

همخوانی روش DXL با روش DXA در تشخیص پوکی استخوان در بیماران مصرف‌کننده لووتیروکسین

رحمت‌اله حافظی (M.D.)^۱، زهره حمیدی (M.D.)^۲، اکبر سلطانی (M.D.)^۳، عباس‌علی کشتکار (M.D.)^۴.

- ۱- استادیار، گروه فیزیوتراپی و توانبخشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران.
- ۲- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.
- ۳- استادیار، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.
- ۴- دانشجوی دکتری اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.

چکیده

مقدمه: مصرف لووتیروکسین یک عامل خطر برای پوکی استخوان محسوب می‌شود. روش DXA استاندارد طلایی تشخیص پوکی استخوان است. اطلاعات اندکی درباره همخوانی نتایج DXL (سنجش تراکم استخوان به روش DXA در منطقه پاشنه) با روش DXA محوری (کمر و لگن) در بیماران مصرف‌کننده لووتیروکسین وجود دارد. این مطالعه برای بررسی همخوانی این دو روش در بیماران مصرف‌کننده لووتیروکسین طراحی شده است.

مواد و روشها: در این مطالعه ۶۲ بیمار مصرف‌کننده لووتیروکسین حضور داشتند. متوسط سنی افراد 54 ± 10 سال بود. ۳۲/۵۳ نفر از زنان یائسه بودند و متوسط سن یائسگی آنها $48/61 \pm 5/80$ سال بود. تراکم معدنی استخوان در نواحی کمر و لگن (منطقه عمومی ران) به روش DXA با یک دستگاه GE-Lunar (DPX-MD, USA) و در ناحیه پاشنه با یک دستگاه Calscan (Demetek, Sewden) صورت گرفت. نرم افزار مورد استفاده SPSS (10) بود. حساسیت و ویژگی روش DXL برای تعیین پوکی استخوان در دو ناحیه کمر و لگن با استفاده از منحنی ROC به دست آمد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج: با استفاده از روش DXA، در ۱۸٪ بیماران استئوپروز یافت شد (۶٪ در ناحیه عمومی ران و ۱۶٪ در ناحیه کمر). با استفاده از روش DXL در ۱۸٪ بیماران استئوپروز مشاهده گردید. با استفاده از منحنی ROC حساسیت $T-Score \leq 2/5$ در ناحیه پاشنه برای تشخیص پوکی استخوان در ناحیه عمومی ران و ناحیه کمر به ترتیب ۷۵٪ و ۶۰٪ و ویژگی آن برای این تشخیص در نواحی فوق‌الذکر به ترتیب ۸۸٪/۲ و ۹۰٪/۲ بود. سطح زیر منحنی برای نواحی عمومی ران و ناحیه کمر به ترتیب ۰/۹۷۵ (P-value=۰/۰۰۲) و ۰/۸۶۶ (P-value=۰/۰۰۰) بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد روش DXL می‌تواند در غربالگری بیماران مصرف‌کننده لووتیروکسین برای پوکی استخوان مفید باشد. تأیید نهایی تشخیص با انجام سنجش تراکم استخوان به روش DXA در نواحی محوری الزامی است.

کلواژگان: پوکی استخوان، BMD، DXL، DXA، لووتیروکسین، تراکم معدنی استخوان، و استئوپروز.

آدرس مکاتبه: دکتر اکبر سلطانی، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، طبقه پنجم، بیمارستان دکتر شریعتی، خیابان کارگر شمالی، تهران، ایران.

پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

مقدمه

پوکی استخوان امروزه به این ترتیب تعریف می‌شود: «بیماری که با کاهش تراکم استخوان و از دست رفتن کیفیت ریزساختار استخوان شناخته می‌شود که خود منجر به افزایش شکنندگی استخوان و افزایش خطر شکستگی می‌گردد» (۱). سازمان جهانی بهداشت پوکی استخوان را به صورت کاهش تراکم استخوان به $2/5$ انحراف معیار کمتر از متوسط حداکثر تراکم استخوانی در افراد جوان جامعه تعریف کرده است (۲). پوکی استخوان می‌تواند اولیه یا ثانویه باشد.

مشکلات عملکردی تیروئید و پوکی استخوان، هر دو بیماری‌های شایعی، به ویژه در دوران بعد از یائسگی هستند (۳-۵). هورمون‌های تیروئید نقش مهمی در تشکیل ساختار استخوان دارند (۶). بررسی‌های هیستومورفومتری نشان داده است که هورمون‌های تیروئید، اوستئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها را در استخوان‌های متراکم و اسفنجی تحریک می‌کنند (۷). مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که پرکاری تیروئید نه تنها واگردش^۱ استخوانی را افزایش می‌دهد؛ بلکه این کار را به نحوی انجام می‌دهد که جذب استخوان با سرعت بیشتری از تشکیل استخوان صورت می‌گیرد و این مسأله باعث کاهش تراکم استخوان می‌شود (۸-۱۰). رابطه عملکرد تیروئید و توده استخوانی در چندین مطالعه مقطعی و حتی آینده نگر بررسی شده است. برخی از این مطالعات مانند یک متاآنالیز بوسیله Wuster (۱۱)، نشان دادند که تراکم معدنی استخوان در بیماران که جهت سرکوب هورمون محرک تیروئید (TSH) به طور طولانی مدت لووتیروکسین (L-T4)، مصرف می‌کنند، نسبت به افراد گروه شاهد کاهش می‌یابد (۱۲-۱۵). به هر حال مطالعات دیگر در نشان دادن اثرات مخرب مصرف L-T4 بر روی تراکم استخوان (۱۶-۱۹) یا شیوع شکستگی استخوان

(۲۰-۲۱) ناتوان بوده‌اند. به نظر می‌رسد مصرف L-T4 که هورمون محرک تیروئید (TSH) را سرکوب نماید، اثرات اندکی بر استخوان داشته باشد (۲۲-۲۵). یک مطالعه بزرگ آینده نگر که اخیراً بر روی زنان مسن غیر بستری صورت گرفته است، شواهد متقن از این که سطح پایین TSH در خون همراه با تراکم پایین استخوانی یا افزایش کاهش تراکم استخوان است را نشان نداد (۴). سنجش تراکم استخوان به روش DXA^۲ استاندارد طلایی تشخیص پوکی استخوان می‌باشد؛ اما به نظر می‌رسد به غیر از تراکم استخوان، عوامل دیگری مانند متابولیسم استخوان نیز در شکنندگی استخوان مؤثر باشند. استخوان‌های اسفنجی مانند استخوان پاشنه پا با سرعت متابولیسم بالایی که دارند می‌توانند مکان‌های مناسبی برای بررسی وضعیت متابولیسم استخوان و اثر آن بر روی شکنندگی استخوان باشند.

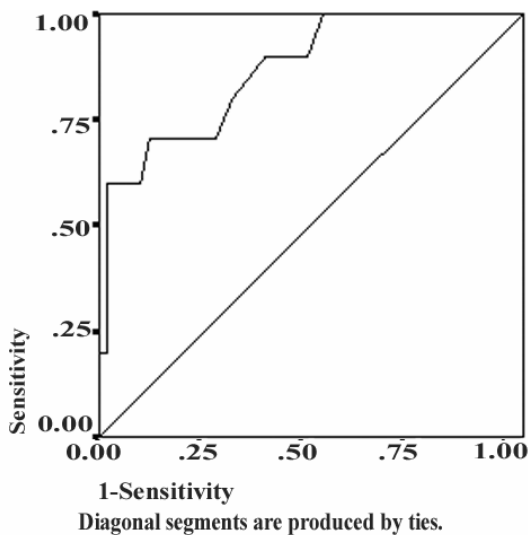
سنجش تراکم استخوان به روش DXA در مناطق محوری یعنی کمر و لگن، امروزه به طور استاندارد برای تشخیص پوکی استخوان به کار می‌روند؛ ولی مطالعاتی نشان داده است که تراکم استخوان در مناطق محیطی نیز مانند پاشنه (۲۸-۲۶) و مچ دست (۳۱-۳۰)، می‌توانند برای بررسی میزان خطر شکستگی مورد استفاده قرار گیرند و قدرت پیشگویی آنها مشابه قدرت پیشگویی کمر و لگن برای تعیین خطر شکستگی است (۳۲-۳۳). مناطق محیطی معمولاً حجم کمتر و سرعت بیشتر در انجام اسکن دارند و بنابراین در آنها از اشعه کمتری استفاده می‌شود و قیمت کمتری دارند. همه اینها ممکن است باعث شود این مناطق محیطی آسانتر و گسترده‌تر در همه جهان مورد استفاده قرارگیرند (۳۴). مطالعات کمی درباره همخوانی نتایج DXL (سنجش تراکم استخوان به روش DXA در منطقه پاشنه) با روش DXA محوری (کمر و لگن) در تشخیص پوکی استخوان وجود دارد؛ اما یک مطالعه نشان داده است که

2- Dual X-ray Absorptiometry

1- Turn over

این بیماران غیر از مصرف لووتیروکسین عامل خطر دیگری برای پوکی استخوان نداشتند. در مورد همه شرکت کنندگان پرسشنامه‌ای در مورد اطلاعات عمومی و سابقه پزشکی تکمیل شد. BMD در نواحی کمر و لگن (منطقه عمومی ران) به روش DXA با یک دستگاه GE-Lunar (DPX-MD, USA) و در ناحیه پاشنه با یک دستگاه Calscan (Demetek, Sewden) صورت گرفت.

برای تجزیه و تحلیل آماری، T-score در روش های DXA و DXL مورد استفاده قرار گرفت. معیار تشخیصی برای پوکی استخوان، مطابق معیار WHO، $T \text{ score} \leq -2/5$ بود (T score بالاتر از ۱- به عنوان سالم و از ۱- تا $-2/5$ به عنوان استئوپنیک در نظر گرفته شد). نرم‌افزار آماری مورد استفاده (SPSS 10) بود. با استفاده از معیارهای فوق‌الذکر برای پیش‌آمد (پوکی استخوان به روش DXA) و عدم پیشامد (سالم یا استئوپنیک بودن بیماران به روش DXA)، منحنی ROC برای T-score بدست آمده بوسیله DXL، رسم گردید. در نقطه $T\text{-score} = -2/5$ ، حساسیت و ویژگی روش DXL، برای تشخیص استئوپروز در نقاط



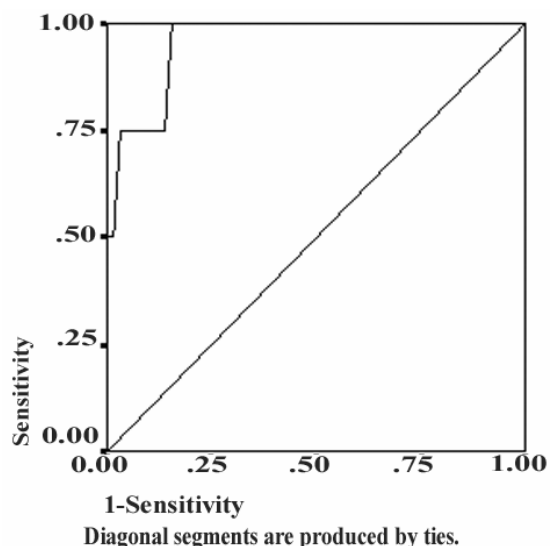
شکل ۲- ROC curve مربوط به DXA و DXL منطقه ستون مهره‌ها در بیماران مصرف کننده لووتیروکسین مراجعه کننده به مرکز سنجش تراکم استخوان بیمارستان شریعتی، ۸۳-۱۳۸۲

حساسیت $T\text{-score} \leq -2/5$ در پاشنه پا برای تشخیص پوکی استخوان در ناحیه گردن و عمومی ران و ناحیه کمر به ترتیب $36/4\%$ و $58/8\%$ و $21/8\%$ و ویژگی آن برای این تشخیص در نواحی فوق‌الذکر به ترتیب 97% و 97% و $96/5\%$ می‌باشد (۳۵). مطالعه دیگری نشان داد که حساسیت و ویژگی DXL Calscan برای تشخیص پوکی استخوان در مناطق محوری به ترتیب 80% و 82% بوده است (۳۶).

اطلاعات اندکی درباره همخوانی DXL و DXA در بررسی استخوان در مصرف کنندگان لووتیروکسین وجود دارد؛ بنابراین این مطالعه جهت بررسی ارزش DXL در مقایسه با روش استاندارد (DXA) در تشخیص پوکی استخوان در بیماران مصرف کننده لووتیروکسین طراحی شده است.

مواد و روشها

در این مطالعه ۶۲ بیمار مصرف کننده لووتیروکسین (۴ مرد) حضور داشتند. این افراد بیماران مراجعه کننده به مرکز سنجش تراکم استخوان بیمارستان شریعتی در فاصله اول سال ۸۲، تا نیمه ۸۳ بودند.



شکل ۱- ROC curve مربوط به DXA و DXL منطقه عمومی ران در بیماران مصرف کننده لووتیروکسین مراجعه کننده به مرکز سنجش تراکم استخوان بیمارستان شریعتی، ۸۳-۱۳۸۲

مختلف استخوانی بدن، به دست آمد. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

متوسط سنی افراد $54/10 \pm 53/22$ سال بود. ۴۲ نفر از زنان یائسه بودند و متوسط سن یائسگی آنها $48/61 \pm 5/80$ سال بود.

همه آنها بیش از ۶ ماه تحت درمان با لووتیروکسین بودند و فاقد عامل خطر دیگری برای بروز پوکی استخوان بودند.

با استفاده از روش DXA، استئوپروز در ۱۸٪ بیماران یافت شد (۶٪ در ناحیه عمومی ران و ۱۶٪ در ناحیه کمر). با استفاده از روش DXL در ۱۸٪ بیماران استئوپروز مشاهده گردید. با استفاده از منحنی ROC، حساسیت $T\text{-Score} \leq 2/5$ در ناحیه پاشنه برای تشخیص پوکی استخوان در ناحیه عمومی ران و ناحیه کمر به ترتیب ۷۵٪ و ۶۰٪ و ویژگی آن برای این تشخیص در نواحی فوق الذکر به ترتیب $88/2\%$ و $90/2\%$ است. این یافته‌ها شبیه به یافته‌هایی است که در زنان طبیعی به دست آمده است (۳۶) و بدان معنی است که تراکم استخوان در پاشنه پا، در بیماران مصرف کننده لووتیروکسین نیز مانند زنان طبیعی جامعه، شاید بتواند در بررسی میزان خطر شکستگی پاتولوژیک به کار رود.

در مجموع به نظر می‌رسد روش DXL، می‌تواند در غربالگری بیماران مصرف کننده لووتیروکسین برای پوکی استخوان به کار رود. افرادی که با این روش احتمال پوکی استخوان در آنها مطرح شود، برای تأیید نهایی تشخیص باید مورد سنجش تراکم استخوان به روش DXA قرار گیرند.

بحث

چنان که ذکر شد سازمان جهانی بهداشت سنجش تراکم استخوان به روش DXA در مناطق محوری را روش استاندارد برای تشخیص پوکی استخوان معرفی نموده و پوکی استخوان را نیز به صورت کاهش تراکم

استخوان به $2/5$ انحراف معیار کمتر از متوسط حداکثر تراکم استخوانی در افراد جوان جامعه تعریف کرده است. در عین حال به غیر از تراکم استخوان، عوامل دیگری مانند متابولیسم استخوان نیز در شکنندگی استخوان مؤثر می‌باشند. بنابراین گمان می‌رود استخوان‌های اسفنجی مانند استخوان پاشنه پا با سرعت بالای متابولیسم، مکان‌های مناسبی برای بررسی وضعیت متابولیسم استخوان و اثر آن بر روی شکنندگی استخوان باشند. مطالعات نشان داده است که پاشنه پا مکان مناسبی برای پیشگویی خطر شکستگی مهره‌های کمری است (۳۳-۳۷).

مطالعه حاضر نشان داد که حساسیت $T\text{-score} \leq -2/5$ در ناحیه پاشنه برای تشخیص پوکی استخوان در ناحیه عمومی ران و ناحیه کمر به ترتیب ۷۵٪ و ۶۰٪ و ویژگی آن برای این تشخیص در نواحی فوق الذکر به ترتیب $88/2\%$ و $90/2\%$ است. این یافته‌ها شبیه به یافته‌هایی است که در زنان طبیعی به دست آمده است (۳۶) و بدان معنی است که تراکم استخوان در پاشنه پا، در بیماران مصرف کننده لووتیروکسین نیز مانند زنان طبیعی جامعه، شاید بتواند در بررسی میزان خطر شکستگی پاتولوژیک به کار رود.

در مجموع به نظر می‌رسد روش DXL، می‌تواند در غربالگری بیماران مصرف کننده لووتیروکسین برای پوکی استخوان به کار رود. افرادی که با این روش احتمال پوکی استخوان در آنها مطرح شود، برای تأیید نهایی تشخیص باید مورد سنجش تراکم استخوان به روش DXA قرار گیرند.

References

- 1- Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 1998;338:736-46.
- 2- WHO study group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 43. Geneva: WHO. 1994.
- 3- Kanis J.A., Devogelaer J.P., Gennari C. Practical guide for the use of bone mineral measurements in the assessment of treatment of osteoporosis: a position paper of the European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. Osteoporos Int. 1996;6: 256-61.

- 4- Bauer D.C., Nevitt M.C., Ettinger B., Stone K. Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.*1997;82:2931-2936.
- 5- Uzzan B., Campos J., Cucherat M., Nony P., Boissel J.P., Perret G.Y. Effects on bone mass of long-term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.*1996;81:4278-89.
- 6- Mosekilde L., Eriksen E.F., Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.*1990;19:35-63.
- 7- Mosekilde L., Melsen F., Bagger J.P., Myhere-Jensen O., Sorensen N.S. Bone changes in hyperthyroidism. Interrelationship between bone morphometry, thyroid function and calcium-phosphorus metabolism. *Acta Endocrinol.*1977;85:515-525.
- 8- Wartofsky L. Osteoporosis: a growing concern for the thyroidologist. *Thyroid Today.*1988;11:1-11.
- 9- Auwerx J., Bouillon R. Mineral and bone metabolism in thyroid disease: a review. *Q J Med.*1986;60:737-752.
- 10- Baran D.T., Braverman L.E. (Editorial). Thyroid hormones and bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.*1991;72:1182-1183.
- 11- Wu`ster C., Schilddrü` S. Osteoporose In Schilddrüse 1993: Therapie der Hyperthyreose, pp380-392. Eds D Reinwein & B Weinheimer. Berlin, New York: DeGryter, 1994.
- 12- Ross D.S., Neer R.M., Ridgway E.C., Daniels G.H. Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine. *Am J Med.*1987; 82:1167-70.
- 13- Paul T.L., Kerrigan J., Kelly A.M., Braverman L.E., Baran D.T. Longterm L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA.*1988;259:3137-3141.
- 14- Taelman P., Kaufman J.M., Janssens X., Vandecaeter H., Vermeulen A. Reduced forearm bone mineral content and biochemical evidence of increased bone turnover in women with euthyroid goiter treated with thyroid hormone. *Clin Endocrinol.*1990;33:107-17.
- 15- 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;72:1184-88.
- 16- Guo C.Y., Weetman P., Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. *Clin Endocrinol.*1997;46:301-7.
- 17- Hawkins F., Rigopoulou D., Papapietro K., Lopez M.B. Spinal bone mass after long-term treatment with l-thyroxine in postmenopausal women with thyroid cancer and chronic lymphocytic thyroiditis. *Calcif Tissue Int.*1994;54:16-9.
- 18- Nuzzo V., Lupoli G., Del Puente A., Rampone E., Carpinelli A. Esposito Del Puente A. Bone mineral density in premenopausal women receiving levothyroxine suppressive therapy. *Gynecol Endocrinol.*1998;12: 333-337.
- 19- Mu`ller C.G., Bayley T.A., Harrison J.E., Tsang R. Possible limited bone loss with suppressive thyroxine therapy is unlikely to have clinical relevance. *Thyroid.*1995;5:81-87.
- 20- Leese G.P., Jung R.T., Guthrie C., Waugh N., Browning M.C. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol.*1992;37: 500-3.
- 21- Salomon B.L., Wartofsky L., Burman K.D. Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease. *Thyroid.*1993;3:17-23.
- 22- Kung A.W.C., Pun K.K. Bone mineral density in premenopausal women receiving long-term physiological doses of thyroxine. *JAMA.*1991;265: 2688-91.
- 23- Grant D.J., McMurdo M.E.T., Mole P.A., Paterson C.R., Davies R.R. Suppressed TSH levels secondary to thyroxine replacement therapy is not associated with osteoporosis. *Clin Endocrinol.* 1993;39:529-533.
- 24- Schneider D.L., Barrett-Connor E.L., Morton D.J. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. *JAMA.*1994; 271:1245-9.
- 25- Franklyn J.A., Betteridge J., Dykin J., Holder R., Oates G., Parle J.V. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet.*1992;340: 9-13.
- 26- Cummings S.R., Black D.M., Nevitt M.C., Browner W.S., Cauley J.A., Genant H.K., Mascioli S.R., Scott J.C., Seeley D.G., Steiger P. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA.*1990;263:665-8.
- 27- Wasnich R.D., Ross P.D., Heilbrun L.K., Vogel J.M. Selection of the optimal skeletal site for fracture risk prediction. *Clin Orthop.*1987;216:262-9.
- 28- Vogel J.M., Wasnich R.D. Ross P.D. The clinical relevance of calcaneus bone mineral measurements: a review. *Bone Miner.*1988;5:35-58.
- 29- Riario-Sforza G.G., Incorvaia C., Scazzoso A., Traversi T., Nitti F., Fumagalli M. Cut off values of bone mineral density defining postmenopausal women with bone fractures. *Ann Rheum Dis.* 1995; 54:807-10.
- 30- Hui S.L., Slemenda C.W., Johnston C.C. Jr.

Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann Intern Med.* 1989;111:355-61.

31- Gardsell P., Johnell O., Nilsson B.E., Nilsson JA. The predictive value of fracture, disease, and falling tendency for fragility fractures in women. *Calcif Tissue Int.* 1989;45:327-30.

32- Black D.M., Cummings S.R., Genant H.K., Nevitt M.C., Palermo L., Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res.* 1992;7:633-8.

33- Melton L.J., Atkinson E.J., O'Fallon W.M., Wahner H.W., Riggs B.L. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res.* 1993;8:1227-33.

34- Baran D.T., Faulkner K.G., Genant H.K., Miller

P.D., Pacifici R. Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry. *Calcif Tissue Int.* 1997;61:433-40.

35- Pacheco E.M.B., Harrison E.J., Ward K.A., Lunt M., Adams J.E. Detection of osteoporosis by Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) of the Calcaneus: Is the WHO Criterion applicable? *Cal Tis Int.* 2002;70:475-482.

36- Kullenberg R., Falch J.A. Prevalence of osteoporosis using bone mineral measurements at the calcaneus by dual X-ray and laser (DXL). *Osteoporos Int.* 14:823-7.

37- Wasnich R.D., Ross P.D. A comparison of single and multi-site BMC Measurements for assessment of spine fracture probability. *J Nucl Med.* 1989;30:1166-177.