

Research Paper

Effect of Iron on Thyroid Function in Women With Hypothyroidism: A Double-blind Clinical Trial Study



Zahra Shiravand¹ , *Afsaneh Talaei¹

1. Department of Internal Medicine, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.



Citation: Shiravand Z, Talaei A. [Effect of Iron on Thyroid Function in Women With Hypothyroidism: A Double-blind Clinical Trial Study (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences(JAMS). 2019; 22(4):124-133. <https://doi.org/10.32598/JAMS.22.4.110>

<https://doi.org/10.32598/JAMS.22.4.110>



Article Info:

Received: 10 June 2019

Accepted: 24 Aug 2019

Available Online: 01 Oct 2019

Key words:

Hypothyroidism, Iron, Levothyroxine

ABSTRACT

Background and Aim Thyroid diseases are among the most common endocrine disorders. Animal and human experiences indicate that iron deficiency disrupts thyroid metabolism. On the other hand, iron therapy can improve thyroid function and even decrease the dose of levothyroxine.

Methods and Materials In this randomized clinical trial, we selected 94 women with hypothyroidism by simple random sampling method and divided them into two equal groups by simple block sampling. At the beginning of the study, we measured and recorded T_4 , TSH, T_3 , and iron profiles (Serum iron, total iron-binding capacity, ferritin, Hemoglobin) in all patients. Then, the patients in the intervention group were treated with levothyroxine plus 100 mg oral iron daily for 8 weeks, and the patients in the control group were treated with levothyroxine only. After two months, we measured their T_4 , TSH, T_3 levels and iron profiles in both groups again.

Ethical Considerations The Research Ethics Committee of Arak University of Medical Sciences approved this study (Research Ethics Code: 1396154). Also, the study has been registered at the Iranian Registry of Clinical Trials (Code: IRCT 20151114025031).

Results After 2 months, the TSH Mean \pm SD serum levels were found as 2.2 \pm 1.0 mIU/L and 2.9 \pm 1.1 mIU/L for the intervention and control group, respectively ($P=0.04$). Also, the serum Mean \pm SD level of T_4 and T_3 were found as 9.3 \pm 1.48 mcg/dL vs. 8.2 \pm 0.9 mcg/dL ($P=0.01$), and 1.6 \pm 0.3 ng/mL vs. 1.1 \pm 0.3 ng/mL ($P=0.01$), for two different groups, respectively.

Conclusion Concurrent administration of iron supplementation with the usual dose of levothyroxine in patients with hypothyroidism decreases THS level and improves laboratory parameters and response to treatment.

Extended Abstract

1. Introduction

Hypothyroidism is a systemic disease affecting all organs [1]. Research has shown that thyroid hormone imbalance in hypothyroid patients is associated with anemia in these patients. Iron deficiency, on the

other hand, can lead to a defect in thyroid hormone synthesis by reducing thyroid peroxidase activity [2-4]. Since hypothyroidism and iron deficiency are common in women, and iron deficiency can also be effective in many hormonal processes, treatment of anemia is needed to improve the response to hypothyroidism. Untreated anemia has irreparable consequences. On the other hand, iron therapy can improve thyroid function and even reduce the dose of levo-

* Corresponding Author:

Afsaneh Talaei, PhD.

Address: Department of Internal Medicine, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Tel: +98 (86) 34173619

E-mail: afsanehtalaeii@yahoo.com

thyroxine drug. Therefore, this study aimed to investigate the effect of iron supplementation on thyroid function.

2. Materials and Methods

In this randomized clinical trial study, 94 women with hypothyroidism under treatment with levothyroxine were selected by a simple sampling method and randomly divided into the intervention and control groups. After obtaining informed consent from the patients, their T_3 , T_4 , and TSH (thyroid-stimulating hormone) levels and the iron profile (hemoglobin, serum iron, transferrin, ferritin) were measured and recorded. Then, the patients in the intervention group received levothyroxine with iron (100 mg oral per day), and the control group received levothyroxine plus a placebo for 2 months. After two months, the T_3 , T_4 , and TSH levels and the iron profile were again measured in both groups, and

the results of before and after the treatment were compared. The SPSS V. 19 was used for data analysis.

3. Results

Table 1 compares thyroid hormone levels of the study patients before and after the intervention. The results showed that the mean level of T_3 and T_4 in the intervention group increased significantly, but the level of TSH decreased significantly. The results of statistical analysis showed that the mean difference of T_3 , T_4 , and TSH between the intervention and control groups was significant ($P < 0.05$) (**Table 2**).

4. Discussion

The results of this study showed that the prevalence of iron deficiency anemia in patients with hypothyroidism was 42.6% (40 out of 94), which is higher than the normal popu-

Table 1. Comparison of Mean \pm SD thyroid hormones values before and after the intervention between the study groups

Variable	Mean \pm SD						p**	P
	Control		p*	Intervention		p*		
	Before	After		Before	After			
TSH (mIU/L) 0.1	2.8 \pm 1.1	2.9 \pm 1.1	0.2	3.2 \pm 1.2	2.2 \pm 1.08	0.01	0.04	0.001
T_4 (μ g/dL)	8.6 \pm 0.75	8.2 \pm 0.9	0.14	8.2 \pm 0.9	9.3 \pm 1.48	0.01	0.01	0.004
T_3 (ng/mL)	1.2 \pm 0.3	8.2 \pm 0.9	0.3	1.1 \pm 0.3	1.6 \pm 0.3	0.01	0.01	0.001

*: Paired t-test; **: Student t-test; P: ANCOVA test

Table 2. Comparison of Mean \pm SD of iron profiles before and after the intervention between the study groups

Variable	Mean \pm SD						p**	P
	Control		p*	Intervention		p*		
	Before	After		Before	After			
Hb (g/L)	12.4 \pm 1.2	12.5 \pm 1.1	0.3	12.4\pm1.6	13.4\pm1.3	0.01	0.01	0.001
Serum iron (mg/L)	42.2 \pm 7.9	44.04 \pm 12.6	08.0	42.07\pm7.07	49.8\pm12.2	0.01	0.01	0.001
Total iron-binding capacity (mg/L)	341.04 \pm 61.9	340.8 \pm 48.8	0.3	342.3\pm63.2	324.6\pm43.3	0.02	0.01	0.018
Ferritin (mg/L)	15 \pm 7	15.04 \pm 7	0.1	14.6\pm8.2	18.6\pm8.6	0.01	0.01	0.001

*: Paired t-test for hemoglobin and serum iron and Wilcoxon test for transferrin and ferritin; **: Student t-test for hemoglobin and serum iron and Mann-Whitney U test for transferrin and ferritin; P: ANCOVA test

lation (15%). Also, adding 100 mg oral ferrous sulfate daily for 2 months results in a decrease in serum TSH levels and an increase in T_3 and T_4 , in other words, improvement of thyroid hormones in women with hypothyroidism. On the other hand, a significant increase in serum iron, hemoglobin, and ferritin levels and a decrease in total iron-binding capacity also indicate that this amount of iron is effective in improving serum iron levels. That is to say, concomitant administration of iron with levothyroxine in patients with hypothyroidism leads to a decrease in TSH and improvement of laboratory parameters and response to treatment.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The study was approved by the Research Ethics Committee of Arak University of Medical Sciences (Code: 1396154) and registered with the Clinical Trial Registration Center (Reg: IRCT20151114025031).

Funding

The present paper was extracted from the PhD. thesis of the first author, Zahra Shiravand, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Authors' contributions

All authors have met the standards of writing criteria based on the recommendations of the [International Committee of Medical Journal Publishers \(ICMJE\)](#).

Conflicts of interest

The authors declared no conflicts of interest.

Acknowledgements

We are grateful for the cooperation of Arak University of Medical Sciences in conducting this research.

بررسی اثر آهن بر عملکرد تیروئید در زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی (مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور)

زهرا شیراوند^۱، افسانه طلایی^۱

۱- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات متعددی نشان داده‌اند بین کمبود آهن و اختلال عملکرد تیروئید رابطه وجود دارد. تیروئید پراکسیداز نقش اساسی در عملکرد تیروئید دارد و آهن جزء اساسی این آنزیم است، بنابراین ممکن است تجویز آهن بتواند موجب بهبود عملکرد تیروئید شود. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، ۹۴ نفر از زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی کنترل شده انتخاب و به طور تصادفی با روش نمونه‌گیری بلوکی ساده به دو گروه مساوی تقسیم شدند. در شروع مطالعه سطح T_3 ، T_4 ، TSH و پروفایل آهن همه بیماران اندازه‌گیری شد. سپس بیماران گروه آزمایش، تحت درمان با لووتیروکسین به همراه روزانه صد میلی‌گرم آهن خوراکی و گروه دوم نیز تحت درمان با لووتیروکسین به همراه دارونما (به مدت دو ماه) قرار گرفتند. بعد از گذشت دو ماه مجدداً سطح هورمون‌های تیروئید و پروفایل آهن در هر دو گروه اندازه‌گیری شد.

ملاحظات اخلاقی: این تحقیق در کمیته اخلاق پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اراک با کد ۱۳۹۶۱۵۴ تصویب شد و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی با کد IRCT20151114025031 به ثبت رسید.

یافته‌ها: پس از گذشت دو ماه، در دو گروه آزمایش و کنترل (دریافت‌کننده دارونما)، سطح سرمی TSH به ترتیب 2 ± 1 و $2/9 \pm 1/1$ واحد بین‌المللی بر لیتر ($P=0/04$)، سطح سرمی T_4 به ترتیب $9/3 \pm 1/4$ و $0/9 \pm 8/2$ میکروگرم بر دسی‌لیتر ($P=0/01$) و سطح سرمی T_3 به ترتیب $1/6 \pm 0/3$ و $1/1 \pm 0/3$ نانوگرم بر میلی‌لیتر ($P=0/01$) به دست آمد.

نتیجه‌گیری: تجویز همزمان آهن همراه با لووتیروکسین در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید، به کاهش TSH و بهبود شاخص‌های آزمایشگاهی و پاسخ به درمان منجر می‌شود.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۰ خرداد ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۰۲ شهریور ۱۳۹۸

تاریخ انتشار: ۰۹ مهر ۱۳۹۸

کلیدواژه‌ها:

هیپوتیروئیدی، آهن، لووتیروکسین

مقدمه

باید این مسئله مهم را در نظر داشت که در صورت وجود آنمی فقر آهن، پاسخ درمانی هیپوتیروئیدی نیز کاهش می‌یابد؛ یعنی اثر یُد و مکمل‌های یُد خوراکی کاهش می‌یابد. کم‌خونی ناشی از فقر آهن باعث کاهش محتوای هورمون‌های تیروئیدی پلازما (T_3 ، T_4)، کاهش متابولیسم آن‌ها، کمبود هورمون‌های تیروئیدی در بافت‌ها، کاهش آنزیم هیپاتیک دیدیناز، کاهش تخریب محیطی T_4 به T_3 و کند کردن پاسخ TSH به هورمون آزادکننده‌اش می‌شود. همچنین دو مرحله از ساخت هورمون‌های تیروئیدی به واسطه آنزیم تیرو پراکسیداز انجام می‌شود که هر دو وابسته به آهن هستند [۲-۴].

فقر آهن می‌تواند روی کنترل هیپوفیزی نیز تأثیر گذاشته و باعث تغییر اتصال TSH هسته‌ای شود که به نوبه به تغییر در متابولیسم تیروئید و نهایتاً کاهش ترشح T_4 و T_3 منجر می‌شود

کم‌کاری تیروئید یک بیماری سیستمیک است که بر همه ارگان‌ها تأثیر می‌گذارد؛ از جمله آنمی که در کم‌کاری تیروئید به طور شایعی دیده می‌شود و در بررسی‌های مختلف نقش هورمون‌های تیروئید به طور مستقیم و غیرمستقیم در ایجاد آن نشان داده شده است، از جمله برنر و همکارانش نشان دادند کاهش هورمون‌های تیروئیدی در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی با کم‌خونی در این بیماران ارتباط دارد [۱]. از طرفی فقر آهن نیز می‌تواند به نقص در سنتز هورمون‌های تیروئیدی از طریق کاهش فعالیت آنزیم تیروئید پراکسیداز منجر شود. تیروئید پراکسیداز دارای نقش کلیدی در بیوسنتز هورمون‌های تیروئیدی است.

* نویسنده مسئول:

دکتر افسانه طلایی

نشانی: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه داخلی.

تلفن: ۳۴۱۷۳۶۱۹ (۸۶) ۰۹۸

پست الکترونیکی: afsanehtalaeei@yahoo.com

که آن نیز به طور باز خوردی به افزایش سطح در گردش TSH منجر می شود [۵].

با توجه به اینکه هم هیپوتیروئیدی و هم فقر آهن در زنان شایع است و فقر آهن می تواند در بسیاری از فرایندهای هورمونی مؤثر باشد و در صورت عدم درمان آنمی، پاسخ درمانی هیپوتیروئیدی کاهش می یابد، عدم درمان آنمی عوارض جبران ناپذیری خواهد داشت و از طرفی درمان با آهن می تواند موجب بهبود عملکرد تیروئید و حتی کاهش دز لووتیروکسین شود. بر همین اساس هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر افزودن آهن بر عملکرد تیروئید است.

مواد و روش ها

در این پژوهش کارآزمایی بالینی تصادفی، ۹۴ نفر از زنان ۲۰ تا ۷۰ ساله مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت درمان با لووتیروکسین مراجعه کننده به درمانگاه غدد بیمارستان امیرالمؤمنین اراک (بیماران الزاماً مبتلا به آنمی نبودند) که TSH آنان برای حداقل شش ماه در محدوده ۰/۵ تا ۵ واحد بین المللی بر لیتر بود با نمونه گیری آسان، انتخاب و به صورت تصادفی با روش نمونه گیری بلوکی ساده به دو گروه تقسیم شدند.

رضایت آگاهانه از همه بیماران اخذ و فرم اطلاعات برای آنان تکمیل شد. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: بارداری، شیردهی، بیماری های مزمن، عدم تحمل گوارشی قرص آهن، ابتلا به سرطان تیروئید و عدم رضایت بیماران.

سطح T_3 ، T_4 (با روش ایمنونواسی و کیت ایزوتوپ بوداپست، مجارستان) و TSH (با روش IRMA و کیت (Turku, Finland) و پروفایل آهن (هموگلوبین، آهن سرم، ترانسفرین، فریتین) (کیت پارس آزمون، ایران) همه بیماران در زمان ورود به مطالعه اندازه گیری و ثبت شد. همه بیماران جهت آزمایش نمونه خون به آزمایشگاه مرجع دانشگاه علوم پزشکی اراک ارجاع داده شدند. سپس بیماران گروه آزمایش لووتیروکسین (شرکت ایران هورمون) به همراه روزانه صد میلی گرم آهن خوراکی (فروسولفات شرکت شهر دارو) و گروه کنترل علاوه بر لووتیروکسین، دارونما به شکل و اندازه یکسان با لووتیروکسین (به مدت دو ماه) دریافت کردند. مطالعه به صورت دوسوکور انجام شد؛ به طوری که کارشناس آماری، بیماران و همچنین پزشک معالج از گروه بندی و نوع داروی دریافتی بیماران مطلع نبودند. بعد از گذشت دو ماه مجدداً سطح T_3 - T_4 -TSH و پروفایل آهن در هر دو گروه اندازه گیری شد و نتایج قبل و بعد از درمان مقایسه شدند. در این مطالعه از نسخه ۱۹ نرم افزار SPSS برای تحلیل داده ها استفاده شد.

در تجزیه و تحلیل اطلاعات، ابتدا از آزمون K-S برای بررسی توزیع نرمال داده ها استفاده شد و در صورت نرمال بودن توزیع

متغیرها، از آزمون های پارامتریک (تی استیودنت برای مقایسه متغیرهای بین دو گروه و تی زوجی برای مقایسه درون گروهی) و در صورت غیرنرمال بودن توزیع داده ها از آزمون های غیرپارامتریک (من ویتنی یو برای مقایسه متغیرهای بین دو گروه و ویلکاکسون برای مقایسه درون گروهی) استفاده شد. همچنین از آزمون آنکووا^۱ برای بررسی های تکمیلی و تأیید نتایج استفاده شد. سطح معنی داری آماری P کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

این پژوهش یک مطالعه کارآزمایی بالینی است که روی ۹۴ بیمار با هدف بررسی اثر آهن بر عملکرد تیروئید در زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی انجام گرفت. میانگین سن در گروه کنترل $41 \pm 4/7$ سال و در گروه آزمایش $42 \pm 4/5$ سال بود که با توجه به آزمون تی استیودنت اختلاف معنادار آماری وجود ندارد ($P > 0/05$). بنابراین می توان انتظار داشت دو گروه نسبت به سن و شاخص های اصلی قبل از مداخله همسان باشند (جدول شماره ۱).

همچنین با توجه به آزمون آماری انجام شده جهت مقایسه سایر میانگین ها در دو گروه (کنترل و آزمایش) قبل از مداخله، درمی یابیم اختلاف معنادار آماری وجود ندارد. ($P > 0/05$)؛ بنابراین همسان سازی گروه ها قبل از مداخله وجود دارد (جدول شماره ۱).

نتایج نشان داد میانگین TSH در پایان مطالعه در گروه آزمایش کاهشی معنادار دارد، اما در گروه کنترل افزایش داشته که البته معنادار نبوده است (جدول شماره ۲). همچنین میانگین T_3 و T_4 در گروه آزمایش، افزایش معنادار آماری دارد ولی در گروه کنترل کاهش غیرمعنادار دارد (جدول شماره ۲).

از طرفی نتایج آزمون آنکووا نیز نشان می دهد اختلاف میانگین TSH و T_3 و T_4 در گروه های مورد مطالعه (کنترل و آزمایش) از نظر آماری معنادار است ($P < 0/05$).

هموگلوبین (Hb) نیز در گروه آزمایش افزایش معنادار آماری دارد، ولی در گروه کنترل افزایش معنادار آماری ندارد. میانگین آهن سرم (SI) نیز بعد از مداخله افزایش معنادار دارد (جدول شماره ۳). ترانسفرین^۲ در گروه آزمایش کاهش معنادار آماری دارد. فریتین^۳ نیز در پایان مطالعه در گروه مداخله افزایش آماری معناداری دارد (جدول شماره ۳).

نتایج آزمون آنکووا نشان می دهد اختلاف میانگین SI و Hb و Ferritin و TIBC در گروه های مورد مطالعه (کنترل و آزمایش) از نظر آماری معنادار است ($P < 0/05$).

1. ANCOVA
2. TIBC
3. Ferritin

جدول ۱. آمار توصیفی شاخص‌های اصلی قبل از مطالعه در دو گروه مورد مطالعه

ردیف	متغیر	میانگین \pm انحراف معیار		P
		قبل از مداخله	کنترل	
۱	سن (سال)	۴۱ \pm ۴/۷	۴۲ \pm ۴/۵	۰/۲
۲	BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۳ \pm ۶/۵	۲۴/۶ \pm ۸	۰/۳
۳	TSH (واحد بین‌المللی بر لیتر)	۲/۸ \pm ۱/۱	۳/۲ \pm ۱/۱	۰/۱
۴	T _p (میکروگرم بر دسی لیتر)	۸/۶ \pm ۰/۷۵	۸/۲ \pm ۱/۲	۰/۰۷۲
۵	T _p (نانوگرم بر میلی لیتر)	۱/۲ \pm ۰/۳	۱/۱ \pm ۰/۳	۰/۹۲
۶	Hb (گرم بر دسی لیتر)	۱۲/۴ \pm ۱/۲	۱۲/۴ \pm ۱/۶	۰/۹۶
۷	SI (میلی گرم بر دسی لیتر)	۴۲/۲ \pm ۷/۹	۴۲/۰۷ \pm ۷/۰۷	۰/۹۴
۸	TIBC (میلی گرم بر دسی لیتر)	۳۴۱/۰۴ \pm ۶۱/۹	۳۴۲/۳ \pm ۶۳/۲	۰/۹۱
۹	Ferritin (میکروگرم بر لیتر)	۱۵ \pm ۷	۱۴/۶ \pm ۸/۲	۰/۸۴



P: آزمون تی‌استیودنت برای ردیف‌های ۱ تا ۷ و آزمون من‌ویتنی یو برای ردیف‌های ۸ تا ۹

TSH: تیروتروپین؛ T_p: تیروکسین؛ T_p: تیرونین؛ Hb: هموگلوبین؛ SI: آهن سرم؛ TIBC: ترانسفرین؛ Ferritin: فریتین

جدول ۲. مقایسه هورمون‌های تیروئید در شروع و پایان مطالعه در دو گروه آزمایش و کنترل روی زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی

P	P ^{**}	میانگین \pm انحراف معیار						
		مداخله			کنترل			
		P [*]	بعد	قبل	P [*]	بعد	قبل	
۰/۰۰۱	۰/۰۴	۰/۰۱	۲/۲ \pm ۱/۰۸	۳/۲ \pm ۱/۲	۰/۲	۲/۹ \pm ۱/۱	۲/۸ \pm ۱/۱	TSH (واحد بین‌المللی بر لیتر)
۰/۰۰۴	۰/۰۱	۰/۰۱	۹/۳ \pm ۱/۴۸	۸/۲ \pm ۰/۹	۰/۱۴	۸/۲ \pm ۰/۹	۸/۶ \pm ۰/۷۵	T _p (میکروگرم بر دسی لیتر)
۰/۰۰۱	۰/۰۱	۰/۰۱	۱/۶ \pm ۰/۳	۱/۱ \pm ۰/۳	۰/۳	۸/۲ \pm ۰/۹	۱/۲ \pm ۰/۳	T _p (نانوگرم بر میلی لیتر)



P^{*}: آزمون تی زوجی؛ P^{**}: آزمون تی‌استیودنت؛ P: آزمون آنکووا

جدول ۳. مقایسه پروفیل آهن در شروع و پایان مطالعه در دو گروه آزمایش و کنترل روی زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی

P	P ^{**}	میانگین \pm انحراف معیار						
		آزمایش			کنترل			
		P [*]	بعد	قبل	P [*]	بعد	قبل	
۰/۰۰۱	۰/۰۱	۰/۰۱	۱۳/۴ \pm ۱/۳	۱۲/۴ \pm ۱/۶	۰/۳	۱۲/۵ \pm ۱/۱	۱۲/۴ \pm ۱/۲	Hb (گرم بر دسی لیتر)
۰/۰۰۱	۰/۰۱	۰/۰۱	۴۹/۸ \pm ۱۲/۲	۴۲/۰۷ \pm ۷/۰۷	۰/۰۸	۴۴/۰۴ \pm ۱۲/۶	۴۲/۲ \pm ۷/۹	SI (میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۰۱۸	۰/۰۱	۰/۰۲	۳۳۴/۶ \pm ۴۳/۳	۳۴۲/۳ \pm ۶۳/۲	۰/۳	۳۴۰/۸ \pm ۴۸/۸	۳۴۱/۰۴ \pm ۶۱/۹	TIBC (میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۰۰۱	۰/۰۱	۰/۰۱	۱۸/۶ \pm ۸/۶	۱۴/۶ \pm ۸/۲	۰/۱	۱۵/۰۴ \pm ۷	۱۵ \pm ۷	Ferritin (میکروگرم بر لیتر)



P^{*}: آزمون تی زوجی برای هموگلوبین و آهن سرم و آزمون ویلکاکسون برای ترانسفرین و فریتین؛ P^{**}: آزمون تی‌استیودنت برای هموگلوبین و آهن سرم؛ P: آزمون من‌ویتنی یو برای ترانسفرین و فریتین؛ P: آزمون آنکووا

بحث

افتخاری و همکاران با مطالعه روی ۹۴ دختر نوجوان مبتلا به کمبود آهن نشان دادند تجویز ۳۰۰ میلی گرم فرسولفات پنج‌بار در هفته به صورت خوراکی سبب افزایش معنی‌داری در T_3 ، T_4 ، T_3RU و کاهش معنی‌دار در TSH در مقایسه با ابتدای مطالعه شد [۹].

کاظمی و همکاران در سال ۲۰۱۰ با مطالعه روی ۷۰ نفر که تحت درمان با لووتیروکسین بودند، دریافتند در ۴۳ نفر در پایان ماه سوم، آنمی با دریافت لووتیروکسین اصلاح شد که نشان‌دهنده رابطه بین هیپوتیروئیدی و کم‌خونی است [۱۰]. گوکدنیز و همکاران نیز در سال ۲۰۱۰ نشان دادند دریافت مکمل‌های آهن به تغییرات آزمون‌های تیروئیدی (افزایش FT_4) منجر می‌شود [۱۱].

داناس و همکاران دریافتند درمان با آهن در زنان با هیپوتیروئیدی ساب‌کلینیکال منجر به افزایش میزان T_4 سرم و کاهش TSH می‌شود، گرچه نتایج معنادار نبودند، ولی آن‌ها نتیجه گرفتند مبتلایان به کم‌کاری تیروئید ساب‌کلینیکال باید از نظر آنمی ارزیابی شوند تا به پاسخ مناسب تر تیروئید منجر شود [۱۲].

سینمر و همکاران در سال ۲۰۰۹ نتیجه‌گیری کردند در صورت وجود آنمی فقر آهن در بیماران هیپوتیروئیدی ساب‌کلینیکال، درمان همزمان آهن و لووتیروکسین به کنترل بهتر آنمی در مقایسه با آهن خوراکی به‌تنهایی منجر می‌شود که نشان‌دهنده ارتباط بین هیپوتیروئیدی و آنمی است و به صورت غیر مستقیم هم‌راستا با نتایج تحقیق ماست [۱۳].

بسیاری از مطالعات انجام‌شده روی مدل‌های حیوانی نیز این فرضیه را تقویت کرده‌اند که کمبود آهن به افزایش متابولیسم هورمون‌های تیروئیدی و کاهش میزان فعالیت آن‌ها منجر می‌شود [۱۴-۱۶]. المصری و همکاران با مطالعه روی ۶۰ کودک نشان دادند تجویز لووتیروکسین به همراه آهن به افزایش سطح هورمون‌های تیروئیدی و کاهش TSH منجر شد [۱۷].

نتایج مطالعه رضایی نیز مشخص کرد سطح آهن سرم، هموگلوبین، فریتین و هماتوکریت در مبتلایان به کم‌کاری تیروئید، به مراتب پایین‌تر از جمعیت سالم ($P=0/001$) است که به شکل غیرمستقیم در راستای نتایج مطالعه ماست [۱۸].

مطالعات متعددی همچنین ارتباط آهن با گواتر را نشان داده‌اند؛ مثلاً در زنان باردار نشان داده شده است کم‌خونی فقر آهن باعث بدتر شدن گواتر ناشی از کمبود ید می‌شود و کمبود مزمن ید به نوبه خود در زنانی که دچار کم‌خونی ناشی از فقر آهن هستند، باعث بروز بیشتر کم‌کاری تحت‌بالینی تیروئید می‌شود. همچنین زنان باردار سالمی که در نواحی که گواتر، بومی است، زندگی می‌کنند، به عنوان یک گروه در معرض

در این مطالعه کار آزمایشی بالینی تصادفی که با هدف بررسی اثر آهن بر عملکرد تیروئید در زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی انجام شد، نتایج مطالعه حاضر نشان داد شیوع آنمی فقر آهن در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید ۴۲/۶ درصد (۴۰ نفر از ۹۴ نفر) و بیشتر از نرمال جامعه (۱۵ درصد) است. همچنین افزودن روزانه صد میلی‌گرم آهن خوراکی (فرسولفات) به مدت دو ماه به کاهش سطح سرمی TSH و افزایش T_3 ، T_4 یا به عبارت دیگر، بهبود هورمون‌های تیروئید در زنان مبتلا به کم‌کاری تیروئید منجر می‌شود. از طرفی افزایش معنی‌دار سطح سرمی آهن، هموگلوبین و فریتین و کاهش TIBC نیز حکایت از اثربخشی این مقدار آهن در بهبود شاخص‌های سرمی آهن دارد.

رضوانی و همکاران در سال ۲۰۱۶ در مطالعه خود پس از بررسی شیوع هیپوتیروئیدی در بیماران مبتلا به فقر آهن و همچنین بررسی شیوع فقر آهن در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی در دو گروه ۵۰ نفری، نشان دادند بین ابتلا به هیپوتیروئیدی و فقر آهن رابطه وجود دارد [۶]؛ به طوری که از کل ۲۴ بیمار منتخب مبتلا به هیپوتیروئیدی ۱۲ مورد (۵۰ درصد) مبتلا به آنمی فقر آهن بودند که بیشتر از نرمال جامعه (۱۵ درصد) است و از کل ۲۶ بیمار منتخب مبتلا به آنمی فقر آهن هشت مورد (۳۰/۸ درصد) مبتلا به هیپوتیروئیدی بودند که در افراد نرمال جامعه پنج درصد است و نشان می‌دهد ابتلای همزمان این دو بیماری بیش از افراد نرمال جامعه (بدون ابتلا به هیچ‌یک از این بیماری‌ها) است.

داهیا و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان دادند در افراد مبتلا به کم‌کاری تیروئید در مقایسه با گروه سالم، سطح فریتین و آهن کاهش یافته و TIBC افزایش یافته بود و نتیجه گرفتند سطوح پایین هورمون تیروئید با سطح پایین آهن همراهی دارد [۷].

روستایی و همکاران در یزد در سال ۲۰۱۶ نتیجه‌گیری کردند که سطح هموگلوبین ($13/1$) در برابر $13/8$ گرم بر دسی‌لیتر)، آهن سرم ($88/2$) در برابر 108 میکروگرم بر دسی‌لیتر) و فریتین ($54/6$) در برابر 136 میکروگرم بر دسی‌لیتر) در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی در مقایسه با گروه کنترل پایین‌تر است [۸].

اختر و همکاران با مطالعه روی افراد مبتلا به آنمی و افراد بدون آنمی دریافتند میزان TSH در گروه آنمی $3/32 \pm 1/5$ و در گروه کنترل $1/89 \pm 0/8$ میلی‌واحد در لیتر بود [۳]. T_4 آزاد در گروه آنمی $11/77 \pm 1/6$ ، در گروه کنترل $13/1 \pm 1/36$ و T_3 آزاد در گروه آنمی $3 \pm 0/6$ و در گروه کنترل $3/31 \pm 0/6$ پیکومول در لیتر بود که نشان‌دهنده اختلاف آماری معنی‌دار بین دو گروه است.

می‌شود و نقش اصلی را در سنتز هورمون‌های تیروئیدی ایفا می‌کند [۲۷]. این آنزیم دارای سه نقش کلیدی در فرایند سنتز هورمون‌های تیروئیدی است. اول اکسید کردن ید، سپس انتقال ید به اسیدآمین تیروزین در پروتئین تیروگلوبین و نهایتاً اتصال تیروزین‌های یددار شده مجاور به منظور شکل‌گیری هورمون‌های تیروئید که در هر سه مورد، وجود آهن در ساختمان این گلیکو پروتئین لازم است [۲۸]. همچنین ممکن است عملکرد آنزیم‌های دیگر دارای محتوای آهن، مانند سیتوکروم اکسیداز و میلوپراکسیداز نیز دچار اختلال شود [۲۹، ۳۰].

فعالیت آنزیم تیروکسین دیدیناز نیز وابسته به آهن است و این آنزیم در تبدیل T_4 به T_3 نقش اساسی دارد [۲۸]. بنابراین مکانیسم احتمالی دیگر در بهبود شاخص‌های هورمون‌های تیروئیدی و به‌ویژه افزایش سطح سرمی T_3 در مطالعه حاضر، ممکن است مربوط به تأثیر آهن تجویز شده بر فعالیت آنزیم تیروکسین دی دیدیناز باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد شیوع آنمی فقر آهن در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید ۴۲/۱ درصد (۴۰ نفر از ۹۴ نفر) و بیشتر از نرمال جامعه (۱۵ درصد) است. همچنین افزودن روزانه صد میلی‌گرم آهن خوراکی (فروسولفات) به مدت دو ماه به کاهش سطح سرمی TSH و افزایش T_3 ، T_4 یا به عبارت دیگر، بهبود هورمون‌های تیروئید در زنان مبتلا به کم‌کاری تیروئید منجر می‌شود. با توجه به نتایج مذکور به نظر می‌رسد شاخص‌های سرمی آهن بهتر است در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید بررسی شوند و در صورت وجود آنمی فقر آهن، درمان صورت گیرد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این تحقیق در کمیته اخلاق پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اراک با کد ۱۳۹۶۱۵۴ تصویب شد و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی با کد IRCT20151114025031 به ثبت رسید.

حامی مالی

نتایج این تحقیق حاصل پایان‌نامه دکتری نویسنده اول، زهرا شیراوند، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک است.

مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس

خطر کم‌خونی ناشی از فقر آهن در سه ماهه سوم بارداری محسوب می‌شوند [۱۹]. در یک بررسی انجام‌شده روی ۲۹۴ کودک، مشخص شد کودکانی که به گواتر مبتلا بودند، غلظت هموگلوبین کمتری داشتند. در این کودکان غلظت تیروکسین پایین‌تر، ولی غلظت تیروتروپین بیشتر از کودکان سالم بود [۲۰].

البته مطالعاتی نیز وجود دارند که نشان می‌دهند تفاوت آماری معنی‌داری در شیوع کم‌خونی بین افراد مبتلا و غیرمبتلا به گواتر وجود ندارد و همچنین شیوع گواتر بین افراد مبتلا و غیرمبتلا به کم‌خونی اختلاف نداشته است [۲۱]. با این حال مکمل آهن می‌تواند در کودکان مبتلا به گواتر که در عین حال دچار کم‌خونی ناشی از فقر آهن هستند، کارایی محلول‌های خوراکی ید را افزایش دهد (۴۵ درصد در برابر ۲۱ درصد) [۲۲].

بر خلاف نتایج مطالعه حاضر، در مطالعات محدودی نظیر مطالعه ایپک در ترکیه در سال ۲۰۱۱ روی ۹۰ بیمار مبتلا به هیپوتیروئیدی و ۳۸ کودک سالم یک تا ۱۴ ساله، عدم ارتباط فقر آهن با سطح آزاد هورمون‌های تیروئیدی مطرح شده است که دلیل این اختلاف شاید مربوط به تفاوت سنی بیماران که عمدتاً گروه کودکان بوده‌اند و نیز شرایط جغرافیایی (میزان ید منطقه) و معیارهای ورود متفاوت باشد [۲۳].

همچنین در مطالعه کمپل و همکاران که به صورت کارآزمایی بالینی روی ۴۰ بیمار مبتلا به هیپوتیروئیدی اولیه انجام شد، تجویز ۳۰۰ میلی‌گرم فرسولفات به مدت ۱۲ هفته به همراه دُز معمول لووتیروکسین، به افزایش TSH شد، ولی تأثیری بر سطح هورمون‌های تیروئید و دُز درمانی نداشت [۲۴]. این نتایج با نتایج مطالعه ما مغایرت دارد که توجیه آن ممکن است مربوط به این نکته باشد که بیماران فرسولفات و لووتیروکسین را در یک زمان و بدون فاصله مصرف می‌کردند که این می‌تواند به باندشدن آهن به لووتیروکسین و در نتیجه عدم جذب آن منجر شود.

فرایند سنتز هورمون‌های تیروئید به واسطه ژن‌های متعددی صورت می‌گیرد که نقص در این ژن‌ها که عمدتاً به صورت ارثی با توارث اتوزوم مغلوب هستند، می‌تواند به اختلال در سنتز هورمون‌ها منجر شود [۲۵]. در بین ژن‌های مختلف مؤثر در اختلال سنتز هورمونی، اختلال در ژن تیروئیدپراکسیداز^۲ واقع در کروموزوم ۲۲۲۵ به عنوان شایع‌ترین و مهم‌ترین عامل شناخته شده است [۲۶]. این ژن دارای ۱۷ اگزون و اندازه تقریبی ۱۵۰ کیلو باز جفت کروموزوم است و گلیکوپروتئینی (تیروئید پراکسیداز) را که محتوای آهن دارد، کد می‌کند که به غشای داخلی سلول‌های فولیکولی غده تیروئید متصل

پیشنهادهای کمیته بین‌المللی ناشران مجلات پزشکی (ICMJE) را دارند.

تعارض منافع

طبق نظر نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافی در این پژوهش وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله نویسندگان از همکاری شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک و مشاور آماری محترم خانم فاطمه رفیعی نهایت سپاس را دارند.

References

- [1] Brenner B, Fandrey J, Jelkmann W. Serum immunoreactive erythropoietin in hyper- d hypothyroidism: Clinical observations related to cell culture studies. *Eur J Haematol.* 1994; 53(1):6-10. [DOI:10.1111/j.1600-0609.1994.tb00171.x]
- [2] Metwally K, Farghaly H, Hassan A. Thyroid function in egyptian primary school children with iron deficiency anemia: Relationship to intellectual function. *J Thyroid Res.* 2013; 10(3):91-5. [DOI:10.4103/0973-0354.116131]
- [3] Akhter S, Nahar Z, Parvin S, Alam A, Sharmin S, Arslan M, Thyroid status in patients with low serum ferritin level. *Bangladesh J Biochem.* 2013; 5(1):5-11. [DOI:10.3329/bjmb.v5i1.13424]
- [4] Beard J, Brigham D, Kelley S, Green M. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in irondeficient rats. *J Nutr.* 1998; 128(8):1401-8. [DOI:10.1093/jn/128.8.1401]
- [5] Ravanbod M, Asadipooya K, Kalantarhormozi M, Nabipour I, Omrani G. Treatment of irondeficiency anemia in patients with subclinical hypothyroidism. *Am J Med.* 2013; 126(5):420-4. [DOI:10.1016/j.amjmed.2012.12.009]
- [6] Rezvani M, Malek F, Ghotaslou A, Kamali M. [Investigation of relation between iron deficiency anemia and hypothyroidism (Persian)]. *Razi J Med Sci.* 2016; 23(149):89-97.
- [7] Dahiya K, Verma M, Dhankhar R, Ghalaut V, Ghalaut P. Thyroid profile and iron metabolism: Mutual relationship in hypothyroidism. *Biomed Res.* 2016; 27(4):1212-5.
- [8] Rostaei N, Vakili M., Zavar-reza J, Rezaie S, Shirvani AR. The relationship between thyroid hormone levels and body iron status in iranian hypothyroidism patients. *Int J Med Lab.* 2016; 3(3):176-84.
- [9] Eftekhari M, Eshraghian M, Mozafari khosravi H, Saadat N. The effect of iron deficiency compensation on thyroid gland in Iranian adolescent girls suffering from iron deficiency. *Pak J Biol Sci.* 2007; 15(10):255-60. [DOI:10.3923/pjbs.2007.255.260]
- [10] Kazemi M, Shahriari A, Samedanifard S, Abdolapoor E, Allameh F. The association between hypothyroidism and anemia: A clinical study. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2010; 4(3):6-9.
- [11] Gökdeniz E, Demin C, Dilek I. The effects of iron deficiency anemia on the thyroid functions. *J Cli Exp Investig.* 2010; 1(3):156-60. [DOI:10.5799/ahinjs.01.2010.03.0033]
- [12] Duntas L, Papanastasiou L, Mantzou E, Koutras D. Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999; 107(06):356-60. [DOI:10.1055/s-0029-1212126]
- [13] Cinemre H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Bahcebası T. Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: A randomized, double-blind, controlled study. *J Cli Endocrinol Metabol.* 2009; 94(1):151-6. [DOI:10.1210/jc.2008-1440]
- [14] Dillman ER, Gale CH, Green WI, Johnson DG, Mackler BR, Finch CL. Hypothermia in iron deficiency due to altered triiodothyronine metabolism. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 1980; 239(5): 377-8. [DOI:10.1152/ajpregu.1980.239.5.R377]
- [15] Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *J Nutr.* 2002; 132(7):1951-5. [DOI:10.1093/jn/132.7.1951]
- [16] Tang F, Wong TM, Loh TT. Effects of cold exposure or TRH on the serum TSH levels in the iron-deficient rat. *Horm and Metab Res.* 1988; 20(10):616-9. [DOI:10.1055/s-2007-1010899]
- [17] El-Masry H, Hamed AM, Hassan MH, Fayed HM, Abdelzaher MH. Thyroid function among children with iron deficiency anaemia: Pre and post iron replacement therapy. *J Cli Diagn Res.* 2018; 12(1):1-5. [DOI:10.7860/JCDR/2018/32762.11023]
- [18] Rezaie S, Shirvani AR. The relationship between thyroid hormone levels and body iron status in iranian hypothyroidism patients. *Int J Med Lab.* 2016; 3(3):176-84.
- [19] Zeltser ME, Mezinova NN, Kobzar NN, Bazarbekova RB, Nazzyrov AT, Kim GG, et al. [Thyroid status in anemic pregnant women under conditions of endemic goiter (Russian)]. *Probl Endokrinol (Mosk).* 1994; 40(5):20-2.
- [20] Brzostek J. Concentration of thyroxine, triiodothyronine and thyrotropin in blood serum of children with goitre living in the region of Debica. *Przegł Lek.* 1996; 53(3):150-4.
- [21] Florentino RF, Tanchoco CC, Rodriguez MP, Cruz AJ. Interactions among micronutrients deficiencies and undernutritions in the Philippines. *Asia Pacific Clinl Nutr.* 1996; 5(3):175-80.
- [22] Zimmermann M, Adou P, Torresani T, Zeder C, Hurrell R. Iron supplementation in goitrous, iron-deficient children improves their response to oral iodized oil. *Eur J Endocrinol.* 2000; 142(1):217-23. [DOI:10.1530/eje.0.1420217]
- [23] Ipek I, Kaçmaz E, Bozaykut A, Sezer RJ, Seren L, Paketçi C. The effect of iron deficiency anaemia on plasma thyroid hormone levels in childhood. *Turk Arch Ped.* 2011; 46:122-5.
- [24] Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NC. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1992; 117(12):1010-3. [DOI:10.7326/0003-4819-117-12-1010]
- [25] Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Medi Genet.* 2005; 42(3):379-8. [DOI:10.1136/jmg.2004.024158]
- [26] Nascimento AC, Guedes DR, Santos CS, Knobel M, Rubio IG, Medeiros-Neto G, Thyroperoxidase genemutations in congenital goitrous hypothyroidism with total and partial iodide organification defect. *Thyroid.* 2003; 13(12):1145-51. [DOI:10.1089/10507250360731550]
- [27] Kimura S, Hong YS, Kotani T, Ohtaki S, Kikkawa F. Structure of the human thyroid peroxidase gene: Comparison and relationship to the human myeloperoxidase gene. *Biochem.* 1989; 28(10):4481-9. [DOI:10.1021/bi00436a054]
- [28] Holtorf K. Peripheral thyroid hormone conversion and its impact on TSH and metabolic activity. *J Restor Med.* 2014; 3(1):30-52. [DOI:10.14200/jrm.2014.3.0103]
- [29] Murakawa H, Bland CE, Willis WT, Dallman PR. Iron deficiency and neutrophil function: Different rates of correction of the depressions in oxidative burst and myeloperoxidase activity after iron treatment. *Blood.* 1987; 69(5):1464-8. [PMID]
- [30] Ackrell BA, Maguire J, Dallman PR, Kearney EB. Effect of iron deficiency on succinate and NADH-ubiquinone oxidoreductases in skeletal muscle mitochondria. *J Biol Chem.* 1984; 259(16):10053-9. [DOI:10.1515/9783111521350-041]