

# MODIFICĂRILE STRUCTURALE SCHELETICE ÎN PATOLOGIA TIROIDIANĂ

ALINA LILIANA PINTEA<sup>1</sup>, I. GHE. TOTOIANU<sup>2</sup>, F. MIHĂILEANU<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Doctorand Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu, <sup>2</sup>Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu, <sup>3</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

**Cuvinte cheie:** hormoni tiroidieni, disfuncție tiroidiană, os

**Rezumat:** Hormonii tiroidieni reprezentați de triiodotironina (T3), revers triiodotironina (T3) și tetraiodotironina (tiroxina – T4) sunt reglatori homeostatici importanți ai metabolismului osos. Sunt transformați în produși activi și inactivi de către cele 3 iodotironin deiodinaze D1, D2, D3, care asigură controlul activității tisulare și celulare realizată de hormonii tiroidieni și permit adaptarea organismului la diferitele modificări patologice. Acțiunea hormonilor tiroidieni asupra celulelor țintă se realizează prin receptorii lor - TR $\alpha$  ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\alpha$ 3) și TR $\beta$  ( $\beta$ 1 și  $\beta$ 2). Disfuncțiile tiroidiene influențează ciclul de remodelare osoasă, fie prin variațiile nivelelor serice circulante ale hormonilor tiroidieni, fie ca urmare a tratamentului de substituție sau de supresie cu levotiroxină.

**Keywords:** thyroid hormones, thyroid disorders, bone

**Abstract:** Thyroid hormones represented by triiodothyronine (T3), reverse triiodothyronine (T3) and tetraiodothyronine (thyroxine - T4) are important homeostatic regulators of bone metabolism. They are converted into active and inactive products by the 3 iodothyronin deiodinase D1, D2, D3, providing control tissue and cellular activity accomplished by the thyroid hormones and allow the body to adapt to various pathological changes. Thyroid hormone action on target cells is achieved through their receptors - TR $\alpha$  ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\alpha$ 3) and TR $\beta$  ( $\beta$ 1 and  $\beta$ 2). Thyroid disorders affect bone remodelling cycle, either by variations of the circulating serum thyroid hormone levels, or because of the replacement or suppressive therapy with levothyroxine.

## Influența hormonilor tiroidieni asupra osului

Hormonii tiroidieni, reprezentați de triiodotironina (T3), revers triiodotironina (rT3) și tetraiodotironina (tiroxina – T4) sunt reglatori homeostatici importanți ai metabolismului osos; sunt hormoni iodați și acționează prin receptorii lor nucleari asupra tuturor țesuturilor. În circulație, în proporție de peste 95 %, sunt legați de proteine transportoare: tireoglobulina, transteritina și alte lipoproteine. Biosinteza și secreția hormonilor tiroidieni precum și acțiunea lor la nivel tisular, reglarea funcției tiroidiene, reprezintă fundamentul fiziologic, asupra căruia intervin diferite procese patologice.

### Reglarea formării intracelulare de triiodotironină

#### T3

Deiodinazele iodotironinei, enzime ce conțin selenocisteine, metabolizează hormonii tiroidieni în produși activi și inactivi. Cele trei iodotironin deiodinaze – D1, D2, D3, asigură controlul activității tisulare și celulare realizată de hormonii tiroidieni și permit adaptarea organismului la diferitele modificări patologice (deficitul de iod și afecțiuni cronice tiroidiene). Deiodinaza D1 generează majoritatea triiodotironinei (T3) circulante prin 5' - deiodarea hormonului T4, în ficat și rinichi; de asemenea în funcție de substrat poate genera revers triiodotironina (rT3) și 3,3' - diiodotironina (T2). Numeroase studii recente efectuate pe șoareci transgenici au relevat că D1 nu este exprimată la nivelul osului și cartilajului, deci nu influențează direct acțiunea T3 asupra osului.(1)

Enzima de tip 2 deiodinază (D2) prezentă în mușchii scheletici, mușchiul cardiac, sistemul nervos central și glanda pituitară, considerată mai eficientă decât D1, transformă T4 în metabolitul său activ, T3, catalizând scoaterea unui atom de iod

din poziția 5'; rolul ei major este de a controla concentrația intracelulară de T3, disponibilitatea acestuia la nucleu, precum și cea a receptorilor nucleari ai T3 în țesuturile țintă.(2) Cercetările actuale efectuate pe șoareci mutanți, fără D2, au emis concluzia că această enzimă acționează specific pe osteoblastele diferențiate fără acțiune pe condrocite și osteoclaste; în același timp, s-a observat modificarea turnoverului osos în sensul reducerii formării osoase osteoblastice, fără afectarea resorbției osteoclastice, dar cu scăderea ratei de mineralizare osoasă. Activitatea lui D2 în osteoblast este crescută în hipotiroidism și scăzută în hipertiroidism pentru a compensa modificările hormonilor tiroidieni și a contrabalansa efectele acestora asupra scheletului.(1) Absența mecanismului local de feedback, la șoareci cu mutație a D2, determină hipotiroidism celular contrar eutiroidismului sistemic, ceea ce duce la reducerea izolată a activității osteoblastelor; astfel, formarea osoasă este redusă și mineralizarea crescută, fără asocierea unui deficit funcțional al osteoclastelor.(3)

Un studiu populațional recent emite ipoteza că D2 și D3 pot influența susceptibilitatea la osteoartrită și că disponibilitatea lui T3 în condrocite, dependentă de deiodinaze, poate juca un rol important în homeostazia cartilajului; de asemenea s-a emis ipoteza că deiodinaza D2 ar putea fi inclusă ca țintă de tratament a afecțiunilor scheletale, precum osteoporoza și osteoartrita.(1)

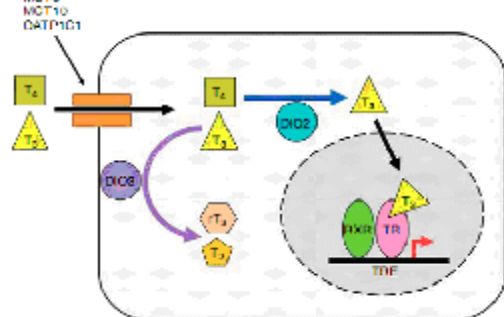
Enzima de tip 3 deiodinază (D3) prezentă în placentă, sistem nervos central, ficat fetal și piele, inactivează ireversibil T3 sau previne activarea lui T4, prin îndepărtarea unui atom de iod din locul 5' pentru a genera 3, 3', 5' - L - triiodotironina (reverse T3) și respectiv 3, 3' diiodotironina (T2); se poate

<sup>1</sup>Autor corespondent: Pinte Alina, Str. Rahova, Nr. 10, Sc. C, Ap. 60, E-mail: aliluc72@yahoo.com, Tel: +40722 642733  
Articol intrat în redacție în 04.06.2012 și acceptat spre publicare în 18.07.2012  
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Septembrie 2012;2(3):123-128

deduce faptul că previne accesul hormonilor tiroidieni pe țesuturile specifice în situațiile de dezechilibru și reduce saturația receptorilor hormonilor tiroidieni. Prin urmare, se poate afirma că deiodinazele D2 și D3 controlează disponibilitatea intracelulară a T3 și acțiunea sa asupra celulelor țintă printr-un mecanism independent de concentrația serică a hormonilor tiroidieni; astfel, țesuturile țintă ale hormonilor tiroidieni sunt protejate de efectele datorate variațiilor acestora, fie prin realizarea unei conversii locale eficiente a T4 în T3, fie prin reducerea saturației receptorilor hormonal. Disponibilitatea intracelulară a T3 și T4 se realizează printr-un mecanism de transport dependent de energie ce necesită ATP, saturabil care este mediat de transportorul monocarboxilat – 8 (MCT8), transportorul monocarboxilat – 10 (MCT10) și alți transporteri care includ acidul organic al proteinei IC 1 (OATP 1C1). Se apreciază că transportul prin MCT8 crește captarea intracelulară a T4 și T3 de 10 ori.

Williams și colaboratorii, într-un studiu recent au sugerat că disponibilitatea hormonului T3, mai ales în timpul dezvoltării scheletului, poate fi limitată mai degrabă prin catabolizarea mediată de D3, decât prin captarea celulară mediată de MCT8 sau prin producția T3 dependentă de D2.

Figura nr. 1. Reglarea aportului intracelular de T3 (1)



Studiile clinice indică faptul că statutul de eutiroidian este esențial pentru un turn-over osos normal, pentru o mineralizare normală, pentru menținerea rezistenței osoase optime. Un rol important în menținerea statutului de eutiroidian îl deține și axa hipotalamo – hipofizo – pituitară, ea reprezentând un factor major al integrității scheletale pe parcursul vieții.

**Receptorii hormonilor tiroidieni**

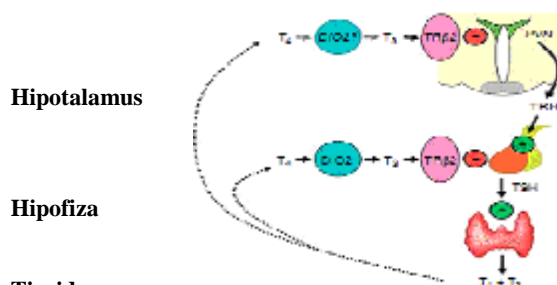
Acțiunea hormonilor tiroidieni asupra hipotalamusului și hipofizei se realizează prin intermediul receptorilor acestora (TRs), astfel se inhibă sinteza și secreția de TRH și TSH. Pe de altă parte, acțiunea hormonilor tiroidieni în celulele țintă este determinată și de disponibilitatea lui T3 la receptorii săi nucleari.(1) Receptorii hormonilor tiroidieni fac parte din multitudinea receptorilor hormonal nucleari și funcționează ca factori de transcripție, alături de proteine coreglatoare, complexul triiodotironină (T3) – receptor inducând transcripția genică.(4,5). La rândul lor, acești receptori reprezentați de TRα (α1, α2, α3) și TRβ (β1 și β2) au fost identificați în condrocite, în celulele stromale din măduva osoasă și osteoblaste, precum și la nivel hipotalamic și hipofizar; nu este cert dacă sunt prezenți în osteoclaste. Noile cercetări efectuate au descoperit cele 2 gene care codifică receptorii hormonilor tiroidieni - THRA și THRB - din care sunt transcrise multiple isoforme de TRα și TRβ. Alte cercetări au demonstrat că gena THRA codifică 3 variante C (carbon) – terminale ale TR α (α1, α2, α3), iar gena THRB codifică 2 variante N terminale ale TR β (β1 și β2).

Studiile au confirmat că TRα1, TRβ1 și TRβ2 sunt receptori funcționali, ce leagă ADN-ul și conțin locusuri de legare a hormonilor, în timp ce TRα2 și TRα3 nu prezintă activitate de legare hormonală și acționează ca antagoniști slabi.

S-a observat că TRα1 și TRβ1 sunt exprimați în principal în celulele osoase, TRα1 de 10 ori mai mult, comparativ cu TRβ1. De asemenea, TRβ2 este prezent la nivelul hipotalamusului și hipofizei, astfel influențează axa hipotalamo – hipofizo – tiroidiană, prin medierea acțiunilor hormonilor tiroidieni asupra expresiei TRH și TSH.(1)

Cercetările ultimelor două decade au demonstrat că hormonii tiroidieni, prin intermediul receptorilor, influențează procesul de remodelare osoasă prin efect direct asupra osteoblastelor, creșterea activității osteoclastelor fiind, cel mai probabil, consecința cuplării turn-overului osos.(5)

Figura nr. 2. Rolul deiodinazei D2 asupra feedback-ului negativ realizat de axa hipotalamo-hipofizo-tiroidiană (1)



**Hipotalamus**

**Hipofiza**

**Tiroida**

Studii experimentale efectuate pe șoareci cu mutații sau deleții ale genelor THRA și THRB demonstrează că TRα1 este mediator important al acțiunii T3 asupra osului, în special asupra osteoblastelor; lipsa TRα1 la șoarecii transgenici, în condiții de eutiroidie, a determinat întârzierea dezvoltării scheletale, creșterea masei osoase, împreună cu afectarea remodelării osoase la vârsta adultă. În cazul sindromului de rezistență la acțiunea hormonilor tiroidieni (SRTH), la șoarecii transgenici cu mutație inactivatoare de TRβ1, s-a demonstrat că aceasta din urmă, întrerupe controlul realizat de axa hipotalamo – hipofizo - tiroidiană și astfel, cresc nivelele circulante de T3, T4 și TSH; prin urmare, consecința o reprezintă stimularea exagerată a TRα1 din os, cu creșterea turn – overului osos, împreună cu resorbție osteoclastică accentuată, osteoporoza rezultată fiind caracterizată prin reducerea masei osoase și densitate osoasă scăzută.(6) Triiodotironina (T3), hormonul activ, stimulează diferențierea și activitatea osteoblastică, iar rezultatul îl reprezintă sinteza și mineralizarea crescută a matricei osteoidului; în culturi de osteoblaste T3 crește expresia tipului I de colagen și a markerilor de diferențiere osteoblastică inclusiv a osteocalcinei și fosfatazei alcaline osoase.(4)

De asemenea reglează căile de semnalizare a IGF 1 și receptorul 1 al factorului de creștere fibroblastic.(6,7)

Recent a fost demonstrată prezența receptorului TSH (RTSH) la nivelul precursorilor celulari osteoblastici și osteoclastici, cei ai osteoblastului matur, ceea ce indică rolul TSH în reglarea remodelării osoase. S-a demonstrat că receptorul TSH este o proteină transmembranară care transmite semnalul prin intermediul mesagerilor secundari ca de exemplu ciclic adenosin monofosfatul (cAMP).(5) Prezența sa este predominant în celulele foliculare tiroidiene unde reglează proliferarea celulară, sinteza și secreția hormonilor tiroidieni, dar și în alte țesuturi incluzând creierul, inima, rinichii, țesutul adipos, testiculii, hipofiză, celule imune și hematopoietice.

Cercetări efectuate pe șoareci fără receptori pentru TSH au demonstrat prezența osteoporozei datorată creșterii remodelării osoase, chiar dacă există compensare realizată de hormonii tiroidieni; acest fapt sugerează că TSH-ul are un efect inhibitor asupra resorbției osoase și stimulator asupra formării osoase. Sunt studii care încearcă să susțină că există o asociere între deficitul de receptori de TSH și creșterea producției de

citokină TNF $\alpha$ , osteopenie și creșterea osteoblastogenezei. (8)

Într-un alt studiu provocator, Abe și colaboratorii au încercat să demonstreze că TSH inhibă formarea și supraviețuirea osteoclastelor prin atenuarea kinazei Jun – N terminale (JNK) /c–jun și a semnalizării NF $\kappa$ B ca răspuns la RANK–L; de asemenea, s-a sugerat că TSH inhibă diferențierea osteoblastelor și expresia tipului I de colagen prin scăderea semnalizării diferitelor căi: Wnt (LRP – 5) și factorul de creștere vasculară endotelială (VEGF).

Alți autori au considerat că TSH seric activează deiodinaza de tip 2 în osteoblaste și astfel se crează o legătură între TSH și disponibilitatea celulară crescută a hormonilor tiroidieni.(9) Noile cercetări efectuate în vivo pe celule stem diferențiate în osteoblaste au raportat că TSH–ul, prin receptorii de la nivelul osteoblastelor, ar putea stimula formarea osoasă; s-a observat că poate inhiba activitatea osteoclastului. Aceste descoperiri au permis identificarea relației dintre nivelele TSH, densitatea minerală osoasă și indicatorii turnover- ului osos la pacienți tiroidectomiști pentru carcinom tiroidian diferențiat. Rezultatele sunt în conformitate cu efectele TSH raportate asupra metabolismului osos la animale: există relație inversă între nivelele serice ale TSH, indicatorii de formare osoasă–fosfataza alcalină osoasă (FAO), osteocalcina, propeptida amino –terminală a procologenului de tip I (PINP) și cei de resorbție osoasă – telopeptida terminală C cross - lincată a colagenului de tip I (CTx), telopeptida N cross – lincată a colagenului de tip I (NTx), relație independentă de nivelele serice ale hormonilor tiroidieni.(6,9)

Corelând rezultatele studiilor s-a elaborat ideea că TSH este un reglator negativ important al turn –overului osos, efectul direct al acestuia asupra densității minerale osoase, asupra indicatorilor de formare și resorbție osoasă, fiind independent de concentrația hormonilor tiroidieni. Alte cercetări au concluzionat că statusul tiroidian influențează în mod independent concentrația serică de osteoprotegerină (OPG). Osteoprotegerina, considerată tradițional un receptor solubil, secretată de diferite țesuturi și celule, funcționează ca un inhibitor al osteoclastogenezei.

Această funcție este mediată prin legarea și neutralizarea ulterioară a activatorului receptorului ligandului factorului nuclear  $\kappa$ B.(10)

Alterarea statusului eutiroidian influențează concentrațiile serice ale sistemului de citokine OPG/RANKL.(5) Există cercetări pe animale care au demonstrat prezența de cantități crescute de ARNm ce codează OPG în celulele foliculare tiroidiene; de asemenea s-a observat că ARNm ce codează RANKL este mai bine exprimat la nivelul limfocitelor care populează parenchimul tiroidian.

Studii recente sugerează că disfuncțiile tiroidiene pot influența concentrațiile serice de osteoprotegerină.(10) Există o ipoteză conform căreia TSH ar interveni ca reglator negativ al metabolismului osos, efect mediat de OPG, rezultatul fiind inhibarea osteoclastogenezei; nivelele excesive de hormoni tiroidieni determină accelerarea activității osteoclastelor și osteoblastelor. De asemenea, există cercetări efectuate pe medii de cultură conform cărora, hormonii tiroidieni stimulează activitatea osteoclastelor, în principal prin inducerea expresiei genei RANKL în osteoblaste, acest efect fiind amplificat și de prezența 1,25-dihidroxitamina D3.(11)

Studii efectuate pe șoareci transgenici cu deleția genei care codifică OPG, au demonstrat că aceștia au dezvoltat osteoporoză severă, în timp ce supresia genei determină instalarea osteosclerozei.(10) Se poate afirma că modificările sistemului de citokine OPG/RANKL ar juca un rol important în modificările metabolismului osos la pacienții cu disfuncție tiroidiană.(5)

### Patologia tiroidiană și osul

Disfuncțiile tiroidiene au impact negativ asupra metabolismului osos și influențează ciclul de remodelare osoasă, fie prin variațiile nivelelor serice circulante ale hormonilor tiroidieni, fie ca urmare a tratamentului de substituție sau de supresie cu levotiroxină.

### Hipertiroidismul și osul

Hiperfuncția tiroidei numită generic hipertiroidism, în majoritatea cauzelor este datorată apariției unor anticorpi cu rol stimulator al funcției tiroidiene numiți imunoglobuline tireostimulatoare (TSI) care activează receptori specifici ai TSH – ului de la nivelul tiroidei, ducând la hiperproducție de hormoni tiroidieni.

Efectele hipertiroidismului asupra osului sunt cunoscute cu mult înaintea descoperirii acțiunii benefice a tratamentului specific bolii. În 1891, von Recklinghausen descrie pentru prima dată aspectul de “os mâncat de viermi”, întâlnit la o pacientă tânără, decedată datorită complicațiilor hipertiroidismului. În condiții de remodelare osoasă normală, există o balanță între resorbția osteoclastică și formarea osoasă osteoblastică. Rezultatele studiilor pe animale și a celor populaționale concluzionează faptul că hipertiroidismul este asociat cu creșterea frecvenței inițierii ciclului de remodelare osoasă și scurtarea duratei acestuia cu aproximativ 50%, reducerea DMO și creșterea riscului de fractură.(12)

Existența modificărilor la nivelul metabolismului osos este asociată cu o balanță negativă a calciului, hipercalcemie și mai rar hipercalcemie (poate să apară până la 20% din cazuri). De asemenea, mobilizarea crescută a calciului din os inhibă secreția de parathormon (PTH) și reduce hidroxilarea renală în poziția 1 $\alpha$  a 25(OH) vitamina D; prin urmare scad nivelele circulante de 1,25(OH) $_2$  vitamina D, absorbția intestinală de calciu și fosfor.(6) Alterările metabolismului calciului în tireotxicoză, pot fi datorate unui efect direct al hormonilor tiroidieni în stimularea resorbției osoase; ele sunt reversibile dacă statutul de eutiroidian este restabilit medicamentos. Unele studii au demonstrat că pierderea osoasă din tireotxicoză este independentă de nivelele circulante de TSH și este determinată de efectul catabolic al excesului de hormoni tiroidieni mediat de receptorul TR $\alpha$ . Alte cercetări, au ridicat probabilitatea că nivelele suprimate de TSH, independent de nivelele de hormoni tiroidieni, pot să contribuie la pierderea osoasă din tireotxicoză, evidențiată prin măsurători DXA, cunoscut fiind rolul de reglator negativ asupra turn overului osos al TSH.(2)

S-a constatat că indiferent de mecanismul exact al pierderii osoase, în hipertiroidismul clinic manifest, dar și în cel subclinic, sunt crescuți markerii serici și urinari ai remodelării osoase: fosfataza alcalină osoasă serică (enzimă produsă de osteoblast), osteocalcina (sintetizată de către osteoblast), hidroxiprolina urinară și derivați ai 3 hidroxi-piridinei. În ciuda tratamentului pe termen lung a hipertiroidismului, rata mortalității poate să crească până la 2,9% datorită riscului de fractură de col femural.

Rezultatele unei meta-analize recente au demonstrat că 8% dintre pacientele luate în studiu pot prezenta simptomatologie datorată osteoporozei, majoritatea fiind femei în postmenopauză; de asemenea mai mult de jumătate dintre acestea au prezentat tireotxicoză mai puțin de 1 an.(13) Unele studii recente susțin că turn overul crescut a fost atribuit nivelelor crescute de citokine precum TNF $\alpha$  și a receptorilor săi.(8) A fost semnalată la pacienții cu hipertiroidism, creșterea concentrației de IL6, care ar putea fi implicată în pierderea osoasă stimulată de hormonii tiroidieni; s-a sugerat că IL6 are rol în cuplarea formării cu resorbția osoasă, fiind demonstrat prezența receptorului său pe osteoclast. Cercetări recente susțin că împreună cu receptorul său solubil stimulează și sinteza

osteoblastică de IGF-1. S-a ajuns la concluzia că în hipertiroidism, nivelele serice de OPG sunt semnificativ crescute în comparație cu subiecții eutiroidieni; aceste modificări sunt interpretate ca fiind în legătură directă cu excesul de hormoni tiroidieni și turn overul osos crescut. Mecanismul cel mai probabil este unul direct, prin stimularea expresiei genei OPG în celula osoasă indusă de triiodotironină.(5)

Excesul de hormoni tiroidieni determină creșterea activității osteoclastelor, în special prin creșterea secreției RANKL de la nivelul osteoblastelor; sistemul RANK/ RANKL/ OPG este de asemenea important pentru dezvoltarea osteoclastelor mature.

Pe de altă parte, unele studii sugerează că valoarea serică a OPG este direct corelată cu cea a markerilor de resorbție osoasă, sugerând că ascensionarea OPG ar reprezenta un mecanism fiziologic de contrareglare a resorbției osoase excesive.

Tratamentul tireotxicozei cu antitiroidiene de sinteză normalizează valorile OPG serice în relație temporală cu normalizarea unora dintre markerii metabolismului osos.(5) S-a pus întrebarea dacă afectarea microarhitecturii osoase din timpul hipertiroidismului este reversibilă după efectuarea tratamentului, concluzia fiind necesitatea existenței mai multor studii ulterioare cu urmărirea pe termen lung.

#### Hipertiroidismul subclinic

Dintre bolile tiroidiene, hipertiroidismul subclinic caracterizat de concentrația serică scăzută de TSH și nivele serice normale de T4 și T3 liber, s-a demonstrat că afectează predominant osul cortical, față de cel trabecular. Prevalența hipertiroidismului subclinic în populația generală, conform unor studii recente, este cuprinsă între 0,7 – 12,4 %.(14)

În ceea ce privește efectul acestei disfuncții glandulare asupra osului, este facilitată instalarea osteoporozei și crescut riscul de fractură, preponderent la femeile în postmenopauză estrogen carențială, datorită reducerii densității minerale osoase; de asemenea sunt crescuți markerii de formare și de resorbție osoasă – osteocalcina, telopeptida de tip 1, piridolina urinară și hidroxiprolina.

Rezultatele mai multor studii prospective efectuate pe paciente în postmenopauză, diagnosticate cu hipertiroidism subclinic, au demonstrat că valorile scăzute ale TSH influențează semnificativ riscul de fractură; grupele de studiu au avut valori ale TSH cuprinse între 0,1–0,4 mU/l și < 0,1 mU/l.

Concluzia acestor descoperiri a fost că, în cazul pacientelor cu valori ale TSH < 0,1 mU/l, riscul de fractură este de 3 ori mai mare pentru cea de șold și de 4 ori mai mare pentru cea vertebrală, comparativ cu pacientele cu valori normale ale TSH; o altă concluzie a acestor studii a fost că progresia spre hipertiroidismul clinic manifest apare tot la pacientele cu TSH < 0,1 mU /l.(15)

Concluziile multiplelor studii cross-sectional și a meta-analizelor, efectuate atât pe femei la postmenopauză, cât și pe cele în premenopauză, au sugerat idei contradictorii comparativ cu alte rezultate obținute: densitatea minerală osoasă nu e afectată la cele în premenopauză, poate fi redusă la cele în postmenopauză, dar nu e cert efectul asupra markerilor turn-overului osos și riscului de fractură.

S-a constatat că nivelele serice de osteoprotegerină (OPG) în hipertiroidismul subclinic, par a fi nemodificate comparativ cu martorii eutiroidieni, fapt ce este explicat de prezența unor concentrații serice ale T3 între limitele normale; concentrațiile crescute de hormoni tiroidieni determină creșteri ale OPG serice, ascensionarea acestora din urmă reprezentând un mecanism fiziologic de contrareglare a resorbției osoase excesive.(5)

#### Boala Graves – Basedow și osul

Boala Graves este o boală autoimună, fiind cea mai frecventă cauză de hipertiroidism; în dezvoltarea bolii rolul important îl deține prezența imunoglobulinelor tireostimulante (TSI) care acționează asupra receptorului tiroidian de TSH și determină stimularea continuă a glandei; rezultatul îl reprezintă sinteza și secreția excesivă de T4 și T3.(16,17) Nivelele serice disproporționat crescute de T3 comparativ cu T4, se datorează pe de o parte secreției de T3 de către tiroidă, iar pe de altă parte conversiei periferice a T4 în T3 sub acțiunea deiodinazei DI.

Rezultatele meta-analizelor mai multor studii accentuează ideea conform căreia, pierderea osoasă importantă, datorată excesului de hormoni tiroidieni, determină modificări la nivelul microarhitecturii osoase și crește fragilitatea osoasă, aceste modificări fiind nedecelabile prin osteodensitometrie.(4)

Corelând datele obținute din alte cercetări, susceptibilitatea pacienților cu boală Graves la osteoporoză și fractură nu este în concordanță cu ipoteza conform căreia, TSH reglează negativ turn-overul osos, deoarece prezența de anticorpi ce stimulează receptorul TSH se presupune că protejează împotriva osteoporozei.(2) Hormonii tiroidieni în exces din boala Graves sunt în relație directă cu nivelele serice semnificativ crescute de osteoprotegerină (OPG), mecanismul cel mai probabil este cel direct, prin stimularea expresiei genei OPG în celula osoasă. De asemenea, s-a descoperit persistența valorilor serice crescute de OPG pentru perioade mai mari de timp, în cadrul acestei disfuncții tiroidiene, chiar și după instituirea tratamentului medicamentos.

#### Hipertiroidismul iod indus

Ingestia de iod este considerată drept cauză principală de hipertiroidism cu iodocaptare tiroidiană scăzută, caracterizată de creșterea sintezei și eliberarea în exces a hormonilor tiroidieni din glanda tiroidă. Cele mai frecvente substanțe responsabile sunt medicamente ca amiodarona, expectorante ce conțin iod sau substanțele de contrast utilizate în cadrul examinărilor cardiologice și radiologice.(7) Amiodarona, medicament frecvent folosit pentru combaterea aritmiilor cardiace, acționează asupra funcției glandei tiroide, deși studiile arată că majoritatea pacienților (80%) rămân eutiroidieni. S-a demonstrat că din punct de vedere structural este asemănătoare cu T4 și conține 37% iod; are un timp de înjumătățire de 50 -60 de zile și astfel rămâne disponibilă o lungă perioadă de timp după întreruperea tratamentului.

Ca și acțiune, inhibă DI și DII 5' deiodinaza, crește nivelul de T4 și concentrația de TSH; are un efect citotoxic direct asupra celulelor tiroidiene, inducând apoptoza lor și acționează în competiție cu T3 pe receptorii hormonal. Astfel, administrarea de iod în cadrul tratamentului cu amiodaronă poate precipita la pacienții susceptibili, instalarea bolii tiroidiene autoimune.

Hipertiroidismul indus de această medicație se poate dezvolta rapid sau după câțiva ani de tratament. Există două tipuri: tipul 1, secundar excesului de iod se instalează în condițiile unei funcții tiroidiene modificate; tipul 2, secundar tiroiditei distructive indusă de medicament, în acest caz fiind prezente nivele serice crescute de IL-6.(17)

#### Hipotiroidismul și osul

Hipotiroidismul definit în mod clasic drept o stare caracterizată de scăderea producției de hormoni tiroidieni, reprezintă o afecțiune ce poate să apară la orice vârstă.(17) Un studiu recent efectuat în Anglia, pe o populație cu o medie de vârstă de 58 de ani, demonstrează o prevalență crescută la femei comparativ cu bărbații (6:1). În urma studiului Framingham s-a raportat o incidență a hipotiroidismului (TSH >10 mU/l) la femei comparativ cu bărbații (5,9% la femei și 2,4% la bărbați), cu vârsta peste 60 de ani.(18) Pe plan internațional cea mai

frecventă cauză de hipotiroidism este considerată deficitul de iod; ca prevalență există raportări cuprinse între 2-5 %, în funcție de studiu, crescând până la 75% la vârsta de 75 de ani. (art. 6)

Atât în cazul hipotiroidismului hipofizar, cât și a celui hipotalamic, la administrarea de TSH exogen se înregistrează un răspuns prompt din partea tiroidei. Reacția TSH la aportul de TRH exogen poate constitui un criteriu util pentru diferențierea celor două forme: pentru hipotiroidismul hipotalamic s-a notat o creștere întârziată a TSH, în timp ce absența unei modificări semnificative a TSH seric după administrarea TRH este caracteristică hipotiroidismului hipofizar. Există cauze congenitale de hipotiroidism central datorate unor defecte funcționale în biosinteza și eliberarea de TSH ca de exemplu, mutații ale genelor care codifică subunitatea TSH- $\beta$  (9 dr ol), receptorul TRH (8), factorul de transcripție pituitar Pit-1.(19)

În cazul hipotiroidismului postoperator, datorat extirpării chirurgicale a glandei tiroide, factorii de risc sunt reprezentați de resturile tiroidiene insuficiente, de infiltratul limfocitar și de expunerea ulterioară la iod radioactive. O anomalie congenitală recent descrisă este scăderea transportului celular de T4 la nivelul creierului; acest sindrom este rezultatul unor mutații ale genei transportorului monocarboxilat 8 (MCT 8), localizată pe cromozomul X și se manifestă la bărbați prin hipotiroidism limitat și anomalii neurologice severe.(20)

### Hipotiroidismul subclinic

Hipotiroidismul subclinic este caracterizat prin creșterea nivelului seric de TSH în prezența unor concentrații serice normale de T4 liber și T3. Este o anomalie biochimică, iar incidența este specific crescută la femeile în vârstă, mai ales la cele cu tiroidită Hashimoto de fond, la cei cu aport crescut de iod și la caucazieni;(21) în cazul etiologiei autoimune, prezența anticorpilor ATPO este mai frecventă comparativ cu cei care au anticorpi antitireoglobulină.(17)

Prevalența hipotiroidismului subclinic este de 4 – 10% în populația generală până la 25% la femeile peste 60 de ani.(21) Evoluția bolii poate fi spre remisiune spontană sau către hipotiroidism manifest, mai ales în prezența anticorpilor antitirodieni. Există cercetări care susțin ideea că 30% dintre pacienții diagnosticați dezvoltă în timp de 10 ani hipotiroidism manifest; pe de altă parte, doar la 4%, valorile TSH se vor normaliza.(13) Riscul de a dezvolta hipotiroidism manifest clinic, descris de un studiu efectuat în Anglia, este ridicat (4,3% / an), în special la pacienții de sex feminin la care sunt prezente nivele crescute de TSH și anticorpi antitireoglobulină.

Hipotiroidismul determină turn-over osos scăzut cu reducerea activității osteoblastice și osteoclastice, prelungirea duratei ciclului de remodelare și creșterea mineralizării osoase; cu toate acestea este menționată o susceptibilitate crescută de 2-3 ori la fracturi.(3,6) Alte cercetări au demonstrat că în hipotiroidism scade recrutarea, dezvoltarea și activitatea celulelor osului trabecular, ceea ce determină scăderea remodelării osoase; de asemenea este diminuată grosimea corticalei, fapt demonstrat de studiile histomorfometrice. Rezultatele unor studii recente concluzionează că există o influență a disfuncțiilor tiroidiene asupra nivelului concentrației serice de osteoprotegerină (OPG).

Osteoprotegerina, considerată un receptor solubil, este secretată de diferite țesuturi și tipuri celulare și funcționează ca un inhibitor al osteoclastogenezei. S-a observat că nivelele crescute de OPG ar reprezenta un răspuns compensator la creșterea resorbției osoase osteoclastice prezentă în osteoporoză.

Atât hipotiroidismul manifest clinic, cât și cel subclinic se asociază cu creșterea concentrației de OPG. Nu este încă elucidat mecanismul prin care deficitul de hormoni tirodieni crește nivelul seric de OPG; s-a sugerat drept cauză, fie

reducerea clearance-ului renal al OPG, fie influența nivelului crescut de TSH care caracterizează hipotiroidismul; nivelele persistente crescute de TSH ar interveni ca reglator negativ al metabolismului osos, iar OPG ar media efectul TSH-ului la nivelul acestui metabolism cu efect final inhibitor asupra osteoclastogenezei; aceste descoperiri ar putea reprezenta o legătură fiziopatologică între hipotiroidism și scăderea resorbției osoase.

### Cancerle tiroidiene și osul

Tiroida reprezintă locul cel mai obișnuit al tumorilor endocrine, iar frecvența cazurilor de cancer tiroidian este cuprinsă între 25 și 65 de ani, fapt care nu exclude apariția sa la copii și vârstnici. Se înregistrează, în acest secol, o tendință naturală de creștere a incidenței, iar terapia corectă asigură o rată de supraviețuire ce depășește 90%. Studiile au demonstrat o variabilitate marcată a agresivității, de la un comportament aproape benign al celor papilare diferențiate, la o agresivitate crescută a cancerelor anaplastice, nediferențiate care apar în special la vârstnici.(16) Există cercetări efectuate pe pacienți tiroidectomiți pentru carcinom diferențiat, la care s-a urmărit identificarea relației dintre nivelele TSH, densitatea minerală osoasă și indicatorii ai turn-overului osos.

Rezultatele sunt în conformitate cu efectele raportate asupra metabolismului osos la animalele de experiență, adică o relație invers proporțională între nivelele serice de TSH, indicatorii formării și resorbției osoase, independent de nivelele serice de hormoni tirodieni.(9) Studii efectuate pe pacienți cu neoplasme tiroidiene diferențiate, aflați sub terapie supresivă cu hormoni tirodieni, la retragerea tratamentului, în vederea evaluării oncologice, au relevat creșteri ale nivelului seric de osteoprotegerină (OPG) în același timp cu instalarea hipotiroidismului clinic. Sunt studii efectuate de Diamond și colaboratori, care încearcă să demonstreze că la pacientele cu cancer tiroidian diferențiat, aflate în premenopauză, tratate cu doze supresive de tiroxină (100–150  $\mu\text{g}/\text{zi}$ ), se înregistrează scăderea densității minerale osoase la nivelul colului femural; conform acestor autori, numai la pacientele în postmenopauză, densitatea minerală osoasă este scăzută la nivelul coloanei lombare. Rezultatele unei meta-analize recente, pe 41 de studii, au concluzionat că tratamentul supresiv cu hormoni tirodieni a determinat pierdere osoasă în medie considerată mai puțin de 1 deviație standard la măsurători DXA, în principal la pacientele în postmenopauză, cu afectare preponderentă a osului cortical.(13)

Alți autori consideră că, în cazul excesului subclinic de hormoni tirodieni, tot în cadrul tratamentului supresiv, nivelele serice de OPG nu par a fi modificate comparativ cu pacienții eutiroidieni; aceste descoperiri sunt explicate prin menținerea unor concentrații serice de T3 între limitele normalului la această categorie particulară de subiecți.(5)

### REFERINȚE

1. Williams RG, Bassett Duncan JH. Local control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase. *Journal of Endocrinology*. 2011;209:261-272.
2. Williams RG. Actions of thyroid hormones in bone. *Pol J Endocrinol*. 2009;60(5):380-388.
3. Bassett Duncan JH, Boyde A, Howell TJP, Bassett HR. Optimal bone strength and mineralization requires the type 2 iodothyronine deiodinase in osteoblasts, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(16):7604-7609.
4. Mureșan M, Chatelin J. Thyroide et os. *Romanian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2006;5(1):85-96.
5. Brad C, Georgescu C, Duncea I. Implicarea osteoprotegerinei în patologia tiroidiană și relația cu

- metabolismul osos și sistemul cardiovascular, Clujul Medical. 2010;83(4):565-569.
6. Nicholls J, Brassill JM, Williams G, Bassett D. The skeletal consequences of thyrotoxicosis, Journal of Endocrinology. 2012;213:209-221.
  7. Ross D. Bone disease with hyperthyroidism and thyroid hormone therapy; www.uptodate.com.
  8. Hase H, Ando T, Eldeiry L, Brebene A, Peng Y. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006;103(34):12849-12854.
  9. Heemstra K, Wendy M. Van der Deure, Peeters R., Hamdy N. Thyroid hormone independent associations between serum TSH levels and indicators of bone turnover in cured patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinology. 2008;159:69-76.
  10. Karretero-Botella J, Blasco-Alvarez F. Thyroid hormone deficiency and postmenopausal status independently increase serum osteoprotegerin concentration in women Eur J Endocrinology. 2007;156:539-545.
  11. Miura M, Tanaka K, Komatsu Y, Suda M, Yasoda A, Sakuma Y, Ozasa Y, Nakao K. A novel interaction between thyroid hormones and 1,25 (OH)(2) D(3) in osteoclast formation Biochem Biophys res commun. 2002;291:987-994.
  12. Galliford T, Bernstein N, Bassett D, Williams G. Contrasting roles for thyroid hormone in the developing and adult skeleton. Hot thyroidology - Journal owned by the European Thyroid Association. 2007 August;3.
  13. Lopez TP, Lopez FC, Natharro de Mora, Montes R, Albero S, Maries N, Casas G. Osteoporosis in patients with subclinical hypothyroidism treated with thyroid hormone Clin Cases Miner Bone Metabolism. 2011;8(3):44-48.
  14. Biondi B, Cooper D. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction [edrv.endojournals.org](http://edrv.endojournals.org). 2008;29(1):76-131.
  15. Donangelo I, Braunstein G. Uptade on Subclinical Hyperthyroidism, American Family Physician. 2012;83(8):933-938.
  16. Zbranca E. Endocrinologie- ghid de diagnostic și tratament în bolile endocrine. Ediția a III –a, revizuită și adăugită Editura Polirom; 2008.
  17. Beers MR, Porter RS, Jones TJ, Kaplan JL, Berkwits M. Manualul Merck de diagnostic și tratament, ediția XVII 1999, ediția XVIII; 2006. p. 81-100.
  18. Bharaktiya S, Griffing G. Hypothyroidism; 2011.
  19. Zegher F, Parnasetti F, Vanhole C, et al. The prenatal role of thyroid hormone evidenced by fetomaternal Pit-1 deficiency, J Clin Endocrinol Metab. 1995;80:3127-3130.
  20. Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB. A novel syndrome combining Thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. Am J Hum Genet. 2004;74:168.
  21. Gharib H, Tuttle M, Baskin H, Fish L, Singer T. Subclinical thyroid dysfunction: A Joint Statement on Management of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 90(1):581-585.