

PRAKTIČKI PRISTUP DIJAGNOSTICI OSTEOPOROZE

Uticaj hipotireoze i terapije L-tiroksinom na metaboličku aktivnost kosti

Sažetak: Osteoporoza je sistemsko, metaboličko oboljenje skeleta koje se odlikuje smanjenjem koštane mase i narušavanjem mikroarhitekture koštanog tkiva, što za posledicu ima povećanu sklonost ka frakturama. Najčešći je uzrok mikrofraktura i preloma kostiju, deformiteta i invaliditeta starijih osoba, posebno žena u menopauzi. Koštani metabolizam je regulisan većim brojem hormonskih činilaca i lokalno proizvedenim faktorima rasta. Dodatni uticaji uključuju ishranu (unos kalcijuma) i nivo fizičke aktivnosti.

Osteoporoza je dugo asimptomatska bolest. Prvi simptom je najčešće akutni bol torakalne kičme, a ispoljava se u već odmaklom procesu resorbovanja kosti. Tokom 10 do 15 godina posle menopauze ispoljava se hiperkifoza torakalne kičme, promena odnosa organa grudne duplje praćena redukcijom vitalnog kapaciteta pluća. Osteoporoza tip I karakteriše se prelomima pršljenjskih tela (crush frakture) i distalnog radijusa, a osteoporoza tip II prelomima u zglobovima kuka.

Rendgenografija predstavlja najdostupniji i najčešće primenjivani metod pregleda koštanog sistema u kliničkoj praksi. Radiografski osteopenija postaje detektibilna tek kada gubitak koštane mase pređe 30%. Kvantitativna kompjuterizovana tomografija (QCT) se koristi za merenje prave koštane gustine, pri čemu posebno analizira trabekularnu kost. Ultrazvuk se koristi za merenje mase kostiju proračunavanjem razređenja signala prilikom njegovog prolaska kroz kost ili merenja brzine kojom prolazi kroz kost. DEXA je danas postala zlatni standard za merenje gustine kostiju. Klinička procena se vrši na lumbalnom delu kičme ili na kuku.

Tireodni hormoni direktno stimulišu resorpciju kosti delujući preko tireoidnih receptora. 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 supstitucionnoj 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 hipotireozii.

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: osteoporoza, hipotireoza, L-tiroksin, TSH.

Abstract: Osteoporosis is a systemic, metabolic skeletal disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk. It is the most frequent cause of microfractures and bone fracture, deformity and invalidity in old population, especially in postmenopausal women. The metabolic bone turnover is regulated with many systemic hormones and local growth factors. Additional influences include nutrition (especially calcium) and exercises.

Osteoporosis is an asymptomatic disease in a long term. Patients usually have pain in thoracic area as a first symptom of osteoporosis, exhibited in a later process of bone resorption. Hyperkyphosis in thoracic area will be exhibited 10 to 15 years after menopausal period. Impairment of chest wall function will be reduced vital capacity. Type I osteoporosis has been applied to vertebral crush fracture and fracture of distal radius, whereas type II osteoporosis has been used for hip fracture.

Radiological examinations are the most available diagnostic method in diagnosis of osteoporosis and its complications, although the first changes become visible after 30% loss of bone structure. Quantitative computerised tomography (QCT) can be used to assess true bone density and has also been used to measure trabecular bone density. Ultrasonography as a method measured bone mineral density accounting ultrasound attenuation or measured speed of sound. DEXA is a gold standard for measure bone mineral density. Clinical approach has been done on lumbar vertebra or on hip.

Thyroid hormones can stimulate bone resorption directly through thyroid receptors on bone cells. It is now believed that TSH has direct influence on bone mineral remodeling. Even a 50% reduction in TSHR expression produces significant bone loss. The 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 hypothyroidism 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 and exercise and eventual medical prevention (bisphosphonates antiresorptive therapy) of osteoporosis.

Key words: osteoporosis, hypothyroidism, L-thyroxine, TSH.

Dr Aleksandar Đenić, Institut za štitastu žlezdu i metabolizam Zlatibor. e-mail: cigota@eunet.yu

Osteoporozna je sistemsko metaboličko oboljenje skeleta koje se odlikuje smanjenjem koštane mase i narušavanjem mikroarhitektonike koštanog tkiva, što ima za posledicu povećanu sklonost ka frakturama.

Najčešći uzrok je mikrofraktura i prelom kostiju, deformiteta i invaliditeta starijih osoba.

Oko 200 miliona žena u svetu boluje od osteoporoze, 1/3 žena životne dobi od 60 do 70 godina i 2/3 žena starijih od 80 godina imaju osteoporozu.

Od 15 do 20% muškaraca starijih od 50 godina ima osteoporozu.

Odnos komorbiditeta između žena i muškaraca se menja sa godinama. U periodu do 70. godine života odnos se kreće od 4:1 u korist žena a preko 70 godina starosti do 2:1.

Metabolizam koštanog tkiva čine dva međusobno suprotna, ali usklađena procesa: koštano stvaranje (formacija) i koštana razgradnja (resorpcija). Ova dva procesa se odvijaju neprekidno tokom života i kod mladih zdravih osoba se nalaze u stanju dinamičke ravnoteže.

Koštani metabolizam regulisan je većim brojem hormonskih činilaca (estrogeni, androgeni, vitamin D, paratiroidni hormon), kao i lokalno proizvedenim faktorima rasta, kao što su IGF-1, IGF-2, transformišući faktor rasta (TGF beta), peptid sličan paratiroidnom hormonu (PTHrP), prostaglandini, faktor tumorske nekroze (TNF) i osteoprotegerin ligand (OPG). Dodatni uticaju uključuju ishranu (naročito unos kalcijuma) i nivo fizičke aktivnosti. Krajni rezultat ovog procesa preoblikovanja je da je resorbovana kost zamenjena ekvivalentnom količinom novog koštanog tkiva.

Nakon 30. godine procesi resorpcije i formiranja postaju neuravnoteženi, te resorpcija premašuje formiranje.

Kortikalni gubitak kostne mase počinje posle 40. godine života i kod žena i kod muškaraca, a gubi se oko 0,3% mase godišnje. Žene gube 2-3% mase godišnje, da bi se nakon 10 godina, gubitak ponovo smanjio na 0,3% godišnje.

Stvaranje i resorpcija kostiju se ne odvija ravnomerno duž cele kosti, već na određenim mestima koje se nazivaju koštane jedinice remodeliranja (bone remodeling units-BRU). Remodeliranje je intenzivnije u trabekularnom delu kostiju.

Kod osteoporoze se celularna aktivnost na površini kosti uvećava za 2-3 puta, zbog povećanja frekvence aktiviranja, koja se javlja kod deficita estrogena. Uvećava se broj osteoklasta i povećava prisustvo citokina (IL1, IL6, TNF-alfa, TNF-beta). Nije sasvim poznato kako estrogeni utiču na aktivnost osteoblasta, ali se pretpostavlja da je to direktan efekat, s obzirom da osteoblasti poseduju estrogene receptore.

Esencijalnu ulogu u diferencijaciji i aktivaciji osteoklasta ima citokin nazvan ligand receptora aktivatora nuklearnog faktora kB, skraćeno RANKL (receptor activator of nuclear factor-kB ligand). Ovaj ligand deluje preko sopstvenog specifičnog receptora označenog kao RANK. Dokazano je da većina osteotropnih hormona i citokina deluje preko RANKL-RANK osovine. Samo TNF-alfa, IL1 i IL6 mogu ispoljiti neposredni efekat na osteoklaste. Osteoprotegerin (OPG) je citokin koga luče osteoblasti i predstavlja negativni regulator osteoklastogeneze. On deluje kao „receptor mamač“ za RANKL. Vezivanjem OPG za RANKL sprečava se RANKL-RANK reakcija i tako inhibira razvoj osteoklasta.

Osteoporoza je dugo asimptomatska. Najčešći simptomi u okviru kliničke slike su:

- pojava akutnog bola u leđima;
- deformacija kičme – torakalna hiperkofoza i ispravljanje lumbalne lordoze
- gubitak u telesnoj visini i poremećaj statike tela
- frakture: – osteoporosis tip I: crush frakture kičmenih pršljenova ispod TH6 i distalnog radijusa
- osteoporosis tip II: prelomi kuka (vrata femura) i distalnog radijusa.

DIJAGNOSTIKA OSTEOPOROZE

Postoji nekoliko neinvazivnih tehnika za merenje mase ili gustine skeleta, kao i za procenu fraktura.

– RENDGENGRAFIJA: osteopenija postaje detektibilna tek kada gubitak koštane mase predje 30%. Uobičajeni radiološki dijagnostički postupak obuhvata: rendgenografiju šaka u AP projekciji, rendgenografiju karlice sa proksimalnim delovima oba femura, kao i grafija torakalnog i lumbalnog dela kičmenog stuba. Promene na pršljenkim telima kreću se od vertikalno prugastog izgleda pršljenjskih tela (osteopenija) preko manifestnog gubitka trabekularne kosti u centralnom delu pršljenjskog tela – slika „rama za sliku“ (picture framing) do bikonkavnog izgleda pršljenja (tzv. riblji pršljen).

– KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA (CT) kao metod posebno analizira trabekularnu kost i može da izmeri gustinu (masu kosti po jedinici zapremine).

– ULTRAZVUK se koristi za merenje koštane gustine proračunavanjem razređenja signala prilikom njegovog prolaska kroz kost ili brzine kojom prolazi kroz kost.

– U DENZITOMETRIJSKOJ dijagnostici DEXA je danas postala metoda izbora, koja je „zlatni standard“ za merenje gustine kostiju. Klinički, procena se vrši na lumbalnom delu kičme ili na kuku. Prisustvo aortnih kalcifikacija i degenerativnih promena na kičmenom stubu (osteofita) uvećava denzitet i predstavlja problem kod evaluacije, posebno kod starijih osoba. U poslednje vreme se proksimalnom femuru pridaje veći značaj. Razlog tome je što kod vrata femora nema faktora koji mogu dati lažno negativne rezultate. Dobijeni rezultati u g/cm² se kompariraju ili sa referentnim vrednostima za mladu zdravu populaciju (T skor) ili sa vrednostima za grupu iste starosti (Z skor).

SZO definicija osteoporoze

T skor = broj SD-a u odnosu na prosečnu vrednost BMD u vreme maksimalne koštane mase.

- Normalna koštana masa preko -1 SD
- Osteopenija od -1 do $-2,5$ SD
- Osteoporozna manje od $-2,5$ SD
- Teška osteoporozna manje od $-2,5$ SD uz prelom kosti

UTICAJ HIPOTIREOZE I TERAPIJE L-TIROKSINOM NA METABOLIČKU AKTIVNOST KOSTI

Tireoidni hormoni direktno stimulušu resorpciju kosti u kulturi organa. Ovaj efekat omogućavaju T3 receptori koji su ustanovljeni na koštanim ćelijama.

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

Kod hipertireoze normalno trajanje ciklusa remodeliranja koje iznosi 200 dana je prepolovljeno 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 1 ciklusu.

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 (TSH R) 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 preživljavanje osteoklasta, a inhibiše diferencijaciju osteoblasta i stvaranje kolagena tip 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 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 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 $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ u krvi. Samim tim povećana je apsorpcija kalcijuma u crevima. Smanjenje glomerulske filtracije i usporen promet u kostima smanjuje nivo urinarnog kalcijuma i hidroksiprolina (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 na lučenje prolaktina. Kod žena ako hiperprolaktinemija duže traje redukuje se koštana gustina kičme, naročito ako je hiperprolaktinemija udružena sa dugotrajno niskim nivoom estrogena.

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 eutiroidne 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 0,9-2,1mU/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 1,6 mcg/kg TM dnevno. Žene koje su uporedo uzimale L-tiroksin i estrogen imale su značajan porast koštane gustine u odnosu na žene koje su samo uzimale L-tiroksin.

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

Dve meta analize objavljene u literaturi došle su do rezultata da terapija tiroidnim hormonima sa supresivnim vrednostima TSH u odnosu na terapiju sa normalnim vrednostima TSH je udružena sa malom ali statistički značajnom redukcijom u koštanoj gustini (prema podacima studija Faber & Gallo, 1994, Urzán i sar. 1996).

Studija koja je obuhvatila 1 100 pacijenata na L-tiroksin supstitucionoj terapiji u Škotskoj, zaključila je da ne postoji povećan rizik od fraktura kod pacijenata na T4 supstitucionoj terapiji u odnosu na ostalu populaciju (Leese i sar. 1992).

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 koštanoj gustini.

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 Univerzitetskoj bolnici u Bazelu, Švajcarska, u periodu od septembra 1993. do maja 1997. godine i obuhvatila je 66 žena sa subkliničkom hipotireozom. Učesnici ove studije imali su početne vrednosti TSH u rasponu $11,7 \pm 0,8$ mIU/l i uzimali su L-T4 ili placebo u periodu od 48 nedelja. Nakon 24 i 48 nedelje praćeni su markeri koštanog metabolizma, kao i DEXA lumbalne kičme i kuka.

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

Uporedne studije koje su obuhvatile žene sa manifestnom hipotireozom, koje su počele da uzimaju L-tiroksin terapiju imale su gubitak i kortikalne i trabekularne kosti. Tokom prve godine terapije opisane su promene mineralnog koštanog gubitka od 5,4 do 13% na lumbalnoj kičmi i 5,1 do 7% na vratu femura. Kod ovih pacijentkinja došlo je do značajnijeg gubitka u kortikalnoj kosti zbog karakterističnog zadebljanja kortikalne kosti u hipotireozici u odnosu na kontrolnu eutiroidnu grupu.

Trebalo bi insistirati na optimalnoj supstituciji. Ovo se naročito odnosi na starije žene u menopauzi u smislu povećanog rizika od fraktura iako nije obavezno da se utvrdi merljivi gubitak BMD. U visko 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 terapiji L-tiroksinom savetuje se uvođenje zaštitnih mera i eventualno medicinska prevencija osteoporoze (u smislu uvođenja antiresorptivne terapije bisfosfonatima).

Literatura:

1. E.Braunweld, A. Fauci, D. Kasper, D. Longo, S. Hauser: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15 th edition; 2226-2236, 2041-2042.
2. D. Manojlović i sar.: Interna medicina: Etiopatogeneza i klinička slika osteoporoze, I izdanje, 1998., 1348-1356.
3. R. Larsen...(et.al): Williams Textbook of Endocrinology: Metabolic bone disease, 10 th edition, 2002, 1373-1391.
4. Snežana Đurica: Osteoporoza uzrokovana poremećajem lučenja hormona, mogućnost lečenja; Medicinski glasnik, mart 2005, god 10. broj 13; 29-38.
5. B. Trbojević, B. Beleslin, S. Savić, J. Ćirić: Klinički efekti tiroidnih hormona na kost; Medicinski glasnik, jun 2005, god 10, broj 14; 41-53.
6. Jana Ilić, Branka Kovačev, Ljiljana Todorović-Đilas: Osteoporoza u bolesti štitaste žlezde, Medicinski glasnik, god. 6, br. 9; 9-17.
7. Petar Bošnjaković: Radiološka dijagnostika osteoporoze, Balneoklimatologija, Niška Banja, suplement 2, maj 1998, (str. 41).
8. Aleksandar Dimić, Valentina Radenković: Denzitometrijska dijagnostika osteoporoze, Balneoklimatologija, Niška Banja, suplement 2, maj 1998, (str. 49).
9. Zoran Anđelković, Milan Popović: Ultrazvučna dijagnostika osteoporoze, Balneoklimatologija, Niška Banja, suplement 2, maj 1998, (str. 55).
10. Uzzan B, Campos J, Cucheart M, Nony P, Boissel JP& Perret GY, 1996: Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **81** 4278-4289. / Abstract/.
11. Leese GP, Jung RT, Guthrie C, Waugh N& Browning MC, 1992: Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clinical Endocrinology* **37** 500-503.
12. Faber J& Galloe AM, 1994: Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment:a meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* **130** 350-356. /Abstract/.
13. Franklyn JA& Sheppard MC, 1990: Thyroxine replacement treatment and osteoporosis. *British Medical Journal* **300** 693-694.
14. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV, Lilley J, Heath DA&Sheppard MC, 1992: Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* **340** 9-13.
15. Hanna FW, Pettit RJ, Ammari F, Evans WD, Sandeman D Lazarus JH (1998) Effect of replacment doses of thyroxine on bone mineral density. *Clin Endocrinol* **48**:229-234.