

بررسی میزان ۲۵ - هیدروکسی کله کلسیفرول و هورمون پاراتیروئید در بیماران ایرانی مبتلا به پرکاری و کم‌کاری تیروئید

دکتر علی‌اصغر میرسعید قاضی

چکیده: نظر به شیوع تظاهرات استخوانی در پرکاری تیروئید و جهت بررسی نقش ذخایر ویتامین D بدن در بروز این علائم میزان ۲۵-هیدروکسی ویتامین D (۲۵-OH-D) و هورمون پاراتیروئید (PTH) در ۳۳ بیمار مبتلا به پرکاری تیروئید، ۱۷ بیمار مبتلا به کم‌کاری تیروئید و ۱۸۶ فرد سالم شهر تهران مورد بررسی قرار گرفت. متوسط میزان ۲۵-OH-D در پرکاری تیروئید (18.3 ± 8.1 ng/ml) و افراد سالم (20.3 ± 12.4 ng/ml) تفاوت معنی‌داری نشان نداد. در مردان مبتلا به کم‌کاری تیروئید متوسط ۲۵-OH-D (12.1 ± 6.2 ng/ml) کمتر از مردان گروه شاهد (23.9 ± 11.7 ng/ml) نشان داده شد ($P < 0.006$). متوسط میزان PTH در پرکاری تیروئید در مقایسه با افراد سالم تغییری نشان نداد. PTH در گروه مبتلا به کم‌کاری تیروئید (45 ± 17.9 pg/ml) بیش از مبتلایان به پرکاری تیروئید (31.6 ± 14 pg/ml) و گروه شاهد (31.3 ± 12.7 pg/ml) بود ($P < 0.003$). هیچ ارتباط معنی‌داری بین غلظت هورمونهای تیروئید و طول مدت بیماری با ۲۵-OH-D و PTH مشاهده نشد. به نظر می‌رسد با وجود شیوع کمبود ویتامین D در شهر تهران، تظاهرات استخوانی اختلالات کارکرد تیروئید مستقل از ذخایر ویتامین D و ناشی از آثار اختصاصی هورمون تیروئید بر نسج استخوان می‌باشد.

واژگان کلیدی: ۲۵ - هیدروکسی D₃، هیپرتیروئیدی، ویتامین D

مقدمه

پرکاری تیروئید دارای اثرات متعدد بر متابولیسم استخوان و کلسیم می‌باشد.^۱ مهم‌ترین این آثار عبارتند از کاهش توده استخوانی متعاقب افزایش چرخه متابولیسم (Turnover)، افزایش کلسیم سرم و کاهش جذب کلسیم از راه دستگاه

گوارش. این تغییرات در درازمدت به کاهش تراکم استخوانی منجر می‌شود و با افزایش احتمال شکستگیهای استخوانی ممکن است به معلولیت یا کاهش کارایی فرد بیانجامد. تغییرات گفته شده در موارد کم‌کاری خفیف تیروئید و حتی در افرادی که لووتیروکسین جهت درمان گره‌های تیروئید مصرف می‌نمایند، نیز مشاهده شده است.^۲

پاتورنز تغییرات استخوانی در پرکاری تیروئید بدرستی مشخص نیست. در میان عوامل ایجاد کننده این اختلالات تغییر در ذخایر ویتامین D بدن

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

T₃RU و TSH به روش RIA با استفاده از کیت‌های تجاری انجام شد. قبل از درمان از تمامی بیماران ۵^{cc} خون وریدی گرفته و سرمها در ۸۰- درجه سانتی‌گراد حفظ شد. به منظور مقایسه با افراد سالم با کمک سازمان انتقال خون تهران از ۱۸۶ فرد سالم ۲۰-۴۵ ساله (۹۶ مرد و ۹۰ زن) - که معاینات بالینی، CBC و آزمونهای کبدی آنها طبیعی بود - ۵ سی سی خون وریدی دریافت شد و پس از سانتریفوژ سرمها در ۸۰- درجه نگهداری شد. تمامی نمونه‌ها با کمک یخ خشک (Dry ice) به مرکز تحقیقات ویتامین D دانشگاه بوستون Boston Medical Center در ایالت ماساچوست ایالات متحده آمریکا منتقل و آزمایشهای PTH و ۲۵-OH-D به روش Protein binding با استفاده از کیت‌های ساخته شده در آن آزمایشگاه انجام شد. جهت مقایسه یافته‌ها در گروههای مختلف با توجه به نرمال نبودن توزیع از آزمون Wilcoxon Rank Sum Test استفاده شد و مقادیر با P < ۰/۰۵ به عنوان تفاوت معنی‌دار تلقی گردید. جهت ارتباط یافته‌ها با یکدیگر از آزمون پیرسون استفاده شد.

نتایج

در جدول (۱)، مشخصات بالینی و آزمایشگاهی مبتلایان به پرکاری و کمکاری تیروئید مشاهده می‌شود. متوسط ۲۵-OH-D در مبتلایان به پرکاری

بیش از همه مورد توجه قرار گرفته و مطالعات گسترده‌ای در این زمینه در کشورهای پیشرفته صنعتی - که عمدتاً دریافت ویتامین D به مقدار کافی است - انجام شده است.

در طی سالها تجربه بالینی در ایران نویسنده به موارد متعددی از بیماران مبتلا به پرکاری غده تیروئید که همزمان یا پس از درمان مبتلا به استئومالاسی بوده‌اند، برخورد کرده است. نظر به اینکه مطالعات اخیر نویسنده و برخی از همکاران نشانگر کاهش شدید ویتامین D در ساکنان شهر تهران بوده^{۵،۴} و تاکنون مطالعه‌ای در این زمینه در کشور ما صورت نگرفته است، این تحقیق جهت بررسی تغییرات ۲۵-OH-D و هورمون پاراتیروئید در مبتلایان به پرکاری و کمکاری غده تیروئید در شهر تهران و مقایسه آن با افراد سالم انجام شده است. در این نوشتار ضمن بحث در مورد نقش ویتامین D در پاتوژنز اختلالات استخوانی ناشی از پرکاری تیروئید، نتایج مطالعات دیگر پژوهشگران در این زمینه مورد بحث قرار گرفته است.

مواد و روشها

تعداد ۳۳ بیمار مبتلا به بیماری گریوز (۱۴ مرد و ۹ زن) و ۱۷ بیمار مبتلا به کمکاری تیروئید (۷ مرد و ۱۰ زن) که به مطب نویسنده مقاله مراجعه نموده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. از همه بیماران پس از معاینه بالینی، آزمایشهای T₃، T₄،

جدول ۱- مشخصات بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به پرکاری و کمکاری تیروئید

مدت بیماری (ماه)	TSH(μu/ml)	FT ₃ I	FT ₄ I	T ₃ RU(%)	T3 (ng%)	T4(μg%)	سن (سال)	
۱/۷	-	۱۴۵	۷/۴	۳۹/۶	۳۸۹	۲۸/۵	۳۹/۸	پرکاری تیروئید
۳۵	۴۸/۶	-	-	-	-	۲/۷	۳۵	کمکاری تیروئید

استخوانی مربوط به این بیماری را نمی‌توان صرفاً به کاهش ویتامین D نسبت داد. به نظر می‌رسد کاهش این متابولیت در مبتلایان به کم‌کاری تیروئید در مقایسه با افراد سالم نیز عمدتاً ناشی از کاهش تحرک و کاهش اشتهاى این بیماران به سبب کمبود متابولیسم عمومی بوده و دارای اهمیت بالینی عمده‌ای نمی‌باشد.

سطح سرمی PTH نیز در مطالعه اخیر در افراد مبتلا به پرکاری تیروئید در مقایسه با افراد سالم تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد که این یافته در تعارض با مطالعات دیگر پژوهشگران می‌باشد.^۷ در مطالعات انجام شده در اکثر موارد PTH افراد مبتلا به پرکاری تیروئید کمتر از افراد طبیعی بوده است که ناشی از شیوع هیپرکلسمی در این بیماران و مهار ترشح PTH می‌باشد.

تیروئید ($18/3 \pm 8/1$ ng/ml)، با افراد شاهد ($20/3 \pm 12/4$) تفاوتی نشان نداد. در مردان مبتلا به کم‌کاری تیروئید ۲۵-OH-D، کمتر از مردان گروه شاهد بود ($P < 0/006$). متوسط PTH در مبتلایان به پرکاری تیروئید تفاوتی با افراد شاهد نداشت. در زنان مبتلا به کم‌کاری تیروئید متوسط PTH بیش از مردان شاهد بود ($P < 0/002$). در هیچ یک از گروهها ارتباط واضحی بین میزان ۲۵-OH-D و PTH مشاهده نشد. در گروه بیماران نیز هیچ ارتباط معنی‌داری بین سن، ۲۵-OH-D، PTH، T_4 ، T_3 ، T_3RU ، TSH، FT_3I ، FT_4I و طول مدت بیماری مشاهده نشد.

بحث

این مطالعه بروشنی نشان می‌دهد که میزان ۲۵-OH-D در مبتلایان به پرکاری تیروئید با افراد سالم تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌دهد و اختلالات

جدول ۲- میزان ۲۵-OH-D و PTH سرم در مبتلایان به پرکاری و کم‌کاری تیروئید و افراد سالم شهر تهران

افراد سالم	کم‌کاری تیروئید	پرکاری تیروئید		۲۵-OH-D (ng/ml)
$23/9 \pm 11/7^b$	$12/1 \pm 6/2^a$	$20/1 \pm 7/9$	مرد	
$16/3 \pm 11/9^c$	$18/6 \pm 16/6$	$15/7 \pm 8/1$	زن	
$20/3 \pm 12/4$	$15/9 \pm 12/6$	$18/3 \pm 8/1$	کل	
				PTH (pg/ml)
$32/9 \pm 13/1$	$42 \pm 24/1$	$31/8 \pm 13$	مرد	
$29/3 \pm 11/9^c$	$47/1 \pm 20/1^d$	$31/3 \pm 12/1$	زن	
$31/3 \pm 12/7^g$	$45 \pm 17/9^f$	$31/6 \pm 14$	کل	

a نسبت به $P < 0/006$ b

b نسبت به $P < 0/01$ c

c نسبت به $P < 0/002$ e

d نسبت به $P < 0/03$ g

آنها مختصراً کمتر از طبیعی بوده است و نمی‌تواند تنها عامل مؤثر در پاتوژنز تظاهرات استخوانی این بیماران باشد.

در سال ۱۹۸۰ بویلون و همکاران^۸ در مطالعه جامعی نشان دادند میزان این متابولیت در مبتلایان به پرکاری تیروئید تفاوتی با افراد سالم ندارد. در این مطالعه میزان $25(OH)_2D_3$ و ۱ در بیماران پرکاری تیروئید کمتر از افراد طبیعی نشان داده شد که ناشی از اثر مهارى هیپرکلسمی بر ترشح PTH می‌باشد. در مطالعه فوق میزان پروتئین‌های متصل کننده ویتامین D نیز مورد بررسی قرار گرفت که تفاوت خاصی با افراد سالم نداشت.

در مطالعه بیلسم و همکاران^۹ نیز که در دو گروه از بیماران مبتلا به کم‌کاری و پرکاری تیروئید قبل و بعد از درمان انجام شده است، میزان $25-OH-D$ در هر دو گروه پس از درمان افزایش مختصری نشان داده است که به عقیده پژوهشگران مطالعه یاد شده ناشی از تغییر فصل می‌باشد.

در مطالعه مک فارلن و همکاران^{۱۰} نیز میزان $25-OH-D$ در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید پس از درمان و همچنین در مقایسه با افراد سالم تغییر معنی‌داری را نشان نداد.

در مطالعه ساستروپ و همکاران^{۱۱} نیز میزان $25-OH-D$ در مبتلایان به پرکاری تیروئید تفاوتی با افراد شاهد نشان نداد. در این مطالعه نیز اثبات گردید میزان $25(OH)_2D_3$ و ۱ در جریان پرکاری تیروئید کاهش یافته و میزان $25(OH)_2D_3$ -۲۴ افزایش می‌یابد.

در مطالعه دیگر پژوهشگران در جریان پرکاری تیروئید افزایش کلسیم تام در ۲۷٪ موارد، کلسیم یونیزه در ۴۷٪ موارد،^{۱۲} کاهش $25(OH)_2D_3$ -۱-۲۵

گرچه در مطالعه اخیر به علت برخی محدودیت‌ها کلسیم سرم اندازه‌گیری نشده است، لیکن نظر به کاهش عمومی کلسیم در افراد سالم جامعه ما^۷ به نظر می‌رسد عدم کاهش PTH معلول عدم افزایش مؤثر کلسیم در این گروه از بیماران باشد. افزایش PTH در گروه مبتلا به کم‌کاری تیروئید در مقایسه با افراد سالم نیز می‌تواند ناشی از همین پدیده بوده و نیاز به مطالعه گسترده‌تری در این زمینه را مطرح می‌سازد.

چنانچه در مقدمه اشاره شد پرکاری تیروئید با طیف وسیعی از اختلالات استخوانی همراه می‌باشد. اهم این تغییرات عبارتند از افزایش کلسیم سرم، کاهش جذب کلسیم از دستگاه گوارش (که با مقادیر فارماکولوژیک ویتامین D قابل اصلاح نمی‌باشد)، استئوپورز و افزایش چرخه متابولیسم (Turnover) استخوانی. با وجود مطالعات گسترده، پاتوژنز این اختلال بروشنی مشخص نیست، ولی بسیاری از پژوهشگران بر این باورند که احتمالاً در جریان این بیماری به سبب افزایش متابولیسم، ویتامین D سرم با سرعت بیشتری تجزیه شده، ذخایر ویتامین D بدن کاهش یافته، و تظاهرات استخوانی شبیه به استئومالاسی تغذیه‌ای می‌باشد.

مطالعه ولنتزاس و همکاران^۱ در سال ۱۹۷۷ به این فرضیه شدیداً دامن زد. این پژوهشگران با بررسی $25-OH-D$ در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید نشان دادند که میزان این متابولیت حدوداً ۲/۵ برابر کمتر از افراد سالم است و مدعی شدند که کاهش ویتامین D زمینه‌ساز اصلی اختلالات استخوانی در این بیماران می‌باشد.

در همان سال موسکیله و همکاران^۲ ضمن بررسی $25-OH-D$ در مبتلایان به پرکاری تیروئید دریافتند میزان این متابولیت در افراد مورد مطالعه

همچنین بررسیهای بافت‌شناختی استخوان در این بیماران تغییرات متعددی را نشان داده است که اهم آن عبارتند از: (۱) افزایش فعالیت استئوبلاستیک و تخلخلⁱⁱ در استخوانهای کورتیکال؛ (۲) افزایش فعالیت توأمان استئوکلاستیک و استئوبلاستیک؛ (۳) کاهش پهنای شیار استئوئیدⁱⁱⁱ؛ (۴) کوتاه شدن زمان مصرفی شدن بافت استئوئید^{iv}. به عبارت دیگر نمای بافت‌شناختی استخوان در پرکاری تیروئید با نمای بیماریهایی مانند استئومالاسی و استئوپوز متفاوت است و میترالیزاسیون بستر آماده شده استخوانی شیار استئوئید، با وجود کاهش $(OH)_2D_3$ ۱-۲۵ به طور طبیعی صورت می‌گیرد.^{۱۱}

با توجه به نتایج مطالعه اخیر نیز به نظر می‌رسد تغییرات استخوانی در پرکاری تیروئید مستقل از تغییرات ویتامین D است و می‌تواند ناشی از اثرات مستقیم هورمون تیروئید بر گیرنده‌های استخوانی باشد.

سرم، افزایش $(OH)_2D$ ۲۵-۲۴^{۱۱} و افزایش کلیرانس $(OH)_2D_3$ ۱-۲۵ⁱ نشان داده شده است^{۱۲} (جدول ۳).

جدول ۳- مطالعات انجام شده در زمینه تغییرات $25-OH-D$ سرم در مبتلایان به پرکاری تیروئید

سال انجام پژوهش	پژوهشگر	$25-OH-D$ سرم در گروه پرکاری تیروئید (ng/ml)	$25-OH-D$ سرم در گروه شاهد (ng/ml)
۱۹۷۷	Velentzos	10.8 ± 2.4	27.9 ± 12.4
۱۹۷۷	Moskildeh	23.4 ± 7.8	28 ± 9.6
۱۹۸۰	Bouillon	13.1 ± 2.9	14.4 ± 4
۱۹۸۲	McFarlene	۱۲	۱۱
۱۹۸۲	Jastrap	۲۳	۲۶
۱۹۸۳	Bijlsma	19.4 ± 1.8	24.8 ± 2.8

i - Metabolic Clearance Rate

ii - Porosity

iii - Osteoid seam

iv- Mineralization

References

1. Velentzas C, Oreopoulos DG, From G, et al. Vitamin D levels in thyrotoxicosis. *Lancet* 1977; 1:370-10.
2. Moskildeh L, Lund B, Sorensen OH, et al. Serum hydroxycholecalciferol in hyperthyroidism. *Lancet* 1977; 1:806.
3. Daniel T, Baran. The skeletal system in thyrotoxicosis in: *The Thyroid* (eds) Lewis. E. Braverman and Robert D. Utiger. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia. 2000; 658-66.
۴. میرسعید قاضی ع.ا. گزارش کمبود شدید ویتامین D در افراد جامعه ایرانی از طریق تعیین ۲۵- هیدروکسی کله کلسیفرول. مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران (زیر چاپ).
۵. عزیزی ف، رئیس زاده ف، میرسعید قاضی ع.ا. کمبود ویتامین D در گروهی از ساکنین شهر تهران. پژوهش در پزشکی شماره ۴ زمستان ۱۳۷۹.
6. Tai C, Chen Adrian K, Turner and Michael F, Holick. Methods for determination of the circulating concentration of 25 hydroxyvitamin D. *J Nutr Biochem*. 1990; 1:315-19.
۷. حسین پناه ف، هدایتی م، عزیزی ف. بررسی سطح سرمی کلسیم، فسفر و آلبومین در دانش آموزان ۱۰-۸ ساله ۲۳ استان کشور در سال ۱۳۷۵. کتاب خلاصه مقالات پنجمین کنگره بین المللی بیماریهای غدد درون ریز. تهران، ایران، ص ۴۴.
8. Bouillon R, Muls E, and De Moor P. influence of thyroid function on the serum concentration of 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 793.
9. Bijlsma JW, Duursma SA, Roelefs JM, and Kindren PJ. Thyroid function and bone turnover. *Acta Endocrinologica* 1983; 104:42-9.
10. MacFarlane IA, Mawer EB, Beri J, and Hann J. Vitamin D metabolism in hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology* 1982; 17:51-9.
11. Jostrup B, Moskilde L, Melson F, et al. Serum levels of vitamin metabolites and bone remodeling in hyperthyroidism. *Metabolism* 1982; 31(2):126.
12. Bourman KD, Monchik J, Earl J. et al. Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1976; 84:668-71.
13. Karsenty G, Bouchard P, Ulmann A, et al. Elevated metabolic clearance rate of alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ in hyperthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1985; 110(1):70.

Archive of SID