●مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره دهم، شمارهٔ ۱، فروردین - اردیبهشت ۱۳۸۷، صفحه ۳۲-۲۸

مقایسه تراکم استخوان کودکان تحت درمان جایگزینی لوتیروکسین با افراد طبیعی

پیمان اشراقی*[۱]، زهره کرمی زاده[۲]، انیس امیر حکیمی[۳]، غلامحسین امیرحکیمی[۲]

۱- استادیار گروه کودکان مرکز تحقیقات بیماریهای کودکان دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- استاد گروه بیماریهای غدد کودکان دانشگاه علوم پزشکی شیراز ۳- پزشک عمومی

سابقه و هدف: با توجه به اهمیت هورمون تیروئید در رشد، بخصوص تراکم استخوانها، در این تحقیق افرادیکه بطور بلند مدت تحت درمان جایگزینی با لوتیروکسین بودند مورد مطالعه و مقایسه با کودکان نرمال قرار گرفتند.

مواد و روشها: در این مطالعه کوهورت تاریخی، اثرات بلند مدت درمان جایگزین با لوتیروکسین بر دانسیته استخوان (Bone Mineral Density, BMD) و مارکرهای بیوشیمیایی استخوان در کودکان مبتلا به هیپوتیروئیدی با گروه مقایسه مورد بررسی قرار گرفت. در گروه بیمار ۲۳ کودک مبتلا به هیپوتیروئیدی مادرزادی یا اکتسابی که حداقل بمدت یکسال تحت درمان جایگزین با لوتیروکسین بوده و هر سه ماه یکبار بصورت سرپائی پیگیری می شدند، انتخاب شدند. همچنین ۳۰ نفر، ترجیحاً از افراد خانواده بیمار و عموماً قبل از سنین بلوغ به عنوان گروه مقایسه وارد مطالعه شدند.BMD از مهره‌های کمر و قسمت پروگزیمال استخوان ران با روش DEXA (Dual energy X-ray absorptiometry) در دو گروه مورد و مقایسه اندازه‌گیری شد.

یافته ها: میانگین سنی در گروه مقایسه ۳/۳±۸/۸ سال بوده در حالیکه این میزان در گروه مورد ۳/۳±۱۰/٤ سال و مدت درمان بطور متوسط ۷/۳ سال بود. در گروه مورد، متوسط دانسیتومتری استخوان در مهره های کمری ۰/۲٦±۰/۷۳ و در گردن استخوان ران ۰/۱۷±۰/۷۰ محاسبه گردید. به همین ترتیب در گروه مقایسه متوسط دانسیتومتری مهره های کمری ۰/۰۷±۰/۷۷و در گردن استخوان ران ۰/۲۸±۰/۵۷ بدست آمد که در مقایسه با گروه مورد در خصوص دانسیته مهره های کمر و گردن استخوان ران تفاوت معنی دار مشاهده نشد.

نتیجه گیری: این نتایج نشاندهنده عدم کاهش BMD در کودکان تحت درمان با لوتیروکسین و همچنین گروه مقایسه می باشد. بنابراین مصرف بلند مدت لوتیروکسین با مقدار جایگزین اثر سوء بر تراکم استخوان ندارد و در بیماران با TSH نرمال BMD مشابه با افراد یوتیروئید مشاهده گردید.

واژه های کلیدی: *دانسیته استخوان، لوتیروکسین، هیپوتیروئیدی، کودکان.*

دریافت: ۸۶/۱۲/۱۶، ارسال جهت اصلاح: ۸۷/۲/۱۸، پذیرش: ۸۷/۳/۱۹

مقدمه

نقش هورمون تیروئید در متابولیسم استخوان سالهاست که مورد توجه قرار گرفته است. این هورمون برای رشد طبیعی و تکامل اسکلت بدن ضروری بوده و نارسائی رشد در هیپوتیروئیدی، بعلت نقص کلی در ساخت پروتئین و کاهش هورمون رشد بخصوص IGF1 (Insulin-Like Grwth Factor 1) ایجاد می شود (۱). در مبتلایان به تیروتوکسیکوز چرخه تولید و بازجذب استخوان افزایش و در نتیجه تراکم استخوان کاهش می یابد (۲) بطوریکه این عارضه تا آخر عمر و حتی پس از طبیعی شدن عملکرد تیروئید باقی می‌ماند (۴و۳). در تیروتوکسیکوز، هیپرکلسمی محتمل است (۵) که می تواند بعلت اثر مستقیم هورمون تیروئید در تحریک باز جذب کلسیم از استخوان باشد (۶). اخیراً در بعضی از مطالعات که در بالغین مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت درمان با لوتیروکسین انجام شده، کاهش BMD گزارش شده است (۷). همچنین مطالعات متعددی در مورد اثر دوزهای مختلف تیروکسین روی BMD انجام شده است که بعضی کاهشBMD را گزارش نموده (۹و۸)، در صورتی که در تحقیق دیگری مصرف لوتیروکسین با دوز بالا، بمدت ۱۰-۸ سال

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.1.4.2]

سبب استئوپروز نگردید (۱۰). این تناقض در نتایج مطالعات مذکور شاید بدلیل فاکتورهای ژنتیکی و یا مصرف نامرتب دارو در بیماران باشد. با توجه به نتایج متفاوت مطالعات گذشته و نامشخص بودن اثر قطعی تجویز لوتیروکسین بر توده استخوانی بیماران بویژه در کودکان، بر آن شدیم تا اثر لوتیروکسین بر تراکم استخوان در کودکانی که بصورت بلند مدت از درمان جایگزینی لوتیروکسین استفاده می کردند را بررسی نماییم.

مواد و روشها

این مطالعه کوهورت تاریخی بر روی ۲۳ نفر بیمار هیپوتیروئیدی و ۳۰ کودک طبیعی انجام گرفت. بر اساس آزمایشات انجام شده، افرادی که TSH بالا و T4 پائین (بر اساس سن) در زمان نوزادی و یا TSH ≥۶ و T4 پائین (بر اساس کیت آزمایشگاه) در سنین پس از نوزادی داشته اند، به عنوان گروه مورد در نظر گرفته شدند. بیمارانی که طی یک سال اول عمر دچار هیپوتیروئیدی شده به عنوان هیپوتیروئید مادرزادی و آنهائی که پس از یک سالگی به تشخیص رسیدند، به عنوان هیپوتیروئید اکتسابی طبقه بندی گردیدند. بیمارانیکه حداقل یکسال تحت درمان جایگزین با لوتیروکسین بوده و همزمان از هیچ داروی دیگری استفاده نکرده و به بیماری دیگری مبتلا نبودند و به علاوه مراقبت های درمانی (چک T4 و TSH هر سه ماه و حفظ T4 دربالاترین حد طبیعی) خود را مرتباً تحت نظر فوق تخصص غدد اطفال انجام می دادند وارد مطالعه شدند.

این مطالعه در بیمارستان نمازی شیراز طی سالهای ۸۶-۸۵ انجام گردید. از این بیماران آزمایشات TSH, T4، کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز سرم، کلسیم ادرار و کراتینین ادرار به همراه بررسی BMD از مهره های کمری (L2-L4) و استخوان ران (گردن ران) بعمل آمد. بطور همزمان ۳۰ کودک طبیعی ۲ تا ۱۴ ساله که همگی پره پوبرتال بودند (SMR:* $\frac{1}{5}$) و بر اساس گفته های والدین سابقه ای از بیماری خاصی نداشته و از نظر وزن، جنس و سن مشابه گروه مورد بودند انتخاب و وارد مطالعه شدند. البته، کودکان گروه مقایسه عموما" از افراد خانواده گروه بیمار بودند تا اثر تفاوتهای ژنتیکی بر BMD به حداقل برسد. پس از اندازه گیری کلسیم و کراتینین ادرار T4 و TSH، در صورت طبیعی بودن جواب آزمایشات جهت سنجش تراکم استخوان معرفی شدند. تراکم استخوان به روش DEXA و در نواحی مهره های کمری (L2-L4) و گردن استخوان ران انجام شد و بررسی های آزمایشگاهی TSH و T4 با کیت های الایزا شرکت مونوبایندر آمریکا و کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون ایران بعمل آمد. حجم نمونه بر اساس اختلاف میانگین ۰/۴ و انحراف معیار ۰/۵ و در سطح α:۰/۰۵ با توان۸۰٪ برابر با ۲۳ نفر در هر گروه بدست آمد که برای افزایش دقت، حجم نمونه در گروه مقایسه به ۳۰ نفر افزایش یافت. پس از جمع آوری اطلاعات از آزمونهای t (t-student) و X^2 برای آنالیز استفاده شد.

یافته ها

متوسط سنی گروه مقایسه ۸/۸±۴/۳ سال (۲ تا ۱۴ سال) و گروه مورد ۱۰/۴±۳/۳ سال (از ۳ تا ۱۴ سال) بود. از افراد گروه مورد (۲۳ نفر)۲۰ نفر هیپوتیروئیدی مادرزادی و ۳ نفر هیپوتیروئیدی اکتسابی داشتند و متوسط دوره درمانشان ۷/۳ سال (۱ تا ۱۱ سال) بود. بعلت وجود هیپرکلسیوری (Ca/Cr ≥۰/۲) ۳ نفر از گروه مقایسه حذف شده و ۳ نفر دیگر بصورت جایگزین وارد مطالعه شدند. نتیجه دانسیتومتری استخوان در ستون فقرات L2-L4 گروه مورد بطور متوسط ۰/۷۳±۰/۲۶ و درگروه مقایسه ۰/۷۷±۰/۰۷ بدست آمد که این اختلاف معنی دار نبود. همچنین دانسیتومتری گردن ران بطور متوسط در گروه مورد ۰/۷۰±۰/۱۷ و در گروه مقایسه ۰/۵۷±۰/۲۸ بدست آمدکه تفاوت آماری معنی داری نداشتند. باتوجه به عدم تفاوت معنی دار در دانسیتومتری مهره های کمری و گردن استخوان ران، تجزیه و تحلیل اطلاعات آزمایشگاهی موردی نداشت (جدول شماره ۱).

بحث و نتیجه گیری

بر اساس نتایج این مطالعه، مصرف بلند مدت لوتیروکسین بر BMD اثر سوء نداشته است و به عبارتی درمان جایگزینی لوتیروکسین برای حفظ BMD طبیعی لازم می باشد. در انتخاب گروه مورد، بیمارانی وارد این مطالعه شده اند که از زمان تشخیص بیماری، تحت مراقبت های مکرر و منظم به صورت سرپائی بوده و عملکرد تیروئیدشان در سطح فیزیولوژیک حفظ می گردید.

* Sex Maturity Rating

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.1.4.2]

جدول ۱. سن، مدت درمان و اطلاعات آزمایشگاهی گروه های مورد و مقایسه

	مورد(n=۲۳)	مقایسه(n=۳۰)
	Mean±SD(محدوده)	Mean±SD(محدوده)
TSH (miu/ml)	٤/٠٢ ± ١/٨٢ (٢/٢-٥/٨)	٢/٥٦ ± ١/٠٣ (١/٥٣-٣/٥٩)
T4 (µgr/dl)	١٠/٦ ± ٢/٧ (٧/٩-١٣/٣)	٩/١٧ ± ١/١٣ (٨/٠٤-١٠/٣)
کلسیم (mg/dl)	٩/٤٩ ± ٠/٧٠٣ (٨/٧٩-١٠/٢٠)	-
فسفر (mg/dl)	٤/٩٥ ±٠/٧٢ (٤/٢٣-٥/٦٧)	-
آلکالین فسفاتاز (iu/L)	٧٥٩/٨±٢٧٦/١ (٤٨٣/٧-١٠٣٥/٩)	٨٦٥/٣ ±٢١٨/٣ (٦٤٧-١٠٨٣/٦)
کلسیم ادرار (mg/dl)	١٠/٥٧ ±٩/٩٥ (٠/٦٢-٢٠/٥٢)	٧/٤ ±٤/٥ (٢/٩-١١/٩)
کراتینین ادرار (mg/dl)	١٠٩/٥±٦٢/٧ (٤٦/٨-١٧٢/٢)	٧٦/٧ ± ٥٧/٣ (١٩/٤-١٣٤)
نسبت کلسیم به کراتینین ادرار	٠/١٧ ± ٠/١٢ (٠/٠٥-٠/٢٩)	٠/٢٦ ± ٠/١٩ (٠/٠٧-٠/٤٥)

در مطالعه Tsagareli، کاهش BMD در بالغین تحت درمان جایگزین با لوتیروکسین گزارش گردید که شاید مراقبت های سرپائی نامطلوب و یا علل زمینه ای دیگر عامل کاهش BMD بوده است (۶). همچنان که در مطالعه Stall در بیماران با TSH پائین، کاهش BMD در ستون فقرات و ران یا رادیوس ملاحظه شده که نشانه استفاده از دوزهای بالاتر لوتیروکسین بود. همچنین در مطالعه اخیر به نظر می رسد بافت استخوانی ستون فقرات به اثرات لوتیروکسین حساس تر است (۷). مطالب فوق در مطالعه Lacatos نیز مورد تائید بوده است و بیماران با TSH سرکوب شده کاهش BMD را نشان دادند (۸). در مطالعه Leger، Pitutkchewanont، FranKlyn و Ribot در بیماران با مراقبت های مناسب نیز کاهش BMD ملاحظه نشده است (۱۲-۹). در مطالعه Kempers حتی پیشنهاد شده است که BMD در بیمار هیپوتیروئید پس از یک سال از درمان مناسب طبیعی می شود. بنابراین اثر هیپوتیروئیدی طول کشیده بر BMD گذرا است (۱۳). با توجه به بررسی های فوق و نیز مطالعه حاضر بنظر می رسد درمان جایگزینی لوتیروکسین برای حفظ تراکم استخوان لازم است. طبیعی بودن BMD در این بیماران نشان دهنده بی عارضه بودن درمان جایگزین با لوتیروکسین در طی شیرخوارگی و کودکی بوده است. با ادامه چنین مطالعاتی در حجم بالاتر و در مدت طولانی تر می توان بی عارضه بودن درمان جایگزین با لوتیروکسین را مورد تاکید قرار داد و بدین ترتیب موجب کاهش نگرانی پزشک و بیمار از کاهش BMD در آینده شد که در این صورت بیماران با تمایل و حساسیت بیشتری در کنترل سطح تیروکسین سرم مشارکت خواهند داشت.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مرکز تحقیقات بیماریهای کودکان دانشگاه علوم پزشکی بابل، به جهت همکاری در این تحقیق تشکر و قدر دانی می گردد.

****

References

1. Brent GA, Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. Williams text book of endocrinology, 11th ed, Philadelphia, Saunders 2008; pp: 377-409.

2. Degroot L, Besser M, Burger H, et al. Endocrinology, 3rd ed, Philadelphia, Saunders Co 1995; pp: 1015-33.

3. Root AW, Diamond FB. Calcium metabolism normal hemostasis. In: Sperling MA. Pediatric endocrinology, 2nd ed, Philadelphia, Saunders 2002; pp: 65-97.

4. Wortofsky L. The thyroid gland. In: Becker KL, Bilezikian JP, Bremner WJ, et al. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia, Lippincott William Wilkins 2007; pp: 263-305.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.1.4.2]

5. Garibaldi L. Hypothyroidism. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Textbook of pediatrics, 18th ed, Philadelphia, Saunders 2007; pp: 2319-29.

6. Tsagareli MA, Giorgadze EL, Jikurauli NI, et al. Bone mineral density in patients on levothyroxine treatment. J Thyroid Disease 2005; 37(7): 105-9.

7. Stall GM, Harris S, Sokoll LJ, Dawson Hughes B. Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with levothyroxine. Ann Intern Med 1990; 113(4): 265-9.

8. Lakatos P. Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone? Calcif Tissue Int 2003; 73(3): 205-9.

9. Leger J, Ruiz JC, Guiboudenche J, Kindermans C, Garabedian M, Czernichow P. Bone mineral density and metabolism in children with congenital hypothyroidism after prolonged levothyroxine therapy. Acta Pediatr 1997; 86(6): 704-10.

10. Pitukcheewanont PR, Safani DN, Gilsanz VU, et al. Quantitative computed tomography measurements of bone mineral density in prepubertal children with congenital hypothyroidism treated with levothyroxine. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17(6): 889-93.

11. Franklyn JA, Betteridge JW, Daykin JA, et al. Long term thyroxine treatment and bone mineral density. Lancet 1992; 340(8810): 9-13.

12. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. J Clin Endocrinol 1990; 33(5): 143-53.

13. Kempers MJ, Vulsma T, Wiedijk BM, De Vijlder JJ, Van Eck Smit BL, Verberne HJ. The effect of life long thyroxine treatment and physical activity on bone mineral density in young adult women with congenital hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab 2006; 19(40): 1405-12.

* آدرس نویسنده مسئول: امیرکلا، بیمارستان کودکان، تلفن: ٤-٣٢٤٢١٥١-٠١١١.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.1.4.2]

COMPARISON OF BONE MINERAL DENSITY IN HYPOTHYROID CHILDREN UNDER LEVOTHYROXINE REPLACEMENT THERAPY WITH NORMAL CHILDREN

P. Eshraghi (MD) [1*], Z. Karamizadeh (MD) [2], A. Amirhakimi (GP) [3], Gh. Amirhakimi (MD) [2]

1.[*] Assistant Professor of Pediatric Endocrinology, Babol Univ Medical Sciences, Babol, Iran, p.eshraghi@bprc.ir,
2. Professor of Pediatric Endocrinology, Shiraz Univ Medical Sciences, Shiraz, Iran, 3. General Practitioner

BACKGROUND AND OBJECTIVE: According to the importance of thyroid hormone on growth, especially bone mineral density (BMD), in this study, long term effects of levothyroxine replacement therapy on BMD in hypothyroid children in comparison with normal children was evaluated.

METHODS: In this historical cohort study, long term effects of levothyroxine on BMD and biochemical markers in acquired and congenital hypothyroid children versus compared group were evaluated. Twenty three children with congenital and acquired hypothyroidism who received levothyroxine replacement therapy regularly for at least 1 year and followed up once every 3 months were studied. In control 30 prepubertal children preferably from patients' family were selected.

FINDINGS: Mean age in compared group was 8.8±4.3 and in case group was 10.4±3.3 years and average duration of treatment was 7.3 years. Results of spine and femur BMD in patients was 0.73±0.26 and 0.70±0.17, respectively. Also in control, BMD of spine and femur was 0.77±0.07 and 0.57±0.28. So, the difference between two groups was not significant.

CONCLUSION: Our results showed that levothyroxine replacement therapy do not decrease BMD in comparison with compared group. So, long term levothyroxine replacement therapy is not detrimental to the skeletal mineralization and BMD of patients with normal TSH will be as like as euthyroid healthy children.

KEYWORDS: *Bone mineral density, Levothyroxine, Hypothyroidism, Children.*

Journal of Babol University of Medical Sciences 2008; 10(1): 28-32

Received: March 6th 2008, Revised: May 7th 2008, Accepted: June 8th 2008

[DOR: 20.1001.1.15614107.1387.10.1.4.2]