

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტი
შპს ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი

მ ე ღ ე ა ა მ ა შ უ კ ე ლ ი

კვლის მინერალური სიმკვრივის ცვლილებათა თავისებურებები
შარისებრი ჯირკვლის დაავადებების დროს

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
მედიცინაში

სამეცნიერო ხელმძღვანელი - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფ. ელენე გიორგაძე



2012 წ

სარჩევნი

პირობითი აღნიშვნები და შემოკლებები	3
შესავალი	4
თავი 1: ლიტერატურის მიმოხილვა	
1.1 ოსტეოპოროზის ეპიდემიოლოგია, პათოგენეზი, კლასიფიკაცია, რისკის ფაქტორები, კლინიკური სურათი	8
1.2 თირეოიდული ჰორმონების მოქმედება ძვალზე. მანიფესტირებული და სუბკლინიკური თირეოტიქსიკოზის, ჰიპოთირეოზის გავლენა ძვლოვან სისტემაზე	16
1.3 მოტეხილობის 10-წლიანი რისკის განსაზღვრის ალგორითმი და ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკის თანამედროვე მეთოდები	21
1.4 ოსტეოპოროზის მკურნალობის თანამედროვე მეთოდები	28
თავი 2: კვლევის მეთოდები	31
თავი 3: კლინიკური მასალის დახასიათება	34
თავი 4: კვლევის შედეგები	
4.1 ძვლის მინერალური სიმკვრივის ცვლილებათა თავისებურებები დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის დროს პოსტმენოპაუზური და რეპროდუქციული ასაკის ქალებში	36
4.2. ძვლის მინერალური სიმკვრივის ცვლილებათა თავისებურებები პირველადი ჰიპოთირეოზის დროს პოსტმენოპაუზური და რეპროდუქციული ასაკის ქალებში	47
თავი 5: კვლევის შედეგების განხილვა	53
თავი 6: დასკვნები	59
ბამოყენებულ ლიტერატურის სია	61

პირობითი აღნიშვნები და შემოკლებები

1. დტბ – დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვი
2. თტ – თირეოტოქსიკოზი
3. სმი – სხეულის მასის ინდექსი
4. ძმს – ძვლის მინერალური სიმკვრივე (BMD)
5. ძმშ – ძვლის მინერალური შემადგენლობა (BMC)
6. პპთ – პირველადი ჰიპოთირეოზი
7. antiTPO - ანტისხეულები თირეოიდული პეროქსიდაზას მიმართ
8. antiTSHr – ანტისხეულები თირეოტროპული ჰორმონის რეცეპტორის მიმართ
9. BUA – ულტრაბგერის მილევალობა
10. DXA – ორმაგენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრია
11. ER – ესტროგენული რეცეპტორი
12. FRAX – მოტეხილობის 10 წლიანი რისკის განსაზღვრის ალგორითმი
13. OPG – ოსტეოპროტეგერინი
14. RANK – ოსტეოკლასტების ბირთვული ფაქტორი კაპპა B-ს (NF-kB) რეცეპტორული აქტივატორი
15. RANKL – RANK –ის ლიგანდი
16. SOS – ულტრაბგერის გავლის სიჩქარე
17. SERMs – სელექტიური ესტროგენის რეცეპტორის მოდულატორები
18. TNF α – სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი α
19. TSH – თირეოტროპული ჰორმონი
20. T3 – ტრიიოდთირონინი
21. T4 – ტეტრაიოდთიროქსინი
22. TR – თირეოიდული ჰორმონის რეცეპტორი

შესავალი

პრობლემის აქტუალობა

ოსტეოპოროზი არის ძვლების სისტემური დაავადება, რომლის გამოვლინებები – ძვლოვანი ქსოვილის მასის შემცირება და მისი მიკროარქიტექტონიკის დარღვევა, განაპირობებენ ძვლის სიმტკიცის დაქვეითებას და მოტეხილობის რისკის გაზრდას [31]. დადგენილია, რომ პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალების 30%-ს ამერიკის შეერთებულ შტატებსა და ევროპაში აღენიშნება ოსტეოპოროზი [166,167]; დაავადებულთაგან ქალების მინიმუმ 40% [99] და მამაკაცების 15-30%-ს აღენიშნება ოსტეოპოროზული მოტეხილობა [117], რაც იმას ნიშნავს, რომ ორიდან ერთ ქალს და რვიდან ერთ ასაკოვან მამაკაცს აქვთ ოსტეოპოროზული მოტეხილობის განვითარების ალბათობა სიცოცხლის განმავლობაში. აღნიშნული სტატისტიკური მონაცემებიდან გამომდინარე, ოსტეოპოროზი ქალებში ისეთივე აქტუალურია, როგორც გულის იშემიური დაავადება და უფრო მეტად გავრცელებული, ვიდრე ძუძუს კიბო (დაახლ 12 %) [107,111]. პოპულაციის სიცოცხლის ხანგრძლივობის გაზრდა განაპირობებს ოსტეოპოროზის გავრცელების მკვეთრ მატებას [120].

ოსტეოპოროზი კლინიკურად ვლინდება მოტეხილობებით. ჩვეულებრივ ვითარდება ხერხემლის, ბარძაყის, წინამხრის დისტალური და მხრის ძვლის პროქსიმალური ნაწილის ოსტეოპოროზული მოტეხილობები [72]. 2000 წელს, ევროპაში 50 წელზე უფროსი ასაკის ქალებსა და მამაკაცებში დარეგისტრირდა ბარძაყის ძვლის მოტეხილობის 620,000, წინამხრის – 574,000, მხრის ძვლის პროქსიმალური ნაწილის – 250,000 და ხერხემლის ძვლების – 620,000 ახალი შემთხვევა. ამ მოტეხილობებმა შეადგინეს მთელი მსოფლიოს მოტეხილობების 34,8% [72]. გარდა აღნიშნულისა, შესაძლოა განვითარდეს სხვა მიდამოების – მენჯის ძვლების, ნეკნების, ბარძაყის ძვლის დისტალური ნაწილის და წვივის ძვლის ოსტეოპოროზული მოტეხილობებიც.

თანამედროვე ეტიო-პათოგენეზური კლასიფიკაციით, განასხვავებენ ოსტეოპოროზის პირველად და მეორად ფორმებს. მეორადი ოსტეოპოროზის გამომწვევ ეფაქტორებს შორის ყველაზე ხშირად გვხვდება სტეროიდული ოსტეოპოროზი [2-4]. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ საქართველოში ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების მაღალი გავრცელების გამო, სავარაუდოდ არანაკლებ აქტუალური უნდა იყოს თირეოიდული ანუ ფარისებრი ჯირკვლის

დაავადებებთან დაკავშირებული ოსტეოპოროზი. ბოლო წლებში ამ საკითხთან დაკავშირებით მთელს მსოფლიოში ინტენსიური კვლევა მიმდინარეობს, კერძოდ, ინტერესის საგანია ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების გავლენის მექანიზმი ძვლის მეტაბოლიზმზე; მოტეხილობის რისკი ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა დაავადების დროს; ენდოგენური და ეგზოგენური სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის ზეგავლენა ძვალზე და ა.შ. თუმცა მიღებული შედეგები უმეტესწილად ურთიერთსაწინააღმდეგოა და ჯერ კიდევ ბევრი საკითხია გამოსაკვლევი ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებისა და ძვლის მეტაბოლიზმის ურთიერთკავშირის ასპექტში.

ჩვენი კვლევის მიზანია ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა პათოლოგიებსა და ძვლის მინერალურ სიმკვრივეს შორის ურთიერთკავშირის დადგენა; ოსტეოპოროზის და ოსტეოპენიის გავრცელების შესწავლა რეპროდუქციული და პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში, დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვით გამოწვეული თირეოტოქსიკოზის და პირველადი ჰიპოთირეოზის დროს; დაავადების ანამნეზის ხანგრძლივობის, მკურნალობის მეთოდის და ხანგრძლივობის ზეგავლენის დადგენა ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე.

კვლევის პროცესში დასახული ამოცანებია:

1. ძვლის მინერალური სიმკვრივის, ოსტეოპენიისა და ოსტეოპოროზის გავრცელების შესწავლა ქალებში ახლად გამოვლენილი ან მორეციდივე დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვით
2. ძვლის მინერალური სიმკვრივის (ძმს) შეფასება პაციენტებში დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის (დტჩ) კონსერვატიული მკურნალობის ფონზე
3. ძვლის მინერალური სიმკვრივის შესწავლა პაციენტებში დტჩ-ის ოპერაციული მკურნალობის შემდეგ.
4. კორელაციური კავშირების დადგენა თირეოიდულ სტატუსს ანუ თირეოტროპული ჰორმონისა და თირეოტროპული ჰორმონის რეცეპტორის მიმართ ანტისხეულების დონესა (antiTSHr) და ძმს-ს შორის
5. ძვლის მინერალური სიმკვრივის, ოსტეოპენიისა და ოსტეოპოროზის გავრცელების შეფასება პირველადი ჰიპოთირეოზის მქონე ქალებში, პრე- და პოსტმენოპაუზურ ასაკობრივ ჯგუფებში
6. ძმს-ზე პირველადი ჰიპოთირეოზის გავლენის შესწავლა ლევოთიროქსინით ჩანაცვლებითი მკურნალობის დროს, პაციენტების მენოპაუზური სტატუსის და დაავადების ხანგრძლივობის გათვალისწინებით

7. კორელაციური კავშირების დადგენა წელის მალეების და პროქსიმალური ბარძაყის ძმს-სა და პაციენტების ასაკს, მენოპაუზის ხანგრძლივობას, ანამნეზის ხანგრძლივობას, სხეულის მასის ინდექსს შორის (სმი).

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

კვლევის შედეგები მნიშვნელოვნად აფართოებს არსებულ ინფორმაციას ოსტეოპოროზის მიმდინარეობის თავისებურებების შესახებ ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების დროს. კერძოდ, გამოვლენილ იქნა ძვლის მინერალური სიმკვრივის დაქვეითება როგორც თირეოტიკოსით, ისე ჰიპოთირეოზით მიმდინარე პათოლოგიების დროს.

პირველად იქნა დადგენილი, რომ პოსტმენოპაუზური ასაკის პაციენტებში თირეოსტატიული მკურნალობის დაწყების შემდეგ უკვე რამდენიმე თვეში ხდება კორტიკალური ძვლის სიმკვრივის აღდგენა, ხოლო ტრაბეკულური ძვლის ნორმალისებისთვის საჭიროა მინიმუმ ერთი წელი.

პირველად იქნა გამოვლენილი მჭიდრო და სარწმუნო კორელაციური ურთიერთკავშირები ანტითირეოტროპული ანტისხეულების დონესა და ბარძაყის ძვლის მინერალურ სიმკვრივეს შორის როგორც კორტიკალურ, ისე ტრაბეკულურ ძვალში, რამაც მოგვცა საფუძველი ვივარაუდოთ, რომ აღნიშნული ანტისხეულები დამოუკიდებლად ახდენენ ზეგავლენას ძვლოვანი ქსოვილის მეტაბოლიზმზე დტჩ-ის დროს.

პირველად იქნა დადასტურებული, რომ ხანგრძლივად მიმდინარე პირველადი ჰიპოთირეოზის დროს ადექვატური ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე ქვეითდება ძვლის მინერალური სიმკვრივე პოსტმენოპაუზური ასაკის პაციენტებში. დამატებით რისკის ფაქტორს წარმოადგენს ანამნეზში თირეოტიკოსის არსებობა, რაც დღის წესრიგში აყენებს მკურნალობის კომპლექსში ანტიოსტეოპოროზული პრეპარატების ჩართვას.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების დროს დიაგნოსტიკური კვლევების კომპლექსში აუცილებლად იქნეს ჩართული ორმაგენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრია, რაც საშუალებას მოგვცემს დროულად გამოვლინდეს ძვლის

მინერალური სიმკვრივის დაქვეითება, დაინიშნოს ანტირეზორბციული მკურნალობა და მოხდეს ოსტეოპოროზული მოტეხილობის პრევენცია.

თირეოტროპული ჰორმონის მიმართ ანტისხეულების მაღალი ტიტრი შესაძლებელია გამოყენებულ იქნეს, როგორც ძვლის დაზიანების მგრძობიარე მარკერი დტჩ-ის დროს.

პუბლიკაციები

1. The impact of thyroid diseases on bone metabolism and fracture risk. *Georgian Med News*. 2010 Jul-Aug;(184-185):34-9. თანაავტორები: ე.გიორგაძე, მ.ცაგარელი, ნ.ნოზაძე, ნ.ჯეირანაშვილი
2. Влияние лептина на минеральную плотность кости в пременопаузе и постменопаузе. *Georgian Med News*. 2011 May;(194):47-52. თანაავტორები: შ.შანავა, თ.ზერეკიძე, ქ.ასათიანი
3. The negative correlation between thyrotropin receptor stimulating antibodies and bone mineral density in postmenopausal patients with Graves' disease. *J Invest Med* 2013. თანაავტორები: მ.კორინთელი, თ.ზერეკიძე, ნ.ჯიქურაული, შ.შანავა, მ.ცაგარელი, ე.გიორგაძე

თავი 1: ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 ოსტეოპოროზის ეპიდემიოლოგია, პათოგენეზი, კლასიფიკაცია, რისკის ფაქტორები, კლინიკური სურათი

ოსტეოპოროზი არის დაავადება, რომელიც წლების განმავლობაში უსიმპტომოდ მიმდინარეობს და ხშირად კლინიკურად გამოვლინდება მოტეხილობის განვითარების შემდეგ, რის გამოც ოსტეოპოროზს ხშირად “ჩუმ ეპიდემიას” უწოდებენ [126]. ოსტეოპოროზი, რომელსაც ახასიათებს ძვლის მასის და სიმტკიცის დაქვეითება, ბოლო პერიოდში, ადამიანის სიცოცხლის ხანგრძლივობის გაზრდასთან ერთად, სერიოზულ კლინიკურ პრობლემად იქცა. მე-19 საუკუნეში, სერ ესტლი კუპერმა, გამოჩენილმა ინგლისელმა ქირურგმა აღწერა “ძვლების დამსუბუქება და დარბილება ხანდაზმულ ასაკში, რომელიც ქმნის მოტეხილობის განვითარების წინაპირობას” [32]. ტერმინი “ოსტეოპოროზიც” მოწოდებულ იქნა იმავე პერიოდში იოჰან ლობშტაინის მიერ [128].

პოპულაციის სიცოცხლის ხანგრძლივობის მომატებასთან ერთად, ოსტეოპოროზული მოტეხილობები ავადობის ძირითადი მიზეზი ხდება და საგანგაშო ციფრებს აღწევს. თუკი ბარდაყის ყელის მოტეხილობის სისშირე 1990 წელს შეადგენდა 1,66 მილიონს, 2050 წლისთვის ეს რიცხვი სავარაუდოდ 6,26 მილიონამდე გაიზრდება ანუ 2050 წლისთვის, მსოფლიოში ბარდაყის მოტეხილობის რისკი ქალებში 240%-ით და მამაკაცებში 310%-ით გაიზრდება [58].

ოსტეოპოროზის საერთაშორისო ფონდის მონაცემებით, ბარდაყის, წინამხრის და ხერხემლის ძალების კლინიკურად საყურადღებო მოტეხილობების ჯამური რისკი აღწევს 40%-ს, რაც უტოლდება გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების რისკს [107]. დადგენილია, რომ 45 წლის ასაკის ზევით ქალები ოსტეოპოროზული მოტეხილობების გამო უფრო მეტ დღეებს ატარებენ სტაციონარში, ვიდრე ბევრ სხვა დაავადებასთან, კერძოდ დიაბეტთან, მიოკარდიუმის ინფარქტსა და ძუძუს კიბოსთან დაკავშირებით [111]. ასევე მამაკაცებში, ოსტეოპოროზული მოტეხილობის განვითარების ალბათობა 50 წლის ასაკის ზევით 30%-ს აღწევს, რაც პროსტატის კიბოს რისკს უტოლდება [100].

ბარდაყის მოტეხილობა იწვევს მწვავე ტკივილს, ფუნქციის დარღვევას, სიკვდილობის გაზრდას მოტეხილობიდან პირველ 3-6 თვეში და თითქმის

ყოველთვის მოითხოვს ჰოსპიტალიზაციას. გამოჯანმრთელება ხდება ნელა და ხშირად არასრულად. შედეგად, სიკვდილის შემთხვევების 1%-ზე მეტი გამოწვეულია ბარდაყის ძვლის მოტეხილობით [72]. ვერტებრულმა მოტეხილობებმა შესაძლოა გამოიწვიონ ტკივილი და ფუნქციის დარღვევა, თუმცა შესაძლოა განვითარდნენ უსიმპტომოდაც. ხშირია რეციდივები, რაც დროთა განმავლობაში იწვევს ინვალიდობას. დისტალური სხივის ძვლის მოტეხილობაც იწვევს ტკივილსა და ფუნქციის დროებით მოშლას, თუმცა პროგნოზი კეთილსაიმედოა და სრულად ხდება ფუნქციის აღდგენა [72].

პრობლემის ასეთი აქტუალობის გამო, ბოლო ათწლეულში ძალიან დაიხვეწა ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მეთოდები, რომლებიც თანდათან ინერგება საქართველოშიც. თუმცა მოსახლეობის ინფორმირებულობა ამ საკითხთან დაკავშირებით საკმაოდ მწირია.

პათოგენეზი: 1940 წელს ამერიკელმა ექიმმა ენდოკრინოლოგმა, ფულერ ოლბრაიტმა აღწერა პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზი და გამოთქვა მოსაზრება, რომ ეს პროცესი დაკავშირებული იყო ძვლის წარმოქმნის დარღვევასთან ესტროგენების დეფიციტის ფონზე [12]. დროთა განმავლობაში, ეს კონცეფცია დაიხვეწა და თანამედროვე მიდგომით, ოსტეოპოროზი არის პროცესი, რომელშიც მონაწილეობს მრავალი პათოგენეზური ფაქტორი და საბოლოოდ იწვევს ძვლოვანი მასის კარგვას და ძვლის მიკროარქიტექტურის დარღვევას. გარდა ძვლის მინერალური სიმკვრივისა, ოსტეოპოროზული მოტეხილობის სიხშირეს, განსაკუთრებით ბარდაყის და სხივის ძვლის მიდამოებში, განსაზღვრავს დავარდნის სიხშირე და მიმართულება [120].

ძვალი არის დინამური სისტემა, რომელიც მუდმივ რემოდელირებას განიცდის. ძვლის რეზორბციას ახორციელებენ ოსტეოკლასტები, ხოლო აღდგენას – ოსტეობლასტები. ნორმალურ შემთხვევაში ეს პროცესები ბალანსირებულია [164, 165]. ძვლის რემოდელირების პროცესში ოსტეობლასტები, ოსტეოკლასტები და მათი წინამორბედები ერთმანეთს სხვადასხვა სასიგნალო მოლეკულების საშუალებით უკავშირდებიან. რეზორბციაზე პასუხს აგებენ ოსტეოკლასტები, რომლებიც თავის მხრივ ოსტეობლასტების მიერ სეკრეტირებული ციტოკინების საშუალებით აქტიურდებიან. ოსტეობლასტები გამოიმუშავენ და გამოყოფენ როგორც RANKL-ს, ასევე ოსტეოპროტეგერინს (OPG). RANKL არის ნუკლეარული ფაქტორი-კაპპა B-ს (NF-κB) რეცეპტორული აქტივატორის, RANK-ის ლიგანდი ჰემოპოეტურ უჯრედებში და მისი ფუნქციაა ოსტეოკლასტების დიფერენციაციის გააქტიურება. ოსტეოპროტეგერინი კი არის

აღნიშნული რეცეპტორის კონკურენტული ინჰიბიტორი და ხელს უშლის RANK/RANKL ურთიერთქმედებას, აქედან გამომდინარე, აფერხებს ოსტეოკლასტების დიფერენციაციასა და ცხოველყოფილებას. RANKL/OPG შორის ბალანსის დარღვევა განაპირობებს ოსტეოპოროზის განვითარებას. ძვლის რეზორბციის სტიმულატორები ზრდიან RANKL-ის ექსპრესიას ოსტეობლასტებში, ზოგიერთი ამცირებს OPG-ს ექსპრესიასაც [140]. RANK-RANKL ურთიერთკავშირი წარმოადგენს ოსტეოპოროზის ნებისმიერი პათოგენეზური ფაქტორის საბოლოო მექანიზმს [120]. RANKL-ის ინჰიბიტორები წარმოადგენენ ოსტეოპოროზის სამკურნალო საშუალებათა უახლეს კლასს [118].

ძვლოვანი მასის შემცირება და სიმყიფის მომატება შესაძლოა განვითარდეს, თუ ა) ვერ მიიღწევა ოპტიმალური ძვლის პიკური მასა და სიმტკიცე ზრდის პერიოდში; ბ) გაძლიერებულია ძვლის რეზორბცია, რაც იწვევს ძვლოვანი მასის შემცირებას და მიკროარქიტექტურის დარღვევას; გ) არაადექვატურია ფორმირების ფაზა, რის გამოც ვერ ხერხდება დაკარგული ძვლის ადექვატური აღდგენა [78].

ესტროგენების დეფიციტი კრიტიკულ როლს ასრულებს ოსტეოპოროზის პათოგენეზში, რასაც ადასტურებს ფაქტი, რომ პოსტმენოპაუზურ ქალებს ყველაზე ხშირად უვითარდებათ ოსტეოპოროზი. მორფოლოგიურმა კვლევებმა და ძვლის მეტაბოლიზმის ბიოქიმიური მარკერების განსაზღვრამ გვიჩვენა, რომ მენოპაუზის პერიოდში ჩქარდება ძვლის რემოდელირება, იმატებს როგორც რეზორბციის, ისე ფორმირების მარკერების დონე [39], თუმცა ესტროგენის დეფიციტის პირობებში წამყვან როლს ასრულებს რეზორბციის გაზრდა. ესტროგენების დეფიციტი მონაწილეობს ძვლის კარგვაში ქალებში 70-80 წლის ასაკშიც, რასაც ადასტურებს ფაქტი, რომ ესტროგენებით მკურნალობა სწრაფად ამცირებს ძვლის კარგვას ასეთ პაციენტებში. მოტეხილობის რისკი უკუპროპორციულ კავშირშია ესტროგენის შემცველობასთან პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში [115].

ესტროგენი კრიტიკულ როლს თამაშობს პუბერტატულ პერიოდში, ორივე სქესის მოზარდების ეპიფიზების დახურვაში და არეგულირებს ძვლის ცვლას როგორც ქალებში, ისე მამაკაცებში. სხვათა შორის, ესტროგენი უფრო მეტად განაპირობებს ძვლის რეზორბციის შეფერხებას მამაკაცებში, ვიდრე ანდროგენი, თუმცა სავარაუდოდ ანდროგენიც თამაშობს გარკვეულ როლს [42]. ესტროგენი ასევე აუცილებელია ძვლის პიკური მასის მიღწევისთვის მამაკაცებში. უფრო მეტიც, ჰიპოესტროგენემია მამაკაცებში დაკავშირებულია ოსტეოპოროზთან [150].

ესტროგენი მოქმედებს ორი რეცეპტორის საშუალებით, ესენია: ესტროგენული რეცეპტორი ალფა ($ER\alpha$) და ესტროგენული რეცეპტორი ბეტა ($ER\beta$). დადგენილია, რომ $ER\alpha$ არის ესტროგენების მოქმედების ძირითადი მედიატორი ძვალზე [88].

გარდა პირდაპირი ზემოქმედებისა ძვლის უჯრედებზე, ესტროგენები მოქმედებენ სხვადასხვა ციტოკინებზე, რომლებიც თავის მხრივ არეგულირებენ ოსტეოკლასტების წარმოქმნას და ფუნქციონირებას. ესტროგენების დეფიციტის დროს იზრდება მონოციტების მიერ სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის (TNF) პროდუქცია და ოსტეობლასტური რიგის უჯრედები უფრო მგრძობიარე ხდება ინტერლეიკინ-1-ის (IL-1) ზემოქმედების მიმართ. IL-1 და TNF ასტიმულირებენ სტრომულ უჯრედებს და პრე-ოსტეობლასტებს, ყველა ეს ფაქტორი ასტიმულირებს ოსტეოკლასტების წარმოქმნას და ამცირებს მათ აპოპტოზს. ესტროგენების დეფიციტი ასევე უარყოფითად მოქმედებს ოსტეოპროტეგერინზე [118].

ასაკობრივ ძვლის კარგვაში მონაწილეობენ სხვა ჰორმონებიც. პარათირეოიდული ჰორმონის (PTH) დონე იზრდება ასაკთან ერთად, რაც სავარაუდოდ დაკავშირებულია კალციუმის და D ვიტამინის მიღების დეფიციტსა და დაქვეითებულ კუჭ-ნაწლავისმიერ აბსორბციასთან. მეორადი ჰიპერპარათირეოზი და D ვიტამინის დეფიციტი არა მხოლოდ აჩქარებს ძვლის კარგვას, არამედ არღვევს ნერვ-კუნთოვან ფუნქციებსაც, რაც ზრდის დავარდნის და შესაბამისად, მოტეხილობის რისკს [127].

კლინიკურმა კვლევებმა, რომლებშიც ჩართული იყო კალციუმის და D ვიტამინის დეფიციტის რისკის მქონე ხანდაზმული პაციენტები, გვიჩვენა, რომ ორივეს ჩანაცვლებას მოჰყვა მეორადი ჰიპერპარათირეოზის უკუგანვითარება, ძვლის რეზორბციის შემცირება, ძვლოვანი მასის გაზრდა, მოტეხილობების რიცხვის შემცირება, და დავარდნის სიხშირის შემცირებაც კი [92].

გენეტიკური ფაქტორები განაპირობებენ როგორც ძვლის პიკურ მასას, ისე ძვლის ასაკობრივ კარგვას. დადასტურებულია ტიპი 1 კოლაგენის, ესტროგენის რეცეპტორის, D ვიტამინის რეცეპტორის და ოსტეოპროტეგერინის მაკოდირებელი გენების როლი ამ პროცესში. ბოლო პერიოდში აღმოჩნდა, რომ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის რეცეპტორთან შეკავშირებული ცილა-5-ის (LRP-5) გენის გამააქტივებელმა მუტაციამ შესაძლოა გამოიწვიოს ძვლის სიმკვრივის გაზრდა, ხოლო LRP-5 გენის დელეცია იწვევს მძიმე ოსტეოპოროზულ სინდრომს [152].

გარდა სისტემური ჰორმონებისა, ძვლის ცვლაში მონაწილეობენ ლოკალური ფაქტორები ანუ ციტოკინები. ინსულინის მსგავს ზრდის ფაქტორს (IGF) და სიმსივნის ზრდის ფაქტორს (TGF- β) შეუძლია შეცვალოს ძვლის ფორმირება. IGF-1-ის ლოკალური პროდუქციის შეფერხება არის გლუკოკორტიკოიდებით გამოწვეული ოსტეოპოროზის მნიშვნელოვანი ფაქტორი [96].

პროსტაგლანდინი E2 (PGE2) არის ძვლის მიერ გამოთავსებული ძირითადი პროსტაგლანდინი, რომელიც ასტიმულირებს როგორც რეზორბციას, ისე ფორმირებას. ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე ასევე გავლენას ახდენენ ციტოკინები: IL-1, IL-6, TNF α და მათი რეცეპტორების პოლიმორფიზმი. ეპიდემიოლოგიური კვლევებით გამოვლინდა ძმს-ის მცირე ზრდა და მოტეხილობის რისკის შემცირება პაციენტებში, ვინც მკურნალობდნენ არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებით [119].

NO გამოთავსდება ძვლის უჯრედების მიერ მექანიკური დატვირთვის საპასუხოდ. თუმცა, პროსტაგლანდინებისგან განსხვავებით, NO აინჰიბირებს ძვლის რეზორბციას, სავარაუდოდ OPG პროდუქციით [160].

ძვლის რემოდელირებაში მონაწილეობენ ასევე ძვლოვანი მორფოგენული ცილები (BMP), რომლებიც აინდუცირებენ ძვლის წარმოქმნას. BMP-ს რეცეპტორები აღმოჩენილია ოსტეობლასტების წინამორბედი უჯრედების ზედაპირზე [118].

ოსტეოპოროზის კლასიფიკაცია: ოსტეოპოროზის ყველაზე მეტად გავრცელებული კლასიფიკაცია დაავადების ეტიო-პათოგენეზს ეყრდნობა, რომლის მიხედვით განასხვავებენ პირველად და მეორად ოსტეოპოროზს [2-4]. ოსტეოპოროზის დაყოფა პირველად და მეორად ფორმებად პირობითია. მაგალითად, ადრეულ ასაკში განვითარებული ჰიპოგონადიზმი მიიჩნევა მეორადი ოსტეოპოროზის მიზეზად, ხოლო ბუნებრივი მენოპაუზა და მამაკაცებში ასაკთან ერთად სასქესო ჰორმონების დაქვეითება მიიჩნევა პირველადად. უფრო მეტიც, შესაძლოა შეგვხვდეს პირველადი და მეორადი ფაქტორების კომბინაცია [78]. პირველადი ოსტეოპოროზის ფორმებია:

- პოსტმენოპაუზური
- სენილური
- იუვენილური
- იდიოპათიური

მეორადი ოსტეოპოროზი შეიძლება დაკავშირებული იყოს სხვადასხვა დაავადებებსა და პათოლოგიურ მდგომარეობებთან ან განვითარდეს ზოგიერთი სამკურნალო პრეპარატის მოქმედების შედეგად. მეორადი ოსტეოპოროზის მიზეზები ნაჩვენებია ცხრილში №1:

ცხრილი №1

მეორადი ოსტეოპოროზის მიზეზები

ენდოკრინული დარღვევები – ჰიპერპარათირეოზი, ჰიპერკორტიციზმი, ჰიპოგონადიზმი, თირეოტოქსიკოზი, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1 და სხვ.
ნუტრიციული და გასტროინტესტინური დარღვევები – მალაბსორბცია, გასტრექტომია, პარენტერული კვება, პირველადი ბილიარული ციროზი და სხვ
თირკმლის დაავადებები – თირკმლის ქრონიკული უკმარისობა, მილაკოვანი აციდოზი და სხვ
სისხლმბადი სისტემის დარღვევები – ლეიკემიები და ლიმფომები, ნამგლისებრუჯრედოვანი ანემია, თალასემია და სხვ.
პრეპარატები – გლუკოკორტიკოიდები, ჰეპარინი, ვარფარინი, ანტიკონვულსანტები, მეტოტრექსატი, ლითიუმი, ალუმინის შემცველი ანტაციდები და სხვ
რევმატიული და აუტოიმუნური დაავადებები – მანკილოზებელი სპონდილიტი, წითელი მგლურა, რევმატოიდული ართრიტი
ჰიპოგონადური მდგომარეობები – ანორექსია ნევროზა, ჰიპერპროლაქტინემია, პანჰიპოპიტუიტარიზმი, ნაადრევი კლიმაქსი, ტერნერის და კლაინფელტერის სინდრომი და სხვ.
გენეტიკური დაავადებები, შემაერთებელქსოვილოვანი დაავადებები – ცისტური ფიბროზი, ელერს-დანლოსის დაავადება, გლიკოგენის დაგროვების დაავადებები, მარფანის სინდრომი, არასრული ოსტეოგენეზი და სხვ.
იმობილიზაცია

ოსტეოპოროზის რისკის ფაქტორები: ოსტეოპოროზის რისკის ფაქტორები იყოფა ორ ძირითად ჯგუფად: პოტენციურად მოდიფიცირებადი და არამოდიფიცირებადი [167], რომლებიც წარმოდგენილია ცხრილში №2:

ოსტეოპოროზის რისკის ფაქტორები

არამოდფიცირებადი რისკის ფაქტორები	მოდფიცირებადი რისკის ფაქტორები
ასაკი – 50 წლის ზევით	D ვიტამინის დეფიციტი
მდედრობითი სქესი	ჭარბი ალკოჰოლი
მოტეხილობის ოჯახური ანამნეზი	თამბაქოს მოხმარება
ანამნეზში მოტეხილობის არსებობა	არასაკმარისი ფიზიკური აქტივობა
რასა/ეთნიკური წარმომავლობა	არასაკმარისი კალციუმის მიღება
ასთენიური აღნაგობა	პრეპარატები
ყველა ის დაავადება, რომელიც იწვევს მეორად ოსტეოპოროზს	

კლინიკური სურათი: ძვლის კარგვა ნელი და უმტკივნეულო პროცესია, ამიტომ როგორც წესი, ადამიანს სიმპტომები არ უვითარდება. ყველაზე ხშირად ოსტეოპოროზის პირველი კლინიკური გამოვლინება არის მოტეხილობა. ამის გამო ამ დაავადებას “ჩუმ ეპიდემიას” უწოდებენ [126,167]. სხვადასხვა ლოკალიზაციის მოტეხილობას განსხვავებული სიმპტომები ახლავს თან.

ოსტეოპოროზის ყველაზე ხშირი კლინიკური მანიფესტაციაა ხერხემლის კომპრესიული მოტეხილობები, რომლებიც ვითარდება სპონტანურად ან მინიმალური ტრავმის შედეგად [78]. ზოგიერთ შემთხვევაში სახეზეა მხოლოდ ერთი მალის კომპრესია, ხოლო სხვა შემთხვევებში ხდება რამდენიმე მალის კოლაფსი. ყველაზე ხშირია მოტეხილობები გულმკერდის მალეებში T6-ის ქვემოთ და წელის მალეებში. მალეების მოტეხილობის შემთხვევაში ხშირია წელის ტკივილი, რაც უმეტეს შემთხვევებში რადიოლოგიური გამოკვლევის მიზეზი ხდება. კომპრესიის მგრძობიარე მარკერია სიმალის შემცირება [133]. ვერტებრული მოტეხილობები ხშირად უსიმპტომოდ მიმდინარეობს. უსიმპტომო ვერტებრული მოტეხილობების დიაგნოსტიკა შესაძლებელია ორმაგენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრის ლატერალური ვერტებრული მორფომეტრიით (DXA-LVA) ან რენტგენოგრაფიით [126,131]. მრავლობითი მოტეხილობები იწვევენ სერიოზულ დარღვევებს. კიფოზი და წელის ლორდოზის გაქრობა არის დეფორმაციები, რომლებიც ამწვავენ წელის ტკივილს. გულ-მკერდის დეფორმაცია იწვევს ფილტვების სასიცოცხლო მოცულობის შემცირებას. მუცლის ღრუს ორგანოების კომპრესია

დაკავშირებულია დისკომფორტთან. ბევრ პაციენტს აქვს ხერხემლის სხვა პათოლოგიებიც: სპონდილოლისთეზი, მალთაშორისი დისკების დაავადება და ოსტეოართრიტი. ოსტეოპოროზი თავისთავად იშვიათად იწვევს ნერვის ფესვების ან ზურგის ტვინის კომპრესიას. ხშირია ოსტეოართრიტი და ოსტეოპოროზი ერთსა და იმავე პაციენტში [78]. ვერტებრული მოტეხილობების 10%-ზე ნაკლები საჭიროებს პოსპიტალიზაციას, მაშინაც კი როდესაც იწვევს მნიშვნელოვან ტკივილს და სიცოცხლის ხარისხის გაუარესებას [126].

პროქსიმალური ბარძაყის მოტეხილობა არის ავადობისა და სიკვდილობის ერთ-ერთი წამყვანი ფაქტორი ხანდაზმულებში. მოტეხილობების უმეტესობა ვითარდება ბარძაყის ყელის ან დიდი ციბრუტის მიდამოში და შესაძლოა დაკავშირებული იყოს მნიშვნელოვან ან მინიმალურ ტრავმასთან. მოტეხილობის რისკზე გავლენას ახდენს ფაქტორები, რომლებიც ზრდიან დაცემის რისკს [108]. მოტეხილობის სიხშირე მკვეთრად განსხვავდება სქესის მიხედვით, თანაფარდობა ქალი/მამაკაცი შეადგენს 4/5. მოტეხილობების 90% ვითარდება 50 წლის ასაკის ზევით. ბარძაყის მოტეხილობა ჩვეულებრივ მოითხოვს ქირურგიულ მკურნალობას, რაც დაკავშირებულია სერიოზულ ხარჯებთან. გარდა ამისა, ოპერაციისდროინდელი და ოპერაციისშემდგომი გართულებების გამო სიკვდილობა აღწევს 5-20%-ს. ბევრი ხანდაზმული ვერ უბრუნდება უწინდელ რეჟიმს და მოითხოვს განსაკუთრებულ მოვლას. მნიშვნელოვანია დიაგნოსტიკა და პრევენციის გეგმის შედგენა, რადგან მაღალია განმეორებითი მოტეხილობის განვითარების ალბათობა. სამწუხაროდ, ბარძაყის მოტეხილობის შემდეგ პაციენტთა უმეტესობას არ უტარდება დიაგნოსტიკური კვლევები და მკურნალობა, რათა თავიდან იქნეს აცილებული ოსტეოპოროზის პროგრესი და სხვა მოტეხილობები [135].

დისტალური სხივის ძვლის მოტეხილობა (კოლსის მოტეხილობა), რომელიც ძირითადად ტრავმატული ძვლისგან შედგება, გამოწვეულია გაშლილ ხელზე დაცემით. ქალებში ასეთი მოტეხილობის სიხშირე იმატებს 40 წლის ასაკის შემდეგ და შესაძლოა დაკავშირებული იყოს პრემენოპაუზურ ძვლის კარგვასთან და გენეტიკურ ფაქტორებთან. კოლსის მოტეხილობები კარგად ხორცდება და იშვიათად იწვევს ხანგრძლივ ავადობას. კოლსის მოტეხილობის შემდეგ ქალებს აუცილებლად უნდა ჩაუტარდეთ ოსტეოპოროზზე გამოკვლევა და მკურნალობა [78].

ნებისმიერი ლოკალიზაციის მოტეხილობა, გარდა სახის და თავის ქალას ძვლებისა, შესაძლოა უკავშირდებოდეს ოსტეოპოროზს. ძვლის სიმკვრივის

გამოკვლევა აუცილებელია ყველა შემთხვევაში, როდესაც მოტეხილობა ვითარდება მინიმალური ტრავმის შედეგად.

12. თირეოიდული ჰორმონების მოქმედება ძვალზე. მანიფესტირებული და სუბკლინიკური თირეოტიქსიკოზის, ჰიპოთირეოზის გავლენა ძვლოვან სისტემაზე

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების დონე სისხლში რეგულირდება უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით. თირეოტიროპული ჰორმონის რილიზინგ-ფაქტორი სინთეზირდება ჰიპოთალამუსში და არეგულირებს თირეოტიროპული ჰორმონის (TSH) სინთეზსა და სეკრეციას ჰიპოფიზის წინა წილიდან. TSH თავის მხრივ ასტიმულირებს ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური უჯრედების ზრდას და მათ მიერ ჰორმონების სინთეზსა და გამოყოფას. თირეოიდული ჰორმონები მოქმედებენ თირეოიდული ჰორმონის რეცეპტორების (TR) გზით ჰიპოთალამუსსა და ჰიპოფიზზე და წყვეტენ თირეოლიბერინის და TSH-ის გამოყოფას. აღნიშნული უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმი უზრუნველყოფს ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებისა და TSH-ის დონის მუდმივობას სისხლში [4,164].

ფარისებრი ჯირკვალი გამოყოფს პროჰორმონს – თიროქსინს (T4) და მცირე რაოდენობით ფიზიოლოგიურად აქტიურ ტრიიოდთირონინს (T3). მოციურკულირე T3-ის ძირითადი ნაწილი მიიღება T4-ის 5'-დეიოდინაზით ღვიძლსა და თირკმელებში ტიპი 1 დეიოდინაზას მიერ [4,21].

თირეოიდული ჰორმონები უჯრედებზე მოქმედებენ 3 ფუნქციური რეცეპტორის საშუალებით: TR α 1, TR β 1 და TR β 2, რომლებიც არეგულირებენ შესაბამისი გენების ტრანსკრიფციას. TR α 1 და TR β 1 ექსპრესირდებიან სხვადასხვა ქსოვილებში, მაგრამ მათი ფარდობითი კონცენტრაციები განსხვავებულია ზრდისა და ზრდასრულ პერიოდში [21]. TR β 2 ექსპრესია კი ხდება მხოლოდ ჰიპოთალამუსსა და ჰიპოფიზში და უზრუნველყოფს ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-ფარისებრი ჯირკვლის (ჰჰფჯ) სისტემის უარყოფითი უკუკავშირის განხორციელებას [20].

დადგენილია, რომ ჩონჩხში, TR α 1 და TR β 1 ექსპრესირდება საზრდელი ფირფიტების ქონდროციტებზე, ძვლის ტვინის სტრომულ უჯრედებსა და ძვლის წარმომქმნელ ოსტეობლასტებზე. დღემდე დადასტურებული არ არის მათი არსებობა ოსტეოკლასტებზე. საზრდელ ფირფიტაში T3 ასტიმულირებს ქონდროციტების დიფერენციაციას, რაც უზრუნველყოფს ენდოქონდრულ გაძვალებას და ხაზოვან ზრდას. T3 ასევე არეგულირებს ოსტეობლასტების

დიფერენციაციას და ფუნქციებს [122]. T3-ის გავლენა ხორციელდება როგორც პირდაპირ TRα1 რეცეპტორით, ისე სხვადასხვა რთული ციტოკინური და ზრდის ფაქტორების საშუალებით, როგორცაა მაგალითად ინდური ზახუნას ფაქტორი/პარათირეოიდული ჰორმონის მსგავსი პეპტიდის უკუკავშირი, ზრდის ჰორმონი/ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი-1 და ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი [138].

თირეოიდულ ჰორმონებსა და ძვალს შორის ურთიერთკავშირის გამოკვლევა გაართულა თტჰ-ის რეცეპტორების (TSHR) აღმოჩენამ ოსტეობლასტებსა და ოსტეოკლასტებზე [6]. ბოლო დროს გენმოდულირებულ თაგვებზე ჩატარებული ინტენსიური კვლევები მოწმობენ, რომ დარღვეული თირეოიდული ფუნქციის ძვლოვანი ეფექტები განპირობებულია პირველ რიგში ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების სიჭარბით ან ნაკლებობით, თუმცა არ არის გამორიცხული თტჰ-ის პირდაპირი ზეგავლენაც ძვლის რემოდელირებაზე [6,163].

კლინიკური კვლევები ადასტურებენ, რომ ეუთირეოიდული სტატუსი მოზრდილებში აუცილებელია ძვლის ნორმალური ცვლის, მინერალიზაციის და ძვლის ოპტიმალური სიმტკიცის შენარჩუნებისთვის [103,106]. რაც შეეხება ზრდის პერიოდს, თირეოიდული ჰორმონები აუცილებელია ძვლის განვითარებისათვის, ხოლო ეუთირეოიდული მდგომარეობა გადამწყვეტია, რათა მოხდეს ნორმალური ზრდა და ძვლის პიკური მასის მიღწევა [20].

თირეოტიქსიკოზი წარმოადგენს ოსტეოპოროზის მნიშვნელოვან რისკის ფაქტორს როგორც პრე- ისე პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებსა და მამაკაცებში [106]. ოსტეოპოროზი თირეოტიქსიკოზის დროს განპირობებულია ძვლის ცვლის ინტენსივობის გაზრდით, არაპროპორციულად ჩქარდება რემოდელირების ორივე ფაზა, რის შედეგადაც რემოდელირების თითოეულ ციკლზე ძვლოვანი მასის დაახლოებით 10% იკარგება [103]. შესაბამისად, იმატებს ძვლის რეზორბციისა და ფორმირების მარკერების დონე სისხლში. მათი ცვლილების ხარისხი დამოკიდებულია დაავადების სიმძიმეზე. მაგ, მანიფესტირებული თტ-ის მქონე პაციენტების გამოკვლევისას აღინიშნება სარწმუნო დადებითი კორელაცია შარდში ძვლის რეზორბციის მარკერებსა და თავისუფალ T3 და T4-ის შემცველობას შორის [1].

თირეოტიქსიკოზი იწვევს კალციუმის უარყოფით ბალანსს. იზრდება კალციუმის ექსკრეცია და მცირდება კალციუმის და ფოსფორის აბსორბცია წვრილ ნაწლავში. პაციენტთა დაახლოებით 5%-ს აღინიშნება მნიშვნელოვანი ჰიპერკალციემია, ხოლო 20%-ს – ზომიერი ჰიპერკალციემია [103].

ძვლის დაჩქარებულ მეტაბოლიზმს თირეოტიკოსის დროს მივყავართ ძვლის სიმკვრივის დაქვეითების და მოტეხილობის რისკის გაზრდისკენ. სხვადასხვა გამოკვლევების მონაცემების მიხედვით, მანიფესტირებული თტ-ის დროს ძმს-ის დაქვეითების ხარისხი განსხვავებულია მაგრამ საშუალოდ შეადგენს 12-15% ხერხემლის წელის სეგმენტში, 13-17% ბარძაყის პროქსიმალურ ნაწილში, 15-20% სხივის ძვალში და 25%-ზე მეტს ქუსლის ძვალში [62]. 20 კვლევის მონაცემების მეტაანალიზის შედეგად, რომელიც მოიცავდა 902 პაციენტს კლინიკური თტ-ით, გამოვლინდა ძმს-ს სარწმუნო დაქვეითება არანამკურნალე პაციენტებში, ხოლო მკურნალობის ფონზე აღინიშნება ძმს-ს სარწმუნო მატება ნორმალური დონის მიღწევით [154]. მოტეხილობის რისკზე თტ-ის ზეგავლენის ანალიზის დროს (62 830 პაციენტზე) გამოვლინდა ბარძაყის ყელის მოტეხილობის რისკის სარწმუნო მატება პაციენტებში თტ-ის ანამნეზით საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. მოტეხილობის რისკი სარწმუნოდ იზრდებოდა თტ-ის ხანგრძლივი ანამნეზის შემთხვევაში [154].

სუბკლინიკური თტ განისაზღვრება, როგორც თტპ-ის დონის დაქვეითება ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ნორმალური შემცველობის ფონზე [4]. სუბკლინიკური თტ-ის გავრცელება ეპიდემიოლოგიური კვლევების მიხედვით, რომლებიც ჩატარდა აშშ-ში (17 353 ადამიანზე) შეადგენს 3,2% [65]. განასხვავებენ ენდოგენურ და ეგზოგენურ სუბკლინიკურ თირეოტიკოსს. ეგზოგენური თირეოტიკოსი ყველაზე ხშირია ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის სინთეზური ანალოგის სუპრესიული დოზებით მიღების დროს ფარისებრი ჯირკვლის მაღალდიფერენცირებული კიბოს ან კეთილთვისებიანი კვანძოვანი წარმონაქმნის მკურნალობის პროცესში [5].

ჩატარდა კვლევები ენდოგენური და ეგზოგენური თტ-ის ძვლის მინერალური სიმკვრივესა და მოტეხილობის რისკზე ზეგავლენის შესწავლის მიზნით. აღმოჩნდა, რომ სუბკლინიკური თირეოტიკოსის დროს ქვეითდება ძვლის მინერალური სიმკვრივე და იზრდება მოტეხილობის რისკი. ფართო კვლევის შედეგების ანალიზისას, რომელიც მიმართული იყო მოტეხილობების შესწავლისკენ და მოიცავდა 15 316 პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალს (55-80 წელი), გამოვლინდა, რომ პაციენტებში დაბალი თტპ-ით ($<0,1$ მსე/ლ), ასევე თტპ-ის მოსაზღვრე მნიშვნელობით ($<0,5$ მსე/ლ), ძმს ბარძაყის ყელში და მთელს სხეულში სარწმუნოდ დაბალი იყო, ვიდრე ნორმალური თტპ-ის მქონე პაციენტებში, ხოლო ხერხემლის მალეების მოტეხილობის სიხშირე რენტგენოგრაფიული მონაცემების მიხედვით – სარწმუნოდ მაღალი [67].

ბოლო დროს გამოქვეყნებული ლიტერატურის ანალიზი მოიცავდა 1990-2001 წლებში ჩატარებულ 63 კვლევას, რომლებიც ეძღვნებოდა თიროქსინით მკურნალობის გავლენას ძმს-ზე [129]. ანალიზის საფუძველზე ავტორები აკეთებენ დასკვნას, რომ თიროქსინის გავლენა ძმს-ზე არასაკმარისად არის შესწავლილი. სქესისა და მენოპაუზური სტატუსის გათვალისწინებით მონაცემების დამუშავების შედეგად დადგინდა, რომ სუპრესიული მკურნალობა არ მოქმედებდა ძმს-ზე მამაკაცებსა და პრემენოპაუზური ასაკის ქალებში. ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემებია მიღებული პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებთან დაკავშირებით: ბევრმა მკვლევარმა ვერ დაადასტურა სუპრესიული მკურნალობის გავლენა ვერც ხერხემლის წელის სეგმენტზე, ვერც პროქსიმალურ და დისტალურ კორტიკალურ ძვალზე. ზოგიერთმა ავტორმა გამოავლინა ძმს დაქვეითება მხოლოდ ბარძაყის პროქსიმალურ ნაწილში სხივის ძვლის ძმს-ის ცვლილების გარეშე [69, 70, 74]. ამგვარად, მიუხედავად მრავალრიცხოვანი კვლევებისა, რთულია საერთო დასკვნის გაკეთება თირეოიდული ჰორმონების სუპრესიული მკურნალობის ზეგავლენაზე პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალების ძმს-ზე.

არსებობს მონაცემები, რომ რადიოაქტიური იოდით მკურნალობა ზრდის მოტეხილობის რისკს აუტოიმუნური თტ-ის მქონე პაციენტებში [54, 155]. რადიოაქტიური იოდით მკურნალობას თან ახლავს antiTSHr ანტისხეულების დონის მნიშვნელოვანი მატება, მაშინ როცა სუბტოტალური და ტოტალური თირეოიდექტომიის შემდეგ, 1 წლის განმავლობაში ანტისხეულების დონე უცვლელია, ხოლო შემდეგ აქვს დაკლების ტენდენცია. დადასტურებულია, რომ ანტისხეულების დონე არაერთგვაროვნად იცვლება კონსერვატიული და ქირურგიული მკურნალობის პროცესშიც [86, 87], თუმცა ამ ეტაპზე ლიტერატურაში არ არის მონაცემები, რომელიც შეადარებდა მკურნალობის ამ ორ მეთოდს ძმს-ზე ზემოქმედების თვალსაზრისით. სწორედ ზემოთაღნიშნული საკითხი წარმოადგენს ჩვენი კვლევის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან საგანს.

ჰიპოთირეოზი არის ერთ-ერთი ყველაზე მეტად გავრცელებული კლინიკური სინდრომი, რომელსაც იწვევს ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ხანგრძლივი უკმარისობა ორგანიზმში ან მათი ბიოლოგიური ეფექტის დაქვეითება ქსოვილების დონეზე. დაავადების ეტიოპათოგენეზური კლასიფიკაციით, განასხვავებენ პირველად (თირეოგენულ), ცენტრალურ (ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზარულ) და პერიფერიულ (ქსოვილოვან) ფორმებს. შემთხვევათა 99%-ში გვხვდება პირველადი ჰიპოთირეოზი, რომელსაც თავის

მხრივ ყველაზე ხშირად იწვევს ქრონიკული აუტომუნური თირეოიდიტი (ჰაშიმოტოს დაავადება). გარდა ამისა, პირველადი ჰიპოთირეოზის განვითარება მოჰყვება ფარისებრი ჯირკვლის სუბტოტალურ და ტოტალურ რეზექციას სხვადასხვა დაავადებების, კერძოდ კვანძოვანი/მრავალკვანძოვანი ჩიყვის, ტოქსიური ადენომის, დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის, ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მკურნალობის შედეგად. ჰიპოთირეოზი გვხვდება პაციენტთა თითქმის 100%-ში რადიაქტიური იოდით მკურნალობის შემდეგ. პირველადი ჰიპოთირეოზი შესაძლოა განვითარდეს ფარისებრი ჯირკვლის განვითარების ანომალიების და თირეოსტატიული პრეპარატების მიღების შედეგად [4, 36, 78]. დაავადების კლინიკური მიმდინარეობის მიხედვით განარჩევენ პირველადი ჰიპოთირეოზის მანიფესტირებულ და სუბკლინიკურ ფორმებს. პირველ შემთხვევაში აღინიშნება თირეოტროპული ჰორმონის კონცენტრაციის მომატება სისხლში თიროქსინის დონის შემცირების ფონზე, ამავე დროს სახეზეა დაავადების კლინიკური ნიშნები. სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის შემთხვევაში კი აღინიშნება თირეოტროპული ჰორმონის კონცენტრაციის გაზრდა თიროქსინის ნორმალური შემცველობის ფონზე, დაავადების კლინიკური ნიშნების გარეშე. მანიფესტირებული პირველადი ჰიპოთირეოზის გავრცელება პოპულაციაში მერყეობს 0.1 – 2 %-ის ფარგლებში სხვადასხვა კვლევების მონაცემებით, სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის გავრცელება კი აღწევს 15%-ს ხანდაზმულ ქალებსა და 2-3% მამაკაცებს შორის. ყოველწლიურად სუბკლინიკური ჰიპოთირეოზის შემთხვევათა 5% გადადის მანიფესტირებულ ფორმაში [4, 36, 78].

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების დეფიციტის დროს ცვლილებებს განიცდის ყველა ორგანოთა სისტემა, მათ შორის – ძვალ-სახსროვანი. კლინიკური კვლევები ადასტურებენ, რომ ეუთირეოიდული სტატუსი მოზრდილებში აუცილებელია ძვლის ნორმალური ცვლის, მინერალიზაციის და ოპტიმალური სიმტკიცის შენარჩუნებისთვის. რაც შეეხება ზრდის პერიოდს, თირეოიდული ჰორმონები და ეუთირეოიდული მდგომარეობა გადამწყვეტია ნორმალური ზრდისა და ძვლის პიკური მასის მისაღწევად [13, 163, 164].

ჰიპოთირეოზის დროს ძვლის ცვლა შენელებულია, ფერხდება როგორც რეზორბცია, ისე მისი წარმოქმნა, ხოლო ფორმირების ფაზის გახანგრძლივებას მიყვავართ გაძლიერებულ მინერალიზაციამდე. ფართო პოპულაციურმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ ჰიპოთირეოზი იწვევს მოტეხილობის რისკის გაზრდას, დიაგნოსტირებიდან 10 წლის განმავლობაში, თუმცა რთულია ამ მოვლენის ასსნა [156, 163]. ჰიპოთირეოზის დროს ინიშნება ჩანაცვლებითი მკურნალობა

ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის, თიროქსინის სინთეზური ანალოგით, ლეგოთიროქსინით. ლიტერატურაში გვხვდება ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები ჩანაცვლებითი თერაპიის ზეგავლენის შესახებ ძმს-სა და მოტეხილობის რისკზე [30, 60, 82, 97, 121, 124]. მიუხედავად ჩატარებული მრავალრიცხოვანი კვლევებისა, ნაკლებად არის შესწავლილი ძვლის მინერალური სიმკვრივის ცვლილებები პირველადი ჰიპოთირეოზის დროს სხვადასხვა ასაკობრივი კატეგორიისა და მენოპაუზური სტატუსის პაციენტებში, ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე, დაავადების ანამნეზის ხანგრძლივობის და ჰიპოთირეოზის კომპენსაციის ხარისხის გათვალისწინებით.

13. მოტეხილობის ათწლიანი რისკის განსაზღვრის ალგორითმი და ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკის თანამედროვე მეთოდები

მოტეხილობის რისკს, გარდა ძმს-ისა, განსაზღვრავს სხვა ფაქტორებიც. ბოლო ათწლეულის დიდი მიღწევაა მათი დაზუსტება და მოტეხილობის ათწლიანი რისკის განსაზღვრის ალგორითმის (FRAX) შემუშავება, რაც შესაძლებელი გახდა ფართო პოპულაციური პროსპექტული კვლევების საფუძველზე [126, 168]. FRAX-ის ალგორითმში გათვალისწინებულია ბარდაყის ძვლის მინერალური სიმკვრივის მნიშვნელობა და შემდეგი კლინიკური რისკის ფაქტორები:

- ასაკი
- სქესი
- სხეულის მასის ინდექსი (სმი)
- მოტეხილობა 45-50 წელზე უფროს ასაკში
- ბარდაყის მოტეხილობა მშობელს
- ამუამად მწვეველობა
- 2 ერთეულზე მეტი ალკოჰოლი დღეში
- გლუკოკორტიკოიდების გამოყენება
- რემატოიდული ართრიტი
- მეორადი ოსტეოპოროზის სხვა მიზეზები, როგორცაა:

-არანამკურნალები ჰიპოგონადიზმი მამაკაცებსა და ქალებში, ნერვული ანორექსია, ქიმიოთერაპია ძუძუს და პროსტატის კიბოს გამო, ჰიპოპიტუიტარიზმი -ნაწლავების ანთებითი დაავადება, ხანგრძლივი იმობილიზაცია

-ორგანოს ტრანსპლანტაცია

-ტიპი 1 დიაბეტი და ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიები (მაგალითად, არანამკურნალები ჰიპერთირეოზი და ჰიპოთირეოზის არაადექვატური ჩანაცვლებითი თერაპია)

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ FRAX შეიმუშავა იმისათვის, რომ ექიმებმა შეძლონ ინდივიდუალური პაციენტის ბარძაყის და სხვა მნიშვნელოვანი მოტეხილობების 10-წლიანი რისკის განსაზღვრა ყოველდღიურ პრაქტიკაში, ზემოთაღნიშნულ კლინიკურ რისკ-ფაქტორებზე დაყრდნობით, ბარძაყის ყელის ძმს-ს განსაზღვრით ან მის გარეშე. FRAX არ არის დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტი, არამედ საწყისი ტექნოლოგია, რათა დადგინდეს პაციენტის უფრო ღრმა კვლევის აუცილებლობა [126].

FRAX შესულია გაიდლაინებში, როგორც მოტეხილობის მაღალი რისკის მქონე ქალების გამოვლენის მეთოდი, რომელიც ასევე გვეხმარება მკურნალობასთან დაკავშირებული გადაწყვეტილებების მიღებაში. გაერთიანებული სამეფოს ოსტეოპოროზის შემსწავლელი საზოგადოების მიერ რეკომენდებულია FRAX-ის გამოყენება პოსტმენოპაუზური ასაკის ყველა ქალში. მაღალი რისკის გამოვლენის შემთხვევაში, პაციენტები ძმს-ის განსაზღვრის გარეშეც მიიჩნევიან მედიკამენტოზური მკურნალობის კანდიდატებად. საშუალო რისკის მქონე ქალებში რეკომენდებულია DXA-ით გამოკვლევა და ოსტეოპოროზის ან ოსტეოპენიის გამოვლენის შემთხვევაში, თუ მოტეხილობის 10-წლიანი რისკი შეადგენს მინიმუმ 3% ბარძაყში და/ან 20% სხვა მიდამოებში, ინიშნება მედიკამენტოზური მკურნალობა [72, 150, 169].

მყარი სამეცნიერო საფუძვლისა და კლინიკური მიმზიდველობის მიუხედავად, FRAX-ს აქვს სუსტი მხარეებიც, რადგან მასში არ არის გათვალისწინებული:

- ზოგიერთი ფაქტორის (მაგალითად გლუკოკორტიკოიდების) “ღოზა-ეფექტი”
- დავარდნის რისკი
- ვიტამინ D-ს დეფიციტი
- ძვლის მეტაბოლიზმის ბიოქიმიური მარკერები
- ფრაქსი გამოიყენება მხოლოდ არანამკურნალებ პაციენტებში
- მხედველობაში მიიღება მხოლოდ ბარძაყის ყელის ძმს.

ასე რომ, FRAX-ის პროგნოზული ღირებულება შედარებით ნაკლებია დავარდნის მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში [126].

დადგენილია, რომ ძვლის სიმკვრივის განმსაზღვრელი ძირითადი ფაქტორი არის მისი მინერალური სიმკვრივე. სწორედ ამიტომ, ბოლო ათწლეულების განმავლობაში მნიშვნელოვნად დაიხვეწა ძვლის სიმკვრივის განსაზღვრის მეთოდები. დღესდღეობით, ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკისთვის გამოიყენება ორმაგენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრია (DXA) და რადენობრივი კომპიუტერული ტომოგრაფია. მოტეხილობის რისკის შეფასებაში გვეხმარება ასევე რადენობრივი ულტრაბგერითი დენსიტომეტრია. დიაგნოსტიკის სხვა მეთოდებმა, როგორცაა სტანდარტული რადიოგრაფია, ერთმაგ ენერგეტიკული და ორმაგენერგეტიკული ფოტონური აბსორბციომეტრია, ერთმაგენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრია, აქტუალობა დაკარგეს [28].

ორმაგენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრია

ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტია ორმაგენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრია (DXA). DXA-ის უნივერსალურობა მდგომარეობს იმაში, რომ საშუალებას გვაძლევს განვსაზღვროთ ძვლის მინერალური შემადგენლობა როგორც მთელ სხეულში, ისე მის ცალკეულ რეგიონებში, სადაც ყველაზე ხშირად ვითარდება ოსტეოპოროზი. DXA-ს გამოსახულება არის ორგანზომილებიანი, ამიტომ იზომება ძვლის მინერალური სიმკვრივე ფართობის (გ/სმ²) და არა მოცულობის (გ/სმ³) ერთეულზე. ფართობის ერთეულზე გამოთვლილი სიმკვრივე განაპირობებს ძვლის სიმკვრივის დაახლოებით 2/3-ს, რაც დადგენილია მაღლის სხეულის და პროქსიმალური ბარძაყის ძვლის in vitro კვლევით.

DXA-აბსორბციომეტრებში ენერჯის წყაროა რენტგენის სხივი. ამასთან, რენტგენის მიღი ისეა მოწყობილი, რომ წარმოქმნის ორ რადიკალურად განსხვავებულ ფოტოელექტრულ პიკს, რაც საჭიროა იმისთვის, რომ გამოცალკევდეს ძვლისა და რბილი ქსოვილების გამოსახულება. ჩონჩხის თითქმის ყველა ნაწილი შეიძლება გამოვიკვლიოთ DXA-ით. ხერხემლის გამოკვლევა ხდება როგორც წინა-უკანა (PA), ისე ლატერალურ პროექციებში. ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკა ხდება წინა-უკანა პოზიციაში გამოკვლევით. ხოლო გვერდით პროექციაში წელის მაღლების გამოკვლევით შეგვიძლია გამოვაგლინოთ მაღლების სხეულის დეფორმაცია, მოტეხილობა, დისტროფიული

კალციფიკაცია, რომლებიც თავისთავად მნიშვნელოვანი ზეგავლენას ახდენენ PA პროექციაში გაზომილ სიმკვრივეზე. ხერხემლის გვერდით პროექციაში შესაძლებელია T8-L4 მალეების გამოსახულებების მიღება. ეს პროცედურა დაკავშირებულია ბევრად ნაკლებ სხივურ დატვირთვასთან, ვიდრე კონვენციური რადიოგრაფია. აღნიშნული მეთოდის მგრძობელობა და სპეციფიურობა აღწევს 90%-ს მალის მეორე და მესამე ხარისხის მოტეხილობის დადგენაში.

DXA-ით შესაძლებელია მთელს სხეულში ძვლის, ცხიმის და კუნთოვანი ქსოვილის შემცველობის განსაზღვრა.

ძმს კორელირებს ძვლის სიმტკიცესთან და წარმოდგენას იძლევა მოტეხილობის რისკზე. მოტეხილობის რისკი განუხრელად იზრდება ძმს-ის დაქვეითებასთან ერთად. მიუხედავად სხვადასხვა საკვლევი მიდამოებისა, პროქსიმალური ბარძაყის სიმკვრივე ყველაზე მჭიდროდ კორელირებს მოტეხილობის რისკთან. DXA ითვლის T-ინდექსს, რომელიც არის სტანდარტული გადახრა (SD) ამავე სქესის ახალგაზრდა, ჯანმრთელი ადამიანების ძვლის პიკური მასიდან. გარდა ამისა, DXA ითვლის Z-ინდექსს, რომელიც არის სტანდარტული გადახრა ამავე ასაკის და სქესის რეფერენსული პოპულაციის მონაცემებიდან. რეფერენსული ბაზა შედგენილია შეერთებული შტატების ჯანმრთელობისა და კვების III ეროვნული კვლევის (NHANES III) მონაცემების გამოყენებით. ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკისათვის აუცილებელია ძმს-ის განსაზღვრა. დიაგნოსტიკა ეყრდნობა T-ინდექსს ანუ T-მაჩვენებელს და ჯანმო-ს კრიტერიუმებით გამოიყოფა ძმს-ის შემდეგი კატეგორიები:

1. ნორმალური სიმკვრივე: T-მაჩვენებელი > -1 SD
2. დაბალი ძვლოვანი მასა (ოსტეოპენია): T-მაჩვენებელი < -1 და $> -2,5$ SD
3. ოსტეოპოროზი: T-მაჩვენებელი $\leq -2,5$ SD. გამოხატული ოსტეოპოროზი: T-მაჩვენებელი $\leq 2,5$ SD და ერთი ან ორი ოსტეოპოროზული მოტეხილობა [166, 169].

ოსტეოპოროზის ეროვნული ფონდის რეკომენდაციით [169], ოსტეოპენიისა და ოსტეოპოროზის სადიაგნოსტიკოდ ჯანმო-ს კრიტერიუმების გამოყენება შესაძლებელია 50 წელზე უფროსი ასაკის ქალებსა და მამაკაცებში, თუ ძმს-ის გამოკვლევა ხდება ცენტრალური DXA-ს მეთოდით წელის მალეების ან პროქსიმალური ბარძაყის მიდამოში. პრემენოპაუზური ასაკის ქალებში, 50 წელზე უმცროს მამაკაცებსა და ბავშვებში არ შეიძლება ჯანმო-ს სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმებით სარგებლობა. კლინიკური დენსიტომეტრიის საერთაშორისო საზოგადოება რეკომენდაციას უწევს აღნიშნულ ჯგუფებში Z-

კრიტერიუმის გამოყენებას, Z-ინდექსი $< -2,0$ უნდა ინტერპრეტირდეს, როგორც “მოსალოდნელზე დაბალი ქრონოლოგიური ასაკისთვის”, თუმცა ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკა არ უნდა ეყარებოდეს მხოლოდ დენსიტომეტრიულ კრიტერიუმებს.

დენსიტომეტრიის სხვა მეთოდებითაც შესაძლებელია მოტეხილობის რისკის განსაზღვრა, თუმცა მათი გამოთვლილი T-ინდექსი არ მიიჩნევა DXA-ს მონაცემის ექვივალენტურად და მისი ინტერპრეტირება შეუძლებელია ჯანმო-ს კრიტერიუმების მიხედვით [31, 72, 167].

DXA-ის გამოყენებისას აუცილებელია გვახსოვდეს რამდენიმე შეზღუდვა. 60 წლის ასაკის ზევით ხშირია ოსტეოართროზი და ოსტეოართრიტი ბარძაყის და წელის მიდამოში, რაც ზრდის მიღებულ ძმს-ს მონაცემებს, თუმცა არ განაპირობებს ძვლის სიმტკიცის მატებას.

pDXA არის დიაგნოსტიკის მეთოდი, რომელიც ზომავს ძვლის სიმკვრივეს ფართობის ერთეულზე წინამხრის, თითის და ქუსლის ძვლებში. მიღებული მონაცემებით შესაძლებელია ვერტებრული და სხვა მოტეხილობების რისკის განსაზღვრა პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში. არასაკმარისად არის შესწავლილი pDXA-ს ღირებულება მამაკაცებში ოსტეოპოროზული მოტეხილობის პრედიქციასთან მიმართებაში. გარდა ამისა, აღნიშნული მეთოდი არ იძლევა მკურნალობის შედეგებზე მონიტორინგის საშუალებას [169].

რაოდენობრივი კომპიუტერული ტომოგრაფია

რაოდენობრივი კომპიუტერული ტომოგრაფია (QCT) არის ყველა სხვა მეთოდისგან განსხვავებული იმით, რომ ახდენს ძვლის სიმკვრივის მოცულობით ანუ სამგანზომილებიან გაზომვას და გამოყოფს ერთმანეთისაგან ტრაბეკულურ და კორტიკალურ ძვალს. QCT-ით ხერხემლის კვლევის დროს ჩვეულებრივ სკანირდება T12-L3 მალეები. ისაზღვრება მალეების სხეულის წინა ნაწილის ძვლის სიმკვრივე, რომელიც არის ინტერესის რეგიონი და გამოისახება მგ/სმ³. შედეგად ვიღებთ სამგანზომილებიან ტრაბეკულურ სიმკვრივეს, რომელიც განსხვავდება DXA კვლევის დროს მიღებული ორგანზომილებიანი, შერეული კორტიკალურ-ტრაბეკულური ძვლის სიმკვრივისგან. ხერხემლის QCT კვლევას სჭირდება 30 წუთი. კანის რადიაციული დოზა შეადგენს 100-300 გრეის [28, 51].

ხერხემლის QCT გამოყენება კვლევებში ოსტეოპოროზული მოტეხილობების გამოსავლენად. მოტეხილობები ძალიან იშვიათია, როცა ძმს-ს

მნიშვნელობა აღემატება 110 მგ/სმ³ და ძალიან ხშირია, როცა ის < 60 მგ/სმ³. რადგან QCT-ს შეუძლია ტრაბეკულური ძვლის გამოცალკევება და გაზომვა, რომელიც მეტაბოლურად უფრო აქტიურია, ვიდრე კორტიკალური ძვალი, მისი საშუალებით შესაძლებელია ძმს-ის ცვლილების გამოვლენა უფრო ადრეულ ეტაპზე, ვიდრე DXA-თი განსაზღვრისას.

QCT მეშვეობით ძმს განსაზღვრა პროქსიმალურ ბარძაყში ჯერჯერობით არ ხერხდება.

pQCT ზომავს კორტიკალური და ტრაბეკულური ძვლის მოცულობით სიმკვრივეს წინამხრის და დიდი წვივის ძვლებში. წინამხრის pQCT-ს შეუძლია მხოლოდ ბარძაყის ძვლის და არა ვერტებრული მოტეხილობების რისკის განსაზღვრა. არასაკმარისი მონაცემებია აღნიშნული მეთოდის შესაძლებლობებზე მამაკაცების ძვლის სიმკვრივის პრედიქციაში.

რაოდენობრივი ულტრაბგერითი დენსიტომეტრია

რაოდენობრივი ულტრაბგერითი დენსიტომეტრიის (QUS) გარშემო 40 წელზე მეტია კვლევა მიმდინარეობს, თუმცა მან მხოლოდ ბოლო წლებში დაიპყვიდრა ადგილი კლინიკურ მედიცინაში. თეორიულად, სიჩქარე, რომლითაც ბგერა გაივლის ძვალში დამოკიდებულია არა მხოლოდ ძვლის სიმკვრივეზე, არამედ ძვლის ხარისხზეც. ძვლის სიმკვრივე და მისი ხარისხი კი განსაზღვრავენ ძვლის მდგრადობას მოტეხილობის მიმართ. ასე რომ, ბგერის სიჩქარე შეგვიძლია დავაკავშიროთ მოტეხილობის რისკთან.

ნორმალურ ძვალში ულტრაბგერა საკმაოდ მაღალი სიჩქარით გადის და სიჩქარე დამოკიდებულია იმაზე, ძვალი კორტიკალურია თუ ტრაბეკულური. კორტიკალური ძვლისთვის დამახასიათებელია სიჩქარე 3000-3600 მ/წმ-მდე, ხოლო ტრაბეკულური ძვლისთვის 1650-2300 მ/წმ.

იმისათვის რომ გამოითვალოს სიჩქარე, ულტრაბგერითმა დენსიტომეტრმა უნდა გაზომოს მანძილი ორ წერტილს შორის და დრო, რომელიც სჭირდება ულტრაბგერას, რომ გაიაროს მანძილი ამ ორ წერტილს შორის. სიჩქარე გამოისახება, როგორც ბგერის სიჩქარე (SOS). SOS-ის მაღალი მნიშვნელობა მიუთითებს ძვლის მაღალ სიმკვრივეზე.

ულტრაბგერის მეორე პარამეტრია ფართოტალღოვანი ულტრაბგერითი შესუსტება (BUA). ძვალში გავლისას ულტრაბგერა კარგავს გარკვეულ ენერგიას და ამ ენერგიის რაოდენობა დაკავშირებულია ძვლის სიმკვრივესთან და არქიტექტურულ თავისებურებებთან, როგორცაა პოროზულობა და ტრაბეკულური კავშირები. SOS-ის მსგავსად, BUA-ს მაღალი მნიშვნელობაც მიგვითითებს მაღალ სიმკვრივეზე. აპარატთა უმეტესობა გამოთვლის როგორც SOS-ს, ისე BUA-ს, თუმცა ერთ-ერთმა მწარმოებელმა გააერთიანა ეს ორი პარამეტრი და დაარქვა სიმტკიცის ინდექსი (Stiffness Index).

რაოდენობრივი ულტრაბგერითი დენსიტომეტრიით ხდება არა ძვლის სიმკვრივის განსაზღვრა, არამედ მოტეხილობის რისკის შეფასება პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებსა და 65 წელზე უფროს მამაკაცებში, ამიტომ მოწოდებულია მხოლოდ სკრინინგისთვის. ეს არის კვლევის მარტივი და ხელმისაწვდომი მეთოდი, რამაც განაპირობა მისი ფართო გავრცელება.

ძვლის მეტაბოლიზმის ბიოქიმიური მარკერები

ოსტეოპოროზის დროს, ძმს-ის განსაზღვრასთან ერთად, სადიაგნოსტიკო მნიშვნელობა გააჩნიათ ძვლის მეტაბოლიზმის მარკერებს. არსებობს მარკერების ორი ჯგუფი: ფორმირების და რეზორბციის. მათი განსაზღვრა ხდება სისხლსა და შარდში. ძვლის მეტაბოლიზმის მარკერები არ არის სპეციფიური რომელიმე დაავადებისთვის, ისინი უბრალოდ ასახავენ ძვლის მეტაბოლიზმის ცვლილებებს გამომწვევი მიზეზისგან დამოუკიდებლად. განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება მარკერების განსაზღვრას ოსტეოპოროზის მკურნალობის მონიტორინგის პროცესში, რადგან გვეხმარება მკურნალობის ეფექტურობის შეფასებაში დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ, სანამ მოხდება ძმს-ს ცვლილება, რაც საკმაოდ დიდ დროს, მინიმუმ 1-2 წელს მოითხოვს. ძვლის მეტაბოლიზმის მარკერები ნაჩვენებია ცხრილში №3

ცხრილი №3

ძვლის მეტაბოლიზმის ბიოქიმიური მარკერები

ფორმირების მარკერები	რეზორბციის მარკერები
ოსტეოკალცინი	ჰიდროქსიპროლინი
საერთო ტუტე ფოსფატაზა	პირიდინოლინი
ძვლისთვის სპეციფიური ფოსფატაზა	დეოქსიპირიდინოლინი

პროკოლაგენი ტიპი 1 C-ტერმინალური პროპეპტიდი C1NP	ტარტრატ-რეზისტენტული ფოსფატაზა	მჟავე
პროკოლაგენი ტიპი 1 N-ტერმინალური პროპეპტიდი P1NP		მჟავე ფოსფატაზა
	კოლაგენი ტიპი 1 ჯვარედინი N-ტელოპეპტიდი NTX	
	კოლაგენი ტიპი 1 ჯვარედინი C-ტელოპეპტიდი CTX	
	ძვლის სიალოპროტეინი	

14. ოსტეოპოროზის მკურნალობის თანამედროვე მეთოდები

ოსტეოპოროზის დროს მკურნალობის მიზანია ძვლის სიმტკიცის გაზრდა და შესაბამისად, მოტეხილობის რისკის შემცირება. არანამკურნალებ პაციენტებში, ძვლის სიმტკიცის ყველაზე მნიშვნელოვანი მაჩვენებელია ძმს ანუ დაბალი ძმს მოუთითებს მოტეხილობის რისკზე. ჯერჯერობით სადაოა, რამდენად დამოკიდებულია ანტიოსტეოპოროზული პრეპარატის ეფექტურობა ძმს-ს მომატების ხარისხზე. მეტა-რეგრესული ანალიზი გვიჩვენებს ძმს-ს მატებასა და მოტეხილობის რისკის შემცირებას შორის უფრო ძლიერ კორელაციას, ვიდრე ინდივიდუალური პაციენტების მონაცემები.

ოსტეოპოროზის სამკურნალო პირველი რიგის პრეპარატებს მიეკუთვნება ბისფოსფონატები, რალოქსიფენი, პარათირეოიდული ჰორმონის წარმოებულები სტრონციუმის რანელატი და დენოსუმები. ბოლო დრომდე, ფართოდ ინიშნებოდა ჩანაცვლებითი ჰორმონოთერაპიაც. ყველა აღნიშნული საშუალება ამცირებს ვერტებრული მოტეხილობის რისკს, ზოგიერთი მათგანი კი არავერტებრულ, კერძოდ ბარძაყის ყელის მოტეხილობებსაც.

ბისფოსფონატები. ბისფოსფონატები არიან პიროფოსფატის ანალოგები, რომელთაც გააჩნიათ მაღალი აფინობა ძვლის აპატიტთან, რასაც ეფუძნება მათი გამოყენება კლინიკურ პრაქტიკაში. ისინი არიან ძვლის რეზორბციის ძლიერი ინჰიბიტორები და თავის მოქმედებას ახორციელებენ ოსტეოკლასტების აქტივობის შემცირებით და მათი აპოპტოზის გაზრდით. ბისფოსფონატები ამცირებენ როგორც ბარძაყის, ისე ვერტებრული მოტეხილობების სიხშირეს. ბისფოსფონატებს აქვთ კარგი უსაფრთხოების პროფილი.

სელექტიური ესტროგენის რეცეპტორის მოდულატორები (SERMs). სელექტიური ესტროგენის რეცეპტორის მოდულატორები (SERMs) არიან არასტეროიდული საშუალებები, რომლებიც უკავშირდებიან ესტროგენის რეცეპტორებს და მოქმედებენ როგორც ესტროგენის აგონისტები ან ანტაგონისტები, რაც დამოკიდებულია სამიზნე ქსოვილზე. პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის პრევენციისა და მკურნალობისათვის მოწოდებულია რალოქსიფენი და ბაზელოქსიფენი, კიდევ რამდენიმე სხვა SERM გადის კლინიკურ კვლევას. რალოქსიფენი ხელს უშლის ძვლის კარგვას და ამცირებს ვერტებრული მოტეხილობის რისკს 30-50%-ით ოსტეოპოროზით დაავადებულ პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში, უკვე განვითარებული მოტეხილობის პირობებშიც. არავერტებრული მოტეხილობების რისკი მნიშვნელოვნად არ მცირდება.

პარათირეოიდული ჰორმონის რიგის პეპტიდები (1-34, 1-84). პარათირეოიდული ჰორმონის (პთჰ) პერიოდული წყვეტილი რეჟიმით მიღება იწვევს ოსტეობლასტების რაოდენობის და აქტივობის გაზრდას, რასაც მოყვება ძვლის მასის მომატება და ჩონჩხის მიკროარქიტექტურის გაუმჯობესება როგორც ტრანსკეულურ ისე კორტიკალურ ძვალში. სწორედ ამას ემყარება პთჰ-ის წარმოებულების, კერძოდ ტერიპარატიდის (PTH 1-34) გამოყენება ოსტეოპოროზის სამკურნალოდ.

სტრონციუმის რანელატი. სტრონციუმის რანელატი ბოლო წლებში დარეგისტრირდა, როგორც პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის სამკურნალო საშუალება. არსებობს მტკიცებულება, რომ სტრონციუმის რანელატს აქვს ორმაგი მოქმედება, კერძოდ აინჰიბირებს ძვლის რეზორბციას და ასტიმულირებს ძვლის ფორმირებას. კვლევებმა, რომლებიც ტარდებოდა 10 წლის განმავლობაში გამოავლინა ვერტებრული და არავერტებრული მოტეხილობების სიხშირის შემცირება სხვადასხვა ასაკის პაციენტებში, თუმცა სტრონციუმის რანელატი არ მიეკუთვნება ამერიკის საკვებისა და წამლების (FDA) სააგენტოს მიერ მოწოდებულ საშუალებათა რიგს.

კალციტონინი. კალციტონინი არის ენდოგენური პოლიპეპტიდი, რომელიც აინჰიბირებს ოსტეოკლასტების მიერ ძვლის რეზორბციას. ორაგულის კალციტონინი დაახლ 40-50-ჯერ უფრო ძლიერია, ვიდრე ადამიანის კალციტონინი. ის გამოიყენება ინექციის სახით ან ინტრანაზალურად. კალციტონინი ზომიერად ზრდის ძმს-ს წელის მალეებში და წინამხარში, ამცირებს ვერტებრული მოტეხილობების რისკს, თუმცა მისი ზეგავლენა

არავერტებრული მოტეხილობის რისკზე კითხვის ნიშნის ქვეშ დგას. დამატებით, კალციტონინს აქვს ანალგეზიური ეფექტი ვერტებრული მოტეხილობის მქონე ქალებში. განმეორებითი ინექციების აუცილებლობა და ნაზალური ფორმის მაღალი ფასი გამორიცხავს მის გამოყენებას პირველი რიგის საშუალებად.

ჩანაცვლებითი ჰორმონოთერაპია. ესტროგენები ამცირებენ მენოპაუზით გამოწვეულ გაძლიერებულ ძვლის ცვლას ჩონჩხის ნებისმიერ რეგიონში, ასაკისა და მკურნალობის ხანგრძლივობის მიუხედავად. ბოლო პერიოდში ჩატარებულმა კვლევებმა ნათელი გახადა, რომ ჩანაცვლებითი თერაპიის (ჩპთ) თანმხლები რისკი აჭარბებს მის სარგებელს, მნიშვნელოვნად იზრდება გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებისა და ძუძუს კიბოს რისკი. ამიტომ დღეისთვის ჩპთ რეკომენდებულია ოსტეოპოროზის პრევენციისთვის მხოლოდ იმ ქალებში, რომლებსაც აღენიშნებათ ვაზომოტორული სიმტომები, რაც შეიძლება მინიმალური დოზით და არახანგრძლივად. ასე რომ, ჩპთ აღარ განიხილება, როგორც პირველი რიგის სამკურნალო საშუალება ოსტეოპოროზისა და მკურნალობისთვის.

დენოსუმები. ოსტეოპოროზის სამკურნალო ყველაზე თანამედროვე საშუალება არის ნუკლეარული ფაქტორი-კაპა B-ს (NF-kB) რეცეპტორული აქტივატორის, RANK-ის ლიგანდის ინჰიბიტორი, დენოსუმები. ის ამცირებს ვერტებრული და არავერტებრული მოტეხილობების რისკს როგორც პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში, ისე მამაკაცებში.

კომბინირებული მკურნალობა. აქტიური კვლევის საგანია სხვადასხვა პრეპარატების კომბინირების ეფექტურობა და უსაფრთხოება ოსტეოპოროზის მკურნალობის დროს.

ანტირეზორბციული მკურნალობის გამოყენება ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებებით გამოწვეული ოსტეოპოროზის დროს

თავისთავად ეუთირეოზის მიღწევა სუბკლინიკური ან მანიფესტირებული თტ-ის მქონე პაციენტებში ხელს უწყობს ძვლოვანი ქსოვილის კარგვის შემცირებას და ძმს-ს მაჩვენებლების გარკვეულწილად გაუმჯობესებას. თუმცა ხანდაზმულ პაციენტებში ძმს-ს დაქვეითების ხარისხი თტ-ის და ასაკთან დაკავშირებული სხვა ფაქტორების გამო, შესაძლოა იმდენად მაღალი იყოს, რომ ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის სრული ნორმალიზება საკმარისი არ

ადმოჩნდეს ძმს-ს მატებისთვის, ფარისებრი ჯირკვლის მაღალდიფერენცირებული კიბოს მკურნალობის პროცესში კი მიზანშეწონილია სუბკლინიკური თირეოტიკოსის შენარჩუნება, რაც თავისთავად უარყოფითად მოქმედებს ძმს-ზე. მანიფესტირებული ან სუბკლინიკური თტ-ის მქონე პაციენტები, განსაკუთრებით ხანდაზმულ ასაკში, შესაძლოა საჭიროებდნენ ანტირეზორბციულ მკურნალობას, თუმცა კვლევები ამ მიმართულებით შედარებით მცირერიცხოვანია.

თავი 2

კვლევის მეთოდები

წარმოდგენილ ნაშრომში ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების, თირეოტროპული ჰორმონის და ანტისხეულების გამოკვლევა ხდებოდა მაღალმგრძობიარე (ულტრასენსიტიური) იმუნოფერმენტული მეთოდებით. თირეოტროპული ჰორმონის განსაზღვრის მეთოდიკა ემყარებოდა ენზიმური შეკავშირების იმუნოფერმენტულ კვლევას (ELISA) ანუ ტესტ-სისტემაში გამოყენებული იყო TSH-ის მიმართ მონოკლონური ანტისხეულები. TSH-ის კონცენტრაციის განსაზღვრა ხდებოდა HUMAN-ის ფირმის იმუნოფერმენტული აპარატით Elisys UNO.

ჩვენს კვლევაში ანტისხეულების (antiTSHr) ტიტრის განსაზღვრა ხდებოდა მეორე თაობის მაღალმგრძობიარე მეთოდით, HUMAN-ის ავტომატიზებული იმუნოფერმენტული ანალიზატორით Elisys Uno, ადამიანის რეკომბინანტული TSH რეცეპტორის გამოყენებით. მიღებული კონცენტრაცია 1.5 სე/ლ-ზე ზევით, განიხილებოდა, როგორც დადებითი შედეგი, 1.0 – 1.5 სე/ლ ფარგლებში მიღებული მონაცემი მიიჩნეოდა მოსაზღვრე ზონად, ხოლო ანტისხეულების 1.0 სე/ლ-ზე ნაკლები კონცენტრაცია – უარყოფით შედეგად.

ფარისებრი ჯირკვლის ვიზუალიზაცია ხორციელდებოდა ექოსკოპის “Siemens Acuson Antares“-ის მეშვეობით. უკანასკნელი გენერაციის ულტრასონოგრაფიული აპარატები ძალზე მცირე ზომის სითხოვანი და კვანძოვანი წარმონაქმნების, მათი სტრუქტურისა და ჯირკვლის სისხლძარღვების ვიზუალიზაციის საშუალებას იძლევიან. ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევით შესაძლოა დაისვას ფარისებრი ჯირკვლის განვითარების ანომალიების – მთლიანი, ან რომელიმე წილის აპლაზიისა და

ჰიპოპლაზიის დიაგნოზი. რეზეცირებული ფარისებრი ჯირკვლის, პარათირეოიდული ჯირკვლებისა და კისრის ლიმფური კვანძების ულტრასონოგრაფიული კვლევისათვის უპირატესობა 10,0-14,0 მეგაჰერცის სიხშირის გადამწოდის გამოყენებას ენიჭება.

ფარისებრი ჯირკვლის სტრუქტურის შესწავლისას განსაკუთრებით მახვილდება ყურადღება ისეთ მახასიათებლებზე, როგორცაა საკუთრივ ჯირკვლის ექოგენობა და მეზობელ კუნთებთან მისი შედარებითი ექოგენობა, ჯირკვლის მეზობელი ქსოვილებისაგან დიფერენცირების ხარისხი, პარენქიმის სტრუქტურის ერთგვაროვნება, ჯირკვლის ქსოვილში სითხოვანი, სოლიდური ან სითხოვან-სოლიდური კვანძების და სხვადასხვა ჩანართების არსებობა.

ფარისებრი ჯირკვლის ზომის შეფასების ყველაზე სანდო კრიტერიუმი მისი მოცულობაა, რომლის გამოსათვლელად ყველაზე ხშირად Brunn J. მეთოდს იყენებენ. აღნიშნული მიდგომით, ფარისებრი ჯირკვლის ყოველი წილის მოცულობის გამოთვლა ემყარება ელიფსოიდური ფორმის ფიგურის მოცულობის გამოსათვლელ გეომეტრიულ ფორმულას და შემდეგნაირად გამოისახება:

$$\text{წილის მოცულობა (სმ}^3\text{)} = \text{წილის სიგანე} \times \text{სიგრძე} \times \text{სიღრმე} \times 0,479$$

სადაც, 0,479 შესწორების კოეფიციენტია. ჯირკვლის საერთო მოცულობა მისი წილების მოცულობის ჯამს წარმოადგენს. ფარისებრი ჯირკვლის ხიდაკის მოცულობა საერთო მოცულობის 5%-ს შეადგენს, ამიტომ ამ სიდიდეს არ ითვალისწინებენ ჯირკვლის საერთო მოცულობის გამოთვლისას.

ჯანმრთელი ზრდასრული ქალის ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობის ზედა ზღვარი 18 სმ³-ია, მამაკაცისა კი 25 სმ³. ბავშვის ფარისებრი ჯირკვლის მოცულობა მხოლოდ შესაბამისი ასაკობრივი ნორმების მიხედვით ფასდება.

კვლევაში ჩართულ ყველა ავადმყოფს ჩაუტარდა ძვლის სიმკვრივის განსაზღვრა ორმაგენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციული დენსიტომეტრიით, რომელიც ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკის “ოქროს სტანდარტად” არის მიჩნეული. გამოკვლევა ტარდებოდა General Electrics-ის წარმოების რენტგენული დენსიტომეტრით Lunar Prodigy Primo. პაციენტებს ესაზღვრებოდათ ძვლის მინერალური სიმკვრივე (ძმს) წელის მალეხსა (L₁-L₄) და ბარძაყის ყელის პროქსიმალურ ნაწილში. ბარძაყის ძვლის პროქსიმალურ სეგმენტი მოიცავს სამ ძირითად სადიაგნოსტიკო რეგიონს: ბარძაყის ყელს, ყელის ზედა რეგიონს და ტროქანტერს ანუ ციბრუტს. ოსტეოპოროზისა და ოსტეოპენიის დიაგნოზის დასმისას ვეყრდნობოდით ამ სამი რეგიონიდან

მიღებული მონაცემის მინიმალურ მნიშვნელობას. ასევე, წელის მალეობის შემთხვევაშიც, ინტერპრეტაციისთვის ვიღებდით მინიმალურ მაჩვენებელს.

ჯანმო-ს და ოსტეოპოროზის საერთაშორისო ფონდის რეკომენდაციების შესაბამისად, ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკა ემყარებოდა T-კრიტერიუმის მაჩვენებელს (1994, 2008), უფრო სწორედ მის დევიაციას (SD), ახალგაზრდა ჯანმრთელი ქალების ძვლის პიკური მასის მაჩვენებლებისაგან. მაჩვენებელი SD (-1)-მდე განიხილებოდა, როგორც ნორმა, SD (-1)-დან (-2,5)-მდე – როგორც ოსტეოპენია, ხოლო < -2,5 SD, როგორც ოსტეოპოროზი.

გარდა ამისა, შეიკრიბა ყველა პაციენტის ანთროპომეტრული მონაცემები: სიმაღლე და წონა. სხეულის მასის ინდექსის (კეტლეს ინდექსის) გამოსათვლელად გამოვიყენეთ შემდეგი ფორმულა:

$$\text{სმი} = \text{წონა (კგ)} / \text{სიმაღლე (მ}^2\text{)}$$

პოსტმენოპაუზური ასაკის ყველა პაციენტს განესაზღვრა მოტეხილობის 10-წლიანი რისკი FRAX-ის ალგორითმით.

გარდა ზემოთ აღნიშნული ბიოქიმიური გამოკვლევებისა, ყველა გამოსაკვლევ პირს უტარდებოდა იონიზირებული კალციუმის და არაორგანული ფოსფორის რაოდენობის განსაზღვრა სისხლში.

მიღებული ციფრობრივი მონაცემები შეტანილ იქნა Microsoft Excel 2003-ის სტატისტიკური პროგრამების მონაცემთა ბაზაში და დამუშავდა SPSS 15.0 პროგრამის სტატისტიკური პაკეტის გამოყენებით. კვლევის ყველა პარამეტრზე თითოეულ ჯგუფში ვითვლიდით საშუალო მაჩვენებელს M+SD (M საშუალო \pm SD სტანდარტული გადახრა). მონაცემთა სარწმუნოების ანალიზისთვის გამოვიყენეთ სტიუდენტის t – ტესტი ($p < 0.05$). პარამეტრებს შორის კავშირის დასადგენად გამოყენებულ იქნა კორელაციური ანალიზის მეთოდი. კორელაციის კოეფიციენტის განსაზღვრა ხდებოდა პირსონის ფორმულის საფუძველზე.

თაზო 3

კლინიკური მასალის დახასიათება

ჩვენს მიერ გამოკვლეული იქნა 240 ქალი, რომლებიც დაეკავით სამ ძირითად ჯგუფად. I ჯგუფში გაერთიანდა 80 პაციენტი დიაგნოზით დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვი, II ჯგუფში – 84 პაციენტი დიაგნოზით პირველადი ჰიპოთირეოზი, ხოლო III ჯგუფში 76 პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალი. კვლევები ტარდებოდა შპს-ში “ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი”, რომელიც არის ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის ენდოკრინოლოგიის სასწავლო ბაზა.

კვლევაში ჩართული იყვნენ მხოლოდ ქალები:

- რათა თავიდან აგვეცილებინა სქესობრივ განსხვავებასთან დაკავშირებული ძვლის სიმკვრივის ვარიაციები
- პრობლემის აქტუალობიდან გამომდინარე: როგორც ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები, ისე ოსტეოპოროზი უფრო ხშირად გვხვდება ქალებში, ამიტომ ქალებში უფრო ხშირია ამ ორი პათოლოგიის თანხვედრა, ვიდრე მამაკაცებში.

I ჯგუფში დტჩ-ით დაავადებულ 80 პაციენტს შორის, 10 შემთხვევაში დაავადება იყო ახლად დიაგნოსტირებული და პაციენტებს არ ჰქონდათ დაწყებული თირეოსტატიური მკურნალობა, 12 პაციენტს აღენიშნებოდა დაავადების მორეციდივე მიმდინარეობა 6 - 12 წლის განმავლობაში, ხოლო 58 პაციენტში მიღწეული იყო დაავადების რემისია 0.5 - 15 წლის განმავლობაში, მათ შორის 18 შემთხვევაში თირეოსტატიული მკურნალობის, ხოლო 40 შემთხვევაში ფარისებრი ჯირკვლის სუბტოტალური რეზექციის შედეგად. 80 ქალიდან 62 იყო პოსტმენოპაუზური ასაკის, ხოლო 18 ქალს აღენიშნებოდა რეგულარული მენსტრუალური ციკლი.

II ჯგუფში, ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა 84 ქალი პირველადი ჰიპოთირეოზის დიაგნოზით. გამოკვლეული ქალების ასაკი მერყეობდა 41-დან 72 წლამდე, გამოსაკვლევ კონტიგენტში 8 შემთხვევაში დაავადება იყო ახლად დიაგნოსტირებული და პაციენტებს არ ჰქონდათ დაწყებული ჩანაცვლებითი მკურნალობა, 76 შემთხვევაში ანამნეზის ხანგრძლივობა ჰიპოთირეოზის დიაგნოსტირებიდან და მკურნალობის დაწყებიდან ძვლის სიმკვრივის

განსაზღვრამდე შეადგენდა 0.5 - 15 წელს, ხოლო ლევოთიროქსინის დოზა – 50 - 150 მკგ-ს. საკვლევე პაციენტებს შორის 58 ქალს აღენიშნებოდა პირველადი ჰიპოთირეოზი ფარისებრი ჯირკვლის სუბტოტალური რეზექციის შემდეგ, 26 პაციენტს დასმული ჰქონდა აუტოიმუნური თირეოიდიტის დიაგნოზი. 84 ქალიდან 62 იყო პოსტმენოპაუზური ასაკის, ხოლო 22 ქალს აღენიშნებოდა რეგულარული მენსტრუალური ციკლი. ზოგიერთი ავტორის მონაცემებით, ანამნეზში ნებისმიერი გენეზის თირეოტოქსიკოზის არსებობა წარმოადგენს ოსტეოპოროზის რისკის ფაქტორს, ამიტომ აღნიშნულ ჯგუფში არ გაერთიანდნენ პაციენტები, რომელთაც ფარისებრი ჯირკვლის სუბტოტალური რეზექცია გაკეთებული ჰქონდათ დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის, ტოქსიური ადენომის ან მრავალკვანძოვანი ტოქსიური ჩიყვის გამო. ასევე კვლევაში არ ჩაერთნენ პაციენტები ვინც იტარებენ სუპრესიულ თერაპიას ლევოთიროქსინით, რადგან ენდოგენური სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზიც მიჩნეულია ოსტეოპოროზის ერთ-ერთ რისკის ფაქტორად.

საკონტროლო ჯგუფში გაერთიანდა 76 პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალი, რომელთაც არც ამუამინდელი გამოკვლევის დროს და არც წარსულში არ ჰქონდათ დასმული ფარისებრი ჯირკვლის დაავადების დიაგნოზი. საკონტროლო ჯგუფი შესაბამისობაში მოდიოდა საკვლევე ჯგუფთან ქალების ასაკისა და მენოპაუზის ხანგრძლივობის მიხედვით.

სამივე ჯგუფისათვის გამორიცხვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა იმ დაავადებების, თუ სინდრომების არსებობა, რომლებიც გავლენას ახდენენ ძვლოვანი ქსოვილის მეტაბოლიზმზე (ღვიძლის, თირკმელების, სისხლმზადი სისტემის დაავადებები, მაღაბსორბციის სინდრომი და ა.შ.), ან ანალოგიური ეფექტის მქონე სამკურნალო საშუალებების მიღება (გლუკოკორტიკოიდები, ესტროგენები, ანტიკონვულსანტები, ანტირეზორბციული საშუალებები და ა.შ.). კვლევაში ასევე არ ჩაერთნენ ქალები, რომელთაც აღენიშნებოდათ ნაადრევი მენოპაუზა (40 წლამდე ასაკში) თვითნებურად ან მეორადად (ოპერაცია, ქიმიო ან სხივური თერაპია და სხვა).

თავი 4.

კვლევის შედეგები

4.1. ძვლის მინერალური სიმკვრივის ცვლილებათა თავისებურებები დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის დროს

4.1.1. ძვლის მინერალური სიმკვრივის თავისებურებები დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვით დაავადებულ ქალებში, პოსტმენოპაუზურ ასაკში

ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვით დაავადებული 80 ქალი. გამოსაკვლევ კონტიგენტში, 10 პაციენტს დაავადება ჰქონდა ახლად დიაგნოსტირებული და არ იყო დაწყებული თირეოსტატიური მკურნალობა, 12 პაციენტს კი აღენიშნებოდა დაავადების მორეციდივე მიმდინარეობა 6-12 წლის განმავლობაში. 58 პაციენტში მიღწეული იყო დაავადების რემისია 0,5 – 15 წლის განმავლობაში, მათ შორის 18 შემთხვევაში თირეოსტატიული მკურნალობის, ხოლო 40 შემთხვევაში ფარისებრი ჯირკვლის სუბტოტალური რეზექციის შედეგად. 80 ქალიდან 62 იყო პოსტმენოპაუზური ასაკის, ხოლო 18 ქალს აღენიშნებოდა რეგულარული მენსტრუალური ციკლი.

მონაცემების ანალიზის დროს ყველა შემთხვევაში ხდებოდა ერთგვაროვანი საკვლევი და საკონტროლო ქვეჯგუფების შერჩევა პაციენტების ასაკის, მენოპაუზური სტატუსის, მენოპაუზის ხანგრძლივობის და სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით, ასე რომ გათანაბრებული იქნა ყველა ის ფაქტორი, რომელსაც შეეძლო ძვლის მინერალურ სიმკვრივის მოდიფიცირება.

ჩვენი კვლევის ერთ-ერთი მიზანი იყო ძვლის მინერალურ სიმკვრივის დადგენა ახლად დიაგნოსტირებული დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის მქონე პაციენტებში, რომელთაც არ ჰქონდათ დაწყებული თირეოსტატიული მკურნალობა. ჩვენს საკვლევ პაციენტებს შორის აღნიშნულ კრიტერიუმებს აკმაყოფილებდა 10 ქალი, მათ შორის ყველა იყო პოსტმენოპაუზური ასაკის. მიღებული ანალიზის შედეგები მოცემულია ცხრილში №4.

ძვლის მინერალური სიმკვრივე პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში ახლად დიაგნოსტირებული დტჩ-ით

ჯგუფები	ასაკი	მენოპაუზა	TSH	სმი	T-ინდექსი ბარძაყი	T-ინდექსი წელი
თირეოტიკოსიკოზი n = 10	56.7 ± 4.9	7.6 ± 6.0	0.07 ± 0.07	28.4 ± 5.0	-1.92 ± 0.66	-2.42 ± 1.45
საკონტროლო n = 16	56.1 ± 4.0	7.3 ± 3.2	1.78 ± 0.83	29.0 ± 3.8	-1.51 ± 0.81	-2.19 ± 1.21
P	0.72	0.87	<0.001*	0.75	0.043*	0.11

დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვით დაავადებული პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალების ძვლის მინერალური სიმკვრივე დაბალი აღმოჩნდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, როგორც პროქსიმალურ ბარძაყში, ისე წელის მალეებში, თუმცა ეს დაქვეითება სტატისტიკურად სარწმუნო იყო მხოლოდ პროქსიმალურ ბარძაყში (P=0.043).

4.1.2. ძვლის მინერალური სიმკვრივის თავისებურებები მორეციდივე დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვით დაავადებულ პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში

დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვი (დტჩ) არის ქრონიკული მორეციდივე დაავადება. დაავადების რეციდივის ალბათობა კონსერვატიული მკურნალობის დასრულებიდან 5 წლის განმავლობაში აღწევს 40-50%-ს, ხოლო ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ ეს ციფრი გაცილებით დაბალია და შეადგენს 5-15%-ს [63, 78]. ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე ხანგრძლივი თირეოტიკოსიკოზის ზეგავლენის დასადგენად, მორეციდივე დტჩ-ით დაავადებული პაციენტების (n = 12, ანამნეზის ხანგრძლივობა 8.6 ± 2.3 წელი) მონაცემები შედარებულ იქნა ახლად დიაგნოსტირებული თირეოტიკოსიკოზის მქონე პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფთან. ყველა პაციენტი იმყოფებოდა მენოპაუზის პერიოდში და კვლევის მომენტშიც აღენიშნებოდა აქტიური თირეოტიკოსიკოზი. პაციენტების კლინიკური დახასიათება და მიღებული მონაცემები ნაჩვენებია ცხრილში №5.

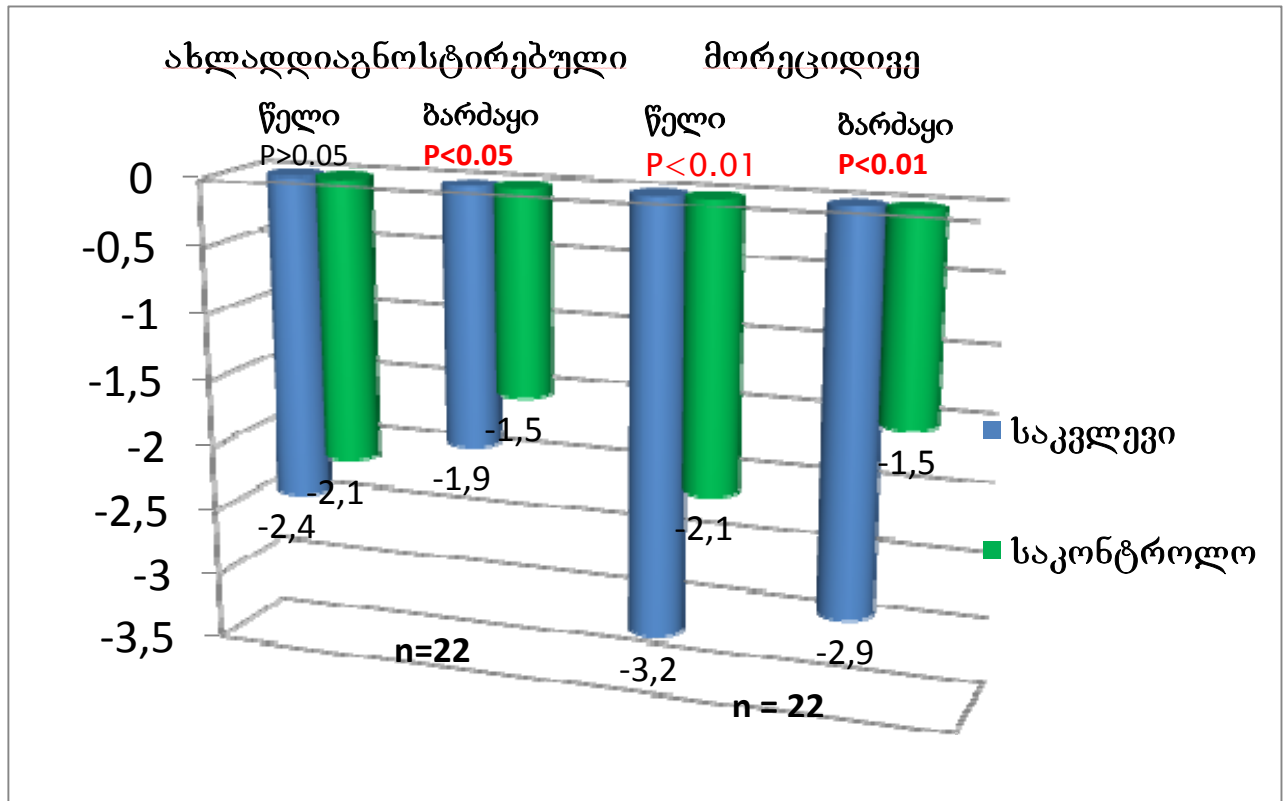
ძვლის მინერალური სიმკვრივე პოსტმენოპაუზური ასაკის პაციენტებში
მორეციდივე ღტჩ-ით

ჯგუფები	ასაკი	მენოპაუზა	TSH	სმი	T-ინდექსი ბარძაყი	T-ინდექსი წელი
მორეციდივე ღტჩ n = 12	55.2 ± 4.6	5.6 ± 3.6	0.22 ± 0.33	25.5 ± 5.7	-2.92 ± 0.69	-3.18 ± 1.22
ახლადდიაგნოსტირებული ღტჩ n = 10	56.7 ± 4.9	7.6 ± 6.0	0.07 ± 0.07	28.4 ± 5.0	-1.92 ± 0.66	-2.42 ± 1.45
საკონტროლო ჯგუფი n = 16	56.1 ± 4.0	7.3 ± 3.2	1.96 ± 0.83	29.0 ± 3.8	-1.51 ± 0.81	-2.19 ± 1.21
p1-2	0.48	0.38	0.24	0.26	0.0052	0.22
p2-3	0.72	0.87	<0.001	0.75	0.043	0.11
p1-3	0.59	0.22	<0.001	0.065	<0.001	0.0012

როგორც ცხრილიდან ჩანს, მორეციდივე დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის და ახლად დიაგნოსტირებული დაავადების მქონე პაციენტების ჯგუფები ერთგვაროვანია თირეოტროპული ჰორმონის დონის მიხედვითაც. მონაცემების სტატისტიკური ანალიზის შედეგად დადგინდა, რომ ხანგრძლივად მიმდინარე, მორეციდივე დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის მქონე პაციენტების ჯგუფში ბარძაყის ძვლის მინერალური სიმკვრივე მნიშვნელოვნად დაბალი იყო როგორც საკონტროლო ჯგუფთან, ისე ახლადდიაგნოსტირებულ პაციენტებთან შედარებით. სხვაობა ორივე შემთხვევაში იყო სტატისტიკურად სარწმუნო. წელის ძალების მინერალურ სიმკვრივე ერთგვაროვანი აღმოჩნდა მორეციდივე და ახლადდიაგნოსტირებული თირეოტოქსიკოზის ჯგუფებში, მაგრამ სხვაობა სტატისტიკურად სარწმუნო იყო მორეციდივე თირეოტოქსიკოზის და საკონტროლო ჯგუფებს შორის ($p=0.0012$). აღნიშნული შედეგები ასახულია დიაგრამაზე №1.

დიაგრამა №1

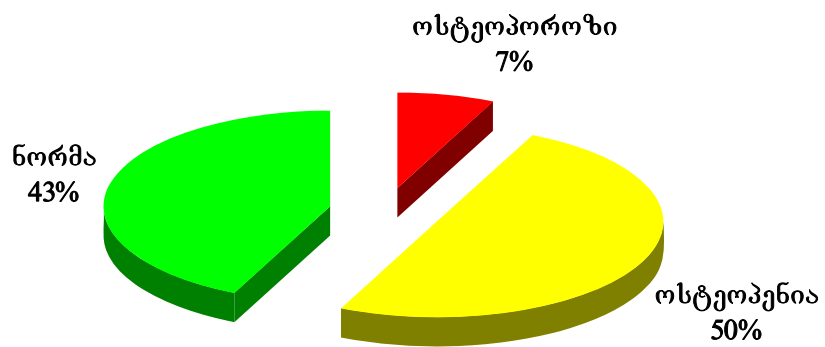
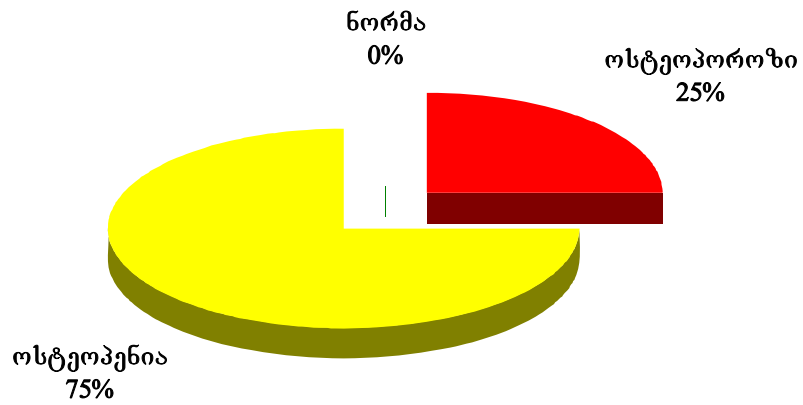
ძვლის მინერალური სიმკვრივე ახლადდიაგნოსტირებული და მორეციდივე გრეივსის დაავადების დროს



გარდა ამისა, შევაფასეთ ოსტეოპოროზისა და ოსტეოპენიის გავრცელება დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვით დაავადებული პაციენტებისა და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების ბარძაყის ძვალში და აღმოჩნდა, რომ თირეოტოქსიკოზის დიაგნოზის მქონე პაციენტებს შორის არც ერთს არ ჰქონდა ძმს-ის ნორმალური მაჩვენებელი, რაც სარწმუნოდ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის შედეგებისგან. იხ. დიაგრამა №2.

დიაგრამა №2: ოსტეოპოროზის და ოსტეოპენიის გავრცელება საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში.

თირეოტიკოსის ჯგუფი



საკონტროლო ჯგუფი

4.1.3. ძვლის მინერალური სიმკვრივე პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის კონსერვატიული მკურნალობის ფონზე

დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის სამკურნალოდ დღეისათვის მოწოდებულია სამი ძირითადი მეთოდი: კონსერვატიული მკურნალობა თირეოსტატიული პრეპარატებით, ქირურგიული მკურნალობა და რადიოიოდთერაპია. ევროპის ქვეყნებში უპირატესობა ენიჭება კონსერვატიულ და ქირურგიულ მკურნალობას, ხოლო ამერიკის შეერთებულ შტატებში წინა პლანზე დგას რადიოიოდთერაპია [4, 57]. საქართველოში ჯერჯერობით ეს უკანასკნელი დანერგილი არ არის. მკურნალობა ძირითადად იწყება კონსერვატიულად და გრძელდება 12-18 თვის განმავლობაში. კლინიკური სურათის გაუმჯობესება აღინიშნება მკურნალობის დაწყებიდან 2 კვირაში, თავისუფალი თიროქსინისა და ტრიიოდთირონინის კონცენტრაცია სისხლში ნორმას უბრუნდება საშუალოდ 1-3 თვეში, ხოლო თირეოტროპული ჰორმონი შესაძლოა თვეების განმავლობაში დარჩეს სუპრესირებული. დაავადების რემისიის კრიტერიუმია თირეოტროპული ჰორმონის (თტჰ) ნორმალური დონის შენარჩუნება 1 წლის განმავლობაში მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ [4, 57, 63].

საკვლევი პაციენტების ჯგუფში 18 პაციენტი მკურნალობდა კონსერვატიულად 20-30 მგ მეთიმაზოლით (თიროზოლით). ყველა იყო პოსტმენოპაუზური ასაკის. მკურნალობის ხანგრძლივობა შეადგენდა 6 თვიდან 2 წლამდე. ფარისებრი ჯირკვლის მოცირკულირე პერიფერიული ჰორმონების დონე ყველა შემთხვევაში იყო ნორმალური. მხოლოდ 1 პაციენტში რჩებოდა თირეოტროპული ჰორმონი სუპრესირებული (< 0.1 მსერთ/ლ).

ამ ეტაპზე ჩვენი კვლევის მიზანი იყო თირეოსტატიული მკურნალობის გავლენის დადგენა ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე. ამისათვის შედარებული იქნა კონსერვატიულ მკურნალობაზე მყოფი პაციენტებისა და საკონტროლო ჯგუფების ძმს-ის მაჩვენებლები. პაციენტების კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემები და სტატისტიკური ანალიზის შედეგები ნაჩვენებია ცხრილში №6.

ძვლის მინერალური სიმკვრივე დტჩ-ის კონსერვატიული
მკურნალობის ფონზე

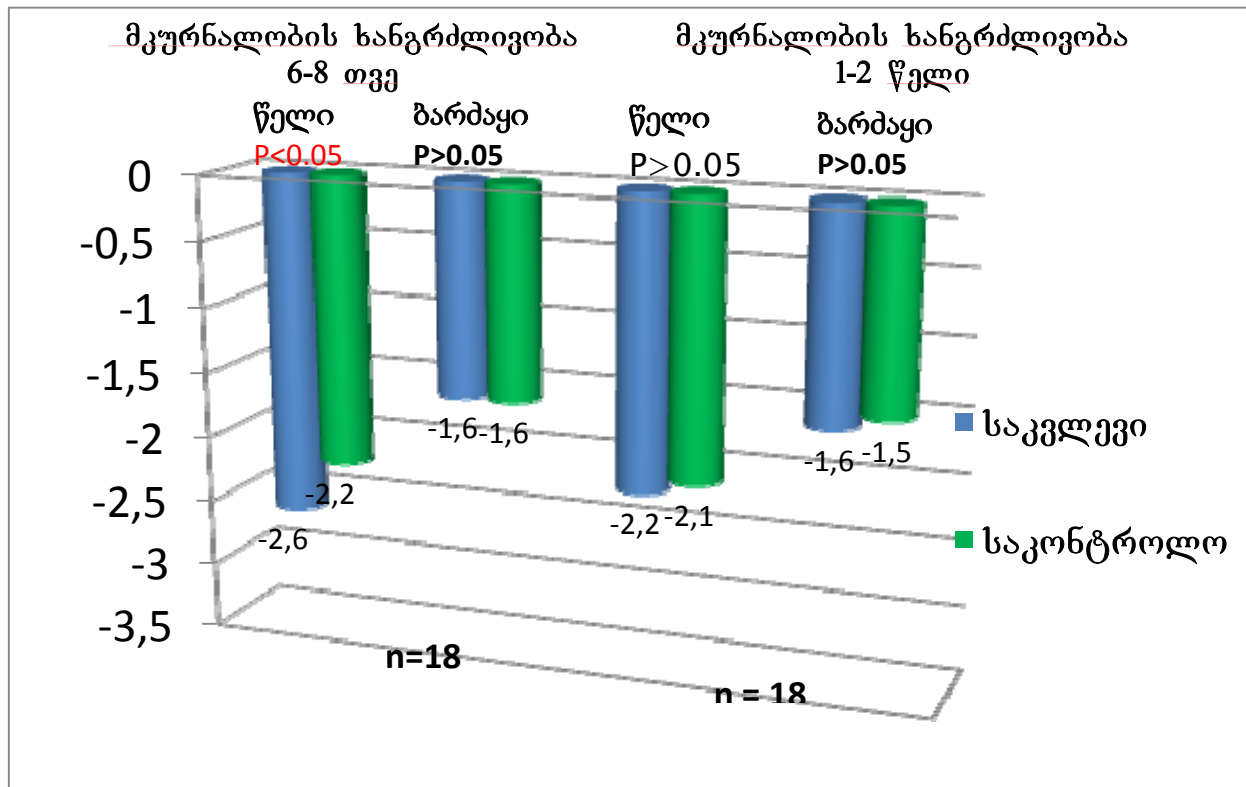
ჯგუფები	ასაკი	მენოპაუზა	TSH	სმი	T-ინდექსი ბარდაყი	T-ინდექსი წელი
კონსერ მკურნალ ობის ფონზე n = 18	59.3 ± 7.6	9.9 ± 5.8	1.03 ± 0.88	28.4 ± 3.3	-1.32 ± 0.99	-2.22 ± 1.38
საკონტრ ოლო n = 32	59.3 ± 5.3	10.8 ± 5.8	1.41 ± 0.56	28.6 ± 3.5	-1.35 ± 0.82	-1.58 ± 1.18
P	1.0	0.61	0.067	0.81	0.91	0.088

თირეოსტატიული პრეპარატებით მკურნალობის ფონზე, დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვით დაავადებულ პაციენტებისა და საკონტროლო ჯგუფის პროქსიმალური ბარდაყის მონერალური სიმკვრივე პრაქტიკულად ერთგვაროვანი აღმოჩნდა. წელის მალეების ძმს შედარებით დაბალი იყო საკვლევე ჯგუფში, თუმცა სხვაობა საკონტროლო ჯგუფთან არ აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო.

აღნიშნული ჯგუფის პაციენტების შედეგები გაანალიზდა კონსერვატიული მკურნალობის ხანგრძლივობის მიხედვითაც და აღმოჩნდა, რომ მკურნალობის დაწყებიდან 6-8 თვეში მცირედ, მაგრამ სარწმუნოდ დაწვეითებული რჩებოდა წელის მალეების ძმს; მკურნალობის დაწყებიდან 1-2 წლის შემდეგ კი ძმს მაჩვენებლები უტოლდებოდა საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებს ორივე საკვლევე სეგმენტში (იხ. დიაგრამა №3).

დიაგრამა №3

ძვლის მინერალური სიმკვრივე გრეივისის დაავადების კონსერვატიული
მკურნალობის ფონზე



4.1.4. ძვლის მინერალური სიმკვრივის თავისებურებები დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის ქირურგიული მკურნალობის ფონზე

როგორც ავლინებთ, დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის კონსერვატიული მკურნალობის შემდეგ რეციდივის ალბათობა აღწევს 40-50%-ს. გარდა ამისა, პაციენტთა 1-5%-ში შეუძლებელი ხდება კონსერვატიული მკურნალობის გაგრძელება ისეთი სერიოზული გვერდითი ეფექტების გამო, როგორცაა აგრანულოციტოზი, ტოქსიური ჰეპატიტი, ვასკულიტი და სხვა; აქტუალური ხდება დტჩ-ის ოპერაციული მკურნალობა – ფარისებრი ჯირკვლის სუბტოტალური ან ტოტალური რეზექცია ასევე ბავშვებში, ახალგაზრდა ქალებში, ვინც გეგმავენ ორსულობას, ოფთალმოპათიის არსებობისას [4, 78].

დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის ოპერაციული მკურნალობის, განსაკუთრებით ტოტალური თირეოიდექტომიის შემდეგ ხშირად ვითარდება ჰიპოთირეოზი, რაც მიიჩნევა ოპერაციის შედეგად და არა მის გართულებად. ოპერაციიდან პირველი წლის განმავლობაში ჰიპოთირეოზის განვითარების სიხშირე აღწევს 80%-ს, ხოლო შემდგომ წლებში ჰიპოთირეოზი ვლინდება პაციენტთა კიდევ 1-3%-ში. ჩვენს საკვლევ ჯგუფში ყველა პაციენტს აღენიშნებოდა პოსტოპერაციული

ჰიპოთირეოზი, რომლის ხანგრძლივობა მერყეობდა 1-15 წლამდე, ხოლო ლევოთიროქსინის დოზა შეადგენდა 25 - 200 მკგ.

ამ ეტაპზე ჩვენი კვლევის მიზანი იყო, ძვლის ცვლილებების ხასიათის დადგენა ოპერაციული მკურნალობის შემდეგ. ამ მიზნით გამოვიკვლიეთ 40 ქალი, რომელთაც ჩატარებული ჰქონდათ ფარისებრი ჯირკვლის სუბტოტალური რეზექცია დტჩ-ის გამო. ყველა პაციენტს აღენიშნებოდა დაავადების რემისია და პოსტოპერაციული ჰიპოთირეოზის გამო უტარდებოდათ ჩანაცვლებითი თერაპია ლევოთიროქსინით. ანამნეზის ხანგრძლივობა შეადგენდა საშუალოდ 7.1 ± 1.2 წელს. აღნიშნული ჯგუფის პაციენტებს შორის 14 იყო რეპროდუქციული ასაკის, ხოლო 26-ს აღენიშნებოდა მენოპაუზა. მენოპაუზის პერიოდში ესტროგენების დეფიციტის გამო ბუნებრივად იზრდება ძვლის კარგვის ინტენსივობა, ამიტომ ცალ-ცალკე ჩატარდა რეპროდუქციული და მენოპაუზური ასაკის ქალების ძმს-ის ანალიზი. პაციენტების კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემები და სტატისტიკური ანალიზის შედეგები ნაჩვენებია ცხრილებში №7 და №8.

ცხრილი №7

ძვლის მინერალური სიმკვრივე დტჩ-ის ოპერაციული მკურნალობის შემდეგ რეპროდუქციული ასაკის პაციენტებში

ჯგუფები	ასაკი	TSH	სმი	T-ინდექსი ბარძაყი	T-ინდექსი წელი
რეპროდუქციული ასაკის n = 14	41.1 ± 7.7	2.42 ± 2.37	25.2 ± 3.2	-0.67 ± 1.15	-0.54 ± 2.02
საკონტროლო n = 20	42.6 ± 4.7	2.03 ± 1.08	25.5 ± 4.4	-0.73 ± 1.03	-0.19 ± 1.13
P	0.50	0.51	0.84	0.87	0.53

ცხრილი №8

ძვლის მინერალური სიმკვრივე დტჩ-ის ოპერაციული მკურნალობის შემდეგ მენოპაუზური ასაკის პაციენტებში

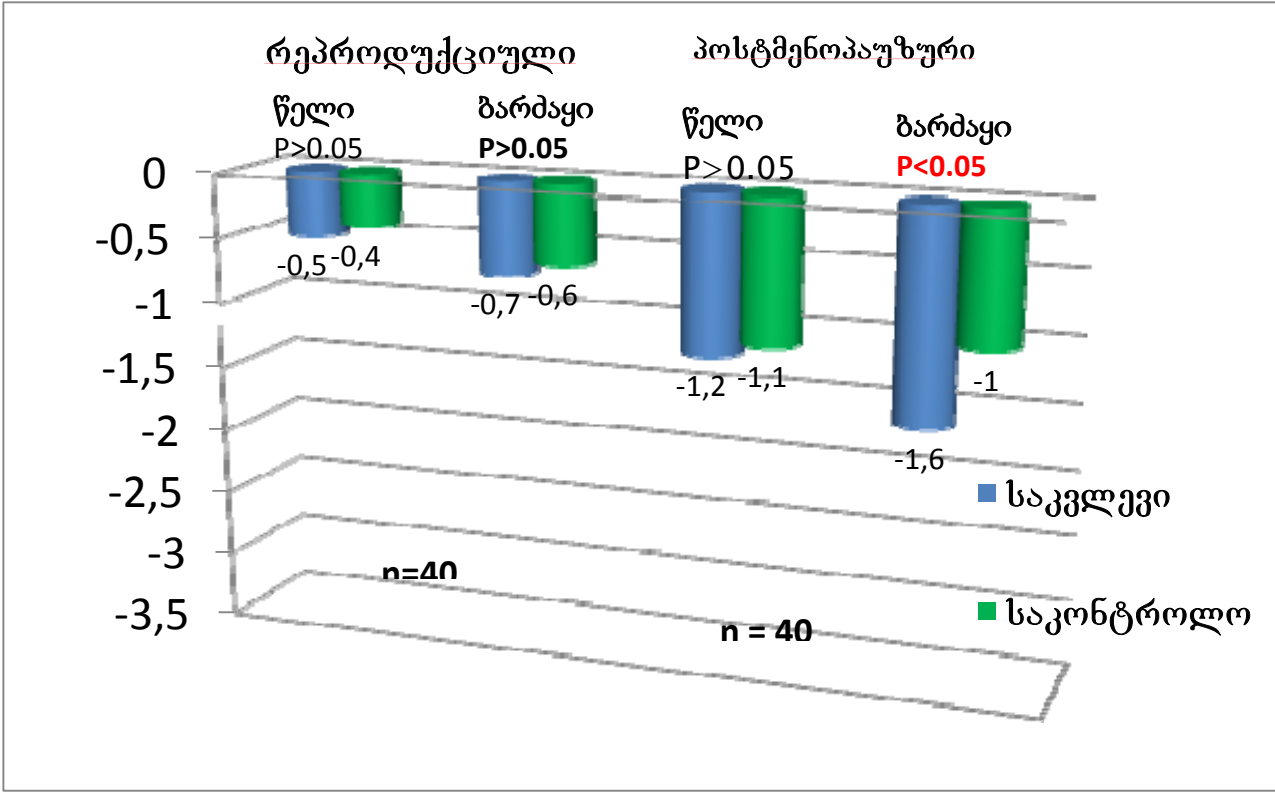
ჯგუფები	ასაკი	მენოპაუზა	TSH	სმი	T-ინდექსი ბარძაყი	T-ინდექსი წელი
პოსტმენო	53.4 ± 4.9	5.6 ± 5.1	$2.31 \pm$	$30.9 \pm$	-1.65 ± 0.98	-1.18 ± 1.13

პაუზური ასაკის n = 26			3.57	6.4		
საკონტროლო n = 34	54.0 ± 4.1	5.2 ± 2.5	1.91 ± 0.97	31.1 ± 6.0	-1.09 ± 0.68	-1.34 ± 1.47
P	0.60	0.65	0.53	0.90	0.02	0.65

წელის მალეების ძვლის მინერალური სიმკვრივე ერთგვაროვანი აღმოჩნდა თირეოტიკოსის ანამნეზის მქონე პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში როგორც მენოპაუზური, ისე რეპროდუქციული ასაკის ქალებში. ბარძაყის ძვლის მინერალური სიმკვრივე კი დაბალი იყო პოსტმენოპაუზური ასაკის პაციენტებში, აღინიშნებოდა სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. აღნიშნული შედეგები ნაჩვენებია დიაგრამაზე №4.

დიაგრამა №4

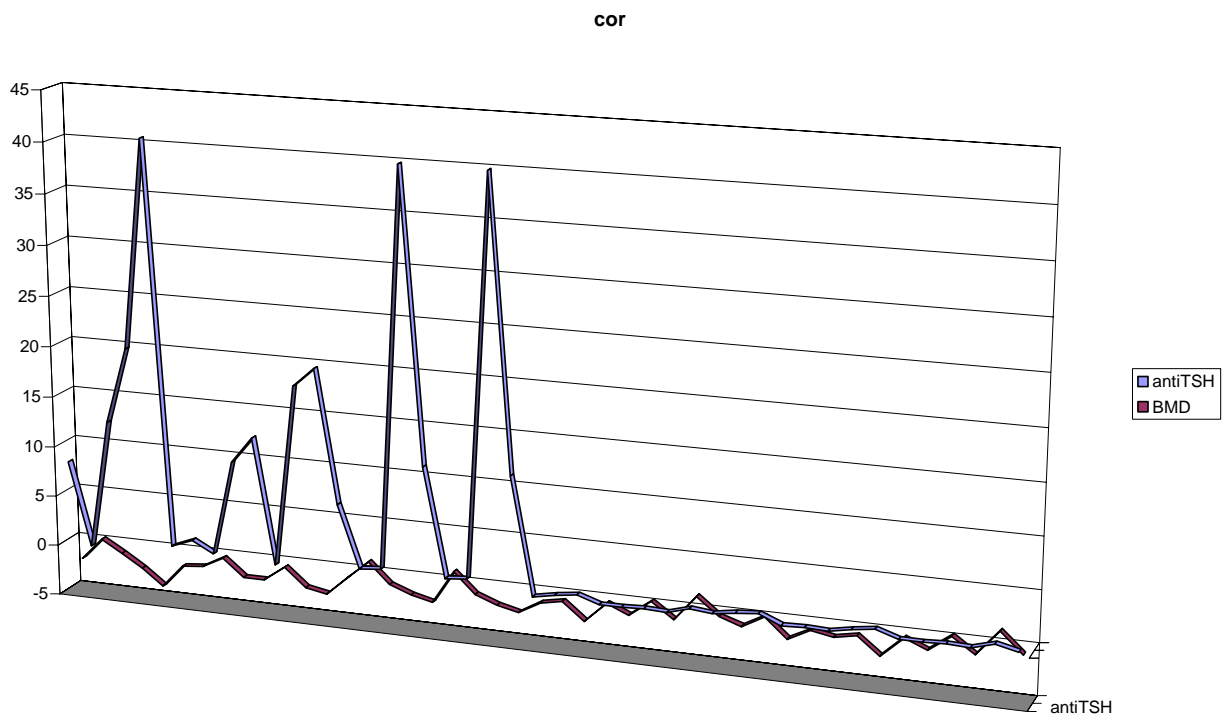
ძვლის მინერალური სიმკვრივე დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ რეპროდუქციული და პოსტმენოპაუზური ასაკის პაციენტებში



4.1.5. კორელაციური ურთიერთკავშირები

დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვით დაავადებული პაციენტების ჯგუფის სტატისტიკური ანალიზის შედეგად მიღებული იქნა სტატისტიკურად სარწმუნო პირსონის კორელაციის კოეფიციენტები პაციენტების ასაკს, მენოპაუზის ხანგრძლივობას, antiTSHr ანტისხეულების დონესა და ძვლის მინერალურ სიმკვრივეს შორის ორივე რეგიონში (წელის მალეხსა და პროქსიმალურ ბარძაყში). სმი სარწმუნოდ კორელირებდა მხოლოდ ბარძაყის ძვლის მინერალურ სიმკვრივესთან, ხოლო თტპ-სა და ძმს-ს შორის კორელაციური კავშირი ჩვენი გამოკვლევით არ დადასტურდა. ამასთან აღსანიშნავია, რომ ყველაზე ძლიერი ურთიერთკავშირი აღმოჩნდა ანტითირეოტროპულ ანტისხეულების დონესა და ძვლის მინერალურ სიმკვრივეს შორის პროქსიმალურ ბარძაყში ($r = -0.63$, $p < 0.001$) (დიაგრამა №5), რაც გვაძლევს საფუძველს ვივარაუდოთ, რომ აღნიშნულ ანტისხეულები დამოუკიდებლად ახდენენ ზეგავლენას ძვლის მეტაბოლიზმზე დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის დროს.

დიაგრამა №5: კორელაციური ურთიერთკავშირი antiTSHr ანტისხეულების დონესა და ბარძაყის ძვლის მინერალურ სიმკვრივეს შორის



4.2. ძვლის მინერალური სიმკვრივის ცვლილებათა თავისებურებები პირველადი ჰიპოთირეოზის დროს

ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა 84 ქალი პირველადი ჰიპოთირეოზის დიაგნოზით. გამოკვლეული ქალების ასაკი მერყეობდა 41-დან 72 წლამდე, გამოსაკვლევ კონტიგენტში 8 შემთხვევაში დაავადება იყო ახლად დიაგნოსტირებული და პაციენტებს არ ჰქონდათ დაწყებული ჩანაცვლებითი მკურნალობა, 76 შემთხვევაში ანამნეზის ხანგრძლივობა ჰიპოთირეოზის დიაგნოსტირებიდან და მკურნალობის დაწყებიდან ძვლის სიმკვრივის განსაზღვრამდე შეადგენდა 0.5 – 15 წელს, ხოლო ლევოთიროქსინის დოზა -- 25 - 150 მკგ-ს. საკვლევ პაციენტებს შორის 58 ქალს აღენიშნებოდა პირველადი ჰიპოთირეოზი ფარისებრი ჯირკვლის სუბტოტალური რეზექციის შემდეგ, 26 პაციენტს კი დასმული ჰქონდა აუტოიმუნური თირეოიდიტის დიაგნოზი. 84 ქალიდან 62 იყო პოსტმენოპაუზური ასაკის, ხოლო 22 ქალს ჰქონდა რეგულარული მენსტრუალური ციკლი.

როგორც აღენიშნეთ, მონაცემების ანალიზის დროს ყველა შემთხვევაში ხდებოდა ერთგვაროვანი საკვლევი და საკონტროლო ქვეჯგუფების შერჩევა პაციენტების ასაკის, მენოპაუზური სტატუსის, მენოპაუზის ხანგრძლივობის და სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით, ასე რომ გათანაბრებული იქნა ყველა ის ფაქტორი, რომელსაც შეეძლო ძვლის მინერალურ სიმკვრივის მოდიფიცირება.

ჩვენი კვლევის ერთ-ერთი მიზანი იყო ძვლის მინერალურ სიმკვრივის ცვლილების დადგენა პირველადი ჰიპოთირეოზის დროს, დაავადების ბუნებრივი მიმდინარეობისას, რაც ვერ მოხერხდა აღნიშნული ქვეჯგუფის მცირერიცხოვნებისა და არაერთგვაროვნების გამო.

4.2.1 ძვლის მინერალური სიმკვრივის თავისებურებები პირველადი ჰიპოთირეოზის დროს ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე რეპროდუქციული ასაკის ქალებში

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პირველადი ჰიპოთირეოზის ზეგავლენის შესწავლა რეპროდუქციული ასაკის ქალების ძმს-ზე. ჩვენს საკვლევ პაციენტებს შორის 19 იყო რეპროდუქციული ასაკის, მათ შორის 10 პაციენტს ჰიპოთირეოზი განუვითარდა აუტოიმუნური თირეოიდიტის, სხვებს კი ($n = 9$) ფარისებრი

ჯირკელის სუბტოტალური რეზექციის შედეგად. ყველას უტარდებოდა 6 თვიდან - 9 წლამდე ხანგრძლივობის ჩანაცვლებითი თერაპია (ცხრილი №9).

ცხრილი №9

რეპროდუქციული ასაკის პაციენტების ძმს პირველადი ჰიპოთირეოზის დროს

ჯგუფი	ასაკი	TSH	BMI	T-ინდექსი ბარდაყი	T-ინდექსი წელი
პთ პრემენოპაუზა n = 19	45.4 ± 5.7	1.98 ± 0.98	27.4 ± 4.7	-0.82 ± 0.81	-0.39 ± 0.97
საკონტ პრემენოპ n = 24	44.6 ± 4.1	1.92 ± 0.99	25.9 ± 4.2	-0.50 ± 0.91	-0.02 ± 0.92
P	0.63	0.85	0.31	0.29	0.24

საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების ძმს-ს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა არც ბარდაყის ძვალში, არც წელის მალეებში.

4.2.2. ძვლის მინერალური სიმკვრივის ცვლილებათა თავისებურებები პირველადი ჰიპოთირეოზის დროს ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე პოსტმენოპაუზური ასაკის პაციენტებში

ამჟამად, პოპულაციის ინფორმირებულობის გაზრდასა და სადიაგნოსტიკო საშუალებების დახვეწასთან ერთად, მოიმატა იმ პაციენტების რაოდენობამ, რომელთაც უტარდებათ ჩანაცვლებითი თერაპია პირველადი ჰიპოთირეოზის გამო. ჩანაცვლებითი მკურნალობა ინიშნება თიროქსინის სინთეზური ანალოგით, ლევოთიროქსინით. ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პირველადი ჰიპოთირეოზის ზეგავლენის შესწავლა ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე, ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე. საკვლევი პაციენტებს შორის 76 ქალი იღებდა ეუთიროქსს ან L-თიროქსინს დოზით 25 - 150 მკგ. მათგან 57 იყო პოსტმენოპაუზური ასაკის, ხოლო 19 პაციენტს აღენიშნებოდა რეგულარული მენსტრუალური ციკლი.

მენოპაუზასთან დაკავშირებული ესტროგენების დეფიციტი წარმოადგენს ოსტეოპოროზის ძირითად ეტიოპათოგენურ ფაქტორს. პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალების ძმს-ზე ჰიპოთირეოზის ზეგავლენის დასადგენად, მენოპაუზური ასაკის პაციენტების (n = 57) მონაცემები შედარდა საკონტროლო ჯგუფთან. საკვლევი ჯგუფიდან ყველას უტარდებოდა ჩანაცვლებითი თერაპია. პაციენტების კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემები და სტატისტიკური ანალიზის შედეგები წარმოდგენილია ცხრილში №10

ცხრილი №10

ძვლის მინერალური სიმკვრივე პირველადი ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებში პოსტმენოპაუზურ ასაკში

ჯგუფი	ასაკი	მენოპაუზა	TSH	BMI	T-ინდექსი ბარძაყი	T-ინდექსი წელი
პთ მენოპაუზა n = 57	60.0 ± 6.2	12.0 ± 4.9	1.85 ± 1.31	30.0 ± 5.6	-1.71 ± 0.73	-1.88 ± 0.88
საკონტ მენოპ n = 61	59.4 ± 4.7	11.8 ± 4.9	2.00 ± 0.95	29.4 ± 3.5	-1.37 ± 0.84	-1.63 ± 1.24
p	0.67	0.87	0.57	0.62	0.10	0.38

როგორც ცხრილიდან ჩანს, პოსტმენოპაუზური ასაკის პაციენტების ძმს დაბალი იყო პროქსიმალურ ბარძაყში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, თუმცა სხვაობა არ აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო.

4.2.3. ძვლის მინერალური სიმკვრივის თავისებურებები პირველადი ჰიპოთირეოზის ანამნეზის ხანგრძლივობის მიხედვით პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში

როგორც აღვნიშნეთ, პირველად ჰიპოთირეოზს საფუძვლად უდევს ისეთი პათოლოგიები, რომლებიც განაპირობებენ ფარისებრი ჯირკვლის შეუქცევად დაზიანებას და აქედან გამომდინარე, დაავადების ქრონიკულ და ხანგრძლივ მიმდინარეობას. დაავადების ხანგრძლივობის ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე ზეგავლენის შესასწავლად, პაციენტები დავყავით ორ ჯგუფად: I ჯგუფში გაერთიანდნენ პაციენტები (n = 42), რომელთაც ჰიპოთირეოზის დიაგნოზი დასმული ჰქონდათ 2.8 ± 1.4 წლის წინ, ხოლო მეორე ჯგუფში კი ის 15 პაციენტი, რომელთა დაავადების ხანგრძლივობა აღემატებოდა 5 წელს და საშუალოდ შეადგენდა 9.2 ± 2.5 წელს (ცხრილი № 12). ყველას უტარდებოდა ჩანაცვლებითი თერაპია ლევოთიროქსინით.

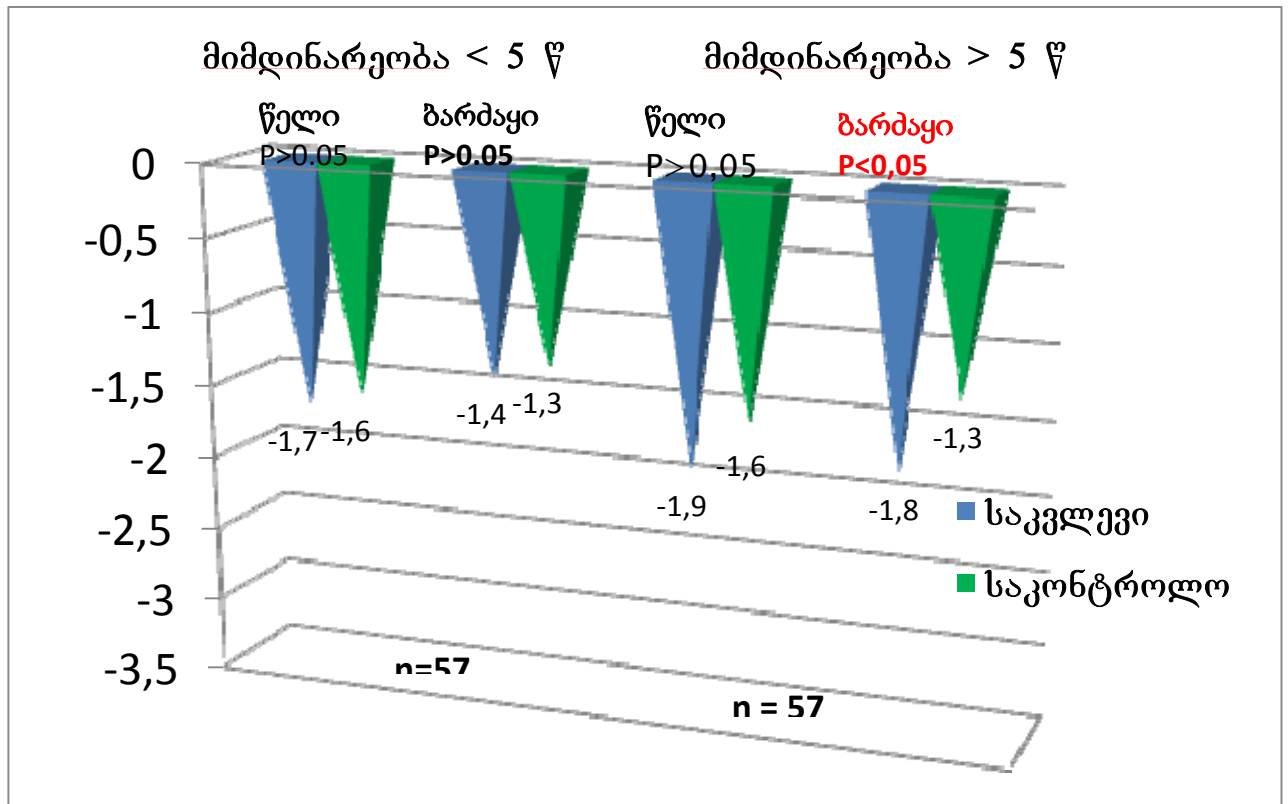
ცხრილი №11

პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალების ძმს სხვადასხვა ხანგრძლივობის ჰიპოთირეოზის დროს

ჯგუფი	ასაკი	მენოპაუზა	ანამნეზი	TSH	BMI	T-ინდექსი ბარდაყი	T-ინდექსი წელი
ანამნეზი ≤ 5წ n = 42	57.5 ± 6.3	9.1 ± 6.3	2.8 ± 1.4	2.35 ± 2.29	29.4 ± 5.4	-1.41 ± 0.84	-1.67 ± 1.05
ანამნეზი > 5წ n = 15	58.4 ± 6.6	9.0 ± 5.6	9.2 ± 2.5	1.31 ± 1.10	28.9 ± 5.6	-1.75 ± 1.03	-1.91 ± 1.27
საკონტროლო n = 42	58.2 ± 4.9	10.3 ± 5.3		2.10 ± 1.00	29.5 ± 3.5	-1.26 ± 0.90	-1.59 ± 1.27
p1-2	0.64	0.97	<0.0001	0.10	0.78	0.38	0.47
p2-3	0.59	0.37		0.52	0.91	0.45	0.77
p1-3	0.89	0.44		0.014	0.65	0.025	0.40

პროქსიმალური ბარდაყის ძმს სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაქვეითებული აღმოჩნდა II ჯგუფის პაციენტებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. წელის მალეების მინერალური სიმკვრივე კი თანაბარი იყო ყველა ჯგუფში, რაც ნაჩვენებია დიაგრამაზე №6.

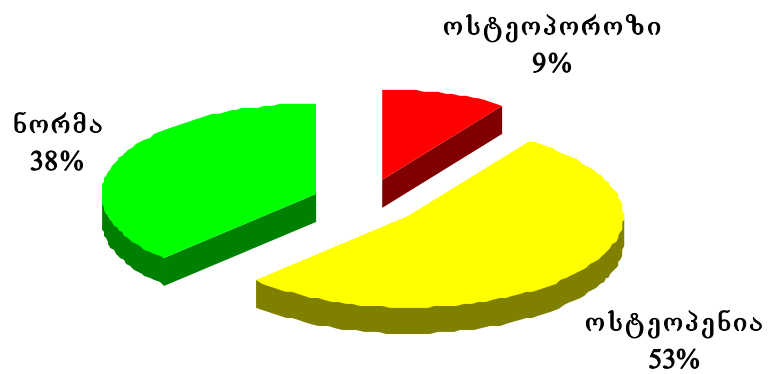
ძვლის მინერალური სიმკვრივე პოსტმენოპაუზურ ასაკში 5 წელზე < და > მიმდინარეობის ხანგრძლივობის ჰიპოთირეოზის დროს



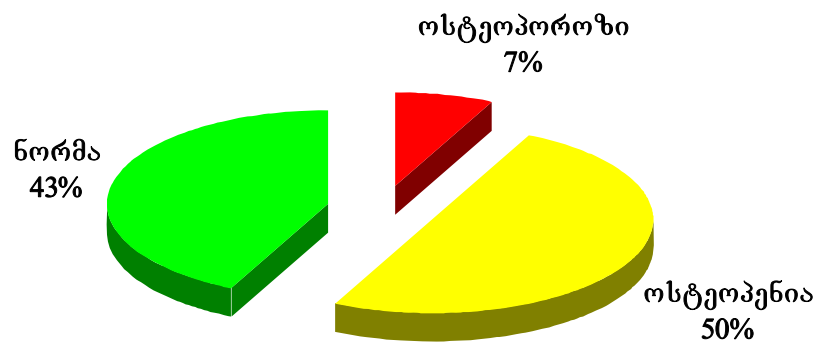
გარდა აღნიშნულისა, შევისწავლეთ ოსტეოპოროზისა და ოსტეოპენიის გავრცელება ჰიპოთირეოზის დიაგნოზის მქონე პაციენტებისა და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების ბარძაყის ძვლის ყელში. მიღებული მონაცემების პროცენტული გამოსახვისას გამოიკვეთა, რომ როგორც ოსტეოპოროზის, ისე ოსტეოპენიის გავრცელება პრაქტიკულად თანაბარია ჯგუფებს შორის (დიაგრამა №7)

დიაგრამა №7: ოსტეოპოროზის და ოსტეოპენიის გავრცელება ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტებისა და საკონტროლო ჯგუფებში

ჰიპოთირეოზის ჯგუფი



საკონტროლო ჯგუფი



4.2.4. კორელაციური კავშირები ჰიპოთირეოზის ჯგუფში

ჰიპოთირეოზის ჯგუფის სტატისტიკური ანალიზის შედეგად სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია გამოვლინდა ბარძაყის ყელის მინერალურ სიმკვრივესა და დაავადების ხანგრძლივობას შორის $r = -0,44$; $p < 0,05$; ასევე ბარძაყის ყელის მინერალურ სიმკვრივესა და პაციენტების ასაკს შორის $r = -0,19$; $p < 0,05$; ხოლო დადებითი უკუკავშირი ბარძაყის ყელის ძმს-სა და სხეულის მასის ინდექსს შორის $r = 0,31$; $p < 0,05$.

რაც შეეხება წელის მალეებს, სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია აღმოჩნდა მალეების მინერალურ სიმკვრივესა და მენოპაუზის ხანგრძლივობას შორის $r = -0,49$; $p < 0,05$; ასევე მალეების მინერალურ სიმკვრივესა და პაციენტის ასაკს $r = -0,20$; $p < 0,05$.

საინტერესოა, რომ რეგრესიული ანალიზისას სარწმუნო ურთიერთკავშირი დადგინდა ბარძაყის ძვლის სიმკვრივესა და დაავადების ხანგრძლივობას შორის $p < 0,05$, დეტერმინაციის კოეფიციენტი $R = 0,560$.

თაზო 5

კვლევის შედეგების განხილვა

ოსტეოპოროზი არის ძვლების სისტემური დაავადება, რომელსაც ახასიათებს ძვლოვანი მასის შემცირება და მიკროარქიტექტონიკის დარღვევა, რაც განაპირობებს ძვლის სიმტკიცის დაქვეითებას და მოტეხილობის რისკის გაზრდას [31]. მოსახლეობის სიცოცხლის ხანგრძლივობის გაზრდასთან ერთად, იმატებს ოსტეოპოროზული მოტეხილობების სიხშირე და მასთან დაკავშირებული ფინანსური დანახარჯები. ოსტეოპოროზის საერთაშორისო ფონდის (IOF) მონაცემებით, ოსტეოპოროზული მოტეხილობის მკურნალობის წლიური პირდაპირი ხარჯი მსოფლიო ამერიკის შეერთებულ შტატებში, კანადასა და ევროპაში 48 მილიარდი დოლარია [167]. დიაგნოსტიკის თანამედროვე მეთოდების გამოყენება, ოსტეოპოროზის ადრეული პროფილაქტიკა და მკურნალობა შესაძლებლობას იძლევა მნიშვნელოვნად შემცირდეს ოსტეოპოროზის განვითარების რისკი, ხოლო მთელ რიგ შემთხვევებში თავიდან იქნას აცილებული მოტეხილობა.

მიუხედავად იმისა, რომ ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკა და პროფილაქტიკა განვითარებულ ქვეყნებში დღეს ჯანმრთელობის დაცვის სისტემის ერთ-ერთ ძირითად პრიორიტეტად განიხილება, საქართველოში ჯერ მხოლოდ პირველი ნაბიჯებია გადადგმული ამ მიმართულებით, მაშინ როდესაც სამკურნალო პრეპარატების მნიშვნელოვანი არსენალი პრობლემის გადაწყვეტის საშუალებას იძლევა.

ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტია ორმაგენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრია (DXA), რომელიც ზომავს ძვლის მინერალურ სიმკვრივეს ფართობის ერთეულზე. ძმს კორელირებს ძვლის სიმტკიცესთან და წარმოდგენას იძლევა მოტეხილობის რისკზე. მოტეხილობის რისკი განუხრელად იზრდება ძმს-ის დაქვეითებასთან ერთად. მიუხედავად სხვადასხვა საკვლევი მიდამოებისა, პროქსიმალური ბარძაყის სიმკვრივე ყველაზე მჭიდროდ კორელირებს მოტეხილობის რისკთან. DXA ითვლის T-ინდექსს, რომელიც არის სტანდარტული გადახრა (SD) ამავე სქესის ახალგაზრდა, ჯანმრთელი ადამიანების ძვლის პიკური მასიდან. გარდა ამისა, DXA ითვლის Z-ინდექსს, რომელიც არის სტანდარტული გადახრა ამავე ასაკის და სქესის რეფერენსული პოპულაციის მონაცემებიდან. რეფერენსული ბაზა შედგენილია შეერთებული შტატების ჯანმრთელობისა და კვების III ეროვნული კვლევის (NHANES III) მონაცემების გამოყენებით. ოსტეოპოროზის დიაგნოსტიკისათვის აუცილებელია ძმს-ის განსაზღვრა. დიაგნოსტიკა ეყრდნობა T-ინდექსს ანუ T-მაჩვენებელს და ჯანმო-ს კრიტერიუმებით გამოიყოფა ძმს-ის შემდეგი კატეგორიები:

4. ნორმალური სიმკვრივე: T-მაჩვენებელი > -1 SD
5. დაბალი ძვლოვანი მასა (ოსტეოპენია): T-მაჩვენებელი < -1 და $> -2,5$ SD
6. ოსტეოპოროზი: T-მაჩვენებელი $\leq -2,5$ SD. გამოსატული ოსტეოპოროზი: T-მაჩვენებელი $\leq 2,5$ SD და ერთი ან ორი ოსტეოპოროზული მოტეხილობა [166, 169].

ოსტეოპოროზის ეროვნული ფონდის რეკომენდაციით [169], ოსტეოპენიისა და ოსტეოპოროზის სადიაგნოსტიკოდ ჯანმო-ს კრიტერიუმების გამოყენება შესაძლებელია 50 წელზე უფროსი ასაკის ქალებსა და მამაკაცებში, თუ ძმს-ის გამოკვლევა ხდება ცენტრალური DXA-ს მეთოდით წელის მალეების ან პროქსიმალური ბარძაყის მიდამოში.

დენსიტომეტრიის სხვა მეთოდებითაც შესაძლებელია მოტეხილობის რისკის განსაზღვრა, თუმცა მათი გამოთვლილი T-ინდექსი არ მიიჩნევა DXA-ს

მონაცემის ექვივალენტურად და მისი ინტერპრეტირება შეუძლებელია ჯანმო-ს კრიტერიუმების მიხედვით [31, 72, 167].

დადგენილია, რომ ძვლოვანი ქსოვილის მეტაბოლიზმზე ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენენ. ეტიოპათოგენეზური კლასიფიკაციით, ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების შედეგად განვითარებული ოსტეოპოროზი მეორადი ოსტეოპოროზის ჯგუფში ერთიანდება და მას თირეოიდულ ოსტეოპოროზს უწოდებენ [4, 78]. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ზემოქმედება ძვლის მეტაბოლიზმზე პირველად დეტალურად აღწერა ფონ რეკლინგჰაუზენმა 1891 წელს და მას შემდეგ ინტენსიურად მიმდინარეობს კვლევები ამ საკითხის გარშემო. თირეოიდული რეცეპტორები აღმოჩენილ იქნა ოსტეობლასტებზე და პირველად Mundy G, Shapiro J et al მიერ დადგინდა ოსტეობლასტების პირდაპირი სტიმულირება ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონებით [105]. ოსტეოკლასტებზე აღნიშნული რეცეპტორების არსებობა არ დასტურდება, თუმცა ოსტეობლასტების გააქტივება არ ხდება ოსტეოკლასტების გარეშე და მათ ურთიერთქმედებაში მონაწილეობენ სხვადასხვა ციტოკინები. უჯრედული კულტურების კვლევისას გამოვლინდა რეზორბციის ღრუების რაოდენობისა და მოცულობის ზრდა კორტიკალურ ძვალში ტრიიოდთირონინისა და თიროქსინის ზემოქმედების შედეგად [13, 14].

ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქცია ორგანიზმში რეგულირდება ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზურ-ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონული სისტემის საშუალებით, უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით. ჰიპოთალამუსის მიერ სეკრეტირებული თირეოტროპული ჰორმონი უკავშირდება ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულურ უჯრედებზე განლაგებულ საკუთარ რეცეპტორებს და ასტიმულირებს მათ მიერ თიროქსინის გამომუშავებასა და სეკრეციას. სისხლში სეკრეტირებული თიროქსინი კი განიცდის დეიოდოზაციას პერიფერიულ ქსოვილებში და მისგან წარმოიქმნება აქტიური ჰორმონის, ტრიიოდთირონინის ძირითადი ნაწილი. სისხლში ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების შემცველობის ისეთ მინიმალურ ცვლილებასაც კი, რომელიც მისი ნორმალური მერყეობის ზღვარიდან არ გამოდის, თირეომასტიმულირებელი ჰორმონის დონის მკვეთრი გადახრები სდევს თან. ეს კი საშუალებას გვაძლევს გამოვაგლინოთ ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დარღვევა დაავადების ადრეულ სტადიაზე ანუ სუბკლინიკური ფორმები. ასე რომ, ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-ფარისებრი ჯირკვლის ღერძის ინტაქტურობის შემთხვევაში ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციური

მდგომარეობის გამოკვლევის ყველაზე მგრძობიარე მეთოდს სისხლში თირეოტროპული ჰორმონის შემცველობის შესწავლა წარმოადგენს [4, 20,21, 164].

თირეოტროპული ჰორმონის ნორმალური მერყეობის რეფერენსულ ინტერვალად მიღებულია მისი მნიშვნელობა 0.4 – 4.0 მსე/ლ ფარგლებში [65]. თუმცა, ზოგიერთი ავტორის აზრით, მიზანშეწონილია ამ ნორმების გადახედვა. ჩვენი კვლევის დროს პაციენტების TSH-ის განსაზღვრა ხდებოდა HUMAN-ის ავტომატიზებული იმუნოფერმენტული ანალიზატორით Elisys Uno, რომელიც ემყარება სისხლის შრატში თირეოტროპული ჰორმონის კონცენტრაციის რადიონობრივი შეფასების მაღალმგრძობიარე, ულტრასენსიტიურ იმუნოფერმენტულ მეთოდს [76].

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ ქალებში თირეოტოქსიკოზი გამოწვეული იყო დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვით (დტჩ). დტჩ არის ფარისებრი ჯირკვლის ორგანო-სპეციფიური აუტომუნური დაავადება, რომელიც საფუძვლად უდევს თირეოტოქსიკოზის შემთხვევების 50-80%-ს. დტჩ-ის დროს გამოიშვადება სპეციფიური ანტისხეულები თირეოტროპული ჰორმონის რეცეპტორის (TSHr) მიმართ ანუ ძირითად აუტოანტიგენს გრეივისის დაავადების დროს წარმოადგენს TSHr. ანტისხეულების სეკრეციის ძირითადი წყარო არის თვითონ ფარისებრი ჯირკვალი და ისინი ახდენენ მასტიმულირებელ მოქმედებას, კერძოდ ანტიგენ-ანტისხეულების შეკავშირების შედეგად იზრდება ფარისებრი ჯირკვალი, ძლიერდება ვასკულარიზაცია, იზრდება ჰორმონების პროდუქციის და სეკრეციის ინტენსივობა. დტჩ-ის მქონე პაციენტების 90-100%-ში მკურნალობის დაწყებამდე ვლინდება მასტიმულირებელი ანტისხეულების ტიტრის მომატება სისხლის შრატში, რომელიც მცირდება მკურნალობის ფონზე, წინააღმდეგ შემთხვევაში ეს მიუთითებს დაავადების რეციდივის მაღალ ალბათობაზე. აღნიშნული ანტისხეულები წარმოადგენენ ძირითად პათოგენეზურ ფაქტორს დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის დროს. ბოლო წლებში ლიტერატურაში გაჩნდა მონაცემები, რომ სისხლში შესაძლოა ცირკულირებდეს მცირე რაოდენობით თირეომაბლოკირებელი და ნეიტრალური მოქმედების ანტისხეულებიც და მათი კონცენტრაცია გაიზარდოს რადიოიოდთერაპიის, ანტითირეოიდული პრეპარატებით მკურნალობის და ფარისებრი ჯირკვლის რეზექციის შემდეგ [4, 78].

ჩვენს კვლევაში ანტისხეულების ტიტრის განსაზღვრა ხდებოდა მეორე თაობის მაღალმგრძობიარე მეთოდით, HUMAN-ის ავტომატიზებული

იმუნოფერმენტული ანალიზატორით Elisys Uno, ადამიანის რეკომბინანტული TSH რეცეპტორის გამოყენებით. მიღებული კონცენტრაცია 1.5 სე/ლ-ზე ზევით, განიხილებოდა, როგორც დადებითი შედეგი, 1.0 – 1.5 სე/ლ ფარგლებში მიღებული მონაცემი მიიჩნეოდა მოსაზღვრე ზონად, ხოლო ანტისხეულების 1.0 სე/ლ-ზე ნაკლები კონცენტრაცია – უარყოფით შედეგად.

მრავალრიცხოვანი კლინიკური და ექსპერიმენტული მონაცემებით დადგენილ იქნა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ჰიპერპროდუქცია იწვევს ძვლის რემოდელირების ტემპის ზრდას, კალციუმის უარყოფით ბალანსს, ძვლის რეზორბციის პროცესის დომინირებას ფორმირების პროცესზე, რის შედეგადაც ოსტეოპენიური სინდრომი და ოსტეოპოროზი ვითარდება [1, 40, 73, 103, 105]. აღნიშნულ კვლევებში არ არის დაკონკრეტებული თირეოტოქსიკოზის გენეზი და ერთ ჯგუფშია გაერთიანებული სხვადასხვა დიაგნოზის, (მაგალითად დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის, მრავალკვანძოვანი ტოქსიური ჩიყვის, ტოქსიური ადენომის) მქონე პაციენტები. მიუხედავად იმისა, რომ ყველა ეს დაავადება იწვევს თირეოტოქსიკოზს, ამ პათოლოგიების ეტიოლოგია და კლინიკური მიმდინარეობა მნიშვნელოვნად განსხვავდება ერთმანეთისგან. როგორც აღნიშნეთ, დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვის პათოგენეზს და კლინიკურ სურათს საფუძვლად უდევს ანტისხეულების წარმოქმნა თირეოტროპული ჰორმონის რეცეპტორების მიმართ (antiTSHr) [78]. ლოგიკურად წარმოიშვა ჰიპოთეზა, რომ ძვლის კარგვა დტჩ-ს დროს თირეოიდული ჰორმონების ჰიპერპროდუქციასთან ერთად შესაძლოა დაკავშირებული იყოს აღნიშნული ანტისხეულების სიჭარბესთანაც. ლიტერატურაში ერთეული მონაცემია antiTSHr-ის დონესა და ძმს-სა და ძვლის მეტაბოლიზმის კორელაციასთან დაკავშირებით. ჩვენს მიერ დადგენილ იქნა სარწმუნო უარყოფითი კორელაციის არსებობა აღნიშნული ანტისხეულების დონესა და ძვლის მინერალურ სიმკვრივეს შორის დიფუზურ-ტოქსიური ჩიყვით დაავადებული ქალების კორტიკალური და ტრაბეკულური ძვლის მინერალურ სიმკვრივეს შორის, რაც შეესაბამება იაპონელი მკვლევარების მონაცემებს, რომელთაც დაადასტურეს მსგავსი ტენდენციის არსებობა დტჩ-ით დაავადებულ მამაკაცებშიც [93]. თუმცა, საწინააღმდეგო შედეგები მიიღეს Belsing et al პრემენოპაუზური ასაკის 32 პაციენტის გამოკვლევისას [26]. ჩვენი მონაცემებით, ასევე Wakasugi et al და Majima et al რეკომენდაციით, თირეოტროპული ჰორმონის მიმართ ანტისხეულების დონე შესაძლოა მიჩნეულ იქნას ძვლის მეტაბოლიზმის მგრძობიარე მარკერად [93, 158, 159].

ერთიანია მეცნიერების აზრი, რომ მკურნალობის შედეგად, ეუთირეოიდული მდგომარეობის მიღწევის ფონზე, ძვლის მინერალური სიმკვრივის მაჩვენებლები უმჯობესდება, თუმცა გაურკვეველია, თუ როგორ ხდება ძმს-ის კორექცია – მხოლოდ ეუთირეოიდული მდგომარეობის მიღწევით თუ ანტიოსტეოპოროზული მკურნალობის შედეგად; ასევე სადაოა საკითხი, თუ რა ვადებში ხდება ძვლის მინერალური სიმკვრივის ნორმალიზება თირეოსტატიული მკურნალობის დაწყების შემდეგ. ავტორთა ნაწილი თვლის, რომ ეუთირეოიდული მდგომარეობის მიღწევის შედეგად მკურნალობის დაწყებიდან საშუალოდ 7.5 – 10.6 თვის შემდეგ აღინიშნება ძვლის მინერალური სიმკვრივის მხოლოდ ნაწილობრივი აღდგენა [159]. ჩვენი კვლევის შედეგად გამოვლინდა კორტიკალური ძვლის სიმკვრივის ნორმალიზაცია თირეოსტატიული მკურნალობის დაწყებიდან საშუალოდ 8.2 თვის შემდეგ, ხოლო ტრაბეკულური ძვლის სიმკვრივის მატებამდე გასულმა დრომ შეადგინა საშუალოდ 15 თვე, რაც შეესაბამება Jodar et al მონაცემებს [68]. პასუხგაუცემელი რჩება კითხვა, საჭიროა თუ არა ჰიპერთირეოიდიზმის დროს ანტიოსტეოპოროზული მკურნალობის დანიშვნა; არ არის გამორიცხული, რომ ლიტერატურული მონაცემების ურთიერთსაწინააღმდეგო, ზოგჯერ კი ურთიერთგამომრიცხავი ხასიათი განპირობებული იყო იმ ფაქტით, რომ ჰიპერთირეოიდიზმით დაავადებულთა გამოკვლევა ხდება მკურნალობის სხვადასხვა ვადებში და განსხვავებული მეთოდებით.

მკვლევართა უმეტესობის აზრი ერთიანია იმის თაობაზე, რომ ფარისებრი ჯირკვლის სინთეზური ანალოგით, ლევოთიროქსინით სუპრესიული მკურნალობა იწვევს ენდოგენური სუბკლინიკური ჰიპერთირეოზის მდგომარეობის განვითარებას, რომელიც უარყოფითად მოქმედებს ძვლის მეტაბოლიზმზე. თუმცა, მწირია მონაცემები ძვლის ცვლასთან დაკავშირებით კომპენსირებული პირველადი ჰიპოთირეოზის დროს. ჩვენი კვლევის მონაცემებით რეპროდუქციული ასაკის ქალების ძმს-ზე ჰიპოთირეოზის უარყოფითი გავლენა არ დადასტურდა. თუმცა დადგინდა, რომ ხანგრძლივად არსებული პირველადი ჰიპოთირეოზი ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე შესაძლოა გახდეს ძმს-ის დაქვეითების ერთ-ერთ მიზეზი პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში. აღნიშნული შედეგები ნაწილობრივ წინააღმდეგობაში მოდის რიგი ავტორების (Hanna F et al, Langdahl B et al) მონაცემებთან, რომელთაც ვერ გამოავლინეს ჰიპოთირეოზის დროს ხანგრძლივი ჩანაცვლებითი თერაპიის უარყოფითი ზეგავლენა ძვლის მეტაბოლიზმზე, თირეოტოქსიკოზის ანამნეზის არსებობის პირობებშიც [61, 85,

86]. აღსანიშნავია, რომ არც ერთ ზემოთ აღნიშნულ კვლევაში არ იყო დაკონკრეტებული პაციენტების მენოპაუზური სტატუსი. ჩვენი მონაცემები ასევე ეწინააღმდეგება Kung et al შედეგებს, რომელთაც გამოავლინეს ძვლის მინერალური სიმკვრივის დაქვეითება პრემენოპაუზური ასაკის 26 ქალში, რომლებიც იტარებდნენ ჩანაცვლებით თერაპიას საშუალოდ 7.5 წლის განმავლობაში აუტომუნური თირეოიდიტის გამო [81]. ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემები ეთანხმება Franklyn J et al კვლევის შედეგებს, რომელთაც გამოავლინეს ძვლის მინერალური სიმკვრივის დაქვეითება პოსტმენოპაუზური ასაკის პაციენტებში თირეოტიკოსიკოზის ანამნეზით [45, 46].

თავი 6

დასკვნები

1. მანიფესტირებული თირეოტიკოსიკოზი პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში წარმოადგენს ოსტეოპოროზისა და ოსტეოპენიის განვითარების რისკის ფაქტორს, განსაკუთრებით დაავადების მორეციდივე მიმდინარეობისას. უფრო მეტად გამოსატულია ბარძაყის ძვლის ყელის მინერალური სიმკვრივის დაქვეითება.
2. თირეოტიკოსიკოზის ეფექტური კონსერვატიული მკურნალობის ფონზე აღინიშნება ძვლის მინერალური სიმკვრივის სწრაფი ნორმალიზება, მკურნალობის დაწყებიდან 6 თვის შემდეგ პროქსიმალური ბარძაყის მინერალური სიმკვრივე უბრუნდება ნორმას, ხოლო ტრაბეკულური ძვლის აღდგენა გრძელდება 1-2 წლის განმავლობაში.
3. გამოვლენილ იქნა მჭიდრო და სარწმუნო კორელაციური ურთიერთკავშირები ანტითირეოტროპული ანტისხეულების დონესა და ბარძაყის ძვლის მინერალურ სიმკვრივეს შორის, რაც გვაძლევს საფუძველს ვივარაუდოთ, რომ აღნიშნული ანტისხეულები შესაძლოა დამოუკიდებელ უარყოფით ზეგავლენას ახდენდნენ ძვლოვანი ქსოვილის მეტაბოლიზმზე.
4. ჰიპოთირეოზით მიმდინარე ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების დროს, ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე ქვეითდება ძვლის მინერალური სიმკვრივე პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში. ცვლილებები აღინიშნება როგორც კორტიკალურ ანუ ბარძაყის ძვალში, ისე წელის მალეებში. ამავე

ასაკობრივი კატეგორიის ქალებში ბარძაყის ძვლის ძმს კორექტირებს დაავადების ანამნეზის ხანგრძლივობასთან.

5. ჰიპოთირეოზით მიმდინარე ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებები არ წარმოადგენენ ძვლის მინერალური სიმკვრივის დაქვითების რისკის ფაქტორს რეპროდუქციული ასაკის ქალებში.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. თირეოტოქსიკოზით მიმდინარე ფარისებრი ჯირკვლის დაავადების დროს ძვლის მინერალური სიმკვრივის გამოკვლევა ჩატარდეს დაავადების აღმოჩენისთანავე.
2. მორეციდივე გრეივისის დაავადების დროს მიზანშეწონილია ძვლის მინერალური სიმკვრივის მონიტორინგი.
3. ჰიპოთირეოზით მიმდინარე ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიების დროს ძვლის მინერალური სიმკვრივე გამოკვლევულ იქნას პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში, დაავადების ხანგრძლივი მიმდინარეობისას.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА. Влияние манифестного и субклинического тиреотоксикоза на костную систему взрослых. Проблемы Эндокринологии, 2007; 53:9-15
2. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу, 2003; 7-8
3. Беневоленская Л.И. Остеопороз – актуальная проблема медицины. Остеопороз и остеопатии, 1998; 1:4-7
4. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Фадеев ВВ. Эндокринология, 2000; 172-188
5. AACE/AAES Medical/Surgical guidelines for clinical practice: Management of thyroid carcinoma. Endocr Pract 2001; 7:202-220
6. Abe E, Mariani R, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. Cell 2003; 115:151-162
7. Abu E, Bord S, Horner A, et al. The expression of thyroid hormone receptors in human bone. Bone 1997;21:137.
8. Abu E, Horner A, Teti A, et al. The localization of thyroid hormone receptor mRNAs in human bone. Thyroid 2000;10:287.
9. Acotto CG, Niepomniszcz H, Vega E, et al. Ultrasound parameters and markers of bone turnover in hyperthyroidism: a longitudinal study. J Clin Densitom 2004;7:201
10. Aghini-Lombardi F, Antonanceli L, Martino E et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Psecopagani Survey. J Clin Endoc Metab 1999; 84:561-566
11. Akalin A, Colakt O, Alatast O, Efe B. Bone remodeling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. J Clin Endocrinology 2002; 57: 125-129
12. Albright F, Bloomberg E, Smith PH. Postmenopausal osteoporosis. Trans Assoc Am Physicians 1940; 55:298-305
13. Allain TJ, McGregor AM. Thyroid hormones and bone. J Endocrinol 1993;139:9
14. Allain TJ, Yen PM, Flanagan AM, et al. The isoform-specific expression of the triiodothyronine receptor in osteoblasts and osteoclasts. Eur J Clin Invest 1996;26:418
15. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: 2001 edition with selected updates for 2003. Endocr Pract 2003; 9: 554-564
16. Anwar S, Gibofsky A. Musculoskeletal manifestations of thyroid disease. Rheum Clin Dis N Am 36 (2010) 637-646

17. Appetecchia M. Effects on bone mineral density by treatment of benign nodular goiter with mildly suppressive doses of L-thyroxine in a cohort women study. *Horm Res* 2005; 64:293-298
18. Arata N, Momotani N, Maruyama H, Saruta T, Tsukatani K, Kubo A, Ikemoto K, Ito K. Bone mineral density after surgical treatment for Graves' disease. *Thyroid*. 1997 Aug;7(4):547-54.
19. Baldini M, Gallazzi M, Orsatti A, et al. Treatment of benign nodular goitre with mildly suppressive doses of L-thyroxine: effects on bone mineral density and on nodule size. *J Intern Med* 2002;251:407.
20. Bassett JC, Williams GR. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone. *Bone* 2008; 43:418-426
21. Bassett JH, Williams GR. The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 356-364
22. Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger B, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *J Ann Intern Med* 2001; 134: 561-568.
23. Bauer DC, Nevitt MC, 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.
24. Bauer M, Fairbanks L, Berghofer A, et al. Bone mineral density during maintenance treatment with supraphysiological doses of levothyroxine in affective disorders: a longitudinal study. *J Affect Disord* 2004;83:183
25. Belaya ZE, Melnichenko GA, Rozhinskaya LY, Fadeev VV, Alekseeva TM et al. Subclinical hyperthyroidism of variable etiology and its influence on bone in postmenopausal women. *HORMONES* 2007; 6(1)62-70
26. Belsing TZ, Tofteng C, Langdahl BL et al. Can bone loss be reversed with antithyroid drug therapy in postmenopausal women with Graves' disease? *Nutrition and Metabolism* 2010; 7:7214.
27. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:1-9.
28. Bonnick S. L. *Bone Densitometry in Clinical Practice, Application and Interpretation*. Humana Press Inc. 2004; 13-18
29. Chen CH, Chen JF, Yang BY, et al. Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc* 2004;103:442.

30. Coindre J, David J, Riviere L, et al. Bone loss in hypothyroidism with hormone replacement: a histomorphometric study. *Arch Intern Med* 1986;146:48
31. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-650.
32. Cooper A, Cooper BB, 1822. A treatise on dislocations and on fractures of the joints. Churchill. London, United Kingdom. 425
33. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332:767-773
34. De Rosa G, Testa A, Maussier M, et al. A slightly suppressive dose of L-thyroxine does not affect bone turnover and bone mineral density in pre- and postmenopausal women with nontoxic goitre. *Horm Metab Res* 1995;27:503.
35. De Rosa G, Testa A, Giacomini D, et al. Prospective study of bone loss in pre- and postmenopausal women on L-thyroxine therapy for non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*1997;47:529.
36. Devdhar M, Ousman YH, Burman K. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 36 (2007) 595-615
37. 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* 1991;72:1184.
38. Diamond T, Vine J, Smart R, et al. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med* 1994;120:8.
39. Ebeling PR et al. Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. *J Clin Endoc Metab* 1996; 81:3366-3371
40. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Trabecular bone remodeling and bone balance in hyperthyroidism. *Bone* 1985;6:421.
41. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 350-356
42. Falahati-Nini A et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invesr* 2000; 106:1553-1560
43. Foldes J, Tarjan G, Szathmari M, Varga F, Krasznai I, Horvath C. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *J Clin Endocrinol* 1993; 39: 521-527
44. Franklyn J, Maisonneuve P, Sheppard M et al. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998; 338:712-718

45. Franklyn J, Betteridge J, Holder R, et al. Bone mineral density in thyroxine treated females with or without a previous history of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:425.
46. Franklyn J, Betteridge J, Daykin J, et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 1992;340:9.
47. Freitas FR, Moriscot AS, Jorgetti V, et al. Spared bone mass in rats treated with thyroid hormone receptor TR beta-selective compound GC-1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E1135.
48. Galliford TM; Bernstein ND; Bassett JHD; Williams GR. Contrasting roles for thyroid hormone in the developing and adult skeleton. *Hot Thyroidology* 2007 (www.hotthyroidology.com). 1-11.
49. Galliford TM, Murphy E, Williams AJ, et al. Effects of thyroid status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? *Minerva Endocrin* 2005; 30:237-246
50. Gam AN, Jensen GF, Hasselstrøm K, Olsen M, Nielsen KS. Effect of thyroxine therapy on bone metabolism in substituted hypothyroid patients with normal or suppressed levels of TSH. *J Endocrinol Invest*. 1991 Jun;14(6):451-5.
51. Genant HK, Block JE, Steiger P, Gluer C. Quantitative computed tomography in the assessment of osteoporosis. *Osteoporosis Update* 1987: 49-72
52. Giannini S, Nobile M, Sartori L, et al. Bone density and mineral metabolism in thyroidectomized patients treated with long-term L-thyroxine. *Clin Sci (Lond)* 1994;87:593.
53. Gonzalez D, Marutalen C, Correa P, et al. Bone mass in totally thyroidectomized patients: role of calcitonin deficiency and exogenous thyroid treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;124:521
54. Grant D, McMurdo M, Mole P, et al. Is previous hyperthyroidism still a risk factor for osteoporosis in post-menopausal women? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:339
55. Grant DJ, McMurdo ME, Mole PA et al. Suppressed TSH levels secondary to thyroxine replacement therapy are not associated with osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39:529-533
56. Greenspan L. Susan, Greenspan S. Francis. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med*. 1999; 130:750-758
57. Greenspan FS, Gardner DG Basic and clinical endocrinology. Seventh Edition 2004. Lange Medical Books, McGraw-Hill

58. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. Worldwide projections of hip fracture. *Osteoporosis Int* 1997;7:407-413
59. Guo CY, Weetman AP, Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Mar;46(3):301-7
60. Hadji P, Hars O, Sturm G, et al. The effect of long-term, non-suppressive levothyroxine treatment on quantitative ultrasonometry of bone in women. *Eur J Endocrinol* 2000;142:445.
61. Hanna F, Pettit R, Ammari F, et al. Effect of replacement doses of thyroxine on bone mineral density. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:229
62. Harvey CB, O'Shea PJ, Scott AJ et al. Molecular mechanisms of thyroid hormone effects on bone growth and function. *Mol Genet Metab* 2002; 75: 17-30
63. Hegedüs Laszo. Treatment of Graves' hyperthyroidism: Evidence-based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin N Am* 38(2009) 355-371
64. Helfand M; U.S Preventive Services Task Force. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140:128-141
65. Hollowell J.C, Staehling N.W, Flanders W.D. et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Clin Endoc Metab* 2002; 87:489-499
66. Ishikawa Y, Genge BR, Wuthier RE, et al. Thyroid hormone inhibits growth and stimulates terminal differentiation of epiphyseal growth plate chondrocytes. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1398-141
67. Jamal SA, Leiter RA, Bayoumi AM et al. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. *Osteopor Inter* 2005;16:534-40.
68. Jódar E, Muñoz-Torres M, Escobar-Jiménez F, Quesada-Charneco M, Lund del Castillo JD. Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of aetiology and menopause. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Sep;47(3):279-85.
69. Jodar E, Martinez-Diaz-Guerra G, Hawkins AF. Bone mineral density in male patients with L-Thyroxine suppressive therapy and Graves disease. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 84-87
70. Jodar E, Begona Lopez M, Garcia L, et al. Bone changes in pre- and postmenopausal women with thyroid cancer on levothyroxine therapy: evolution of axial and appendicular bone mass. *Osteoporos Int* 1998;8:311.

71. Kanatani M, Sugimoto T, Sowa H, et al. Thyroid hormone stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of RANKL-RANK interaction. *J Cell Physiol* 2004;201:17.
72. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008; 19:399-428
73. Karga H, Papapetrou P, Korakovoni A, et al. Bone mineral density in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:466.
74. Karner I, Hrgovic Z, Sijanovic S, et al. Bone mineral density changes and bone turnover in thyroid carcinoma patients treated with supraphysiologic doses of thyroxine. *Eur J Med Res* 2005;10:480.
75. Kim DJ, Khang YH, Koh JM et al. Low normal TSH levels are associated with low bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Jan;64(1):86-90
76. Klee GG, Hay ID. Sensitive thyrotropin assays: analytic and clinical performance criteria. *J Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1123-1132
77. Krolner B, Jorgensen J, Nielsen S. Spinal bone mineral content in myxedema and thyrotoxicosis: effects of thyroid hormone(s) and antithyroid treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*1983;18:439.
78. Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology, 11th Edition, Saunders 2008, An Imprint of Elsevier
79. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, et al. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with sub-clinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4157-4161
80. Kung A, Yeung S. Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: the effect of calcium and calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1232.
81. Kung AW, Lorentz T, Tam SC. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:535.
82. Kung A, Pun K. Bone mineral density in premenopausal women receiving long-term physiological doses of levothyroxine. *JAMA* 1991;265:2688.
83. Lakatos P, Foldes J, Horvath C, et al. Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:78.
84. Langdahl BL, Eriksen EF. The influence of thyroid hormones on bone turnover in health and osteopetrosis. *Eur J Endocrin* 1998; 139:10-11

85. Langdahl B, Loft A, Eriksen E, et al. Bone mass, bone turnover, body composition, and calcium homeostasis in former hyperthyroid patients treated by combined medical therapy. *Thyroid* 1996;134:702.
86. Langdahl B, Loft A, Eriksen E, et al. Bone mass, bone turnover, calcium homeostasis, and body composition in surgically and radioiodine-treated former hyperthyroid patients. *Thyroid* 1996;6:169.
87. Laurberg P, Wallin G, et al. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrin* 2008; 156: 69-75
88. Lee K et al. Endocrinology: bone adaptation requires estrogen receptor-alpha. *Nature* 2003; 424:389
89. Lee WY, Oh KW, Rhee EJ, et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women. *J Arch Med Res* 2006; 37: 511-516.
90. Leese G, Jung R, Guthrie C, et al. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37:500.
91. Lehmke J, Bogner U, Felsenberg D, et al. Determination of bone mineral density by quantitative computed tomography and single photon absorptiometry in subclinical hyperthyroidism: a risk of early osteopaenia in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:511.
92. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001: 477 -501
93. Majima T, Komatsu Y, Doi K, Takagi C, Shigemoto M, Fukao A, Morimoto T, Corners J, Nakao K. Negative correlation between bone mineral density and TSH receptor antibodies in male patients with untreated Graves' disease. *Osteoporos Int*. 2006;17(7):1103-10
94. Mazokopakis EE, Starakis IK, Papadomanolaki MG, et al. Changes of bone mineral density in pre-menopausal women with differentiated thyroid cancer receiving L-thyroxine suppressive therapy. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1369
95. McDermott MT, Perloff JJ, Kidd GS. A longitudinal assessment of bone loss in women with levothyroxine-suppressed benign thyroid disease and thyroid cancer. *Calcif Tissue Int* 1995;56:521.

96. Mehls O, Himmele R, Homme M et al. The interaction of glucocorticoids with the growth hormone-insulin-like growth factor axis and its effects on growth plate chondrocytes and bone cells. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001. 14:1475-1482
97. Meier C, Beat M, Guglielmetti M, Christ-Crain M, Staub JJ, Kraenzlin M. Restoration of euthyroidism accelerates bone turnover in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2004 Mar;15(3):209-16.
98. Melton LJ 3rd, Ardila E, Crowson CS, et al. Fractures following thyroidectomy in women: a population-based cohort study. *Bone* 2000;27:695.
99. Melton III LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL: Perspective: How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992: 7:1005-1010
100. Merrill RM, Weed DL, Feuer EJ. The lifetime risk of developing prostate cancer in white and black men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:763-768
101. Miura M, Tanaka K, Komatsu Y, et al. Thyroid hormones promote chondrocyte differentiation in mouse ATDC5 cells and stimulate endochondral ossification in fetal mouse tibias through iodothyronine deiodinases in the growth plate. *J Bone Miner Res* 2002; 17:443-454
102. Morimura T, Tsunekawa K, Kasahara T, et al. Expression of type 2 iodothyronine deiodinase in human osteoblast is stimulated by thyrotropin. *Endocrinology* 2005;146:2077
103. Mosekilde L, Eriksen E, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:35.
104. Muller C, Bayley T, Harrison J, et al. Possible limited bone loss with suppressive thyroxine therapy is unlikely to have clinical relevance. *Thyroid* 1995;5:81.
105. Mundy G, Shapiro J, Bandelin J, et al. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976;58:529
106. Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *J Clin Endocrinol* 2004; 61: 285-298.
107. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, Segal M, Genant HK, Cummings SR. The association of radiologically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998; 128:793-800
108. Ngyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR et al. Identification of high-risk individuals for hip fracture: a 14-year prospective study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1921-1928
109. Nielsen H, Mosekilde L, Charles P. Bone mineral content in hyperthyroid patients after combined medical and surgical treatment. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 1979;18:122

110. Norvack DV. TSH the bone suppressing hormone. *J Cell* 2003; 115: 129-130.
111. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European vertebral osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-1018
112. Papi G, Pearce EN, Braverman LE, Betterle C, Roti E. A clinical and therapeutic approach to thyrotoxicosis with thyroid-stimulating hormone suppression only. *Am J Med* 2005; 118: 349-361
113. Paul T, Kerrigan J, Kelly A, et al. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1988;259:3137.
114. Piolo G, Pedrazzoni M, Palummeri E, et al. Longitudinal study of bone loss after thyroidectomy and suppressive thyroxine therapy in premenopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;126:238.
115. Prestwood KM et al. The short-term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:366-371
116. Quan ML, Pasiaka JL, Rorstad O. Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: a systematic overview of the literature. *J Surg Oncol* 2002; 79:62-69
117. Randell A, Sambrook PN, Nguyen TV, Lapsey H, et al. Direct clinical and welfare costs of osteoporotic fractures in elderly men and women. *Osteoporosis Int* 1995; 5:427-432
118. Raisz G. Lawrence. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115:3318-3325
119. Raisz L.G. Potential impact of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on bone metabolism in health and disease. *Am J Med* 2001; 110:43-45
120. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: A still increasing prevalence. *Bone* 2006; 38:4-9
121. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles J, et al. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:143
122. Robson H, Siebler T, Stevens DA, et al. Thyroid Hormone acts directly on growth plate chondrocyte to promote hypertrophic differentiation and inhibit clonal expansion and cell proliferation. *Endocrinology* 2000; 141:3887-97
123. Rosen C, Adler R. Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1531.
124. Ross D. Bone density is not reduced during the short-term administration of levothyroxine to postmenopausal women with subclinical hypothyroidism: a randomized, prospective study. *Am J Med* 1993;95:385.

125. Ross D, Neer R, Ridgway E, et al. 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: 1167-1178
126. Saag Kenneth G, Geusens Piet. Progress in osteoporosis and fracture prevention: focus on postmenopausal women. *Arthritis Research and Therapy* 2009; 11:251
127. Sambrook PN et al. Serum parathyroid hormone predicts time to fall independent of vitamin D status in frail elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1572-1576
128. Schapira D, Schapira C. Osteoporosis: the evolution of a scientific term. *Osteoporos Int* 1992; 2:164-167
129. Schneider R, Reiners C. The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111:455-470
130. Schneider D, Barrett-Connor E, Morton D. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women: effects of estrogen. *JAMA* 1994;271:1245.
131. Schousboe JT, Ensrud KE, Nyman JA et al. Potential cost-effective use of spine radiographs to detect vertebral deformity and select osteopenic post-menopausal women for amino-bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 2005; 16:1883-1893
132. Siddiqi A, Parsons MP, Lewis JL, et al. TR expression and function in human bone marrow stromal and osteoblast-like cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:906.
133. Siminoski K, Warshawski RS, Jen H et al. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 17:290-296
134. Solomon B, Wartofsky L, Burman K. Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease. *Thyroid* 1993;3:17.
135. Solomon DH, Finkelstein JS, Katz JN et al. Underuse of osteoporosis medications in elderly patients with fractures. *Am J Med* 2003; 115:398-400
136. Stall G, Harris S, Sokoll L, et al. Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1990;113:265.
137. Stepan J, Limanova Z. Biochemical assessment of bone loss in patients on long-term thyroid hormone treatment. *Bone Miner* 1992;17:377.
138. Stevens DA, Hasserjian Rp, Robson H et al. Thyroid hormones regulate hypertrophic chondrocyte differentiation and expression of parathyroid hormone-related peptide and its receptor during endochondral bone formation. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2431-2442
139. Suda T et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 1999; 20:345-357

140. Sun L, Davies TF, Blair HC, Abe E, Zaidi M. TSH and bone loss. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1068: 309-318.
141. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-238.
142. Svare Anders, Nilsen TIL, Bjoro Trine et al. Hyperthyroid levels of TSH correlate with low bone mineral density: the HUNT 2 study. *European Journal of Endocrinology* 2009; 161:779-786
143. Tauchmanova L, Nuzzo V, Del Puente, et al. Reduced bone mass detected by bone quantitative ultrasonometry and DEXA in pre-and postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism, *Maturitas* 2004; 48: 299-306.
144. Toh S, Brown P. Bone mineral content in hypothyroid male patients with hormone replacement: a 3-year study. *J Bone Miner Res* 1990;5:463.
145. Toh S, Claunch B, Brown P. Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content. *Arch Intern Med* 1985;145:883.
146. Tsai JA, Janson A, Bucht E, et al. Weak evidence of thyrotropin receptors in primary cultures of human osteoblast-like cells. *J Calcif Tissue Int* 2004; 74: 486-491.
147. Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ* 2011; 342:d2238
148. Ugur-Altun B, Altun A, Arikan E, Guldiken S, Tugrul A. Relationships existing between the serum cyto-kine levels and bone mineral density in women in the premenopausal period affected by Graves' disease with subclinical hyperthyroidism. *Endocr Res* 2003; 29: 389-398
149. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4278-4289
150. Van den Bergh Joop P.W, van Geel Tineke A.C.M. et al. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8(3):131-137
151. Van Pottelbergh I et al. Perturbed sex steroid status in men with idiopathic osteoporosis and their sons. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4949-4953
152. Van Wesenbeeck L et al. Six novel missense mutations in the LDL related-protein 5 (LRP5) gene ini different conditions with an increased bone density. *Am J Hum Genet* 2003; 72:763-771
153. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyrodism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid* 2002; 12:411-419

154. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, Bone Mineral, and Fracture Risk – a meta-analysis. *Thyroid* 2003; 13: 585-593.
155. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, et al. Fracture risk in patients treated for hyperthyroidism. *Thyroid* 2000;10:341
156. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Influence of hyper-and hypothyroidism, and the effects of treatment with antithyroid drugs and levothyroxine on fracture risk. *Calcif Tissue Int* 2005; 77:139-144
157. Vestergaard P, Weeke J, Hoeck H, et al. Fractures in patients with primary idiopathic hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:335.
158. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density in patients with hyperthyroidism measured by dual energy X-ray absorptiometry. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Mar; 38(3):283-6
159. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Inoue M, Koizumi K, Onaya T. Change in bone mineral density in patients with hyperthyroidism after attainment of euthyroidis by dual energy X-ray absorptiometry. *Thyroid*. 1994 Summer; 4(2):179-82
160. Wang FS et al. Nitric oxide donor increases osteoprotegerin production and osteoclastogenesis inhibitory activity in bone marrow stromal cells from ovariectomized rats. *Endocrinology* 2004; 145:1039-1044
161. Weiss RE, Refetoff S. Effect of thyroid hormone on growth: lessons from the syndrome of resistance to thyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:719.
162. Wejda B, Hintze G, Katschinski B, et al. Hip fractures and the thyroid: a case-control study. *J Intern Med* 1995;237:241
163. Wexler JA, Sharretts J. Thyroid and Bone. *Endocrinol Metabol Clin North America* 2007; 36: 3: 673-705. Review Article.
164. Williams GR. Actions of thyroid hormones in bone. *Pol J Endocrinol*, 2009; 60:5:380-388
165. Williams GR, Bland R, Sheppard MC. Characterization of thyroid hormone (T3) receptors in three osteosarcoma cell lines of distinct osteoblast phenotype: interactions among T3, vitamin D3, and retinoid signaling. *Endocrinology* 1994;135:2375.
166. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: Technical report series 843. Geneva: WHO, 1994
167. www.iof.bonehealth.org International Osteoporosis Foundation
168. www.shef.ac.uk/FRAX. FRAX - WHO Fracture Risk Assessment Tool
169. www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.html. National Osteoporosis foundation - Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis