Journal of Gorgan University of Medical Sciences

e-ISSN: 2008-4080 p-ISSN: 1562-4765

2025 / Vol 27 / No 4

Prevalence of Residual Symptoms Following Thyroid-Stimulating Hormone Normalization in Patients with Hypothyroidism

Seyed Mohammad Aria [1], **Maryam Zahedi (M.D)**[2], **Fatemeh Mohmmadzade (M.D)***[3], **Alireza Seyedi Niaki (Ph.D)**[4], **Somayeh Ghorbani (Ph.D)**[5]

1 Medical Student, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. 2 Assistant Professor, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. 3 Assistant Professor, Ischemic Disorders Research Center, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. 4 Anesthesiologist, Anesthesiology Ward, Sayad Shirazi Hospital, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. 5 Assistant Professor of Biostatistics, Cancer Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Research Article

Abstract

Background and Objective: Hypothyroidism is a clinical syndrome resulting from a deficiency in thyroid hormone production. Despite achieving normalized thyroid-stimulating hormone (TSH) levels through levothyroxine (LT4) therapy, many patients continue to experience residual symptoms. This persistence raises questions regarding the adequacy of standard monotherapy and suggests that alternative treatments, such as combination therapy (LT4 and liothyronine [LT3]), may be more effective for certain individuals. This study was conducted to determine the prevalence of residual symptoms after TSH normalization in patients with hypothyroidism in Gorgan, Iran.

Methods: This descriptive-analytical study was conducted on 200 patients (193 females, 7 males; mean age = 41.81±12.25 years) with a confirmed diagnosis of hypothyroidism who were under regular treatment and had normalized TSH. Subjects were recruited from those referring to an endocrinology subspecialty clinic in 2022 in Gorgan. Eligible participants were asked to complete a checklist assessing common symptoms of hypothyroidism, including fatigue, dry skin, weight gain, cold intolerance, constipation, muscle cramps, facial puffiness, and hair loss. Paraclinical data, including TSH and thyroid peroxidase antibody (anti-TPO) levels, were also collected.

Results: The most prevalent residual symptoms of hypothyroidism were fatigue (74.2%), cold intolerance (73.7%), and dry skin (73.2%). A statistically significant correlation was found between body mass index (BMI) and dry skin ($P<0.05$). However, no significant correlation was observed between TSH levels and the persistence of symptoms.

Conclusion: Despite TSH normalization, symptoms of hypothyroidism-including fatigue, cold intolerance, and dry skin-persist in more than 70% of cases.

Keywords: Hypothyroidism; Thyrotropin; Thyroxine

***Corresponding Author:** Fatemeh Mohmmadzade (M.D), **E-mail:** msoheila66@yahoo.com

Received 29 Dec 2024 **Received in revised form** 19 May 2025 **Accepted** 20 May 2025 **Available Online** 31 Dec 2025

Cite this article as: Aria SM, Zahedi M, Mohmmadzade F, Seyedi Niaki A, Ghorbani S. [Prevalence of Residual Symptoms Following Thyroid-Stimulating Hormone Normalization in Patients with Hypothyroidism]. J Gorgan Univ Med Sci. 2025; 27(4): 35-44. [Article in Persian]

© The author(s)

Owned: Golestan University of Medical Sciences **Publisher:** Deputy of Research and Technology

Journal of Gorgan University of Medical Sciences

Extended Abstract

2025 / Vol 27 / No 4

Introduction

Hypothyroidism is a clinical syndrome characterized by the inadequate production of thyroid hormones, typically managed with levothyroxine (LT4) to maintain serum thyroid-stimulating hormone (TSH) levels within the normal range. In the majority of patients, this approach successfully alleviates symptoms of overt hypothyroidism through the endogenous conversion of thyroxine (T4) into triiodothyronine (T3), the biologically active thyroid hormone. A variety of thyroid function tests (TFTs) are available, enabling clinicians to diagnose thyroid disorders with a high degree of sensitivity and specificity. The application of these tests, particularly the assessment of serum TSH levels, renders the diagnosis of overt thyroid dysfunction relatively straightforward in most cases.

Nevertheless, a small percentage of patients (10–20%) continue to experience residual symptoms despite maintaining normal serum TSH levels. These symptoms encompass cognitive, mood, and metabolic impairments that significantly impact psychological well-being and quality of life. While the standard of care has traditionally focused on the normalization of TSH levels, emerging research highlights the importance of considering T3 deficiency in patients undergoing LT4 monotherapy. Although clinical trials comparing LT4 monotherapy with combination therapy (LT4 plus liothyronine [LT3]) have demonstrated both approaches to be safe and comparably effective, these trials often lacked adequate enrollment of patients specifically exhibiting residual symptoms. More recent studies suggest that symptomatic patients may indeed derive benefit from combination treatment. Consequently, a pragmatic approach to managing patients with residual symptoms involves considering the initiation of combination therapy with both LT4 and LT3.

In most patients, hypothyroidism is a chronic condition necessitating lifelong management. Treatment primarily involves thyroid hormone replacement therapy, except in cases where the hypothyroidism is transient or reversible. The therapeutic objective is to achieve a euthyroid state, which is readily attainable in nearly all patients through the oral administration of synthetic T4 (LT4). However, a significant proportion of patients continue to experience symptoms despite treatment and achieving biochemical targets (i.e., maintaining serum TSH levels within the normal range). This raises the question of whether LT4 monotherapy is sufficient for all patients, or if alternative approaches-such as combination therapy with LT4 and LT3-might offer superior efficacy in certain individuals. Despite standard LT4 treatment and the normalization of TSH levels in hypothyroidism, a substantial number of patients still suffer from certain symptoms, including fatigue, dry skin, cold intolerance, muscle cramps, and constipation. The present study was conducted to determine the prevalence of residual symptoms following TSH normalization among patients with hypothyroidism in Gorgan, Iran.

Methods

This descriptive-analytical study was conducted on 200 patients with hypothyroidism (193 females and 7 males) who were under regular treatment, had achieved normalized TSH levels, and were recruited from an endocrinology subspecialty clinic in Gorgan, Iran, in 2022.

Inclusion criteria consisted of an age range of 25–65 years, regular LT4 consumption for at least 6 months, and TSH levels within the normal range (0.4–4 mIU/L). Exclusion criteria included suffering from incurable diseases, pregnancy, thyroid malignancy, and poor general health status.

Initially, the patients' height, weight, and blood pressure were measured. Subsequently, the instructions for completing the questionnaire were explained to each participant individually. The questionnaire comprised 8 items regarding common symptoms of hypothyroidism, including fatigue, dry skin, weight changes, cold intolerance, constipation, muscle cramps, facial puffiness, and hair loss. Responses were recorded and collected using a 4-point Likert scale (ranging from 'absent' and 'rarely present' to 'present' and 'severely present').

Paraclinical data, including T4, T3, TSH, and thyroid peroxidase antibody (anti-TPO) levels, were extracted from the most recent laboratory reports in the patients' medical records. These assays were performed using the Siemens Immulite 2000 analyzer (Siemens Co., Germany) via the chemiluminescence immunoassay (CLIA) method. The intra-assay percentage of repeatability for T4, T3, TSH, and anti-TPO were reported to be 7.1, 3.53, 6.13, and 2.7, respectively.

Results

The most prevalent symptoms were identified as fatigue (74.2%), cold intolerance (73.7%), dry skin (73.2%), constipation (70.4%), hair loss (67.2%), facial puffiness (63.3%), muscle cramps (62.8%), and weight changes (48%), respectively.

A statistically significant correlation was observed between body mass index (BMI) and dry skin ($P<0.027$). More than 40% of individuals with a BMI of less than 25 kg/m^2 reported severe dry skin, whereas this figure was approximately 21% for those with a BMI of 25 kg/m^2 or higher. No significant statistical correlation was found between BMI and other symptoms.

No statistically significant correlations were observed between anti-TPO levels and residual symptoms of hypothyroidism and between TSH levels and residual symptoms of hypothyroidism. A statistically significant difference was observed in the mean age of participants across different categories of hair loss, so that individuals with severe hair loss had a higher mean age ($P<0.001$). Furthermore, a significant difference was noted in the mean age of individuals across various levels of cold intolerance, where those with no symptoms of cold intolerance were significantly younger and had a lower mean age ($P<0.010$). A statistically significant difference was observed in the mean age across different categories of weight changes, with younger individuals reporting greater weight changes ($P<0.022$). The mean and standard deviation of systolic blood pressure (SBP) among individuals in various categories of hair loss-including 'absent,' 'rarely present', 'present', and 'severely present'-were 112.30±14.72 mmHg, 108.15±62.01 mmHg, 104.51±11.50 mmHg, and 113.19±59.89 mmHg, respectively. A significant statistical difference was found in the mean SBP across categories of hair loss, indicating that individuals with lower SBP reported higher levels of hair loss ($P<0.032$). No significant statistical difference was observed in the mean SBP regarding other residual symptoms of hypothyroidism.

The mean and standard deviation of diastolic blood pressure (DBP) across different categories of weight changes-including 'absent,' 'rarely present,' 'present,' and 'severely present'-were determined to be 70.8±25.81 mmHg, 70.35±6.76 mmHg, 78.12±44.34 mmHg, and 69.71±10.44 mmHg, respectively. A significant difference was observed in the mean DBP across these categories of weight changes, so that individuals with higher DBP reported the presence of weight changes ($P<0.007$). No statistically significant difference was found in mean DBP regarding the residual symptoms.

The mean and standard deviation of serum T4 levels across different categories of hair loss-including 'absent,' 'rarely present,' 'present,' and 'severely present'-were determined to be

Journal of Gorgan University of Medical Sciences

Extended Abstract

2025 / Vol 27 / No 4

8.91±1.81 ng/dL, 9.1±23.71 ng/dL, 8.68±1.55 ng/dL, and 9.50±1.60 ng/dL, respectively; no significant difference was observed among these groups. Furthermore, there was no statistically significant difference in mean T4 levels regarding different categories of hair loss. In contrast, mean T4 levels showed a statistically significant difference across categories of fatigue (P<0.002) and muscle cramps (P<0.036), with individuals exhibiting lower T4 levels reporting higher fatigue levels and muscle cramps. No significant statistical difference was observed in mean T4 levels concerning the residual symptoms.

Conclusion

According to the results of this study, despite achieving normalized TSH levels through LT4 therapy, a significant proportion of patients continued to experience symptoms such as fatigue, hair loss, weight changes, dry skin, cold intolerance, constipation, and muscle cramps. No statistically significant correlation was observed between post-narmalization of TSH levels and the persistence of clinical symptoms. These findings suggest that TSH levels alone may not serve as a sufficient biomarker for the comprehensive assessment of patient recovery.

The restoration of a normal biochemical state does not necessarily equate to the resolution of symptoms, particularly energy-related manifestations like fatigue. Hair loss was reported by 67.2% of patients, a finding consistent with extant literature on hypothyroidism. This symptom is directly linked to metabolic disturbances resulting from thyroid hormone deficiency. The persistence of such symptoms despite normalized TSH levels suggests that LT4 monotherapy may not fully restore systemic thyroid function at the tissue level, which is essential for metabolic regulation.

Our findings challenge the traditional reliance on TSH as the sole indicator of therapeutic success in patients with hypothyroidism. While TSH serves as a sensitive biomarker for thyroid function, it may fail to fully capture the complexity of thyroid hormone regulation at the tissue level. In our study, no significant correlation was observed between TSH levels (whether below or above 2.5 mIU/L) and the persistence of symptoms. This suggests the possibility of localized tissue-level thyroid hormone deficiency, even when serum TSH levels remain within the normal range.

The present study found no significant correlation between varying TSH levels and the incidence of diverse clinical symptoms. It should be noted that despite the current preference for TSH measurement as the primary indicator of treatment adequacy, no clinical parameter correlates more effectively with TSH levels than with free T4 (FT4) or T3/free T3 (FT3) levels. Although evidence suggests that FT4 is a superior marker for euthyroidism, this does not necessarily imply a required shift from TSH measurement to another solitary test (i.e., FT4 levels). A notable limitation of this study is the absence of a control group.

Ethical Statement

This study was approved by the Ethics Committee at Golestan University of Medical Sciences (IR.GOUMS.REC.1401.295).

Funding

This article has been derived from the doctoral dissertation (approval code: 113099) by Seyed Mohammad Aria in Doctor of Medicine (MD) at the School of Medicine, Golestan University of Medical Sciences.

Authors' Contributions

Seyed Mohammad Aria: Project execution, Data collection, Drafting of the initial manuscript, Approval of the final manuscript.

Maryam Zahedi (M.D): Project execution, Approval of the final manuscript.

Fatemeh Mohmmadzade (M.D): Project administration and design, Project execution, Data analysis, Interpretation of the results, Drafting of the initial manuscript, Approval of the final manuscript.

Alireza Seyedi Niaki (Ph.D): Project execution, Approval of the final manuscript.

Somayeh Ghorbani (Ph.D): Data collection, Data analysis, Interpretation of the results, Approval of the final manuscript.

Conflicts of Interest

No conflicts of interest.

Acknowledgement

The authors would like to thank the Vice-Chancellor for Research and Technology at Golestan University of Medical Sciences and the Ischemic Disorders Research Center for their support in the implementation and completion of this study.

The most prevalent residual symptoms of hypothyroidism include fatigue, cold intolerance, and dry skin.

مجله دانشگاه علوم پزشکی گرگان

زمستان ۱۴۰۴ / دوره ۲۷ / شماره ۴ (پی در پی ۹۶)

دارای رتبه علمی -پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

e-ISSN: ۲۰۰۸-۴۰۸۰ p-ISSN: ۱۵۶۲-۴۷۶۵

با دسترسی آزاد

تحقیقی

میزان علائم باقی‌مانده پس از طبیعی شدن TSH در بیماران هایپوتیروئیدی

سیدمحمد آریا[۱]، دکتر مریم زاهدی[۲]، دکتر فاطمه محمدزاده*[۳]

دکتر علیرضا سیدی نیاکی[۴]، دکتر سمیه قربانی[۵]

۱ دانشجوی رشته پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۲ استادیار، فوق تخصص غدد، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

۳ استادیار، فوق تخصص غدد، مرکز تحقیقات اختلالات ایسکمیک، دانشکده پزشکی، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۴ متخصص بیهوشی، بخش بیهوشی، مرکز آموزشی درمانی شهید صیاد شیرازی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۵ استادیار، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: *کم کاری تیروئید سندرم بالینی است که در نتیجه نقص در تولید هورمون‌های تیروئید رخ می‌دهد. علیرغم طبیعی شدن سطح هورمون محرک تیروئید (TSH) با درمان لووتیروکسین، بسیاری از بیماران همچنان علائم باقی‌مانده را تجربه می‌کنند که پرسش‌هایی را در مورد کفایت درمان استاندارد ایجاد می‌کند یا درمان‌های دیگر مثل ترکیب لووتیروکسین همراه لوتیرونین ممکن است در بعضی کارایی بیشتری داشته باشد. این مطالعه به منظور تعیین میزان علائم باقی‌مانده پس از طبیعی شدن TSH در بیماران هایپوتیروئیدی شهر گرگان انجام شد.*

روش بررسی: *این مطالعه توصیفی تحلیلی روی ۲۰۰ بیمار (۱۹۳ زن و ۷ مرد) با میانگین سنی ۱۲/۲۵±۴۱/۸۱ سال مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت درمان منظم و TSH طبیعی شده مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی غدد درون ریز در شهر گرگان طی سال ۱۴۰۱ انجام شد. از افراد واجد شرایط خواسته شد تا چک لیستی را که علائم شایع کم‌کاری تیروئید شامل احساس خستگی، خشکی پوست، افزایش وزن، عدم تحمل سرما، یبوست، گرفتگی عضلانی، پف آلودگی پلک‌ها و صورت و ریزش موها را ارزیابی می‌کند؛ تکمیل کنند. داده‌های پاراکلینیکی شامل سطوح TSH و Anti-TPO نیز جمع‌آوری شدند.*

یافته‌ها: *شایع‌ترین علائم باقیمانده کم‌کاری تیروئید خستگی (۷۴/۲ درصد)، عدم تحمل سرما (۷۳/۷ درصد) و خشکی پوست (۷۳/۲ درصد) بودند. بین شاخص توده بدنی (BMI) و خشکی پوست ارتباط آماری معنی داری یافت شد (P<۰/۰۵). با این حال، هیچ ارتباط معنی‌داری بین سطح TSH و تداوم علائم یافت نگردید.*

نتیجه‌گیری: *علی‌رغم TSH طبیعی، علائم کم‌کاری تیروئید شامل احساس خستگی، عدم تحمل سرما و خشکی پوست در بیش از ۷۰ درصد موارد، باقی می‌ماند.*

واژه‌های کلیدی: *کم‌کاری تیروئید ، هورمون محرک تیروئید ، لووتیروکسین*

* نویسنده مسؤول: دکتر فاطمه محمدزاده ، پست الکترونیکی: msoheila66@yahoo.com

نشانی: گرگان، مرکز آموزشی درمانی صیاد شیرازی، تلفن ۰۱۷-۳۲۲۰۲۱۵۴

وصول ۱۴۰۳/۱۰/۹ اصلاح نهایی ۱۴۰۴/۲/۲۹ پذیرش ۱۴۰۴/۲/۳۰ انتشار ۱۴۰۴/۱۰/۱۰

مقدمه

کم‌کاری تیروئید سندرمی بالینی است که با تولید ناکافی هورمون‌های تیروئید مشخص می‌شود و معمولاً با لووتیروکسین (LT4) برای حفظ سطح سرمی هورمون تحریک کننده تیروئید (TSH) در محدوده طبیعی درمان می‌گردد. در اکثر بیماران، این رویکرد با موفقیت علائم کم‌کاری تیروئید آشکار را به دلیل تبدیل درون‌زا تیروکسین (T4) به تری یدوتیرونین (T3)، هورمون تیروئید فعال بیولوژیکی کاهش می‌دهد.[۱] تعدادی تست عملکرد تیروئید (Thyroid function test: TFTs) وجود دارند که پزشک را قادر می‌سازد تا بیماری تیروئید را با درجه بالایی از حساسیت و ویژگی تشخیص دهد. استفاده از این آزمایش‌ها، به‌ویژه سطح TSH سرم، تشخیص اختلال عملکرد آشکار تیروئید را در اکثر موارد نسبتاً ساده می‌کند.[۲و۳]

با این حال، درصد کمی از بیماران (۲۰-۱۰ درصد) با وجود داشتن سطح TSH طبیعی سرم، همچنان علائم باقیمانده را تجربه می‌کنند. این علائم شامل نقص‌های شناختی، خلقی و متابولیک است که به‌طور قابل توجهی بر سلامت روانی و کیفیت زندگی تأثیر می‌گذارد.[۴] استاندارد مراقبت به‌طور سنتی بر عادی‌سازی سطوح TSH متمرکز است؛[۵] اما تحقیقات اهمیت در نظر گرفتن کمبود T3 در بیماران تحت درمان با LT4 را برجسته می‌کند. اگرچه

کارآزمایی‌های بالینی که تک‌تراپی LT4 را با درمان ترکیبی مقایسه کردند (LT4) به علاوه لیوتیرونین (LT3) هر دو روش را بی‌خطر و به یک اندازه مؤثر نشان دادند؛ این کارآزمایی‌ها اغلب فاقد ثبت‌نام کافی از بیماران با علائم باقی‌مانده بودند. مطالعات جدیدتر نشان می‌دهد بیمارانی که علائم را تجربه می‌کنند؛ ممکن است از درمان بهره ببرند. در نتیجه، یک رویکرد عملی برای مدیریت بیماران با علائم باقی‌مانده شامل در نظر گرفتن شروع درمان ترکیبی با LT4 و LT3 است.[۶و۷]

معمولاً کم‌کاری تیروئید اولیه تحت بالینی و آشکار با مجموعه‌ای از علائم بالینی ظاهر می‌شود. خستگی، خشکی پوست، حساسیت به سرما، خستگی، گرفتگی عضلات و یبوست شایع‌ترین علائم در موارد کم‌کاری تیروئید بوده؛ اما فاقد حساسیت و ویژگی برای تشخیص کم‌کاری تیروئید هستند.[۸و۹] Perros و همکاران در یک نظرسنجی بین‌المللی با مشارکت ۳۹۱۵ بیمار مبتلا به کم‌کاری تیروئید از ۶۸ کشور، عوامل مؤثر بر رضایت از مراقبت، درمان و زندگی روزمره را بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد که نارضایتی به شدت با عدم اعتماد به متخصصان مراقبت‌های بهداشتی، نه نوع درمان مرتبط است. بیمارانی که تنها لووتیروکسین (LT4) مصرف می‌کردند؛ در مقایسه با کسانی که از درمان‌های حاوی لیوتیرونین استفاده می‌کردند؛ نتایج بهتری در زندگی روزمره گزارش کردند. نرخ رضایت به‌طور قابل توجهی بین کشورها متفاوت بود که نشان‌دهنده تأثیر سیستم‌های بهداشتی، عوامل اقتصادی-اجتماعی و فرهنگی است. برخلاف روایت‌های رایج در شبکه‌های اجتماعی، این مطالعه هیچ ارتباطی بین نوع درمان و رضایت بیماران پیدا نکرد و بر اهمیت اعتماد بین بیمار و ارائه‌دهنده مراقبت برای بهبود تجربیات مراقبتی تأکید نمود.[۱۰و۱۱]

در اکثر بیماران، کم‌کاری تیروئید یک بیماری دائمی است که نیاز به درمان مادام العمر دارد. درمان شامل جایگزینی هورمون تیروئید است؛ مگر این که کم‌کاری تیروئید گذرا یا برگشت‌پذیر باشد. هدف از درمان، رسیدن به حالت یوتیروئید است که تقریباً در همه بیماران با تجویز خوراکی تیروکسین مصنوعی (T4، لووتیروکسین) به راحتی قابل انجام است.[۱۲و۱۳] درمان جایگزین با لووتیروکسین درمان استاندارد کم‌کاری تیروئید است. اگرچه تعداد قابل توجهی از بیماران پس از درمان و رسیدن به اهداف بیوشیمایی (سطح طبیعی TSH با توجه به محدوده طبیعی) همچنان از علائم بیماری رنج می‌برند. این سوال مطرح می‌شود که آیا درمان با لووتیروکسین برای همه بیماران کافی است؟ یا درمان‌های دیگر مثل ترکیب لووتیروکسین همراه لووتیرونین، ممکن است در بعضی کارایی بیشتری داشته باشد.[۱۴] با وجود درمان استاندارد کم‌کاری تیروئید با لووتیروکسین و نرمال شدن سطح TSH، تعداد قابل‌توجهی از بیماران همچنان از علائمی مانند خستگی، خشکی پوست، حساسیت به سرما، گرفتگی عضلات و یبوست رنج می‌برند. این مطالعه به منظور تعیین میزان علائم باقی‌مانده پس از طبیعی شدن TSH در بیماران هایپوتیروئیدی شهر گرگان انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی تحلیلی روی ۲۰۰ بیمار (۱۹۳ زن و ۷ مرد) با میانگین سنی ۱۲/۲۵±۴۱/۸۱ سال دارای کم‌کاری تیروئید تحت درمان منظم و TSH طبیعی شده مراجعه کننده به کلینیک فوق‌تخصصی غدد درون‌ریز در شهر گرگان در سال ۱۴۰۱ انجام شد.

نمونه‌ها از بین بیماران واجد شرایطی که به کلینیک فوق‌تخصص غدد مراجعه کرده بودند؛ شناسایی شدند و پس از ارائه توضیحات لازم در مورد طرح و اخذ رضایت آگاهانه برای شرکت در مطالعه و تکمیل پرسشنامه به روش غیرتصادفی با استفاده از نمونه‌گیری آسان از بین بیماران در دسترس انتخاب و به مطالعه وارد شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل محدوده سنی ۶۵-۲۵ سال، مصرف منظم لووتیروکسین حداقل به‌مدت ۶ ماه و قرار داشتن در محدوده طبیعی TSH (۴-۰/۴ میلی‌گرم واحد بین‌المللی در لیتر) بودند. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل ابتلا به بیماری‌های صعب‌العلاج، حاملگی، بدخیمی تیروئید و وضعیت عمومی نامناسب بودند.

در مطالعه مشابه،[۱۵] میزان شکایت از خستگی در افراد مبتلا به کم‌کاری تیروئید ۷۷ درصد گزارش شد.

ابتدا قد، وزن و فشارخون بیماران اندازه‌گیری شد. سپس نحوه تکمیل پرسشنامه به تک تک بیماران توضیح داده شد. پرسشنامه‌های تکمیل شده از نظر نواقص احتمالی بررسی و توسط کارشناس طرح تحویل گرفته شد. پرسشنامه شامل ۸ سؤال در مورد علائم شایع کم‌کاری تیروئید شامل احساس خستگی، خشکی پوست، تغییر وزن، عدم تحمل سرما، یبوست، گرفتگی عضلات، پف‌آلودگی پلک‌ها و صورت و ریزش موها بود. این پرسشنامه در مطالعه اشرف و همکاران که به بررسی علائم کم‌کاری تیروئید پرداختند؛ مورد استفاده قرار گرفته است و پرسشنامه دارای روایی و پایایی کافی است.[۱۶] پاسخ‌ها در مقیاس لیکرت ۱ تا ۴ از علامت وجود ندارد؛ به‌ندرت وجود دارد؛ وجود دارد و به‌شدت وجود دارد؛ ثبت و جمع‌آوری شدند.

اطلاعات پاراکلینیک شامل T4، T3، TSH و Anti TPO از جدیدترین برگه آزمایش موجود در پرونده بیماران در مطب استخراج گردید. این آزمایشات در دو آزمایشگاه معتبر و با دستگاه ایمولایت ۲۰۰۰ شرکت زیمنس آلمان و به روش کمی لومینسانس انجام گرفته بود. درصد تکرارپذیری آزمایشات T4 ۷/۱، T3 ۳/۵۳، TSH ۶/۱۳ و Anti TPO ۲/۷ بود.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-20 تجزیه و تحلیل شدند. متغیرهای کیفی با فراوانی و درصد و متغیرهای کمی با میانگین و انحراف معیار توصیف شدند. در تجزیه و تحلیل داده‌ها، ارتباط بین متغیرهای کیفی با شدت هریک از علائم تیروئید با آزمون آماری کای‌دو بررسی شد و میانگین متغیرهای کمی در رده‌های شدت علائم با آنالیز واریانس یک‌طرفه مقایسه شدند. سطح معنی‌داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۱۷۳ نفر (۸۶/۹ درصد) از بیماران متاهل بودند (جدول یک).

شایع‌ترین علائم به ترتیب شامل احساس خستگی (۷۴/۲ درصد)، عدم تحمل سرما (۷۳/۷ درصد)، خشکی پوست (۷۳/۲ درصد)، یبوست (۷۰/۴ درصد)، ریزش مو (۶۷/۲ درصد)، پف آلودگی (۶۳/۳ درصد)، گرفتگی عضلات (۶۲/۸ درصد) و تغییر وزن (۴۸ درصد) تعیین گردید. فراوانی شدت علائم باقیمانده پس از طبیعی شدن TSH در جدول ۲ آمده است.

جدول ۱ : توزیع متغیرهای دموگرافیک و شغلی بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید

متغیرها		فراوانی (درصد)
جنسیت	زن	۱۹۳ (۹۶/۵)
	مرد	۷ (۳/۵)
وضعیت تاهل	متاهل	۱۷۳ (۸۶/۹)
	مجرد	۲۶ (۱۳/۱)
شغل	خانه دار	۱۴۱ (۷۱/۹)
	بازنشسته	۲ (۱)
	کارمند	۵۳ (۲۷/۱)
سطح تحصیلات	زیر دیپلم	۱۲۱ (۶۰/۸)
	لیسانس	۶۲ (۳۱/۲)
	بالاتر از لیسانس	۱۶ (۸)

جدول ۲ : فراوانی و درصد علائم باقی‌مانده پس از طبیعی شدن TSH در بیماران هایپوتیروئیدی شهر گرگان طی سال ۱۴۰۱

علائم باقی‌مانده	شدت علائم			
	بدون علائم تعداد (درصد)	کم تعداد (درصد)	متوسط تعداد (درصد)	زیاد تعداد (درصد)
خستگی	۵۱ (۲۵/۸)	۸۱ (۴۰/۹)	۳۵ (۱۷/۷)	۳۱ (۱۵/۷)
پف آلودگی	۷۳ (۳۶/۷)	۲۷ (۱۳/۶)	۸ (۴)	۹۱ (۴۵/۷)
خشکی پوست	۵۳ (۲۶/۸)	۵۹ (۲۹/۸)	۳۴ (۱۷/۲)	۵۲ (۲۶/۳)
ریزش مو	۶۵ (۳۲/۸)	۵۸ (۲۹/۳)	۴۲ (۲۱/۲)	۳۳ (۱۶/۷)
گرفتگی عضلات	۷۴ (۳۷/۲)	۴۸ (۲۴/۱)	۲۹ (۱۴/۶)	۴۸ (۲۴/۱)
عدم تحمل سرما	۵۲ (۲۶/۳)	۵۹ (۲۹/۸)	۳۵ (۱۷/۷)	۵۲ (۲۶/۳)
یبوست	۵۹ (۲۹/۶)	۴۷ (۲۳/۶)	۲۷ (۱۳/۶)	۶۶ (۳۳/۲)
تغییر وزن	۱۰۳ (۵۲)	۴۴ (۲۲/۲)	۱۶ (۸/۱)	۳۵ (۱۷/۷)

میانگین و انحراف معیار فشارخون سیستولیک ۱۵/۳۶±۱۰۹/۷۲ میلی‌متر جیوه در بازه ۸۰ و ۱۷۰ و میانگین و انحراف معیار فشارخون دیاستولیک ۹/۲۲±۷۰/۸۴ در بازه ۴۰ و ۱۱۰ میلی‌متر جیوه بود. میانگین و انحراف معیار سطح TSH ۱/۴۶±۲/۱۹ تعیین شد (جدول ۳).

بین شاخص توده بدنی افراد و خشکی پوست ارتباط آماری معنی‌داری یافت شد (P<۰/۰۲۷). بیش از ۴۰ درصد از افراد با شاخص توده بدنی کمتر از ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع، میزان خشکی پوست شدید را گزارش کردند. در حالی که این میزان برای افراد با شاخص توده بدنی بیشتر مساوی ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع در حدود ۲۱ درصد بود. ارتباط آماری معنی‌داری بین شاخص توده بدنی افراد با سایر علائم مشاهده نشد (جدول ۴).

بین سطح Anti TPO افراد و علائم باقی‌مانده کم‌کاری تیروئید ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۵). همچنین بین سطح TSH افراد با علائم باقی‌مانده کم‌کاری تیروئید ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۶).

میانگین و انحراف معیار سنی افراد با عدم ریزش مو ۱۲/۶۴±۴۲/۶۸ سال، ریزش مو به ندرت ۱۰/۹۴±۴۰/۱۰ سال، وجود ریزش مو ۱۱/۱۷±۳۶/۴۰ سال و وجود ریزش شدید مو ۱۱/۹۳±۴۸/۵۵ سال تعیین شد. بین میانگین سن افراد در رده‌های مختلف ریزش مو، اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده شد. به طوری که افراد با ریزش موی شدید، میانگین سنی بیشتری داشتند (P<۰/۰۰۱).

میانگین و انحراف معیار سن افراد در رده‌های مختلف تحمل سرما شامل: علامت وجود ندارد؛ به ندرت وجود دارد؛ وجود دارد و به‌شدت وجود دارد؛ به ترتیب ۱۲/۱۰±۳۷/۱۲ سال، ۱۰/۹۵±۴۴/۶۸ سال، ۱۱/۲۷±۴۲/۱۷ سال و ۱۳/۳۸±۴۲/۷۹ سال تعیین شد. بین میانگین سن افراد در رده‌های مختلف عدم تحمل سرما، اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده شد. به طوری که افرادی با هیچگونه علائمی از عدم تحمل سرما، میانگین سنی کمتری داشته و جوان‌تر بودند (P<۰/۰۱۰).

میانگین و انحراف معیار سن افراد در رده‌های مختلف تغییرات وزن شامل: علامت وجود ندارد؛ به ندرت وجود دارد؛ وجود دارد و به‌شدت وجود دارد به ترتیب ۱۲/۴۵±۴۴/۱۲ سال، ۱۱/۸۴±۳۸/۳۰ سال، ۱۲/۷۲±۳۷/۳۸ سال و ۱۰/۶۶±۴۱/۱۴ سال بود. در سایر علائم باقی‌مانده کم‌کاری تیروئید تفاوت آماری معنی‌داری در میانگین سنی افراد مشاهده نشد. اختلاف آماری معنی‌داری بین میانگین سن افراد در رده‌های مختلف تغییرات وزن مشاهده شد. به‌طوری که افراد جوان‌تر تغییرات وزن بیشتری را گزارش کردند (P<۰/۰۲۲).

میانگین و انحراف معیار فشار سیستولیک افراد در رده‌های مختلف ریزش مو شامل: علامت وجود ندارد؛ به ندرت وجود دارد؛ وجود دارد و به‌شدت وجود دارد به ترتیب ۱۴/۷۲±۱۱۲/۳۰ میلی‌متر جیوه، ۶۲/۰۱±۱۰۸/۱۵ میلی‌متر جیوه، ۱۱/۵۰±۱۰۴/۵۱ میلی‌متر جیوه و ۵۹/۸۹±۱۱۳/۱۹ میلی‌متر جیوه تعیین گردید. بین میانگین فشارخون سیستولیک در رده‌های مختلف ریزش مو اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده شد. به طوری که افراد با فشار خون سیستولیک کمتر، ریزش مو بیشتری را گزارش کردند (P<۰/۰۳۲). تفاوت آماری معنی‌داری

جدول ۳ : میانگین و انحراف معیار ویژگی‌های پایه بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید

متغیرها	میانگین (انحراف معیار)	میانه (فاصله میان چارکی)	کمینه	بیشینه
سن	۴۲/۸۱ (۱۲/۲۵)	۴۲ (۳۴ و ۵۱)	۲۱	۶۵
فشار سیستولیک	۱۰۹/۷۲ (۱۵/۳۶)	۱۱۰ (۱۰۰و ۱۲۰)	۸۰	۱۷۰
فشار دیاستولیک	۷۰/۸۴ (۹/۲۲)	۷۰ (۶۵ و ۷۸)	۴۰	۱۱۰
TSH	۲/۱۹ (۱/۴۶)	۱/۹۰ (۰/۹۰ و ۳/۴۰)	۰/۱	۹
T3	۱/۲۰ (۰/۳۴)	۱/۲۰ (۱/۰۰ و ۱/۴۰)	۰/۰۹	۲/۱۰
T4	۹/۰۲ (۱/۶۶)	۹/۰۸ (۷/۹۰ و ۱۰/۳۰)	۴/۸۰	۱۲/۳۰
قد	۱۶۱/۰۱ (۷/۴۵)	۱۶۰ (۱۵۶ و ۱۶۵)	۱۴۲	۱۸۹
وزن	۷۲/۲۳ (۱۳/۹۰)	۷۱ (۶۵ و ۸۱)	۳۸	۱۲۱
دور کمر	۹۰/۹۱ (۱۲/۹۵)	۹۳ (۸۴ و ۹۹)	۵۳	۱۲۲
شاخص توده بدنی	۲۷/۸۷ (۵/۰۸)	۲۷/۶۹ (۲۴/۸۳ و ۳۱/۲۰)	۱۵/۶۱	۴۳/۶۴

جدول ۴ : ارتباط شاخص توده بدنی با شدت علائم باقی‌مانده کم‌کاری تیروئید پس از طبیعی شدن TSH در بیماران هایپوتیروئیدی شهر گرگان طی سال ۱۴۰۱

علائم باقی‌مانده	شاخص توده بدنی کمتر از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع				شاخص توده بدنی بیشتر و مساوی ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع				P-value
	تعداد (درصد)				تعداد (درصد)				
	بدون علائم	کم	متوسط	زیاد	بدون علائم	کم	متوسط	زیاد	
خستگی	۱۷ (۳۲/۷)	۱۹ (۳۶/۵)	۸ (۱۵/۴)	۸ (۱۵/۴)	۳۴ (۳۳/۳)	۶۲ (۴۲/۵)	۲۷ (۱۸/۵)	۲۳ (۱۵/۸)	۰/۶۰۲
پف آلودگی	۱۶ (۳۰/۸)	۱۱ (۲۱/۲)	۰ (۰)	۲۵ (۴۸/۱)	۵۷ (۳۸/۸)	۱۶ (۱۰/۹)	۸ (۵/۴)	۶۶ (۴۴/۹)	۰/۰۸۷
خشکی پوست	۱۰ (۱۹/۲)	۱۶ (۳۰/۸)	۵ (۹/۶)	۲۱ (۴۰/۴)	۴۳ (۲۹/۵)	۴۳ (۲۹/۵)	۲۹ (۱۹/۹)	۳۱ (۲۱/۲)	۰/۰۲۷
ریزش مو	۱۵ (۲۸/۸)	۱۶ (۳۰/۸)	۱۴ (۲۶/۹)	۷ (۱۳/۵)	۵۰ (۳۴/۲)	۴۲ (۲۸/۸)	۲۸ (۱۹/۲)	۲۶ (۱۷/۸)	۰/۵۹۱
گرفتگی عضلات	۱۸ (۳۴/۶)	۱۴ (۲۶/۹)	۸ (۱۵/۴)	۱۲ (۲۳/۱)	۵۶ (۳۸/۱)	۳۴ (۲۳/۱)	۲۱ (۱۴/۳)	۳۶ (۲۴/۵)	۰/۹۳۷
عدم تحمل سرما	۱۵ (۲۸/۸)	۱۷ (۳۲/۷)	۸ (۱۵/۴)	۱۲ (۲۳/۱)	۳۷ (۲۵/۳)	۴۲ (۲۸/۸)	۲۷ (۱۸/۵)	۴۰ (۲۷/۴)	۰/۸۳۵
یبوست	۲۰ (۳۸/۵)	۱۲ (۲۳/۱)	۴ (۷/۷)	۱۶ (۳۰/۸)	۳۹ (۲۶/۵)	۳۵ (۲۳/۸)	۲۳ (۱۵/۶)	۵۰ (۳۴)	۰/۲۸۸
تغییر وزن	۲۳ (۴۴/۲)	۱۴ (۲۶/۹)	۴ (۷/۷)	۱۱ (۲۱/۲)	۸۰ (۵۴/۸)	۳۰ (۲۰/۵)	۱۲ (۸/۲)	۲۴ (۱۶/۴)	۰/۵۶۸

جدول ۵ : ارتباط سطح Anti TPO با شدت علائم باقی‌مانده کم‌کاری تیروئید پس از طبیعی شدن TSH در بیماران هایپوتیروئیدی شهر گرگان طی سال ۱۴۰۱

علائم باقی‌مانده	Anti TPO منفی				Anti TPO مثبت				P-value
	تعداد (درصد)				تعداد (درصد)				
	بدون علائم	کم	متوسط	زیاد	بدون علائم	کم	متوسط	زیاد	
خستگی	۱۷ (۲۱/۸)	۲۹ (۳۷/۲)	۱۵ (۱۹/۲)	۱۷ (۲۱/۸)	۳۳ (۲۸)	۵۲ (۴۴/۱)	۱۹ (۱۶/۱)	۱۴ (۱۱/۹)	۰/۲۱۸
پف آلودگی	۲۹ (۳۷/۲)	۱۰ (۱۲/۸)	۱ (۱/۳)	۳۸ (۴۸/۷)	۴۴ (۳۷)	۱۶ (۱۳/۴)	۷ (۵/۹)	۵۲ (۴۳/۷)	۰/۴۳۵
خشکی پوست	۱۸ (۲۳/۴)	۲۳ (۲۹/۹)	۱۵ (۱۹/۵)	۲۱ (۲۷/۳)	۳۴ (۲۸/۶)	۳۶ (۳۰/۳)	۱۹ (۱۶)	۳۰ (۲۵/۲)	۰/۸۲۹
ریزش مو	۲۹ (۳۷/۲)	۲۰ (۲۵/۶)	۱۶ (۲۰/۵)	۱۳ (۱۶/۷)	۳۶ (۳۰/۵)	۳۸ (۳۲/۲)	۲۵ (۲۱/۲)	۱۹ (۱۶/۱)	۰/۷۲۱
گرفتگی عضلات	۲۹ (۳۷/۲)	۱۷ (۲۱/۸)	۱۰ (۱۲/۸)	۲۲ (۲۸/۲)	۴۵ (۳۷/۸)	۳۰ (۲۵/۲)	۱۹ (۱۶)	۲۵ (۲۱)	۰/۶۶۵
عدم تحمل سرما	۱۵ (۱۹/۲)	۲۴ (۳۰/۸)	۱۲ (۱۵/۴)	۲۷ (۳۴/۶)	۳۶ (۳۰/۵)	۳۵ (۲۹/۷)	۲۲ (۱۸/۶)	۲۵ (۲۱/۲)	۰/۱۲۲
یبوست	۲۲ (۲۸/۲)	۲۰ (۲۵/۶)	۱۳ (۱۶/۷)	۲۳ (۲۹/۵)	۳۷ (۳۱/۱)	۲۵ (۲۱)	۱۴ (۱۱/۸)	۴۳ (۳۶/۱)	۰/۵۶۸
تغییر وزن	۴۵ (۵۷/۷)	۱۵ (۱۹/۲)	۵ (۶/۴)	۱۳ (۱۶/۷)	۵۷ (۴۸/۳)	۲۹ (۲۴/۶)	۱۱ (۹/۳)	۲۱ (۱۷/۸)	۰/۵۹۰

جدول ۶ : ارتباط سطح TSH با شدت علائم باقی‌مانده کم‌کاری تیروئید پس از طبیعی شدن TSH در بیماران هایپوتیروئیدی شهر گرگان طی سال ۱۴۰۱

علائم باقی‌مانده	سطح TSH کمتر از ۲/۵				سطح TSH بیشتر یا مساوی ۲/۵				P-value
	تعداد (درصد)				تعداد (درصد)				
	بدون علائم	کم	متوسط	زیاد	بدون علائم	کم	متوسط	زیاد	
خستگی	۲۷ (۲۲/۷)	۵۲ (۴۳/۷)	۲۰ (۱۶/۸)	۲۰ (۱۶/۸)	۲۴ (۳۰/۴)	۲۹ (۳۶/۷)	۱۵ (۱۹)	۱۱ (۱۳/۹)	۰/۵۶۵
پف آلودگی	۴۵ (۳۷/۵)	۱۵ (۱۲/۵)	۷ (۵/۸)	۵۳ (۴۴/۲)	۲۸ (۳۵/۴)	۱۲ (۱۵/۲)	۱ (۱/۳)	۳۸ (۴۸/۱)	۰/۴۰۱
خشکی پوست	۲۷ (۲۲/۷)	۳۵ (۲۹/۴)	۲۴ (۲۰/۲)	۳۳ (۲۷/۷)	۲۶ (۳۲/۹)	۲۴ (۳۰/۴)	۱۰ (۱۲/۷)	۱۹ (۲۴/۱)	۰/۲۹۹
ریزش مو	۳۹ (۳۲/۸)	۳۴ (۲۸/۶)	۲۴ (۲۰/۲)	۲۲ (۱۸/۵)	۲۶ (۳۲/۹)	۲۴ (۳۰/۴)	۱۸ (۲۲/۸)	۱۱ (۱۳/۹)	۰/۸۵۰
گرفتگی عضلات	۴۴ (۳۶/۷)	۲۸ (۲۳/۳)	۲۰ (۱۶/۷)	۲۸ (۲۳/۳)	۳۰ (۳۸)	۲۰ (۲۵/۳)	۹ (۱۱/۴)	۲۰ (۲۵/۳)	۰/۷۸۰
عدم تحمل سرما	۲۵ (۲۱)	۴۰ (۳۳/۶)	۲۱ (۱۷/۶)	۳۳ (۲۷/۷)	۲۷ (۳۴/۲)	۱۹ (۲۴/۱)	۱۴ (۱۷/۷)	۱۹ (۲۴/۱)	۰/۱۸۴
یبوست	۳۶ (۳۰)	۲۷ (۲۲/۵)	۲۰ (۱۶/۷)	۳۷ (۳۰/۸)	۲۳ (۲۹/۱)	۲۰ (۲۵/۳)	۷ (۸/۹)	۲۹ (۳۶/۷)	۰/۴۲۲
تغییر وزن	۵۹ (۴۹/۶)	۲۷ (۲۲/۷)	۱۰ (۸/۴)	۲۳ (۱۹/۳)	۴۴ (۵۵/۷)	۱۷ (۲۱/۵)	۶ (۷/۶)	۱۲ (۱۵/۲)	۰/۸۳۳

در میانگین فشار سیستولیک افراد از نظر سایر علائم باقی‌مانده کم‌کاری تیروئید مشاهده نشد.

میانگین و انحراف معیار فشار خون دیاستولیک این افراد در رده‌های مختلف تغییرات وزن شامل: علامت وجود ندارد؛ به ندرت وجود دارد؛ وجود دارد و به‌شدت وجود دارد به ترتیب ۷۰/۸±۲۵/۸۱ میلی‌متر جیوه، ۷۰/۳۵±۶/۷۶ میلی‌متر جیوه، ۷۸/۱۲±۴۴/۳۴ میلی‌متر جیوه و ۶۹/۷۱±۱۰/۴۴ میلی‌متر جیوه تعیین شد. اختلاف معنی‌داری بین میانگین فشار دیاستولیک در رده‌های مختلف تغییرات وزن افراد مشاهده شد. افراد با فشارخون دیاستولیک بالاتر وجود تغییرات وزن را گزارش کردند (P<۰/۰۰۷). تفاوت آماری معنی‌داری در میانگین فشار دیاستولیک از نظر سایر علائم باقی‌مانده مشاهده نشد.

میانگین و انحراف معیار سطح T4 افراد در رده‌های مختلف ریزش مو شامل: علامت وجود ندارد؛ به ندرت وجود دارد؛ وجود دارد و به‌شدت وجود دارد به ترتیب ۸/۹۱±۱/۸۱ نانوگرم بر دسی لیتر، ۹/۱±۲۳/۷۱ نانوگرم بر دسی لیتر، ۸/۶۸±۱/۵۵ نانوگرم بر دسی لیتر و ۹/۵۰±۱/۶۰ نانوگرم بر دسی لیتر تعیین شد و اختلاف معنی‌داری بین آنها مشاهده نشد. همچنین میانگین سطح T4 در رده‌های مختلف ریزش مو اختلاف آماری معنی‌داری نداشت. میانگین سطح T4 در رده‌های مختلف خستگی (P<۰/۰۰۲) و رده‌های مختلف گرفتگی عضلانی (P<۰/۰۳۶) اختلاف آماری معنی‌داری داشت و افراد با سطح T4 کمتر، خستگی بیشتر و گرفتگی عضلانی بیشتر را گزارش کردند. تفاوت آماری معنی‌داری در میانگین سطح T4 از نظر سایر علائم باقی‌مانده مشاهده نشد.

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، حتی پس از رسیدن به سطح نرمال TSH با درمان لووتیروکسین، بسیاری از بیماران همچنان علائمی مانند خستگی، ریزش مو، تغییر وزن، خشکی پوست، عدم تحمل سرما، یبوست و گرفتگی عضلانی را تجربه نمودند. خستگی (۷۴/۲ درصد)، عدم تحمل سرما (۷۳/۷ درصد) و خشکی پوست (۷۳/۲ درصد) شایع‌ترین علائم باقی‌مانده در بیماران بودند. ارتباط معنی‌داری بین BMI و خشکی پوست مشاهده شد. بیماران با BMI بالای ۲۵ بیشتر از خشکی پوست شکایت داشتند که ممکن است ناشی از عوامل متابولیکی یا پوستی مرتبط با چاقی باشد. بیماران با هیچ ارتباط معنی‌داری بین سطح TSH پس از نرمال شدن و تداوم علائم مشاهده نشد. این یافته نشان می‌دهد که TSH به تنهایی ممکن است شاخص کافی برای ارزیابی کامل بهبودی بیماران نباشد.

در مطالعه McAninch و همکاران بیماران تحت درمان با لووتیروکسین، حتی زمانی که سطح TSH آنها طبیعی شده بود؛ اغلب از خستگی مداوم شکایت داشتند. این نشان می‌دهد که بازگشت به حالت بیوشیمیایی طبیعی لزوماً به معنای رفع علائم، به‌ویژه علائم مرتبط با انرژی مانند خستگی نیست. ریزش مو توسط ۶۷/۲ درصد از بیماران گزارش شد که با مطالعات موجود در مورد کم‌کاری تیروئید همخوانی دارد. این علامت به‌طور مستقیم با اختلالات متابولیکی ناشی از کمبود هورمون تیروئید مرتبط هستند. تداوم این علامت علی‌رغم سطح طبیعی TSH نشان می‌دهد که درمان با لووتیروکسین ممکن است عملکرد کامل تیروئید را در سطح بافت‌ها، که برای تنظیم متابولیسم ضروری است؛ به‌طور کامل بازیابی نکند.[۱۷]

یافته‌های ما اتکای سنتی به TSH به‌عنوان تنها نشانگر موفقیت درمان در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید را به چالش می‌کشد. در حالی که TSH نشانگری حساس برای عملکرد تیروئید است؛ ممکن است نتواند پیچیدگی تنظیم هورمون تیروئید در سطح بافت را به طور کامل نشان دهد. در مطالعه ما، هیچ همبستگی معنی‌داری بین سطح TSH (چه کمتر از ۲/۵ و چه بیشتر) و تداوم علائم یافت نشد. این امر احتمال کمبود هورمون تیروئید در سطح بافت حتی زمانی که سطح TSH سرمی در محدوده طبیعی است را مطرح می‌کند.[۱۸]

چندین مطالعه استفاده از TSH طبیعی را به‌عنوان نشانگر اصلی در درمان جایگزین هورمون تیروئید را زیر سوال برده‌اند. Groenewegen و همکاران پیشنهاد می‌کنند که بیماران ممکن است به سطح طبیعی TSH برسند؛ در حالی که همچنان سطوح پایین T3 را در بافت‌ها دارند. این عدم تطابق بین طبیعی شدن TSH و سطوح پایین T3 در سطح بافت[۱۹] می‌تواند توضیحی برای باقی‌ماندن علائم در جمعیت بیماران ما باشد.

برخلاف مطالعه انجام شده توسط Tousief Irshad و Irshad،[۲۰] نتایج مطالعه ما نشان داد که مثبت بودن آنتی بادی Anti TPO با عدم تحمل سرما ارتباط ندارد. اما مطالعه انجام شده Jayashankar و همکاران[۲۱] با یافته های مطالعه ما همسو بود.

ارتباط بین خودایمنی و پایداری علائم در مطالعات دیگر نیز مستند شده است. نتایج این مطالعات حاکی از ارتباط احتمالی خودایمنی با آسیب یا اختلال در سطح بافت است که به‌طور کامل با درمان لووتیروکسین اصلاح نمی‌شود. مطالعه حاضر نشان داد که اکثر افراد پس از طبیعی شدن سطح TSH، از باقی‌ماندن علائم شکایت داشتند. مطالعه مروری نظام‌مند Groenewegen و همکاران با هدف بررسی علائم پایدار در بیماران مبتلا به بیماری هاشیموتو با وجود سطوح طبیعی هورمون تیروئید انجام شد و از ۷ مطالعه مبتنی بر بیماری، در ۵ مورد ارتباط بین خودایمنی تیروئید و علائم یا کیفیت پایین زندگی تعیین شد. ۱۶ مورد از ۲۳ مطالعه مبتنی بر جمعیت، ارتباط مثبت قابل مقایسه‌ای را بین بین خودایمنی تیروئید و باقی ماندن علائم کم‌کاری تیروئید و کیفیت پایین زندگی نشان دادند.[۱۹]

در مطالعه Biondi و همکاران بعد از درمان موفق با لووتیروکسین و طبیعی شدن هورمون تیروتروپین، ۷۷ درصد از بیماران احساس خستگی، ۶۹ درصد اختلال در رسیدن به وزن ایده‌آل، ۵۸ درصد اختلالات شناختی و حافظه و ۴۵ درصد مشکلات خلقی را ذکر کردند. ارتباط بین فاکتورهای خودایمنی تیرویید مثل Antitpo و باقی‌ماندن علایم بالینی پس از نرمال شدن هورمون تیروتروپین نامشخص بود. بین علایم بالینی هایپوتیرویدی و سایر بیماری‌های همراه همپوشانی زیادی وجود داشت. به دلیل این که این علایم برای هایپوتیرویدی غیراختصاصی هستند؛ ارتباط علت و معلول برای علایم بالینی و اختلالات کارکرد تیرویید و درمان آن همچنان غیرشفاف است[۲۲] که در مطالعه Freeman و همکاران نیز این موضوع تایید شد.[۲۳] با این حال فراوانی این علائم در مطالعات مختلف متفاوت است. برای مثال در مطالعه Molewijk و همکاران[۲۴] نیز مانند مطالعه حاضر خستگی دارای بیشترین فراوانی بود.

مطالعه حاضر نشان داد ارتباط معنی‌داری بین شاخص توده بدنی بالای ۲۵ و خشکی پوست وجود دارد که این موضوع در برخی مطالعات تایید شده است.[۲۵-۲۷] این موضوع می‌تواند به دلیل وجود چین‌های عمیق‌تر پوستی افراد با BMI بالا باشد که در معرض اصطکاک بیشتر قرار گرفته و در نتیجه منجر به خشکی افزاینده پوست می‌شود. ناتوانی در حفظ بهداشت کافی به دلیل تحرک ضعیف می‌تواند این مشکل را تشدید نموده و خطر ابتلا به عفونت را به ویژه در پیش‌بند شکمی و نواحی زیر پستانی افزایش دهد. سلولیت در پاها اغلب با لنف ادم همراه است که می‌تواند درمان آن را سخت‌تر کند.[۲۵] لذا توصیه به کاهش وزن در بیماران با BMI بالا و انجام بیشتر مراقبت‌های پوستی از اهمیت بالایی برخوردار است.

در مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری بین سطوح مختلف TSH با بروز علائم مختلف وجود نداشت که این مورد در مطالعه انجام شده توسط Biondi و همکاران[۲۲] نیز تایید شده است. البته بایستی توجه داشت که با وجود ترجیح فعلی برای اندازه‌گیری سطوح TSH به عنوان نشانگر درمان کافی، هیچ پارامتر بالینی با سطوح TSH بهتر از سطوح FT4 و T3/FT3 مرتبط نیست.[۲۸] علی‌رغم شواهدی که نشان می‌دهد FT4 نشانگر برتر یوتیروئیدیسم است؛ لزوماً به این معنا نیست که صرفاً بایستی از اندازه‌گیری سطوح TSH به آزمایش منفرد دیگری (یعنی سطح FT4) روی آورد.[۲۹]

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به نداشتن گروه کنترل اشاره نمود. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی اثربخشی درمان‌های تکمیلی مانند تجویز توام لووتیروکسین و لیوتیرونین و ارزیابی اثر آن در کاهش علائم باقی‌مانده بیماران دارای کم‌کاری تیروئید ارزیابی شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که شایع‌ترین علائم باقی‌مانده کم‌کاری تیروئید شامل احساس خستگی، عدم تحمل سرما و خشکی پوست است.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گلستان (IR.GOUMS.REC.1401.295) قرار گرفت.

حمایت مالی

این مقاله حاصل پایان‌نامه (کد مصوب ۱۱۳۰۹۹) آقای سیدمحمد آریا برای اخذ درجه دکتری عمومی در رشته پزشکی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود.

مشارکت نویسندگان

سیدمحمد آریا: انجام پروژه، جمع‌آوری داده‌ها، نوشتن نسخه اولیه مقاله و تایید نسخه نهایی مقاله.

دکتر مریم زاهدی: انجام پروژه و تایید نسخه نهایی مقاله.

دکتر فاطمه محمدزاده: مدیریت و طراحی پروژه، انجام پروژه، آنالیز داده‌ها، تفسیر نتایج، نوشتن نسخه اولیه مقاله و تایید نسخه نهایی مقاله.

دکتر علیرضا سیدی نیاکی: انجام پروژه و تایید نسخه نهایی مقاله.

دکتر سمیه قربانی: جمع‌آوری داده‌ها، آنالیز داده‌ها، تفسیر نتایج و تایید نسخه نهایی مقاله.

تعارض منافع

بین نویسندگان تعارض منافع وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان و مرکز تحقیقات اختلالات ایسکمیک که ما را در اجرا و تکمیل این مطالعه یاری نمودند؛ تشکر می‌نماییم.

References

1. Medici BB, Nygaard B, la Cour JL, Grand MK, Siersma V, Nicolaisdottir DR, et al. Changes in Prescription Routines for Treating Hypothyroidism Between 2001 and 2015: An Observational Study of 929,684 Primary Care Patients in Copenhagen. Thyroid. 2019 Jul;29(7):910-19. https://doi.org/10.1089/thy.2018.0539.
2. Casula S, Ettleson MD, Bianco AC. Are We Restoring Thyroid Hormone Signaling in Levothyroxine-Treated Patients With Residual Symptoms of Hypothyroidism? Endocr Pract. 2023 Jul;29(7):581-88. https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.04.003.
3. Ross DS. Treating hypothyroidism is not always easy: When to treat subclinical hypothyroidism, TSH goals in the elderly, and alternatives to levothyroxine monotherapy. J Intern Med. 2022 Feb;291(2):128-40. https://doi.org/10.1111/joim.13410.
4. Ettleson MD, Papaleontiou M. Evaluating health outcomes in the treatment of hypothyroidism. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Oct;13:1026262. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1026262.
5. Salvatore D, Porcelli T, Ettleson MD, Bianco AC. The relevance of T3 in the management of hypothyroidism. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 May;10(5):366-72.

https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00004-3.

6. Premawardhana LD, Taylor PN, Okosieme OE, Adlan MA, Obuobie EK, Dayan CM. Designing a combined liothyronine (LT3), L- thyroxine (LT4) trial in symptomatic hypothyroid subjects on LT4 - the importance of patient selection, choice of LT3 and trial design. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Nov;14:1282608. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1282608.

7. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, Celi FS, Fliers E, Heuer H, et al. Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. Thyroid. 2021 Feb;31(2):156-82. https://doi.org/10.1089/thy.2020.0720.

8. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? J Gen Intern Med. 1997 Sep;12(9):544-50. https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.1997.07109.x.

9. Jansen HI, Boelen A, Heijboer AC, Bruinstroop E, Fliers E. Hypothyroidism: The difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Feb;14:1130661. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1130661.

10. Perros P, Hegedüs L, Nagy EV, Papini E, Hay HA, Abad-Madroñero J, et al. The Impact of Hypothyroidism on Satisfaction with Care and Treatment and Everyday Living: Results from E-Mode Patient Self-Assessment of Thyroid Therapy, a Cross-Sectional, International Online Patient Survey. Thyroid. 2022 Oct;32(10):1158-68. https://doi.org/10.1089/thy.2022.0324.

11. Perros P, Van Der Feltz-Cornelis C, Papini E, Nagy EV, Weetman AP, Hegedüs L. The enigma of persistent symptoms in hypothyroid patients treated with levothyroxine: A narrative review. Clin Endocrinol (Oxf). 2023 Apr;98(4):461-68. https://doi.org/10.1111/cen.14473.

12. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014 Dec;24(12):1670-751. https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028.

13. Ettleson MD, Bianco AC. Individualized Therapy for Hypothyroidism: Is T4 Enough for Everyone? J Clin Endocrinol Metab. 2020 Sep;105(9):e3090–104. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa430.

14. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. Lancet. 2017 Sep;390(10101):1550-62. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30703-1.

15. Peterson SJ, Cappola AR, Castro MR, Dayan CM, Farwell AP, Hennessey JV, et al. An Online Survey of Hypothyroid Patients Demonstrates Prominent Dissatisfaction. Thyroid. 2018 Jun;28(6):707-21. https://doi.org/10.1089/thy.2017.0681.

16. Ashraf H, Heydari M, Shams M, Zarshenas MM, Tavakoli A, Sayadi M. Efficacy of Ginger Supplementation in Relieving Persistent Hypothyroid Symptoms in Patients with Controlled Primary Hypothyroidism: A Pilot Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. Evid Based Complement Alternat Med. 2022 Jan;2022:5456855. https://doi.org/10.1155/2022/5456855.

17. McAninch EA, Rajan KB, Miller CH, Bianco AC. Systemic Thyroid Hormone Status During Levothyroxine Therapy In Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Aug;103(12):4533-42. https://doi.org/10.1210/jc.2018-01361.

18. Wang X, Wu Z, Liu Y, Wu C, Jiang J, Hashimoto K, et al. The role of thyroid-stimulating hormone in regulating lipid metabolism: Implications for body-brain communication. Neurobiol Dis. 2024 Oct;201:106658. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106658.

19. Groenewegen KL, Mooij CF, van Trotsenburg ASP. Persisting symptoms in patients with Hashimoto's disease despite normal thyroid hormone levels: Does thyroid autoimmunity play a role? A systematic review. J Transl Autoimmun. 2021 Apr;4:100101. https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100101.

20. Tousief Irshad A, Irshad S. Higher anti-TPO antibody titers are associated with greater thyroid-related symptomatology. Eur J Mol Clin Med. 2022;9(1):663-71.

21. Jayashankar CA, Avinash S, Shashidharan B, Vijaya S, Shruthi KR, Nikethan D, et al. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies in subclinica and clinical hypothyroid patients. Int J Res Med Sci. 2015;3(12):3564-66. https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20151399.

22. Biondi B, Celi FS, McAninch EA. Critical Approach to Hypothyroid Patients With Persistent Symptoms. J Clin Endocrinol Metab. 2023 Sep 18;108(10):2708-2716. https://doi.org/10.1210/clinem/dgad224.

23. Freeman MK, Adunlin GA, Mercadel C, Danzi S, Klein I. Hypothyroid Symptoms in Levothyroxine-Treated Patients. Innov Pharm. 2019 Oct;10(3):10.24926/iip.v10i3.2026. https://doi.org/10.24926/iip.v10i3.2026.

24. Molewijk E, Martens M, Fliers E, Zelissen P, Dreijerink K, van Dooren A, et al. Reduced quality of life and persistent complaints in treated hypothyroid patients. 20th European Congress of Endocrinology. 19 May 2018 - 22 May 2018. Barcelona, Spain.

25. Bessell E, Markovic TP, Fuller NR. How to provide a structured clinical assessment of a patient with overweight or obesity. Diabetes Obes Metab. 2021 Feb;23(1):36-49. https://doi.org/10.1111/dom.14230.

26. Hirt PA, Castillo DE, Yosipovitch G, Keri JE. Skin changes in the obese patient. J Am Acad Dermatol. 2019 Nov;81(5):1037-57. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.070.

27. Dąbrowska AK, Spano F, Derler S, Adlhart C, Spencer ND, Rossi RM. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. Skin Res Technol. 2018 May;24(2):165-74. https://doi.org/10.1111/srt.12424.

28. Fitzgerald SP, Bean NG, Falhammar H, Tuke J. Clinical Parameters Are More Likely to Be Associated with Thyroid Hormone Levels than with Thyrotropin Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid. 2020 Dec;30(12):1695-709. https://doi.org/10.1089/thy.2019.0535.

29. Imaizumi M, Sera N, Ueki I, Horie I, Ando T, Usa T, et al. Risk for progression to overt hypothyroidism in an elderly Japanese population with subclinical hypothyroidism. Thyroid. 2011 Nov;21(11):1177-82. https://doi.org/10.1089/thy.2010.0411.