

مقایسه‌ی درازمدت اثرات متی‌مازول با ید رادیواکتیو درمانی در درمان پرکاری تیروئید

دکتر سید وحید یوسفی^۱، دکتر عبدالمجید بحرینیان^۲، دکتر فرهاد شیخ‌الاسلامی^۱، دکتر مریم توحیدی^۲، دکتر
یداله محرابی^۳، دکتر فریدون عزیزی^۱

(۱) مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، (۲)
گروه روان‌شناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، (۳) مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های
متابولیک، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، (۴) گروه
اییدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول:
تهران، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، دکتر فریدون عزیزی؛ e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: درمان انتخابی در موارد عود بیماری گریوز ید رادیواکتیو است، که از جمله عارضه‌های مهم آن هیپوتیروئیدی و مصرف لووتیروکسین تا آخر عمر می‌باشد. مواد و روش‌ها: این بررسی به صورت کارآزمایی بالینی نیمه تصادفی با دوره‌ی پیگیری کمینه‌ی ۱۵ سال انجام شد. در این پژوهش ۱۳۲ بیمار مبتلا به عود گریوز به دو گروه تقسیم شدند، ۵۹ نفر در گروه متی‌مازول، ۷۳ نفر در گروه ید رادیواکتیو و از نظر متغیرهای متعددی مانند آزمون‌های روان‌شناختی، کیفیت زندگی، تراکم استخوان، اکوکاردیوگرافی و آزمون‌های آزمایشگاهی از جمله آزمون‌های عملکرد تیروئید، الگوی لیپید، قند خون ناشتا، OGTT و HOMA-IR مورد مقایسه قرار گرفتند. یافته‌ها: قند خون ناشتا در کل و در گروه زنان با مصرف ید رادیواکتیو از گروه متی‌مازول بالاتر بود. هم‌چنین مقاومت به انسولین بر اساس HOMA-IR در زنان گروه ید رادیواکتیو از متی‌مازول بیشتر بود. میانگین سرمی TSH غیر طبیعی (بیشتر از ۵ و کمتر از ۰/۳) در طول ۱۲ سال پی‌گیری در گروه ید رادیواکتیو از متی‌مازول بالاتر بود و میانگین غلظت کلسترول، تری‌گلیسرید و کلسترول-LDL در گروه ید رادیواکتیو از گروه متی‌مازول بیشتر بود. در یافته‌های اکوکاردیوگرافی نکته‌ی مهم این بود که شواهدی به نفع اختلال عملکرد دیاستولی در بیماران گروه ید رادیواکتیو نسبت به متی‌مازول وجود داشت. نتیجه‌گیری: عوارض کمتر، تحمل بهتر، آزمون‌های روان‌شناختی و عملکرد قلبی بهتر، متی‌مازول را به عنوان انتخاب درمانی دیگر در مبتلایان به گریوز که دچار عود شده‌اند، قرار می‌دهد.

واژگان کلیدی: متی‌مازول، ید رادیواکتیو، پرکاری تیروئید، عود پرکاری تیروئید، عوارض دارویی

دریافت مقاله: ۸۹/۴/۲۲ - دریافت اصلاحیه: ۸۹/۵/۱۶ - پذیرش مقاله: ۸۹/۵/۱۷

مقدمه

آسانی، قابلیت تکرارپذیری، کم‌خرج بودن و عود کمتر بیماری به عنوان درمان انتخابی شناخته شد^۱، اما باید در نظر داشت هیپوتیروئیدی در ۱۰۰-۹۰٪ افرادی که با دوز بالای ید رادیواکتیو درمان می‌شوند یافته‌ی شایعی است^۲. در ۲ دهه‌ی اخیر مصرف لووتیروکسین برای هدف‌های توقفی،

از اوایل دهه‌ی ۵۰ میلادی مصرف ید رادیواکتیو به عنوان درمان مقطعی پرکاری تیروئید رایج شد و به خصوص در ۲ دهه‌ی گذشته ید رادیواکتیو درمانی به دلیل

پرکاری تیروئید، مورد درمان با متی مازول به مدت ۱۸ ماه قرار گرفتند. از این تعداد ۵۱ نفر (۹٪) در مدت درمان با متی مازول مراجعه نکرده و یا مصرف ید رادیواکتیو را ترجیح دادند. ۱۲ بیماری که در طول درمان، برگشت (Relapse) بیماری را داشتند نیز با ید رادیواکتیو درمان و از مطالعه خارج شدند. از ۵۱۳ بیمار باقی مانده ۱۳۲ نفر بعد از ۱۸ ماه مصرف متی مازول، دچار عودⁱⁱ بیماری شدند. بیمارانی که متی مازول دریافت نمودند در ماه اول روزانه ۲۰ گرم، ماه دوم روزانه ۱۰ گرم و در ماه‌های بعد بین ۲۵-۱۰ میلی‌گرم متی مازول دریافت کردند و همگی آن‌ها در وضعیت درست کاری تیروئیدⁱⁱⁱ نگه داشته شدند. در تمام بیمارانی که در زیرگروه ید رادیواکتیو قرار گرفته‌اند دوز ید رادیواکتیو براساس فرمول زیر محاسبه شد:

$$200 \text{ (میلی‌کوری ید } 121) \text{ در گرم تیروئید} \times \text{وزن تیروئید (گرم)}$$

جذب ید رادیواکتیو ۲۴ ساعتی در تیروئید

متوسط دوز ید رادیواکتیو $7/9 \pm 5/1$ با دامنه‌ی ۱۳-۵ میلی‌کوری بود. در صورتی‌که پرکاری تیروئید در مدت پی‌گیری بیماران عود می‌کرد، ید رادیواکتیو درمانی با همان روش قبل انجام و هنگامی‌که TSH به بالاتر از ۱۰ می‌رسید درمان با لوتیروکسین آغاز می‌شد. در این گروه بیماران دوز T4 (تیروکسین) به میزانی تنظیم شد که TSH سرم را بین ۳-۰/۳ میلی واحد در لیتر نگه دارد. هر دو گروه بیماران در سال اول هر سه ماه یکبار و از سال دوم به بعد هر ۶ ماه یکبار مراجعه نمودند، در هر نوبت مراجعه، معاینه‌ی بیمار انجام شد و وضعیت بالینی و آزمایشگاهی تیروئید با اندازه‌گیری T4 و T3 (تری‌یدوترونین) و $T3RN^{iv}$ و TSH سرم مشخص شد.

بین سال‌های ۱۳۸۰-۱۳۶۸ نیمی از موارد به صورت تصادفی و نیمی از موارد با انتخاب بیمار به دو گروه تقسیم شدند. در خرداد ۱۳۸۸ از ۵۹ بیمار گروه متی مازول و ۷۳ بیمار گروه ید رادیواکتیو که کمینه‌ی ۱۵ سال پی‌گیری را دنبال نمودند، برای اجرای پژوهش به صورت تلفنی دعوت به عمل آمد. در ابتدا پرسش‌نامه‌ی عمومی شامل ویژگی‌های فردی، سابقه‌ی مصرف دارو، پرسش‌های مربوط به وضعیت

یا جایگزینی، کم عارضه تلقی می‌شد، اما بررسی‌های اخیر نشان داده‌اند که ممکن است با درمان لوتیروکسین ۲ عارضه اتفاق بیفتد: اول تغییر در تراکم معدنی استخوان‌ها که به ویژه در زنان در دوران یائسگی دارای اهمیت است.^{۳-۴} دیگری بروز عوارض قلبی - عروقی به ویژه در سالمندان و آن‌هایی که زمینه‌ی بیماری قلبی را دارند.^{۱۵} این عوارض با درمان توقفی بیشتر ایجاد می‌شوند و نگهداری TSHⁱ بیمار در محدوده‌ی طبیعی همیشه کار آسانی نیست. یکی از علت‌های پرکاری تحت بالینی تیروئید (Subclinical Thyrotoxicosis) مصرف لوتیروکسین حتی با هدف جایگزینی است.^{۸-۷} از طرفی، قدرت هورمونی فرآورده‌های دارویی دارای لوتیروکسین یکسان نیست. در دهی گذشته مشخص شد حتی لوتیروکسین ساخت بهترین شرکت‌های دارویی آمریکا نیز دارای قدرت هورمونی یکسان، یکنواخت و تکرارپذیر نمی‌باشد.^{۸-۷} همچنین پذیرش (Compliance) بیمار برای مصرف دایمی دارو در بیماران مختلف متفاوت است و عدم پذیرش بیمار می‌تواند مشکلاتی را به صورت دوره‌های کم‌کاری تیروئید در بیماران ایجاد کند.

در این مورد مقاله‌ای توسط دکتر عزیزی و همکاران با عنوان درمان مستمر توسط متی مازول در مقایسه‌ی ید رادیواکتیو در EJE در سال ۲۰۰۵ نیز به چاپ رسید که نشان‌دهنده‌ی بی‌خطر بودن مصرف طولانی‌مدت متی مازول در یک کارآزمایی بالینی با ۱۲ سال پی‌گیری بیماران بود، همچنین پذیرش و عوارض ناچیزی که در مدت پی‌گیری دیده شد مصرف متی مازول را به عنوان یک انتخاب بهتر در مقایسه با ید رادیواکتیو نشان داد.

هدف این پژوهش جایگزینی درمان با متی مازول در موارد عود گریوز در بیمارانی است که تمایل به استفاده از ید رادیواکتیو ندارند، همچنین عوارض کمتر و پذیرش بهتر بیماران و نیز عملکرد بهتر قلبی - عروقی در موارد استفاده از متی مازول می‌تواند پیشنهادکننده‌ی برتری متی مازول نسبت به ید رادیواکتیو باشد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر به صورت کارآزمایی بالینی صورت گرفته است. در فاصله‌ی سال‌های ۱۳۶۸-۱۳۶۲، ۵۷۶ بیمار مبتلا به پرکاری تیروئید با تشخیص بالینی و آزمایشگاهی

ii - Recurrence

iii - Euthyroid

iv - T3 Resine Uptake

i - Thyroid Stimulating Hormone

زمان شروع اولین قاعدگی، سن یائسگی و سابقه‌ی مصرف هورمون درمانی بعد از یائسگی، همچنین میزان کلسیم دریافتی روزانه پرسیده شد.

پرسش‌نامه‌ی مربوط به علایم کم‌کاری تیروئید^۸ و نیز پرسش‌نامه‌ی مربوط به علایم پرکاری تیروئید که براساس مطالعه‌ی کروک و همکاران^۹ طراحی شده است در اختیار بیماران قرار گرفت.^۹

پرسش‌نامه‌های مربوط به اختلالات روان‌شناختی نیز شامل ۸ آزمون جداگانه بود که به شرح زیر می‌باشد:

۱- مقیاس تجدیدنظرشده‌ی هوش وکسلر (۲ خرده آزمون) که دارای یک خرده آزمون با زمان اجرای ۱۵ دقیقه است و به بررسی حافظه کوتاه مدت و توجه فردی می‌پردازد.^{۱۰}

۲- مقیاس تجدید نظر شده‌ی حافظه‌ی وکسلر (فرم الف)، که خود شامل ۷ خرده آزمون با زمان اجرای ۲۰ دقیقه که مربوط به یادگیری و به خاطر سپاری فوری، توجه و به خاطر آوری حافظه طولانی مدت است.^{۱۱}

۳- آزمون آندره - ری شامل ۲ طرح با زمان ۱۰ دقیقه‌ای که در نهایت به بررسی آسیب وارد شده به نیمکره راست و چپ می‌پردازد.

۴- آزمون SCL90 شامل ۹۰ پرسش با کسب زمان ۱۵ دقیقه و با هدف بررسی ابعاد جسمانی کردن، وسواس فکری عملی، حساسیت بین فردی، افسردگی، اضطراب، خصومت، اضطراب و فوبیا، اندیشه‌پردازی پارانوییدی و روان پریشی است.

۵- آزمون دیداری - حرکتی بندرگشتالت که شامل ۹ طرح در ۱۰ دقیقه اجرا می‌باشد و برای تشخیص آسیب مغزی، به عنوان یک آزمون فراقکن برای سنجش کارکردهای مختلف شخصیت مفید است.^{۱۱}

۶- آزمون SF36 دارای ۳۶ پرسش در زمینه‌ی سلامت است و ۸ خرده آزمون مربوط به سلامت را مورد سنجش قرار می‌دهد. این مقیاس‌ها عبارتند از عملکرد جسمی، ایفای نقش جسمی، درد بدنی، سلامت عمومی، سرزندگی، عملکرد اجتماعی، ایفای نقش هیجانی و سلامت روانی.^{۱۲}

۷- آزمون HAD دارای ۱۴ پرسش است که گرایش آزمودنی به اضطراب و افسردگی را مورد سنجش قرار می‌دهد. این آزمون به مدت ۵ دقیقه و به راحتی قابل اجرا می‌باشد.

عادت ماهانه، میزان کلسیم دریافتی روزانه، میزان فعالیت جسمانی تکمیل شد و در نهایت معاینه‌ی فیزیکی، محاسبه‌ی نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI)ⁱ و تعیین درجه‌ی گواتر بر اساس معیار WHOⁱⁱ انجام گردید و سپس پرسش‌نامه‌ی مربوط به کم‌کاری و پرکاری تیروئید، به همراه ۸ پرسش‌نامه‌ی روان‌شناختی، توسط ۴ نفر کارشناس روانشناسی و زیر نظارت یک متخصص روانشناس به صورت جداگانه مصاحبه و تکمیل شد. بعد از تکمیل پرسش‌نامه‌ها عصر همان روز بیماران به بخش تراکم استخوان ارجاع و BMDⁱⁱⁱ از مهره‌های کمری و استخوان ران انجام شد و صبح روز بعد در حالی که بیماران کمینه‌ی ۱۲-۱۰ ساعت ناشتا بودند، تست‌های آزمایشگاهی سر ساعت ۸ صبح در ۲ مرحله انجام شد، یک نمونه خون ناشتا و یک نمونه پس از مصرف ۷۵ گرم گلوکز برای اندازه‌گیری گلوکز سرم دریافت شد. سپس در همان روز اکوکاردیوگرافی انجام و شاخص‌های قلبی در جدول اطلاعات ثبت شد.

پژوهش حاضر توسط کمیته‌ی اخلاق در پژوهش پژوهشکده‌ی غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تایید و از همه‌ی آزمودنی‌ها رضایت‌نامه‌ی کتبی برای شرکت در آزمون گرفته شد.

برای مقایسه‌ی فراوانی متغیرهای کیفی در دو گروه از آزمون مجذور خی و آزمون Fisher exact و برای مقایسه‌ی میانگین متغیرهای کمی دارای توزیع نرمال از آزمون تی و در توزیع غیرنرمال از آزمون من - ویتنی استفاده شده است. آنالیزها یکبار بر حسب جنس تعدیل و طبقه‌بندی شدند. برای تعدیل فراوانی متغیرهای کیفی از آزمون منتل-هنزل و برای تعدیل متغیرهای کمی نرمال از آنالیز واریانس (ANOVA) دو طرفه استفاده شد.

پرسش‌نامه‌ی عمومی شامل ویژگی‌های فردی، سابقه‌ی مصرف دارو در حال حاضر و ۶ هفته‌ی گذشته، سابقه‌ی وجود بیماری‌های مختلف در گذشته، سابقه‌ی شخصی از نظر مصرف سیگار و میزان فعالیت جسمانی و سابقه‌ی خانوادگی از نظر بیماری‌های تیروئید و بیماری‌های قلبی - عروقی بود. در معاینه‌ی فیزیکی اندازه‌گیری فشارخون، ضربان قلب، قد، وزن، محاسبه‌ی نمایه‌ی توده‌ی بدن و در نهایت معاینه‌ی تیروئید انجام شد. در خانم‌ها وضع قاعدگی،

i - Body Mass Index

ii - World Health Organization

iii - Bone Mineral Density

شاخص‌های ساده بیوشیمیایی این اعداد در هر دو کمتر از ۲/۸ بود.

مقاومت به انسولین با استفاده از شاخص HOMA-IR^{ix} و براساس رابطه‌ی زیر محاسبه گردید:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{انسولین ناشتا (میلی مول بر لیتر)} \times \text{گلوکز ناشتا (میلی مول بر لیتر)}}{22.5}$$

یافته‌ها

در این بررسی از ۵۹ نفر گروه متی‌مازول ۴۱ نفر زن (۶۹/۵٪) و ۱۸ نفر مرد (۳۰/۵٪) و در گروه ید رادیواکتیو ۶۲ نفر زن (۸۴/۹٪) و ۱۱ نفر مرد (۱۵/۱٪) بودند. به دلیل اینکه تفاوت جنسیت در هر دو گروه معنی‌دار بود ($P=0/018$)، تمام متغیرهای اندازه‌گیری شده از این نظر تعدیل شدند.

میانگین سن در گروه متی‌مازول $51/4 \pm 16/1$ و در گروه ید رادیواکتیو $53/1 \pm 11/4$ سال بود. میانگین نمایه‌ی توده‌ی بدن در گروه متی‌مازول $26/2 \pm 3/5$ و در گروه ید رادیواکتیو $27/7 \pm 4/5$ کیلوگرم بر مترمربع بود ($P < 0/39$)، اما بعد از تعدیل بر اساس جنسیت تفاوت معنی‌داری در گروه زنان مورد درمان با متی‌مازول با نمایه‌ی توده‌ی بدن کمتر، نسبت به گروه ید رادیواکتیو وجود نداشت.

در گروه متی‌مازول ۳۱ نفر (۵۳/۴٪) و در گروه ید رادیواکتیو ۵۶ نفر (۷۶/۷٪) فعالیت فیزیکی کم داشته ($P=0/006$) و در معاینه‌ی فیزیکی تیروئید، در گروه متی‌مازول ۳۶ نفر (۶۲/۱٪) و در گروه ید رادیواکتیو ۳ نفر (۲/۷٪) دارای گواترهای درجه‌ی ۱ و ۲ بودند ($P < 0/001$) (جدول ۱).

دفعات TSH غیرطبیعی (TSH بیشتر از ۵ و کمتر از ۰/۳) در مدت ۱۲ سال پی‌گیری، موارد TSH بیشتر از ۵ در گروه متی‌مازول ۱ (۰-۲) و در گروه ید رادیواکتیو ۵ (۴-۸) بار بود ($P=0/001$). همچنین، موارد TSH کمتر از ۰/۳ در طی ۱۲ سال پی‌گیری به صورت (دامنه) میانه در گروه متی‌مازول ۲ (۱-۳) بار و در گروه ید رادیواکتیو ۴ (۳-۵) بار ($P=0/05$) به دست آمد. بنابراین TSH غیرطبیعی در گروه ید رادیواکتیو از گروه متی‌مازول بیشتر بود.

۸- آزمون GHQ28 برای سنجش سلامت روان استفاده می‌شود و دارای ۲۸ پرسش و ۴ خرده آزمون می‌باشد. آزمودنی باید با توجه به وضعیت سلامت خود از یک ماه گذشته تا زمان حال با استفاده از مقیاس پنج درجه‌ای (۱-۵) به تکمیل پرسش‌نامه بپردازد.^{۱۳}

T3 به روش (RIA)ⁱ و TSH به روش (IRMA)ⁱⁱ با استفاده از کیت‌های تجاری مرتبطⁱⁱⁱ و با دستگاه گاماکانتر^{iv} اندازه‌گیری شد. Free T4 به روش fluo-cent assay با استفاده از کیت (ELFA) و دستگاه (VIDAS) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات (CV) درون و برون‌آزمونی در آزمون‌های عملکرد تیروئید به ترتیب کمتر از ۵/۵ و ۸/۵٪ بود. در اندازه‌گیری Anti-TPO از روش EIMA^v و کیت (Monobind, Costa Mesa, CA, USA) در اندازه‌گیری انسولین نیز از همین روش و کیت (Mercodia, Uppsala, Sweden) و در اندازه‌گیری TSHR-Ab (TRAb) از روش EIA^{vi} و کیت (Diametra, Milan, Italy) استفاده شد. ۳ شاخص عنوان شده با استفاده از دستگاه خوانش‌گر الایزا (Sunrise, Tecan Co. Salzburg, Austria) اندازه‌گیری شد.

سطح گلوکز سرم نیز با استفاده از روش کالری‌متری آنزیمی با گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد. آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT)^{vii} به روش استاندارد با استفاده از ۸۲/۵ گرم گلوکز مونوهیدرات (معادل ۷۵ گلوکز بدون آب) انجام شد. اندازه‌گیری کلسترول تام با استفاده از روش کالری‌متری آنزیمی، با کلسترول استراز و کلسترول اکسیداز صورت گرفت. اندازه‌گیری کلسترول HDL- و کلسترول-LDL به روش مستقیم انجام شد. تری‌گلیسرید با استفاده از روش کالری‌متری آنزیمی با استفاده از گلیسرول فسفات اکسیداز اندازه‌گیری شد. در این اندازه‌گیری‌ها از کیت‌های تجاری مرتبط (پارس آزمون، تهران، ایران) و دستگاه اتوآنالیزور سلکترا^{viii} - ۲ استفاده شد.

در شاخص‌های اندازه‌گیری شده به روش الایزا، ضریب تغییرات به ترتیب کمتر از ۶/۱ و ۸/۱٪ بود. در اندازه‌گیری

i - Radioimmunoassay

ii - Immunoradiometric assay

iii - IZOTOP, Budapest, Hungary

iv - Wallac Wizard, Turku, Finland

v - Enzyme Immunoassay

vi - Enzyme Immuno Assay

vii - Oral Glucose Tolerance Test

viii - Vital Scientific, Spankeren, The Netherlands

ix - Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance

معنی‌دار باقی ماند. مقاومت به انسولین نیز مانند قند خون ناشتا در زنان گروه ید رادیواکتیو از گروه متی‌مازول بیشتر بود (P=۰/۰۲۸).

قند خون ناشتا در کل و در زنان گروه ید رادیواکتیو بیشتر از گروه متی‌مازول بود و بعد از حذف ۱۳ نفر افراد دیابتی از ۱۳۲ نفر کل افراد شرکت‌کننده نیز تفاوت همچنان

جدول ۱- مشخصات عمومی افراد مورد بررسی در دو گروه و به تفکیک جنسیت

متغیر	مردان		زنان		کل	
	متی‌مازول (۱۸)	آید رادیواکتیو (۱۱)	متی‌مازول (۴۱)	ید رادیواکتیو (۶۲)	متی‌مازول (۵۹)	ید رادیواکتیو (۷۳)
سن (سال)	۶۰/۹(۱۳/۵) [*]	۵۲/۵(۹/۵)	۴۷/۳(۱۵/۴)	۵۳/۲(۱۱/۸)	۵۱/۴(۱۶/۱)	۵۳/۱(۱۱/۴)
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۷/۵(۴/۱)	۲۸/۰(۴/۱)	۲۶/۲(۳/۵)	۲۷/۷(۴/۶)	۲۶/۲(۳/۵)	۲۷/۸(۴/۵)
فعالیت بدنی (درصد)	۸ (۴۷/۱)	۹ (۸۱/۸)	۲۳(۵۶/۱)	۴۷(۷۵/۸)	۳۱ (۵۳/۴)	۵۶ (۷۶/۷)
کم متوسط	۹ (۵۲/۹)	۲ (۱۸/۲)	۱۸(۴۳/۹)	۱۵(۲۴/۲)	۲۷(۴۶/۶)	۱۷(۲۳/۳)
معاینه تیروئید (درصد)	۱۴ (۸۲/۴)	۱۱ (۱۰۰)	۸(۱۹/۵)	۶۰(۹۶/۸)	۲۲(۳۷/۹)	۷۱(۹۷/۳)
درجه صفر	۳ (۱۶/۷)	۰ (۰)	۳۳(۸۲)	۲۳(۳۲)	۳۶ (۶۲/۱)	۲ (۲/۷)
درجه ۱+۲						

* مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است. † تعدیل برحسب جنسیت انجام شده است. ‡ اعداد به صورت میانگین (انحراف معیار) بیان شده است.

در مورد تراکم استخوان (BMD) در ابتدا تفاوت معنی‌داری در تراکم مهره‌های کمری در هر سه متغیر BMD و نمره‌ی T و نمره‌ی Z در گروه متی‌مازول نسبت به ید رادیواکتیو وجود داشت که بعد از تعدیل بر اساس جنسیت و یائسگی در هر دو گروه تفاوت معنی‌دار مشاهده نشد. (جدول ۴).

در آزمون‌های روان‌شناختی SCL90 میانگین وسواس - اجبار در مردان گروه ید رادیواکتیو از گروه متی‌مازول (P=۰/۰۴۱) و میانگین معیار روان‌پریشی در گروه ید رادیواکتیو از گروه متی‌مازول بیشتر بود (P=۰/۰۴۶).

همچنین میانگین بهره‌ی هوش (IQ) در مردان گروه متی‌مازول از ید رادیواکتیو بیشتر بود (P=۰/۰۴۹).

میانگین آزمون حافظه‌ی وکسلر (WMS) در مورد میانگین متغیر جهت‌یابی در گروه متی‌مازول از گروه ید رادیواکتیو بیشتر (P=۰/۰۳۳) و امتیاز حافظه‌ی منطقی در زنان گروه متی‌مازول از ید رادیواکتیو بیشتر بود (P=۰/۰۱۵). همچنین، تکرار ارقام در گروه متی‌مازول از ید رادیواکتیو (P=۰/۰۲) بیشتر دیده شد. در کل، نمره‌ی حافظه‌ی وکسلر در زیر گروه زنان مورد درمان با متی‌مازول از گروه ید رادیواکتیو (P=۰/۰۱۴) بیشتر بود. (جدول ۵)

میانگین سرمی TSH در دو گروه تفاوتی نداشت. میانگین غلظت کلسترول، تری‌گلیسرید و کلسترول-LDL به صورت معنی‌داری در گروه ید رادیواکتیو از گروه متی‌مازول بیشتر بود و همچنین میانگین کلسترول-LDL در گروه متی‌مازول از ید رادیواکتیو بیشتر بود (P=۰/۰۰۵). بعد از حذف افراد دیابتی همچنان یافته‌های بالا به دست آمد (جدول ۲).

میانگین Anti TPO در گروه زنان مورد درمان با متی‌مازول ۲۷ (۷-۸۲) واحد در میلی‌لیتر و در گروه زنان مورد درمان با ید رادیواکتیو ۷ (۵-۱۵) واحد در میلی‌لیتر بود (P=۰/۰۰۱) و در کل نیز تفاوت میانه‌ها در گروه متی‌مازول ۲۳ (۷-۴۲) واحد هر میلی‌لیتر و در کل ۸ (۵-۱۵) واحد در میلی‌لیتر (P=۰/۰۰۱) بود.

میانگین TRAb در گروه زنان و گروه مردان تفاوت معنی‌داری نداشت اما در کل در گروه متی‌مازول با میانگین ۲/۱ (۱/۶-۳/۶) واحد در میلی‌لیتر و در گروه ید رادیواکتیو ۱/۸ (۲/۲- ۱/۴) بود (P=۰/۰۲۵۴)، که بعد از تعدیل بر اساس جنسیت معنی‌دار بودن تفاوت از بین رفت (P=۰/۰۸۶۶).

نکته‌ی مهم در یافته‌های اکوکاردیوگرافی، اختلال عملکرد دیاستولی در بیماران گروه ید رادیواکتیو نسبت به متی‌مازول بود که به صورت میانگین ۱۴/۹±۴/۳ سانتی‌متر در ثانیه در گروه متی‌مازول و ۱۱/۵±۳/۶ سانتی‌متر در ثانیه در گروه ید رادیواکتیو (P=۰/۰۰۱) به دست آمد. (جدول ۳).

جدول ۲- مقایسه‌ی آزمون‌های آزمایشگاهی در دو گروه متی مازول و ید رادیواکتیو به تفکیک جنسیت

متغیر	مردان			زنان			کل		
	متی مازول (۱۵)	ید رادیواکتیو (۱۱)	P*	متی مازول (۴۰)	ید رادیواکتیو (۶۲)	P	متی مازول (۵۵)	ید رادیواکتیو (۷۳)	P
قند خون ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)	۹۵(۸۷-۱۱۱)*	۱۰۵(۸۸-۱۱۹)	۰/۳۸	۹۰ (۸۱-۹۶)	۹۵ (۸۶-۱۰۸)	۰/۰۲	۹۱(۸۴-۱۰۵)	۹۷(۸۷-۱۰۸)	۰/۱۳
HOMA IR	۱/۳(۰/۶۲-۲/۲)	۱/۴(۱/۶-۳/۳)	۰/۱۰	۱/۳(۰/۸۶-۲/۱)	۱/۲(۱/۷-۲/۴)	۰/۱۲	۱/۳(۰/۸۶۳-۲/۱)	۱/۷(۱/۳-۲/۵)	۰/۰۲
TSH (میکروبیونیت در لیتر)	۴/۰(۲/۵-۵/۸)	۲/۹(۰/۶۳-۴/۱)	۰/۱۶	۲/۸(۱/۴-۴/۱)	۱/۴(۰/۳-۴/۱)	۰/۰۵	۳/۱(۱/۰۶-۵/۱)	۱/۷۳(۰/۳۶-۴/۱)	۰/۷۹
Anti TPO (واحد در میلی لیتر)	۱۴(۸-۳۴)	۱۲(۶/۱۶)	۰/۲۱	۲۷(۷-۸۲)	۷(۵-۱۵)	۰/۰۰۱	۲۳(۷-۴۲)	۸(۵-۱۵)	۰/۰۱
TRAb (واحد در میلی لیتر)	۱/۹(۱/۶-۳/۶)	۲/۱(۱/۷-۵/۷)	۰/۷۲	۲/۰(۱/۷-۳/۷)	۱/۸(۱/۳-۲/۱)	۰/۰۹	۲/۱(۱/۶-۳/۶)	۱/۸(۱/۴-۲/۲)	۰/۸۶
کلسترول تام (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۹۸(۳۴)*	۲۱۶(۵۵)*	۰/۳۰	۱۹۰(۳۷)*	۲۰۷(۲۹)*	۰/۰۱	۱۹۲(۳۶)*	۲۰۹(۳۴)*	۰/۰۲
تری گلیسرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۳۹(۱۰۳-۱۶۱)	۱۶۷(۱۶۲-۳/۸)	۰/۰۰۸	۱۰۹(۸۶-۱۳۳)	۱۶۳(۱۱۳-۲۰۵)	۰/۰۰۸	۱۱۵(۹۰-۱۵۲)	۱۶۷(۱۲۰-۲۱۲)	۰/۰۰۱
کلسترول-LDL (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۰۶(۲۴)*	۱۱۷(۳۸)*	۰/۴۲	۱۰۱(۲۳)*	۱۱۱(۱۸)*	۰/۰۱	۱۰۲(۲۳)*	۱/۲(۲۲)*	۰/۰۴
کلسترول-HDL (میلی گرم بر دسی لیتر)	۴۹(۱۰۹)*	۳۹(۱۴)*	۰/۰۴	۵۴(۱۰)*	۴۸(۱۰)*	۰/۰۱	۵۲(۱۰)*	۴۷(۱۱)*	۰/۰۰۲

* مقدار $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شده است. † Adj P † تعدیل نسبت به جنسیت انجام شده است. ‡ اعداد به صورت میانگین ± (انحراف معیار) و سایر متغیرها به صورت میانه (دامنه‌ی میان چارکی) نوشته شده است.

جدول ۳- یافته‌های اکوکاردیوگرافی در دو گروه به تفکیک جنسیت

متغیر	مردان		زنان		کل	
	متی مازول (۱۳)	ید رادیواکتیو (۱۰)	P*	متی مازول (۳۵)	ید رادیواکتیو (۵۵)	P
EF (درصد)	۶۸(۱۸)*	۸۳(۲۱)	۰/۰۹	۷۴(۹)	۷۶(۱۰)	۰/۲۹
PAP (میلی متر جیوه)	۲۰/۴(۱۵/۴)	۲۰/۹(۱۹/۱)	۰/۹۳	۱۷/۵(۷/۳)	۱۷/۱(۸/۲)	۰/۸۰
LV mass (گرم)	۱۷۵(۴۶)	۱۷۸(۷۳)	۰/۸۹	۱۴۳(۳۹)	۱۴۳(۳۷)	۰/۹۵
E (سانتی متر)	۶۵/۵(۱۴/۹)	۵۶/۲(۱۳/۴)	۰/۹۸	۷۹(۲۰)	۶۸(۱۶)	۰/۰۱
A (سانتی متر)	۵۷/۴(۱۰/۱)	۵۷/۳(۹/۲)	۰/۱۳	۶۱(۱۹)	۷۰(۱۷)	۰/۰۳
e1 (سانتی متر)	۱۲/۴(۴/۵)	۷/۴(۳/۵)	۰/۰۹	۱۵(۴)	۱۲(۳۰)	۰/۰۰۱

* مقدار $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شده است. † تعدیل نسبت به جنسیت انجام شده است. ‡ اعداد داخل پرانتز بیانگر دامنه (میانه) می باشد، سایر اعداد بیانگر میانگین (انحراف معیار) بیان شده است.

EF: Ejection Fraction; PAP: Pulmonary Artery Pressure; LV: Left Ventricular; E: Early Distolic Mitral Inflow Velocity; A: Late Diastolic Mitral Inflow Velocity; e1: Lateral Annular Velocity

جدول ۴- میزان تراکم استخوان به تفکیک جنسیت در گروه متی‌مازول و ید رادیواکتیو

متغیر (BMD)	مجموع				زنان			
	Adj P [†]	P	ید رادیواکتیو (۷۳)	متی‌مازول (۵۸)	Adj P [†]	P*	ید رادیواکتیو (۶۲)	متی‌مازول (۴۱)
مهره‌ی کمری								
گرم بر سانتی‌مترمربع	۰/۱۴	۰/۰۱	۰/۹۹۶ (۰/۱۷۷)	۱/۰۸۱ (۰/۲۰۰)	۰/۱۱	۰/۰۲۹	۰/۹۷۷ (۰/۱۷۹)	۱/۰۵۳ (۰/۱۵۶) [‡]
T score	۰/۱۴	۰/۰۱	-۱/۰۶ (۱/۰۰)	-۰/۶۱ (۱/۰۸)	۰/۱۱	۰/۰۲۸	-۱/۱ (۱/۰۴)	-۰/۶۷ (۰/۹۱)
Z score	۰/۰۹	۰/۰۲	-۰/۶۹۵ (۰/۹۰۹)	-۰/۳۱۸ (۱/۰۱)	۰/۲۲	۰/۰۷۵	-۰/۷۲ (۰/۹۴)	-۰/۳۹ (۰/۸۴۹)

* مقدار P < ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است. † تعدیل نسبت به جنسیت انجام شده است (۲۲ و ۴۲ نفر در زنان یائسه به ترتیب در گروه‌های متی‌مازول و ید رادیواکتیو). ‡ اعداد داخل پرانتز انحراف معیار را نشان می‌دهد.

جدول ۵- یافته‌های خرده آزمون حافظه‌ی وکسلر به تفکیک جنسیت در دو گروه متی‌مازول و ید رادیواکتیو

متغیر	مردان			زنان			مجموع		
	متی‌مازول (۱۸)	ید رادیواکتیو (۱۱)	P*	متی‌مازول (۴۱)	ید رادیواکتیو (۶۲)	P	متی‌مازول (۵۹)	ید رادیواکتیو (۷۳)	P
جهت‌یابی	۵ (۵-۵) [‡]	۵ (۵-۵)	۰/۴۶	۵ (۵-۵)	۵ (۴-۵)	۰/۱۶	۵ (۵-۶)	۵ (۴-۵)	۰/۰۳
حافظه‌ی منطقی	۵ (۳/۸-۵/۵) [‡]	۵ (۲-۶)	۰/۷	۵/۵ (۴-۸/۲)	۴ (۳-۶/۵)	۰/۰۱	۵/۵ (۴-۷)	۴ (۳-۶/۵)	۰/۰۴
تکرار ارقام	۹ (۸-۱۰) [‡]	۱۰ (۹-۱۰)	۰/۴۶	۹ (۸-۱۱)	۸ (۸-۹)	۰/۰۰۲	۹ (۸-۱۱)	۹ (۸-۱۰)	۰/۰۱
نمره									
نمره‌ی کل	۴۸ (۱۸) [‡]	۵۲/۹ (۱۰/۱)	۰/۲۲	۵۷/۲ (۴۶/۴-۳۲/۳)	۴۹/۷ (۴/۲-۵۶/۶)	۰/۰۱	۵۲/۳ (۱۰/۸)	۴۹/۲ (۱۱/۰)	۰/۱۰
نمره‌ی تصحیح شده	۹۳/۸ (۷/۴) [‡]	۹۶/۵ (۱۲/۰)	۰/۷	۹۵/۷ (۹/۸)	۹۲/۵ (۹/۹)	۰/۱۱	۹۵/۱ (۹/۱)	۹۳/۱ (۱۰/۳)	۰/۲۴
بهره‌ی حافظه (نمره‌ی حافظه)	۹۴/۳ (۱۱) [‡]	۹۹/۳ (۲۰/۰)	۰/۷	۹۷/۶ (۱۵)	۹۲/۶ (۱۴/۱)	۰/۰۹	۹۶/۶ (۱۳/۹)	۹۳/۶ (۱۵/۲)	۰/۲۵

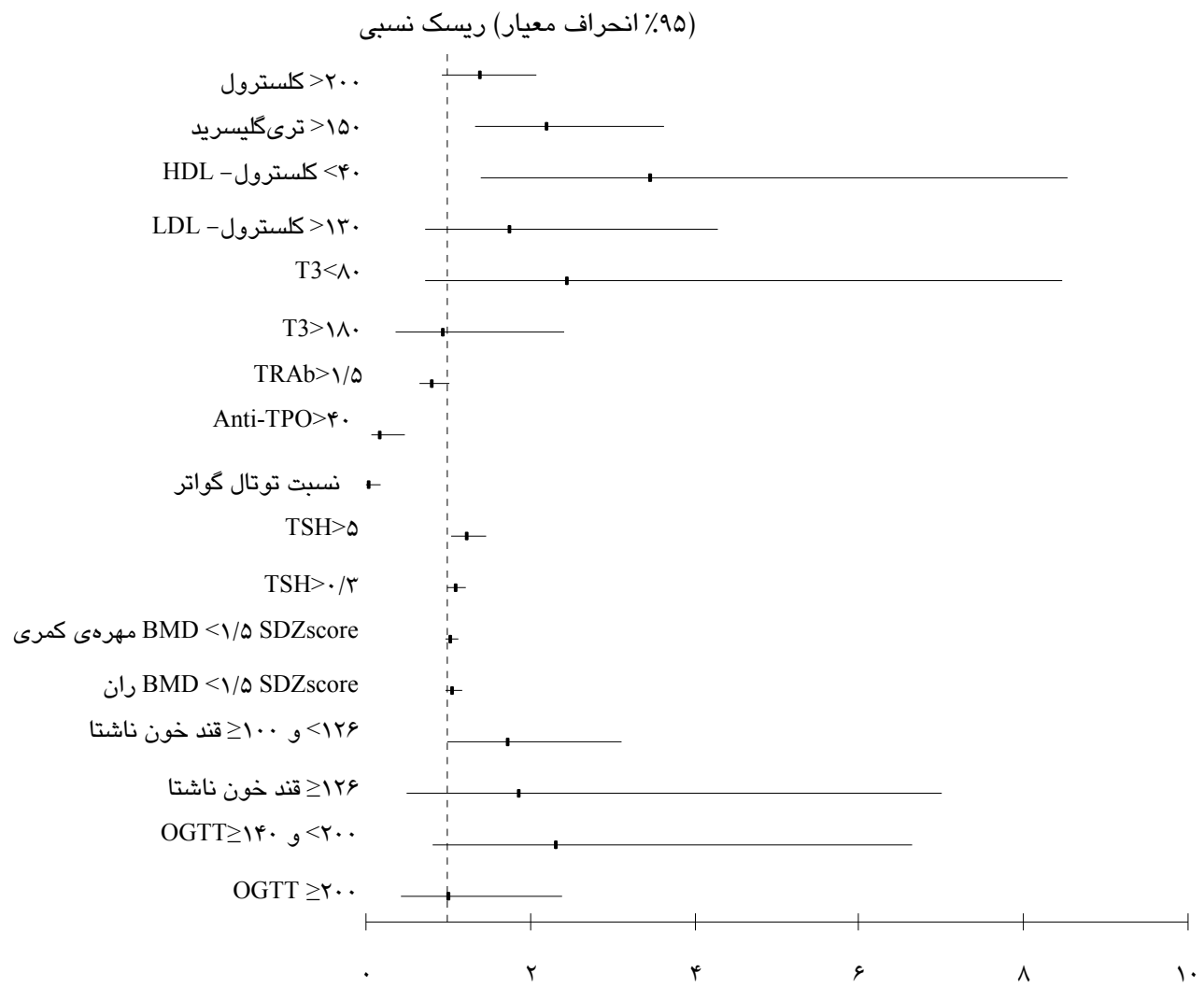
* مقدار P < ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است. † اعداد بیانگر میانگین (انحراف معیار) می‌باشد. ‡ اعداد بیانگر میانه (دامنه‌ی میان چارکی) می‌باشند.

کلسترول-HDL بیشتر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر با RR=۰/۷۵ (۰/۶۳-۰/۸۹) به نفع استفاده در گروه متی‌مازول بود.

نمودار ۱ نشان می‌دهد که تنها متغیرهای اندازه‌ی تیروئید و Anti Tpo>۴۰ به نفع استفاده در گروه ید رادیواکتیو می‌باشد، زیرا استفاده از ید رادیواکتیو منجر به کوچکتر شدن اندازه‌ی تیروئید و همچنین کاهش تیترا آنتی بادی علیه تیروئید پراکسید (Anti-Tpo) نسبت به گروهی که متی‌مازول مصرف می‌کنند، می‌شود.

در آزمون SF-36، آزمون بندر گشتالیت، GHQ28، و آزمون ادراک و حافظه‌ی دیداری آندره ری هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. در مورد آزمون روانشناسی HADs در گروه زنان، متغیر افسردگی در گروه ید رادیواکتیو از گروه متی‌مازول بیشتر بود (P=۰/۰۲۵) (جدول ۵).

در مورد اندازه‌گیری ریسک نسبی (Relative Risk) متغیرهایی که در گروه‌های ید رادیواکتیو نسبت به متی‌مازول تفاوت معنی‌دار داشتند، تری‌گلیسرید بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر با RR=۲/۲ (۱/۳-۳/۶) و



نمودار ۱- مقایسه‌ی ریسک نسبی (RR) در دو گروه (متی‌مازول) و (ید رادیواکتیو)

کلورادو، در افرادی که مورد درمان با لووتیروکسین بودند نزدیک به ۴۰٪، TSH غیرطبیعی داشتند.^{۱۶}

میزان فعالیت فیزیکی متوسط در گروه متی‌مازول از گروه ید رادیواکتیو بیشتر بود و نیز نمایه‌ی توده‌ی بدن در گروه ید رادیواکتیو، از متی‌مازول بیشتر بود که می‌تواند نشانگر افزایش وزن به دلیل احتمال بیشتر هیپوتیروئیدی در گروه ید رادیواکتیو باشد. در این بررسی موارد اندازه‌ی بزرگتر از حد طبیعی تیروئید براساس تقسیم‌بندی WHO در گروه متی‌مازول از ید رادیواکتیو بیشتر بود که به دلیل تغییرات آتروفی و تخریب ناشی از ید رادیواکتیو می‌باشد، بنابراین برای کسانی که می‌خواهند اندازه‌ی گواتر آن‌ها کوچکتر شود درمان با متی‌مازول به طور مداوم مناسب نمی‌باشد. در بررسی مشابه^۱ درصد موارد بزرگی تیروئید بعد از ۱۰ سال پی‌گیری در گروه متی‌مازول ۲ برابر ید رادیواکتیو بود. در پژوهش حاضر تراکم استخوان در گروه زنان مورد درمان با متی‌مازول در مهره‌های کمری از گروه ید رادیواکتیو بیشتر بود اما بعد از تعدیل از نظر جنسیت و یائسگی این تفاوت از میان رفت، البته ممکن است تفاوت وجود داشته باشد، اما به دلیل حجم کم جمعیت مورد بررسی تفاوت معنی‌داری پیدا نشود، زیرا لووتیروکسین اثرات مستقیمی روی استئوبلاست‌ها از راه گیرنده‌های هسته‌ای برای تحریک بازجذب استخوانی استئوکلاست‌ها دارد.^{۱۷}

در بررسی قبلی شاخص‌های همودینامیک قلبی - عروقی در دو گروه در حد طبیعی و بدون تفاوت بود^{۱۴} اما در بررسی کنونی این شاخص‌ها نشانگر اختلال عملکرد دیاستولی در گروه ید رادیواکتیو در مقایسه با گروه متی‌مازول بود.

در آزمون‌های روانشناسی، اگرچه در بسیاری از موارد تفاوت آماری بین دو گروه دیده نشد اما تمایل در بیشتر آزمون‌ها به نفع استفاده از متی‌مازول به جای ید رادیواکتیو بود و در کسانی که مصرف طولانی مدت متی‌مازول در مقایسه با ید رادیواکتیو داشتند، شاخص‌های حافظه و IQ بهتری به دست آمد.

به طور کلی با وجود ۶۰ سال تجربه در زمینه‌ی استفاده از داروهای ضد تیروئید و ید رادیواکتیو در درمان عود گریوز درمان انتخابی همچنان پوشیده و مستور است.^{۱۸} انتخاب درمان در افراد هیپوتیروئید بین درمان طولانی‌مدت با داروهای ضد تیروئید در یک طرف و درمان تا آخر عمر

متغیرهایی که ریسک نسبی ابتلا به آن‌ها در گروه متی‌مازول کمتر از ید رادیواکتیو می‌باشد، عبارتند از تری‌گلیسرید بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و کلسترول-HDL بیشتر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر.

در مورد سایر متغیرها از جمله کلسترول-LDL و کلسترول توتال، تراکم استخوان ≥ ۱۲۶ قند خون ناشتا، IFG و OUT ریسک نسبی ابتلا به هر دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

بحث

پژوهش حاضر نتیجه‌ی یک کارآزمایی بالینی در جمعیت بیماران مبتلا به گریوز می‌باشد که بعد از ۱۸ ماه مصرف متی‌مازول دچار عود بیماری شده بودند. یافته‌ها نشان داد بعد از نزدیک ۱۵ سال پی‌گیری بیماران مورد درمان طولانی مدت با متی‌مازول، عوارض جانبی در کمترین مقدار و در مقایسه با آن‌ها که مورد درمان با ید رادیواکتیو قرار گرفته بودند، در طول مدت پی‌گیری، با دوره‌های کمتری از هیپوتیروئیدی و هیپرتیروئیدی چه به صورت بالینی و تحت بالینی همراه بوده و از طرفی آزمون‌های روان‌شناختی یافته‌های نسبی بهتری را در گروه متی‌مازول نسبت به ید رادیواکتیو نشان داد.

تنها پژوهش مشابه، مطالعه‌ی دکتر عزیزی و همکاران^{۱۴} می‌باشد که یافته‌های مشابه داشته است. در آن بررسی نیز بعد از ۱۰ سال پی‌گیری بیماران مورد درمان با متی‌مازول این روش درمانی را بی‌خطر و بدون عارضه‌ی جانبی، با هزینه‌ی درمانی کمتر از درمان با ید رادیواکتیو یافتند. این بررسی ادامه‌ی پژوهش قبلی است که در مجله‌ی EJE در سال ۲۰۰۵ نیز به چاپ رسید. با این تفاوت که جمعیت بیشتری را در هر دو گروه مورد بررسی قرار داد و متغیرهای بیشتری از جمله آزمون‌های روان‌شناختی متعددی را در هر دو گروه بررسی نمود. در پژوهش حاضر تعداد دفعات TSH غیرطبیعی در طی مدت ۱۵ سال پی‌گیری، در مواردی TSH بیشتر از ۵ و یا کمتر از ۰/۳ در گروه ید رادیواکتیو (هیپوتیروئیدی بالینی و تحت بالینی) و یا درمان بیشتر از حد دیده شد. در یک بررسی گذشته‌نگر ۳۲٪ بیماران که درمان جایگزین با لووتیروکسین دریافت می‌کردند، غلظت‌های غیرطبیعی TSH داشتند، در حالی‌که در ۹۲٪ آن‌ها طی سال گذشته معاینه‌های مکرر پزشکی از نظر انجام آزمایش‌های تیروئید صورت گرفته بود.^{۱۵} در مطالعه‌ی

۱- تعداد افراد مورد بررسی قدرت کافی برای یافتن تفاوت‌های مهم و قابل توجه بین دو گروه را در بعضی از شاخص‌های مورد نظر ندارد.

۲- به دلیل این که جمعیت بیماران به صورت مراجعه کنندگان سرپایی به یک کلینیک غدد بود، شاید قابل تعمیم به کل جمعیت بیماران مبتلا به گریوز نباشد.

۳- جمعیت مورد بررسی به طور کامل، تصادفی به دو گروه تقسیم نشدند، زیرا بعضی از بیماران رضایت به استفاده از ید رادیواکتیو را نداشتند.

در نهایت عوارض کمتر، پذیرش بهتر و هزینه‌ی کمتر استفاده از متی مازول^۱ و نداشتن عوارض جانبی درازمدت با دوز کم این دارو به خصوص در مواردی که بیمار به درمان با ید رادیواکتیو تمایل ندارد، متی مازول را به عنوان انتخاب درمانی دیگری در بیماران مبتلا به گریوز که دچار عود مجدد بیماری شده‌اند، قرار می‌دهد.

با لووتیروکسین، به دنبال مصرف ید رادیواکتیو در طرف مقابل قرار دارد. این بررسی نشان داد که در طی ۱۵ سال درمان طولانی مدت و مداوم با متی مازول به غیر از عوارض جانبی خفیف و جزئی، واکنش‌ها و عوارض جانبی شدید نادر می‌باشد^{۱۸} و از طرفی درمان با متی مازول مؤثرتر و در مدت طولانی پی‌گیری علایم بالینی، کم‌کاری تیروئید و موارد TSH غیرطبیعی در گروه متی مازول از ید رادیواکتیو کمتر است. البته مشخص نیست که خطر کاهش تراکم استخوان در گروه متی مازول کمتر از ید رادیواکتیو باشد، زیرا به بررسی با تعداد بیشتری بیمار نیاز دارد. اما اختلال عملکرد دیاستولی در گروه ید رادیواکتیو از متی مازول بیشتر و یافته‌های آزمون‌های روان‌شناختی در گروه متی مازول از گروه ید رادیواکتیو بهتر بود.

محدودیت‌های این پژوهش را می‌توان در موارد زیر

خلاصه کرد:

References

- Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-52.
- Holm LE. Changing annual incidence of hypothyroidism after iodine-131 therapy for hyperthyroidism, 1951-1975. *J Nucl Med* 1982; 23: 108-12.
- Stall GM, Harris S, Sokoll LJ, Dawson-Hughes B. Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1990; 113: 265-9.
- Adlin EV, Maurer AH, Marks AD, Channick BJ. Bone mineral density in postmenopausal women treated with L-thyroxine. *Am J Med* 1991; 90: 360-6.
- Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Cardiac effects of long term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 334.
- Faber K, Galløe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 350-6.
- Rennie D. Thyroid storm. *JAMA* 1997; 277: 1238-43.
- Dong BJ, Hauek WW, Gambertoglo JG, Gee L, White JR, Bubp JL, et al. Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *JAMA* 1997; 277: 1205-13.
- Crooks J, Murray IPC, Wayne EJ. statistical methods applied to the clinical diagnosis of thyrotoxicosis. *QJ Men* 1959; 28: 875-82.
- Keilp JG, Corbera K, Slavov I, Taylor MJ, Sackeim HA, Fallon BA. WA/S-III and WMS-III and WMS-III performance in chronic Lyme disease. *J Int Neuro-psychol Soc* 2006; 12: 119-29.
- Sisto FF, Dos santos AA, Noronha AP. Differential functioning of Bender Visual-Motor Gestalt Test items. *Percept Mot Skills* 2010; 110: 313-22.
- Montazeri A, Goshtasebi A, Vahdaninia M, Gandek B. The Short Form Health Survey (SF-36): translation and validation study of the Iranian version. *Qual Life Res* 2005; 14: 875-82.
- Campbell A, Walker J, Farrell G. Confirmatory factor analysis of the GHQ-12: can I see that again? *Aust N Z J Psychiatry* 2003; 37: 475-83.
- Azizi F, Ataie L, Hedayati M, Mehrabi Y, Sheikholeslami F. Effect of long-term continuous methimazol treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 695-701.
- Ross DS, Daniels GH, Gouveia D. The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 764-9.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
- Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ* 1993; 306: 1437-40.
- Pantazi H, Papapetrou PD. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1099-106.

Original Article

Effect of Long-term Continuous Methimazole Treatment of Thyrotoxicosis: Comparison with Radioiodine

Yousefi V¹, Bahreynian A², Sheikholeslami F¹, Tohidi M³, Mehrabi Y⁴, Azizi F¹

¹Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, ²Department of Clinical Psychology, ³Prevention of Metabolic Disorders Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, ⁴Faculty of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran
e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

Received: 13/07/2010 Accepted: 08/08/2010

Abstract

Introduction: The major complication of radioiodine therapy for thyrotoxicosis is hypothyroidism, the long-term management of which is often problematic. In this study, the long-term effects of continuous methimazole (MMI) therapy are investigated. **Materials and Methods:** One hundred and thirty-two patients, aged between 36-66 years, with Graves recurrence, were semi randomly randomized in 2 groups for continuous antithyroid and radioiodine treatment. The number of thyroid dysfunctions in each patient were recorded and serum TSH, FT4, Anti TPO, TRAb, FBS, HOMA IR, and lipid profiles were measured. Bone mineral density and echocardiography were performed. **Results:** There was no significant differences in age, duration of symptoms and thyroid function between the 2 groups. No serious complications occurred in the MMI group and no difference in any of parameters was seen between groups 1 and 2. Goiter rate and anti TPO concentration were higher in group 1 than in group 2. Serum triglycerides and cholesterol were increased in group 2 as compared to group 1. Bone mineral density was more reduced in group 2, especially in the spine. Echocardiography showed diastolic dysfunction in group 2 as compared to group 1. Some parameters in neuro-psychiatric evaluation were significantly better in the MMI group, as compared to the radioiodine one. **Conclusion:** Considering it is a safe treatment and has fewer complications, methimazole is another option for patients with recurrent Graves', who do not wish to use radioiodine.

Keywords: Methimazole, Radioiodine, Hyperthyroidism, Recurrence, Complications