

بررسی تغییرات برخی از شاخص‌های متابولیسم استخوان در بیماران تحت درمان با هورمون‌های تیروئید

دکتر آذر برادران*

دکتر حمید نصری[▲]

آمنه رضا یوف[♦]

این پژوهش با هدف بررسی برخی شاخص‌های متابولیسم استخوان از جمله کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز در ۲۶ بیمار تحت درمان با هورمون‌های تیروئیدی لووتیروکسین روزانه ۲۰۰-۱۰۰ میلی گرم (۲۳ نفر) و لیوتیرونین روزانه ۵۰ میلی گرم (۳ نفر) که به طور سرپائی به کلینیک غدد مراجعه می‌کردند انجام گرفت. از این بیماران، ۱۷ نفر بدلیل گواتر ساده (۱۴ نفر زن و ۳ نفر مرد) و ۳ نفر بدلیل گره سرد خوش خیم تیروئید (سه نفر زن) و ۶ نفر به علت هیپوتیروئیدی اولیه (۲ زن و ۴ مرد) به مدت شش ماه تا دو سال تحت درمان با هورمون‌های تیروئیدی قرار گرفته بودند. محدوده سنی این افراد در سه گروه زیر ۱۷ سال (۵ نفر)، ۱۷-۴۰ سال (۱۳ نفر) و بالاتر از ۴۰ سال (۸ نفر) بود. در هر گروه سنی، بیماران به دو دسته تقسیم شدند: (الف) افرادی که به علت درمان دچار هیپرتیروئیدی ساب‌کلینیکال شده بودند یعنی، $T_4, FT_4, FTI, T_3, RU, T_3$ در آنها بالاتر از حد طبیعی بود. و (ب) بیمارانی که در اثر مصرف داروهای هورمونی میزان T_3, RU, T_3, T_4, FTI در آنها در حد طبیعی بود. جهت انتخاب افراد شاهد، تعداد ۴۵ نفر که سلامت آنها از هر نظر مورد تأیید پزشکی قرار گرفته بود و حتی‌الامکان از نظر سن، جنس با افراد بیمار مشابهت داشتند برگزیده شدند. بر اساس آزمون آماری، گروه شاهد اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. اما مقایسه میانگین غلظت آلکالین فسفاتاز در این دو گروه با افراد شاهد نشان داد که در محدوده سنی ۱۷-۴۰ سال بین گروه الف و شاهد از نظر آماری افزایش معنی‌داری وجود دارد ($P < 0/01$). در حالیکه در بقیه گروه‌ها اختلافات موجود از لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد. در نتیجه هنگامی مصرف هورمون‌های تیروئیدی سبب ایجاد هیپرتیروئیدی ساب‌کلینیکال می‌شود می‌تواند بر روی متابولیسم استخوان اثر گذاشته، سبب کاهش بافت استخوانی شود و خطر شکستگی استخوان با فشار اندک را افزایش دهد که تحقیقات متعدد دیگر نیز این فرضیه را تأیید می‌کند.

واژه‌های کلیدی: گواتر ساده؛ گره سرد؛ هیپوتیروئیدی؛ کلسیم؛ فسفر؛ آلکالین فسفاتاز؛ تیروکسین؛ لووتیروکسین؛ لیوتیرونین؛ هیپرتیروئیدی؛ ساب‌کلینیکال.

* - استادیار پاتولوژی - آزمایشگاه‌های رفرنس ایران

▲ - استادیار داخلی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد - دفتر بخش داخلی

♦ - کارشناسی ارشد فیزیولوژی

مقدمه

تحقیقات علمی اخیر بر روی متابولیسم استخوان در بیماری‌های غده تیروئید و نحوه عمل هورمون‌های تیروکسین و تری‌یودوتیرونین بر روی استخوان و ایجاد تغییراتی در متابولیسم آن توجه بسیاری از محققین را به خود جلب کرده است. از آنجایی که ممکن است بدنبال درمان با هورمون‌های تیروئیدی ساپرس شده و در این جریان برخی بیماران بطور خفیف تیروکسیک شوند (حتی در مقادیر معمول)، تصمیم گرفتیم که اثر این توکسیک شدن را بر روی متابولیسم استخوان بررسی نماییم. بر طبق مطالعات محققین، شیوع گواتر ساده در کشورمان بسیار زیاد است هر چند خوشبختانه شیوع هیپوتیروئیدی نسبت به گواتر ساده بسیار کمتر است. ولی از آنجایی که این بیماران بایستی پس از تشخیص قطعی بیماری، تحت درمان با هورمون‌های تیروئیدی قرار گیرند و معمولاً نیز این درمان مادام‌العمر است، اثرات مصرف داروهای هورمونی بر روی سیستم اسکلتی باید مورد توجه قرار گیرد تا مسأله‌ساز نگردد. لذا ما این مطالعه را در کلینیک غدد بر روی ۲۶ بیمار مبتلا به گواتر ساده، هیپوتیروئیدی اولیه و گره سرد خوش‌خیم تیروئید (که با انجام آسپیراسیون با سوزن نازک بدخیم نبودن گره ثابت شد) شروع کردیم و نتایج حاصل از آزمون‌های هورمونی و بیوشیمیایی (کلسیم، فسفر، آلکالن فسفاتاز) این بیماران با افراد شاهد در همان محدوده سنی مورد بررسی قرار گرفت.

روش پژوهش

این مطالعه به روش مورد - شاهدی و Cohort study انجام شد. در این پژوهش افراد مبتلا به گواتر ساده (۱۷ نفر)، گره سرد خوش‌خیم تیروئید (۳ نفر) و هیپوتیروئیدی اولیه (۶ نفر) شرکت داشتند که به مدت ۶ ماه تا دو سال تحت درمان هورمون‌های تیروئیدی لووتیروکسین (روزانه ۲۰۰-۱۰۰ میکروگرم) و لیوتیرونین (روزانه ۵۰ میلی گرم) قرار گرفته بودند. افراد شاهد (۴۵ نفر) از نظر سن، جنس، به بیماران مورد بررسی، تا حدودی شباهت داشتند و سلامتی آنها از هر لحاظ مورد تأیید پزشک بود. متغیرهای مورد سنجش در این تحقیق عبارت بودند از کلسیم، فسفر و آلکالن فسفاتاز که از طریق آزمون‌های بیوشیمیایی اندازه‌گیری می‌شدند. از آنجایی که بیماران و افراد شاهد مورد بررسی در روز معاینه ناشتا نبودند، طی هماهنگی‌هایی که با آنها و آزمایشگاه بعمل می‌آمد، در روز تعیین شده در آزمایشگاه از آنان بصورت ناشتا به میزان ده سی سی خون وریدی گرفته می‌شد. در آزمایشگاه، آزمون‌های هورمونی جهت اندازه‌گیری مقادیر T_3 RU, T_4 , FT_4 I, T_3 و T_3 بوسیله کیت‌های هورمونی شرکت کاوشیار و تأیید شده در آزمایشگاه رفرانس انجام می‌گرفت. همچنین آزمون‌های بیوشیمیایی، جهت اندازه‌گیری مقادیر کلسیم، فسفر و آلکالن فسفاتاز بوسیله کیت‌های شرکت من انجام گرفت. سپس میانگین غلظت‌های T_3 RU, FT_4 I, T_3 , T_4 ALP, P, C_a در بیماران و افراد شاهد با استفاده از آزمون آماری t-student مقایسه گردید. برای دقیق‌تر شدن محاسبات آماری از نرم‌افزار کامپیوتری استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از آزمون‌های هورمونی و بیوشیمیایی (کلسیم، فسفر، آلکالن فسفاتاز) در دو گروه از این بیماران با افراد شاهد در همان محدوده سنی مورد بررسی قرار گرفت. گروه (الف) بیمارانی بودند که در اثر مصرف هورمون‌های تیروئیدی با دوز درمانی توکسیک شدند؛ بدین معنا که میزان T_3 و FT_4 I, T_4 در آنها از حد طبیعی بالاتر رفته بود و گروه (ب) بیمارانی بودند که در مصرف دارو، مقادیر مذکور در آنها در حد طبیعی بود (جدول ۱).

جدول ۱: نتایج اندازه‌گیری‌های هورمونی (Mean±SD) در سرم افراد تحت درمان با هورمونهای تیروئیدی در مقایسه با افراد شاهد (الف) گروه توکسیک شده (ب) گروه غیر توکسیک

T ₃ ng / dl Mean ± SD	FT ₄ Index Mean ± SD	T ₄ micgm / dl Mean ± SD	متغیرهای اندازه‌گیری شده در سرم		
			تعداد		
			گروه		
			محدوده سنی		
۱۷۳/۵ ± ۶۱/۵	۲/۸۹ ± ۲/۲۰	۱۰/۳۵ ± ۷/۹	۲	الف	پائین تر از ۱۷ سال
۱۶۰/۶۶ ± ۵۱/۶۳	۲/۷۵ ± ۰/۶۵	۸/۸۸ ± ۱/۱۲	۳	ب	
۱۵۱/۴۲ ± ۳۵/۵۳	۲/۸۶ ± ۰/۶۸	۹/۷ ± ۲/۲۰	۱۰	شاهد	
۲۵۶/۲۵ ± ۵۲/۶۹*	۳/۸۷ ± ۱/۶۵*	۱۳/۵۴ ± ۴/۴۱*	۴	الف	۱۷ تا ۴۰ سال
۱۱۶/۶۰ ± ۳۰/۵۸	۲/۸۸ ± ۰/۸۴	۹/۸۱ ± ۲/۷۴	۹	ب	
۱۳۷/۹۴ ± ۳۲/۸۸	۲/۵۴ ± ۰/۵۹	۸/۷۴ ± ۲/۱۱	۲۵	شاهد	
۱۶۶/۹۶ ± ۵۵/۱۷	۴/۵۵ ± ۰/۹۷*	۱۵/۶۲ ± ۱/۵۱*	۴	الف	بالتر از ۴۰
۱۰۹/۵۶ ± ۲/۵	۲/۷۶ ± ۱/۰۸	۹/۵۰ ± ۳/۰۷	۴	ب	
۱۲۸/۷ ± ۳۴/۵۸	۲/۴۲ ± ۰/۶۲	۹/۲۹ ± ۱/۴۸	۱۰	شاهد	
۵۰ - ۲۱۰	۱/۱ - ۴/۶	۴/۵ - ۱۳	محدوده طبیعی		

* P < ۰/۰۱

تذکر: در محدوده سنی زیر ۱۷ سال در گروه الف افزایش مقادیر FTI, T3, T4 از لحاظ آماری معنی‌دار نیست، زیر از ۲ بیمار توکسیک شده، یک نفر افزایش T3 (۲۱۷ ng/dl) و دیگری افزایش T4 (۱۶ micgm/dt) داشته است. بنابراین گرچه میانگین این غلظتها افزایش یافته اما این افزایش قابل ملاحظه نیست.

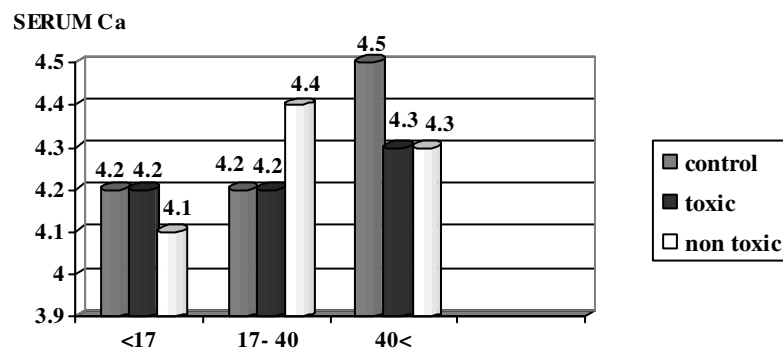
۱- اختلاف معنی‌داری را از نظر آماری بین میانگین غلظتهای کلسیم و فسفر در هر یک از گروههای الف و ب با شاهد نشان نداد. ۲- افزایش معنی‌داری از لحاظ آماری بین میانگین غلظت آلکالن فسفاتاز در گروه الف در محدوده سنی ۱۷ تا ۴۰ سال با افراد شاهد مشاهده شد.

در گروه (الف) در محدوده سنی زیر ۱۷ سال، ۲ بیمار ۱۰ ساله مبتلا به گواتر ساده تحت درمان با هورمون بودند که یک نفر افزایش T₃ (۲۱۷ ng/dl) و دیگری افزایش T₄ (۱۶ micgm/dl) داشت. این بیمار نسبت به افراد شاهد در همان محدوده سنی افزایشی را نشان می‌دهد که از نظر آماری معنی‌دار نیست. در جدول شماره ۲ میانگین غلظت کلسیم، فسفر و آلکالن فسفاتاز در دو گروه (الف) و (ب) با افراد شاهد مورد مقایسه قرار گرفته است و نتایج حاصله بدین ترتیب بودند:

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار (Mean + SD) متغیرهای اندازه‌گیری شده در سرم افراد تحت درمان با هورمون‌های تیروئیدی و افراد شاهد (الف) گروه توکسیک شده (ب) گروه غیر توکسیک

T ₃ ng / dl Mean ± SD	FT ₄ Index Mean ± SD	T ₄ micgm / dl Mean ± SD	متغیرهای اندازه‌گیری شده در سرم		
			تعداد	گروه	محدوده سنی
۲۸۸/۰۵ ± ۳۲/۵۹ ۱۸۱/۲ ± ۵۳/۴۳ ۳۱۲/۳۷ ± ۱۸/۰۰	۴/۱ ± ۱/۵۵ ۴/۳ ± ۱/۲۱ ۴/۵۱ ± ۰/۴۹	۹/۳۵ ± ۰/۰۷ ۹/۱۶ ± ۰/۳۵ ۹/۵۹ ± ۰/۴۳	۲	الف	پائین‌تر از ۱۷ سال
			۳	ب	
			۱۰	شاهد	
۲۱۷/۶ ± ۷۲/۴۳ ۱۶۳/۵۵ ± ۵۸/۳۱ ۱۴۱/۵۸ ± ۳۹/۱۰	۳/۲۰ ± ۰/۴۰ ۳/۰۸ ± ۰/۵۴ ۳/۳۰ ± ۰/۵۷	۹/۴۷ ± ۰/۲۸ ۹/۷۵ ± ۰/۵۱ ۹/۴۵ ± ۰/۵۲	۴	الف	۱۷ تا ۴۰ سال
			۹	ب	
			۲۵	شاهد	
۱۶۷/۰۲ ± ۵۸/۵۷ ۱۵۳/۵ ± ۲۲/۹۱ ۱۴۳/۰۴ ± ۳۶/۷۸	۳/۷۲ ± ۰/۳۷ ۳/۴۲ ± ۰/۳۵ ۳/۵۳ ± ۰/۴۹	۹/۳۷ ± ۰/۴۹ ۹/۳۷ ± ۰/۲۶ ۹/۶۴ ± ۰/۷۷	۴	الف	بالتر از ۴۰
			۴	ب	
			۱۰	شاهد	
۵۰-۲۳۰	۲-۵	۸/۵-۱۱	محدوده طبیعی		

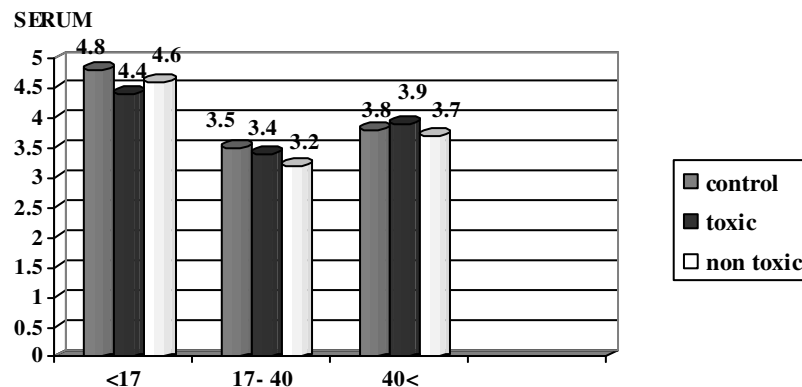
* P < ۰/۰۱ : student - t آزمون آماری



نمودار ۱: متوسط و انحراف معیار کلسیم سرم در درمان با هورمون تیروئید

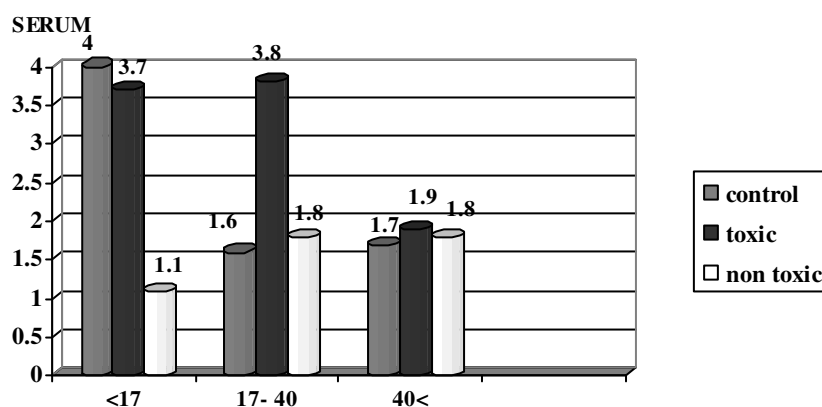
۱ - مقایسه آماری میانگین غلظت کلسیم (نمودار شماره ۱) و فسفر (نمودار شماره ۲) در هر دو گروه (الف) و

(ب) با افراد شاهد اختلاف معنی‌داری را نشان نداد.



نمودار ۲: متوسط و انحراف معیار فسفر سرم در درمان با هورمون تیروئید

۲ - مقایسه آماری میانگین غلظت آلکالین فسفاتاز در این دو گروه با افراد شاهد نشان داد که در محدوده سنی ۴۰-۱۷ سال، بین گروه (الف) و شاهد از نظر آماری، افزایش معنی‌داری وجود داشت ($P < 0.01$). در حالیکه در بقیه گروه‌ها اختلافات موجود از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (نمودار شماره ۳).



نمودار ۳: متوسط و انحراف معیار آلکالین فسفاتاز سرم در درمان با هورمون تیروئید

بحث

از ۲۶ بیماری که به منظور مهار ترشح هورمون TSH از هیپوفیز و جلوگیری از رشد غیر طبیعی نسج تیروئید لووتیروکسین (۲۳ نفر) و در مواردی لیوتیرونین (۳ نفر) مصرف می‌کرده‌اند، ۱۶ بیمار در اثر مصرف دارو با مقادیر معمول درمانی، به هیپرتیروئیدی ساب‌کلینیکال دچار شده بودند (بیماران گروه الف). قابل ذکر است که در این وضعیت بیماران شکایت خاصی نداشتند. راس و همکارانش (۱۹۹۱) و فرانکلین و همکارانش (۱۹۹۲) نیز ایجاد هیپرتیروئیدی ساب‌کلینیکال را در بیماران دریافت‌کننده تیروکسین نشان داده‌اند و معتقدند که در این بیماران، اکثراً مقدار تیروکسین سرم بالا می‌رود ولی T_3 سرم در حد طبیعی باقی می‌ماند (۲ و ۶). در حالیکه با مشاهده جدول شماره (۱) در می‌یابیم که در محدوده سنی ۴۰-۱۷ سال در گروه الف (تمامی افرادی که لووتیروکسین مصرف می‌کردند) علاوه بر افزایش T_4 و $FT_4 I$ ، افزایش معنی‌داری نیز از

لحاظ آماری ($P < 0/01$) بین میانگین غلظت T_3 با افراد شاهد وجود دارد. بر طبق جدول شماره (۲)، میانگین غلظت‌های کلسیم و فسفر در گروه (الف) با افراد شاهد تفاوت معنی‌داری ندارد (نمودارهای شماره ۱ و ۲) اما مقایسه میانگین غلظت آلکالن فسفاتاز در محدوده سنی ۴۰-۱۷ سال بین گروه الف و شاهد افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد (نمودار شماره ۳) ($P < 0/01$).

عدم مشاهده افزایش معنی‌دار آلکالن فسفاتاز در دو محدوده سنی دیگر، در گروه (الف) نسبت به افراد شاهد، احتمالاً وابسته به تغییرات هورمونی آنها می‌باشد.

این فرضیه که هیپرتیروئیدی ساب‌کلینیکال ایجاد شده در اثر مصرف هورمون‌های تیروئیدی می‌تواند با تغییرات متابولیسم استخوان و کاهش توده بافت استخوانی همراه باشد به واسطه تحقیقات متعددی تأیید شده است. (۳، ۱، ۴، ۵ و ۶) از طرفی، مقایسه میانگین غلظت‌های کلسیم و فسفر و آلکالن فسفاتاز در گروه (ب) با افراد شاهد، تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. بنابراین، از آنجایی که تعداد مبتلایان به گواتر ساده در کشورمان بسیار زیاد است (در این تحقیق نیز بیشتر مراجعین دارای گواتر ساده بودند) بایستی اثرات مصرف هورمون‌های تیروئیدی بر روی سیستم اسکلتی باید مورد توجه بیشتری قرار گیرد تا به کاهش توده استخوانی زودرس دچار نشوند.

Abstract

Study of Some Variations in Bone Metabolism Indices in Patients Under Thyroid Hormones Treatment

This study was conducted to study bone metabolism indices such as Calcium , Phosphorus and Alkalen phosphatase in 26 patients ; 23 of them received 100-200 mg/day levothyroxine and 3 received levothyronine 50 mg/day . 17 patients with simple goiter (14 F , 3 m) , 3 patients with benign thyroid (all female) and 6 patients (2 F , 4 m) with primary hypothyroidity were under treatment with thyroid hormones for 6 to 24 months . 5 patients were under 17 years of age , 13 patients from 17 to 40 years and 8 of them over 40 . Patients of each group were divided into two groups ; (a) patients with subclinical hyperthyroidity due to the treatmaut and (b) patients with normal FTI , T_3 RU , T_3 and T_4 , fter taking the hormones . A homogeneous control group including 45 subjects with confirmed health were also selected . The statistical analysis revealed no significant difference between the cases and controls . However , the comparison of the mean Alkalen phosphatase concentration revealed that there was a significant increase in 17-40-year subjects of the first group ; while , the difference seemed insignificant among other age groups . It was concluded that thyroid hormones caused subclinical hyperthyroidity , bone metabolism was affected , bone mass decreased leading to the risk of bone fracture with a little pressure .

Key Words : Simple Goiter ; Hypothyroidity ; Calcium ; Phosphorus ; Alkalen Phosphatase ; Thyroxine ; Levothyroxine ; Levothyronine ; Subclinical Hyperthyroidity .

منابع

- 1 - Campbell - j; Day - p; Diamond - T; fine adjustments in thyroxine Replacement and its effect on bone metabolism; thyroid. 1996 Apr; 6(2):75 - 8
- 2- Faber -j; Galloe -am; changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to l - thyroxine treatment; eur j endocrinol; 1994; 130 (4) :350 -6
- 3- Franklin -j ; et. al; long term thyroxine treatment and bone mineral density; Lancet. 1992;340-9
- 4- Gam- A.N; Jensen -G.F; et al; effect of thyroxine therapy on bone metabolism in substituted hypothyroid patients with normal or suppressed levels of TSH; j - endocrinol invest -1991;19:451
- 5- Mosekilde -L; Eriksen-F; et al; effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism; endocrinol metab clin north am. 1990;19:35
- 6- Mudd -AH; et al; peripheral bone density in women with untreated multinodular goiter; clin endocrinol, 1992; 37:35
- 7- Ross - D.S; monitoring L- thyroxine therapy; form the effects of L- thyroxine in bone density; american j of med, 1991 , 91:1
- 8- Uzzan - B; Campos- j; effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones; - clin - endocrinol- metab; 1996;81(12);4278-8.