

تغییرات برخی از شاخص‌های سوخت و ساز استخوان در پرکاری تیروئید ناشی از بیماری گریوز*

دکتر حمید نصری^۱، دکتر آذر برادران^۲، دکتر آمنه رضایوف^۳

چکیده

افزایش هورمون‌های تیروئید که در نتیجه پرکاری تیروئید ایجاد می‌شود با تغییر تعادل بین ساخت و جذب استخوان باعث افزایش کلسیم خون، افزایش آلکالن فسفاتاز و افزایش دفع ادراری کلسیم می‌شود. بر همین اساس و با توجه به شرایط کشور ما از نظر تغذیه مواد لبنی و کلسیم‌دار برآن شدیم تا طی پژوهشی اثر پرکاری تیروئید را بر برخی از شاخص‌های استخوانی بسنجیم. به این منظور، در سال ۱۳۷۸، ۳۶ بیمار (۳۰ زن و ۶ مرد) مبتلا به پرکاری تیروئید ناشی از بیماری گریوز در درمانگاه غدد مرکز پزشکی ضرابخانه تهران انتخاب شدند. بیماران در دو گروه سنی ۴۰-۱۷ سال (۲۳ نفر) و بالای ۴۰ سال (۱۳ نفر) قرار گرفتند. گروه شاهد ۳۵ نفر بودند که در دو گروه سنی ۴۰-۱۷ سال (۲۵ نفر) و بالای ۴۰ سال (۱۰ نفر) قرار و از نظر سن و جنس با افراد بیمار گزینش شده مشابهت داشتند. متغیرهای مورد بررسی در این مطالعه مقدار آلکالن فسفاتاز، کلسیم، فسفر، اسیدفسفاتاز سرم و مقایسه تغییرات آنها با افراد شاهد بود. مقایسه آماری میانگین غلظت آلکالن فسفاتاز بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید با افراد شاهد در افراد بالاتر از ۴۰ سال ($P < 0/05$) و در افراد ۴۰-۱۷ سال ($P < 0/01$) افزایش معناداری نشان داد. مقایسه میانگین غلظت کلسیم بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید با افراد شاهد در دو محدوده سنی تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. این بررسی نشان می‌دهد که میانگین غلظت آلکالن فسفاتاز بیماران در مقایسه با افراد شاهد افزایش داشته که خود می‌تواند به عنوان پیامد افزایش میزان جذب و تشکیل استخوان و یا به عبارتی به دلیل افزایش تغییرات ساختمانی در استخوان‌ها باشد. از طرفی عدم تفاوت معنی‌دار بین غلظت کلسیم افراد بیمار در مقایسه با افراد شاهد می‌تواند مربوط به کمبود مصرف لبنیات، مواد پروتئینی و در نتیجه کاهش مصرف روزانه کلسیم باشد.

واژه‌های کلیدی: بیماری گریوز، کلسیم، فسفر، آلکالن فسفاتاز

*بودجه این طرح پژوهشی از سوی دانشکده علوم دانشگاه تهران تأمین شده است.

۱- استادیار بیماری‌های داخلی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، نشانی: شهرکرد، بیمارستان هاجر، بخش داخلی، تلفن: ۰۳۸۱-۲۲۲۰۰۱۶

۲- استادیار باتولوژی مرکز تحقیقات آزمایشگاه‌های رفرانس ایران

۳- استادیار فیزیولوژی دانشکده علوم دانشگاه تهران

مقدمه

این نکته توجه می‌شد که به غیر از اختلالات تیرویدی، بیماری‌های دیگری مثل بیماری کبد نظیر هپاتیت و سیروز نداشته و دارویی مصرف نکرده باشند. انتخاب بیماران براساس مراجعه آنها به درمانگاه غدد که یا با معرفی نامه و یا به خاطر شکایات ناشی از پرکاری تیروئید بود، صورت می‌پذیرفت. چنانچه پس از معاینه و انجام آزمون‌های تیروئید که در ادامه اشاره خواهد شد، برای بیماران، تشخیص پرکاری تیروئید قطعی می‌شد در مطالعه جای می‌گرفتند. ضریب اطمینان ۱۰۰ درصد بود، زیرا برای کلیه بیمارانی که سطح بالای فعالیت تیروئید داشتند آزمون‌ها دوبار اجرا می‌شد. بیماران گزینش شده، بیمارانی بودند که در اولین مرحله بیماریشان، تشخیص داده می‌شدند و برای خود پرکاری تیروئید هم درمان نشده بودند و هیچ شکایتی از درد استخوان نداشتند. روی سرم بیماران دو سری آزمون انجام می‌گرفت.

الف) آزمون‌های هورمونی برای تعیین مقدار تیروکسین (T4)، تری‌یدوتیرونین (T3)، تیروکسین آزاد (free T4)، میزان جذب رزینی T3 (T3RU) و محاسبه شاخص تیروکسین آزاد (FTI)^۱ که انجام آنها برای تایید پرکاری تیروئید و به روش سنجش رادیوایمونولوژیک (RIA)^۲ بود. آزمون هورمون تحریک کننده تیروئید (TSH)^۳ نیز به روش ایمنورادیومتری^۴ صورت پذیرفت.

ب) سری دوم آزمون‌ها برای اندازه‌گیری غلظت آلکالین فسفاتاز، اسید فسفاتاز و کلسیم، و فسفر سرم با روش زیست-شیمیایی انجام شدند. گفتنی است که کیت‌های مورد استفاده همگی دارای تاییدیه آزمایشگاه مرکزی بودند. این آزمون‌ها پیش از آغاز درمان ضد تیروئید انجام شدند.

پژوهش‌های علمی روی سوخت و ساز استخوان در بیماری‌های غده تیروئید، به خصوص در پرکاری تیروئید ناشی از گریوز، نحوه عمل هورمون‌های تیروکسین و تری‌یدوتیرونین بر استخوان را روشن نموده‌اند. در همین راستا معلوم شده است که افزایش یا کاهش هورمون‌های تیروئیدی می‌تواند ساخت و جذب استخوان را تحت تأثیر قرار داده، سبب تغییراتی عمده در فعالیت طبیعی استخوان شود. بر همین اساس در بیماری‌های تیروئیدی می‌توان تغییراتی را در غلظت‌های آلکالین فسفاتاز، کلسیم، فسفر و اسیدفسفاتاز سرم مشاهده نمود (۱ و ۲). از آنجا که اختلالات عمل غده تیروئید از شایع‌ترین بیماری‌های غدد مترشحه داخلی می‌باشد و از سویی دیگر چون بیماری‌های سوخت و ساز استخوان شیوع زیادی دارند، ما بر آن شدیم تا در بیماران مراجعه کننده به یک کلینیک غدد به مدت یک سال، تغییرات سوخت و ساز استخوان در خلال پرکاری تیروئید ناشی از گریوز را با سنجش مقدار فسفر، آلکالین فسفاتاز، اسیدفسفاتاز و کلسیم مورد بررسی قرار دهیم. به دلیل محدودیت بودجه تصویب شده، امکان مطالعه تمامی شاخص‌های سوخت و ساز استخوان و جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته برای اندازه‌گیری کلسیم و فسفر و نیز اندازه‌گیری کلسیم یونیزه وجود نداشت.

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه مورد - شاهدهی به طریق آینده‌نگر بود که در سال ۱۳۷۸ در درمانگاه غدد مرکز پزشکی ضرابخانه تهران روی ۳۶ بیمار انجام شد. بیماران مراجعه کننده به درمانگاه غدد ابتدا از سوی پزشک متخصص مورد معاینه بالینی قرار می‌گرفتند. پس از گرفتن شرح حال و معاینه و تشخیص اختلال در عمل غده تیروئید، بیمار برای بررسی، گزینش می‌شد. لازم به ذکر است که در گزینش بیماران به

^۱ Free Thyroxin Index (FTI)

^۲ Radio - immunoassay

^۳ Thyroid - stimulating Hormone (TSH)

^۴ Immunoradiometric assay

دیگری از بیماری گریوز است که فقط در آن T3 و شاخص تری‌یدوتیرونین (FT3I) بالا بوده ، اما T4 در حد طبیعی است. از علل دیگر پرکاری تیروئید می‌توان گواتر مولتی‌ندولر توکسیک و آدنوم داغ را نام برد که البته در بین بیماران مورد بررسی ما این انواع وجود نداشتند. زیرا شایع‌ترین علت پرکاری تیروئید درون‌زاد (آندوژن) بیماری گریوز است. متوسط زمان شروع تا تشخیص بیماری در بیماران حدود ۵ ماه بوده است. نتایج اندازه‌گیری هورمونی (میانگین \pm انحراف استاندارد) در سرم افراد دچار پرکاری تیروئید و شاهد در دو محدوده سنی در جدول ۱ آمده است. براساس روش آماری t استودنت ، افزایش چشمگیر و معنی‌داری از نظر آماری بین میانگین غلظت T4 ، T3RU ، T3 ، FT4 و FTI مشاهده شد ($P < 0/01$). میانگین و انحراف معیار متغیرهای اندازه‌گیری شده (اسیدفسفات ، آلکالین فسفات ، فسفر و کلسیم) در سرم

به منظور مقایسه میانگین‌های غلظت‌های متغیرهای مورد بررسی در بیماران و گروه شاهد از توزیع آماری تی ، استودنت ، و برای محاسبات آماری از نرم‌افزار کامپیوتری SPSS استفاده شد.

یافته‌ها

تشخیص بیماری گریوز ، به عنوان یکی از شایع‌ترین علل پرکاری تیروئید ، در ابتدا با توجه به شکایات بیمار و علائم بالینی ، و سپس در معاینه به وجود گواتر منتشر بدون گره و علائم چشمی (افتالموپاتی) در تعدادی از بیماران ، و به طور اخص با انجام آزمایش‌های هورمونی داده شد. منبای تشخیص شامل بالا بودن اندازه‌های تیروکسین کلی (Total T4) ، T3RU ، تری‌یدوتیرونین (Total T3) ، FTI ، Free T4 و مقادیر پایین TSH می‌بود. در بین ۳۶ بیمار مبتلا به پرکاری تیروئید ، دوفنر مبتلا به توکسیکوزیس T3 بودند. این ، حالت

دول ۱ : نتایج اندازه‌گیری‌های هورمونی (میانگین \pm انحراف معیار) در سرم افراد مبتلا به پرکاری تیروئید و شاهد در دو محدوده سنی

FT4 نانوگرم/دسی‌لیتر میانگین \pm انحراف معیار	T3 نانوگرم/دسی‌لیتر میانگین \pm انحراف معیار	FT4I شاخص میانگین \pm انحراف معیار	T3RU نانوگرم/دسی‌لیتر میانگین \pm انحراف معیار	T4 میکروگرم/دسی‌لیتر میانگین \pm انحراف معیار	متغیرهای اندازه‌گیری شده در سرم		
					تعداد	گروه	محدوده سنی
۳/۱۷ \pm ۰/۹۹*	۳۵۴/۳۵ \pm ۱۷۷/۸*	۷/۰۷ \pm ۳/۱۲*	۳۵/۵۶ \pm ۴/۳۹*	۱۹/۴۳ \pm ۶/۴۱*	۲۳	پرکاری تیروئید	۱۷-۴۰
۱/۱۸ \pm ۰/۳۰	۱۳۷/۹۴ \pm ۳۲/۸۱	۲/۵۴ \pm ۰/۵۹	۲۹/۲۴ \pm ۴/۱۷	۸/۷۴ \pm ۲/۱۱	۲۵	شاهد	سال
۲/۴۷ \pm ۰/۲۳*	۳۹۲/۰ \pm ۲۱۳/۶۰*	۶/۷۱ \pm ۱/۹۱*	۳۵/۱۴ \pm ۴/۰۷*	۱۸/۸۶ \pm ۴/۱۹*	۱۳	پرکاری تیروئید	بالتر از ۴۰ سال
۱/۳۱ \pm ۰/۰۷	۱۲۸/۷ \pm ۳۴/۵۸	۲/۴۲ \pm ۰/۶۳	۲۸/۶۴ \pm ۴/۴۷	۲/۲۹ \pm ۱/۴۸	۱۰	شاهد	۴۰ سال
۰/۸-۲	۵۰-۲۱۰	۱/۱-۴/۶	۲۴-۳۶	۴/۵-۱۳	محدوده طبیعی		

$P < 0/01$ *

جدول ۲ : میانگین و انحراف معیار متغیرهای اندازه‌گیری شده در سرم افراد مبتلا به پرکاری تیروئید و شاهد در دو محدوده سنی

اسیدفسفاتاز سرم (واحد بین‌المللی/لیتر) میانگین \pm انحراف معیار	آلکالین فسفاتاز سرم (واحد بین‌المللی/لیتر) میانگین \pm انحراف معیار	فسفر سرم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) میانگین \pm انحراف معیار	کلسیم سرم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) میانگین \pm انحراف معیار	متغیرهای اندازه‌گیری شده در سرم		
				تعداد	گروه	محدوده سنی
۹/۲۶ \pm ۰/۷۸*	۳۰۹/۵۱ \pm ۲۸۲/۴۵*	۳/۴۰ \pm ۰/۷۲	۹/۶۰ \pm ۰/۷۷	۲۳	پرکاری تیروئید	۱۷-۴۰
۸/۵۹ \pm ۰/۷۲	۱۴۱/۵۸ \pm ۳۹/۱۰**	۳/۳۰ \pm ۰/۵۶	۹/۴۵ \pm ۰/۵۲	۲۵	شاهد	سال
۹/۴۳ \pm ۲/۹۱	۲۹۵/۱۴ \pm ۲۰۵/۰۱	۳/۶۷ \pm ۰/۹۷	۹/۷۱ \pm ۰/۶۹	۱۳	پرکاری تیروئید	بالتر از ۴۰ سال
۸/۹ \pm ۰/۴۰	۱۴۳/۰ \pm ۳۴/۶۸	۳/۵۳ \pm ۰/۴۹	۹/۶۴ \pm ۰/۷۷	۱۰	شاهد	۴۰ سال
۳/۷-۱۳/۵	۵۰-۲۳۰	۲-۵	۸/۵-۱۱	محدوده طبیعی		

$P < 0/05$ ** ، $P < 0/01$ *

جمله افزایش دفع ادراری هیدروکسی پرولین ، شاخص تجزیه کلاژن و افزایش مقدار استئوکلسین یا پروتئین GLA دلایل بسیار خوبی برای وجود فعالیت استئوبلاست‌ها و به دنبال آن افزایش ایزوآنزیم‌های استخوانی آلکالن فسفاتاز است (۴-۲).

علی‌رغم افزایش میانگین غلظت آلکالن فسفاتاز در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید ، در مقایسه با افراد شاهد ، هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری در میانگین غلظت کلسیم آنان مشاهده نشد. اگرچه میانگین غلظت کلسیم در این گروه از بیماران نسبت به گروه کنترل افزایش داشته است ولی این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود. این یافته با مطالعات انجام شده از سوی سایر محققین مطابقت ندارد (۸-۵). غلظت کلسیم کلی سرم در ۲۷ درصد بیماران و سطح کلسیم یونیزه در ۴۷ درصد بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید ، افزایش یافت. تغییرات سوخت و سازی کلسیم در این بیماری ممکن است به علت اثرات مستقیم هورمون‌های تیروئید در تحریک برداشت استخوان باشد. همچنین سطح پلاسمایی ۲۵ و ۱ هیدروکسی کوله کلسیفرول در بیماران تیروئیدی کاهش یافته که این تغییر می‌تواند به کاهش جذب روده‌ای کلسیم و استئومالاسی در این بیماران مربوط باشد. این کاهش جذب کلسیم از راه روده ممکن است مربوط به اختلال در سازوکار تنظیمی کلسیم باشد که نتیجه آن خروج کلسیم از استخوان در این بیماری است (۹). همچنین پرکاری تیروئید یک عامل خطرناک برای پوکی استخوان است. البته این می‌تواند بعد از درمان موفقیت‌آمیز بهبود یابد (۵ و ۱۰). پژوهش‌های دیگر ، پوکی استخوان را در زنان در سنین قبل از یائسگی نشان نداده در حالی که این مشکل می‌تواند در زنان یائسه باعث پیشرفت استئوپنی گردد (۱۱). از آنجا که ماسکیلد و همکارانش (۱۲) معتقدند که میزان مصرف کلسیم می‌تواند دلیل متغیر بودن میزان شیوع افزایش کلسیم در گزارش‌های ارائه شده از سوی

افراد مبتلا به پرکاری تیروئید ، در دو محدوده سنی در جدول ۲ آمده است. براساس روش آماری استودنت ، مقایسه آماری میانگین غلظت آلکالن فسفاتاز بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید با افراد شاهد ، در افراد بالاتر از ۴۰ سال ($P < 0.05$) و در افراد ۴۰-۱۷ سال ($P < 0.01$) افزایش معنی‌داری را نشان داد (جدول ۲). میانگین غلظت کلسیم و فسفر در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید ، در دو محدوده سنی در مقایسه با افراد شاهد در همان محدوده سنی افزایش معنی‌داری را نشان نداد (جدول ۲). همچنین مقایسه آماری میانگین غلظت اسیدفسفاتاز در بیماران مزبور در محدوده سنی ۴۰-۱۷ سال با افراد شاهد در همین محدوده سنی افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0.01$) اما در گروه سنی بالاتر از ۴۰ سال تفاوت افزایش مشاهده شده در همین گروه سنی معنی‌دار نبود (جدول ۲).

بحث

نتایج بدست آمده از این مطالعه در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید ، ناشی از بیماری گریوز افزایش قابل ملاحظه‌ای را در میانگین غلظت آلکالن فسفاتاز نشان می‌دهد که بسیاری از تحقیقات انجام شده در سال‌های اخیر چنین افزایشی را در بیماران مزبور تایید می‌کنند (۳-۱). علت این افزایش مربوط به تغییرات سوخت و ساز استخوان در اثر افزایش هورمون‌های تیروئیدی می‌باشد. در بیماری پرکاری تیروئید تعادل بین ساخت و جذب استخوان بهم خورده ، فعالیت استئوبلاست‌ها و به دنبال آن ایزوآنزیم استخوانی آلکالن فسفاتاز افزایش پیدا می‌کند. اما در نهایت غلبه با برداشت و تخریب استخوان است. گرچه تصور می‌رفت که اختلالات کبدی و بعضاً درمان با داروهایی همانند پروپیل تیوراسیل (PTU)^۱ می‌تواند دلیل این افزایش باشد اما آزمایش‌های دقیق‌تر و تفکیک ایزوآنزیم‌های آلکالن فسفاتاز از یکدیگر و همچنین برخی یافته‌های دیگر از

^۱ Propylthiouracil

همچنین میانگین غلظت اسیدفسفاتاز در خلال پرکاری تیروئید، در مقایسه با افراد سالم در محدوده سنی ۴۰-۱۷ سال افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/01$) در حالی که در گروه سنی بالاتر از ۴۰ سال افزایش مشاهده شده معنی‌دار نبود. مطالعات مختلف نشان‌دهنده افزایش غلظت اسیدفسفاتاز در بیماران مزبور است که به دنبال درمان کاهش پیدا کرده است (البته به حد طبیعی نرسیده است). اما از آنجا که منابع گوناگونی در بدن تولید کننده اسیدفسفاتاز هستند بررسی تغییرات اسیدفسفاتاز نمی‌تواند به اندازه آلکالن فسفاتاز ملاک خوبی برای سنجش تغییرات سوخت و ساز استخوان به حساب آید (۱۷-۱۵).

محققین باشد، بنابراین عدم افزایش کلسیم در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید در این بررسی می‌تواند به میزان مصرف کلسیم روزانه آنها بستگی داشته باشد. همان‌طوری که پژوهش انجام شده در مورد تعیین دفع کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در افراد سالم منتخب در شهر تهران نشان داده است که میزان کلسیم ادرار در افراد جامعه ما در مقایسه با کشورهای غربی پایین‌تر می‌باشد (۱۳).

میانگین غلظت فسفر در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید در مقایسه با افراد شاهد افزایش داشت ولی این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود. البته برخی مطالعات انجام شده افزایش چشمگیرتری را نشان داده‌اند (۷ و ۱۴).

منابع

- 1) Archer FJ, Taylor SM. Alkaline phosphatase bone isoenzyme and osteocalcin in the serum of hyperthyroid cats. *Can Vet J.* 1996; 37(12): 735-739.
- 2) Garnero P, Vassy V, Bertholin A, Riou JP, Delmas PO. Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78(4): 955-959.
- 3) Huang MJ, Li KL, We JS, Wu SS, Fan KD, Liaw Y. Sequential liver and bone biochemical changes in hyperthyroidism. Prospective. Controlled follow up stud. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89(7): 1071-1076.
- 4) Cooper DS, Kaplan MM, Ridgway EC. Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. *ANN Intern Med.* 1979; 90: 164.
- 5) Alikhan Z, Singh A. Hyperthyroidism manifested as hypercalcemia. *Suouth Med J.* 1996; 89(10): 997-998.
- 6) Campbell J, Day P, Diamond T. Fine adjustments in thyroxine replacement and its effect on bone metabolism. *Thyroid.* 1996; 6(2): 75-78.
- 7) Langdahl BL, Loft AG, Eriksen EF, Mosekilde, Charles P. Bone mass, bone turnover, body composition and calcium homeostasis in former hyperthyroid patient by combined medication therapy. *Thyroid.* 1996; 6(3): 161-168.
- 8) Macfarlane IA, Mawer EB, Berry J, Hann J. Vitamin D metabolism in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (OXF).* 1982; 17: 51-59.
- 9) Peerenboom H, Keck E, Kruskemper HL, Strohmeier G. The defect of intestinal calcium transport. *Metabolism.* 1984; 59(5): 36-40.
- 10) Foldes J, Lakatos P. Thyroid and osteoporosis. *Orv-Hetel.* 1996; 137(25): 1374-1354.
- 11) Wilson JD. Williams text book of endocrinology. 9th edition. Philadelphia. W.B.Saunders Company. 1998; pp: 429-430.
- 12) Mosekild L, Eriksen F, Charls P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990; 19(350)
- ۱۳) میرسعیدقاضی، ع و همکاران. تعیین میزان دفع کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در ۵۳ فرد سالم منتخب. طرح تحقیقاتی. معاونت امور پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. دی ماه ۱۳۶۹.
- 14) Lalau JD, Sebert JL, Quichaud J. Phosphocalcium metabolism in hyperthyroidism in adults. *Presse Med.* 1985; 14(40): 2053-2057.
- 15) Pantazi H, Papapetrou PD. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for

hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(3): 1099-1069.

16)Mora S, Weber G, Marenzi K, Signorini E. Longitudinal changes of bone density and bone resorption in hyperthyroid girls during treatment. J

Bone Miner Res. 1999; 14(11): 1971-1977.

17)Kobe N, Takamatsu J, Ito M, Sakane S, Ohsawa N. Acute and early effects of triiodothyronine administration on serum markers of bone and mineral metabolism. Endocrin. 1999; 10(1): 53-56.