

AUTICAJ HIPOTIREOZE I L-TIROKSIN TERAPIJE NA METABOLIČKU AKTIVNOST KOSTI

Sažetak: Koštani metabolizam je regulisan većim brojem hormonskih činilaca i lokalno proizvedenim faktorima rasta. Dodatni uticaji uključuju ishranu (unos kalcijuma) i nivo fizičke aktivnosti.

Tireodni hormoni direktno stimulišu resorpciju kosti delujući preko tireoidnih receptora.

Hipertireoza uzrokuje ubrzanje koštanog metaboliizma, povećavajući frekvencu aktivacije koštanih jedinica formiranja, što dovodi do smanjenja zapremine kortikalne i trabekularne kosti.

Danas se smatra da TSH ima direktan uticaj na održavanje koštane mase. Moguće je da i 50% redukcije u TSH receptorskoj ekspresiji produkuje izražen gubitak koštane mase.

Supstitucionna i blago supresivna doza L-tiroksina nije udružena sa značajnijim koštanim mineralnim gubitkom. Pacijenti koji su na L-tiroksin supstitucionoj terapiji sa niskim nivoom serumskog TSH imaju manju koštanu gustinu nego pacijenti sa normalnim vrednostima TSH, ali bez dokaza povećanog rizika za frakturu. Tokom prve godine uzimanja L-tiroksin terapije dolazi do značajnijeg gubitka kortikalne kosti, najverovatnije zbog karakterističnog zadebljanja kortikalne kosti u manifestnoj hipotireozi.

Treba insistirati na optimalnoj supstituciji. U visoko rizičnoj grupi, povećani rizik od fraktura može se prevenirati nadoknadom estrogena i kalcijuma, kao i adekvatnim vežbama, a eventualno uvesti i antiresorptivnu terapiju bisfosfonatima.

Ključne reči: koštani metabolizam, hipotireoza, L-tiroksin, TSH.

Abstract: The metabolic bone turnover is regulated with many systemic hormones and local growth factors. Additional influences include nutrition (especially calcium) and exercises.

Hyperthyroidism causes high bone turnover by accelerating activation frequency of bone-remodeling units, leading to decreased cortical and trabecular bone volume.

Thyroid hormones can be stimulate bone resorption directly through thyroid receptors on bone cells. It is now belived that TSH has direct influence on bone mineral remodeling. Even a 50% reduction in TSHR expression produces significant bone loss.

Replacement and mildly suppressive doses of L-thyroxine are not associated with significant bone mineral loss. Patients receiving L-thyroxin replacement therapy with low serum levels of TSH have, despite lower bone mineral densities than patients with normal TSH, no evidence of an increased fracture rate. Patients, during the first year L-thyroxin replacement therapy of overt hypothyreosis have a significant cortical bone loss.

We must insist on optimal substitution. In a high-risk group, who need thyroid hormone replacement therapy, the risk of fracture may be prevented with estrogen replacement therapy, adequate calcium supplement, exercise and eventual medical prevention (bisphosphonates antiresorptive therapy) of osteoporosis.

Key words: bone turnover, hypothyreosis, L-thyroxin, TSH.

UTICAJ HIPOTIREOZE I TERAPIJE L-TIROKSINOM NA METABOLIČKU AKTIVNOST KOSTI

Koštani metabolizam regulisan je većim brojem hormonskih činilaca ,kao i lokalno proizvedenim faktorima rasta. Paratireoidni hormon, vitamin D, kalcitonin, hormon rasta, glikokortikoidi, tireoidni i polni hormoni ispoljavaju svoje efekte na metabolizam koštanog tkiva.

Tireoidni hormoni direktno stimulišu resorpciju kosti. Ovaj efekat omogućavaju T3 receptori koji su pronađeni na koštanim ćelijama.

IL-1, TNF-alfa i TNF-beta su snažni stimulatori koštane resorpcije, inhibišu koštano formiranje i stimulišu koštani gubitak u postmenopauzних žena. Od ostalih faktora rasta koji utiču na koštani promet su TGF-beta, IGF-1, IGF-2, osteoprotegerin ligand (OPG), peptid sličan paratireoidnom hormonu (PTHrP) i prostaglandini. Dodatni uticaji uključuju ishranu (naročito unos kalcijuma) i nivo fizičke aktivnosti.

Rezistencija na tireoidne hormone izazvana heterozigotnom mutacijom receptora za TRb, manifestuje se porastom koncentracije tireoidnih hormona i neadekvatno visokim vrednostima TSH. Poremećaj je praćen različitim skeletnim fenotipovima-niskim rastom, ubrzanom koštatom starošću, povećanim koštanim prometom, osteoporozom, kraniofacijalnim poremećajima i kraniosinestozom.

Kod hipertireoze normalno trajanje ciklusa remodeliranja koje iznosi 200 dana je prepoloženo i svaki ciklus ima 9,6% gubitka mineralizovane kosti.

Suprotno tome u hipotireozu dužina ciklusa iznosi 700 dana sa 17% porasta mase mineralizovane kosti po jednom ciklusu.

Hipertireoza uzrokuje ubrzanje koštanog metabolizma, povećavajući frekvencu aktivacije koštanih jedinica formiranja, što dovodi do smanjenja zapremine kortikalne i trabekularne kosti. Kao rezultat negativnog koštanog bilansa dolazi do porasta koštanih markera razgradnje u krvi i urinu i negativnog bilansa kalcijuma. Tireoidni hormoni imaju uticaja na porast sekrecije ostalih hormona koji utiču na metabolizam kosti, naročito hormona rasta.

Dokazano je da manifestna hipertireoza dovodi do smanjenja koštane gustine (BMD), a primena tireosupresiva rezultira njenim povećanjem. Ali i efikasna antitireoidna terapija ne dovodi uvek do kompletne restitucije koštane gustine koja je bila na premorbidnom nivou. Nekoliko uporednih studija u kojima su učestvovalе žene sa hipertireozom na terapiji radiojodom pokazale su da je došlo do značajnog smanjenja koštane gustine na vratu femura i lumbalnoj kičmi u postmenopauzних žena za razliku od žena u premenopauzi koje su imale sličnu koštanu gustinu kao kontrolna grupa. (Franklyn i sar. 1994.). Dobijeni rezultati ukazali su da deficit estrogena kod postmenopauzних žena predstavlja značajan faktor rizika koji potencira štetno dejstvo viška tireoidnih hormona na koštani metabolizam.

Danas se smatra da TSH ima direktan uticaj na održavanje koštane mase. Postoje jasni dokazi direktnog efekta TSH na obe komponente koštanog remodeliranja, osteoblastične koštane formacije i osteoklastične koštane resorpcije ostvarene preko TSH receptora (TSHR) pronađenih na osteoblastnim i osteoklastnim prekursorima. Moguće je da i 50% redukcije u TSH receptorskoj ekspresiji produkuje izražen gubitak koštane mase. TSH smanjuje osteoklastnu aktivnost i pređivljavanje osteoklasta, a inhibiše diferencijaciju osteoblasta i stvaranje kolagena tipa I.

Tireoidni hormoni su neophodni za razvoj skeleta i rast deteta. Hipotireoidizam u detinjstvu izaziva zastoj u rastu i zakasnelu koštanu starost, epifiznu disgenezu i nezrele telesne proporcije. Epifizne ploče su relativno neosetljive na delovanje hormona rasta (GH) zbog smanjenja lokalne ekspresije IGF1.

Nadoknada tiroksina popravlja ove promene, ali često nepotpuno pošto koštana staros napreduje brže od rasta i zbog čega može doći do bržeg zatvaranja epifiza. Rezultat je nidi definitivni rast koji je u korelaciji sa trajanjem i teđinom hipotireoidizma pre terapije. Zbog toga se i pretpostavlja da je efekat tireoidnih hormona na skelet pojačan kod hipotireoidne osobe.

U manifestnom hipotireoidizmu promet u kostima je usporen i postoji rezistencija na aktivnost PTH. Zbog toga dolazi do razvoja sekundarnog hiperparatireoidizma i posledičnog povećanja nivoa PTH i 1,25 (OH)D₃ u krvi. Samim tim povećana je apsorpcija kalcijuma u crevima. Smanjenje glomerulske filtracije i usporen promet u kostima smanjuje nivo urinarnog kalcijuma i hidriksiprolina (markera koštane resorpcije) sa smanjenom aktivnosti alkalne fosfataze, osteokalcina i IGF (pokazatelja koštane aktivnosti).

U primarnom hipotireoidizmu može doći i do manje izraženog povećanja nivoa prolaktina, verovatno zbog povećanja TRH sekrecije koji stimulatивно deluje za lučenje prolaktina. Kod žena ako hiperprolaktinemija duže traje redukuje se koštana gustina kičme, naročito ako je hiperprolaktinemija udružena sa dugotrajnom niskim nivoom estrogena.

Prospektivna studija koja je obuhvatala žene u periodu 12 meseci nakon porođaja koje su imale laktaciju duže od 6 meseci pokazala je da kod njih lakše dolazi do razvoja osteoporoze u odnosu na žene kojima je period laktacije bio kraći.

Kod muškaraca sekundarno nastala hiperprolaktinemija u hipotireozu dovodi do sekundarnih efekata hipogonadizma koji uključuju i osteopeniju.

Pacijenti koji su na supstitucionoj terapiji l-tiroksinom sa niskim nivoom serumskog TSH imaju manju koštanu gustinu nego pacijenti sa normalnim vrednostima TSH, ali bez dokaza povećanog rizika za frakturu.

Žene u premenopauzi koje su uzimale l-tiroksin terapiju duže od 5 godina, a bile su klinički eutireoidne, ali sa stalno niskim vrednostima TSH imale su 12,8% smanjen BMD na glavi femura i 10,1% smanjen BMD na trohanteru femura, ali bez značajnijeg gubitka BMD na lumbalnoj kičmi u odnosu na kontrolnu grupu (koja je održavala TSH na nivou 0,9-2,1 mU/L).

Studije koje su analizirale postmenopauzne žene sa hipotireozom, nedostatak estrogena doveo je do značajnijeg koštanog gubitka ako je doza l-tiroksina bila veća od 1,6mcg/kg TM dnevno. Žene koje su uporedo uzimale l-tiroksin i estrogen imale su značajan porast koštane gustine u odnosu na žene koje su uzimale samo l-tiroksin.

Sada se veruje da supstituciona i blago supresivna doza l-tiroksina nije udružena sa značajnijim koštanim mineralnim gubitkom.

Dve meta analize objavljene u literaturi došle su da rezultata da terapija tireoidnim hormonima sa supresivnim vrednosti a TSH u odnosu na terapiju sa normalnim vrednostima TSH je m udružena, ali statistički značajnom redukcijom u koštanoj gustini (prema podacima studija Faber&Galloe, 1994, Urzan i sar. 1996).

Studija koja je obuhvatila 1100 pacijenata na l-tiroksin supstitucionoj terapiji u Škotskoj, zaključila je da ne postoji povećani rizik od fraktura kod pacijenata na T₄ supstitucionoj terapiji u odnosu na ostalu populaciju (Leese i sar. 1992).

Jedna studija koja je obuhvatila 4473 pacijenata sa autoimunim hipotireoidizmom pratila je incidencu fraktura pre i posle uspostavljanja dijagnoze. Iako je došlo do porasta fraktura nakon primene T₄ terapije nije se moglo zaključiti da je došlo zbog primene tireoidnih hormona u terapiji (Vestergaard i sar. 2002).

U 1994. godini meta analize 13 uporednih studija zaključile su da kod premenopauznih žena na supstitucionoj terapiji l-tiroksinom većoj od 164 mcg. dnevno u toku 8,5 godina sa supresivnim nivoom TSH nisu imale značajniji gubitak koštane gustine. Za razliku od njih, postmenopauzne žene na dozi l-tiroksina od 171 mcg. dnevno u toku 9,9 godina imale su gubitak koštane mase od 9% u odnosu na kontrolnu grupu. Jedna studija jasno pokazuje da doza l-tiroksina veća od 2,14 mcg/kg TM dnevno definitivno se pokazala kao supresivna na koštanu gustinu.

Subklinička hipotireoza je poslednjih godina u stalnom porastu sa prevalencom od 5 do 16% u ženskoj populaciji.

Studija Christian Meier i saradnika objavljena 2003. godine posmatrala je efekte primene l-tiroksin supstitucione terapije i uticaj na koštani metabolizam u pacijenata sa kliničkom hipotireozom. Istraživanje obavljeno u Univerzitetškoj bolnici u Bazelu, Švajcarska, u periodu od septembra 1993. do maja 1997. godine obuhvatilo je 66 žena sa supkliničkom hipotireozom.

Rezultati su pokazali da je došlo do značajnijeg ubrzanja koštanog prometa kod osoba koje su koristile l-tiroksin supstytucionu terapiju. Ubrzanje koštanog metabolizma se ogledalo u ranoj aktivaciji jedinica koštanog remodeliranja u početnoj primeni l-tiroksina. Posmatrani gubitak koštane mase magao bi se interpretirati kao adaptivni mehanizam u odnosu na smanjeni koštani promet u postojećoj hipotireozii. Došlo je do značajnijeg gubitka košane gustine na kuku u odnosu na manji gubitak koštanog denziteta u lumbalnoj kičmi.

Primena l-tiroksin supstytucione terapije dovodi do gubitka i kortikalne i trabekularne kosti. Zapaženo je da dolazi do značajnijeg gubitka u kortikalnoj kosti verovatno zbog njenog karakterističnog zadebljanja u hipotireozii .

Trebalo bi insistirati na optimalnoj supstytuciji. Ovo se naročito odnosi na starije žene u menhopauzi u smislu povećanog rizika od fraktura iako nije obavezno da se utvrdi merljivi gubitak BMD. U visoko rizičnoj grupi kao što su postmenopauzne žene sa započetom l-tiroksin terapijom povećan rizik od fraktura može se prevenirati sa nadoknadom estrogena, adekvatnom nadoknadom kalcijuma i vežbama. Kod bolesnika operisanih od malignih tumora štitaste žlezde na supresivnoj T4 terapiji savetuje se uvođenje zaštitnih mera i eventualno medicinska prevencija osteoporoze(u smislu uvođenja antiresorptivne terapije bisfosfonatima).