

## مقایسه اثر تزریق محلول روغنی یددار و استفاده از دوز توقفی

### لووتیروکسین بر تراکم معدنی استخوان

دکتر حمید رضا بذرافشان، دکتر یدا... محرابی و دکتر فریدون عزیزی

**چکیده:** ازدیاد درازمدت سطح سرمی هورمون تیروئید ممکن است بر توده معدنی استخوان (BMD) بویژه در زنان یائسه اثر داشته باشد. این اثر در مواردی که هورمونهای تیروئید به طور کوتاه مدت افزایش دارند، بررسی نشده است. به منظور تعیین BMD در بیمارانی که به مدت طولانی لووتیروکسین مصرف کرده و آنها که یک تزریق محلول ید روغنی داشته‌اند، ۶۸ بیمار دچار گواتر ساده، با میانگین سنی  $51 \pm 6$  سال که فاقد عوامل مداخله‌گر دیگر بودند مورد بررسی قرار گرفتند. ۵۱ نفر از ۶۸ بیمار در گذشته از دوزهای سرکوب کننده لووتیروکسین به مدت متوسط  $61 \pm 29$  ماه استفاده کرده بودند و بصورت تصادفی در سه گروه قرار گرفتند؛ گروه ۱ شامل ۱۸ بیمار که بدون دریافت تیروکسین تحت تزریق ۱ میلی‌لیتر محلول ید روغنی قرار گرفتند؛ گروه ۲ شامل ۱۸ بیمار که درمان با دوز سرکوب کننده لووتیروکسین در آنها ادامه یافت؛ گروه ۳ شامل ۱۵ بیمار که در آنها لووتیروکسین قطع شد و از هیچ درمان دیگری استفاده نشد؛ و گروه ۴ شامل ۱۷ بیمار که هرگز با لووتیروکسین درمان نشده بودند و به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. در گروههای ۱ تا ۴ بترتیب ۱۳، ۱۳، ۹ و ۱۲ بیمار یائسه بودند. اندازه‌گیری  $T_4$ ،  $T_3$ ،  $T_3RU$ ،  $TSH$ ، کلسیم و فسفر سرم و کلسیم ادرار و تعیین DMD با دستگاه Lunar DPXL (به روش DEXA) در نواحی L2-L4، گردن استخوان ران، مثلث رانی، و تروکانتر ۶ ماه پس از مداخله انجام شد. غلظت  $T_4$ ،  $T_3$ ،  $T_3RU$ ، کلسیم و فسفر سرم و کلسیم ادرار بین گروهها متفاوت نبود. سطح سرمی TSH در گروه دوم، در مقایسه با سه گروه دیگر کاهش معنی‌داری داشت ( $P < 0.004$ ). نتایج BMD در بین گروهها فاقد اختلاف معنی‌دار بود. به عنوان مثال مقدار BMD در ناحیه L2-L4 در گروههای ۱ تا ۴ بترتیب معادل  $1.03 \pm 0.98$ ،  $1.11 \pm 0.32$ ،  $1.15 \pm 0.10$ ،  $1.11 \pm 0.32$  بود. اختلاف معنی‌داری بین زنان غیر یائسه و یائسه از نظر BMD در نواحی L2-L4 ( $1.05 \pm 0.19$  در مقابل  $1.09 \pm 0.19$ )، گردن فمور ( $0.85 \pm 0.17$  در مقابل  $0.89 \pm 0.14$ )، تروکانتر فمور ( $0.68 \pm 0.10$  در مقابل  $0.73 \pm 0.12$ ) دیده نشد، اما مقدار BMD در مثلث رانی زنان یائسه نسبت به زنان غیر یائسه کاهش معنی‌داری داشت ( $0.65 \pm 0.12$  در مقابل  $0.74 \pm 0.13$ )،  $P < 0.005$ . در تمام گروهها همبستگی مثبتی بین طول مدت یائسگی و کاهش مقدار BMD مشاهده شد. این مطالعه نشان می‌دهد که تجویز دوزهای سرکوب کننده لووتیروکسین و تزریق ید روغنی در طی ۶ ماه پس از مداخله باعث کاهش تراکم معدنی استخوان در زنان یائسه و غیر یائسه نمی‌شود.

**واژگان کلیدی:** تراکم معدنی استخوان، ید روغنی، لووتیروکسین، گواتر

## مقدمه

هورمون‌های تیروئید تأثیرات مهمی بر سوخت و ساز (متابولیسم) استخوان دارند و بررسی‌های سنجش بافتی نشان داده‌اند که این هورمون‌ها باعث تحریک فعالیت سلولهای استئوبلاست و استئوکلاست در استخوانهای کورتیکال و تراکولار می‌شوند.<sup>۱</sup> پرکاری تیروئید به عنوان یکی از علل ثانویه استئوپروز یا کاهش تراکم معدنی استخوان شناخته شده است<sup>۲</sup> و در مطالعات متعددی کاهش BMD در بیماران دچار تیروکسیکوز گزارش شده است.<sup>۳،۴</sup> به همین دلیل بتازگی به اثرات احتمالی درمان با هورمون تیروئید، بویژه با دوزهای سرکوب‌کننده لووتیروکسین از نظر کاهش تراکم معدنی استخوان توجه خاصی شده است.

بیماران دچار گواتر غیررسمی ممکن است به مدت چندین سال از دوزهای سرکوب‌کننده لووتیروکسین استفاده کنند. از طرف دیگر در بیماران دچار کارسینوم تمایز یافته تیروئید از تجویز دوز سرکوب‌کننده لووتیروکسین برای از بین بردن سلولهای سرطانی یا پیشگیری از رشد آنها استفاده می‌شود.<sup>۵</sup> نتایج بدست آمده از پژوهشها در مورد اثر درمان با دوز سرکوب‌کننده لووتیروکسین بر تراکم معدنی استخوان متناقض بوده است. در بعضی از پژوهشها کاهش قابل ملاحظه تراکم معدنی استخوان<sup>۶-۷</sup> و در بعضی دیگر کاهش جزئی BMD<sup>۸</sup> گزارش شده است، در حالی که در پژوهشهای دیگر هیچ کاهشی در تراکم معدنی استخوان مشاهده نشده است.<sup>۹-۱۱</sup>

مورد دیگری که با افزایش سرمی هورمون‌های تیروئید همراه است، تزریق محلول ید روغنی در پیشگیری و درمان اختلالات ناشی از کمبود ید است. در بعضی مطالعات پس از تزریق ید روغنی

افزایش T<sub>4</sub> و کاهش TSH دیده شده است که چند ماه تا یک سال به طول می‌انجامد. اثرات این نوع افزایش هورمون‌های تیروئید بر BMD شناخته شده نیست.<sup>۱۱</sup> در مطالعه حاضر تأثیر مصرف هورمون تیروئید (لووتیروکسین) و محلول ید روغنی بر توده استخوان در زنان یائسه و غیریائسه بررسی شده است.

## مواد و روشها

مطالعه حاضر بصورت یک کارآزمایی بالینی انجام شده است. جامعه مورد بررسی بیماران مبتلا به گواتر ساده بودند که به مدت چندین سال برای کاهش اندازه گواتر تحت درمان با لووتیروکسین قرار گرفتند. برای انتخاب بیماران، پرونده‌های موجود در درمانگاه فوق تخصصی غدد بررسی شد و ۱۵۰ نفر واجد شرایط اولیه بودند. از نظر معیارهای ورود به مطالعه و عدم وجود معیارهای خروج مورد بررسی بیشتر قرار گرفتند. پس از برقراری تماس با ۱۰۰ نفر از بیماران واجد شرایط، هشتاد بیمار برای انجام بررسی مراجعه کردند و بررسی شدند. ۶۸ نفر از افراد فوق پس از انجام معاینات و بررسی‌های کامل برای ورود در مطالعه انتخاب شدند و در قالب گروه‌های زیر تقسیم‌بندی شدند: گروه (۱) بیمارانی که پس از قطع مصرف قرص لووتیروکسین یک میلی‌لیتر محلول ید روغنی (لیپیدول، شرکت گربت، فرانسه) حاوی ۴۸۰ میلی‌گرم ید بصورت تزریق داخل‌ماهیچه‌ای دریافت کردند؛ گروه (۲) بیمارانی که مصرف قرصهای لووتیروکسین با دوز سرکوب‌کننده در آنها ادامه یافت؛ گروه (۳) بیمارانی که قرصهای لووتیروکسین آنها بعد از دوره درمانی اولیه قطع شد و مورد درمان دیگری قرار نگرفتند؛ و گروه (۴) بیماران

مبتلا به گواتر ساده که هیچ دارویی دریافت نداشته و به عنوان گروه شاهد بررسی شدند.

در ارزیابی اولیه بیماران هنگام اخذ شرح حال و انجام معاینه دقت شد که ارزیابی دقیقی از نظر وجود معیارهای خروج انجام شود. این معیارها عبارت بودند از: بیماریهای کلیه، پاراتیروئید، آدرنال، یا کبد؛ بیماریهای ماهیچه‌ای - اسکلتی که بر میزان فعالیت بدنی فرد تأثیر می‌گذارند، دیابت قندی، سابقه شکستگی استخوانی در طی سال گذشته، مصرف داروهای مؤثر بر متابولیسم استخوان مانند استروژن، گلوکوکورتیکوئیدها، داروهای ضد تشنج، ویتامین D و مکملهای غذایی کلسیم.

بیماران در مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم بیمارستان طالقانی مورد بررسی قرار گرفتند. از بیماران شرح حال کامل گرفته شد و معاینه بالینی دقیق انجام گردید تا عدم وجود معیارهای خروج از مطالعه در آنها محرز شود. علاوه بر این، با استفاده از سونوگرافی تیروئید حجم دقیق تیروئید در بیماران مشخص شد. سپس در حالت ناشتا یک نمونه خون از ورید قدامی بازو (آنتی‌کوبیتال) در وضعیت نشسته برای اندازه‌گیری  $T_4$ ،  $T_3$ ،  $T_3RU$ ، TSH، کلسیم و فسفر اخذ شد. پس از ارایه توضیحات لازم، از بیماران خواسته می‌شد ادرار ۲۴ ساعته را برای اندازه‌گیری کلسیم، فسفر و کراتینین گردآوری کنند. نمونه‌های خون گرفته شده در طی ۴ ساعت سانتریفوژ شدند و سرم آنها جدا و منجمد گردید. اندازه‌گیری سطح هورمونهای  $T_4$ ،  $T_3$ ، TSH به روش رادیوایمونواسی و با استفاده از کیت تجارتي Kodak Amerlex M انجام شد. اندازه‌گیری کلسیم به روش رنگ‌سنجی و اندازه‌گیری فسفر با روش UV انجام گردید.

سنجش تراکم معدنی استخوان (BMD) با روش DEXA<sup>i</sup> توسط دستگاه Lunar DPXL انجام گردید. در این عمل از مهره‌های کمری L2-L4، گردن استخوان ران (FN)، تروکانتر ران (FT) و مثلث ران (FW) دانسیتومتری شد. دقت دستگاه مورد استفاده ۹۹٪ و ضریب خطای آن ۱٪ می‌باشد. سنجش تراکم استخوان مطالعه‌ای غیرتهاجمی است و میزان اشعه دریافتی معادل ۰/۰۱ اشعه دریافتی در انجام یک رادیوگرافی ساده است. پس از کنترل صحت اطلاعات طرح، داده‌ها به کامپیوتر وارد شد و از نرم‌افزار SPSS برای آنالیز آماری استفاده گردید. برای مقایسه تغییرات متغیرها در افراد یائسه و غیریائسه در هر گروه از آزمون t استفاده شد. برای مقایسه میانگین چگالی معدنی استخوان در نواحی مختلف بین ۴ گروه مورد مطالعه از آنالیز واریانس با حذف اثر مدت مصرف لووتیروکسین (به عنوان Covariate) استفاده شد. برای یافتن ارتباط متغیرهای کمی از ضریب همبستگی و آزمون آن استفاده شد.

## نتایج

اطلاعات بالینی بدست آمده از بیماران در جدول (۱) دیده می‌شود. همان طور که مشهود است سن، نمایه توده بدن (BMI)، تعداد آبستنی و متوسط مدت یائسگی در بین چهار گروه مشابه است و اختلاف معنی‌داری از نظر آماری در این متغیرها دیده نمی‌شود. از نظر مصرف لووتیروکسین مشاهده می‌شود که دو گروه ۱ و ۲ تقریباً مشابه یکدیگر هستند، اما مدت مصرف دارو در گروه ۲ دو برابر دو گروه دیگر است. که نیمی

i - Dual energy X-ray absorptiometry

از این مدت مربوط به پس از شروع مداخله است. گروه ۴ به علت شاهد بودن هیچ دارویی دریافت نکرده است.

جدول ۱- ویژگیهای بالینی چهار گروه مورد مطالعه در زمان بررسی اثرات مداخله

گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳	گروه ۴
۱۸	۱۸	۱۵	۱۷
تعداد بیماران			
۴۹±۵	۵۱±۷	۵۱±۵	۵۱±۶
سن (سال)			
۲۷±۴	۲۸±۴	۲۹±۷	۲۷±۲
نمایه توده بدن (kg/m <sup>2</sup> )			
۳±۲	۳±۲	۴±۲	۴±۲
تعداد آبستنی			
۱۱	۱۲	۹	۱۲
تعداد بیماران یائسه			
۵±۲	۶±۲	۵±۲	۵±۲
مدت یائسگی (سال)			
۴±۴	۸±۴*	۴±۲	صفر
مدت مصرف لووتیروکسین (سال)			

\* مدت مصرف لووتیروکسین در گروه ۲ در زمان شروع مداخله مانند گروههای ۱ و ۳ بود و از آن تاریخ چند سال به مصرف لووتیروکسین ادامه دارند.

نتایج بررسی اندازه تیروئید و عملکرد آن در گروههای چهارگانه، ۴ سال پس از مداخله در جدول (۲) آورده شده است.

جدول ۲- حجم نهایی و وزن تیروئید، آزمونهای عملکرد تیروئید و کلسیم و فسفر سرم و ادرار در چهار گروه مورد مطالعه

گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳	گروه ۴
۲۹±۱۱	۳۴±۱۱	۲۷±۱۲	۲۲±۱۱
حجم تیروئید (CC)			
۳۳±۶	۳۵±۸	۳۳±۸	۳۰±۵
وزن تیروئید (gr)			
۱۵۸±۳۲	۱۴۲±۴۵	۱۵۳±۳۹	۱۳۲±۲۴
T <sub>3</sub> سرم (ng/dl)			
۱۰±۹	۱۰±۱	۹±۲	۸±۱
T <sub>4</sub> سرم (µg/dl)			
۲۸±۲	۲۷±۳	۲۸±۳	۲۷±۲
T <sub>3</sub> RU سرم (%)			
۱/۰±۰/۶	۰/۳±۰/۱	۱/۸±۱/۰	۱/۶±۰/۹
TSH سرم (mU/L)			
۸±۰/۶	۸±۰/۷	۸±۰/۶	۸±۰/۷
کلسیم سرم (mg/dl)			
۴±۰/۳	۴±۰/۵	۴±۰/۷	۴±۰/۳
فسفر سرم (mg/dl)			
۱۲۶±۳۸	۱۴۶±۸۷	۱۷۵±۸۶	۱۰۴±۲۲
کلسیم ادرار (mg در ۲۴ ساعت)			
۲۶۱±۱۲۲	۳۷۲±۲۲۴	۳۱۲±۱۲۱	۲۵۸±۹۴
فسفر ادرار (mg در ۲۴ ساعت)			
۸۰۸±۱۶۶	۸۲۹±۱۲۷	۸۲۲±۲۰۱	۸۲۴±۱۲۳
کراتینین ادرار (mg/dl)			

همان طور که دیده می شود وزن و حجم تیروئید در چهار گروه تقریباً مشابه است و اختلاف معنی داری دیده نمی شود. عملکرد تیروئید نیز در گروهها مشابه است و مقادیر T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub>RU فاقد اختلاف معنی دار است. فقط در گروه ۲ غلظت TSH سرم به نحو معنی داری کمتر از TSH دیگر گروههاست (P<۰/۰۰۲).

نتایج مربوط به تراکم معدنی استخوان در نواحی مختلف در جدول (۳) آورده شده است. همان طور که دیده می شود در کل گروههای مورد بررسی اختلاف معنی داری در نواحی تروکانتر فمور (FT)، گردن فمور (FN)، مثلث رانی (FW)، و ستون فقرات کمری (L2-L4) وجود ندارد. در بررسی تفکیکی تراکم معدنی استخوان در افراد یائسه و غیر یائسه مشاهده می شود که در افراد غیر یائسه، تراکم استخوان در نواحی مختلف مشابه و فاقد اختلاف معنی دار است، بجز BMD در ناحیه مثلث استخوان رانی (FW) که در افراد یائسه به نحو معنی داری در گروههای ۱، ۲، ۳ با گروه کنترل تفاوت دارد. در تمام گروهها نیز همبستگی مثبتی بین طول مدت یائسگی و کاهش مقدار BMD مشاهده شد.

### بحث

در این مطالعه با بررسی اثر دوز سرکوب کننده هورمون تیروئید و محلول ید روغنی بر تراکم معدنی استخوان در درمان گواتر ساده، مشاهده شد که اختلاف قابل توجهی از نظر تراکم معدنی استخوان در نواحی مختلف استخوان ران و ستون فقرات کمری در بین سه گروه بیماران و گروه شاهد مشاهده نمی شود. بنابراین تزریق ید روغنی

جدول ۳- تراکم معدنی استخوان در نواحی گردن تروکانتر و مثلث استخوان ران و ستون فقرات کمری در چهار گروه مورد بررسی به تفکیک افراد یائسه و غیر یائسه

گروه	گروه ۱			گروه ۲			گروه ۳			گروه ۴		
	کل بیماران (n=۱۸)	یائسه (n=۱۱)	غیر یائسه (n=۷)	کل بیماران (n=۱۸)	یائسه (n=۱۲)	غیر یائسه (n=۵)	کل بیماران (n=۱۷)	یائسه (n=۹)	غیر یائسه (n=۶)	کل بیماران (n=۱۲)	یائسه (n=۵)	غیر یائسه (n=۷)
گردن فمور (FN)	۰/۹±۰/۲	۰/۹±۰/۳	۰/۹±۰/۱	۰/۸±۰/۱	۰/۹±۰/۱	۰/۸±۰/۰/۸	۰/۸±۰/۱	۰/۸±۰/۱	۰/۹±۰/۱	۰/۸±۰/۱	۰/۸±۰/۱	۰/۹±۰/۱
مثلث رانی (FW)	۰/۷±۰/۱	۰/۶±۰/۱*	۰/۸±۰/۱	۰/۶±۰/۱	۰/۶±۰/۱*	۰/۷±۰/۱	۰/۷±۰/۱	۰/۶±۰/۲*	۰/۸±۰/۱	۰/۶±۰/۱	۰/۸±۰/۱	۰/۶±۰/۱
تروکانتر فمور (FT)	۰/۶±۰/۱	۰/۶±۰/۱	۰/۸±۰/۱	۰/۶±۰/۱	۰/۶±۰/۱	۰/۶±۰/۱	۰/۷±۰/۱	۰/۷±۰/۱	۰/۸±۰/۱	۰/۷±۰/۱	۰/۸±۰/۱	۰/۷±۰/۱
ستون فقرات کمری (L2-L4)	۱±۰/۱	۱±۰/۰/۹	۱±۰/۲	۱±۰/۲	۱±۰/۳	۰/۹±۰/۰/۹	۱±۰/۲	۱±۰/۱	۱±۰/۲	۱±۰/۱	۱±۰/۱	۱±۰/۰/۸

\* در مقایسه با زنان غیر یائسه P<۰/۰۰۵

بررسیها بر روی گروه زنان یائسه یا غیر یائسه انجام گرفته است. در زنانی که هنوز به سن یائسگی نرسیده اند، کاهش BMD در اثر مصرف لووتیروکسین چندان مشهود نیست و اختلاف مشاهده شده در پژوهشها نیز در بیشتر موارد ارزش آماری معنی داری نداشته اند. در مطالعه ما نیز در گروه زنان غیر یائسه هیچ نوع اختلافی از نظر BMD مشاهده نشد. Ribot با بررسی ۲۸ بیمار مبتلا به گواتر غیر رسمی به این نتیجه رسید که درمان سرکوب کننده در زنان غیر یائسه با تغییر قابل ملاحظه ای در BMD همراه نیست.<sup>۱۲</sup> همین نتیجه گیری توسط Marcocci در ۲۸ بیمار دچار کانسر و ۹ بیمار دچار گواتر غیر رسمی،<sup>۱۳</sup> و توسط Muller در مطالعه ۲۵ بیمار دچار گواتر غیر رسمی و ۲۵ بیمار دچار کانسر<sup>۱۴</sup> بدست آمد.

در افراد یائسه وضعیت به گونه دیگری است و گزارشهای موجود به کاهش BMD در اثر مصرف هورمونهای تیروئیدی (چه بصورت سرکوب کننده و چه بصورت جایگزینی) اشاره دارند. در مطالعه ما نیز تنها اختلاف مشاهده شده از نظر BMD در بین بیماران و گروه شاهد در زنان یائسه دیده شد. Derosa با مطالعه ۴۰ بیمار مبتلا به گواتر غیر رسمی نشان داد که BMD در این افراد به میزان ۸/۲٪

پس از قطع لووتیروکسین تفاوتی با ادامه درمان با لووتیروکسین از نظر کاهش BMD ندارد. تنها در افراد یائسه ای که درمان سرکوب کننده با لووتیروکسین را به طور متوسط ۴ سال دیگر ادامه دادند، کاهش BMD در ناحیه مثلث رانی در مقایسه با گروه کنترل دیده شد. علاوه بر این، همبستگی منفی بین مدت یائسگی و تراکم معدنی استخوان در مهره های کمری، گردن استخوان ران و تروکانتر ران مشاهده شد.

تأثیر هیپرتیروئیدی بر چگالی معدنی استخوان بخوبی شناخته شده است.<sup>۲</sup> اما گزارشهای آرایه شده در مورد مصرف بلند مدت لووتیروکسین به منظور سرکوب TSH و اثر آن بر تراکم معدنی استخوان تا حدودی ضد و نقیض بوده است. در پژوهشهای مختلف، کاهش قابل ملاحظه یا جزئی BMD<sup>۵-۸</sup> یا عدم تغییر BMD<sup>۹-۱۱</sup> به دنبال درمان سرکوب کننده با لووتیروکسین گزارش شده است. اما به هر حال در بیشتر پژوهشها بر اهمیت تنظیم دقیق دوز لووتیروکسین به منظور به حداقل رساندن سرکوب TSH و کاهش افت احتمالی BMD تأکید شده است.<sup>۱۲،۱۰</sup>

به منظور حذف اثر سن و یائسگی به عنوان متغیرهای مداخله گر در کاهش BMD، بیشتر

کاهش پیدا می‌کند، هرچند اهمیت بالینی افت BMD از نظر افزایش خطر شکستگی در این گروه از بیماران معلوم نیست.<sup>۱۴</sup> Schneider نیز در بررسی ۱۹۶ زن یائسه کاهش BMD در هیپ و استخوان رادیوس را به دنبال مصرف تیروکسین گزارش کرد و نشان داد که میزان افت BMD به میزان دوز مصرفی لووتیروکسین بستگی دارد.<sup>۱۵</sup> اما در بعضی پژوهشها نیز اهمیت کاهش سریع BMD در چند سال اول یائسگی مورد تأکید قرار گرفته است. طبق این نظریه اگر در درمان با لووتیروکسین از حداقل دوز ممکن استفاده شود و حداقل ۵ سال از آغاز یائسگی گذشته باشد در زنان یائسه هم کاهش قابل ملاحظه‌ای در BMD دیده نخواهد شد.<sup>۱۰</sup>

ویژگی مطالعه حاضر این است که برای اولین بار اثر تزریق محلول روغنی یددار و لووتیروکسین را بر روی تراکم معدنی استخوان بررسی می‌کند. هرچند تجویز ید روغنی باعث افزایش گذرای  $T_3$  و  $T_4$  در طی چند ماه اول پس از تزریق می‌شود و این امر می‌تواند باعث افزایش سوخت‌وساز (متابولیسم) استخوان شود، اما این امر با کاهش تراکم استخوانی همراه نیست. یافته‌های پژوهش ما با پژوهشهای قبلی از این نظر تفاوت دارد که هیچ یک از بیماران ما سابقه تیروتوکسیکوز قبلی نداشته‌اند و اثر تیروتوکسیکوز قبلی روی استخوان حذف شده است. در مطالعه فرانکلین، تجویز مقادیر سرکوب کننده لووتیروکسین فقط در بیمارانی باعث کاهش BMD شد که دارای سابقه تیروتوکسیکوز بوده‌اند.<sup>۹</sup> در مطالعه‌اشنایدر نیز کاهش BMD در

اثر مصرف لووتیروکسین دیده شد و در ضمن میزان کاهش BMD با مدت یائسگی ارتباط داشت، بنابراین بارزتر بودن افت BMD در آن مطالعه را می‌توان به یائسه بودن تمام افراد نسبت داد.<sup>۱۵</sup>

در مجموع در این پژوهش با بررسی ۶۸ بیمار دچار گواتر غیرسمی در چهار گروه متفاوت از نظر مصرف لووتیروکسین و ید روغنی تزریقی مشخص شد که کاهش قابل ملاحظه‌ای در BMD هیچ یک از گروهها نسبت به گروه شاهد دیده نمی‌شود و تنها در بیماران یائسه‌ای که مصرف لووتیروکسین سرکوب‌کننده را ادامه می‌دهند، کاهش معنی‌داری در BMD مثلث رانی دیده می‌شود. در ضمن بین طول مدت یائسگی و میزان BMD همبستگی منفی وجود دارد. نتایج بدست آمده از این بررسی را می‌توان در تصمیم‌گیریهای بالینی مورد استفاده قرار داد. تزریق محلول روغنی یددار برای پیشگیری و درمان اختلالات ناشی از کمبود ید، با کاهش چگالی معدنی استخوان همراه نیست. مصرف لووتیروکسین با دوزهای سرکوب‌کننده برای ۸ سال در زنان غیر یائسه سبب کاهش تراکم استخوان نمی‌شود. در زنان یائسه باید توجه داشت که اگرچه درمان با لووتیروکسین در سالهای اول ممکن است با کاهش چگالی معدنی استخوان همراه نباشد، با استمرار درمان، توده استخوانی کاهش می‌یابد و این معضل با طول مدت یائسگی و احتمالاً با دوز تیروکسین مصرفی در ارتباط است.

## References

1. Mosekilde L, Melsen F, Bagger JP, Myhere-Jensen O, Sorensen NS. Bone changes in hyperthyroidism. Interrelationship between bone morphometry, thyroid function, and calcium-phosphate metabolism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977; 85: 515-25.
2. Auwerx J, Bouillon R. Mineral and bone metabolism in thyroid disease: a review. *Q J Med* 1986; 232: 737-52.
3. Toh SH, Clunch BC, Brown PH. Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content. *Arch Intern Med* 1985; 145: 883-6.
4. Lee MS, Kim SY, Lee CM, et al. Negative correlation between the change in bone mineral density and serum osteocalcin in patients with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:766-70.
5. Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: Suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 72:1184-8.
6. Adlin EV, Maurer A, Marks D. Bone mineral density in postmenopausal women treated with L-thyroxine. *Am J Med* 1991; 90:360-6.
7. 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.
8. Muller CG, Bayley TA, Harrison JE, Tsang R. Possible limited bone loss with suppressive thyroxine therapy is unlikely to have clinical relevance. *Thyroid* 1995; 5:81-7.
9. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 1991; 340:9-13.
10. Fujiyama K, Kiriya T, Ito M, Kimura H, et al. Suppressive doses of thyroxine do not accelerate age-related bone in late postmenopausal women. *Thyroid* 1995; 5:13-17.
11. Azizi F, Kimiagar M, Ghazi A, Nafarabadi M, et al. Treatment of goiter hypothyroidism with iodized oil supplementation in an area of iodine deficiency. *Exp Clin Endo* 1990; 104:387-91.
12. Marcocci C, Golia F, Bruno-Bossio G, Vignali E, Pinchera A. Carefully monitoring levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 75: 818-23.
13. Ruibot C, Tremolleives F, Pouilles JM, et al. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (oxf)* 1990; 33:143-53.
14. Derosa G, Testa A, Anagni C, Calla C. Bone mineral turnover in thyroxine-treated women with non-toxic goiter. *Proceedings of the 5<sup>th</sup> annual meeting of the endocrine society.*
15. Schneider DL, Barrett EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. *JAMA* 1994; 271: 1255-9