

KLINIČKI EFEKTI TIROIDNIH HORMONA NA KOSTI

Sažetak: Povoljni i nepovoljni efekti tiroidnih hormona na kosti izazivaju interes više od jednog veka. Zastoj u rastu u nedostatku tiroidnih hormona ili crvoliki izgled dugih kostiju i hipertiroidizmu bili su poznata slika pre uvođenja današnjih terapijskih postupaka u lečenju metaboličkog disbalansa. Po uvođenju novih terapijskih postupaka, ovakva klinička slika postala je retkost. Ipak, primena novih dijagnostičkih postupaka kao što su osteodenzitometrija ili biohemijski markeri prometa u kostima doveli su do upoznavanja mnogo rafiniranijeg aspekta ovog problema.

Sa produženjem očekivanog života dobili su na značaju i čionoci koji mogu da dovedu do sekundarne osteoporoze i, time, do porasta broja preloma kostiju.

Receptori za trijodtironin (T₃) se nalaze i na osteoplastnim ćelijama kao i na osteoplastima iz osteoplastoma. Tiroidni hormoni mogu da deluju i direktno, preko osteoplasta i indirektno, uticajem na osteoplaste. Genetskom intervencijom i isključenjem receptora za tiroidne hormone alfa (naročito alfa₁ i alfa₂) nastaju zastoj u rastu i zakasnelo koštano sazrevanje. Nedostatak obe beta izoforme nema uticaja na koštano tkivo. Zbog toga se može reći da su efekti tiroidnih hormona nezavisni od uticaja na druga tkiva. Moguće stvaranje specifičnih analoga za izoforme receptora tiroidnih hormona moći će da reši neke probleme u kliničkoj praksi gde je potrebno izdvojiti selektivna dejstva liganda.

Trijodtironin direktno stimuliše resorpciju kosti u kulturi organa koja se može suprimovati imunosupresivnim supstancama. Zbog toga se misli da u delovanju T₃ imaju ulogu imunski aktivni citokini. U kulturama kosti sa delovanjem T₃ nađen je porast interleukina 6 (IL6) kao i u cirkulaciji bolesnika sa hipertiroidizmom.

Promene u metabolizmu kosti u hipertiroidizmu i tirotoksikozi praćene su negativnim bilansom kalcijuma, porastom kalcijureze i za oko 8% porast kalcijuma u serumu. Porast koncentracije kalcijuma suprimuje sekreciju PTH zbog čega se smanjuje hidroksilacija vitamina D u bubregu i smanjuje proizvodnja dihidroksilnog derivata. Zbog toga se smanjuje resorpcija kalcijuma u crevu i dalje se pogoršava negativni bilans kalcijuma. Promenjeni su i biohemijski markeri metabolizma u kostima. Porast aktivnosti alkalne fosfataze i nivoa osteokalcina ispoljavaju stimulisanu osteoplastnu aktivnost dok povećana ekskrecija degradacionih proizvoda kolagena ispoljava pojačanu osteoplastnu resorpciju. Ovi parametri ostaju povišeni mesecima posle terapijskog uspostavljanja eumetaboličnog stanja.

Abstract: Linear growth and skeletal maturation occur during fetal and childhood development and continue until epiphyseal fusion occurs. This process results from endochondral ossification in the epiphyseal growth plates of long bones and is regulated by systemic hormones as well as paracrine and autocrine factors. The major regulators of development and childhood growth are growth hormone (GH), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), glucocorticoids (GC), and thyroid hormones.

The actions of thyroid hormones on bone and their effects on calcium homeostasis result in a negative calcium balance in thyrotoxicosis. There is increased urinary calcium excretion, increased urinary phosphate reabsorption, increased fecal calcium loss, and reduced intestinal calcium and phosphate absorption. Serum albumin concentrations are reduced, resulting in elevated mean ionized calcium and phosphate concentrations. Marked hypercalcemia is uncommon but may occur in up to 5% of subjects; mild hypercalcemia occurs in up to 20%. The relative hypercalcemia suppresses parathyroid hormone (PTH) secretion and serum PTH concentrations correlate negatively with free thyroxine levels. Biochemical markers of bone turnover are elevated in hyperthyroidism and reflect increased activities

of both osteoblasts and osteoclasts. Serum markers of osteoblast-mediated bone formation (alkaline phosphatase and osteocalcin) are elevated and correlate with thyroid hormone concentrations.

Levels of a serum marker of bone collagen synthesis, carboxyterminal propeptide of type I procollagen, are also elevated in thyrotoxicosis and correlate with other bone formation markers, although the relationship with serum T4 concentrations is variable. Urinary markers of osteoclastic bone resorption (pyridinoline and deoxypyridinoline collagen crosslinks and hydroxyproline) are increased in thyrotoxicosis and all three correlate with severity of disease. The serum levels of carboxyterminal cross-linked telopeptide of type I collagen, a specific marker of type I collagen degradation in bone, are also elevated in thyrotoxicosis and correlate with thyroid hormone concentrations and other markers of osteoclast activity.

Thyroid hormones have been recognized in recent years to play an important physiological role in skeletal development, linear growth, and the maintenance of bone mass. Alterations in thyroid status result in growth abnormalities, bone loss, and increased fracture risk.

Uvod

Tiroidni hormoni imaju značajan uticaj na normalni razvoj skeleta, linearni rast i održavanje koštane mase u dece i odraslih. Hipotiroidizam u dečjem dobu je praćen zastojećem u rastu, epifiznom disgenezom, zakasnelom koštanom starošću i niskim rastom (1). Tirotoksikoza u dece je praćena ubrzanom koštanom starošću u odnosu na hronološku, ubrzanim rastom, i, u težim slučajevima, prevremenim zatvaranjem epifiza i kranijalnih sutura. Rezistencija na tiroidne hormone (RTH) izazvana heterozigotnom mutacijom receptora za tiroidne hormone (TRb) praćena je različitim skeletnim fenotipovima – niskim rastom, ubrzanom koštanom starošću, povećanim prometom u kostima, prelomima, osteoporozom, kraniofacijalnim poremećajima i kraniosinostozom (2).

Aktivna tirotoksikoza smanjuje mineralnu gustinu kosti (BMD) za 12–15%, prvenstveno u kortikalnim kostima. Dugotrajne posledice lečene tirotoksikoze nisu sa sigurnošću ocenjene ali većina studija nalazi dva do tri puta veći rizik za prelom kuka, naročito u grupi menopauzanih žena.

Uticaj subkliničke tirotoksikoze (nizak TSH uz normalne tiroidne hormone i bez kliničkih smetnji) nije dovoljno poznat (3). Nekoliko studija ukazuju sa smanjenu koštanu gustinu za 5–9% kao i veći rizik od preloma u starijih žena (4,5); druge studije koje su se bavile ovim problemom nisu našle nepovoljne efekti tiroidnih hormona na kost (6,7).

Tirotoksikoza je udružena sa negativnim bilansom kalcijuma zbog povećanog renalnog i fekalnog gubitka i smanjene apsorpcije. Ciklus remodelisanja kosti je mehanizam kojim se održava mehanička snaga kostiju odraslih osoba i zahteva integrisanu aktivnost osteoklasta i osteoblasta. U tirotoksikozi su ubrzani i procesi resorpcije i formacije kosti kao i učestalost remodelisanja. Trajanje resorpcije je očuvano ali je proces formacije skraćen za oko dve trećine. Ovo razdvajanje osteoklastno-osteoblastne aktivnosti dovodi do gubitka oko 10% mineralizovane kosti po ciklusu (8).

Molekularni mehanizmi dejstva tiroidnih hormona

Ćelijska dejstva tiroidnih hormona ostvaruju se genomskim i negenomskim mehanizmima. Dejstveni hormon je trijodtironin koji genomski dejstva ostvaruje vezivanjem za nuklearni receptori ćelija. Receptori za T3 (TRs) kodirani su sa dva različita gena THR alfa i THR beta, u čoveka smeštenih na hromosomima 17 i 3. U fiziološkim okolnostima tetrajodtironin (tiroksin) ima oko 100-puta manji afinitet nego T3 za vezivanje sa TR i ne dospeva u ćelijski nukleus u količinama potrebnim za vezivanje sa TR (45).

Eksperimenti sa TR (0/0) miševima, koji u potpunosti nemaju TR ali su biohemijski eutiroidni pokazuju zaostajanje u rastu sa zakasnelom osifikacijom, poremećenom mineralizacijom, nalazima koji su veoma slični skeletnim posledicama hipotiroidizma u detinjstvu.

Klasično mišljenje je da manifestna tirotoksikoza obavezno dovodi do smanjenja BMD. Istovremena, smatralo se da supresija TSH nema nikakav direktan fiziološki efekat na kosti. Podaci iz nedavne studije

Abe i saradnika rasmatraju ovaj stav u sasvim novom svetlu da i TSH ima direktan uticaj na održanje koštane mase. TSH receptor (TSHR^{-/-}) nokaut miš na supstituciji tiroidnim hormonima koji održavaju koncentraciju tiroksina i trijodtironina u normalnim granicama ima karakterističnu osteoporozu (43) ukazujući da TSH može da ima negativnu regulacijsku ulogu prometa u kostima. Zbog toga danas nije jasno da li je gubitak kosti u hipertiroidizmu posledica viška tiroidnih hormona, nedostatka TSH ili kombinacije ovih efekata (44).

Skeletni efekti tiroidnih hormona

Linearni rast u detinjstvu

Tiroidni hormoni su neophodni za razvoj skeleta i rast deteta. Hipotiroidizam u detinjstvu izaziva zastoj u rastu, zakasnelu koštanu starost, epifiznu disgenezu i nezrele telesne proporcije (10). Nadoknada tiroksina (T4) popravlja ove promene ali često nepotpuno pošto koštana starost napreduje brže od rasta i zbog čega može doći do bržeg zatvaranja epifiza. Rezultat je niži definitivni rast koji je u korelaciji sa trajanjem i težinom hipotiroidizma pre terapije. Zbog toga je pretpostavljeno da je efekat tiroidnih hormona na skelet pojačan u hipotiroidne osobe. Tirotoksikoza u deteta izaziva ubrzan promet u kostima sa ubrzanjem rasta i koštane starosti što može da izazove kraniosinostoze, prevremeno zatvaranje epifiznih ploča i nizak rast (11,12) (tabela 1). Sve ovo ukazuje da su fiziološke koncentracije tiroidnih hormona neophodne za normalni rast i razvoj skeleta podjednako za endohondralnu i intramembransku osifikaciju.

Mineralni metabolizam u odraslih

Pored neposrednog uticaja na negativni bilans kalcijuma u tirotoksikozu se razvijaju i indirektni mehanizmi koji utiču na raspoloživost kalcijuma (13,14). Koncentracija albumina u serumu je smanjena zbog čega raste prosečna koncentracija jonizovanog kalcijuma i koncentracija fosfata. Značajna hiperkalcemija je retka ali ipak može da se nađe u do 5% osoba dok se blaga hiperkalcemija (do 2.6 mMol/L) nalazi u do 20% tirotoksičnih osoba. Relativna hiperkalcemija suprimuje koncentraciju parat hormona (PTH) u serumu tako da je sekrecija i nivo PTH u serumu u negativnoj korelaciji sa koncentracijom slobodnog trijodtironina (FT3) i tiroksina (FT4). Renalna konverzija 25(OH)-vitamina D3 u 1alfa, 25(OH)2-vitamin D3 je smanjena (pošto je za ovu reakciju potreban PTH). Drugi razlog za sniženje nivoa 1alfa, 25(OH)2-vitamina D3 je ubrzan metabolički klirens u tirotoksikozu. U zajednici sa mobilisućim uticajem tiroidnih hormona na kalcijum sve ove promene deluju tako da izazivaju značajan negativni bilans kalcijuma u hipertiroidizmu.

Tabela 1. Uticaj poremećaja tiroidne funkcije na kosti

Hipotiroidizam	Manifestna tirotoksikoza	Subklinički hipertiroidizam	TSH supresivna terapija
U detinjstvu – zastoj rasta epifizna disgeneza – zakasnela koštana starost	U detinjstvu – ubrzan rast – ubrzana koštana starost – kraniosinostoze nizak rast	– redukcija BMD u menopauznih žena – nema posledica u premenopauzi – veći rizik od fraktura u menopauzi*	– manji stepen redukcije BMD u menopauznih žena – nema posledica u premenopauzi – veći rizik od fraktura u menopauzi*
	Odrasli – Smanjena koštana gustina (kortikalna kost) – trajno veći relativni rizik za prelom kuka – nepotpuni oporavak BMD posle terapije		

Remodelisanje kosti

U toku razvoja skeleta odvija se osifikacija membranskih ploča i tako nastaju pljosnate kosti lobanje, lopatice, karlice i mandibule. Duge kosti nastaju enhondralnom osifikacijom na pločama rasta (epifiznim pukotinama). Intramembranska kost je nastala neposrednom transformacijom i osifikacijom zgusnutog mezenhima, dok enhondralna kost nastaje zamenom postojećeg hrskavičnog modela osifikovanom kosti. Epifize i metafize dugih kostiju nastaju iz nezavisnih centara osifikacije i razdvojene su epifiznim pukotinama. U normalnoj epifiznoj pukotini nezrele koštane ćelije se nalaze prema pukotini dok su hondrociti uz primarnu spongioznu kost. Rezervni prostori sadrže male nizove progenitorskih ćelija u matriksu kolagena tip II i proteoglikana. U proliferativnoj zoni dolazi do klonske ekspanzije hondroblasta koji stvaraju organizovane cilindre. Proliferativni hondrociti tokom sazrevanja luče matriks i uvećavaju se. Najveće proliferišuće ćelije se diferencijuju u hipertrofične hondrocite koji luče kolagen tip X. Hipertrofični hondrociti petostruko uvećavaju svoj volumen i mehanizmom apoptoze nestaju ostavljajući lakune razdvojene hrskavičnim septama koje kalcifikuju i ostavljaju mesta za stvaranje nove kosti. Novi krvni sudovi ulaze iz primarne spongioze, osteoblasti dolaze iz koštane srži i raspoređuju se duž trabekularnog dela kosti završavajući proces enhondralne osifikacije. U odraslih mehanički integritet kosti zrelog skeleta se održava remodelisanjem kosti, procesom u kome se kost resorbuje delovanjem osteoklasta i ponovo stvara dejstvom osteoblasta. Aktivnost obe ćelijske linije je veoma blisko povezana i kontrolisana. Ciklus remodelisanja počinje aktivacijom osteoklastne ćelijske linije koja počinje resorpciju kosti. Kada se postigne određeni stepen resorpcije, osteoblasti invadiraju prostor, postavljaju novi matriks i počinju mineralizaciju i stvaranje

nove kosti. Ciklus aktivacija- resorpcija- formacija traje oko 200 dana i odvija se na pojedinačnim, diskretnim mestima koja se nazivaju jedinice remodelisanja kosti. Brzina remodelisanja je različita u kortikalnim i trabekularnim kostima i na različitim anatomskim lokacijama. Obim remodelisanja na datom mestu poznat je kao stopa formiranja kosti ili frekvencija aktivacije i on je osnovni faktor koji određuje promet kosti. U tirotoksikozi je ubrzana frekvencija aktivacije i skraćeno je vreme za resorpciju kosti, depoziciju i mineralizaciju matriksa. Ubrzana je aktivnost i osteoklasta i osteoblasta tako da je vreme ciklusa remodelisanja skraćeno i za 50%. Ove promene su nesrazmerne (aktivnosti osteoklasta i osteoblasta nisu paralelne) zbog čega u manifestnom hipertiroidizmu nastaje negativni bilans kostiju sa gubitkom od oko 10% mineralizovane kosti po ciklusu. U hipotiroidizmu se ispoljava obrnuti proces ali su promene u koštanoj masi neprimetne pošto je frekvencija aktivacije značajno smanjena (6).

Promet u kostima

U tirotoksikozi su povećani biohemijski markeri prometa u kostima i ispoljavaju pojačanu aktivnost kako osteoklasta tako i osteoblasta (13). Serumski markeri osteoblastne aktivnosti (alkalna fosfataza i osteokalcin) su povišeni srazmerno koncentraciji tiroidnih hormona. Marker sinteze kolagena u kostima, karboksiterminalni propeptidi prokolagena tipa I, u tirotoksikozi su takođe povišeni i u korelaciji su sa ostalim markerima formiranja kosti (iako je veza sa koncentracijama tiroksina manje primetna). Urinarni pokazatelji osteoklastne koštane resorpcije (piridinolin, deoksipiridinolin i hidroksiprolin) su povišeni u tirotoksikozi i sva tri su u korelaciji sa težinom bolesti. Povišena je i koncentracija karboksiterminalnih ukrštenih telopeptida kolagena tip I koji je specifični marker degradacije kolagena tip I u kostima; porast koncentracije ovog markera je u korelaciji sa koncentracijama tiroidnih hormona i sa ostalim markerima osteoklastne aktivnosti (14).

Osteoporoza i prelomi

Klinički značajni nepovoljni efekti na skelet u hipertiroidizmu ispoljavaju se na više načina. Nekoliko longitudinalnih studija ispitivalo je BMD u tirotoksikozi i nađeno je da je ona smanjena. Promene su vidljive i u metabolički aktivnoj trabekularnoj kosti (lumbalna kičma) i u kortikalnoj kosti (vrat femura na primer). Histomorfometrijske studije ukazuju da je tirotoksični gubitak veći u kortikalnoj kosti (4). Redukcija BMD u tirotoksikozi je varijabilna ali prosečno iznosi 12–15% u lumbalnoj kičmi, 13–17% u oblasti kuka, 15–20% u nadlaktici i do 25% u kalkaneusu, (5,6). Bez obzira na dokazani gubitak BMD još uvek nema jednosnačnih dokaza da je on povezan sa većim rizikom od fraktura zbog osteoporoze.

Studija mortaliteta na 7209 hipertiroidnih osoba lečenih terapijskom dozom radioaktivnog joda u periodu od 30 godina pokazala je da najveći broj pacijenata umire zbog kardiovaskularnih bolesti. Ipak, najveći porast standardizovanog mortaliteta, 2.9 (odnos stvarnog smrtnog ishoda prema očekivanom kao oцена relativnog rizika) nađen je kod smrtnog ishoda zbog komplikacija fraktura femura koje su verovatno posledica smanjene koštane gustine (14). Ovaj nalaz je u potpunoj saglasnosti sa studijom 9516 starih žena u kojih je nađen povećani rizik sa osteoporotičnu frakturu kuka ako su prethodno bolovale od hipertiroidizma (15). Mnogim hipertiroidnim pacijentima se posle postupaka definitivnog lečenja (operacija ili radioaktivni jod) uvodi supstitucija levotiroksinom. U više od 37% slučajeva, osobe na supstituciji imaju neadekvatan TSH kao izraz neadekvatne supstitucije; od toga u preko 20% TSH je neadekvatno nizak što ukazuje najmanje na subkliničku tirotoksikozu. Studije pokazuju da čak i endokrinolozi u preko 29% ovih slučajeva nisu menjali dozu tiroksina kada se pacijent javio na kontrolu. Zbog toga treba insistirati na povećanoj opreznosti u bolesnika koji imaju anamnezu hipertiroidizma ili su na terapiji levotiroksinom. Ovo se naročito odnosi na starije žene u smislu povećanog rizika od fraktura (6), iako nije obavezno da se utvrdi merljivi gubitak BMD (16). Konsenzus u pogledu klinički relevantnih efekata tiroidnih hormona na skelet dat je u tabeli 2.

Tabela 2. Klinički efekti tiroidnih hormona na kost

Tabela 2. Klinički efekti tiroidnih hormona na kost

<p>Manifestni hipertiroidizam</p> <ul style="list-style-type: none"> Smanjena koštana gustina na raznim skeletnim mestima ali najviše u kortikalnoj kosti Najveće posledice se vide u menopauzi Povećan relativni rizik od preloma kuka Popravljanje koštane gustine pod terapijom je nepotpuno <p>Subklinička tirotoksikoza</p> <ul style="list-style-type: none"> U menopauzi se registruju smanjenje koštane gustine Nema promena u premenopauzi Nema sigurnih podataka o efektu lečenja osteoporoze Nema podataka o stopi preloma <p>Supresivna terapija levotiroksinom</p> <ul style="list-style-type: none"> U menopauzi izaziva (malo) smanjenje BMD kortikalne kosti Nema uticaja u premenopauzi Povećan rizik od preloma Nema kontrolisanih studija <p>Supstitucionna terapija levotiroksinom</p> <ul style="list-style-type: none"> Nema efekta u premenopauzi Nema efekta u menopauzi
--

Dejstva tiroidnih hormona na ćelije skeleta

Hondrociti

Nalaz alfa 1, alfa 2 i beta 1 TR na rezervnim i proliferativnim zonama epifiznih pukotina, ali ne na hipertrofičnim ćelijama, ukazuje da su progenitorske ćelije i proliferišući hondrociti primarni ciljevi delovanja T3 ali da diferentovani hondrociti gube tu sposobnost (17,18). Upotrebom hondrocita više različitih vrsta do sada je postignuta saglasnost da T3 reguliše proliferaciju hondrocita i organizaciju u cilindrične, stubičaste strukture, podstiče hipertrofičnu diferencijaciju i indukuje kalcifikaciju kartilaginoznog matriksa (18).

Osteoblasti strome koštane srži

Osteoblasti se diferentuju iz stromalnih osteoprogenitornih ćelija koštane srži (19). Nedavne studije uticaja T3 na kosti pokazale su da T3 stimuliše produkciju intereukina 6 (IL6) i IL-8 (20), citokina za koje se zna da učestvuju u osteoklastogenezi (21) i funkciji osteoklasta (22). Pored toga pokazano je da T3 stimuliše uticaj vitamina D3 na stvaranje ćelija sličnih osteoklastima u koštanoj srži i da se ovaj uticaj odvija preko IL-6 (23,24). Do sada, većina studija pokazuje da se najvažnija dejstva T3 odvijaju preko citokina i signalnih puteva faktora rasta i da T3 može da olakša interćelijsku komunikaciju u mikrosredini koštane srži.

Osteoblastis

Osteoblasti u primarnoj kulturi ćelija reaguju na T3 ali je odgovor veoma raznolik tako da se ne mogu doneti jednoznačni zaključci. Ove promene mogu da zavise od razlike u ispitivanim speciesima, stepena ćelijskog konfluiranja, stadijuma diferencijacije osteoblasta, tipa ćelija, broja pasaža, doze i dužine tretmana trijodtironinom. Tako je pokazano da T3 stimuliše, inhibiše ili nema uticaja na proliferaciju osteoblasta. Ipak, generalni konsenzus je postignut da T3 stimuliše osteoblastnu aktivnost, produkciju osteokalcina (25,26) aktivnost kolagenaze 3, matriks metaloproteinaza-13 (MMP-13), gelatinaze B (MMP-9), tkivnog inhibitora metaloproteinaza - 1 (TIMP-1) (29), alkalne fosfataze (27), IGF-1 (28), IGF-binding proteina-2 (30) i -4 (31), i interleukina-6 i -8 (20): Osim toga, T3 može da potencira neka dejstva PTH na osteoblaste (32) modulacijom ekspresije PTH/PTHrP receptora (33).

Uticaj tiroidnih hormona na skelet in vivo

Rast

Linearni rast se odvija na epifiznim pukotinama procesima enhondralne osifikacije u kome hondrociti prolaze organizovan proces maturacije, proliferacije i diferencijacije. Terminalni diferencijirani hipertrofični hondrociti luče hrskavični matriks bogat kolagenom X koji služi kao matrica za deponovanje koštane mase i invaziju osteoblasta iz koštane srži koji će obaviti mineralizaciju. Ritam hondrocitne diferencijacije je regulisan negativnom povratnom spregom u kojoj učestvuju parakrini i endokrini faktori (34–36). Hipotiroidizam izaziva zastoj u rastu zbog disgeneze epifiznih ploča u kojima se ne odvija normalna diferencijacija hipertrofičnih hondrocita. Proliferišući hondrociti su disorganizovani, kartilaginozni matriks je ne-normalan, diferencijacija hipertrofičnih hondrocita redukovana i smanjena je vaskularna invazija u primarni spongiozum (37,38). Većina ovih promena može se direktno pripisati nedostatku tiroidnih hormona na hondrocite koji ekspimiraju TR; epifizne ploče u hipotiroidizmu su relativno neosetljive na delovanje hormona rasta (GH) zbog smanjene lokalne ekspresije insulinskog faktora rasta 1 (IGF 1) (38). Ispitivanja interakcije T3 i GH pokazuju da je T3 nezavisni esencijalni faktor za stimulaciju mirujuće zone ćelija u pravcu diferencijacije u proliferišuće hondrocite.

Uzeti zajedno, ovi podaci ukazuju na ulogu tiroidnih hormona kao značajnih regulatora povezanog procesa stvaranja i resorpcije kosti. Višak tiroidnih hormona dovodi do gubitka kosti (39,40), preferencijalno kosti femura (41), mehanizmima u kojima učestvuju razdvajanje osteoklastne i osteoblastne aktivnosti i mogu da obuhvate interakciju tiroidnih hormona sa hormonom rasta i estrogenima (42).

Literatura

1. Stevens, D.A. et al. Thyroid hormones regulate hypertrophic chondrocyte differentiation and expression of parathyroid hormone-related peptide and its receptor during endochondral bone formation. 2000. *J. Bone Miner. Res.* 15, 2431–2442.
2. Weiss, R.E. and Refetoff, S. 1996. Effect of thyroid hormone on growth. Lessons from the syndrome of resistance to thyroid hormone. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 25, 719–730
3. Greenspan, S.L. and Greenspan, F.S. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. 1999. *Ann. Intern. Med.* 130, 750–758.
4. Mosekilde, L. et al. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. 1990. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 19, 35–63.
5. Ross, D.S. 1994. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid* 4, 319–326.
6. Bauer, D.C. et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. 2001. *Ann. Intern. Med.* 134, 561–568.
7. Baldini, M. et al. Treatment of benign nodular goitre with mildly suppressive doses of L-thyroxine: effects on bone mineral density and on nodule size. 2002. *J. Intern. Med.* 251, 407–414.
8. Eriksen, E.F., Mosekilde, L. & Melsen, F. Trabecular bone remodeling and bone balance in hyperthyroidism. 1985. *Bone*, 6, 421–428.

9. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: The failure to achieve normal adult stature. 1988. *N Engl J Med* 318:599–602.
10. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In *Williams Textbook of Endocrinology* (Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, Eds.). Philadelphia: Saunders, pp 1427–1507.
11. Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino AM. Special features of Graves' disease in early childhood. 1999. *Thyroid* 9:871–877.
12. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. 1990. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19:35–63.
13. Ross DS. Bone disease in hyperthyroidism. In *Metabolic Bone Disease* (Avioli LV, Krane SM, Eds.). San Diego: 1998. Academic Press, pp 531–544.
14. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. 1998. *N Engl J Med* 338:712–718.
15. Allain TJ, McGregor AM. Thyroid hormones and bone. *J Endocrinol* 139:9–18, 1993.
16. Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger B, Stone K. Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: A prospective study. 1997. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 2931–2936.
17. Stevens DA, Hasserjian RP, Robson H, Siebler T, Shalet SM, Williams GR. 2000. Thyroid hormones regulate hypertrophic chondrocyte differentiation and expression of parathyroid hormone-related peptide and its receptor during endochondral bone formation. *J Bone Miner Res* 15:2431–2442.
18. Robson H, Siebler T, Stevens DA, Shalet SM, Williams GR. Thyroid hormone acts directly on growth plate chondrocytes to promote hypertrophic differentiation and inhibit clonal expansion and cell proliferation. 2000. *Endocrinology* 141: 3887–3897.
19. Wlodarski KH. Properties and origin of osteoblasts. 1990. *Clin Orthop* 252:276–293.
20. Siddiqi A, Burrin JM, Wood DF, Monson JP. Tri-iodothyronine regulates the production of interleukin-6 and interleukin-8 in human bone marrow stromal and osteoblastlike cells. 1998. *J Endocrinol* 157:453–461.
21. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC. Increased osteoclast development after estrogen loss: Mediation by interleukin-6. 1992. *Science* 257:88–91.
22. Rothe L, Collin-Osdoby P, Chen Y, Sunyer T, Chaudhary L, Tsay A, Goldring S, Avioli L, Osdoby P. Human osteoclasts and osteoclast-like cells synthesize and release high basal and inflammatory stimulated levels of the potent chemokine interleukin-8. 1992. *Endocrinology* 139:4353–4363.
23. Gruber R, Czerwenka K, Wolf F, Ho GM, Willheim M, Peterlik M. Expression of the vitamin D receptor, of estrogen and thyroid hormone receptor alpha- and beta-isoforms, and of the androgen receptor in cultures of native mouse bone marrow and of stromal/osteoblastic cells. 1999. *Bone* 24:465–473.
24. Schiller C, Gruber R, Ho GM, Redlich K, Guber HJ, Katzgraber F, Willheim M, Hoffmann O, Pietschmann P, Peterlik M. Interaction of triiodothyronine with 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ on interleukin-6-dependent osteoclast-like cell formation in mouse bone marrow cell cultures. *Bone* 1998. 22:341–346.
25. Varga F, Rumpler M, Luegmayr E, Fratzi-Zelman N, Glantschnig H, Klaushofer K. Triiodothyronine, a regulator of osteoblastic differentiation: Depression of histone H4, attenuation of c-fos/c-jun, and induction of osteocalcin expression. 1997. *Calcif Tissue Int* 61:404–411.
26. Gouveia CH, Schultz J, Bianco AC, Brent GA. Thyroid hormone stimulation of osteocalcin gene expression in ROS 17/2.8 cells is mediated by transcriptional and posttranscriptional mechanisms. 2001. *J Endocrinol* 170:667–675.
27. Huang BK, Golden LA, Tarjan G, Madison LD, Stern PH. Insulin-like growth factor I production is essential for anabolic effects of thyroid hormone in osteoblasts. 2000. *J Bone Miner Res* 15:188–197.
28. Schmid C, Schlapfer I, Futo E, Waldvogel M, Schwander J, Zapf J, Froesch ER. Triiodothyronine (T₃) stimulates insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein (IGFBP)-2 production by rat osteoblasts in vitro. 1992. *Acta Endocrinol (Copenh)* 126:467–473.
29. Pereira RC, Jorgetti V, Canalis E. Triiodothyronine induces collagenase-3 and gelatinase B expression in murine osteoblasts. 1999. *Am J Physiol* 277:E496–504.
30. Schmid C, Schlapfer I, Futo E, Waldvogel M, Schwander J, Zapf J, Froesch ER. Triiodothyronine (T₃) stimulates insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein (IGFBP)-2 production by rat osteoblasts in vitro. 1992. *Acta Endocrinol (Copenh)* 126:467–473.

31. Glantschnig H, Varga F, Luegmayr E, Klaushofer K. Characterization of the mouse insulin-like growth factor binding protein 4 gene regulatory region and expression studies. *DNA* 2000. *Cell Biol* 17:51–60.
32. Schmid C, Steiner T, Froesch ER. Triiodothyronine increases responsiveness of cultured rat bone cells to parathyroid hormone. 1986. *Acta Endocrinol (Copenh)* 111:213–216.
33. Gu WX, Stern PH, Madison LD, Du GG. Mutual up-regulation of thyroid hormone and parathyroid hormone receptors in rat osteoblastic osteosarcoma 17/2.8 cells. 2001. *Endocrinology* 142:157–164.
34. Lanske B, Karaplis AC, Lee K, Luz A, Vortkamp A, Pirro A, Karperien M, Defize LH, Ho C, Mulligan RC, Abou-Samra AB, Juppner H, Segre GV, Kronenberg HM. PTH/PTHrP receptor in early development and Indian hedgehog-regulated bone growth. 1996. *Science* 273:663–666.
35. Karp SJ, Schipani E, St-Jacques B, Hunzelman J, Kronenberg H, McMahon AP. Indian hedgehog coordinates endochondral bone growth and morphogenesis via parathyroid hormone related-protein-dependent and -independent pathways. 2000. *Development* 127:543–548.
36. Vortkamp A, Lee K, Lanske B, Segre GV, Kronenberg HM, Tabin CJ. Regulation of rate of cartilage differentiation by Indian hedgehog and PTH-related protein. 1996. *Science* 273: 613–622.
37. Lewinson D, Harel Z, Shenzer P, Silbermann M, Hochberg Z. Effect of thyroid hormone and growth hormone on recovery from hypothyroidism of epiphyseal growth plate cartilage and its adjacent bone. 1989. *Endocrinology* 124:937–945.
38. Lewinson D, Bialik GM, Hochberg Z. Differential effects of hypothyroidism on the cartilage and the osteogenic process in the mandibular condyle: Recovery by growth hormone and thyroxine. 1994. *Endocrinology* 135:1504–1510.
39. Ongphiphadhanakul B, Alex S, Braverman LE, Baran DT. Excessive L-thyroxine therapy decreases femoral bone mineral densities in the male rat: Effect of hypogonadism and calcitonin. 1992. *J Bone Miner Res* 7:1227–1231.
40. Ongphiphadhanakul B, Jenis LG, Braverman LE, Alex S, Stein GS, Lian JB, Baran DT. Etidronate inhibits the thyroid hormone-induced bone loss in rats assessed by bone mineral density and messenger ribonucleic acid markers of osteoblast and osteoclast function. *Endocrinology* 2002. 133: 2502–2507.
41. Suwanwalaikorn S, Ongphiphadhanakul B, Braverman LE, Baran DT. Differential responses of femoral and vertebral bones to long-term excessive L-thyroxine administration in adult rats. 1996. *Eur J Endocrinol* 134:655–659.
42. DiPippo VA, Powers CA. Tamoxifen and ICI 182,780 interactions with thyroid hormone in the ovariectomized-thyroidectomized rat 1997. *J Pharmacol Exp Ther* 281:142–148.