

## مقاله اصلی

# تأثیر پرکاری تیروئید بر تراکم معدنی استخوان قبل از شروع یائسگی

\* پروین لایق<sup>۱</sup> MD، رباب بیگم ابوترابی<sup>۲</sup> MD، رضا رجبیان<sup>۳</sup> MD، محمد خواجه دلویی<sup>۴</sup> PhD،

زهرة موسوی<sup>۵</sup> MD

مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی مشهد

استادیار غدد مترشحه داخلی،<sup>۱</sup> دانشیار غدد مترشحه داخلی،<sup>۲</sup> استاد غدد مترشحه داخلی،<sup>۳</sup>

استادیار پزشکی اجتماعی<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت: ۸۵/۸/۲۸ - تاریخ پذیرش: ۸۵/۱۱/۲۶

## خلاصه

**مقدمه:** گرچه پرکاری تیروئید از علل شناخته شده افزایش ساخت و بازجذب مداوم استخوان، محسوب می شود؛ ولی گزارشات متناقضی در مورد اثر پرکاری تیروئید بر تراکم معدنی استخوان و افزایش خطر شکستگی وجود دارد (حدود ۱۰ برابر). به دلیل شیوع بیشتر پرکاری تیروئید در میان زنان، همچنین افزایش سن و وقوع یائسگی در آنان، این افراد، در معرض خطر کاهش تراکم معدنی استخوان در آینده، قرار دارند؛ لذا این بررسی با هدف بررسی تأثیر پرکاری تیروئید بر تراکم معدنی استخوان در زنان سنین باروری اهمیت زیادی دارد.

**روش کار:** در این مطالعه مورد - شاهده، ۵۰ زن مبتلا به پرکاری تیروئید درمان نشده که در محدوده سنی ۲۰-۵۰ سال قرار داشتند، از بین مراجعین به درمانگاههای سرپائی غدد، در سال ۸۴ - ۱۳۸۳ مورد بررسی قرار گرفتند. از این میان کسانی که سابقه مصرف داروهای مؤثر بر تراکم معدنی استخوان داشته یا مبتلا به بیماریهای شناخته شده مؤثر بر استخوان بودند؛ از مطالعه حذف شدند. از کلیه بیماران بعد از گرفتن شرح حال و معاینه بالینی، آزمایشات عملکرد تیروئید، PTH، فسفر، کلسیم، آلکالین فسفاتاز، قند ناشتا و کراتی نین و تراکم سنجی استخوان در ناحیه ستون فقرات و گردن فمور توسط دستگاه LUNAR(DPX-IQ) انجام شد. از میان شرکت کنندگان در مطالعه چند مرکزی پوکی استخوان در ایران (IMOS)<sup>۱</sup> ۱۱۰ نفر به عنوان گروه کنترل که از نظر سن، قد و وزن با گروه تحت مطالعه همسان شده بودند انتخاب گردیدند. تجزیه و تحلیل داده ها توسط نرم افزار SPSS version 11.5 و آزمون تی انجام گردید. p کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد.

**نتایج:** میانگین سن، وزن و قد در بیماران و موارد کنترل مشابه بود. ۴۷ بیمار (۹۴٪) مبتلا به بیماری گریوز و ۳ بیمار (۶٪) مبتلا به آدنوم منفرد توکسیک بودند. میانگین مدت ابتلاء به بیماری قبل از تشخیص بیماری، ۴/۳۸ ± ۶/۰۲ ماه بود. میانگین تراکم معدنی استخوان در ستون فقرات و گردن فمور در بیماران و گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت. بین تراکم معدنی استخوان در ستون فقرات و نیز گردن فمور با سطح سرمی T4، T3، TSH، FT4I ارتباط معنی داری دیده نشد. بین مدت ابتلاء به بیماری و تراکم معدنی استخوان در نواحی ستون فقرات و گردن فمور نیز ارتباط معنی داری وجود نداشت. ارتباط بین سن و تراکم معدنی استخوان نیز معنی دار نبود.

**نتیجه گیری:** گرچه پرکاری تیروئید یک عامل شناخته شده مؤثر بر ساخت و بازجذب مداوم استخوان است؛ ولی در زنان سنین قبل از یائسگی که مدت زیادی از شروع بیماری آنها نگذشته است و عامل خطر دیگری به غیر از تیروتوکسیکوز برای کاهش تراکم معدنی استخوان ندارند، انجام تراکم سنجی استخوان به عنوان یک بررسی ضروری و متداول توصیه نمی شود.

**کلمات کلیدی:** پرکاری تیروئید، تراکم معدنی استخوان، یائسگی

\* مشهد - بیمارستان امام رضا (ع) - گروه داخلی تلفن: ۸۵۹۸۸۱۸ - Email: drplayegh@yahoo.com - نویسنده رابط

## مقدمه

پرکاری تیروئید یکی از عوامل شناخته شده مؤثر بر تراکم معدنی استخوان بوده که در میان زنان شایعتر از مردان است (حدود ۱۰ برابر).

مطالعات زیادی کاهش تراکم معدنی استخوان را در بیماران تیروتوکسیکوز گزارش کرده اند و در برخی مطالعات، این کاهش با افزایش خطر شکستگی هیپ و ستون فقرات، همراه بوده است. طبق یک متاآنالیز در سال ۲۰۰۳ میلادی، تراکم معدنی استخوان در ستون فقرات و هیپ، در بیماران با تیروتوکسیکوز درمان نشده، به میزان قابل توجهی کمتر از طبیعی است و بعد از درمان افزایش قابل توجهی نشان می دهد (۱). در این متاآنالیز ثابت شد که تراکم معدنی استخوان در بیماران تیروتوکسیکوز درمان نشده کاهش یافته و خطر شکستگی ها افزایش می یابد. به علاوه این مطالعه نشان داد که کاهش تراکم معدنی استخوان در زنان مبتلا به تیروتوکسیکوز بعد از یائسگی بیشتر از زنانی است که قبل از یائسگی مبتلا به تیروتوکسیکوز هستند.

بنا بر یک مطالعه وسیع بر روی ۶۱۷ بیمار تیروتوکسیک، گرچه خطر شکستگی در بیماران تیروتوکسیک افزایش می یابد ولی بین مقادیر پایه T3 یا T4 و خطر شکستگی بعدی رابطه ای وجود ندارد، یعنی مدت ابتلاء به بیماری است که بر استخوان تاثیر نامطلوب می گذارد نه شدت آن. در مطالعه دیگری که بر ۳۳۳ بیمار مبتلا به تیروتوکسیکوز درمان شده در یک دوره ۵ ساله انجام شد، تفاوتی در فراوانی شکستگی ها بین این افراد و افراد کنترل همسن و همجنس، طی یک پیگیری ۲۰ ساله مشاهده نشد (۲،۳).

با توجه به تناقض های موجود در گزارشات مختلف در این زمینه، و با توجه به این که گروه عمده بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید را زنان تشکیل می دهند که بالقوه با افزایش سن و وقوع یائسگی و بدون وجود عامل خطر دیگری، در معرض کاهش توده استخوانی و عواقب ناشی از آن قرار دارند، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر پرکاری تیروئید بر تراکم معدنی استخوان در زنان سنین قبل از یائسگی انجام شده است؛ تا لزوم

توجه به وضعیت تراکم معدنی استخوان در این گروه از بیماران را که بالقوه در خطر پوکی استخوان در آینده قرار دارند، روشن شود.

## روش کار

این مطالعه توصیفی در سالهای ۸۴-۱۳۸۳ بر مراجعین به درمانگاههای تخصصی غدد بیمارستان قائم (عج) و امام رضا (ع) انجام شده است. ۵۰ بیمار مبتلا به پرکاری تیروئید درمان نشده که در محدوده سنی ۲۰-۵۰ سال قرار داشتند مورد مطالعه قرار گرفتند. کسانی که سابقه مصرف سیگار، سابقه آمنوره بیش از ۶ ماه یا برداشتن تخمدانها، سابقه یائسگی، سابقه مصرف داروهای مؤثر بر تراکم معدنی استخوان نظیر گلوکوکورتیکوئیدها، لو تیروکسین سدیم، داروهای ضد تشنج، وارفارین، هپارین، لیتیموم، استروژن، تاموکسی فن، ... سابقه بیماریهای مؤثر بر تراکم استخوان به جز پرکاری تیروئید، نظیر بیماری کوشینگ، بیماری شدید کبدی، نارسائی کلیه، پرکاری پاراتیروئید، بیماریهای همراه با محدودیت حرکتی شدید مثل سکنه مغزی را داشتند؛ از مطالعه حذف شدند. از کلیه بیماران بعد از گرفتن شرح حال و معاینه بالینی، آزمایشات عملکرد تیروئید شامل T3، T4، TSH، T3RU، کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز، PTH، قند ناشتا و کراتینین انجام شد؛ همچنین بیماران جهت تراکم سنجی استخوان در مرکز تراکم سنجی بیمارستان قائم (عج) توسط دستگاه LUNAR(DPX-IQ) و در نواحی ستون فقرات L2-L4 و گردن فمور انجام شد. با توجه به موجود بودن اطلاعات مربوط به آزمایشات پاراکلینیک و تراکم سنجی استخوان در ۱۰۰۳ نفر از ساکنین شهر مشهد که بر اساس شرح حال و معاینه بالینی فاقد بیماریهای مشخص مؤثر بر تراکم معدنی استخوان بوده و از داروهای مؤثر بر تراکم معدنی استخوان استفاده نمی کردند و طی مطالعه چند مرکزی پوکی استخوان در ایران IMOS<sup>۲</sup> گردآوری شده بودند، ۱۱۰ نفر که از نظر سن، وزن و قد با گروه مورد مطالعه همسان بودند، انتخاب شدند.

<sup>2</sup> Iranian Multicenter Osteoporosis Study

میانگین تراکم معدنی استخوان در گردن فمور در بیماران  $0/15 \pm 0/9$  و در گروه کنترل  $0/12 \pm 0/911$  و تفاوت بین آنها معنی دار نبود ( $p=0/65$ ).

میانگین T-Score ستون فقرات در بیماران  $1/31 \pm 0/31$  و در گروه کنترل  $1/16 \pm 0/39$  و تفاوت بین آنها معنی دار نبود ( $p=0/74$ ).

میانگین T-Score گردن فمور در بیماران  $0/45 \pm 0/45$  و در گروه کنترل  $1/01 \pm 0/56$  و تفاوت بین آنها معنی دار نبود ( $p=0/52$ ). بین تراکم معدنی استخوان در ستون فقرات با سطح T4، T3، FT4I و TSH ارتباط معنی داری دیده نشد. بین تراکم معدنی استخوان در گردن فمور با سطح T4، T3، FT4I و TSH نیز، ارتباط معنی داری دیده نشد.

بین مدت ابتلاء به بیماری و تراکم معدنی استخوان در ناحیه ستون فقرات و ناحیه گردن فمور نیز ارتباط معنی داری وجود نداشت. بین سن و تراکم معدنی استخوان در ناحیه ستون فقرات و ناحیه گردن فمور نیز ارتباط معنی داری دیده نشد.

### بحث

پرکاری تیروئید اثر شناخته شده ای بر ساخت و باز جذب مداوم استخوان دارد. اولین مورد استئوپاتی تیروتوکسیک را در سال ۱۸۹۱، فون رکلین هاوزن ارائه کرد و پس از آن در چندین مطالعه مقطعی، کاهش تراکم معدنی استخوان در بیماران تیروتوکسیک گزارش شد (۴).

مرور مقالات، نتایج و یافته های متفاوتی را راجع به این موضوع نشان می دهد. در مطالعه تاه اس اچ<sup>۳</sup> و همکاران که به بررسی اثر پرکاری تیروئید و درمان آن بر محتوای معدنی استخوان پرداخته اند، نشان داده شد که بیماران جوان یا مسن که مبتلا به پرکاری تیروئید هستند؛ در مقایسه با گروه همسن و همجنس کاهش واضحی در محتوای معدنی استخوان دارند و ۲ سال بعد از طبیعی شدن وضعیت تیروئید، جبران کمی در محتوای معدنی استخوان در این بیماران دیده می شود (۵).

داده های جمع آوری شده مربوط به نوع پرکاری تیروئید، مدت ابتلاء به پرکاری تیروئید، سن، وزن، قد و آزمایشات پاراکلینیک شامل: آزمایشات بیوشیمیایی عملکرد تیروئید و نتایج تراکم سنجی استخوان به کمک نرم افزار SPSS 11.5 version و با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی و آزمون تی و آزمون همبستگی اسپیرمن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. p کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد.

### نتایج

میانگین سن بیماران  $32/14 \pm 8/9$  سال (حداقل ۲۰ و حداکثر ۵۰ سال) و میانگین سن افراد گروه کنترل  $32/07 \pm 8/65$  سال بود. میانگین وزن در بیماران  $58/87 \pm 8/52$  کیلو گرم و در افراد کنترل  $59/91 \pm 8/48$  کیلو گرم، میانگین قد در بیماران  $154/88 \pm 4/91$  سانتیمتر و در گروه کنترل  $155/34 \pm 3/79$  سانتیمتر بود.

بیماران و گروه کنترل از نظر سن، وزن و قد، تفاوت معنی داری با یکدیگر نداشتند. ۴۷ نفر از بیماران (۹۴٪) مبتلا به بیماری گریوز و ۳ بیمار مبتلا به آدنوم منفرد توکسیک بودند. میانگین زمان ابتلاء به بیماری بر اساس شرح حال گرفته شده از بیمار،  $6/02 \pm 4/38$  ماه (حداقل ۱ ماه و حداکثر ۱۲ ماه) بود. میانگین TSH بیماران  $0/1 \pm 0/15$  mIU/ml (محدوده طبیعی ۴-۰/۳)، میانگین T4 بیماران  $4/11 \pm 18/54$   $\mu\text{g/dl}$  (محدوده طبیعی ۵-۱۱)، میانگین T3 بیماران  $147/14 \pm 375/39$  ng/dl (محدوده طبیعی ۲۰۰-۷۰)، میانگین FT4I  $1/87 \pm 6/68$  (محدوده طبیعی ۴/۳۲ - ۱/۰۸) بود.

مقادیر کراتی نین، قند ناشتا، کلسیم، آلکالن فسفاتاز و PTH در تمام بیماران و نیز گروه کنترل، در محدوده طبیعی بود. میانگین تراکم معدنی استخوان در ستون فقرات، در بیماران  $0/173 \pm 1/147$  gr/cm<sup>2</sup> و در گروه کنترل  $0/14 \pm 1/153$  گرم بر سانتیمتر مربع و تفاوت بین آنها معنی دار نبود.

و به علاوه هیچ یک از بیماران و افراد گروه کنترل سابقه مصرف سیگار و ترکیبات استروژنی به عنوان عوامل دخالت کننده در تراکم معدنی استخوان نیز نداشته اند. در مطالعه مقطعی دیگری که توسط فولدس<sup>۷</sup> و همکاران انجام شده است تراکم معدنی استخوان در گردن فمور و قسمت میانی رادیوس در زنان مبتلا به تیروتوکسیکوز ناشی از ندول منفرد توکسیک، هم در زنان قبل یائسگی و هم بعد از یائسگی، کاهش قابل ملاحظه ای نشان داد (۱۰).

در ناحیه ستون فقرات L2-L4 نیز کاهش قابل ملاحظه ای در تراکم معدنی استخوان در همین گروه دیده شد که در زنان سنین بعد از یائسگی چشمگیرتر بود.

در این مطالعه گرچه بیماران با ندول تیروئیدی منفرد توکسیک مقادیر میانگین تراکم معدنی استخوان کمتری در قیاس با جمعیت مرجع همسن و همجنس داشتند؛ لیکن پوکی استخوان شدید بندرت دیده شد و عمدتاً در زنان سنین بعد از یائسگی بود.

از سوی دیگر در برخی دیگر از مطالعات از جمله مطالعه ای که در شهر مالمو<sup>۸</sup> در سوئد انجام شده و قبلاً نیز به آن اشاره شد، طی یک پیگیری ۲۰ ساله تفاوتی در فراوانی شکستگی ها بین بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز که برای اولین بار تحت درمان قرار گرفته بودند و کنترل‌های همسن و همجنس (۶۱۸ نفر)، دیده نشد. لذا نتایج این مطالعه از انجام بیماریابی جهت پوکی استخوان در بیماران با تیروتوکسیکوز قبلی، حمایت نمی کند. نتایج حاصل از مطالعه حاضر نیز تا حدودی مشابه نتایج این مقاله است (۳).

نکته دیگر این که شاید آنچه باعث شده تا تفاوت معنی داری بین تراکم معدنی استخوان در بیماران و گروه کنترل در بررسی حاضر وجود نداشته باشد، این است که مدت زمان ابتلاء به پرکاری تیروئید درمان نشده کوتاه بوده است (میانگین ۶ ماه) در حالی که در گزارشات قدیمی تر به دلیل تشخیص دیررس تر مدت ابتلاء طولانی تر و احتمالاً شدت

در مطالعه دیگری که به بررسی شاخصهای بیوشیمیایی باز جذب مداوم استخوان و تراکم معدنی استخوان در ۷۹ زن مبتلا به پرکاری تیروئید درمان شده با داروهای آنتی تیروئید به مدت متفاوت، پرداخته؛ ارتباط مثبت معنی داری بین T3 آزاد و T4 آزاد با مارکرهای بیوشیمیایی ساخت و باز جذب مداوم استخوان دیده شد و سطح آلکالین فسفاتاز و CTX (محصول تخریب کلاژن) به میزان معنی داری در گروه پرکاری تیروئید، بیشتر بود (۶).

اوهیشی<sup>۴</sup> و همکاران نشان دادند که مارکرهای بیوشیمیایی استخوان در بیماران پره یائسگی مبتلا به پرکاری تیروئید نسبت به کنترل‌های همسن، به میزان ۷-۸ برابر بیشتر است (۷).

در ۲ مطالعه اخیر بروز شکستگی هادر بیماران با تیروتوکسیکوز قبلی بیشتر از جمعیت عادی گزارش شده و سابقه تیروتوکسیکوز قبلی به عنوان یک عامل خطر مهم برای بروز شکستگی هیپ مطرح شده است (۹،۸).

ولی نکته قابل توجه آن است که مطالعه کامینگ<sup>۵</sup> در زنان ۶۵ سال و بالاتر انجام شده (بعد از یائسگی) که بالقوه به دلیل افزایش سن و وقوع یائسگی در خطر پوکی استخوان و شکستگی ها قرار دارند و به علاوه کاهش تراکم معدنی استخوان، علت ارتباط بین پرکاری تیروئید و افزایش خطر شکستگی نبوده و نویسنده آن را به اختلال قدرت استخوانی که در تراکم سنجی استخوان منعکس نشده است مربوط ندانسته و به اختلال عملکرد عصبی-عضلانی و کاهش قدرت عضلانی نسبت داده است (۸).

مطالعه وجدا<sup>۶</sup> و همکاران نیز در زنان بعد از یائسگی انجام شده و به علاوه سن، وزن و نمایه توده بدنی در بیماران مورد مطالعه، به میزان معنی داری کمتر از کنترل‌ها بوده است که با توجه به تاثیر این عوامل بر تراکم معدنی استخوان ممکن است بر نتایج حاصله مؤثر باشد (۹).

اما در بررسی حاضر کلیه بیماران در سنین قبل از یائسگی بوده و با گروه کنترل از نظر سن، وزن و قد همسان شده بودند

<sup>4</sup> Ohishi

<sup>5</sup> Cummings

<sup>6</sup> Wejda

<sup>7</sup> Foldes

<sup>8</sup> Malmö

از یائسگی که مدت زیادی از شروع بیماری آنها نگذشته است و عامل خطر دیگری برای پوکی استخوان به جز تیروتوکسیکوز ندارند، انجام تراکم سنجی استخوان به عنوان یک بررسی ضروری و متداول توصیه نمی شود.

### تشکر و قدر دانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به دلیل تامین اعتبار این طرح قدر دانی می گردد.

بیماری در زمان تشخیص بیشتر بوده و لذا شانس کاهش تراکم معدنی استخوان نیز بیشتر بوده است.

به طور کلی، نتایج این مطالعه از ضرورت انجام تراکم سنجی استخوان در زنان مبتلا به پرکاری تیروئید در سنین قبل یائسگی که عامل خطر شناخته شده دیگری غیر از پرکاری تیروئید برای کاهش تراکم معدنی استخوان ندارند حمایت نمی کند، ولیکن نتایج متفاوت حاصل از مطالعات مختلف منتشر شده، لزوم بررسیهای وسیع تر در خصوص این مسئله را بیان می کند.

### نتیجه گیری

گرچه پرکاری تیروئید به عنوان یک عامل شناخته شده ی مؤثر بر تراکم معدنی استخوان است، ولیکن در زنان سنین قبل

\*\*\*\*\*

### **References:**

- 1- Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk – a meta- analysis. *Thyroid* 2003; 13(6): 585-93.
- 2- Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated for hyperthyroidism . *Thyroid* 2000; 10(4): 341-8.
- 3- Hallengren B, Elmstahi B, Berglund J, Christensen B, Elmstahl S, Johnell O, et al. No increase in fracture incidence in patients treated for thyrotoxicosis in Malmo during 1970-74. A 20- year population – based follow-up. *J Intern Med* 1999; 246: 139-144.
- 4- Diamond T, Vine J, Smart R, Butler P. Throtoxic bone disease in women: A potentially reversible disorder. *Ann Intern Med* 1994; 120: 8-11.
- 5- Toh SH, Claunch BC, Brown PH. Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content. *Arch Intern Med* 1985; 145: 883-886.
- 6- Oikawa M, Kushida K, Takahashi M, Ohishi T, Hoshino H, Suzuki M, et al. Bone turn over and cortical bone mineral density in the distal radius in patients with hyperthyroidism being treated with anti thyroid drugs for various periods of time . *Clin Endocrinol* 1999; 50: 171- 176.
- 7- Ohishi T, Kushida K, Takahashi M, Kawana M, Yagi K, Kawakami K, et al. Urinary bone resorption markers in patients with metabolic bone disorders. *Bone* 1994; 15: 15-20.
- 8- Cumming SR , Nevitt MC , Browser WS , Stone K, Fox KM , Ensrude KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767- 73.
- 9- Wejda B , Hintze G , Katschinskibn B , Olbricht T, Benker G. Hip fractures and the thyroid : a case – control study . *J Intern Med* 1995; 237: 241-47.
- 10- Foldes J, Tarjar G, Szathmari M, Varga F, Krasznai I, Horvath CS. Bone mineral density in patients with endogenous sub clinical hyperthyroidism: Is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol* 1993; 39: 521- 527.