

ارتباط عملکرد تیروئید با شاخص توده بدنی در جمعیت مطالعه تیروئیدی تهران

دکتر حسین حاتمی^۱، مهدی مهدوی^۲، دکتر عطیه آموزگار^۳، دکتر لادن مهران^۴، دکتر مریم توحیدی^۵، دکتر فریدون عزیزی^۶

(^۱) دانشکده‌ی بهداشت و ایمنی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، (^۲) دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، (^۳) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، (^۴) مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ^۵نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، دکتر فریدون عزیزی؛ e-mail: Azizi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: شیوع اضافه‌وزن و چاقی به عنوان یک معضل سلامت دنیای امروز در حال گسترش روزافزون می‌باشد. با توجه به گسترش فزاینده شیوع چاقی، بررسی اختلالات عملکرد تیروئید ناشی از افزایش غیرطبیعی شاخص توده‌ی بدنی (BMI) از اهمیت به سزایی برخوردار است. هدف این پژوهش، بررسی ارتباط بین هورمون‌های تیروئیدی و افزایش BMI در جمعیت بزرگسال ایرانی شرکت‌کننده در مطالعه تیروئیدی تهران می‌باشد. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه‌ی مقطعی بر روی ۳۰۷۹ شرکت‌کننده زن و ۲۲۷۴ مرد انجام گرفته است. شرکت‌کنندگان بر اساس BMI به دو گروه با BMI غیرطبیعی بیش از ۲۵ و طبیعی با BMI کمتر از ۲۵ تقسیم شدند. سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی در شرکت‌کنندگان اندازه‌گیری و مقایسه شد. ضریب همبستگی اسپیرمن و رگرسیون خطی به منظور ارزیابی همبستگی و ارتباط بین BMI و هورمون‌های تیروئیدی مورد استفاده قرار گرفت. نسبت شانس‌ها و بازه اطمینان ۹۵٪ برای بررسی همراهی افزایش وزن با اختلالات عملکرد تیروئید مورد استفاده قرار گرفت. یافته‌ها: در این مطالعه BMI دارای همبستگی مثبت با هورمون محرک تیروئید (TSH) ($r = 0.04$, $P < 0.001$) - $r = -0.18$, $P < 0.001$) و همبستگی منفی با هورمون تیروکسین آزاد (FT4) ($r = -0.18$, $P < 0.001$) داشت. همچنین BMI بالاتر از ۲۵ با شانس افزایش یافته ابتلا به هایپوتیروئیدی بالینی ($OR = 1.7$, $CI = 1.04 - 2.79$, $P < 0.001$) همراه بود. ارتباط آماری معنی‌داری بین سایر اختلالات عملکردی تیروئید و BMI غیرطبیعی در نتایج مشاهده نشد. همچنین، ارتباطی بین افزایش غیرطبیعی BMI و آنتی‌بادی ضد پراکسیداز تیروئید مثبت در نتایج تعدیل شده یافت نشد. نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان‌گر همراهی افزایش غیرطبیعی BMI با تغییر عملکرد تیروئید بود. با توجه به همین امر، کنترل وزن و کاهش آن در افراد دارای اضافه‌وزن و چاقی می‌تواند به عنوان راهکاری جهت بهبود عملکرد تیروئید در این افراد مورد بررسی مطالعه بیشتر قرار گیرد.

واژگان کلیدی: شاخص توده بدنی، عملکرد تیروئید، تیروکسین، هورمون محرک تیروئید

دریافت مقاله: ۹۹/۳/۷ - دریافت اصلاحیه: ۹۹/۸/۱۱ - پذیرش مقاله: ۹۹/۸/۱۸

مقدمه

به طور متوسط سبب کاهش ۵ تا ۲۰ ساله طول عمر می‌شود. چاقی توسط سازمان جهانی بهداشت به عنوان نوعی اختلال آندوکراین شناخته می‌گردد.^۱ شیوع چاقی در طول ۵۰ سال گذشته به طور قابل توجهی در سراسر جهان افزایش یافته، به طوری که این اختلال به یک معضل بزرگ بهداشت عمومی در بسیاری از کشورها تبدیل شده است.^۲ در ایران، شیوع

چاقی در دنیای امروزی به عنوان یکی از مهم‌ترین مشکلات حوزه سلامت شناخته می‌شود، که هر ساله سبب مرگ افراد بسیاری می‌گردد. افزایش غیرطبیعی وزن به عنوان یکی از عوامل خطر ساز مهم برای بیماری‌های غیرواگیر؛ مانند دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی شناخته و

چاقی در جمعیت بالای ۱۸ سال بیش از ۲۰ درصد تخمین زده شده است.^۲

اختلالات تیروئیدی از شایع‌ترین اختلالات متابولیک در جهان می‌باشند به طوری که از نظر شیوع، در رتبه دوم پس از دیابت قرار دارند. عوامل مختلف از قبیل موقعیت جغرافیایی و ویژگی‌های فیزیولوژیک سبب تفاوت در میزان شیوع اختلالات تیروئیدی در مناطق مختلف جهان شده است. بر اساس تحقیقات انجام گرفته، شیوع هایپرتیروئیدی بالینی^۱ و تحت بالینی^۲ در جمعیت ایرانی؛ به ترتیب حدود ۰/۷ و ۱/۵ درصد^۳ و شیوع هایپوتیروئیدی بالینی و تحت بالینی؛ به ترتیب حدود ۲ و ۵/۵ درصد می‌باشد.^۴

چاقی با تغییرات پاتولوژیک و فیزیولوژیک بسیاری از اعضای مختلف بدن، از جمله تیروئید، همراه است. هرچند مطالعات مختلفی ارتباط افزایش غیرطبیعی شاخص توده بدنی (BMI)^۵ را با اختلالات عملکردی تیروئید بررسی کرده‌اند، نتایج این تحقیقات همچنان متناقض است. با وجود اینکه اکثر مطالعات نشان داده‌اند که بین افزایش BMI و سطح هورمون محرک تیروئید (TSH)^۶ و شیوع هایپوتیروئیدی ارتباط مثبتی وجود دارد،^{۷،۸} نتایج تحقیقات درباره ارتباط بین افزایش BMI و سطوح هورمون‌های آزاد تیروئیدی در خون همچنان بحث برانگیز می‌باشد. در حالی که برخی از مطالعات ارتباطی منفی بین افزایش BMI و سطح تیروکسین آزاد (FT4)^۹ سرم گزارش کرده‌اند، مطالعات دیگر ارتباطی مثبت و یا عدم ارتباط این دو عامل را گزارش نموده‌اند.^{۶،۸،۹}

با توجه به شیوع روزافزون چاقی و فشار آن بر سیستم‌های بهداشتی و درمانی، تعیین شیوع اختلالات تیروئیدی مرتبط با افزایش BMI از اهمیت روزافزونی برخوردار است. حرکت چارچوب‌های درمانی و پیشگیرانه نوین به سمت مداخلات فرد محور^{۱۰} اهمیت بررسی ارتباط بین افزایش وزن و تغییر عملکرد تیروئید را جهت طراحی برنامه‌ها و مداخلات بهداشتی-درمانی فرد محور مرتبط با تیروئید، دوچندان می‌کند. علاوه بر این، ارتباط عملکرد

تیروئید با BMI در جمعیت بزرگسال، با وجود انجام مطالعات قبلی، همچنان مورد مناقشه است. همچنین، مطالعات اندکی ارتباط تغییرات عملکرد تیروئید با BMI را در جمعیت بزرگسال ایرانی بررسی کرده‌اند. با توجه به اثرات فاکتورهای مختلف؛ از قبیل عوامل نژادی، ژنتیکی و جغرافیایی بر ارتباط بین BMI و عملکرد تیروئید، پژوهش‌های بیشتری بر جمعیت ایرانی برای مطالعه این ارتباط مورد نیاز است. هدف این مطالعه مقطعی جمعیت محور بررسی ارتباط بین هورمون‌های تیروئیدی و BMI در جمعیت بزرگسال ایرانی شرکت‌کننده در مطالعه تیروئیدی تهران می‌باشد.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

این مطالعه در قالب یک مطالعه‌ی مقطعی، در چارچوب مطالعه تیروئید تهران (TTS)^{vii} به انجام رسیده است.^{۱۰} در این پژوهش، تمامی افرادی که اطلاعات آن‌ها در فاز اولیه^{viii} مطالعه TTS جمع‌آوری شده بود (۵۷۸۳ نفر)، به عنوان شرکت‌کننده وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه سابقه سرطان تیروئید (۲۲ نفر)، سابقه جراحی تیروئید (۶۲ نفر)، بارداری حال حاضر (۵۰ نفر)، استفاده از کورتیکواستروئیدها (۹۳ نفر)، و داشتن داده‌های ناکامل آزمایشگاهی و یا بالینی (۲۰۳ نفر) بوده است. در نهایت پس از خارج کردن داده‌های ۴۳۰ شرکت‌کننده، داده‌های ۵۳۵۳ شرکت‌کننده در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند.

جمع‌آوری داده‌های بالینی و آزمایشگاهی

تمامی شرکت‌کنندگان برای بررسی بالینی به مراکز بهداشتی تحت نظر دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ارجاع شده بودند. شرح حال بیماری‌های فعلی و گذشته، مصرف دارو و عاداتی مانند سیگار کشیدن از بیماران اخذ گردیده. همچنین، قد و وزن افراد بدون کفش و با کمک ترازوی دیجیتال و متر نواری اندازه‌گیری و BMI با تقسیم وزن به کیلوگرم بر مربع قد به متر محاسبه شده است. برای اندازه‌گیری متغیرهای آزمایشگاهی، از شرکت‌کنندگان خواسته شده بود به صورت ناشتا جهت اخذ نمونه خون به مراکز معین شده مراجعه کنند. برای تعیین مقادیر TSH و

i -Clinical

ii -Sub-clinical

iii -Body Mass Index

iv -Thyroid stimulating hormone

v -Free thyroxine

vi -Personalized

vii -Tehran Thyroid Study

viii -Baseline

کمتر از ۱۰۰ نخ سیگار در طول عمر خود مصرف کرده بودند به عنوان غیرسیگاری دسته‌بندی شده‌اند.

آنالیز داده‌ها

در این مطالعه متغیرهای کمی دارای توزیع نرمال به صورت انحراف معیار $\pm$ میانگین، متغیرهای کمی پیوسته با توزیع غیرنرمال به صورت میانۀ همراه با دامنه بین چارکی (IQR)^{vii} و متغیرهای کیفی گروهی^{viii} به صورت (%) فراوانی نمایش داده شده‌اند. آزمون من-ویتنی جهت مقایسه متغیرهای پیوسته و آزمون کای دو جهت مقایسه متغیرهای گروهی مورد استفاده قرار گرفت. ضریب همبستگی اسپیرمن^{ix} و مدل‌سازی رگرسیون خطی به منظور ارزیابی همبستگی و ارتباط بین تغییرات BMI و هورمون‌های تیروئید به کار برده شد. نتایج تحلیل رگرسیون خطی به صورت درصد تغییرات گزارش شده است. به منظور آسان‌سازی آنالیز نتایج مدل‌سازی رگرسیون خطی، متغیرهای وابسته دارای توزیع همراه با چولگی^x مورد تبدیل لگاریتمی در مبنای طبیعی قرار گرفتند. به همین علت، درصد تغییرات نشان داده شده در جدول ۲ به صورت (۱ - ضریب^e) $\times 100$ بیان شده‌اند.

رگرسیون لجستیک به منظور مدل کردن داده‌ها و محاسبه نسبت شانس (OR)^{xi} و محدوده اطمینان ۹۵٪ (CI)^{xii} مورد استفاده قرار گرفت. گروه افراد دارای BMI نرمال به عنوان گروه کنترل برای محاسبه OR در نظر گرفته شدند. در این پژوهش، متغیرهای سن، جنس، وضعیت سیگار کشیدن، و آنتی‌بادی ضد پراکسیداز تیروئید مثبت^{xiii} به عنوان متغیرهای مخدوش‌گر^{xiv} در محاسبات نتایج تعدیل شده^{xv} وارد گردیدند. محاسبات آماری این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ به انجام رسیده است. مقادیر دارای P-value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان مقادیر معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

ملاحظات اخلاقی

- vii - Interquartile range
- viii - Categorical
- ix - Spearman's coefficient
- x - Skewness
- xi - Odds ratio
- xii - Confidence interval
- xiii - TPOAb positivity
- xiv - Confounding variable
- xv - Adjusted

FT4، از روشⁱ (ECLIA) استفاده گردیده است. ضریب تغییرات درونی و بیرونی اندازه‌گیری برای FT4 به ترتیب ۱/۳٪ و ۳/۷٪، و برای TSH به ترتیب ۱/۵٪ و ۴/۵٪ بوده است. سطوح آنتی‌بادی ضد تیروئیدپراکسیداز (TPOAb)ⁱⁱ با روش (IEMA)ⁱⁱⁱ اندازه‌گیری شده است. ضریب تغییرات درونی و بیرونی اندازه‌گیری برای TPOAb به ترتیب ۲/۹٪ و ۴/۷٪ بوده‌اند. تمامی مراحل آنالیز آزمایشگاهی در آزمایشگاه تحقیقاتی پژوهشکده غدد دانشگاه شهید بهشتی به انجام رسیده است.

متغیرها

در این پژوهش، افراد بر اساس BMI به دو گروه دارای BMI افزایش یافته غیرطبیعی با BMI بیش از ۲۵ (شامل افراد overweight با BMI بین ۲۵ و ۳۰، و افراد obese با BMI بالای ۳۰) و طبیعی با BMI زیر ۲۵ تقسیم‌بندی شدند. عملکرد نرمال تیروئید (Euthyroidism) به صورت داشتن سطح نرمال TSH (بین ۰/۰۶ - ۰/۳۲ میلی واحد بین‌المللی بر لیتر^{iv}) و FT4 (بین ۱/۵۵ - ۰/۹۱ نانوگرم بر دسی‌لیتر^v) تعریف شده است. عملکرد غیرطبیعی تیروئید به چهار گروه (۱) هایپوتیروئیدی تحت بالینی ($TSH > 0.06$) و ($0.91 \leq FT4 \leq 1.55$)، (۲) هایپوتیروئیدی بالینی ($TSH > 0.06$) و ($FT4 < 0.91$)، (۳) هایپرتیروئیدی تحت بالینی ($TSH < 0.06$) و ($0.91 \leq FT4 \leq 1.55$)، و (۴) هایپرتیروئیدی بالینی ($TSH < 0.06$) و ($FT4 > 1.55$) دسته‌بندی شدند. جهت دسته‌بندی متغیر TPOAb، بر اساس مطالعه TTS، مقادیر ۳۲/۸ میلی واحد بین‌المللی بر لیتر در مردان و ۳۵/۰ در زنان به عنوان مقادیر نقطه برش^{vi} در نظر گرفته شدند.^{۱۰} شرکت‌کنندگان با مقادیر TPOAb بالاتر از مقادیر نقطه برش به عنوان موارد مثبت برای TPOAb و افراد با مقادیر TPOAb کمتر از مقادیر نقطه برش به عنوان موارد منفی برای TPOAb دسته‌بندی شدند. شرکت‌کنندگانی که ۱۰۰ نخ و یا بیشتر سیگار در طول زندگی مصرف کرده بودند و در هنگام جمع‌آوری اطلاعات نیز به طور مرتب و یا نامرتب سیگار می‌کشیدند، به عنوان سیگاری، و افرادی که در طول زندگی سیگار نکشیده و یا

- i - Electrochemiluminescence immunoassay
- ii - Thyroid peroxidase antibody
- iii - Immunoenzymometric assay
- iv - mIU/L
- v - ng/dL
- vi - Cutoff

یافته‌ها

ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه

داده‌های ۵۳۵۳ شرکت‌کننده (۴۲/۵٪ مرد، ۵۷/۵٪ زن) در این پژوهش مورد تحلیل قرار گرفت. میانگین سنی کل جمعیت 40 ± 14 و میانگین BMI 26.5 ± 4.6 بوده است. در میان شرکت‌کنندگان، ۶۱/۶٪ دارای BMI بیشتر از ۲۵ بودند و درگروه BMI غیرطبیعی قرار گرفتند و ۳۸/۴٪ شرکت‌کنندگان نیز دارای BMI کمتر از ۲۵ بودند و در گروه با BMI طبیعی دسته‌بندی شدند. همچنین، ۱۴/۸٪ شرکت‌کنندگان در گروه سیگاری و ۸۵/۲٪ در گروه غیر سیگاری قرار گرفتند. سایر ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه در جدول شماره ۱ قابل مشاهده است.

پروتکل مطالعه‌ی TTS به تایید کمیته‌ی اخلاق پژوهش‌کده غدد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی رسیده است. به شرکت‌کنندگان اطلاعات کافی درباره مراحل و اهداف مطالعه، حفظ اطلاعات خصوصی و اسرار آن‌ها، و داشتن حق انصراف در هر مرحله از پژوهش داده شد. پس از آن، شرکت‌کنندگان در صورت تمایل پس از پر کردن فرم رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. اجرای این مطالعه مقطعی گذشته‌نگر^۱ نیز به تصویب کمیته سازمانی اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد IR.SBMU.PHNS.RE.۱۳۹۸،۰۷۴ رسیده است.

جدول ۱- ویژگی‌های کلینیکی و دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه

متغیر	BMI طبیعی	BMI غیرطبیعی	کل جمعیت	p-value [†]
(n, %)	۲۰۵۷ (۳۸/۴٪)	۳۲۹۶ (۶۱/۶٪)	۵۳۵۳	
سن	۳۷±۱۴	۴۳±۱۳	۴۰±۱۴	<۰/۰۰۱
TSH	۱/۵۶ (۱/۶۸)	۱/۶۳ (۱/۶۹)	۱/۶۱ (۱/۶۸)	۰/۰۵۸
FT4	۱/۲۴ (۰/۲۴)	۱/۱۹ (۰/۲۴)	۱/۲۱ (۰/۲۴)	<۰/۰۰۱
TPOAb	۵/۴۳ (۷/۹۴)	۵/۸۹ (۹/۴۳)	۵/۷۱ (۸/۷۶)	۰/۰۰۳
سیگاری	۳۵۸ (۱۷/۴٪)	۴۳۴ (۱۳/۲٪)	۷۹۲ (۱۴/۸٪)	<۰/۰۰۱
بله	۱۶۹۹ (۸۲/۶٪)	۲۸۶۲ (۸۶/۸٪)	۴۵۶۱ (۸۵/۲٪)	
خیر				
TPOAb positivity	۲۳۹ (۱۱/۶٪)	۴۹۷ (۱۵/۱٪)	۷۳۶ (۱۳/۷٪)	<۰/۰۰۱
بله	۱۸۱۸ (۸۸/۴٪)	۲۷۹۹ (۸۹/۴٪)	۴۶۱۷ (۸۶/۳٪)	
خیر				
عملکرد تیروئید	۱۷۸۷ (۸۶/۹٪)	۲۸۰۰ (۸۵/۰٪)	۴۵۸۷ (۸۵/۷٪)	
نرمال				
هایپوتیروئیدی تحت بالینی	۱۴۶ (۷/۱٪)	۲۳۱ (۷/۰٪)	۳۷۷ (۷/۰٪)	<۰/۰۰۱
هایپوتیروئیدی بالینی	۲۳ (۱/۱٪)	۹۴ (۲/۹٪)	۱۱۷ (۲/۲٪)	
هایپرتیروئیدی تحت بالینی	۵۷ (۲/۸٪)	۱۱۶ (۳/۵٪)	۱۷۳ (۲/۷٪)	
هایپرتیروئیدی بالینی	۴۴ (۲/۱٪)	۵۵ (۱/۷٪)	۹۹ (۱/۵٪)	

در این جدول متغیرهای با توزیع نرمال به صورت انحراف معیار±میانگین، متغیرهای با توزیع غیرنرمال به صورت (دامنه بین چارکی) میانه، و متغیرهای گروهی به صورت (%) فراوانی نشان داده شده‌اند. آزمون تی مستقل برای متغیرهای کمی با توزیع نرمال، آزمون من‌ویتنی برای متغیرهای کمی با توزیع غیرنرمال و آزمون کای دو جهت مقایسه متغیرهای کیفی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. [†]مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان مقادیر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده‌اند. BMI طبیعی: BMI<۲۵، BMI غیرطبیعی: BMI>۲۵

جدول ۲- همبستگی BMI با هورمون‌های تیروئیدی

ضریب همبستگی اسپیرمن (r)	% تغییر تعدیل نشده [†]	% تغییر تعدیل شده [‡]
FT4	-۰/۱۶ (-۰/۲۱، -۰/۱۸)*	-۰/۶۹* (-۰/۸۱، -۰/۵۸)
TSH	۰/۰۷ (-۰/۰۱، ۰/۰۴)*	۰/۸۲* (۰/۱۱، ۱/۵۵)

[†] مدل رگرسیون خطی تک متغیره (univariate linear regression mode)، [‡] مدل رگرسیون خطی چند متغیره (multiple linear regression model)، برای محاسبه درصد تغییر تعدیل شده به دست آمده از مدل رگرسیون چند متغیره متغیرهای سن، جنس، وضعیت سیگار کشیدن، و TPOAb positivity به عنوان متغیرهای مخدوشگر در نظر گرفته شدند. *معنی‌دار از نظر آماری؛ مقادیر P-value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شدند. تبدیل لگاریتمی در مبنای طبیعی در مدل رگرسیون خطی برای متغیرهای با توزیع غیرنرمال (TSH و FT4) مورد استفاده قرار گرفت. به همین جهت، درصد تغییرات در این جدول به صورت (۱ - ضریب) × ۱۰۰ گزارش شده است. این مقادیر نشانگر درصد تغییرات مقادیر FT4 و TSH به ازای هر واحد تغییر در BMI می‌باشند.

عملکرد تیروئید و BMI

BMI همبستگی مثبت با سطح خونی TSH ($r=0/04$ ، $CI=0/01-0/07$ ، $P<0/05$) و همبستگی منفی با سطح خونی FT4 ($r=-0/18$ ، $CI=-0/21-0/16$ ، $P<0/05$) در این پژوهش داشته است. نتایج تعدیل شده حاصله از مدل رگرسیون خطی چند متغیره نشانگر آن بود که به ازای هر واحد افزایش BMI مقادیر FT4 کاهش ۰/۳۹- درصدی (۰/۲۷-۰/۵۱-، $CI=-0/51-0/27$ ، $P<0/05$) و مقادیر TSH افزایش ۰/۸۲- درصدی (۰/۱۱-۱/۵۵-، $CI=0/11-1/55$ ، $P<0/05$) را نشان می‌دهند (جدول ۲). شیوع هایپوتیروئیدی بالینی در افراد دارای وزن افزایش یافته بیش از دو برابر افراد با وزن طبیعی (۲/۹٪ در مقابل ۱/۱٪، $P<0/05$) در این مطالعه بوده است. شیوع هایپرتیروئیدی تحت بالینی نیز در افراد با وزن افزایش یافته اندکی بیش از افراد با وزن طبیعی (۳/۵٪ در مقابل ۲/۸٪، $P<0/05$) بوده است. میانه سطح FT4 در افراد با وزن غیرطبیعی کمتر بود (۱/۱۹ در مقابل ۱/۲۴، $P<0/01$) با

وجود بالاتر بودن میانه TSH در شرکت‌کنندگان دارای BMI غیرطبیعی نسبت به شرکت‌کنندگان دارای BMI طبیعی، این یافته از نظر آماری معنادار نبود (جدول ۱). نتایج تعدیل نشده رگرسیون نشان داد که افزایش BMI همراه با افزایش شانس (odds) ابتلا به هایپوتیروئیدی بالینی می‌باشد (OR=۲/۶، $CI=1/65-4/13$ ، $P<0/05$). این افزایش پس از تعدیل و در نظر گرفتن متغیرهای مخدوشگر (سن، جنس، وضعیت سیگار کشیدن، و آنتی‌بادی ضد پراکسیداز تیروئید مثبت) همچنان قابل مشاهده بود (OR=۱/۷، $OR=2/79$ - $CI=1/04$ ، $P<0/05$). ارتباط آماری معنادار بین سایر اختلالات عملکردی تیروئید و BMI غیرطبیعی در نتایج مشاهده نشد. افزایش BMI ارتباطی مثبت با شیوع TPOAb positivity در شرکت‌کنندگان با BMI غیرطبیعی در نتایج تعدیل نشده (OR=۱/۳۵، $OR=1/15-1/59$ ، $P<0/05$) داشت اما این ارتباط در نتایج تعدیل شده (OR=۱/۱۸، $OR=0/99-1/41$ ، $P<0/05$) مشاهده نشد (جدول ۳).

جدول ۳- مقایسه Odds Ratio اختلالات عملکردی تیروئید در افراد دارای BMI بالاتر از ۲۵

متغیر	BMI>۲۵
هایپرتیروئیدی تحت بالینی	۱/۳۰ (۰/۹۴، ۱/۷۹)
هایپرتیروئیدی بالینی	۰/۸۰ (۰/۵۲، ۱/۱۹)
هایپوتیروئیدی تحت بالینی	۱/۰۱ (۰/۸۱، ۱/۲۵)
هایپوتیروئیدی بالینی	۲/۶۱* (۱/۶۵، ۴/۱۳)
TPOAb positivity	۱/۳۵* (۱/۱۵، ۱/۵۹)
هایپرتیروئیدی تحت بالینی	۱/۱۱ (۰/۸۰، ۱/۵۵)
هایپرتیروئیدی بالینی	۰/۷۳ (۰/۴۸، ۱/۱۲)
هایپوتیروئیدی تحت بالینی	۰/۹۲ (۰/۷۳، ۱/۱۷)
هایپوتیروئیدی بالینی	۱/۷۱* (۱/۰۴، ۲/۷۹)
TPOAb positivity	۱/۱۸ (۰/۹۹، ۱/۴۱)

[†] برای محاسبه OR تعدیل شده متغیرهای سن، جنس، وضعیت سیگار کشیدن، و TPOAb positivity به عنوان متغیرهای مخدوشگر در نظر گرفته شدند. شرکت‌کنندگان با وزن نرمال به عنوان گروه معیار برای محاسبه‌ی OR مورد استفاده قرار گرفتند. *از نظر آماری معنی‌دار ($P<0/05$)

بحث

یافته‌های به دست آمده از این مطالعه نشان داد که سطح TSH در جمعیت مورد مطالعه با BMI همبستگی مثبت، و سطح FT4 در این افراد با BMI همبستگی منفی داشت. همچنین، BMI غیرطبیعی همراه با افزایش شانس ابتلا به هایپوتیروئیدی بالینی بود. هرچند شیوع آنتی‌بادی ضد پراکسیداز تیروئید مثبت در افراد با BMI بالاتر از نرمال بیشتر از افراد با BMI نرمال بود، نتایج آنالیز تعدیل شده نشانگر عدم ارتباط شانس آنتی‌بادی ضد پراکسیداز تیروئید مثبت و BMI در جمعیت مورد مطالعه بود.

نتایج تحقیقات در زمینه ارتباط بین افزایش BMI و تغییرات عملکردی تیروئید همچنان متناقض هستند. یک مطالعه‌ی مقطعی بر ۲۷۰۹۷ فرد نروژی با سن بالای ۴۰ سال نشان داد که افزایش BMI به مقادیر بیش از محدوده نرمال، با افزایش شانس ابتلا به هایپوتیروئیدی تحت بالینی و بالینی همراه می‌باشد. همچنین، در این تحقیق ارتباط مثبتی بین BMI و سطوح TSH در شرکت‌کنندگان سیگاری و غیرسیگاری مشاهده شد.^{۱۱} مطالعه‌ی هم‌گروهی^۱ که توسط گوپیناس^{۱۱} و همکاران بر روی ۱۷۶۸ شرکت‌کننده استرالیایی با سن بالای ۵۵ سال انجام گرفت، ارتباط مثبتی بین چاقی و هایپوتیروئیدی بالینی گزارش کرده است. با این وجود، در این مطالعه، ارتباطی بین BMI افزایش یافته و شیوع هایپوتیروئیدی تحت بالینی یافت نشده است.^{۱۲}

در مطالعه‌ی حاضر دیده شد که در افراد چاق، در مقایسه با افرادی با وزن نرمال، سطح TSH بالاتر و سطح FT4 پایین‌تر بود. در یک مطالعه‌ی هم‌گروهی که توسط ناسن^{۱۳} و همکاران در دانمارک و بر روی ۴۰۸۲ شرکت‌کننده بزرگسال انجام گرفت دیده شد که؛ سطح TSH در افراد چاق بالاتر و سطح FT4 در آن‌ها پایین‌تر از افراد با وزن نرمال می‌باشد. همچنین، در این مطالعه، TSH دارای همبستگی مثبت با BMI بوده است.^{۱۲} مطالعه هم‌گروهی که توسط سوریگر^{۱۴} و همکارانش بر روی ۷۸۴ شرکت‌کننده اسپانیایی به انجام رسید نتایج متفاوتی را گزارش کرده است؛ این مطالعه ارتباط مثبتی را بین افزایش BMI و سطح FT4 بعد از یک دوره پیگیری ۶ ساله گزارش کرده است.^{۱۴}

مطالعه مقطعی به انجام رسیده توسط والدس^۵ و همکارانش بر روی ۳۹۲۸ شرکت‌کننده اسپانیایی ارتباط مثبتی بین TSH و BMI افزایش یافته در چاقی را گزارش کرده است.^{۱۵} مطالعه مقطعی دیگری که توسط مانجی^{۱۶} و همکارانش بر روی ۴۰۱ شرکت‌کننده با عملکرد تیروئید نرمال انجام گرفت، تفاوتی بین سطح FT4 و TSH در بین شرکت‌کنندگان با BMI غیرطبیعی و طبیعی یافت نکرد.^{۱۶} عابدی و همکارانش مطالعه هم‌گروهی را بر روی ۱۱۰۰ شرکت‌کننده ایرانی با وزن نرمال و عملکرد تیروئید طبیعی با هدف مطالعه ارتباط بین تغییر تست‌های عملکرد تیروئید در بازه طبیعی آن‌ها و BMI به انجام رساندند. نتایج این مطالعه نشان داد که در جمعیت مورد مطالعه، تغییرات سرمی FT4 ارتباط معکوسی با BMI داشته است؛ ارتباطی بین TSH و BMI در این مطالعه یافت نشد.^{۱۷}

مکانیسم‌های مختلفی برای توضیح ارتباط بین افزایش BMI و اختلال عملکرد تیروئید پیشنهاد شده‌اند. تعدادی از مطالعات همبستگی مثبتی را بین سطوح لپتین^{۱۸} در افراد چاق و TSH خون یافت و افزایش لپتین را به عنوان یکی از عوامل مختل‌کننده عملکرد تیروئید در این افراد مطرح کرده‌اند.^{۱۸،۱۹} لپتین بیان و سنتز هورمون آزاد کننده تیروتروپین (TRH)^{۱۸} را افزایش می‌دهد که این عامل می‌تواند سبب افزایش سطح TSH پلاسما شود.^{۲۰} در بعضی مطالعات دیده شده که لپتین تبدیل محیطی هورمون T4 به T3^{۱۹} را افزایش می‌دهد و می‌تواند یکی از علل احتمالی سطح کاهش یافته FT4 در افراد چاق باشد. همچنین، این افزایش تبدیل می‌تواند سبب فعال شدن جبرانی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید جهت برقراری تعادل خونی هورمون‌های تیروئیدی گردد.^{۲۱،۲۲} آدیپوسیت‌ها در افراد دارای اضافه وزن، گیرنده TSH را به میزان کمتری بیان می‌کنند. این امر سبب ایجاد نوعی مقاومت محیطی به TSH می‌شود که متعاقباً می‌تواند سبب افزایش جبرانی سطح TSH خون گردد.^{۲۳} هرچند نمی‌توان با قطعیت در رابطه با مقدم و یا موخر بودن تغییرات عملکرد تیروئید بر چاقی اظهار نظر نمود، اما تعدادی از مطالعات افزایش BMI را به عنوان عامل تغییر عملکرد تیروئید معرفی نموده‌اند. این نتیجه‌گیری به علت مشاهده بهبود عملکرد

v - Valdés

vi - Manji

vii - Leptin

viii - Thyrotropin-releasing hormone

ix - Triiodothyronine

i - Blue Mountain Eye

ii - Gopinath

iii - Knudsen

iv - Soriguer

در نظر گرفته نشده‌اند، ممکن است نتایج مطالعه را تحت تاثیر قرار داده باشند. در این مطالعه نوسان‌های فیزیولوژیک در کارکرد تیروئید در نظر گرفته نشده است، بنابراین، ممکن است برخی از شرکت‌کنندگان با توجه به ماهیت مقطعی مطالعه به طور نادرست گروه‌بندی شده باشند.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه بر روی جمعیت ایرانی نشان داد که، افزایش BMI همراه با افزایش سطح TSH و کاهش سطح FT4 می‌باشد. همچنین، شیوع هایپوتیروئیدی بالینی و TPOAb positivity در بالغین ایرانی با BMI بالاتر از سطح طبیعی بیشتر از بالغین با BMI طبیعی می‌باشد. با وجود تئوری‌های مختلفی که با هدف توضیح سازوکار ارتباط بین افزایش BMI و تغییرات عملکرد تیروئید ارائه شده‌اند، مکانیسم دقیق این ارتباط همچنان نامشخص می‌باشد. بنابراین، تحقیقات آینده می‌توانند بر آشکار کردن این سازوکار تمرکز کنند. با وجود اینکه افزایش BMI همراه با افزایش سطح TSH در افراد می‌باشد، بعضی مطالعات این فرضیه را پیشنهاد کرده‌اند که این افزایش، در نبود علائم هایپوتیروئیدی و خودایمنی، می‌تواند نرمال در نظر گرفته شود.^{۲۱} تحقیقات بیشتری در این زمینه برای اثبات درستی و یا نادرستی این فرضیه را مورد نیاز هستند.

سپاسگزاری: نویسندگان از همکاری کلیه شرکت‌کنندگان و همکارانی که در به انجام رسیدن این مطالعه سهیم بودند، تشکر و قدردانی می‌کنند. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافعی در این مطالعه وجود نداشته است.

مختل شده تیروئید در افراد چاق پس از کاهش وزن آن‌ها می‌باشد.^{۲۳،۲۴} بر همین اساس، کاهش وزن به عنوان یک راهکار اساسی برای بهبود عملکرد تیروئید در افراد چاق توصیه شده است.^{۲۵}

مطالعات مختلف نتایج متناقضی را درباره ارتباط بین BMI افزایش یافته و TPOAb گزارش کرده‌اند. هرچند تعدادی از مطالعات ارتباط مثبتی بین چاقی و TPOAb یافت کرده‌اند،^{۲۶،۲۷} تعدادی دیگر از مطالعات هیچ ارتباطی بین افزایش BMI و TPOAb یافت نکرده‌اند.^{۱۳،۱۶} به همین علت، مطالعات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است. آدیپوسیت‌ها در افراد چاق انواع مختلفی از آدیپوکینⁱ و سایتوکاین‌هایⁱⁱ التهابی را تولید و آزاد می‌کنند. این عوامل می‌توانند با ایجاد یک التهاب خفیف مزمن سبب تغییر عملکرد تیروئید در افراد چاق گردند.^{۲۸} در تعدادی از پژوهش‌ها دیده شده که لپتین فراوانی سلول‌های T helper نوع یک را افزایش و عملکرد سلول‌های regulatory T کاهش می‌دهد. این موارد می‌توانند تا حدی ارتباط بین BMI افزایش یافته و TPOAb positivity را در افراد چاق در زمینه افزایش آسیب‌پذیری آن‌ها برای تجربه فرایندهای خودایمنی و التهابی، را توضیح دهند.^{۲۹،۳۰}

نتایج این مقاله باید با توجه به محدودیت‌های آن مورد تفسیر قرار گیرد. هرچند مطالعات مقطعی برای تعیین شیوع مناسب هستند، تعیین رابطه علت-معلولی و زمانی بین متغیرها در آن‌ها امکان‌پذیر نیست. در این مطالعه سن، جنسیت، وضعیت سیگار کشیدن، و آنتی‌بادی ضد پراکسیداز تیروئید مثبت به عنوان متغیرهای مخدوشگر در نظر گرفته شدند. سایر متغیرهای مخدوشگر احتمالی که در این مطالعه

References

- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 288-98.
- Organization WHO. Noncommunicable diseases progress monitor 2015. 2015. Available from: URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/184688/9789241509459_eng.pdf
- Rahmani A, Sayehmiri K, Asadollahi K, Sarokhani D, Islami F, Sarokhani M. Investigation of the Prevalence of Obesity in Iran: a Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Acta Med Iran* 2015; 53: 596-607.
- Sajjadi-Jazi SM, Sharifi F, Varmaghani M, Meybodi HA, Farzadfar F, Larijani B. Epidemiology of hyperthyroidism in Iran: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord* 2018; 17: 345-55.
- Amouzegar A, Mehran L, Takyar M, Abdi H, Azizi F. Tehran Thyroid Study (TTS). *Int J Endocrinol Metab* 2018; 16 (4 Suppl): e84727.
- An YM, Moon SJ, Kim SK, Suh YJ, Lee JE. Thyroid function in obese Korean children and adolescents: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2015. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 23: 141-7.
- Muscogiuri G, Sorice GP, Mezza T, Prioletta A, Lassandro AP, Pirroni T, et al. High-normal TSH values in obesity: is it insulin resistance or adipose tissue's guilt? *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 101-6.
- Ambrosi B, Masserini B, Iorio L, Delnevo A, Malavazos AE, Morricone L, et al. Relationship of thyroid function with body mass index and insulin-resistance in euthyroid obese subjects. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 640-3.
- Lambrinoudaki I, Armeni E, Rizo D, Georgiopoulos G, Athanasouli F, Triantafyllou N, et al. Indices of adiposity and thyroid hormones in euthyroid postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 237-45.

10. Amouzegar A, Mehran L, Takyar M, Abdi H, Azizi F. Tehran Thyroid Study (TTS). *Int J Endocrinol Metab* 2018; 16(4 Suppl): e84727.
11. Åsvold BO, Bjørø T, Vatten LJTJoCE, Metabolism. Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 5023-7.
12. Gopinath B, Wang JJ, Kifley A, Wall JR, Eastman CJ, Leeder SR, et al. Five-year incidence and progression of thyroid dysfunction in an older population. *Intern Med J* 2010; 40: 642-9.
13. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 4019-24.
14. Soriguer F, Valdes S, Morcillo S, Esteva I, Almaraz MC, de Adana MS, et al. Thyroid hormone levels predict the change in body weight: a prospective study. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 1202-9.
15. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo-Muñoz JA, Garcia-Fuentes E, Perez-Valero V, et al. Reference values for TSH may be inadequate to define hypothyroidism in persons with morbid obesity: Diabet.es study. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25: 788-93.
16. Manji N, Boelaert K, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, Franklyn JA. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 125-8.
17. Abdi H, Kazemian E, Gharibzadeh S, Amouzegar A, Mehran L, Tohidi M, et al. Association between Thyroid Function and Body Mass Index: A 10-Year Follow-Up. *Ann Nutr Metab* 2017; 70: 338-45.
18. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 487-91.
19. Bétry C, Challan-Belval MA, Bernard A, Charrié A, Draï J, Laville M, et al. Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI-independent association with leptin. *Diabetes Metab* 2015; 41: 248-51.
20. Ghamari-Langroudi M, Vella KR, Srisai D, Sugrue ML, Hollenberg AN, Cone RD. Regulation of thyrotropin-releasing hormone-expressing neurons in paraventricular nucleus of the hypothalamus by signals of adiposity. *Mol Endocrinol* 2010; 24: 2366-81.
21. Kumar HK, Yadav RK, Prajapati J, Reddy CV, Raghunath M, Modi KD. Association between thyroid hormones, insulin resistance, and metabolic syndrome. *Saudi Med J* 2009; 30: 907-11.
22. Ortega FJ, Jilková ZM, Moreno-Navarrete JM, Pavelka S, Rodriguez-Hermosa JJ, Kopeck Ygrave J, et al. Type I iodothyronine 5'-deiodinase mRNA and activity is increased in adipose tissue of obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 320-4.
23. Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmino M, Camastra S, Niccolini P, Lamacchia M, et al. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: effects of weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 1001-6.
24. Lips MA, Pijl H, van Klinken JB, de Groot GH, Janssen IM, Van Ramshorst B, et al. Roux-en-Y gastric bypass and calorie restriction induce comparable time-dependent effects on thyroid hormone function tests in obese female subjects. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 339-47.
25. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol* 2020; 182: G1-G32.
26. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3965-72.
27. Song RH, Wang B, Yao QM, Li Q, Jia X, Zhang JA. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol* 2019; 10: 2349.
28. García-García E, Vázquez-López MA, García-Fuentes E, Galera-Martínez R, Gutiérrez-Repiso C, García-Escobar I, et al. Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity in Relation to Weight Status and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents. A Population-Based Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016; 8: 157-62.
29. Fresno M, Alvarez R, Cuesta N. Toll-like receptors, inflammation, metabolism and obesity. *Arch Physiol Biochem* 2011; 117: 151-64.
30. Procaccini C, Carbone F, Galgani M, La Rocca C, De Rosa V, Cassano S, et al. Obesity and susceptibility to autoimmune diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7: 287-94.
31. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 403-8.

Original Article

Association between Thyroid Function and Body Mass Index in Tehran Thyroid Study Population

Hatami H¹, Mahdavi M², Amouzegar A³, Mehran L³, Tohidi M⁴, Azizi F³

¹School of Health and Safety, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ²School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ³Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ⁴Prevention 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: 30/06/2020, Accepted: 11/11/2020.

Abstract

Introduction: The prevalence of overweight and obesity is alarmingly rising around the world. With the increasing prevalence of obesity, study of thyroid disorders, caused by an abnormal increase in the body mass index (BMI), is becoming more and more important. This study aimed to evaluate the association between increased BMI and thyroid hormones among Iranians participating in the Tehran Thyroid Study. **Materials and Methods:** This cross-sectional study was conducted on 3079 female and 2274 male participants, who were categorized into two groups: one with abnormal BMI > 25 kg/m² and the other with normal BMI < 25 kg/m². Thyroid hormone levels were also evaluated and compared. The linear regression analysis and Spearman's coefficient test were used to determine the correlations between BMI and thyroid hormones. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were measured to study the impact of obesity on thyroid function. **Results:** BMI had a positive correlation with the thyroid-stimulating hormone (TSH) level ($r=0.04$, 95% CI: 0.01, 0.07; $P<0.05$) and a negative correlation with the free thyroxine (FT4) level ($r=-0.18$, 95% CI: -0.21, -0.16; $P<0.05$). Also, BMI above 25 kg/m² was associated with a higher OR of clinical hypothyroidism (OR=1.71, CI: 1.04, 2.79; $P<0.05$). No significant association was observed between abnormal BMI and other thyroid dysfunctions. Also, no significant association was found between an abnormal increase in BMI and TPOAb positivity in the adjusted results. **Conclusion:** This study showed that an abnormal increase in BMI was associated with altered thyroid functions. Consequently, weight control and reduction can be suggested to individuals with overweight and obesity to improve their thyroid function.

Keywords: Body Mass Index, Thyroid Function, Thyroxine, Thyroid-Stimulating Hormone