۴-۹} و در مناطق دچار کمبود ید قابل توجه از این میزان کمتر است.^{۱۰-۱۴} شیوع هیپوتیروئیدی از ۱/۴٪ در دانمارک تا ۴/۸٪ در نروژ متفاوت است.^{۱۱-۱۳} میزان بروز پرکاری تیروئید نیز از ۰/۲۶ تا ۰/۹۳ در هزار نفر جمعیت در سال در اروپا گزارش شده^{۱۵-۱۹} که در مناطق دارای کمبود ید شایع‌تر است. برخی از مطالعه‌ها نیز به تغییر میزان بروز این بیماری‌ها در یک مرکز واحد معطوف شده‌اند. برخی از این مطالعه‌ها بر کاهش میزان بروز پرکاری تیروئید و برخی دیگر بر افزایش میزان بروز آن دلالت دارند.^{۱۶} تفاوت‌های منطقه‌ای در میزان بروز و شیوع انواع مختلف بیماری‌های تیروئید را به عوامل زمینه‌ای مختلف از جمله میزان ید دریافتی جامعه و عوامل ژنتیک نسبت می‌دهند. در ارتباط با میزان ید دریافتی، این تئوری مطرح است که میزان بالای ید در مواد غذایی به قیمت افزایش میزان بروز کم‌کاری تیروئید، میزان بروز پرکاری تیروئید را کاهش می‌دهد.^{۱۵} عوامل احتمالی دیگر ممکن است مربوط به روش مطالعه باشند. برخی از پژوهش‌ها غربالگری جمعیت عمومی را مد نظر قرار داده و کوهورت مورد بررسی را در سال‌های بعد مورد پیگیری قرار داده‌اند در حالی که پژوهش‌های دیگر بر اساس یافته‌های غیرطبیعی آزمایش‌های تیروئید یا موارد بستری در بیمارستان، موارد بروز را مشخص کرده‌اند.^{۱۵} خصوصیات جمعیت مناطق مختلف نیز بر میزان بروز بیماری‌های تیروئید مؤثر است، زیرا میزان بروز این بیماری‌ها در زنان و افراد مسن بالاتر است.^۹ در شرایطی که نزدیک به دو دهه از اجرای برنامه مصرف نمک یددار در کشور می‌گذرد، تدوین برنامه‌های جدید پیشگیری و غربالگری و درمان اختلال‌های تیروئید نیازمند انجام پژوهش‌هایی است که وضعیت موجود را نشان دهد.

مواد و روش‌ها

از کل افراد مساوی یا بیشتر از ۲۰ سال شرکت کننده در مطالعه‌ی قند و لیپید تهران،^{۱۷} ۲۸۲۰ نفر در مرحله‌ی اول این

مطالعه دارای آزمایش‌های تیروئید بودند که ۱۹۹۹ نفر نمونه‌ی کافی خون در مرحله‌ی سوم برای ورود به مطالعه‌ی حاضر را داشتند. با توجه به این که دامنه‌ی طبیعی TSH جامعه ایرانی تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته که به عنوان مرجع از آن استفاده شود، از ۸۰۸ نفر از جمعیت مورد مطالعه که سابقه‌ی بیماری تیروئید یا جراحی تیروئید، مصرف هورمون‌های تیروئید یا داروهای ضدتیروئید و ید رادیواکتیو نداشتند، و آنتی‌بادی ضد TPO منفی بودند، میانگین، میانه، و صدک‌های ۲/۵، ۵، ۹۵ و ۹۷/۵ برای TSH به تفکیک زن و مرد و سنین مختلف تعیین شد. سپس دامنه‌ی طبیعی TSH جمعیت مورد مطالعه بر اساس صدک‌های ۲/۵ و ۹۷/۵ بین ۰/۴-۵/۸ میکروواحد بر میلی‌لیتر به دست آمد. در افرادی که TSH آن‌ها خارج از این دامنه‌ی طبیعی بود آزمون‌های TT4 و TT3 و T3RU انجام شد و FTI محاسبه گردید. دامنه‌ی طبیعی FTI بر اساس کیت مورد استفاده بین ۴/۶ - ۱/۱۳ تعیین شد. آنتی‌بادی ضد TPO بیشتر یا برابر ۴۰ واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر نیز بر اساس کیت مورد استفاده مثبت تلقی شد. سپس افرادی که اختلال‌های تیروئید اعم از کم‌کاری زیر بالینی تیروئید، کم‌کاری بالینی تیروئید، پرکاری زیر بالینی تیروئید و پرکاری بالینی تیروئید در بررسی اولیه و پیگیری ۶/۷ ساله داشتند و همچنین، افرادی که آنتی‌بادی ضد TPO مثبت در هر مرحله نشان می‌دادند، مورد شناسایی قرار گرفتند. اندازه‌گیری T3 و T4 به روش رادیوایمونواسی و اندازه‌گیری TSH به روش سنجش ایمونورادیومتریک با استفاده از کیت‌های تجاری مربوطه^۱ و به وسیله‌ی دستگاه شمارشگر گاما^{۱۱} انجام شد. ضریب تغییرات درون آزمونی در این اندازه‌گیری‌ها همواره کمتر از ۳/۱٪ و ضریب تغییرات برون آزمونی در همه‌ی این آزمایش‌ها کمتر از ۳/۸٪ بود. T3RU به روش ایمونواسی آنزیمی و آنتی‌بادی ضد TPO به روش سنجش ایمونوتریک آنزیمی و به ترتیب با استفاده از کیت‌های مربوطه^{۱۱} و به وسیله‌ی خوانشگر الیزا^{۱۲} اندازه‌گیری شدند. در آزمایش‌های انجام شده به روش الیزا، ضریب تغییرات درون و برون آزمونی به ترتیب کمتر از ۴/۴٪ و ۵/۵٪ بود.

i - Isotop, Budapest, Hungary

ii - Kontron, Paris, France

iii Diaplus, San Francisco, CA, USA and Monobind, Costa Mesa, CA, USA

iv -Sunrise, Tecan Co. Salzburg, Austria

یافته‌ها

۲/۵، ۵، ۹۵ و ۹۷/۵ به ترتیب ۰/۴۱، ۰/۵۳، ۰/۰۷ و ۵/۸ میکروواحد بر میلی‌لیتر بود. شیوع کلی اختلال‌های تیروئید در ۶/۷ سال از ۱/۴٪ به ۱۰/۵٪ رسید که نشان‌دهنده‌ی ۹/۱٪ افزایش در کل اختلال‌های تیروئید است. شیوع کلی اختلال‌های تیروئید در مردان از ۰/۸٪ به ۶/۴٪ ($P < ۰/۰۰۱$) و در زنان از ۱/۷٪ به ۱۳/۲٪ ($P < ۰/۰۰۱$) رسید.

از کل افراد مورد بررسی، (۳/۳۹٪) ۷۸۵ نفر مرد و (۷/۶۰٪) ۱۲۱۴ نفر زن بودند و میانگین سنی این افراد در بررسی اولیه در مردان ۴۴/۵±۱۳/۶ و در زنان ۴۵/۲±۱۳/۵ سال بود. همانطور که در جدول ۱ دیده می‌شود، در کل مردان و زنان، میانگین TSH برابر ۲/۰۷ میکروواحد بر میلی‌لیتر و میانه آن ۱/۷ میکروواحد بر میلی‌لیتر و صدک‌های

جدول ۱- توزیع TSH سرم به تفکیک زن و مرد و گروه‌های سنی

گروه سنی به سال	تعداد	میانگین	میانه	انحراف معیار	کمترین	بیشترین	صدک ۲/۵	صدک ۵	صدک ۹۵	صدک ۹۷/۵
مردان										
۲۰-۳۹	۱۱۶	۱/۹۵	۱/۶۷	۱/۳۸	۰/۱۱	۵/۹۳	۰/۳۸	۰/۵۲	۴/۱	۵/۰۲
۴۰-۵۹	۱۴۴	۱/۷۸	۱/۵۶	۱/۱۳	۰/۳۴	۶/۷	۰/۴۴	۰/۵۱	۴/۲	۵/۵۵
≥ ۶۰	۸۹	۱/۸۴	۱/۴۷	۱/۳۲	۰/۲۹	۷/۶۲	۰/۳۱	۰/۴۴	۴/۳۹	۶/۷
کل مردان	۳۴۹	۱/۸۵	۱/۵۷	۱/۸۴	۱/۱۱	۷/۶۲	۰/۴۱	۰/۵۱	۴/۲۲	۵/۳۲
زنان										
۲۰-۳۹	۹۲	۲/۵۶	۲/۱۱	۱/۷	۰/۱۵	۹/۴	۰/۳۶	۰/۴۷	۵/۹	۶/۹
۴۰-۵۹	۲۴۸	۲/۱۴	۱/۷	۱/۴۱	۰/۱۵	۸/۰۸	۰/۴۷	۰/۵۷	۵/۱	۵/۹
≥ ۶۰	۱۱۹	۲/۱۷	۱/۷۳	۱/۵۱	۰/۱۳	۸/۶۵	۰/۲۲	۰/۴۴	۴/۹	۷/۰۱
کل زنان	۴۵۹	۲/۲۳	۱/۸۵	۱/۵	۰/۱۳	۹/۴	۰/۳۹	۰/۵۷	۵/۳	۶/۱
کل مردان و زنان	۸۰۸	۲/۰۷	۱/۷	۱/۳۹	۰/۱۱	۹/۴	۰/۴۱	۰/۵۳	۵/۰۷	۵/۸

جنس و پرکاری بالینی تیروئید در زنان معنی‌دار است ($P < ۰/۰۰۱$). آنتی‌بادی ضد TPO مثبت طی ۶/۷ سال در زنان به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P = ۰/۰۰۶$).

با توجه به جدول ۲ که در آن اختلال‌های تیروئید به تفکیک کم‌کاری زیر بالینی تیروئید، کم‌کاری بالینی تیروئید، پرکاری زیر بالینی تیروئید و پرکاری بالینی تیروئید آورده شده، افزایش شیوع در اختلال زیر بالینی تیروئید در هر دو

جدول ۲- وضعیت کلی اختلال‌های تیروئید در بررسی اولیه و پیگیری ۶/۷ ساله در مطالعه‌ی تیروئید تهران

نوع اختلال	بررسی اولیه		پس از ۶/۷ سال	
	مرد	زن	مرد	زن
کم‌کاری زیر بالینی تیروئید	۲ (۰/۳)	۸ (۰/۷)	۲۲ (۲/۸)	۹۲ (۷/۷)
کم‌کاری بالینی تیروئید	۳ (۰/۴)	۹ (۰/۸)	۳ (۰/۴)	۶ (۰/۵)
پرکاری زیر بالینی تیروئید	-	۳ (۰/۳)	۲۴ (۳/۱)	۵۲ (۴/۴)
پرکاری بالینی تیروئید	۱ (۰/۱)	۱ (۰/۲)	۲ (۰/۳)	۱۵ (۱/۳)
آنتی‌بادی ضد TPO مثبت	۶۳ (۸)	۱۹۳ (۱۵/۹)	۶۰ (۷/۶)	۲۱۵ (۱۷/۷)

در مجموع هیپوتیروئیدی بالینی و زیر بالینی در ۸۵ نفر (۸٪) از زنان و ۲۳ نفر (۳/۳٪) از مردان به وجود آمد و هیپرتیروئیدی بالینی و زیر بالینی در ۵۱ نفر (۴/۸٪) از زنان و ۱۸ نفر (۲/۶٪) از مردان بروز کرد (جدول ۳).

جدول ۳- میزان بروز کم‌کاری و پرکاری تیروئید در ۶/۷ سال پیگیری مطالعه‌ی تیروئید تهران

پرکاری تیروئید				کم‌کاری تیروئید				
مرد		زن		مرد		زن		
پس از ۶/۷ سال	بررسی اولیه	پس از ۶/۷ سال	بررسی اولیه	پس از ۶/۷ سال	بررسی اولیه	پس از ۶/۷ سال	بررسی اولیه	
-	-	-	۵	-	۵	-	۱۷	مورد شناخته شده در بررسی اولیه
۲۰	-	۵۴	-	۲۶	-	۹۵	-	مورد تشخیص داده شده در پیگیری
۲/۹٪	۰	۵٪	۰/۵٪	۳/۷٪	۰/۷٪	۸/۷٪	۱/۵٪	درصد شیوع در جمعیت مورد بررسی
۳/۸۳	-	۷/۱۲	-	۴/۹	-	۱۱/۸۷	-	میزان بروز در ۱۰۰۰ نفر در سال
۱۸(۲/۶٪)	-	۵۱(۴/۷٪)	-	۲۳(۲/۳٪)	-	۸۵(۸٪)	-	مواد جدید در ۶/۷ سال
۲/۶٪	-	۴/۸٪	-	۳/۳٪	-	۷/۸٪	-	میزان بروز در ۶/۷ سال

مرحله‌ی اول پرکاری زیر بالینی تیروئید داشتند که عملکرد تیروئید آن‌ها بدون مصرف دارو در پیگیری طبیعی شده بود (جدول ۴).

در مرحله‌ی اول، دو نفر از مردان کم‌کاری زیر بالینی داشتند که در پیگیری یک نفر در همان وضعیت ماند و یک نفر به کم‌کاری بالینی تیروئید مبتلا شد.

میزان بروز در ۱۰۰۰ نفر در سال تعیین شد که برای کم‌کاری تیروئید ۱۱/۸۷ در زنان و ۴/۹ در مردان، و برای پرکاری تیروئید ۷/۱۲ در زنان و ۳/۸۳ در مردان بود.

در مرحله‌ی اول، ۸ نفر از زنان کم‌کاری زیر بالینی تیروئید داشتند که در پیگیری ۵ نفر در همان وضعیت، یک نفر طبیعی، یک نفر به کم‌کاری بالینی تیروئید مبتلا شد. یک نفر باقیمانده که در حال مصرف لووتیروکسین بود، در پیگیری دچار پرکاری بالینی تیروئید شد. دو نفر از زنان در

جدول ۴- سیر بالینی اختلال‌های زیر بالینی تیروئید در زنان

عملکرد تیروئید در پیگیری متوسط ۶/۷ سال						
مجموع	پرکاری زیر بالینی	پرکاری بالینی	کم‌کاری زیر بالینی	کم‌کاری بالینی	طبیعی	عملکرد تیروئید
۸	۰	۱	۵	۱	۱	کم‌کاری زیر بالینی
۲	۰	۰	۰	۰	۲	پرکاری زیر بالینی

آنتی‌بادی ضد TPO در گروه سنی ۲۰-۳۹ سال بارزتر بود (جدول ۵).

در کل زنان، شیوع آنتی‌بادی ضد TPO مثبت از ۱۵/۹٪ در ابتدای مطالعه به ۱۷/۷٪ پس از ۶/۷ سال پیگیری رسید که از نظر آماری با اهمیت است ($P < 0/001$). افزایش مثبت شدن

جدول ۵- سیر طبیعی آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید در جمعیت مورد مطالعه در طی ۶/۷ سال پیگیری مطالعه‌ی تیروئید تهران

گروه سنی	آنتی‌بادی ضد تیروئید				
	درصد آنتی‌بادی مثبت	تداوم مثبت بودن	مورد جدید مثبت	منفی شدن	
زنان					
۲۰-۳۹	۴۵۹ (۳۷/۸)*	۷۱ (۱۵/۵)	۹۳ (۲۰/۳)	۵۷ (۱۲/۴)	۳۹ (۷/۸)
۴۰-۵۹	۵۴۷ (۴۵/۱)	۸۹ (۱۶/۳)	۸۸ (۱۶/۱)	۷۳ (۱۳/۳)	۱۵ (۲/۷)
≥ ۶۰	۲۰۸ (۱۷/۱)	۲۳ (۱۵/۹)	۳۴ (۱۶/۳)	۲۹ (۱۳/۹)	۵ (۲/۴)
مجموع	۱۲۱۴	۱۹۳ (۱۵/۹)	۲۱۵ (۱۷/۷)	۱۵۹ (۱۳/۱)	۵۶ (۱۴/۶)
مردان					
۲۰-۳۹	۳۲۵ (۴۱/۴)	۲۳ (۱۷/۱)	۲۲ (۶/۸)	۱۸ (۵/۵)	۴ (۱/۲)
۴۰-۵۹	۳۱۹ (۴۰/۶)	۳۶۹ (۱۱/۳)	۳۶ (۱۱/۳)	۲۱ (۹/۷)	۵ (۱/۶)
≥ ۶۰	۱۴۱ (۱۸)	۴ (۲/۸)	۲ (۱/۴)	۲ (۱/۴)	۰
مجموع	۷۸۵	۶۳ (۸)	۶۰ (۷/۶)	۵۱ (۶/۵)	۹ (۱/۱)

* اعداد داخل پرانتز درصد را نشان می‌دهد.

بحث

مورد مطالعه‌ی ما سونوگرافی انجام نشده بود و اعداد به دست آمده با مطالعه‌ی NHANES III نزدیک‌تر می‌باشد.

از طرف دیگر، در مطالعه‌ی NHANES III دامنه‌ی TSH در افراد سفیدپوست بالاتر از افراد سیاهپوست بود، بنابراین به نظر می‌رسد نژاد و قومیت نیز در تعیین دامنه‌ی TSH مؤثر باشند. همچنین، در مطالعه‌ی NHANES III پیشنهاد شد وجود افرادی که اختلال‌های تیروئید نهفته دارند و آنتی‌بادی ضد TPO در آن‌ها منفی است، می‌تواند در تعیین دامنه‌ی TSH مؤثر باشد. در هر دو مطالعه‌ی ذکر شده مانند مطالعه‌ی ما میانگین TSH در زنان بالاتر بود.

از یافته‌های دیگر مطالعه‌ی حاضر افزایش اختلال زیر بالینی و پرکاری بالینی تیروئید در زنان در پیگیری ۶/۷ ساله بود. فراوانی آنتی‌بادی ضد TPO مثبت نیز در این مدت پیگیری افزایش قابل اهمیت آماری در زنان به خصوص در سنین ۲۰-۳۹ سال داشت که با توجه به آن که این سنین زمان باروری است، اهمیت توجه خاص به بیماری‌های تیروئید در زنان به خصوص در سنین باروری را مشخص می‌سازد.

با توجه به یک مطالعه انجام شده در چین^{۲۰} در پیگیری ۵ ساله این نتیجه حاصل شد که کمبود خفیف ید اثری محافظتی در برابر بیماری‌های خودایمنی دارد ولی مصرف

در این مطالعه که افراد با عملکرد طبیعی و اختلال‌های زیر بالینی تیروئید برای ۶/۷ سال در تهران پیگیری شدند، فراوانی بروز اختلال‌های زیر بالینی تیروئید مشاهده شد و این اختلال و مثبت شدن آنتی‌بادی ضد TPO در زنان بیشتر از مردان بود.

در این مطالعه، دامنه‌ی طبیعی TSH بین ۰/۴-۵/۸ میکروواحد بر میلی‌لیتر تعیین شد. میانگین TSH در زنان نسبت به مردان از افزایش قابل اهمیت آماری برخوردار بود، ولی با سن تغییر نداشت. در تعیین دامنه‌ی طبیعی TSH ویژگی‌های ساختمانی و عملکرد تیروئید از اهمیت خاصی برخوردار است. در برخی از پژوهش‌ها^{۱۸} افراد با سونوگرافی غیرطبیعی تیروئید نیز از مطالعه حذف شده اند بنابراین در این مطالعات دامنه‌ی طبیعی TSH نسبت به مطالعات دیگری که از اولتراسونوگرافی تیروئید استفاده نکرده‌اند، از جمله سومین مطالعه ملی سلامت و تغذیه جامعه آمریکایی (NHANES III)^{۱۹} پایین‌تر گزارش گردیده است. در جمعیت

i - National Health and Nutrition Examination Survey-III

شیوع بالای کم‌کاری تیروئید در ایسلند که مصرف ید بالا است و شیوع بالای پرکاری تیروئید در ژولند که مصرف ید پایین می‌باشد، دیده شده است. همچنین، میزان بروز بیشتر در مطالعه‌هایی که جنبه‌ی بیماریابی داشتند، دیده شده است زیرا اختلال‌های زیر بالینی را هم شامل می‌شود. مطالعه‌های آینده‌نگر بالاترین میزان بروز را نشان داده‌اند از جمله مطالعه‌ی سان‌دیک که فقط در زنان ۷۰-۸۱ ساله انجام شده و سن بالای افراد علت افزایش میزان بروز اختلال‌های تیروئید بود^{۳۳} در مطالعه‌ی لییز نیز که به منظور بیماریابی انجام شد و میزان بروز بالای کم‌کاری تیروئید در آن ناشی از اضافه شدن موارد زیر بالینی می‌باشد. دو مطالعه‌ی آینده‌نگر و اندرپامپ^{۳۴} و فلین^{۳۵} نیز که در جمعیت طبیعی انجام شدند، میزان بروز نسبتاً بالای اختلال‌های تیروئید را نشان دادند که در مطالعه‌ی واندراپامپ^{۳۶} میزان بروز نسبتاً بالای اختلال‌های تیروئید ناشی از تعیین موارد زیر بالینی علاوه بر موارد بالینی کم‌کاری و پرکاری تیروئید بود. بر عکس، در مطالعه‌ای که توسط گالومزه در اسپانیا انجام شد^{۳۴} افراد مورد بررسی از بیماران سرپایی بودند، بنابراین، میزان بروز کم‌کاری تیروئید ۴۵/۵/۱۰۰۰۰۰ در سال بود. با توجه به پژوهش‌های ذکر شده، افزایش بروز اختلال‌های تیروئید در مطالعه‌ی ما ناشی از نوع مطالعه است که اختلال‌های زیر بالینی را افزایش داده است.

هر چند در مطالعه‌ی ما به نظر می‌رسد سیر بالینی بیماری‌های زیر بالینی تیروئید به سمت باقی ماندن در همان حالت و یا تبدیل شدن به حالت طبیعی است، اما به علت تعداد کم موارد، نتایج قابل تعمیم به کل جامعه نیست.

زیاد ید سبب مستعد شدن افراد به بیماری‌های خودایمنی تیروئید می‌شود. بنابراین به نظر می‌رسد که با بر طرف شدن کمبود ید در کشور شیوع بیماری‌های خود ایمنی تیروئید در جامعه ایرانی نیز در حال افزایش باشد.

در مطالعه‌ی NHANES III نیز یافته‌های مشابهی دیده شده است، به این صورت که ارتباط قابل توجهی که بین جنس زن و بالا بودن TSH وجود داشته، بعد از حذف آنتی‌بادی ضد TPO مثبت از بین می‌رود. همچنین، ارتباط آنتی‌بادی ضد TPO مثبت با تمام اختلال‌های تیروئید در NHANES III دیده شده است و ذکر شده که آنتی‌بادی ضد TPO مثبت احتمال ایجاد هیپوتیروئیدی بالینی را ۳۹/۷ برابر، و هیپوتیروئیدی زیر بالینی را ۸/۴ برابر، هیپرتیروئیدی بالینی را ۵/۲ برابر و هیپرتیروئیدی زیر بالینی را ۳ برابر افزایش می‌دهد.

در مطالعه‌ی ما میزان بروز کم‌کاری و پرکاری تیروئید بالا بود که وقتی به تفکیک اختلال‌های تیروئید را بررسی می‌کنیم افزایش میزان بروز مربوط به افزایش در اختلال‌های زیر بالینی تیروئید است. در مطالعه‌ی McGrogan و همکاران^{۳۱} میزان بروز کم‌کاری تیروئید بین ۲/۲/۱۰۰۰۰۰ و ۴۹۸/۴/۱۰۰۰۰۰ در سال و میزان بروز پرکاری تیروئید ۰/۷/۱۰۰۰۰۰ و ۹۹/۱۰۰۰۰۰ در سال متفاوت است. علل این تفاوت را مشکلات در تعریف و شاخص‌های انتخاب نمونه‌های مورد بررسی و روش‌های مختلف اندازه‌گیری عملکرد تیروئید دانسته‌اند. از طرف دیگر بروز اختلال‌های تیروئید به وسیله‌ی عوامل محیطی از قبیل میزان ید دریافتی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. همچنین، میزان بروز بین مناطق مختلف و طی زمان هم تغییر می‌کند.

به طور مثال در مطالعه‌ای که درباره‌ی شیوع اختلال‌های تیروئید در افراد مسن توسط لوبرگ و همکاران^{۳۲} انجام شد.

hypothyroidism in Denmark. Eur J Endocrinol 2006; 154: 21-8.

- Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 765-9.
- Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, 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.
- Diamond T, Vine J, Smart R, Butler P. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. Ann Intern Med 1994; 120: 8-11.
- Carlé A, Laurberg P, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, et al. Epidemiology of subtypes of
- Bülw Pedersen I, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4462-9.
- Laurberg P, Bülw Pedersen I, Pedersen KM, Vestergaard H. Low incidence rate of overt hypothyroidism compared with hyperthyroidism in an area with moderately low iodine intake. Thyroid 1999; 9: 33-8.
- 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

References

- the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
8. Galofré JC, García-Mayor RV, Fluiters E, Fernández-Calvet L, Rego A, Pàramo C, et al. Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. *Thyroidology* 1994; 6: 49-54.
 9. Flynn RW, MacDonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit, and research study: thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3879-84.
 10. Knudsen N, Bülow I, Jørgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 485-91.
 11. 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: 361-7.
 12. Bjoro T, Holmen J, Krüger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 639-47.
 13. Diez JJ, Molina I, Ibars MT. Prevalence of thyroid dysfunction in adults over age 60 years from an urban community. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 480-5.
 14. Brownlie BE, Wells JE. The epidemiology of thyrotoxicosis in New Zealand: incidence and geographical distribution in north Canterbury, 1983-1985. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 249-59.
 15. Berglund J, Ericsson UB, Hallengren B. Increased incidence of thyrotoxicosis in Malmö during the years 1988-1990 as compared to the years 1970-1974. *J Intern Med* 1996; 239: 57-62.
 16. Lundgren E, Borup Christensen S. Decreasing incidence of thyrotoxicosis in an endemic goitre inland area of Sweden. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 133-8.
 17. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R, Madjid M, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase 1). *Soz Praventivmed* 2002; 47 : 408-26.
 18. Hamilton TE, Davis S, Onstad L, Kopecky KJ. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1224-30.
 19. 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.
 20. Li Y, Teng D, Shan Z, Teng X, Guan H, Yu X, et al. Antithyroperoxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1751-7.
 21. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 ;69 : 687-96.
 22. 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.
 23. Sundbeck G, Lundberg PA, Lindstedt G, Jagenburg R, Edén S. Incidence and prevalence of thyroid disease in elderly women: results from the longitudinal population study of elderly people in Gothenburg, Sweden. *Age Ageing* 1991; 20 : 291-8.
 24. Leese GP, Flynn RV, Jung RT, Macdonald TM, Murphy MJ, Morris AD. Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 ;68: 311-6.

Original Article

The Incidence of Subclinical Thyroid Dysfunction and It's Natural Course In The Tehranian Adults

Assadi M, Delshad H, Tohidi M, Azizi F

Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

e-mail:azzizi@endocrine.ac.ir

Received: 30/07/2009 Accepted: 17/10/2009

Abstract

Introduction: The aim of this study was to determine the incidence of thyroid dysfunction and the natural course of subclinical thyroid disorders in the Tehranian community. **Materials and Methods:** All individuals ≥ 20 years, who participated during the first to third phases (6 years, 7 months), of the "Tehran Lipid and Glucose Study" and provided the relevant data were included in this study. Both Tpo-Ab and TSH were measured. In 808 TPO-Ab negative individuals who were not taking any thyroid & anti-thyroid drugs and without a history of thyroid disease, thyroid surgery, goiter and thyroid nodules, mean, median, 2.5, 5, 95, 97.5 percentile TSH were determined. On the basis of 2.5 and 97.5 percentile, normal reference range for TSH was 0.4-5.8 $\mu\text{u/mL}$. In those, whose TSH fell outside the reference range, T3, T4, and T3 uptake were measured and FTI was calculated. **Results:** In the first stage, 1065 women and 693 men had normal thyroid tests. After 6.7 years the incidence of clinical hypothyroidism was 0.28 in 1000 women and 0.21 in 1000 men, subclinical hypothyroidism was 11.59 in 1000 women and 4.69 in 1000 men, clinical hyperthyroidism was 1.4 in 1000 women and 0.21 in 1000 men, subclinical hyperthyroidism was 5.72 in 1000 women and 3.62 in 1000 men. In this period, increasing positivity of TPO-Ab from 15.9 to 17.7% in women was significant. ($P=0.006$) In the first stage 8 women had subclinical hypothyroidism, 5 still did on follow-up, one was normal, and one was diagnosed with clinical hypothyroidism. The remaining one was hyperthyroid on levothyroxin. Two women with subclinical hyperthyroidism in the first stage were normal in follow-up, without any treatment. In the first stage 2 men had subclinical hypothyroidism, and in follow-up, one was same, while the other was diagnosed with clinical hypothyroidism. **Conclusion:** Normal range of TSH was 0.4-5.8 $\mu\text{u/mL}$ in the Tehranian community. There was significant increase of the frequency of subclinical thyroid disorders in both genders and frequency of clinical hyperthyroidism and TPO-Ab positive in women. Compared to clinical thyroid disorders, the incidence of subclinical thyroid disorders, was more significant.

Keywords: Subclinical thyroid disorders, Hyperthyroidism, Hypothyroidism autoimmune thyroid disorders, Incidence, Natural course