مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره نوزدهم / پاییز 1393/11-1

تاثیر درمان ضد تیروئید خوراکی بر تراکم استخوان خانم‌های غیر یائسه مبتلا به پر کاری غیر بالینی داخلی تیروئید

سیامک درخشان[1]، سیروس شهسواری[2]

1. استادیار گروه رادیولوژی و پزشکی هسته ای، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مولف مسئول) تلفن ثابت 33282532-087،
siamak.derakhshan@muk.ac.ir
2. مربی گروه اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: پرکاری غیر بالینی داخلی تیروئید یک اختلال نسبتا" شایع بویژه در مناطق کمبود ید می باشد. در مورد تاثیر این اختلال بر تراکم استخوان بویژه در زنان غیر یائسه اتفاق نظر وجود ندارد. هدف از این تحقیق بررسی تاثیر درمان خوراکی پرکاری غیر بالینی تیروئید بر تراکم استخوان زنان غیر یائسه بود.

روش بررسی: این تحقیق یک کارآزمائی بالینی تصادفی بود. 30 زن غیر یائسه در محدوده سنی 19 تا 50 سال که برای آزمایشات تیروئید به مرکز پزشکی هسته ای کردستان مراجعه کرده و حداقل شش ماه مبتلا به پرکاری غیر بالینی داخلی تیروئید بودند انتخاب و به دو گروه مساوی و مشابه از نظر عوامل خطر پوکی استخوان تقسیم شدند. یک گروه با تجویز متی مازول خوراکی یوتیروئید شد و یکسال در این وضعیت نگهداشته شد. گروه دوم بعنوان کنترل، در طول یکسال در حالت پرکاری غیر بالینی تیروئید بدون درمان تحت نظر گرفته شد. تراکم استخوان‌های گردن ران و مهره‌های کمری در هر دو گروه در ابتدای بررسی و بعد از یکسال پیگیری به‌روش DXA اندازه گیری شدند. یافته ها وارد نرم افزار SPSS شده و تغییرات آنها در این دو گروه با تست های آماری T test و X^2 تجزیه و تحلیل و با یکدیگر مقایسه شدند.

یافته ها: تراکم استخوان در گردن ران و مهره‌های کمری در گروه تحت درمان بطور متوسط به‌ترتیب 1/3 درصد و 0/96 درصد کاهش یافته بود ولی در هیچیک از این دو ناحیه تفاوت معنا داری در تراکم استخوانها قبل و بعد از درمان دیده نشد (مهره‌ها P= 0/432 و فمور P=0/209). در گروه کنترل تراکم استخوانهای گردن ران و مهره های کمری بطور متوسط بترتیب 2/1 درصد و 1/0 درصد کاهش یافته بود که در این گروه نیز تفاوت آماری معنا داری در تراکم استخوانها بعد از گذشت یکسال دیده نشد (مهره ها P=0/363 و فمور P=0/069).

نتیجه گیری: یافته های ما نشان می دهند که در زنان غیر یائسه پر کاری غیر بالینی داخلی تیروئید در کوتاه مدت باعث کاهش تراکم استخوانها نمی شود و تجویز داروی ضد تیروئید خوراکی در این بیماران تاثیری بر تراکم استخوانها ندارد.

کلید واژه ها: پرکاری غیر بالینی تیروئید، تراکم استخوان، درمان آنتی تیروئید، زنان غیر یائسه.

وصول مقاله:92/10/3 اصلاحیه نهایی:93/2/22 پذیرش:93/2/28

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.3.1]

مقدمه

پرکاری غیر بالینی تیروئید (subclinical hyperthyroidism) به سطح پایین یا غیر قابل اندازه‌گیری هورمون محرک تیروئید (TSH) در حضور سطوح طبیعی هورمونهای آزاد تیروکسین (free T4) و تری یدو تیرونین (free T3) اطلاق میشود (1). بر این اساس پر کاری غیر بالینی تیروئید را می توان به دو دسته تقسیم کرد : TSH پایین ولی قابل اندازه‌گیری (0/1-0/4mIU/L) و TSH مهار شده (suppressed) یعنی کمتر از 0.1 mIU/L (2). علت این اختلال عمدتا" تجویز هورمون تیروئید یا افزایش تولید هورمون تیروکسین یا تری یدوتیرونین در بدن می باشد که بر اساس آن به ترتیب به دو نوع خارجی (exogenous) و داخلی (endogenous) تقسیم می شود. این اختلال با سایر علل کاهش TSH نظیر بیماریهای غیر تیروئیدی یا مصرف سایر داروهای مهار کننده TSH نظیر گلوکوکورتیکوئیدها و دوپامین تفاوت دارد. شیوع پرکاری غیر بالینی داخلی تیروئید 1% تا 2% جمعیت عمومی است ولی در سنین بعد از شصت سالگی و در زنان و سیاهپوستان آمریکائی شایعتر می‌باشد (3). در بررسی که اخیرا" در اسکاتلند انجام شده است شیوع این اختلال 0/63% گزارش شده است (4) ولی در جوامعی که میزان مصرف خوراکی ید کمتر است شیوع این اختلال بیشتر میباشد (5). بعنوان مثال در یک بررسی در منطقه‌ای با پیشینه کمبود ید شیوع این اختلال 11/3% گزارش شده است (6). در اکثر این بیماران سطح TSH تا سالها، پایین باقی می ماند و در یک سوم از آنها 5 تا 7 سال بعد از تشخیص TSH خود بخود به حد طبیعی باز می گردد (7).

گرچه این اختلال پرکاری غیر بالینی (subclinical) تیروئید نامیده می شود ولی در واقع شکل خفیفی از پرکاری واضح (overt) تیروئید می باشد و علائم بالینی نظیر تحریک پذیری، تعریق، لرزش،کاهش وزن، تپش قلب و اختلالات قاعدگی بطور متغیر دیده می شوند (3). تاثیرات پرکاری غیر بالینی تیروئید بر سلامت انسان هنوز کاملا" مشخص نشده است. شواهدی وجود دارند که این اختلال می تواند منجر به عوارض بالینی مهمی نظیر فیبریلاسیون دهلیزی و کاهش تراکم استخوانها بویژه در استخوانهای قشری نظیر استخوان ران بشود (4). در یک مطالعه که بر روی 60 زن (30 زن یائسه و 30 زن غیر یائسه) مبتلا به پرکاری غیر بالینی داخلی تیروئید انجام شد کاهش توده استخوانی بویژه در زنان یائسه و در استخوانهای قشری این بیماران دیده شد (8). در بررسی دیگری که بر روی 413 زن با متوسط سن 6/6 ± 52/2 سال انجام شد تراکم گردن استخوان ران در زنان مبتلا به پرکاری غیر بالینی تیروئید پایین تر از زنان کنترل بود (9). با اینحال در مطالعه دیگری (study of osteoporotic fractures) نشان داده شد که گرچه نشانگرهای نوسازی استخوانی در زنانی که TSH پایین یا خیلی پایین دارند از زنانی که TSH طبیعی دارند بالاتر است ولی میزان کاهش تراکم استخوان در هر دو گروه یکسان می باشد (10).

در مورد درمان این اختلال بویژه در افراد جوان و آنهائی که سطح پایین ولی قابل اندازه گیری TSH دارند نیز هنوز اتفاق نظری وجود ندارد. عوارض قلبی– عروقی و کاهش تراکم استخوان دو معیار اصلی برای شروع درمان در مبتلایان به این اختلال می باشند (4). طبق راهنمای "انجمن متخصصین بالینی غدد آمریکا " چنانچه سطح TSH در پیگیری 6 ماهه پایین باقی بماند در بیمارانی که علائم بالینی پرکاری تیروئید دارند و در خانمهای مبتلا به استئوپنی یا پوکی استخوان و نیز در مبتلایان به گواتر چند گره ای درمان این اختلال توصیه می شود" (11). عوارض قلبی – عروقی این اختلال عمدتا" در افراد مسن دیده می شوند و کاهش تراکم استخوانها در خانمهای مبتلا به این اختلال نیز بعلت اثر شناخته شده یائسگی بر کاهش تراکم استخوان‌ها بیشتردر خانم‌های میانسال و مسن مورد توجه قرار گرفته

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.3.1]

است بطوری که قسمت اعظم تحقیقات انجام شده در این زمینه بر روی زنان یائسه انجام شده اند. لذا این سوال مطرح است که آیا پرکاری غیر بالینی تیروئید در خانمهای جوان و غیر یائسه هم می تواند باعث کاهش قابل توجهی در تراکم استخوان‌ها شود و بعنوان معیاری برای تصمیم‌گیری در مورد شروع درمان در این بیماران مورد استفاده قرار گیرد. تحقیقات انجام شده در این زمینه شواهد کاملا ضد و نقیضی را ارائه کرده اند. در حالی که برخی تحقیقات کاهش قابل توجه تراکم استخوان‌ها در خانم‌های جوان مبتلا به پرکاری غیر بالینی تیروئید را تایید کرده اند (12)، در پژوهشهای دیگر تاثیر مثبتی از درمان این اختلال بر تراکم استخوانها مشاهده نشده است. بعنوان نمونه در بررسی که بر روی 20 زن جوان مبتلا به پرکاری غیر بالینی تیروئید و 20 زن جوان سالم انجام شد درمان ضد تیروئید خوراکی تاثیری بر تراکم استخوان و بروز عوارض قلبی در زنان درمان شده در مقایسه با گروه کنترل نداشت (6). لذا این تحقیق بر آن است تا مشخص کند آیا درمان ضد تیروئید خوراکی تاثیری بر تراکم استخوان‌ها در خانم‌های جوان (غیر یائسه) مبتلا به پرکاری غیر بالینی داخلی تیروئید دارد.

روش بررسی

این تحقیق یک کارآزمائی بالینی تصادفی بود. جامعه آماری زنان غیر یائسه (جوان و میانسال) با قاعدگی طبیعی و منظم بود که جهت انجام آزمایشات تیروئید به مرکز پزشکی هسته‌ای کردستان مراجعه نموده و با توجه به نتیجه آزمایشات و شرح حال تشخیص پرکاری غیر بالینی داخلی تیروئید حداقل به مدت شش ماه برای آنها داده شده بود. افرادی که سابقه پرکاری تیروئید یا ابتلاء به بیماری‌های کلیوی یا کبدی یا گوارشی یا پاراتیروئید یا سایر بیماری‌های حاد یا مزمن یا مصرف داروهای ایجاد کننده پوکی استخوان نظیر داروهای استروئیدی یا هورمون‌های تیروئیدی و استعمال دخانیات داشتند از بررسی خارج شدند. حجم نمونه 30 نفر انتخاب شد و روش نمونه‌گیری به شکل مبتنی بر هدف بود.

این بررسی بر گرفته از یک طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان بود و از تمام افراد شرکت داده شده در طرح بعد از ارائه توضیحات لازم رضایتنامه کتبی اخذ شد.

شرح حال افراد بروش مصاحبه حضوری توسط پزشک متخصص گرفته شده و عوامل خطر پوکی استخوان شامل سن (بر اساس شناسنامه فرد)، وزن (با اندازه گیری بوسیله ترازوی موجود در مرکز)، سابقه پوکی استخوان مادر (بر اساس تشخیص قبلی پزشک و اظهار بیمار)، سابقه شکستگی (هر نوع شکستگی استخوان بعد از سن بیست سالگی)، میزان مصرف لبنیات (مصرف روزانه شیر یا ماست و پنیر در مجموع : کمتر از یک لیوان= کم / یک تا دولیوان= متوسط / بیش از دو لیوان= زیاد) و داشتن یا نداشتن فعالیت بدنی کافی (ورزش منظم سه روز در طول هفته هر روز حداقل نیم ساعت) همراه با نتایج آزمایشات تیروئید در پرسشنامه ثبت شدند.

این افراد به‌روش تصادفی بلوکی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. در هر دو گروه تراکم استخوان در دو ناحیه گردن استخوان ران و مهره های دوم تا چهارم کمری اندازه گیری شد. سپس یک گروه بعنوان شاهد انتخاب شد بطوری که به مدت یکسال با انجام آزمایشات سه ماهه تیروئید و در شرایطی که پرکاری غیر بالینی آنها تداوم داشت بدون هیچ درمانی تحت نظر قرار گرفت. افراد در گروه دوم تحت درمان خوراکی با داروی متی مازول (دوز 5 تا 15 میلی گرم در روز) قرار گرفتند که 8 تا 12 هفته بعد از شروع درمان سطح TSH سرم آنها طبیعی (4 uU/mI>TSH>0/3) شد. در این افراد با ادامه تجویز دوز نگهدارنده متی مازول به مدت یکسال TSH در محدوده طبیعی نگه داشته شد . در هر دو گروه بعد از یکسال تراکم استخوان در دو ناحیه گردن استخوان ران و مهره‌های دوم تا چهارم کمری

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.3.1]

مجددا" اندازه‌گیری شد. نتایج تراکم استخوان‌ها در پرسشنامه هر بیمار ثبت شدند.

هورمون‌های free T4 و free T3 به‌روش RIA (radioimmunoassay) اندازه‌گیری شدند. هورمون TSH به‌روش حساس IRMA (immunoradiometric assay) با حداقل حساسیت 0/01 uU/ml اندازه گیری شد. تراکم استخوان‌ها به روش استاندارد طلائی تراکم سنجی استخوان DXA (Norland Inc.) اندازه گیری شدند.

داده‌ها شامل تراکم استخوان در دو ناحیه گردن استخوان ران و مهره‌های دوم تا چهارم کمری قبل از شروع مطالعه و در پایان مطالعه (یکسال بعد) در دو گروه تحت درمان و کنترل وارد نرم افزار SPSS شده و تغییرات آنها در این دو گروه به‌روش T test و X^2 تجزیه و تحلیل و با یکدیگر مقایسه شدند. $P<0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته ها

محدوده سن افراد در گروه تحت درمان 49-20 و در گروه کنترل 50 – 19 سال بود. محدوده وزن این افراد در گروه تحت درمان 72- 43 کیلوگرم و در گروه کنترل 90 – 52 کیلوگرم بود. تفاوت معنی داری از نظر سن و وزن وسابقه پوکی استخوان مادر و سابقه شکستگی استخوان و فعالیت بدنی کافی در طول هفته و میزان مصرف لبنیات بین دو گروه مشاهده نشد (جدول 1). متوسط TSH در گروه تحت درمان اندکی پایین تر از گروه کنترل بود (P=0/03) ولی تفاوت معنی داری در سطوح Free T4 و Free T3 بین دو گروه وجود نداشت.

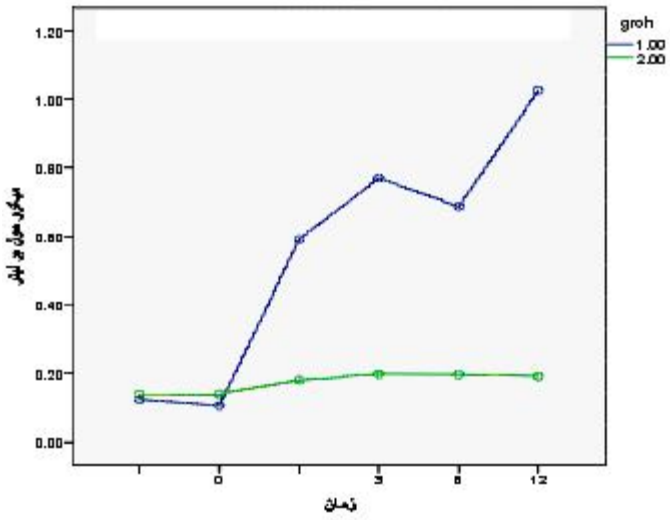
جدول 1. مقایسه معیارهای بالینی و بیوشیمیائی گروه های تحت درمان و کنترل.

معیار	تحت درمان	کنترل	P value
سن (سال)	36/2±12/4	40/8±9/6	0/26
وزن (کیلو گرم)	60/5±8/9	64/4±11/7	0/33
TSH (uU/ml)	0/10±0/30	0/13±0/40	0/03
Free T4(ng/dl)	1/60±0/36	1/76±0/21	0/17
Free T3(pg/ml)	3/04±1/08	3/14±0/41	0/75
سابقه پوکی استخوان مادر(نفر)	0	1(% 6/6)	0/30
سابقه شکستگی استخوان(نفر)	1(% 6/6)	1(% 6/6)	1/00
فعالیت بدنی کافی (نفر)	3(%20)	2(%13/3)	0/62
کم	11(%73/4)	9(%60)	
مصرف لبنیات متوسط	4(%26/6)	5(%33/4)	0/51
زیاد	0	1(% 6/6)	

متوسط TSH در گروه تحت درمان بعد از یکسال درمان با متی مازول در حد طبیعی 1/02±0/88uU/ml بود در حالی که TSH در گروه کنترل بعد از یکسال همچنان در حد پائین 0/12 ±0/19 uU/ml باقی مانده بود (P=0/001) (نمودار 1). در هر دو گروه سطوح Free T4 و Free T3 در این مدت مانند زمان شروع مطالعه در محدوده طبیعی باقی ماندند.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.3.1]



نمودار 1. مقایسه تغییرات TSH در دو گروه

متوسط تراکم استخوان در گردن ران و مهره های کمری در گروه تحت درمان و کنترل در شروع مطالعه و بعد از 12 ماه در جدول 2 نشان داده شده اند. درگروه تحت درمان بعد از یکسال درمان با داروی ضد تیروئید خوراکی در دو ناحیه فوق الذکر بطور متوسط به‌ترتیب 1/3 درصد و 0/96 درصد کاهش تراکم استخوان مشاهده شد ولی در هیچیک از این دو ناحیه تفاوت معنا داری در تراکم استخوان‌ها قبل و بعد از درمان دیده نشد. در گروه کنترل نیز کاهشی در تراکم استخوان دو ناحیه فوق الذکر بترتیب معادل 2/1 درصد و 1/0 درصد دیده شد که در این گروه نیز تفاوت آماری معنا داری در تراکم استخوان‌ها بعد از گذشت یکسال وجود نداشت.

جدول 2. تراکم استخوان‌های گردن ران و فقرات کمری در دو گروه تحت درمان و کنترل در شروع (ماه 0) و پایان مطالعه (ماه 12).

تراکم استخوان	ماه 0	ماه 12	تغییرات	P value
تحت درمان	0/893±0/125	0/880±0/111	-%1/3	0/13
گردن ران(g/cm^2)				
کنترل	0/834±0/117	0/819±0/129	-%0/96	0/17
تحت درمان	0/992±0/096	0/983±0/093	-%2/1	0/16
مهره های کمری(g/cm^2)				
کنترل	0/921±0/137	0/912±0/141	-%0/1	0/20

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.3.1]

بحث

از آنجائی که بسیاری از مبتلایان به پر کاری غیر بالینی داخلی تیروئید فاقد علائم بالینی می باشند مهمترین مسئله در این زمینه این است که آیا این اختلال تاثیری بر سایر ارگانها دارد و آیا درمان زود هنگام آن می‌تواند از عوارض احتمالی آن جلوگیری نماید. بعد از عوارض قلبی– عروقی پوکی استخوان مهمترین عارضه بالقوه پر کاری غیر بالینی تیروئید می تواند باشد. گرچه پر کاری واضح تیروئید باعث کاهش تراکم استخوان و افزایش خطر شکستگی می شود ولی در مورد تاثیرات پرکاری غیر بالینی تیروئید بر تراکم استخوان‌ها اتفاق نظر وجود ندارد. در مطالعه ما تراکم استخوان‌های گردن ران و مهره‌های کمری در زنان غیریائسه مبتلا به پرکاری غیر بالینی تیروئید در گروه کنترل (بدون درمان) بعد از یکسال تغییرات قابل توجهی را نشان نداد. این بدان معنی است که پر کاری غیر بالینی داخلی تیروئید در کوتاه مدت تاثیری قابل اندازه‌گیری بر تراکم استخوان‌ها ندارد. مطالعات متعددی در مطابقت با تحقیق ما وجود دارند. در بررسی مروری Murphy و Williams بر روی مطالعات جامعه محور نشان داده شد که گرچه پایین بودن سطح TSH با افزایش خطر شکستگی همراه است ولی این مسئله الزاما" با کاهش تراکم استخوان مرتبط نبوده است (13). افزایش خطر شکستگی بدون تغییر قابل توجه در تراکم استخوان در موارد دیگری نظیر مصرف کورتیکواستروئیدها و ایمونوساپرشن و بیحرکتی حاد نیز گزارش شده اند (14). در یک بررسی متا آنالیز نشان داده شده است که پرکاری غیر بالینی تیروئید البته از نوع خارجی باعث کاهش تراکم استخوان در زنان غیر یائسه نمی‌شود (15). در یک بررسی مورد شاهدی نیز نشان داده شد که پرکاری غیر بالینی تیروئید تاثیری بر تراکم استخوان‌های زنان غیر یائسه ندارد (16). در یک مطالعه study of osteoporotic fractures-SOF نشان داده شد که گرچه نشانگرهای نوسازی استخوانی در زنانی که TSH پایین یا خیلی پایین دارند از زنانی که TSH طبیعی دارند بالاتر است ولی میزان از دست دادن تراکم استخوان در هر دو گروه یکسان می باشد (10). در یک مطالعه آینده نگر بزرگ که اخیرا" بر روی بالغین بالای 65 سال انجام شده است همراهی واضحی بین پرکاری غیر بالینی تیروئید و شکستگی استخوان در زنان یائسه مشاهده نشده است (17). البته باید به این نکته توجه داشت که تغییرات تراکم استخوان معمولا" تدریجی است و کسب بالانس مثبت استخوانی حدود دو سال طول میکشد. لذا کوتاه بودن مدت پیگیری بیماران یک محدودیت در بررسی ما می باشد و با این بررسی تاثیرات احتمالی پر کاری غیر بالینی داخلی تیروئید بر تراکم استخوان‌ها در طولانی مدت را نمی توان رد کرد. با اینحال حداقل می توان گفت که یکسال درمان این بیماران تاثیر مثبتی بر تراکم استخوان آنها نخواهد گذاشت. از محدودیت‌های دیگر مطالعه ما عدم اندازه‌گیری سطح ویتامین D در دو گروه بود که با توجه به نقش این ویتامین در تراکم استخوان‌ها می تواند بعنوان یک عامل مخدوش کننده در نظر گرفته شود.

در مقابل مطالعاتی نیز وجود دارند که تاثیر پرکاری غیربالینی تیروئید در کاهش تراکم استخوانها را نشان می‌دهند. در بررسی که بر روی 413 زن با متوسط سن 6/6 ± 52/2 سال انجام شد تراکم گردن استخوان ران در زنان مبتلا به پرکاری غیر بالینی تیروئید پایین تر از زنان کنترل بود (9). در بررسی دیگر انجام شده بر روی زنان یائسه سالم کره ای TSH پایین با کاهش تراکم استخوانی همراه بوده است (18). در بررسی مشابه بر روی زنان یائسه آمریکائی شیوع استئوپوروز و استئوپنی در مبتلایان به پرکاری غیربالینی تیروئید به ترتیب 3 و 5 برابر زنانی بوده است که TSH طبیعی داشته اند (19). با اینحال اکثر این تحقیقات بر روی زنان یائسه انجام شده است و نقش مهم یائسگی در متابولیسم استخوانی و کاهش تراکم استخوانها را باید در نظر داشت. نشان داده شده که پرکاری غیر بالینی تیروئید قبل از

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.3.1]

یائسگی تاثیر قابل توجهی در جهت کاهش تراکم استخوان‌ها ندارد (20). به همین دلیل در مطالعه ما خانم‌های غیر یائسه بررسی شدند تا اثر منفی یائسگی بر تراکم استخوانها در این افراد حذف شود. بعلاوه معلوم نیست در این مطالعات اثر مخدوش کننده سن حذف شده باشد زیرا در زنان یائسه ممکن است بدلیل طولانی تر بودن مدت ابتلاء به پرکاری غیر بالینی تیروئید (و نه فقط یائسگی) تراکم استخوان کاهش یافته باشد (12).

پر کاری غیر بالینی تیروئید ممکن است اولین علامت بیماری گریوز یا گواتر چند گره‌ای/ آدنوم سمی باشد. میزان پیشرفت این اختلال به طرف پر کاری واضح تیروئید 1% تا 2% در سال است و تا 5% در سال در بیماران مبتلا به گواتر گره‌ای ذکر شده است (22). در یک مطالعه آینده‌نگر که بر روی 2004 زن و مرد بالای 18 سال مبتلا به پر کاری غیر بالینی تیروئید انجام شد مشخص گردید گرچه پر کاری غیر بالینی تیروئید در کل با افزایش خطر شکستگی ناشی از پوکی استخوان همراهی دارد ولی اگر بیمارانی که بعدها مبتلا به پرکاری واضح تیروئید می‌شوند را کنار بگذاریم در سایر افراد با تداوم پرکاری غیر بالینی تیروئید خطر شکستگی افزایش نمی یابد. در همین بررسی مشخص گردید وقتی بیمارانی که TSH پایین (بین 0.1mU/L و 0.4mU/L) دارند را با آنهائی که TSH خیلی پایین (کمتر از 0.1mU/L) دارند مقایسه کنیم تاثیر دوز-پاسخ مشاهده نمی شود لذا بنظر نمی رسد پایین بودن TSH به تنهائی عامل افزایش خطر شکستگی استخوان باشد (23).

نقش TSH در متابولیسم و اثر آن بر تراکم استخوانها پیچیده است. TSH از چند طریق در سطح سلولی و مولکولی باعث کاهش تولید استئوکلاستها می شود که بخشی از آن مشابه اثرات ضد استئوکلاستی استروژن می‌باشد (24). بعلاوه TSH باعث کاهش فعالیت جذب استخوانی استئوکلاستها و کاهش طول عمر استئوکلاستهای بالغ می شود. TSH همچنین باعث کاهش تولید استئوبلاستها و کاهش طول عمر استئوبلاستهای بالغ می‌گردد. مشخص شده است که حتی تجویز TSH بازترکیبی (recombinant) از طریق یک سیگنال ویژه داخل سلولی موجب اثر تنظیمی منفی بر جذب استخوان توسط استئوکلاستها و تشکیل استخوان توسط استئوبلاستها می گردد (25). TSH باعث مهار استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها شده و نشان داده شده که سطح TSH سرم مستقل از وضعیت هورمون‌های تیروئیدی رابطه مستقیم با تراکم استخوانها و رابطه غیر مستقیم با مارکرهای فعالیت (turnover) استخوانی دارد (26). در یک مطالعه بر روی موشهای مسن که تخمدان آنها برداشته شده بود تجویز TSH سه بار در هفته باعث توقف کاهش تراکم استخوانی ناشی از برداشتن تخمدانها و حتی بازگشت تراکم استخوان به میزان اولیه بعد از 7 ماه درمان با TSH گردید (27). علاوه بر تاثیر TSH بر تراکم استخوانها باید تاثیرات TSH بر ساختارمیکروسکوپی (microarchitecture) و استحکام استخوانی را نیز در نظر گرفت (26) و به این نکته نیز توجه داشت که اندازه گیری تراکم استخوان (areal BMD) به تنهائی ممکن است بیانگر استحکام استخوانها نباشد (28). در بررسی Bauer و همکاران نیز نشان داده شده که در زنان بالای 65 سال که TSH کمتر از mU/L 0/1 دارند احتمال بروز شکستگی گردن ران و مهره ها بترتیب 3 و 4 برابر زنان با TSH طبیعی است (29). با اینحال تغییرات TSHدر محدوده طبیعی آن احتمالا" تاثیری بر تراکم استخوان ندارد. در یک بررسی بزرگ که اخیرا" بر روی 2957 زن و مرد تایوانی 45 تا 64 ساله یوتیروئید انجام شده ارتباطی بین سطح TSH سرم و تراکم استخوان مشاهده نشده است (30).

با توجه به عدم توافق در مورد عوارض احتمالی پرکاری غیر بالینی تیروئید در مورد درمان این بیماری نیز همانطور که انتظار میرود اختلاف نظر وجود دارد (31و 8). در حالی که بیشتر منابع معتقدند پر کاری غیر بالینی تیروئید در زنان

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.3.1]

یائسه و بعد از 65 سالگی و در بیمارانی که TSH کمتر از mU/L0/1 دارند باعث بروز عوارض قلبی و اسکلتی شده و باید درمان شود (34-32). تحقیقاتی نیز وجود دارند که نشان داده‌اند سن و سطح TSH سرم تاثیری بر سرانجام بیماری نداشته و بسیاری از این بیماران اگر فاقد گره تیروئید باشند نیازی به درمان ضد تیروئید ندارند (35) و راهبرد "انتظار و تحت نظر گرفتن" در اکثر این بیماران از درمان‌های غیر ضروری و عوارض احتمالی آنها جلوگیری می‌کند (36). با اینحال بنظر بسیاری از مولفین، درمان مبتلایان به پر کاری غیر بالینی تیروئید به عوامل متعددی نظیر علائم بالینی، سن بیمار، وضعیت یائسگی، گواتر گره‌ای، شدت پایین بودن TSH و وجود یا خطر ابتلاء به عوارض قلبی و اسکلتی بستگی دارد (37). تصمیم درباره درمان این اختلال در زنان غیر یائسه که عوارض احتمالی پرکاری غیر بالینی تیروئید در آنها تایید نشده اند با چالش بیشتری همراه می باشد (40-38). در تحقیقی بر روی 14 بیمار مبتلا به پرکاری غیر بالینی داخلی تیروئید (10 زن و 4 مرد) تجویز متی مازول خوراکی به مدت یکسال در نیمی از این بیماران (5 زن و 2 مرد) در مقایسه با هفت بیمار دیگر که بدون درمان تحت نظر قرار گرفته بودند باعث افزایش نمایه استحکام استخوان (که به‌روش سونوگرافی استخوان پاشنه اندازه گیری شده بود) شد(41). البته تعداد کم بیماران و نیز استفاده از روش سونوگرافی استخوان پاشنه که نسبت به روش DXA دقت کمتری در اندازه‌گیری تراکم استخوان دارد از محدودیت‌های این مطالعه می باشند. در بررسی ما مشخص شد که درمان با داروی ضد تیروئید خوراکی بعد از یکسال تاثیری بر تراکم استخوانها (که به‌روش استاندارد طلائی تراکم سنجی یعنی DXA اندازه گیری شده بود) در خانمهای غیر یائسه مبتلا به پر کاری غیر بالینی تیروئید ندارد. در مطالعه Yonem که بر روی 20 بیمار مبتلا به پرکاری غیر بالینی تیروئید (19 زن غیر یائسه و یک مرد) در مقایسه با گروه کنترل انجام شد نیز درمان ضد تیروئید تاثیر مثبتی بر تراکم استخوان نداشت (42).

در مجموع شواهد نشان می دهند که پر کاری غیر بالینی تیروئید در زنان یائسه باعث کاهش خفیف در تراکم استخوان و افزایش خطر شکستگی میشود ولی در زنان غیر یائسه این مسئله تایید نشده است (43). درمان پر کاری غیر بالینی داخلی تیروئید در بیماران جوان فقط زمانی مورد دارد که این بیماران علائم بالینی پر کاری تیروئید همراه با سطح بسیار پایین TSH داشته باشند بویژه اگر مبتلا به بیماری‌های زمینه ای قلبی نیز باشند (44). اینکه آیا درمان زود هنگام پرکاری غیر بالینی تیروئید بتواند از عوارض استخوانی آن بکاهد نیاز به بررسی‌های آینده نگر RCT دارد (45). لذا انجام مطالعات بیشتر بر روی تعداد بیشتری از مبتلایان به این اختلال و پیگیری طولانی تر آنها و نیز مقایسه میزان بروز شکستگی ناشی از پوکی استخوان در دراز مدت در بیماران درمان شده در مقایسه با افراد بدون درمان توصیه می شود. در حال حاضر همانطور که در راهنمای " انجمن متخصصین غدد درون ریز آمریکا" آمده است بنظر می رسد که زنان کمتر از 65 سال مبتلا به پرکاری غیر بالینی تیروئید بدون علائم بالینی یا خطر عوارض قلبی یا سابقه پوکی استخوان نیازی به درمان زود هنگام ضد تیروئید نداشته باشند (46).

نتیجه گیری

در زنان غیر یائسه پر کاری خفیف غیر بالینی تیروئید و درمان آن با داروی خوراکی ضد تیروئید حداقل در کوتاه مدت تاثیری بر تراکم استخوانها ندارند. با اینحال تاثیرات احتمالی این بیماری و درمان آن بر تراکم استخوانها و خطر شکستگی در دراز مدت را نمیتوان با این مطالعه رد کرد. لذا بررسی تکمیلی بر روی تعداد بیشتری از مبتلایان به این اختلال و پیگیری طولانی تر توصیه می شود.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.3.1]

تشکر و قدر دانی

بدین وسیله از معاونت محترم امور تحقیقات و اطلاع رسانی و اعضای محترم شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان جهت تصویب طرح تحقیقاتی که این مقاله بر گرفته از آن می باشد تشکر و قدر دانی می گردد.

References

1. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocrine Reviews 2008; 29: 76-131.
2. Donangelo I, Braunstein G. Update on subclinical hyperthyroidism.American Family Physician 2011; 83: 934-8.
3. Dana D Jones, Katherine E May, Stephen A Geraci. Subclinical thyroid disease. Am J Medicine 2010; 123: 502-504.
4. EH Hoogendoorn, M den Heijer, Van Dijk APJ, Hermus AR.Subclinical hyperthyroidism: to treat or not to treat? Postgraduate Medical J 2004; 80: 394-98.
5. David S Cooper. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. J Clinical Endocrine andMatabolism 2007; 92: 3-9.
6. Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Speiker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. Thyroid 2003; 13: 803–10.
7. Vadiveloo T, Donnan P T, Cochrane L, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit, and research study (TEARS): The natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. J ClinEndocrinol Metab 2011; 96: E1–E8.
8. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in non-pregnant adults: A summary of the evidence for the U.S. preventive services task force. Ann Intern Med 2004; 140: 128–141.
9. Lee W Y, Oh K W, Rhee EJ, Jung ChH, Kim SW, Yun EJ, et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women. Archives Medical Research 2006: 37: 511–516.
10. Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger B, Stone K. Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: a prospective study. J ClinEndocrinolMetab 1997; 82: 2931–2936.
11. Gillett M. Subclinical hypothyroidism: Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004; 291: 228–38.
12. Biondi B, Palmieri E A. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. European J Endocrinol 2005; 152: 1–9.
13. Abe E, Sun L, Mechanick J, Iqbal J, Yamoah K, Baliram R, et al. Bone loss in thyroid disease. Role of low TSH and high thyroid hormone. Ann NYAcadSci 2007; 1116: 383–391.
14. Epstein, S, Inzerillo AM, Caminis J, Zaidi M. Disorders associated with acute rapid and severe bone loss.J Bone Miner Res 2003; 18: 2083–2094.
15. Batrinos ML.The problem of exogenous subclinical hyperthyroidism. Hormones 2006; 5: 119-125.
16. Ugur-Altun B, Altun A, Arikan E, Guldiken S, Tugrul A . Relationships existing between the serum cytokine levels and bone mineral density in the premenopausal period affected by Graves' disease with subclinical hyperthyroidism. Endocr Res 2003; 29: 389 –398.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.3.1]

17. Lee Js, Buzkova P, Fink HA, Vu J, Carbone L, Chen Z, et al .Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracturein older adults. Archives of Internal Medicine 2010; 170:1876-1883.
18. Kim DJ, Khang YH, Koh JM, Shong YK, Kim GS. Low normal TSH levels are associated with low bone mineral density in healthy postmenopausal women. ClinEndocrinol (Oxf) 2006; 64: 86–90.
19. Morris M S. The association between serum thyroid-stimulating hormone in its referencerange and bone status in postmenopausal American women. Bone 2007; 40: 1128–1134.
20. Mikosch P. Effects of thyroid disorders on the bone. Wien Med Wochenschr 2005; 155 : 444.53.
21. Gorka J, Taylor-Gjevre R M, Arnason T. Metabolic and clinical consequences of hyperthyroidism on bone density. Int J Endocrinol 2013; Article ID 638727, 11 pages.
22. Díez, Juan J, Iglesias P. An analysis of the natural course of subclinical hyperthyroidism. Am J Medical Sciences 2009; 337: 225-232.
23. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Cochrane L, Leese GP. The thyroid epidemiology, Audit and research study (TEARS): Morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. J ClinEndocrinolMetab 2011; 96: 1344-1351.
24. Srivastava S, GToraldo MN, Weitzmann MN, Cenci S, Ross FP, Pacifici R. Estrogen decreases osteoclast formation by down-regulating receptor activator of NF-kappa B ligand (RANKL)-induced JNK activation. J Biol Chem 2001; 276: 8836–8840.
25. Sun L, DaviesH , BLAIR H C, ABE E, ZAIDI M. TSH and bone loss. Ann NY Ac Science 2006; 1068: 309–318.
26. Zaidi M, Davies T F, Zallone A, Blair HC, Iqbal J, Moonga SS, et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and bone loss. Current Osteoporosis Reports 2009; 7: 47–52.
27. Sampath TK, Simic P, Sendak R, Draca N, Bowe A E, O'Brien S, et al. Thyroid-stimulating hormone restores bone volume, microarchitecture, and strength in aged ovariectomized rats. J Bone Miner Res 2007; 22: 849–859.
28. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, Castro C, Angelozzi M, Addolorata Scarpiello A, et al. Trabecular bone score (TBS): An indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. Bone 2013; 53: 154-159.
29. Bauer DC, B Ettinger MC, Nevitt MC, Stone KL. Study of osteoporotic fractures research group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Ann Intern Med 2001; 134: 561–568.
30. Lin JD, Pei D, Hsia T, Wu C Z, Wang K, Chang Y, et al. The relationship between thyroid function and bone mineral density in euthyroid healthy subjects in Taiwan. Endocrine Research 2011; 36:1-8.
31. Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease: clinical applications. JAMA 2004; 291: 239 –243.
32. Feldkamp J. Subclinical hyperthyroidism. Dtsch Med Wochenschr 2013; 138: 2146-50.
33. Mai VQ, Burch HB. A stepwise approach to the evaluation and treatment of subclinical hyperthyroidism. Endocrine Practice 2012; 18: 772-780.
34. Biondi B. Endogenous subclinical hyperthyroidism: who, when and why to treat. Expert Review of Endocrinoland Metabolism 2011; 6: 785-792.
35. Poola R, Mathiason MA,Caplan RH. A retrospective study of the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. Wisconsin Medical Journal 2011; 110: 277-280.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.3.1]

36. Vanderpump MPJ. Should we treat mild subclinical/mild hyperthyroidism? No. European J Internal Medicine 2011; 22: 330-333.
37. Jones DD, May KE, Geraci SA. Subclinical thyroid disease. Am J Medicine 2010; 123:502-504.
38. Biondi B, Palmieri EA, FAZIO S, COSCO C, NOCERA M, SACCA L , et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4701-4705.
39. Sgarbi JA, Villaca F, Garbeline B,Villar H E, Romaldini J H. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism on clinical and heart abnormalities. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1672-1677.
40. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, Kurioka Y, Ishikawa T, Morii H, et al. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4157-4161.
41. Buscemi S, Verga S, Cottone S, Andronico G, D'Orio L, Mannino V, et al . Favorable clinical heart and bone effects of anti-thyroid drug therapy in endogenous subclinical hyperthyroidism. J Endocrinol Invest 2007; 30: 230-5.
42. Yonem O, Dokumetas HS, Alsan SM, Erselcan T. Is antithyroid treatment really relevant for young patients with subclinical hyperthyroidism? Endocrine J 2002; 49: 307-314.
43. Nichollas JJ, BrassillMj, Williams G R, Bassett J H D. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. J Endocrinol 2012; 213:209-221.
44. Biondi B. Natural history, diagnosis and treatment of subclinical thyroid dysfunction. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 26: 431-446.
45. Donangelo I, Braunstein GD. Update on subclinical hyperthyroidism. Am Fam Physician 2011; 83: 933-938.
46. Bahn RS, Burch HB, Cooper D S, Garber J R, Greenlee M C, Klein I, et al .AACE and ATA Task force on hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid 2012; 21: 593-646.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.22102/19.3.1]