

بررسی ارتباط شدت استئوپروز در زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی اولیه درمان نشده در مقایسه با زنان سالم و درمان شده

دکتر فرح اسماعیلی^۱، دکتر امیرحسین سالاری^۲، دکتر منصور کریمی‌فر^۳، دکتر علی کچوئی^۴، دکتر زیبا فرج‌زادگان^۵، دکتر ندا ناظم‌زاده^۱، دکتر منصور ثالثی^۳، دکتر هادی کریم‌زاده^۳

چکیده

مقدمه: مطالعات پیرامون اختلالات دانسیته‌ی معدنی استخوان (BMD یا Bone mineral density) مرتبط با هیپوتیروئیدی به اندازه کافی نیست. هدف از مطالعه‌ی حاضر تعیین ارتباط شدت استئوپروز در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی و مقایسه‌ی آن با زنان سالم بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی توصیفی و تحلیلی ۱۵۰ زن بالای ۵۰ سال در ۳ گروه افراد با تشخیص جدید هیپوتیروئیدی اولیه (گروه A)، حداقل ۲ سال درمان با لووتیرکسین با تشخیص هیپوتیروئیدی اولیه (گروه B) و افراد سالم (گروه C)، بررسی شدند. برای همه‌ی افراد پرسش‌نامه‌ی طرح تکمیل گردید و اندازه‌گیری TSH (Thyroid stimulating hormone) سرم و شدت استئوپروز توسط دانسیتومتري استخوانی انجام شد. آنالیز داده‌ها توسط آزمون‌های ANOVA، Kruskal-Wallis، Mann-Whitney و Regression انجام شد.

یافته‌ها: میانگین سن بیماران و سطح سرمی TSH در گروه B تفاوت معنی‌داری با دو گروه دیگر داشت ($P < 0/01$). T score مهره‌های کمری L2-L4 بیماران گروه B به طور معنی‌داری از دو گروه دیگر کمتر بود ($P < 0/05$). بر اساس آزمون Linear regression ارتباط واضحی بین سطح سرمی TSH و میزان استئوپروز مشاهده نشد، اما با حذف TSH میزان استئوپروز در گروه B به طور معنی‌داری بیشتر از دو گروه دیگر بود ($P < 0/01$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر به نظر می‌رسد در گروهی که هیپوتیروئید آن‌ها تازه تشخیص داده شده بود با وجود این که TSH به طور معنی‌داری بالا بود ولی دانسیته‌ی استخوانی کمر و لگن نسبت به افراد سالم تفاوت معنی‌داری نداشت. از طرفی بیماران که حداقل ۲ سال با تشخیص هیپوتیروئیدی اولیه، تحت درمان با لووتیرکسین بودند و به دنبال درمان دچار کاهش TSH شده بودند، دانسیته‌ی استخوانی پایین‌تری نسبت به افراد سالم داشتند و نیاز به درمان دانسیته‌ی استخوانی در این دسته از بیماران می‌باشد.

واژگان کلیدی: استئوپروز، زنان، هیپوتیروئیدی اولیه

مقدمه

درصد از افراد جامعه را درگیر می‌کند (۲). ارتباط اختلال استئوپروز با هیپرتیروئیدیسم در مطالعات متعددی بررسی و تأثیر آن ثابت شده است (۳-۶). چگونگی اثر هورمون تیروئید و یا اختلالات TSH (Thyroid stimulating hormone) بر روی فیزیولوژی و خصوصیات مولکولی و اختلالات

Von Recklinghausen در سال ۱۸۹۱ برای اولین بار یک بیمار با هیپرتیروئیدیسم و شکستگی‌های متعدد استخوانی را گزارش کرد و ارتباط بین عملکرد تیروئید و عملکرد استخوانی را مطرح نمود (۱). هیپوتیروئیدیسم بیماری شایعی است به گونه‌ای که تا ۱

^۱ دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ استادیار گروه روماتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۳ دانشیار، گروه روماتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۴ دانشیار، گروه غدد و متابولیسم، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۵ دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

گرفت، TSH توسط لوتیروکسین مهار شد و هیچ گونه کاهش در BMD مشاهده نشد (۱۸-۱۶).

بیرامون اختلالات BMD مرتبط با هیپوتیرویدیسم مطالعات کافی موجود نیست و درمان با هورمون تیروئید در هیپوتیرویدیسم اولیه و اثر آن بر BMD نتایج متفاوتی داشته است (۲۸-۱۹). در یک مطالعه نشان داده شد که خطر شکستگی استخوان در بیماران هیپرتیرویدیسم در زمان تشخیص افزایش و پس از درمان کاهش یافته است. اما در بیماران هیپوتیرویدیسم خطر هم قبل و هم بعد از تشخیص افزایش یافته است (۲۲). همچنین در بیماران هیپوتیرویدیسم درمان نشده، میانگین ضخامت کورتکس استخوانی کم شده به دنبال درمان، افزایش می‌یابد (۳۱-۲۹).

با توجه به اهمیت استئوپروز در بیماران هیپوتیرویدی و شناخت ارتباط شدت آن با میزان TSH مطالعه‌ی حاضر ضروری به نظر می‌رسید. هدف از این مطالعه، تعیین ارتباط شدت استئوپروز با سطح سرمی TSH در بیماران مبتلا به هیپوتیرویدی جدید و درمان شده بعد از ۲ سال مصرف لوتیروکسین بود.

روش‌ها

این مطالعه‌ی توصیفی و تحلیلی در سال ۱۳۹۰ بر روی زنان مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی و غدد بیمارستان الزهرا (س) که در محدوده‌ی سنی بالای ۵۰ سال بودند، انجام شد. ۳ گروه افراد مورد بررسی قرار گرفتند: یک گروه افرادی که به تازگی تشخیص هیپوتیرویدی اولیه (با توجه به شرح حال و معاینه‌ی بالینی و سطح TSH بالای ۱۰ میکروواحد در میلی‌لیتر و Free T4 پایین‌تر از طبیعی) برای آن‌ها داده شده بود (گروه A)، گروه دوم بیمارانی که حداقل ۲

متابولیک استخوان هنوز مورد بحث است. اختلال اصلی در استئوپروز ناشی از عدم تناسب بین برداشت و ساخت استخوان (بازیابی یا Remodeling) می‌باشد که شامل خارج کردن استخوان قدیمی و جایگزینی آن با استخوان جدید می‌باشد (۷).

طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی T-score کمتر از $-2/5$ - انحراف معیار زیر حد میانگین بالغین جوان، به عنوان استئوپروز در افراد بعد از منوپوز تلقی می‌گردد. همچنین بر اساس تعریف این سازمان T-score صفر تا -1 - طبیعی و بین -1 تا $-2/5$ - به عنوان استئوپنی تلقی می‌گردد. همچنین میزان دانسیته‌ی معدنی استخوان (Bone mineral density یا BMD) کمتر از $-2/5$ - انحراف معیار زیر حد میانگین زنان جوان با سابقه‌ی شکستگی، استئوپروز شدید اثبات شده تلقی می‌گردد (۸).

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که در بیماران با هیپرتیرویدیسم کنترل نشده زمان بازسازی استخوان به طور واضحی کاهش می‌یابد، به گونه‌ای که بالانس منفی بین تشکیل استخوان و بازجذب استخوان اتفاق می‌افتد (۹). در این بیماران بازجذب کلسیم و فسفات روده‌ای کاهش می‌یابد (۱۰). از طرفی بررسی‌ها نشان داده است که هورمون TSH یک اثر تنظیمی منفی بر Turnover استخوان دارد (۱۱).

در بیماران هیپوتیرویدی هنوز مشخص نیست که آیا افزایش TSH یا کاهش آن در ایجاد استئوپروز مؤثر است یا خیر. در مبتلایان به هیپوتیرویدی مادرزادی رشد استخوان کند یا متوقف می‌شود (۱۳-۱۲). درمان اولیه با هورمون‌های تیروئید باعث بهبودی در رشد و دانسیته‌ی استخوانی در کودکان می‌گردد (۱۵-۱۴). در سه مطالعه که در بیماران تیروئیدکتومی شده انجام

میکروواحد در میلی لیتر در نظر گرفته شد. در صورتی که TSH بالای ۱۰ بود، Free T4 از سرم موجود اندازه گیری شد. واحد اندازه گیری پیکومول در لیتر و دستگاه اندازه گیری VIDAS بود. محدوده ی طبیعی Free T4 بر اساس کیت ۲۰-۹ در نظر گرفته شد. Free T4 کمتر از ۸ پایین، و Free T4 بیشتر از ۲۴ افزایش یافته تلقی گردید. در صورتی که Free T4 کمتر از ۸ و TSH بالاتر از ۱۰ بود هیپوتیروئیدی اولیه تأیید می گردید و بیمار کاندید درمان با لووتیرکسین می شد.

قبل از شروع درمان افراد مورد مطالعه از نظر استئوپروز بررسی شدند. اندازه گیری دانسیته ی استخوان با روش دگزا (Dual X-ray absorptiometry یا DXA) توسط دستگاه Hologic مدل Explorer تولید سال ۲۰۰۶ کشور آمریکا انجام گرفت. بیماران گروه B نیز تحت بررسی دانسیته ی استخوانی قرار گرفتند.

از افرادی که به دلیل دیگری به درمانگاه های بیمارستان الزهرا (س) مراجعه کرده بودند و در شرح حال و معاینه ی بالینی انجام شده نکته ی پاتولوژیک نداشتند، نیز ۱۰ میلی لیتر نمونه ی خون به آزمایشگاه ارسال شد. در صورتی که TSH آن ها در محدوده ی طبیعی بود، جهت گروه شاهد (گروه C) انتخاب شدند.

برای جمع آوری اطلاعات از چک لیست حاوی سن، جنس، وزن، قد، شاخص توده ی بدنی (BMI) یا (Body mass index)، سن منوپوز، مدت مصرف داروی لووتیروکسین (در صورت مصرف)، میزان استئوپروز بر مبنای دانسیتومتری، سطح سرمی TSH، سطح سرمی Free T4 استفاده شد.

برای آنالیز اطلاعات از آزمون های Kruskal-Wallis، Mann-Whitney و Regression استفاده شد. $P < 0/05$ معنی دار تلقی گردید.

سال با تشخیص هیپوتیروئیدی اولیه، تحت درمان با لووتیرکسین بوده اند (گروه B) و گروه سوم افراد سالم که از بین زنانی در همان محدوده ی سنی که به دلیل دیگری به درمانگاه های پوست، چشم و گوش و حلق بیمارستان الزهرا (س) مراجعه نموده بودند، علایم بالینی هیپوتیروئیدی را نداشتند و TSH سرم آن ها در محدوده ی طبیعی بود، انتخاب شدند (گروه C).

عدم همکاری بیمار، وجود شکستگی و یا پروتز در سطوح مهره های L2-L4 و ران، وجود بیماری های استخوانی دژنراتیو، سابقه ی مصرف کورتیکواستروئید، ویتامین D، کلسیم، بیسفسفونات ها، ضد تشنج ها، هپارین، لیتیم و سیکلوسپورین، وجود اختلالاتی نظیر بدخیمی، بیماری های التهابی روده، نارسایی کبد، نارسایی کلیه، هیپوپاراتیروئیدی، سیروز کبدی و هیپرکلسمی، هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال (TSH بین ۵ تا ۱۰ میکروواحد در میلی لیتر با علایم خفیف هیپوتیروئیدی)، هیپوتیروئیدی به دنبال تیروئیدکتومی، تیروئیدیت، مصرف ید رادیواکتیو، کم کاری هیپوفیز یا هیپوتالاموس و سابقه ی هیپوتیروئیدی اولیه با درمان کمتر از ۲ سال، معیارهای خروج از مطالعه بودند.

بیماران با علایم هیپوتیروئیدی که تا حد امکان از نظر قد و وزن یکسان بودند و حاضر به شرکت در مطالعه بودند، انتخاب شدند و ۱۰ سی سی خون از آنان گرفته شد. نمونه ی خون روی یخ حداکثر ظرف ۳۰ دقیقه به آزمایشگاه ارسال شد. سرم بیماران در دمای ۲۰- درجه ی سانتی گراد جهت آزمایشات تکمیلی نگهداری شد.

TSH با روش Electro lumino fleurecent assay (ELFA) با دستگاه VIDAS اندازه گیری شد. محدوده ی طبیعی TSH بر اساس کیت ۰/۵ تا ۵/۵

یافته‌ها

۱۵۰ بیمار در سه گروه مختلف ۵۰ نفری مورد بررسی قرار گرفتند که خصوصیات دموگرافیک و متغیرهای آن‌ها در جدول ۱ بیان شده است.

BMI، سن منوپوز و T-score گردن فمور در میان گروه‌ها، تفاوت معنی‌داری نداشت. میانگین سن بیماران در گروه B کمتر از گروه‌های دیگر بود ($P < 0/001$). آزمون Mann-Whitney تفاوت معنی‌داری بین گروه A و C نشان نداد ($P = 0/94$). سطح سرمی TSH در بین هر سه گروه تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0/001$). سطح سرمی TSH گروه A بالاتر از سایر گروه‌ها بود. سطح سرمی TSH در گروه B کمتر از گروه C بود ($P < 0/001$).

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که T-score گردن فمور در هر سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت اما T-score ستون فقرات کمری در نواحی L2-L4 در هر سه گروه تفاوت معنی‌داری داشت ($P = 0/010$). بر این اساس فراوانی استئوپروز در گروه B با ۵۶ درصد از سایر گروه‌ها بیشتر بود. این فراوانی در گروه C ۳۴ درصد بود. آزمون ANOVA نشان داد متوسط T-score ستون فقرات کمری در نواحی L2-L4 در بین گروه‌های B و C با ($P = 0/027$) و بین گروه‌های A و B ($P = 0/034$) تفاوت معنی‌داری داشت. همچنین متوسط سطح سرمی

TSH و متوسط T-score ستون فقرات کمری در نواحی L2-L4 در گروه B کمتر از دو گروه دیگر بود.

آزمون Regression ارتباطی بین سطح سرمی TSH و T-score گردن فمور و ستون فقرات کمری نشان نداد ($P > 0/05$). اما با حذف TSH تفاوت معنی‌داری در میزان استئوپروز در ستون فقرات کمری در نواحی L2-L4 در میان گروه‌ها وجود داشت ($P = 0/010$).

در جدول ۲ خصوصیات هر یک از گروه‌ها از نظر سنجش استخوان خلاصه شده است.

همان گونه که مشاهده می‌شود با آزمون Kruskal-Wallis تفاوت معنی‌داری در میزان استئوپروز در میان گروه‌ها در دانسیته‌ی استخوانی ستون فقرات کمری وجود داشت.

بحث

استئوپروز از بیماری‌های مهم در ایجاد ناتوانی انسان‌ها است که قابل درمان است. اختلالات تیروئید یکی از اختلالات مهم در بدن در ایجاد تغییرات دانسیته‌ی استخوان می‌باشد.

در مطالعات نشان داده شده است که هیپرتیرویدی علت مهم در ایجاد استئوپروز ثانویه می‌باشد. مطالعات اولیه نشان داده‌اند که با درمان هیپرتیرویدی بعد از ۱ سال، بهبودی قابل توجهی در استئوپروز بیماران

جدول ۱. خصوصیات دموگرافیک و متغیرهای مربوط به ۱۵۰ فرد مورد مطالعه (هر گروه ۵۰ نفر)

متغیر	گروه A	گروه B	گروه C	مقدار P
سن (سال)	۵۹/۴۶ ± ۶/۲۵	۵۴/۸۸ ± ۴/۳۷	۵۹/۸۶ ± ۶/۴۳	< 0/001
BMI (کیلوگرم بر متر مربع)	۳۰/۶۰ ± ۴/۱۴	۳۱/۶۳ ± ۴/۰۷	۲۹/۵۵ ± ۴/۶۸	0/057
سن منوپوز (سال)	۴۹/۲۸ ± ۳/۱۰	۴۸/۲۶ ± ۳/۹۵	۴۹/۷۵ ± ۲/۹۴	0/089
TSH (پیکوواحد در میلی‌لیتر)	۱۲/۳۶ ± ۳/۴۳	۰/۷۵ ± ۰/۵۳	۲/۵۳ ± ۱/۱۰	< 0/001
T score مهره‌های L2-L4	-۱/۸۵ ± ۰/۸۶	-۲/۴۹ ± ۱/۴	-۱/۸۷ ± ۱/۱۶	0/010
T score گردن فمور	-۰/۸۹ ± ۱/۱۴	-۰/۶۶ ± ۰/۹۱	-۰/۹۹ ± ۱/۱۲	0/280

BMI : Body mass index

TSH :Thyroid stimulating hormone

جدول ۲. خصوصیات کامل گروه‌های مورد مقایسه از نظر دانسیتمتری

مقدار P	گروه A			گروه B			گروه C			گروه دانسیته‌ی استخوان
	استئوپورز (درصد)	استئوپنی (درصد)	طبیعی (درصد)	استئوپورز (درصد)	استئوپنی (درصد)	طبیعی (درصد)	استئوپورز (درصد)	استئوپنی (درصد)	طبیعی (درصد)	
۰/۰۱	۱۴ (۲۸)	۲۷ (۵۴)	۹ (۱۸)	۲۸ (۵۶)	۱۶ (۳۲)	۶ (۱۲)	۱۷ (۳۴)	۱۸ (۳۶)	۱۵ (۳۰)	T-score L2-L4
۰/۱۲	۳ (۶)	۲۱ (۴۲)	۲۶ (۵۲)	۱ (۲)	۱۶ (۳۳)	۳۳ (۶۶)	۶ (۱۲)	۲۲ (۴۴)	۲۲ (۴۴)	T-score گردن فمور

اتفاق افتاده است (۳۲-۳۴).

این حقیقت ممکن است در مورد اختلالات متابولیسم استخوانی در دو گروه صدق نکند. برای مثال خطر شکستگی استخوان در بیماران با هیپوتیروئیدی افزایش پیدا می‌کند.

در مطالعه‌ی Vestergaard و Mosekilde، ۱۱۷۷۶ بیمار با هیپرتیروئیدی با ۴۴۷۳ بیمار مبتلا به هیپوتیروئیدی را از نظر شکستگی استخوان بررسی شدند. در افراد هیپرتیروئید خطر شکستگی تنها در زمان تشخیص به طور معنی‌داری زیاد بود، ولی پس از تشخیص خطر شکستگی کاهش یافت. درمان جراحی هیپرتیروئیدی باعث کاهش خطر شکستگی استخوان شد، اما در بیماران هیپوتیروئید خطر شکستگی استخوان هم قبل هم بعد از تشخیص به طور معنی‌داری افزایش داشت. آن‌ها نتیجه گرفتند که خطر شکستگی استخوانی هم در هیپرتیروئیدی و هم در هیپوتیروئیدی افزایش دارد (۲۹).

به نظر می‌رسد در بیماران بالغ مبتلا به هیپوتیروئیدی، دانسیته‌ی استخوانی افزایش می‌یابد اما کیفیت استخوانی ضعیف است که این عامل ممکن است باعث افزایش خطر شکستگی در این بیماران شود. مطالعه‌ی حاضر نیز نشان داد که در زمان تشخیص هیپوتیروئیدی دانسیته‌ی استخوانی تفاوت معنی‌داری با افراد سالم نداشت و جالب این بود که بیمارانی که ۲ سال تحت درمان با لوتیروکسین بودند

در زمینه‌ی هیپوتیروئیدی و ارتباط آن با استئوپورز مطالعات کمی انجام شده است که هدف از مطالعه‌ی ما بررسی این ارتباط بود. بدین منظور ما سه گروه بیمار با هیپوتیروئیدی تازه تشخیص داده شده (گروه A)، ابتلا به هیپوتیروئیدی و حداقل ۲ سال درمان با لوتیروکسین (گروه B) و افراد سالم (گروه C) را مطالعه کردیم. در گروه A با وجود این که TSH به طور معنی‌داری بالا بود ولی دانسیته‌ی استخوانی ستون فقرات کمری و گردن فمور نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. بنابراین در بیماران هیپوتیروئیدی که درمان نشده‌اند، انتظار بالا بودن شیوع استئوپورز نسبت به افراد سالم در جامعه وجود ندارد ولی در مواقعی که هیپوتیروئیدی درمان شود و TSH به طور معنی‌داری کاهش یابد، انتظار بروز بالاتری از استئوپورز وجود دارد.

آزمون Linear regression نشان داد که تغییرات TSH ارتباط معنی‌داری با بروز استئوپورز نداشت و با حذف TSH بین گروه‌ها ارتباط معنی‌داری در میزان استئوپورز دیده شد که می‌تواند نشان دهنده‌ی نقش ضعیف TSH در تفاوت میزان استئوپورز در میان گروه‌های مورد مطالعه‌ی ما باشد.

با وجود این که علائم و نشانه‌های هیپوتیروئیدی بر خلاف علائم و نشانه‌های هیپرتیروئیدی است، اما

اختلالات تیروئیدی به عنوان یک علت ثانویه فکر کرد (۳۸-۳۹).

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که بیماران هیپوتیروئیدی که بیش از ۲ سال درمان شده بودند و حتی TSH آن‌ها کمتر از حد طبیعی بود نه تنها بهبودی در کاهش دانسیته‌ی استخوانی نداشتند بلکه دانسیته‌ی استخوانی آن‌ها در مهره‌های کمری به طور معنی‌داری کمتر از افراد سالم و حتی بیماران با تشخیص جدید هیپوتیروئیدی بود.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر به نظر می‌رسد که درمان هیپوتیروئیدی با لوتیروکسین و به دنبال آن کاهش TSH باعث کاهش دانسیته‌ی استخوانی می‌گردد و نیاز به درمان دانسیته‌ی استخوانی در این گروه بیماران می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان صورت گرفت که بدین‌وسیله از این دانشگاه تشکر می‌شود.

دانسیته‌ی استخوانی پایین‌تری داشتند. بنابراین هم‌زمان با درمان هیپوتیروئیدی درمان کاهش دانسیته‌ی استخوانی نیز ضروری به نظر می‌رسد.

Grimnes و همکاران گزارش دادند که دانسیته‌ی استخوانی گردن فمور در زنان پس از منوپوز با سطح TSH بالا، ۵/۹۷ درصد بالاتر از زنان با TSH طبیعی می‌باشد (۳۵). در صورتی که در مطالعه‌ی حاضر نشان داده شد که بالا بودن TSH در افراد هیپوتیروئید نسبت به افراد سالم تأثیر معنی‌داری در دانسیته‌ی استخوانی مهره‌های کمری و لگنی ندارد. با این حال در بچه‌ها با هیپوتیروئیدی مادرزادی، دانسیته‌ی استخوانی کمتر از بچه‌های سالم بوده است (۳۶).

کیفیت استخوانی با استفاده از اولتراسوند کمی در کودکان با هیپوتیروئیدی ساب کیلینیکال مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد که با افزایش غلظت TSH شاخص ارزیابی Calcaneo osteo sono index کاهش می‌یابد (۳۷). این مطالعه نشان داد که هیپوتیروئیدی در ساختمان استخوان اثر می‌گذارد.

آن چه مهم است این است که هورمون تیروئید نقش مهمی در هموستاز مینرال استخوانی و دانسیته‌ی استخوانی دارد. بنابراین با وجود استئوپورز باید به

References

1. Von Recklinghausen FC. Die fibrose oder deformierende ostitis, die osteomalazie, und die osteoplastische carzinose in ihren gegenseitigen beziehungen. In: Virchow R, editor. Festschrift Rudolph Virchow. Berlin, Germany: George Reimer; 1981. p. 243-4.
2. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment. Br J Gen Pract 1993; 43(368): 107-9.
3. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Ann Intern Med 2001; 134(7): 561-8.
4. Klee GG, Hay ID. Sensitive thyrotropin assays: analytic and clinical performance criteria. Mayo Clin Proc 1988; 63(11): 1123-32.
5. Harvey CB, O'Shea PJ, Scott AJ, Robson H, Siebler T, Shalet SM, et al. Molecular mechanisms of thyroid hormone effects on bone growth and function. Mol Genet Metab 2002; 75(1): 17-30.
6. Bassett JH, Williams GR. The molecular actions of thyroid hormone in bone. Trends Endocrinol Metab 2003; 14(8): 356-64.
7. Ng KW, Romas E, Donnan L, Findlay DM. Bone

- biology. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997; 11(1): 1-22.
8. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90(1): 107-10.
 9. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Trabecular bone remodeling and bone balance in hyperthyroidism. *Bone* 1985; 6(6): 421-8.
 10. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19(1): 35-63.
 11. Abe E, Mariani RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003; 115(2): 151-62.
 12. Newland CJ, Swift PG, Lamont AC. Congenital hypothyroidism--correlation between radiographic appearances of the knee epiphyses and biochemical data. *Postgrad Med J* 1991; 67(788): 553-6.
 13. Chiesa A, Gruneiro de PL, Keselman A, Heinrich JJ, Bergada C. Growth follow-up in 100 children with congenital hypothyroidism before and during treatment. *J Pediatr Endocrinol* 1994; 7(3): 211-7.
 14. Kooh SW, Brnjac L, Ehrlich RM, Qureshi R, Krishnan S. Bone mass in children with congenital hypothyroidism treated with thyroxine since birth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9(1): 59-62.
 15. Leger J, Ruiz JC, Guibourdenche J, Kindermans C, Garabedian M, Czernichow P. Bone mineral density and metabolism in children with congenital hypothyroidism after prolonged L-thyroxine therapy. *Acta Paediatr* 1997; 86(7): 704-10.
 16. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998; 338(11): 712-8.
 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(6): 690-2.
 18. 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(1): 72-7.
 19. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33(2): 143-53.
 20. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly men. *Arch Intern Med* 1995; 155(18): 2005-7.
 21. Coindre JM, David JP, Riviere L, Goussot JF, Roger P, de MA, et al. Bone loss in hypothyroidism with hormone replacement. A histomorphometric study. *Arch Intern Med* 1986; 146(1): 48-53.
 22. Amashukeli M, Giorgadze E, Tsagareli M, Nozadze N, Jeiranashvili N. The impact of thyroid diseases on bone metabolism and fracture risk. *Georgian Med News* 2010; (184-185): 34-9.
 23. Kulak CA, Dempster DW. Bone histomorphometry: a concise review for endocrinologists and clinicians. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54(2): 87-98.
 24. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1): 186-93.
 25. Williams GR. Actions of thyroid hormones in bone. *Endokrynol Pol* 2009; 60(5): 380-8.
 26. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res* 2007; 5(3): 184-92.
 27. Bassett JH, Williams AJ, Murphy E, Boyde A, Howell PG, Swinhoe R, et al. A lack of thyroid hormones rather than excess thyrotropin causes abnormal skeletal development in hypothyroidism. *Mol Endocrinol* 2008; 22(2): 501-12.
 28. Zamrazil V. Subclinical thyroid diseases. *Vnitř Lek* 2007; 53(7-8): 795-8. [In Czech].
 29. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid* 2002; 12(5): 411-9.
 30. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29(1): 76-131.
 31. Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36(2): 399-419.
 32. Tsai KS, Lai SM, Huang KM, Chieng PU, Su CT, Chen FW. Decreased bone mineral density in patients with prolonged thyrotoxicosis before and after treatment. *J Formos Med Assoc* 1991; 90(3): 250-5.
 33. Bayley TA, Harrison JE, McNeill KG, Mernagh JR. Effect of thyrotoxicosis and its treatment on bone mineral and muscle mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50(5): 916-22.
 34. Dhanwal DK, Gupta N. Bone mineral density trends in Indian patients with hyperthyroidism effect of antithyroid therapy. *J Assoc Physicians India* 2011; 59: 561-2, 567.
 35. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R. The relationship between serum TSH and bone mineral density in men and postmenopausal women: the Tromso study.

- Thyroid 2008; 18(11): 1147-55.
36. Demartini AA, Kulak CA, Borba VC, Cat MN, Dondoni RS, Sandrini R, et al. Bone mineral density of children and adolescents with congenital hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51(7): 1084-92. [In Portuguese].
37. Nagata M, Suzuki A, Sekiguchi S, Ono Y, Nishiwaki-Yasuda K, Itoi T, et al. Subclinical hypothyroidism is related to lower heel QUS in postmenopausal women. *Endocr J* 2007; 54(4): 625-30.
38. Dhanwal DK, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation. *Indian J Orthop* 2011; 45(1): 15-22.
39. Dhanwal DK, Cooper C, Dennison EM. Geographic variation in osteoporotic hip fracture incidence: the growing importance of asian influences in coming decades. *J Osteoporos* 2010; 2010: 757102.

Comparison of Severity of Osteoporosis in Women with Primary Hypothyroidism and Healthy Women

Farah Esmaili MD¹, Amir Hossein Salari MD², Mansoor Karimifar MD³, Ali Kachuei MD⁴, Ziba Farajzadegan MD⁵, Neda Nazemzadeh MD¹, Mansoor Salesi MD³, Hadi Karimzadeh MD³

Abstract

Background: Studies on bone mineral density (BMD) disorders associated with hypothyroidism are inadequate. The effects of thyroid hormone therapy on BMD in primary hypothyroidism have been different. This study aimed to determine the severity of osteoporosis in patients with hypothyroidism compared with healthy women.

Methods: This descriptive, analytical study was conducted on women who were referred to Alzahra Hospital (Isfahan, Iran) during 2011. A total number of 150 subjects were divided into 3 groups of 50. Group A had been recently diagnosed with primary hypothyroidism. Group B included patients with primary hypothyroidism who had at least received levothyroxine for 2 years. Group C consisted of healthy individuals who were used as controls. After obtaining consents, bone densitometry was performed. Data was collected using a checklist including age, weight, height, body mass index (BMI), age at menopause, duration of levothyroxine administration (if used), severity of osteoporosis based on densitometry, and serum thyroid stimulating hormone (TSH). Data was analyzed by regression analysis, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests, and analysis of variance (ANOVA). P values less than 0.05 were considered significant.

Findings: The mean age, TSH levels, and T scores of lumbar vertebrae (L2-L4) in group B were significantly lower than the other two groups ($P < 0.01$, $P < 0.05$, and $P < 0.05$, respectively). There was no relation between osteoporosis and TSH levels. However, after adjustment for TSH, frequency of osteoporosis was significantly higher in group B ($P < 0.05$).

Conclusion: Although patients newly diagnosed with hypothyroidism (group A) had significantly higher TSH levels, there was no significant difference between them and controls in bone density of lumbar spine and femoral neck. Since patients who had used levothyroxine for at least 2 years had lower TSH and bone density compared to the control group, treatment of low bone mass in patients with hypothyroidism is necessary.

Keywords: Osteoporosis, Women, Primary hypothyroidism

¹ Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Assistant Professor, Department of Rheumatology, School of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

³ Associate Professor, Department of Rheumatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Associate Professor, Department of Endocrinology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁵ Associate Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mansoor Karimifar MD, Email: mansoor_karimifar@yahoo.com