# اثرات درمان با لووتیروکسین بر جنبه‌های شناختی و افسردگی در مبتلایان به کم‌کاری تحت بالینی تیروییید: کارآزمایی بالینی دو سوکور

*دکتر صدیقه مرادی I
دکتر عبدالمجید بحرینیان II
دکتر فریدون عزیزی III

**چکیده**

**زمینه و هدف:** کم‌کاری تحت بالینی تیروییید که شامل افزایش TSH(Thyroid-Stimulating Hormone) همراه با سطح طبیعی هورمون‌های تیروییید در گردش خون می‌باشد، همواره به عنوان یکی از علل اختلالات روانی ـ حرکتی و افسردگی مورد بحث است. هدف از این مطالعه بررسی اثر درمان با لووتیروکسین بر اضطراب، افسردگی و دیگر معیارهای روانی ـ حرکتی در مبتلایان به کم‌کاری تحت بالینی تیروییید بود.

**روش کار:** ۲۷ بیمار ۱۷ تا ٦۱ ساله با میانگین سنی ۱۳/۵±۳۸ سال، شامل ۸ مرد و ۱۹ زن، با غلظت سرمی TSH پایه به میزان ۲۸-۵ میلی‌واحد در لیتر(با میانگین ۵/۲±۸/٤ میلی‌واحد در لیتر) همراه با $FT_4I$ (Free $T_4$ Index)در محدوده طبیعی وارد مطالعه شدند. پس از مشابه‌سازی از نظر سن، سطح TSH سرم و آنتی‌بادی‌های ضد تیروییید، بیماران به طور تصادفی به ۲ گروه تحت درمان با لووتیروکسین و دارونما تقسیم شدند(۱۳ نفر، لووتیروکسین و ١٤ نفر، دارونما دریافت کردند). در گروه مصرف کننده لووتیروکسین، میزان TSH هدف، ۳/۵-۰/۳ میلی‌واحد در لیتر بود. قبل از شروع درمان در تمام بیماران ضریب هوشی(Intelligence Quotient=IQ) به وسیله آزمون ریون، حافظه و سرعت روانی ـ حرکتی توسط آزمون کافلن و شدت اضطراب و افسردگی به کمک آزمون HADS( Hospital Anxiety Depression Scale) بررسی شد. افراد به مدت ۱۱ تا ١٤ماه(با میانگین٦/۰±۱۲ماه) پیگیری شدند. در پایان مطالعه آزمون‌های اولیه در تمام افراد تکرار شد.

**یافته‌ها:** ۱۰ بیمار در گروه تحت درمان با لووتیروکسین و ۱۳ بیمار در گروه مصرف کننده دارونما مطالعه را کامل کردند. میانگین TSH سرم در گروه تحت درمان بالووتیروکسین از ۷/۱±۹/٦ میلی‌واحد در لیتر به ۱/۲±۱/۳ میلی‌واحد در لیتر (P<۰/۰۰۲) و در گروه مصرف کننده دارونما از ۳/۱±۷/٦ میلی‌واحد در لیتر به ۱۵/۸±۱۸ میلی واحد در لیتر (P<۰/۰۲٤) تغییر یافت. در هر کدام از ۲ گروه به تنهایی و در مقایسه هر ۲ گروه با هم اختلاف معنی‌دار در ضریب هوشی، حافظه فوری، حافظه تاخیری، شدت اضطراب و افسردگی قبل و بعد از مداخله،مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری کلی:** درمان با لووتیروکسین سبب بهبود ضریب هوشی، حافظه و حالات روانی مبتلایان به کم‌کاری تحت بالینی تیروییید نمی‌شود.

**کلیدواژه‌ها:** ۱ – کم‌کاری تحت بالینی ۲ – افسردگی ۳ – حافظه ۴ – سرعت روانی ـ حرکتی ۵ – ضریب هوشی

**تاریخ دریافت: ۸۳/۵/٤، تاریخ پذیرش: ۸٤/۲/۱۰**

I) استادیار و فوق‌تخصص بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیسم، بیمارستان فیروزگر، خیابان ولی‌عصر، خیابان ولدی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران(*مولف مسؤول).

II) دانشیار و دکترای روانشناسی بالینی، بیمارستان طالقانی، اوین، خیابان ولنجک، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

III) استاد و فوق‌تخصص بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیسم، بیمارستان طالقانی، اوین، خیابان ولنجک، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29 ]

**مقدمه**

کم‌کاری تحت بالینی تیروییدِ اختلال شایعی است که با افزایش سطح TSH در حضور میزان طبیعی هورمون‌های تیروییدِ در گردش خون مشخص می‌شود،[۱و ۲] که میزان شیوع آن در جوامع مختلف ۱۰٪-۲٪ می‌باشد.[۳-۵] هورمون‌های تیروییدِ با روش منحصر به فردی به وسیله مغز جذب می‌شوند. مغز قادر است به طور موضعی T4 را به T3 تبدیل کند، بنابراین تنظیم هورمون‌های تیروییدِ در مغز دقیق‌تر از سایر قسمت‌های بدن انجام می‌گیرد.

جایگزینی لووتیروکسین موجب افزایش فعالیت ۵- هیدروکسی تریپتامین مرکزی و در نتیجه کاهش علایم افسردگی می‌شود.[۶] اهمیت کم‌کاری تحت بالینی تیروییدِ در ایجاد اختلالات روان سرشتی و به ویژه بیماری‌های Affective نامشخص است. در بعضی از مطالعات، وجود این اختلال در بیماران دو قطبی گزارش شده است.[۷] در ارتباط با ایجاد افسردگی نیز، نتایج حاصل از پژوهش‌های مختلف، متفاوت است.[۷و ۸] کم‌کاری تحت بالینی تیروییدِ در ۹٪-۵٪ بیماران افسرده مشاهده شده است.[۷] آنتی‌بادی‌های ضد تیروییدِ در ۲۰٪-۸٪ بیماران مبتلا به افسردگی وجود دارد.[۷و ۸] در مطالعه‌ای شیوع گواتر در مبتلایان به افسردگی بیش از سایر افراد گزارش شده بود، که این حالت به کمبود ید ارتباط داده شد.[۹]

در بیماران بستری مبتلا به افسردگی، بروز کم‌کاری خفیف تیروییدِ بیش‌تر است.[۱۰] شواهدی دال بر ضروری بودن سنجش TSH به عنوان یک مرحله، در بررسی بیماران افسرده در دسترس است.[۱۱] کم‌کاری تحت بالینی تیروییدِ در جریان افسردگی موجب مقاومت به درمان با داروهای ضدافسردگی می‌شود.[۱۱] با این وجود شواهد کافی مبنی بر همراهی کم‌کاری تحت بالینی تیروییدِ و افسردگی وجود ندارد.

نکته دیگری که در ارتباط با اختلالات روان سرشتی و کم‌کاری تحت بالینی تیروییدِ باید در نظر داشت، مصرف لیتیوم است که خود می‌تواند عامل کم‌کاری تیروییدِ باشد.[۷] هدف از این مطالعه بررسی ارتباط کم‌کاری تحت بالینی تیروییدِ با حافظه، وضعیت روانی ـ حرکتی، میزان اضطراب و افسردگی و نیز اثر درمان جایگزینی لووتیروکسین بر این اختلالات بود.

**روش بررسی**

در فاصله اردیبهشت‌ماه سال ۱۳۸۰ تا شهریور ماه سال ۱۳۸۱، ۲۷ فرد ۶۱-۱۷ ساله (با میانگین ۱۳/۵±۳۸ سال) شامل ۸ مرد و ۱۹ زن وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به این مطالعه شامل وجود TSH بالاتر از ۵ میلی‌واحد در لیتر همراه با $FT_4I$ طبیعی بود که در ۲ نوبت جداگانه به فاصله یک هفته تکرار می‌شد. معیارهای حذف بیماران از مطالعه شامل کم‌کاری بالینی تیروییدِ، حاملگی، مصرف لووتیروکسین و داروهای ضد تیروییدِ طی یک ماه قبل از بررسی و بیماری قلبی و آریتمی در گذشته و یا در زمان مطالعه بود.

۱۷ نفر از این افراد از بین نمونه‌های شرکت کننده در مطالعه تیروییدِ تهران که نمونه‌ای از جمعیت عمومی تهران بودند و مابقی بیماران از درمانگاه‌های غدد درون‌ریز انتخاب شدند. بعد از انتخاب و همانندسازی این افراد بر حسب سن، جنس، سطح TSH سرم و آنتی‌بادی‌های ضد تیروییدِ، بیماران به صورت تصادفی و دو سوکور به ۲ گروه تحت درمان با لووتیروکسین(قرص لووتیروکسین سدیم ۰/۱ میلی‌گرمی ساخت کارخانه ایران هورمون) و دارونما تقسیم شدند. بسته‌بندی و ظاهر قرص‌های دارونما مشابه قرص لووتیروکسین بود.

تنظیم دوز براساس جواب TSH بعدی توسط مددکار تحقیق که از نوع درمان آگاه بود، انجام می‌شد. مطالعه از نظر اخلاقی مورد تأیید قرار گرفت. TSH (محدوده طبیعی ۳/۵-۰/۳میلی‌واحد در لیتر) با روش IRMA (Immuno Radiometric Assay) و کیت Spectra ساخت



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29 ]

کشور فنلاند اندازه‌گیری شد و Intra Assay CV آن ٦/٥٪ بود. T3 و T4 با روش ایمونواسی و کیت ساخت کشور فنلاند اندازه‌گیری شدند، که Intra Assay CV آنها به ترتیب ٦/٥٪ و ٧/٥٪ بود.

T3RU(T3 Resine Uptake)(میزان طبیعی: ٣٥٪-٢٥٪) با روش RIA (Radio Immuno Assay) و کیت RADIM ساخت ایتالیا اندازه‌گیری شد و Intra Assay CV آن ٣/٨٪ بود. Anti-TPO(Anti-Thyroid Peroxidase) با روش ELISA(Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) و کیت Biogenesis ساخت انگلستان اندازه‌گیری شد.

Anti-Tg(Anti-Thyroglobulin) با روش IRMA و کیت Immunotech ساخت فرانسه اندازه‌گیری شد مقادیر طبیعی هر دو آزمایش کمتر از ١٠٠واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر و Intra Assay CV آنها به ترتیب ٧٪ و ٩/١٪ بود. در گروه تحت درمان با لووتیروکسین میزان دارو به نحوی تنظیم شد که غلظت TSH بین ٣/٥-٠/٣ میلی‌واحد در لیتر باشد.

بعد از بررسی اولیه و تنظیم میزان دارو، در طول مطالعه، اندازه‌گیری TSH هر ٣ ماه ١ بار نیز انجام شد. قبل از شروع درمان در تمام بیماران ضریب هوشی(IQ) به وسیله آزمون ریون، وضعیت روانی ـ حرکتی (Psychomotor Speed) و حافظه به وسیله آزمون کافلن و میزان اضطراب و افسردگی با آزمون HADS سنجش شد.

در قسمت اول آزمون کافلن که برای بررسی حافظه در بزرگسالان استفاده می‌شود، ابتدا داستانی کوتاه به مدت حدود ١ دقیقه توسط آزمونگر خوانده می‌شود و میزان اطلاعات آزمون بلافاصله بعد از پایان داستان و ٣٠ دقیقه بعد از آن به ترتیب حافظه فوری و تاخیری را نشان می‌دهد. در قسمت دوم این آزمون که جهت بررسی فعالیت روانی ـ حرکتی استفاده می‌شود، صفحه‌ای را که شامل مجموعه‌ای از اعداد می‌باشد به آزمودنی داده شده و از وی خواسته می‌شود که به سرعت و در مدت زمان ١ دقیقه روی این اعداد خط بزنند (cancellation) و برحسب میزان اعدادی که خط زده است به وی نمره داده می‌شود.[١٢]

آزمون ریون که برای سنجش ضریب هوشی استفاده شد، روشی است که به صورت معمول در مراکز روانپزشکی و روانشناسی ایران برای تعیین ضریب هوشی در بالغین استفاده می‌شود، این آزمون شامل ٦٠ سوال است که هر سوال ٦ گزینه دارد و به صورت تصاویر هندسی می‌باشد و به هر گزینه نمره‌ای تعلق می‌گیرد. در این آزمون در صورتی که فرد به ٤ سوال پیاپی پاسخ غلط دهد آزمون متوقف می‌شود.

در روش HADS که جهت تعیین وجود اضطراب و افسردگی استفاده شد، ١٤ سوال وجود دارد که هر سوال ٤ گزینه دارد و یک در میان مربوط به اضطراب و افسردگی است. به هر سوال از صفر تا ٣ نمره داده می‌شود. نمره صفر تا ٩ طبیعی و مقادیر مساوی یا بیش‌تر از ١٠ نشانه وجود اضطراب یا افسردگی است.

بعد از انجام آزمایشات و معاینات اولیه بیماران به مدت ١٤-١١ ماه (با میانگین ٠/٦±١٢ ماه) پیگیری شدند و در پایان مطالعه آزمون‌های فوق مجدداً انجام شدند.

همه داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شدند. جهت مقایسه داده‌ها بین گروه‌ها و در هر گروه از آزمون‌های Man-WithineyU و Wilcoxon signed rank استفاده شد. مقادیر با P کمتر از ٠/٠٥ معنی‌دار تلقی شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS(version 9.05) انجام شد.

## نتایج

در مجموع، ٢٧ فرد وارد مطالعه شدند. علت کم‌کاری تیرویید در ١ بیمار، درمان با ید رادیواکتیو جهت پرکاری تیرویید ناشی از بیماری گریوز و در بقیه موارد با توجه به تیتر بالای آنتی‌بادی ضد پراکسیداز تیرویید، تیرویید‌یت اتوایمیون بود. ٢٣ نفر مطالعه را کامل کردند. علت حذف

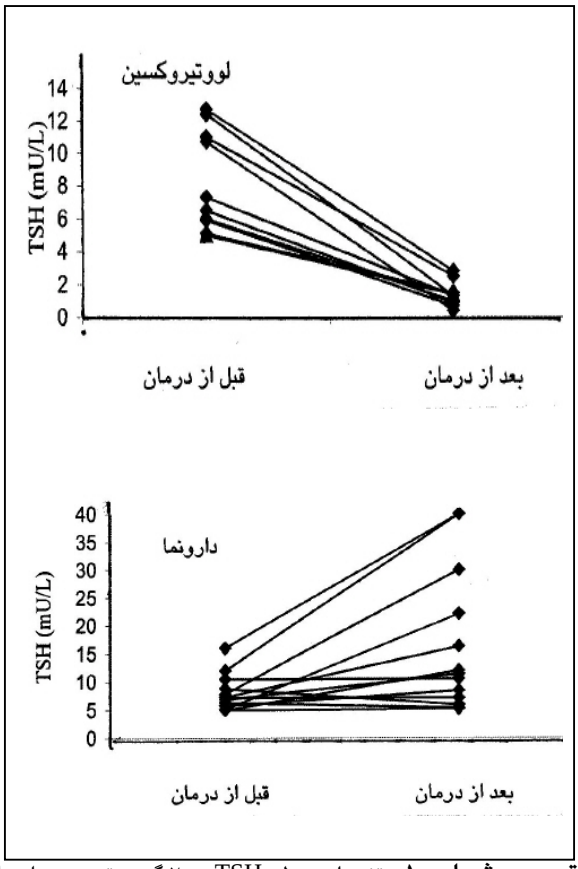


[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29 ]

بیماران در ۱ مورد وجود هم زمان بیماری پوستی و در ۳ مورد دیگر تغییر محل زندگی بود. هیچ بیماری دچار عوارض ناشی از درمان نشد. مشخصات اولیه بیماران بین ۲ گروه درمانی تفاوت معنی‌داری نداشت(جدول شماره ۱).

میانگین میزان TSH در گروه تحت درمان فعال در پایان مطالعه ۱/۳ میلی واحد در لیتر بود که کاهش معنی‌داری نسبت به قبل از درمان داشت(P=۰/۰۰۲). در گروه مصرف کننده دارونما میانگین TSH در پایان مطالعه ۱۸ میلی‌واحد در لیتر بود که این افزایش از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد (P=۰/۰۲٤). در گروه تحت درمان فعال هیچ بیماری، میانگین TSH کمتر از حد طبیعی نداشت(تصویر شماره ۱). افزایش TSH در گروه مصرف کننده دارونما ارتباط مثبتی با TSH اولیه سرم داشت (p=۰/۰۱ و r=۰/٥٦).

میانگین T4 قبل از درمان در گروه تحت درمان با لووتیروکسین، ٦/٤میکروگرم در دسی‌لیتر و بعد از درمان، ۸/٥ میکروگرم در دسی‌لیتر بود که افزایش معنی‌دار داشت اما تغییر میزان T3 قبل و بعد از درمان معنی‌دار نبود. در گروه مصرف کننده دارونما




**تصویر شماره ۱**- تغییرات سطح TSH در ۲ گروه تحت درمان با لووتیروکسین و دارونما

**جدول شماره ۱**- غلظت TSH، هورمون‌های تیرویید و آنتی‌بادی‌های ضد تیرویید قبل و بعد از درمان

| | قبل از درمان(میانگین) | بعد از درمان(میانگین) | p |
|---|---|---|---|
| گروه تحت درمان با لووتیروکسین(تعداد: ۱۰ نفر) | | | |
| TSH mu/l | ۱۱/۱ ± ۸/۲ | ۱/۳ ± ۲ | ۰/۰۰۲ |
| T4(µg/dl) | ٦/٦ ± ۱/۲ | ۸/٥ ± ۱/۹ | ۰/۰٤٤ |
| T3(ng/dl) | ۱۲٥ ± ۲۳ | ۱۲۹ ± ۳٦ | NS |
| T3RU(٪) | ۲۷ ± ۳/۱ | ۳۰ ± ۳/۱ | ۰/۰٥۳ |
| FT4I | ۱/۷٤ ± ۰/۳ | ۲/٤۲ ± ۰/۸ | NS |
| FT3I | ۳۳/۷ ± ۸/۰ | ٤۰/۲ ± ۱٤/۰ | NS |
| Anti-TPO(IU/ml) | ٦٥۱ ± ۱۰٤٦ | ٤٤۸ ± ۷ | S |
| Anti-Tg(IU/ml) | ۱۲۲ ± ۱۲۷ | ٥۷۹ ± ٦۸۰ | NS |
| گروه تحت درمان با دارونما(تعداد: ۱۳ نفر) | | | |
| TSH mu/l | ۷/٦ ± ۲/٦ | ۱۸/۰ ± ۱٥/۸ | ۰/۰۲٤ |
| T4(µg/dl) | ٥/۸ ± ۱/۸ | ۷ ± ۱/٦ | NS |
| T3(ng/dl) | ۱۱۷ ± ٤۱ | ۱٥۰ ± ۳۲ | ۰/۰۱۷ |
| T3RU(٪) | ۲۷ ± ۲/۱٦ | ۲۸ ± ٤/٤ | NS |
| FT4I | ۱/٦ ± ۰/٦۸ | ۲ ± ۰/۷ | NS |
| FT3I | ۳۲ ± ۱۳ | ٤٤ ± ۱۱/۳ | ۰/۰۱۷ |
| Anti-TPO(IU/ml) | ۹٥۲ ± ۱۱۸٥ | ٥٤۰ ± ۷۸٦ | NS |
| Anti-Tg(IU/ml) | ۱٥۸ ± ۱۷۹ | ۳۳۹ ± ۱۸۷ | ۰/۰۰۹ |



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29 ]

میانگین T4 قبل و بعد از درمان به ترتیب ۵/۸ و ۷ میکروگرم در دسی‌لیتر بود که این تغییر معنی‌دار نیست.

تیتر آنتی‌بادی ضد تیروگلبولین در پایان مطالعه در گروه مصرف کننده دارونما افزایش معنی‌داری داشت(جدول شماره ۱). ارتباط بین TSH و تیتر آنتی‌بادی ضدپراکسیداز که با استفاده از آزمون ضریب همبستگی پیرسون انجام شد صفر بود($p=۰/٦$ و $r=۰$).

هیچ کدام از شاخص‌های بررسی شده شامل ضریب هوشی، افسردگی، اضطراب، حافظه فوری و تاخیری و سرعت روانی ـ حرکتی بین ۲ گروه و نیز در مقایسه هر گروه قبل و بعد از درمان تفاوت معنی‌داری نداشتند(جدول شماره ۲).

**جدول شماره ۲**- بررسی تغییرات حافظه فوری، تاخیری و باقی‌مانده، میزان افسردگی، اضطراب و ضریب هوشی بیماران قبل و بعد از درمان با لووتیروکسین و دارونما

| متغیر | قبل از درمان | بعد از درمان |
|---|---|---|
| گروه تحت درمان با لووتیروکسین | | |
| ضریب هوشی | *۹۳ ± ۱٦ | ۹۱ ± ۱۷ |
| افسردگی | ۷/۲ ± ۲/۸ | ٦/۷ ± ۲/٤ |
| اضطراب | ۹/۱ ± ٤/۳ | ۱۰/٤ ± ۳/٤ |
| حافظه فوری | ۲۵/۰ ± ۱۰ | ۲۳/٤ ± ۱۲/۲ |
| حافظه تاخیری | ۲۲/۳ ± ۱۲/۱ | ۲٤ ± ۹/۲ |
| روانی ـ حرکتی | ٤۵/۰ ± ۱۷/۲ | ٤۰ ± ۱۰/۵ |
| گروه تحت درمان با دارونما | | |
| ضریب هوشی | ۹۳/۲ ± ۱۷/٤ | ۹۲ ± ۱٦ |
| افسردگی | ۷/۸ ± ۲/۹ | ۸/۹ ± ۳/۵ |
| اضطراب | ۸/۷ ± ٤/۱ | ۸/۷ ± ۳/۹ |
| حافظه فوری | ۲۷/۵ ± ۱۰/۰ | ۲۵/۳ ± ۸/۱ |
| حافظه تاخیری | ۲۸/۳ ± ۹/۷ | ۲۳/۰ ± ۹/۵ |
| روانی ـ حرکتی | ۳۸/۲ ± ۸/٤ | ۳٦ ± ۱۰/۸ |

*اختلاف هیچ کدام از متغیرها بین ۲ گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود.

## بحث

کم‌کاری تیروییید اختلالی با درجات مختلف است که بر حسب شدت آن علایم بالینی و بیوشیمیایی متفاوتی دارد.[۱۳] در مطالعه ویکهام شیوع این اختلال ۲/۸٪ در مردان و ۷/۵٪ در زنان و ۱۷/٤٪ در زنان بالای ۷۵ سال گزارش شد.[۳] در تهران شیوع آن ۰/۹٪ در مردان و ۳/۲٪ در زنان بود.[۱٤]

با افزایش بررسی معمول TSH موارد بیش‌تری از این اختلال تشخص داده می‌شود. در بعضی از مطالعات این اختلال همراه با بعضی علایم و نشانه‌های کم‌کاری تیروییید و از جمله اختلالات روانی ـ حرکتی، کاهش حافظه و افسردگی گزارش شده است، اما مطالعات دیگر آن را تایید نکرده‌اند.[۳ و ۵ و ۲٤-۱۵]

در مطالعه‌ای که در زنان ۵٤-٤۷ ساله انجام شد، هیچ گونه ارتباطی بین اختلال عملکرد تیروییید و افسردگی پیدا نشد، اما سطح آنتی‌بادی ضدپراکسیداز تیروییدی بیش‌تر از ۱۰۰ میلی‌واحد در میلی‌لیتر، همراهی قابل توجهی با افسردگی داشت.[۱۱] مواردی از این اختلال همراه با سندرم‌های ارگانیک مغزی گزارش شده است.[۲۵]

در مطالعه Nystrom که بررسی مقایسه‌ای بین درمان با لووتیروکسین و دارونما بود، ۲۵٪ از بیماران به دنبال درمان با لووتیروکسین بهبودی قابل توجهی در آزمون‌های روان‌شناختی ـ حرکتی پیدا کردند، اما بهبودی فقط در یکی از شاخص‌های بررسی شده قابل توجه بود.[۲٦] در مطالعه دیگری که اخیراً در برزیل انجام شد خطر نسبی بروز افسردگی در مبتلایان به کم‌کاری تحت بالینی تیروییید ۲ برابر گزارش شد.[۲۷]

در مطالعه دیگری که بدون گروه دارونما و کنترل بود، بهبودی قابل توجه توانایی‌های شناختی در مبتلایان به کم‌کاری تحت بالینی تیروییید به دنبال درمان با لووتیروکسین گزارش شد.[۲۸] در بررسی دیگری که به صورت بیماریابی انجام شد، شیوع اضطراب یا افسردگی در مبتلایان به کم‌کاری تحت بالینی تیروییید کمتر از افراد دارای عملکرد طبیعی تیروییید بود. در این بررسی میزان اضطراب و افسردگی در افرادی که بیماری شناخته شده قبلی تیروییید داشتند، بیش‌تر از افراد طبیعی بود ولی این شیوع هیچ ارتباطی با عملکرد تیروییید در زمان بررسی نداشت.[۲۹]

در مطالعه Kong نیز به دنبال درمان با لووتیروکسین، بهبودی در میزان افسردگی و اضطراب براساس آزمون



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29 ]

HADS که مشابه مطالعه حاضر بود، مشاهده نشد.[۱۹] شواهد کافی مبنی بر همراهی افسردگی و کم‌کاری تحت بالینی تیرویید وجود ندارد و بررسی‌ها نشان می‌دهند که زمانی که این همراهی وجود دارد معمولاً افسردگی علت دیگری دارد و با درمان جایگزینی هورمون‌های تیرویید بهبود نمی‌یابد.[۳۰]

در متاآنالیز دیگری که اخیراً از چندین مطالعه دیگر انجام شد شواهدی مبنی بر وجود علایم عصبی ـ روانی در مبتلایان به کم‌کاری تحت بالینی تیرویید دیده نشد.[۳۱] در این مطالعه، هیچ‌گونه بهبودی در آزمون‌های شناختی ـ حرکتی به دنبال درمان با لووتیروکسین ایجاد نشد. همچنین، در پایان مطالعه در گروه مصرف کننده دارونما، تفاوت معنی‌داری در این آزمون‌ها در مقایسه با گروه تحت درمان فعال وجود نداشت.

در پایان مطالعه در بررسی شدت اضطراب و افسردگی براساس روش نمره‌بندی HADS تفاوتی بین ۲ گروه درمانی مشاهده نشد. این تغییرات در هر کدام از گروه‌های درمانی و نیز بعد از درمان تفاوت معنی‌داری با نتایج قبل از درمان نداشتند. این نکته قابل ذکر است که عمده بیماران این مطالعه از بیماریابی در جمعیت عمومی جامعه انتخاب شده بودند که وجود بیماری‌های هم زمان در آنها کمتر بود و این می‌تواند یکی از علل عدم افزایش اختلالات روانی در این مطالعه باشد که در موارد دیگری هم که نمونه‌ها از جمعیت عمومی بودند، گزارش شده است.

محدودیت عمده این مطالعه کم بودن تعداد نمونه‌ها است بنابراین لازم است در این زمینه مطالعه مشابه، بزرگ‌تر و آینده‌نگر انجام شود. در خاتمه این مطالعه نشان داد که وجود اضطراب، افسردگی و دیگر اختلالات روانی به تنهایی معیار کافی جهت لزوم درمان در مبتلایان به کم‌کاری تحت بالینی تیرویید نمی‌باشد.

## نتیجه‌گیری

اگر چه اثرات کم‌کاری بالینی تیرویید بر قدرت شناختی و وضعیت روانی به خوبی اثبات شده است اما در مورد درجات خفیف کم‌کاری تیرویید این رابطه مشخص نیست و نیاز به مطالعات وسیع‌تر و دراز مدت در آینده دارد.

## منابع

1- Cushing GW. Subclinical hypothyroidism understamding is the key to decision making. Poststgrad Med; 1993. 94: 95-107.

2- Ross DS. Subclinical hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's. The thyroid, A fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2000. p. 1001-1006.

3- Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whikham survey. Clin Endocrinol(Oxf); 1977. 7: 481-493.

4- Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. JAMA; 1979. 242: 247-250.

5- Cooper DS, Halpern R, Wool LC, Levin AA, Ridgway EC. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med; 1984. 101: 18-24.

6- Clear AJ, Mcregor A, Chambers SM, Dawling S, O'Keane V. Thyroxine replacement increases central 5-hydroxytryptamine activity and reduces depressive symptoms in hypothyroidism. Neuroendocrinology; 1996. 64: 65-69.

7- Haggerty JJ, Prange AJ AR. Borderline hypothyroidism and depression. Annu Rev Med; 1995. 46: 37-46.

8- Haggerty JJ, Simon JS, Evans DL, Golden RN. Elevated TSH levels andthyroid antibodies in psychiatric inpatients: relationship to diagnosis and DST response. Am J Psychiatry; 1987. 144: 1491-1493.

9- Scherer J. The prevalence of goiter in psychiatric outpatients suffering from affective disorders. Am J Psychiatry; 1994. 151: 453.

10- Pop J, Maartens L, Leusink G, Vanson MJ, Knottnerus AA, Ward AM. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? Clin Endocrinol Metab; 1998. 83: 3194-3197.

11- Kung AW. Life events, daily stresses and coping in



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29 ]

patients with Grave's disease. Clin Endocrinol(oxf); 1995. 42: 303-306.

۱۲- ذوالفقاری ـ زهرا. بررسی شیوع اختلالات شناختی در بیماران افسرده عمده یک قطبی در بیمارستآنهای امام‌حسین(ع) و طالقانی در سال‌های ۱۳۷۸-۱۳۷٦، پایان‌نامه دکترای تخصصی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، سال ۱۳۷۸؛ صفحه ٥٤.

13- Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserz AR. TSH controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levelsand clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: A doubleblind, placebo-controlled trial(Basal thyroid study). J Clin Endocrinol Metab; 2001. 86: 4850-4855.

١٤- حیدریان ـ پیمانه، عزیزی ـ فریدون. اختلالات عملکرد تیروئید و آنتی‌بادی‌های تیروئید یک دهه پس از شروع جایگزینی با نمک یددار: مطالعه تیروئید تهران، مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، سال ۱۳۸۱؛ سال چهارم، شماره ٤، صفحه: ٢٤١-٢٢٩.

15- Canaris GY, Manowitz NR, Mayor GM, Ridgway EC. The colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med; 2000. 160: 526-534.

16- Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. J Clin Endocrinol Metab; 1997. 82: 771-776.

17- Mcdermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. J Clin Endocrinol Metab; 2001. 85: 4585-4590.

18- Monzani F, Caraccio N, Gabriele. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab; 1997. 82: 3316-3318.

19- Kong WM, Sheikh M, Lumb P, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. Am J Med; 2002. 112: 422-423.

20- Lucus A, Pizarro E, Granada ML. Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression: are they two linked disorders? Clin Endocrinol(oxf); 2001. 55: 809-814.

21- Weissel M. Possible concequences of subclinical hypothyroidism. Acta Med Austriaca; 2003. 30: 93-97.

22- Davis JD, Stern RA, Flashman LA. Cognitive and neuropsychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: significance in the elderly. Curr Psychiatry Rep; 2003. 5: 384-390.

23- Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C, Molloy W, Cook D, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? J Gen Intern Med; 1996. 277: 1232-1237.

24- Monzani F, Del Guerra P, Caracio N, Pruneti CA, Pucci E, Luisi M, et al. Subclinical hypothyroidism. Neurobehavioral features and beneficial effect of L-Thyroxine treatment. Clin Invest; 1993. 71: 367-371.

25- Haggerty JJ Jr, Evans DL, Prange Jr. Organic brain syndrom associated with subclinical hypothyroidism. Am J Psychiatry; 1986. 143: 785-86.

26- Nystrom E, caidahl K, Fager G. A double blind cross-over 12 month study of L-thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol; 1988. 29: 63-76.

27- Chueire VB, Silva ET, Perotta E, Romaldini JH, Ward LS. High serum TSH levels are associated with depression in the elderly. Arch Geronol Geriatr; 2003. 36: 281-288.

28- Baldini IM, Vita A, Mauria MC, Amodei V, Carrisi M, Bravin S, et al. Psychopathologic and cognitive features in subclinical hypothyroidism. Prog Neuropschopharmacol Biol Psychiatry; 1997. 21: 925-935.

29- Engum A, Bjoro T, Mykletun A, Dahl AA. An association between depression, anxitey and thyroid function. A clinical fact or an artifact? Acta Psychiatr Scand; 2002. 106: 1-2.

30- Tamilia M, Silva JE. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat? Curr Opin Endocrinol Diabetes; 2001. 8: 247-252.

31- Surks MI, Ortiz E, Diniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA; 2004. 291: 228-238.



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29 ]

# *The Effects of L-thyroxine Treatment on Cognitive and Psychiatric Aspects of Subclinical Hypothyroidism: A Randomized, Double blind Clinical Trial*

***S. Moradi, MD** [I] **A.M. Bahreinian, PhD** [II] **F. Azizi, MD** [III]

## *Abstract*

**Background & Objective:** Subclinical hypothyroidism is defined by an increased serum TSH(Thyroid Stimulating Hormone) level in the presence of normal concentrations of circulating thyroid hormones and may be a predisposing factor for depression and psychomotor disorders. The aim of this study was to evaluate the effcts of L-thyroxine replacement on anxiety, depression and other neuropsychiatric aspects in patients with subclinical hypothyroidism.

**Method:** twenty-seven patients(19 females and 8 males) ranging from 17 to 61 years old(mean: 38±13.5 years) with basal serum TSH levels of 5.0-16.3 mu/l(mean: 8.4±5.2mu/l) and normal FT4I were enrolled. After being matched for age, TSH level and antithyroid antibodies, patients were randomly allocated into two treatment groups, LT4(Levo Thyroxine) and placebo including 13 and 14 cases respectively. In the LT4 group, dosage was titrated to achieve a serum TSH level between 0.3-3.5 mu/l. Intelligence Quotient(IQ) was assessed using Raven test, memory and psychomotor speed through Caughlan test, anxiety and depression via HADS(Hospital Anxiety Depression Scale) before and after treatment. Patients had follow-up visits for 11-14 months(mean: 12±0.6 months).

**Results:** Ten patients in the LT4 group and 13 in the placebo group completed the study. Mean TSH levels changed from 9.6±7.1 to 1.3±1.2mu/l(P<0.002) and from 7.6±3.1 to 18±15.8mu/l(P<0.024) in the LT4 and placebo groups respectively. No significant difference in IQ, recent and late memory, anxiety and depression was observed in both groups before and after intervention.

**Conclusion:** There is not obvious relationship between subclinical hypothyroidism, cognitive disorders and depression. Further studies to evaluate these problems are recommended.

**Key Words: 1) Subclinical Hypothyroidism 2) Depression 3) Memory 4) Psychomotor Speed 5) Intelligence Quotient(IQ)**

***I*)** *Assistant Professor of Metabolism and Endocrinology. Firoozgar Hospital. Valadi St., Vali-e-Asr Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.(*Corresponding Author)*

***II*)** *Associate Professor of Clinical Psychology. Taleghani Hospital. Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.*

***III*)** *Professor of Metabolism and Endocrinology. Taleghani Hospital. Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.*



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29 ]