

تأثیر لووتیروکسین با دوز جایگزینی روی تراکم استخوان در زنان قبل از یائسگی با هیپوتیروئیدی اولیه

دکتر ناصر آقا محمدزاده^۱، دکتر لیدا پرسه^۲، دکتر محمد علی سرباچیان^۳، دکتر داریوش تقی‌لو^۴، دکتر مرتضی قوجازاده^۵

نویسنده مسؤل: تبریز، مرکز آموزشی درمانی امام رضا (ع)، گروه بیماری‌های داخلی lidaperseh@gmail.com

دریافت: ۹۲/۱۰/۴ پذیرش: ۹۴/۲/۹

چکیده

زمینه و هدف: در بیماران هیپوتیروئید نیاز به جایگزینی هورمون‌های تیروئیدی وجود دارد. در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است که دوزهای مهارگر لووتیروکسین باعث کاهش تراکم استخوان می‌شود ولی نتایج ضد و نقیض در مورد تأثیر لووتیروکسین با دوز جایگزینی (غیر مهارگر) وجود دارد. هدف این مطالعه بررسی تأثیر لووتیروکسین با دوز جایگزینی روی تراکم استخوان در زنان قبل از یائسگی با هیپوتیروئیدی اولیه می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تحلیلی مورد-شاهدی ۵۵ زن ۳۰ تا ۵۰ ساله با هیپوتیروئیدی اولیه که حداقل به مدت دو سال تحت درمان با لووتیروکسین بوده‌اند و در پیگیری‌های انجام شده، TSH در محدوده ۰/۱ تا ۴/۵ داشته‌اند تحت دانسیتومتری با روش DXA در نواحی مهره و هیپ قرار گرفتند و با ۵۵ نفر گروه شاهد مقایسه شدند.

یافته‌ها: اختلاف میانگین دانسیتومتری استخوان و Z-score ناحیه توتال فمور، ناحیه گردن فمور و ناحیه ستون فقرات کمری بین گروه مورد و شاهد معنی‌دار بودند. همبستگی آماری معنی‌داری بین مدت مصرف دارو و تراکم استخوان در نواحی فمور (گردن و توتال) و ستون مهره کمری و بین دوز مصرفی دارو و تراکم استخوان در نواحی فمور (گردن و توتال) و ستون مهره کمری وجود نداشت. همبستگی آماری بین متوسط TSH و تراکم استخوان در نواحی توتال فمور و ستون مهره کمری وجود نداشت، ولی در ناحیه گردن فمور معنی‌دار بود، اما در حد استئوپروز واستئوپنی نبود.

نتیجه‌گیری: مطالعه فوق نشان داد مصرف لووتیروکسین حتی با دوز جایگزینی (TSH در محدوده نرمال) می‌تواند موجب تغییرات تراکم استخوان گردد که البته از لحاظ بالینی معنی‌دار نمی‌باشد.

واژگان کلیدی: دوز جایگزین لووتیروکسین، هیپوتیروئیدی اولیه، تراکم استخوان، پیش از یائسگی، استئوپروز

مقدمه

پوکی استخوان و مشکلات عملکردی تیروئید هر دو بیماری‌های شایعی به‌ویژه در زنان یائسه هستند (۱). ۲۶ میلیون آمریکایی و بیش از ۲۰ میلیون زن آمریکایی دچار استئوپروزیس می‌باشند (۲). شیوع این بیماری در کشور

۱- فوق تخصص غدد درون ریز، دانشیار گروه بیماری‌های داخلی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- دستیار تخصصی بیماری‌های داخلی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- فوق تخصص غدد درون ریز، دانشیار گروه بیماری‌های داخلی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۴- متخصص طب اورژانس، استادیار گروه طب اورژانس، بیمارستان آیت الله موسوی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۵- دکترای فیزیولوژی، دانشیار دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

سرکوب کننده‌ی لووتیروکسین از نظر کاهش تراکم معدنی استخوان توجه خاصی شده است. با توجه به اختلاف نظرهای موجود در زمینه‌ی اثر تجویز لووتیروکسین با دوز جایگزین بر روی تراکم استخوان و اینکه اکثر مطالعات بر روی زنان یائسه انجام شده است و یائسگی نیز خود یک عامل خطر برای استئوپروزیس می‌باشد، و بررسی اندکی در زنان قبل از یائسگی وجود دارد، بررسی این موضوع بسیار ضروری به نظر می‌رسد. از طرف دیگر یکی از علل اختلاف در مطالعات موجود، نژاد و شیوه‌ی زندگی ذکر شده است. با توجه به اینکه مطالعات محدودی در کشور ما در این زمینه وجود دارد، مطالعه‌ی اخیر طراحی شد.

روش بررسی

در این مطالعه که از نوع تحلیلی مورد-شاهدی بود، ۱۱۰ نفر در دو گروه ۵۵ نفره مورد بررسی قرار گرفتند. متغیرهای مورد بررسی از پرونده‌ها و طی تماس تلفنی و ملاقات حضوری با بیماران مراجعه کننده به کلینیک‌های تخصصی غدد وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریز ثبت گردید. معیارهای ورود به مطالعه به شرح زیر تعریف شدند: زنان ۳۰ تا ۵۰ ساله‌ی غیر یائسه و غیر سیگاری، ابتلا به هیپوتیروئیدی که اولیه بوده و متعاقب دوره‌های تیروتوکسیک نبوده است، سابقه‌ی دریافت لووتیروکسین حداقل به مدت دو سال، در پیگیری‌ها TSH در محدوده‌ی ۰/۱ تا ۴/۵ داشته‌اند. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل موارد زیر بود: بیماران باردار، بیماران با سابقه یائسگی، دریافت کورتون بیش از سه ماه طی ۲ سال اخیر، مورد شناخته شده استئوپروز یا استئوپنی تحت درمان، دریافت مکمل‌های کلسیم و ویتامین D به مدت ۳ ماه یا بیشتر، TSH زیر ۰/۱ در طی دو مورد مراجعه یا بیشتر، هیپوتیروئیدی ناشی تیروئیدکومی و دریافت ید رادیواکتیو به علت کانسر، افرادی که بیماری سیستمیک موثر بر چگالی استخوان دارند شامل بیماری‌های کلیوی، عفونی،

ما نیز بالاست، به‌طوری که ۴۷ درصد زنان بالای ۵۰ سال دچار کمبود تراکم استخوان هستند (۳). هزینه‌ی سالانه پوکی استخوان در آمریکا به تنهایی بیش از هزینه‌های ناشی از نارسایی قلبی، آسم و سرطان پستان است. با این همه پوکی استخوان، بدون علامت پیشرفت می‌کند تا اینکه عوارض خود را در مرحله نهایی بروز دهد، از این رو تشخیص، درمان و پیشگیری از استئوپروزیس یک اورژانس سلامت محسوب می‌شود (۴). هیپوتیروئیدی یک اختلال شایع آندوکراین بوده و شیوع آن در زنان ۹/۳ درصد و در مردان ۱/۳ درصد می‌باشد (۵). اغلب افراد با هیپوتیروئیدی در دوران جوانی یا میانسالی تشخیص داده می‌شوند (۶). درمان با لووتیروکسین در مشکلات تیروئیدی به دو منظور صورت می‌گیرد:

۱- درمان جایگزینی که در بیماران با کم کاری تیروئید با هدف حفظ TSH در محدوده‌ی نرمال صورت می‌گیرد.
۲- درمان مهارگر که در بیماران با گواتر مولتی ندولر غیرسمی و یا کانسر تیروئید بعد از جراحی به منظور حفظ TSH در محدوده‌ی زیر نرمال (۰/۱ تا ۰/۴) جهت به حداقل رساندن تحریک و رشد سلول‌های تیروئید توسط TSH صورت می‌گیرد (۷).

در بیماران هیپوتیروئید نیاز به جایگزینی هورمون‌های تیروئیدی وجود دارد و از آنجایی که هورمون‌های تیروئیدی روی متابولیسم استخوان موثر بوده و موجب می‌شوند که جذب استخوان با سرعت بیشتری از تشکیل استخوان صورت گیرد، در نتیجه دوزهای سوپرا فیزیولوژیک (بیشتر از نیاز روزانه) هورمون تیروئیدی می‌تواند باعث کاهش تراکم استخوانی گردد (۸ و ۲). پرکاری تیروئید به‌عنوان یکی از علل ثانویه‌ی استئوپروز یا کاهش تراکم معدنی استخوان شناخته شده است (۹). در مطالعات متعددی کاهش BMD (Bone Mineral Density) در بیماران دچار تیروکسیکوز گزارش شده است. به همین دلیل به تازگی به اثرات احتمالی درمان با هورمون تیروئید، به‌ویژه با دوزهای

گوارشی، کبدی، روماتولوژیک، بیماری‌های اندوکراین (کوشینگ و اکرومگالی)، دیابت تیپ II و انواع کانسره‌های شناخته شده. گروه کنترل از بین خانم‌های ۳۰ تا ۵۰ ساله‌ی غیرسیگاری که بیماری تیروئیدی یا شرایط بالینی موثر بر استئوپروز را نداشته (موارد ذکر شده در معیارهای خروج را نداشتند) و داروی موثر بر استخوان را مصرف نمی‌کردند، انتخاب شدند. تمام موارد اعم از بیماران و گروه کنترل که از لحاظ سنی و سایر شرایط از جمله BMI (Body Mass Index) مصرف سیگار و الکل با یکدیگر تطبیق داده شده بودند، در یک مرکز ثابت (مرکز سنجش تراکم استخوان بیمارستان سینای تبریز) و با دستگاه Lunar و توسط یک کارشناس تحت دانسیتمتری با روش DXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry) در نواحی مهره و هیپ مورد بررسی قرار گرفتند. لازم به ذکر است دو گروه از لحاظ وضعیت تغذیه و فعالیت بدنی باهم مقایسه نشده بودند. در این مطالعه از دو گروه مورد و شاهد رضایت‌نامه‌ی کتبی در خصوص علت انجام پژوهش و مواجهه با اشعه‌ی X اخذ گردید و به افراد شرکت‌کننده توضیح داده شد که با توجه به مقالات معتبر رادیولوژی میزان اشعه‌ی جذبی توسط بیمار در دانسیتمتری

بسیار بسیار ناچیز و برابر با $msv 0.001$ می‌باشد که معادل با سه ساعت تماس با نور خورشید بوده و ۱۰۰ برابر کم‌تر از اشعه‌ی تحمیل شده به بیمار در یک گرافی ساده‌ی سینه می‌باشد که قابل اغماض است (۱۰). داده‌های به دست آمده به وسیله روش‌های آماری توصیفی (میانگین $\pm$ انحراف معیار)، فراوانی و درصد و آزمون تفاوت میانگین برای گروه‌های مستقل برای متغیرهای کمی و آزمون مجذور کای برای متغیرهای کیفی و با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS مورد بررسی و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. در این مطالعه مقدار P کمتر از 0.05 از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. T-Score: مقایسه‌ی نتایج تراکم استخوان افراد با نتایج جمعیت جوانی که از لحاظ نژاد و جنس با آن‌ها جور شده‌اند. Z-Score (۸): مقایسه‌ی نتایج تراکم استخوان افراد با نتایج جمعیت هم سن که از لحاظ نژاد و جنس هم با آن‌ها جور شده‌اند (۸).

یافته‌ها

خصوصیات کلی جمعیت مورد مطالعه به تفکیک متغیرهای مورد بررسی در جدول ۱ ذکر شده است.

جدول ۱: مقایسه‌ی خصوصیات کلی جمعیت مورد مطالعه به تفکیک متغیرهای مورد بررسی

گروه شاهد	گروه مورد	P Value
تعداد	۵۵	-
سن	$39/05 \pm 4/42$	$0/87$
BMI	$26/92 \pm 4/07$	$0/73$
دوز لووتیروکسین مورد استفاده (μg)	-	$70.0 \pm 7/87$
مدت زمان استفاده لووتیروکسین (ماه)	-	$57/12 \pm 3/01$
میانگین TSH (mU/L)	-	$2/11 \pm 0/99$
		$23/5 =$ حداکثر $27/0 =$ حداقل

داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان شده‌اند.

تراکم در دو گروه مورد و شاهد در جدول ۲ آورده شده است. اختلاف میانگین BMD و Z-score ناحیه‌ی توتال فمور بین گروه مورد و شاهد معنی‌دار نبود. اختلاف میانگین BMD، Z-score ناحیه گردن فمور بین گروه مورد و شاهد معنی‌دار بود. اختلاف میانگین BMD، Z-score ناحیه‌ی ستون فقرات کمری بین گروه مورد و شاهد معنی‌دار بود.

در این مطالعه ۱۱۰ بیمار، ۵۵ مورد در گروه مورد و ۵۵ مورد در گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی گروه مورد $38/96 \pm 6/19$ سال و گروه شاهد $39/05 \pm 4/42$ سال بود. میانگین BMI در گروه مورد $26/91 \pm 3/94$ و در گروه شاهد $26/92 \pm 4/07$ بود. میانگین مدت مصرف لووتیروکسین ۵۷ ماه بود. مقایسه‌ی تراکم استخوان بر حسب محل سنجش

جدول ۲: مقایسه‌ی تراکم استخوان بر حسب محل سنجش تراکم در دو گروه مورد و شاهد

P value	گروه شاهد	گروه مورد	
توتال فمور			
۰/۰۱۹	۰/۹۶±۰/۱	۰/۹۱±۰/۱۱	BMD
۰/۰۰۲	۰/۵۶±۰/۱۲	۰/۰۰۹±۰/۹	Z-score
گرددن فمور			
۰/۰۰۷	۰/۸۴±۰/۰۸	۰/۷۹±۰/۱	BMD
۰/۰۰۱	۰/۴۶±۰/۱۱	-۰/۱۱±۰/۱۲	Z-score
ستون فقرات کمری			
۰/۰۱۶	۱/۰۳±۰/۰۹	۰/۹۸±۰/۰۹	BMD
۰/۰۰۱	۰/۳۵±۰/۱۲	۰/۲±۰/۱۲	Z-score

داده‌ها به صورت $Mean \pm SD$ بیان شده‌اند.

توتال فمور و ستون مهره کمری وجود نداشت، ولی در ناحیه‌ی گردن فمور معنی‌دار بود.

بحث

نتایج به‌دست آمده از پژوهش‌ها در مورد اثر درمان با دوز سرکوب‌کننده‌ی لووتیروکسین بر تراکم معدنی استخوان متناقض بوده است. در بعضی از پژوهش‌ها کاهش قابل ملاحظه‌ی تراکم معدنی استخوان و در برخی دیگر کاهش جزئی BMD گزارش شده است (۱۱-۱۳). در حالی که در

میانگین تراکم استخوان در قسمت‌های مختلف بین دو گروه مورد و شاهد در جدول ۲ آورده شده است. همبستگی آماری معنی‌داری بین مدت مصرف دارو و تراکم استخوان در نواحی فمور (گردن و توتال) و ستون مهره‌ی کمری وجود نداشت. همبستگی آماری معنی‌داری بین دوز مصرفی دارو و تراکم استخوان در نواحی فمور (گردن و توتال) و ستون مهره‌ی کمری وجود نداشت. میانگین TSH، $2/11 \pm 0/99$ میلی‌واحد بر لیتر بود ($0/27 = \min$ ، $5/23 = \max$). همبستگی آماری معنی‌داری بین متوسط TSH و تراکم استخوان در نواحی

پژوهش‌های دیگر هیچ کاهش‌ی در تراکم معدنی استخوان مشاهده نشده است (۱۸-۱۴). در یک سری از مطالعات همانند مطالعه‌ی ما نشان داده شده که مصرف لووتیروکسین با دوز جایگزین ممکن است اثراتی هر چند اندک بر روی تراکم استخوان داشته باشد و حتی مشخص شده که دوز جایگزین لووتیروکسین ممکن است موجب افزایش خطر شکستگی استخوانی گردد. در مطالعه‌ی افینیتو، ۵۴ زن یائسه با هیپوتیروئیدی اولیه که به مدت حداقل ۵ سال لووتیروکسین مصرف کرده بودند، دانسیته‌ی استخوان دیستال رادیوس و ستون فقرات کمری و پارامترهای بیوشیمیایی *turn over* استخوان بررسی گردید. دانسیته‌ی استخوان در زنان تحت درمان با لووتیروکسین به طور واضحی در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت (۱۹) که مشابه مطالعه‌ی ما بود. همچنین در این مطالعه نیز همانند مطالعه‌ی ما ارتباطی بین دوز لووتیروکسین و BMD مشخص نشد. در مقابل بر خلاف مطالعه‌ی ما یک ارتباط معکوس بین طول مدت درمان و BMD وجود داشت که شاید به این جهت بوده است که مدت دریافت لووتیروکسین در این مطالعه بیشتر بوده است. نتایج مطالعه‌ی حافظی و همکاران نیز مشابه مطالعه‌ی ما بوده است، ۶۲ بیمار مصرف کننده‌ی لووتیروکسین (۴ مرد) که حداقل به مدت ۶ ماه تحت درمان بودند و عامل خطر دیگری به جز لووتیروکسین نداشتند، تحت دانسیتمتری کمر و لگن قرار گرفتند و نتایج آن با دانسیته‌ی پاشنه‌ی پا مقایسه گردید (اشاره‌ای به دوز مصرفی لووتیروکسین نشده است). ۴۲ نفر از بیماران یائسه بودند (با متوسط سن یائسگی ۵۸ سال). استئوپروز در ۱۸ درصد (۱۶ درصد در ناحیه‌ی لگن و ۶ درصد در لگن) بیماران یافت گردید (۱). تشابه نتایج این مطالعه با مطالعه‌ی حاضر می‌تواند به جهت اینکه بر روی زنان ایرانی با نژاد و شرایط زندگی مشابه انجام شده است قابل توجیه باشد. البته باید توجه داشت که در این مطالعه برخلاف مطالعه‌ی ما در گروه مورد استئوپروز و استئوپنی

ایجاد شده بود، که با توجه به اینکه در این مطالعه اشاره‌ای به علت زمینه‌ای مصرف لووتیروکسین، دوز مصرفی و مدت مصرف نشده بود، ممکن است دوره‌هایی از تیروتوکسیکوز داشته باشند.

به‌طور مشابه در مطالعه‌ی سالرنو، از ۳۷ بیمار با هیپوتیروئیدی مادرزادی تحت درمان با لووتیروکسین (متوسط به مدت ۱۷ سال) دانسیتمتری از مهره به‌عمل آمد، Z-Score کمتر از منفی یک در ۳۸ درصد از بیماران به دست آمد که در مقایسه با گروه کنترل که ۱۳ درصد بود قابل توجه است. این مطالعه از جهت کاهش تراکم استخوان مشابه مطالعه‌ی ما می‌باشد، و همچنین مشابه مطالعه‌ی ما، ارتباطی بین تراکم استخوان و دوز لووتیروکسین مشخص نشد (۲۰). همچنین در مطالعه‌ی ریپوت، از ۴۹ بیمار که حداقل به مدت ۲ سال لووتیروکسین دریافت کرده بودند (۲۸ نفر دوز ساپرسیو و ۲۱ نفر دوز جایگزین) دانسیتمتری به‌عمل آمد. در تکرار آن یک سال بعد، کاهش بارز دانسیته‌ی مهره و هیپ داشتند (۵/۴ درصد در مهره و ۷ درصد در گردن فمور). هر چند که خطر شکستگی استخوان تفاوتی با گروه کنترل نداشت. این مطالعه نشان داد که در بیماران هیپوتیروئیدی اولیه حتی دوز جایگزین لووتیروکسین موجب کاهش بارز تراکم مهره و فمور می‌شود. هر چند روش انجام این مطالعه با مطالعه‌ی ما تفاوت بود و دانسیتمتری در افراد با خودشان مقایسه گردید، ولی نهایتاً اثر لووتیروکسین بر تراکم استخوان را نشان می‌دهد (۲۱). در گروه دیگری از مطالعات تأثیر مصرف لووتیروکسین بر تراکم استخوان تأیید نگردید که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به موارد ذیل اشاره کرد:

در مطالعه‌ی ادن، که بر روی ۵۰۱ زن بالای ۶۵ سال انجام گرفت، ارتباطی بین استفاده از هورمون تیروئید و شکستگی فمور نشان داده نشد. در این مطالعه افرادی که که با شکستگی فمور بستری شده بودند از جهت مصرف لووتیروکسین با ۵۳۳ زن یائسه در گروه کنترل بدون شکستگی مقایسه شد که

اختلاف معنی‌داری بین گروه مورد و شاهد وجود دارد. البته با وجود این اختلاف معنی‌دار میزان کاهش دانسیته‌ی استخوان در گروه مورد بسیار اندک بوده و از لحاظ بالینی بی‌اهمیت می‌باشد به‌طوری که در هیچ یک از نواحی مورد بررسی (توتال و گردن فمور و ستون فقرات کمری) بر اساس تعریف سازمان جهانی بهداشت استئوپروز و حتی استئوپنی ایجاد نشده است. از طرف دیگر ارتباط معنی‌داری بین دوز مصرفی لووتیروکسین، مدت زمان مصرف لووتیروکسین با تراکم استخوان در نواحی فمور و ستون فقرات وجود نداشت، و همچنین ارتباط معنی‌داری بین سطح TSH و تراکم استخوان در نواحی توتال فمور و ستون فقرات وجود نداشت. این موضوع می‌تواند به این جهت باشد که بین مقادیر مختلف TSH در محدوده‌ی جایگزینی اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. همچنین ارتباط معنی‌داری بین سطح TSH و تراکم استخوان در گردن فمور وجود داشت.

در نهایت می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که علل اختلاف نتایج این مطالعه با مطالعاتی که نتایج مشابه نداشتند علاوه بر مسایل ذکر شده، می‌تواند به جهت این موضوع باشد که با وجود اینکه بیماران در این مطالعه به دقت انتخاب شدند، ولی در برخی موارد فاصله‌ی مراجعات به کلینیک غدد زیاد بوده و بیماران به جای مراجعه هر ۶ ماه به‌طور منظم با فواصل زیاد به کلینیک مراجعه کرده بودند و به همین جهت بررسی منظم TSH انجام نشده بود. لذا شاید در دوره‌هایی بیمار TSH ساپرس داشته و در نتایج مطالعه تداخل کرده است. از طرف دیگر با توجه به اینکه این مطالعه به شکلی گذشته نگر انجام گردید، تغییرات وزن بیماران در طی دوره درمان لحاظ نگردیده بود.

نتیجه‌گیری

مطالعه‌ی اخیر نشان داد که مصرف لووتیروکسین حتی با دوز جایگزین (TSH در محدوده‌ی نرمال) می‌تواند موجب

اختلافی بین دو گروه وجود نداشت (۲۲). با توجه به اینکه در این مطالعه تراکم استخوان سنجش نشده بود و بر اساس شکستگی استخوان بررسی صورت گرفته بود و از طرف دیگر شکستگی استخوان علاوه بر دانسیته‌ی استخوان به عوامل متعددی از جمله دفعات افتادن، اشکالات بینایی و ... وابسته است، لذا احتمالاً اختلاف این مطالعه با مطالعه‌ی حاضر از این جهت می‌باشد. در مطالعه‌ی حنا (۲۳)، تراکم استخوان در ۲۵ زن با هیپوتیروئیدی اولیه و ۲۵ زن با هیپوتیروئیدی ثانویه به‌یاد متعاقب هیپرتیروئیدی مقایسه شدند. اختلاف واضحی بین BMD دو گروه در مهره، سر فمور و توتال هیپ وجود نداشت. در این مطالعه اشاره‌ای به اعداد دانسیتومتری نشده بود که ممکن است همانند مطالعه‌ی ما لووتیروکسین بر دانسیته‌ی استخوان موثر باشد، ولی از لحاظ آماری اختلاف دو گروه معنی‌دار نباشد. در این مطالعه مشابه مطالعه‌ی ما ارتباطی بین BMD با مدت درمان و شاخص توده‌ی بدنی وجود نداشت. ولی برخلاف مطالعه‌ی ما، دوز لووتیروکسین ارتباط مثبت با BMD گروه هیپوتیروئیدی اولیه داشت.

در مطالعه‌ی روزا که بر روی ۵۰ زن (۲۵ زن Premenopausal و ۲۵ زن Postmenopausal) که به جهت گواتر غیر سمی تحت درمان با لووتیروکسین (۵۰-۲۰۰ روزانه) بودند، اختلاف معنی‌داری از جهت BMD بین دو گروه مورد و شاهد نداشت (۲۴). اختلاف نتایج این مطالعه با مطالعه‌ی حاضر می‌تواند به جهت اختلاف نژاد و شرایط زندگی باشد. در بررسی متون انجام شده در سال ۲۰۰۳ توسط اشنايدر و همکاران مبنی بر اثرات درمان لووتیروکسین بر تراکم استخوان، از ۶۳ مطالعه‌ی موجود در زمان این مطالعه، ۳۱ مطالعه اثراتی از لووتیروکسین را بر تراکم استخوان نشان نداد و تنها ۹ مطالعه اثرات مضر لووتیروکسین را بر تراکم استخوان گزارش کرد (۲۵). در این مطالعه با بررسی اثر لووتیروکسین با دوز جایگزین بر تراکم استخوان زنان ۳۰ تا ۵۰ ساله‌ی غیر یائسه مشخص گردید که

نگردید، لیکن وجود تغییرات معنی دار در ناحیه ی گردن فمور، اهمیت دو چندان تنظیم TSH به ویژه جهت جلوگیری از شکستگی های ناتوان کننده گردن فمور را نمایان می سازد.

تغییرات معنی دار تراکم استخوان گردد که البته بر اساس تعریف سازمان جهانی بهداشت در حد بروز استئوپروز و حتی استئوپنی نبود. نکته ی آخر این که هر چند ارتباطی بین مقادیر TSH در نواحی ستون مهره و توتال هیپ مشخص

References

- 1- Hafezi R, Hamidi Z, Soltani A, Keshtkar AA. Correlation between DXL and DXA in assessment of bone structure in patients using levothyroxine. *J Rep Infert*. 2005; 87-92.
- 2- Mary JS, William C. Is thyroid medication going to give you osteoporosis? experts evaluate the risks. Medical review board; 2004.
- 3- Bagheri P, Haghdoost AA, Dortaj E, et al. Ultra analysis of prevalence of osteoporosis in iranian women a systematic review and meta-analysis. *Iran J Endocrinol Metab*. 2011; 3.
- 4- Kanis K. Osteoporosis and its consequences. Osteoporosis Blackwell Science Ltd; 1993.
- 5- Aminorroaya A, Janghorbani M, Amini M, Hovsepian S, Tabatabaei A, Fallah Z. The prevalence of thyroid dysfunction in an iodine-sufficient area in Iran. *Arch Iran Med*. 2009; 12: 262-70.
- 6- Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004; 363: 793-803.
- 7- Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Adverse effects of thyroid hormone preparations and antithyroid drugs. *Drug Saf*. 1996; 15: 53-63.
- 8- Thyroid disease and osteoporosis. National osteoprosis society; 2012.
- 9- Mettler FA, Jr, Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology* 2008; 248: 254-63.
- 10- Vallejo R. Current management of osteoporotic spine fractures. *Perspectives*. 2003; 2.
- 11- Florkowski CM, Brownlie BE, Elliot JR, Ayling EM, Turner JG: Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for thyroid carcinoma. *N Z Med J*. 1993; 106: 443-4.
- 12- Nuzzo V, Lupoli G, Esposito Del Puente A, et al. Bone mineral density in premenopausal women receiving levothyroxine suppressive therapy. *Gynecol Endocrinol*. 1998; 12: 333-7.
- 13- Marcocci C, Golia F, Vignali E, Pinchera A: Skeletal integrity in men chronically treated with suppressive doses of L-thyroxine. *J Bone Miner Res*. 1997; 12: 72-7.
- 14- Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet*. 1992; 340: 9-13.
- 15- Reverter JL, Holgado S, Alonso N, Salinas I, Granada ML, Sanmarti A: Lack of deleterious effect on bone mineral density of long-term thyroxine suppressive therapy for differentiated

- thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12: 973-81.
- 16- Giannini S, Nobile M, Sartori L, et al. Bone density and mineral metabolism in thyroidectomized patients treated with long-term L-thyroxine. *Clin Sci (Lond)*. 1994; 87: 593-7.
- 17- Gorres G, Kaim A, Otte A, Gotze M, Muller-Brand J: Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 1996; 23: 690-2.
- 18- Appetecchia M. Effects on bone mineral density by treatment of benign nodular goiter with mildly suppressive doses of L-thyroxine in a cohort women study. *Horm Res*. 2005; 64: 293-8.
- 19- Affinito P, Sorrentino C, Farace MJ, et al. Effects of thyroxine therapy on bone metabolism in postmenopausal women with hypothyroidism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996; 75: 843-8.
- 20- Salerno M, Lettierio T, Esposito-del PA, et al. Effect of long-term L-thyroxine treatment on bone mineral density in young adults with congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151: 689-94.
- 21- Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990; 33: 143-53.
- 22- Van Den Eeden SK, Barzilay JI, Ettinger B, Minkoff J. Thyroid hormone use and the risk of hip fracture in women > or = 65 years: a case-control study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003; 12: 27-31.
- 23- Hanna FW, Pettit RJ, Ammari F, Evans WD, Sandeman D, Lazarus JH: Effect of replacement doses of thyroxine on bone mineral density. *Clin Endocrinol*. 1998, 48: 229-34.
- 24- De Rosa G, Testa A, Maussier ML, Calla C, Astazi P, Albanese C. A slightly suppressive dose of L-thyroxine does not affect bone turnover and bone mineral density in pre- and postmenopausal women with nontoxic goitre. *Horm Metab Res*. 1995; 27: 503-7.
- 25- Schneider R, Reiners C. The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003; 111: 455-70.

Dose Replacement Effect of Levothyroxine on Bone Mineral Density in Premenopausal Women with Primary Hypothyroidism

Aghamohammad Zadeh N¹, Perseh L¹, Sarabchian MA¹, Taghiloo D², Ghojazadeh M³

¹Dept. of Internal Medicine, Imam Reza Teaching Hospital, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Dept. of Emergency Medicine, Moosavi hospital, Zanzan University of Medical Sciences, Zanzan, Iran

³Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Corresponding Author: Perse L, Dept of Internal Medicine, Imam Reza Teaching Hospital, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

E-mail: lidaperseh@gmail.com

Received: 25 Dec 2013 **Accepted:** 28 Apr 2015

Background and Objective: Patients with hypothyroidism require thyroid hormone replacement. Many studies have shown that bone density reduction is caused by suppressive doses of levothyroxine, but there are contradictory results regarding the effect of levothyroxine replacement dose (non suppressive). The purpose of this study was to investigate the effect of replacement doses of levothyroxine on bone mineral density in premenopausal females with primary hypothyroidism.

Materials and methods: In this analytic case - control study, 55 females aged 30 to 50 years with primary hypothyroidism who received levothyroxine for at least two years, with TSH of 0.1 to 4.5 over their follow ups underwent densitometry using DXA method in spine and hip and then were compared with 55 subjects in the control group.

Results: The mean differences in bone mineral density and Z-score of total femur zone, neck of femur and lumbar spine zone were significant in control and case groups. There were no significant correlations between the duration and dose and bone density in femur zone (neck and total) and lumbar spine. Likewise, there was no significant correlation between TSH and bone density in total femur zone and lumbar spine; however, the difference was significant in femur neck zone, but not at the level of osteoporosis and osteopenia.

Conclusion: This study indicates that taking levothyroxine even with replacement dose (TSH within the normal range) can result in prominent changes in bone density, although it is not clinically significant.

Keywords: *Levothyroxine Replacement Dose, Primary Hypothyroidism, Bone Density, Premenopaus, Osteoporosis*