

## نتایج شش ماه پیگیری بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید تحت بالینی

دکتر سیدمهرداد صولتی<sup>1</sup>، دکتر لادن عطایی<sup>2</sup>، دکتر مهدی هدایتی<sup>2</sup>، دکتر فریدون عزیزی<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان<sup>2</sup> پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی  
 مجله پزشکی هرمزگان سال دوازدهم شماره سوم پاییز 87 صفحات 169-173

### چکیده

**مقدمه:** سرنوشت بیماری پرکاری تیروئید تحت بالینی که بصورت سطوح سرکوب شده  $TSH$  و نرمال  $T3$  و  $T4$  تعریف می‌گردد، بطور کامل شناخته شده نیست و در مورد نحوه برخورد با آن اختلاف نظر وجود دارد. این مطالعه به بررسی سیر بیماری بدون مداخله درمانی به مدت 6 ماه پرداخته است.

**روش کار:** 285 نفر از افراد تحت پوشش مطالعه قند و لیپید تهران که در بررسی‌های اولیه  $TSH \leq 0/3 \text{ mm/L}$  و  $T3, T4$  نرمال داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. در این افراد آزمایش عملکرد تیروئید مجدداً انجام شد و جهت تأیید تشخیص در افرادی که آزمایش مجدد آنها  $TSH \leq 0/3 \text{ mm/L}$  را نشان داد، تست  $TRH$  انجام گرفت. در پایان، 20 نفر شرایط ورود به مطالعه شامل  $TSH \leq 0/3 \text{ mm/L}$  و افزایش  $TSH$  کمتر از  $1 \text{ mm/L}$  پس از تست  $TRH$  را پیدا کردند. این افراد به مدت 6 ماه و در ماههای اول، دوم و ششم بدون مداخله درمانی مورد بررسی مجدد قرار گرفتند.

**نتایج:** متوسط سن افراد  $48 \pm 13$  سال بود و 12 نفر زن در زمان ورود به مطالعه میانگین  $TSH$  سرم  $0/1 \pm 0/2 \text{ mm/L}$  و سطوح  $T3, T4$  نرمال بود. افزایش معنی‌دار میانگین  $TSH$  در ماههای اول و دوم به ترتیب  $0/7 \pm 0/1 \text{ mm/L}$  و  $0/6 \pm 0/2 \text{ mm/L}$  نسبت به ماه اول دیده شد ولی در ماه ششم پیگیری، مجدداً  $TSH$  به حدود ماه اول رسید ( $P < 0/01$ ) که با میانگین  $TSH$  در زمان ورود به مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشت. در طول مدت مطالعه تغییرات معنی‌دار در سطوح  $T3$  و  $T4$  دیده نشد.

**نتیجه‌گیری:** سیر پرکاری تیروئید تحت بالینی بصورت کامل قابل پیش‌بینی نبوده و نرمال بودن سطوح  $TSH$  نمی‌تواند وضعیت یوتیروئیدی را در ماههای بعدی تضمین کند.

**کلیدواژه‌ها:** پرکاری تیروئید تحت بالینی - تیروکسین - تیروتروپین

نویسنده مسئول:  
 دکتر فریدون عزیزی  
 پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و  
 متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی  
 شهیدبهشتی  
 تهران - ایران  
 تلفن: +98 21 2409301-5  
 پست الکترونیکی:  
 Azizi @ erc. ac.ir

دریافت مقاله: 86/2/27 اصلاح نهایی: 86/8/20 پذیرش مقاله: 86/11/15

**مقدمه:** این سوال که آیا این بیماران به درمان نیاز دارند یا می‌توان به صورت انتظار و پیگیری آنها را تحت نظر قرار داد مورد بحث است و علیرغم اینکه بسیاری از محققین عوارض طولانی مدت این وضعیت را در استخوان و قلب نشان داده‌اند، اما اغلب این مطالعات بر روی بیماران با وضعیت تیروتوکسیکوز برونزاد ( $Exogenous$  thyrotoxicosis) بوده است (2-5).

مطالعه حاضر در بیماران مبتلا تیروتوکسیکوز تحت بالینی درونزاد ( $Endogenous$  thyrotoxicosis)

امروزه روش‌های اندازه‌گیری دقیق  $TSH$ ، اجازه یافتن غلظت‌های پائین  $TSH$  را ممکن ساخته است. افرادی که دارای علائم و نشانه‌های خفیف پرکاری تیروئید بوده و در بررسی‌های آزمایشگاهی سطوح  $TSH$  پائین (سرکوب شده) و تیروکسین و  $T3$  طبیعی دارند تحت عنوان پرکاری تیروئید تحت بالینی شناخته می‌شوند. شیوع این اختلال بین 4/7 تا 12/4 درصد نشان داده شده است (1).

انجام گرفت. نمونه خون افراد در شرایط ناشتا گردآوری، سرم نمونه‌ها توسط سانتریفیوژ (2500 دور در 3 دقیقه و دمای 4 درجه سانتی‌گراد) جداسازی و **T3** و **T4** به روش **Radio Immuno Assay (RIA)** و **TSH** به

روش **IRMA** در کلیه نمونه‌ها اندازه‌گیری شد. در نهایت 20 نفر شرایط ورود به مطالعه را پیدا کرده و مورد بررسی قرار گرفتند. سپس این افراد در ماههای اول، دوم و ششم بدون هیچ مداخله‌ای مورد مطالعه مجدد از نظر علائم بالینی و همچنین تست‌های تیروئیدی قرار گرفتند. در ماههای اول، دوم و ششم پس از شروع مطالعه، بیماران مجدداً فراخوان شدند، خونگیری مجدد در شرایط ذکر شده انجام گرفت و تست‌های تیروئیدی مجدداً مورد بررسی قرار گرفتند. افرادی که در بررسی آزمایشگاهی مبتلا به پرکاری تیروئید بالینی تشخیص داده شدند از مطالعه خارج و به متخصص غدد جهت درمان ارجاع شدند. پرکاری تیروئید بالینی بصورت افزایش **T4** و یا **T3** در حضور **TSH** پایین تعریف شد. متغیرها با آزمون اندازه‌گیری مکرر **t** برای زوج‌ها مورد بررسی قرار گرفتند. سطح معنی‌دار آماری، 0/05 در نظر گرفته شد.

نظر به اینکه در مورد درمان بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز تحت بالینی اتفاق نظر وجود ندارد و بسیاری از محققین و صاحب‌نظران، درمان این بیماران را ضروری نمی‌دانند و فقط پیگیری آن را توصیه می‌کنند و علاوه بر آن در بسیاری از موارد تیروتوکسیکوز تحت بالینی فقط به علت تیروئیدیت ایجاد شده و خود به خود بهبود پیدا می‌کند، پیگیری بدون درمان این بیماران اشکالی ندارد. علاوه بر آن کلیه بیمارانی که در ریسک بالا برای بیمارهای قلبی - عروقی بودند از مطالعه حذف شدند.

### نتایج:

در مرحله اول 20 نفر وارد مطالعه شدند. در طول مطالعه 1 نفر به علت افزایش سطوح **T4** در ماه دوم و وجود علائم بالینی از مطالعه خارج شد و 3 نفر دیگر نیز به علت عدم پیگیری ناشی از عدم دسترسی و یا

طراحی شده و پیگیری 6 ماهه آنها را بدون درمان مورد بررسی قرار داده است.

### روش کار:

مطالعه از نوع کوهورت بوده و نمونه‌گیری از جمعیت ساکن شرق تهران که تحت پوشش مطالعه قند و لیپید تهران قرار داشتند انجام گرفت (6). نمونه‌ها تحت شرایط ذیل وارد مطالعه شدند: داشتن معیارهای پذیرش، نداشتن معیارهای عدم پذیرش و توافق جهت ورود به مطالعه.

معیارهای پذیرش شامل زنان غیر حامله و مردان در محدوده سنی 18 تا 75 سال و براساس معیارهای آزمایشگاهی مبتلا به پرکاری تیروئید تحت بالینی بودند. معیارهای عدم پذیرش شامل بیماران بد حال، بستری در بیمارستان طی سه ماه گذشته، حادثه قلبی عروقی و یا مغزی عروقی در یک ماهه گذشته، اختلالات عملکرد کبدی، کلیوی و یا وجود بیماری‌های التهابی مزمن (اختلال در آنزیم‌های کبدی بیش از 2/5 برابر طبیعی، کراتینین بیش از 1/3 و یا سندرم نفروتیک)، مصرف الکل و یا مصرف داروهای آنتی تیروئید بودند.

285 نفر از افراد تحت پوشش مطالعه قند و لیپید تهران در بررسی اولیه  $T4, TSH \leq 0/3 \text{ mu/ml}$  و **T3** نرمال داشتند. این

افراد به روش **Immuno Radio Metric Assay (IRMA)** تحت آزمایش مجدد قرار گرفتند و افرادی که مجدداً  $TSH \leq 0/3$  داشتند وارد مطالعه شدند که البته در این افراد سطوح **T3** و **T4** مجدداً نرمال بود. جهت تأیید وضعیت پرکاری تیروئید، تست **TRH** با تزریق 200 میکروگرم **TRH** انجام شد و **TSH** نیم ساعت پس از تزریق اندازه‌گیری شد. افزایش **TSH** کمتر از 1 بعنوان تست مثبت در نظر گرفته شد. کلیه افراد فوق از نظر معیارهای پذیرش و عدم پذیرش بالینی و آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفتند. پرسشنامه جهت تمام بیماران تکمیل شده و معاینات تن‌سنجی و معاینه تیروئید توسط پزشک آموزش دیده انجام گرفت.

کلیه آزمایشات در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

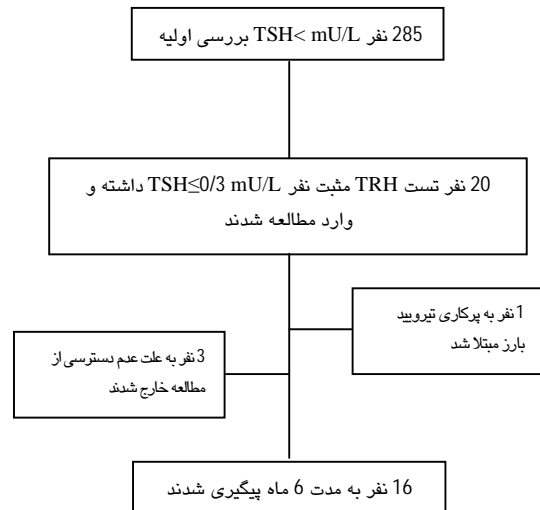
همانطور که در جدول 1 دیده می‌شود در ماههای اول و دوم پیگیری، افزایش قابل ملاحظه در سطوح TSH دیده می‌شود ولی در ماه ششم مجدداً سطوح TSH کاهش پیدا کرده به طوری که تغییرات معنی‌دار نسبت به ماه دوم پیدا می‌کند و به سطح ماه صفر می‌رسد. در 6 ماه پیگیری تغییرات معنی‌دار در سطوح T4 و T3 دیده نشد.

قابل ذکر است که 8% از افراد مورد بررسی، در معاینه گواتر درجه 2 و 14% گواتر درجه 1 داشتند. ندول منفرد و افتالموپاتی در هیچ یک از افراد مورد بررسی وجود نداشت.

### بحث و نتیجه‌گیری:

در مطالعه حاضر که یک پیگیری بدون درمان 6 ماهه از بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز تحت بالینی است نشان داده شد که TSH دارای تغییرات غیر قابل پیش‌بینی در ماههای مختلف بوده است و در نهایت پس از 6 ماه پیگیری، همچنان سطوح TSH در وضعیت سرکوب شده باقی مانده است. در طی پیگیری فقط یک بیمار دچار علائم واضح پرکاری بالینی تیروئید گردید و در بقیه افراد تغییری نه در علائم بالینی و نه در سطوح T4 و T3 مشاهده نشد. علیرغم اینکه تغییرات TSH در ماههای اول و دوم به نحوی بود که متوسط آن نشان‌دهنده وضعیت یوتیروئیدی بود، ولی TSH مجدداً بطور معنی‌دار در ماه ششم کاهش داشت. در مورد رویکرد درمان و اداره پرکاری تیروئید اختلاف نظر وجود دارد. مطالعات مختلف تأثیر پرکاری تیروئید تحت بالینی را بر روی قلب و سیستم اسکلتی بررسی کرده‌اند. در حالیکه افزایش باز چرخش استخوان (7) و تغییر در سیستم قلبی - عروقی شامل اختلال همودینامیک، آریتمی‌ها، هیپرتروفی بطن چپ و اختلال عملکرد دیاستولی قلب در مطالعات مختلف نشان داده شده است (8، 9). مطالعات دیگر یافته‌های قابل توجهی در این بیماران پیدا نکرده‌اند (10، 11). سیر بیماری به مقدار زیاد وابسته به علت بوجود آورنده آن است و تصمیم‌گیری برای درمان نیز در حال حاضر به شرایط بیمار بستگی دارد (12).

عدم تمایل به ادامه مطالعه، از مطالعه خارج شده و در نهایت 16 نفر تحت پیگیری 6 ماهه قرار گرفتند. (شکل شماره 1).



شکل شماره 1

در این افراد متوسط سن  $48 \pm 13$  سال بود و 12 نفر زن بودند. میانگین سایر متغیرهای بالینی شامل وزن  $77 \pm 12$  کیلوگرم، نمایه توده بدنی  $28 \pm 4$  کیلوگرم بر متر مربع، فشار خون سیستولی  $127 \pm 20$  میلی‌متر جیوه، فشار خون دیاستولی  $79 \pm 8$  میلی‌متر جیوه و نبض  $78 \pm 8$  در دقیقه بود. میانگین پایه در این افراد  $0.2 \pm 0.1$   $\mu\text{U/L}$  بود که در مقایسه با ماه ششم  $0.3 \pm 0.5$   $\mu\text{U/L}$  اختلاف معنی‌دار نداشت، اما تغییرات معنی‌دار طی پیگیری در ماههای اول و دوم دیده شد (جدول 1) در سطوح T4 و T3 اختلاف معنی‌دار در ماههای مختلف مورد بررسی وجود نداشت (جدول 1).

جدول شماره 1 - میانگین تست‌های عملکرد تیروئید در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید تحت بالینی در طی 6 ماه

#### پیگیری بدون درمان

ماه ششم	ماه دوم	ماه اول	ماه صفر	
0/3±0/5	** 0/6±0/2	** 0/7±1	* 0/2±0/1	TSH (mu/L)
8/1±2/2	7/9±2/1	7/6±1/4	10/3±1/4	T4(µg/dl)
144±31	148±30	139±25	153±15	T3(ng/dl)

\*  $P < 0/01$  در مقایسه با ماه اول و دوم

\*\*  $P < 0/01$  در مقایسه با ماه ششم

محدودیت‌های اصلی این مطالعه، پیگیری کوتاه مدت بیماران و سن متوسط شرکت‌کنندگان بود. پیگیری طولانی مدت این افراد می‌تواند در تصمیم‌گیری برای درمان آنها کمک‌کننده باشد. گروه مورد بررسی در سنین متوسط، بدون علائم بالینی و بدون عوارض قلبی عروقی بودند. این گروه می‌توانند وضعیت هایپرمتابولیک را که ممکن است در پرکاری تیروئید تحت بالینی وجود داشته باشد، بدون مشکل تحمل کنند. در نهایت بر اساس یافته‌های حاصل از این مطالعه، پیگیری طولانی مدت بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید تحت بالینی حتی در صورت وضعیت یوتیروئید توصیه می‌گردد.

#### سپاسگزاری:

از کلیه همکاران مطالعه قند و لیپید تهران در مرکز شرق که در انجام این طرح صمیمانه ما را یاری کردند تشکر و قدردانی می‌شود.

طراحی مطالعه حاضر به نحوی بود که بیماران وارد شده به مطالعه، دارای وضعیت قلبی - عروقی پایدار و فاقد آریتمی یا اختلال همودینامیک عمده باشند. میانگین سنی بیماران  $48 \pm 13$  سال بود و در هیچ کدام از افراد سابقه شکستگی‌های پاتولوژیک وجود نداشت. بنابراین مطالعه در گروه کم خطر از نظر بیمارهای قلبی و استخوانی انجام شده است. همانطور که مشاهده شد تغییرات بالینی قابل توجهی در طول پیگیری دیده نشد و فقط یک نفر از بیماران به تیروتوکسیکوز واضح مبتلا گردید. سیر تغییرات TSH نشان داد علیرغم اینکه در مقطع زمانی 1-2 ماه پس از شروع مطالعه، TSH بطور معنی‌داری افزایش پیدا کرد ولی افت مجدد آن مطرح کننده وجود پاتولوژی زمینه‌ای بود. این تغییرات نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز تحت بالینی در صورتی که معیارهای لازم جهت شروع درمان را نداشته باشند، لازم است تحت پیگیری طولانی مدت قرار گیرند، چرا که وجود یک و یا حتی دو بار وضعیت یوتیروئید، احتمال عود بیماری را کنار نمی‌گذارد.

#### References

#### منابع

1. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):3-9.
2. Batrinos ML. The problem of exogenous subclinical hyperthyroidism. *Hormones (Athens).* 2006;5(2):119-25
3. Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, Sun PC, Bahn RS, Nair KS. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. *Thyroid.* 2006;16(4):375-80.
4. Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL, Topliss DJ, Donath S, Davis SR. Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease - a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(4):548-56.
5. Belaya ZE, Melnichenko GA, Rozhinskaya LY, Fadeev VV, Alekseeva TM, Dorofeeva OK, et al. Subclinical hyperthyroidism of variable etiology and its influence on bone in postmenopausal women. *Hormones (Athens).* 2007;6(1):62-70.
6. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Majid M. Tehran lipid and glucose study: rationale and design. *CVD prevention.* 2000;3:242-3.
7. Morris MS. The association between serum thyroid-stimulating hormone in its reference range and bone status in postmenopausal American women. *Bone.* 2007;40(4):1128-34.
8. Arrivie J, Sbragia P, Denizot A, Paganelli F, Oliver C. Cardiovascular symptoms and risks of subclinical dysthyroidism. *Rev Med Interne.* 2004;25(3):207-16.

9. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med.* 2003;139(10):866.
10. Yonem O, Dokmetas HS, Aslan SM, Erselcan T. Is antithyroid treatment really relevant for young patients with subclinical hyperthyroidism? *Endocr J.* 2002;49(3):307-14.
11. Takashima N, Niwa Y, Mannami T, Tomoike H, Iwai N. Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints: the Suita study. *Circ J.* 2007;71(2):191-5.
12. Shrier DK, Burman KD. Subclinical hyperthyroidism: controversies in management. *Am Fam Physician.* 2002;65(3):431-8.
13. 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(1):165-8.
14. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;34(1):77-83.
15. Hamburger JI. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(6):1089-93.
16. Sandrock D, Olbricht T, Emrich D, Benker G, Reinwein D. Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993;128(1):51-5.