

Choroby tarczycy i nadnerczy a zagrożenie osteoporozą

Thyroid and adrenal disorders and risk of osteoporosis

Summary

Hyperthyroidism and hypercortisolism are well-known causes of secondary osteoporosis. They lead to decreased bone mineral density and increased risk of bone fractures. The influence of subclinical forms of these diseases on bones is equivocal. There are data suggesting both negative and no influence as well. Screening for osteoporosis, both in the lumbar spine and the hip, is advocated in patients with increased risk of osteoporosis, and prophylaxis or treatment should be started when necessary, according to the standards.

Słowa kluczowe: nadczynność tarczycy, hiperkortyzolemia, osteoporoza wtórna.

Keywords: hyperthyroidism, hypercortisolism, secondary osteoporosis.

*Dr med. Daria Baszko-Błaszyk,
prof. dr hab. med. Jerzy Sowiński
Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii
i Chorób Wewnętrznych AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Jerzy Sowiński*

Hormony tarczycy są niezbędne do prawidłowego rozwoju kośćca. Trójiodotyronina działa na kość bezpośrednio poprzez wiązanie się z izoformami $\alpha 1$ i $\alpha 2$ swoistych receptorów jądrowych obecnych w osteoblastach i osteoklastach, jak i pośrednio poprzez IL-6 i IGF-1 (1).

Choroby tarczycy a osteoporoza

Dowodem potwierdzającym ten istotny osteotropowy wpływ hormonów tarczycy są zmiany kostne obserwowane u osób z długotrwałą nadczynnością tarczycy doprowadzające do osteoporozy, a także u osób z niedoczynnością tarczycy polegające na zwiększeniu gęstości mineralnej kości oraz u dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy obejmujące niedobór wzrostu, opóźnienie wieku kostnego, dysgenezję przynasad i opóźnione ząbkowanie (2).

Nadczynność tarczycy jest dawno uznaną przyczyną osteoporozy wtórnej. Pierwszy dobrze udokumentowany przypadek ciężkiej osteoporozy z licznymi złamaniami kostnymi w przebiegu nadczynności tarczycy przedstawił Recklinghausen ponad 100 lat temu (3). Do lat 90. XX wieku częściej niż obecnie donoszono o osteoporozie będącej następstwem nadczynności tarczycy. Przyczyną było znaczne opóźnienie rozpoznania nadczynności tarczycy, a także mało skuteczne leczenie. Wprowadzenie i rozpowszechnienie czułych testów oceniających czynność tarczycy doprowadziło do wczesnej identyfikacji pacjentów nawet z subkliniczną nadczynnością tarczycy oraz szybkiej i skutecznej terapii, a także umożliwiło zastosowanie mniejszych substytucyjnych i supresyjnych dawek tyroksyny, tak więc problem ciężkiej osteoporozy uwarunkowanej nadczynnością tarczycy w zasadzie przestał istnieć.

Wprowadzenie nowoczesnych metod densytometrycznych oceniających ilościowo gęstość mineralną kości oraz biochemicznych markerów tworzenia i resorpcji kości przesunął akcent na identyfikację subtelnych zmian metabolizmu i gęstości kości, szczególnie u pacjentów z subkliniczną nadczynnością tarczycy.

Pomimo przeprowadzenia w ciągu ostatniej dekady ponad 100 badań dotyczących wpływu hormonów tarczycy na kość, ich wyniki są sprzeczne. Wynika to z faktu, że badania przeprowadzane są

zwykle na małych grupach pacjentów, okres obserwacji nie jest zbyt długi, badane grupy są heterogenne pod względem płci, wieku, stanu menopauzalnego, dawek tyroksyny i różnego zakresu supresji TSH, zmiennego czasu leczenia tyroksyną, a ponadto kości badane są w różnych odcinkach i nieporównywalnymi metodami. W badaniach tych zwykle nie uwzględnia się czasu trwania nadczynności tarczycy przed rozpoznaniem choroby, występujących wcześniej epizodów nadczynności tarczycy, ani przebytej strumektomii wiążącej się jednocześnie z niedoborem kalcytoniny (3).

Jawna nadczynność tarczycy

W przebiegu jawnej nadczynności tarczycy o dłuższym czasie trwania obserwuje się na ogół zmniejszenie masy kostnej o około 12-20% oraz zwiększenie ryzyka złamań głównie szyjki kości udowej, co tłumaczy się większą skłonnością do utraty kości korowej niż gąbczastej. Metabolizm kostny ulega znacznemu przyspieszeniu, resorpcja przeważa nad kościotworzeniem, cykl przebudowy kostnej jest skrócony. Stężenia biochemicznych markerów obrotu kostnego np. fosfatazy zasadowej, osteokalcyny i wiązań krzyżowych kolagenu są podwyższone. U około 8% pacjentów obserwuje się hiperkalციemię, natomiast u większości pacjentów obserwuje się hiperkalციurię, doprowadzającą do ujemnego bilansu wapniowego. Podobny wpływ na kość wywiera egzogenny nadmiar hormonów tarczycy. Duże dawki tyroksyny obniżają gęstość mineralną kości, głównie w zakresie kości korowej (1,3,4,5).

Subkliniczna nadczynność tarczycy

Pojęcie subklinicznej nadczynności tarczycy, w której stwierdza się obniżone stężenie TSH przy prawidłowych stężeniach FT4 i FT3, dotyczy pacjentów z endo- lub egzogennym nadmiarem hormonów tarczycy, tj. pacjentów z wolem wieloguzkowym, chorobą Gravesa-Basedowa, leczonych dawkami supresyjnymi LT4 z powodu zróżnicowanego raka tarczycy. Problem dotyczy również pacjentów z niedoczynnością tarczycy leczonych zbyt dużymi dawkami tyroksyny. Leczenie preparatami tyroksyny jest dość powszechne, np. w USA dotyczy około 10% kobiet po 65 r.ż.

Wpływ subklinicznej nadczynności tarczycy na gęstość mineralną kości i ryzyko złamań nie jest do końca ustalony. Liczne badania wykazują obecność przyspieszonej przebudowy kostnej, potwierdzoną podwyższonymi stężeniami osteokalcyny i pirydynoliny wiążących krzyżowych w moczu. W tej grupie pacjentów obserwowano także ujemne korelacje między gęstością mineralną kości przedramienia i stężeniem tyroksyny (oczywiście w zakresie wartości prawidłowych).

Istnieje szereg doniesień sugerujących zmniejszenie masy kostnej pod wpływem supresyjnych dawek tyroksyny u kobiet w okresie przed- i pomenopauzalnym, chociaż są także liczne prace wykluczające jakkolwiek negatywny wpływ endo- i egzogennej subklinicznej nadczynności tarczycy nawet u kobiet po menopauzie (1,3,6,7,8,9).

Leczenie substytucyjne tyroksyną

Dawki substytucyjne tyroksyny, powodujące normalizację TSH, stosowane u kobiet zarówno w okresie przed-, jak i pomenopauzalnym, a także u mężczyzn, nie wpływają na gęstość mineralną kości ani na ryzyko złamań. Istnieją pojedyncze badania sugerujące obniżenie gęstości mineralnej kości u kobiet po menopauzie oraz badania wskazujące na zwiększone ryzyko złamań. U młodych dziewcząt leczonych substytucyjnie z powodu autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy tyroksyna nie wpływa nega-

tywnie na osiągnięcie szczytowej masy kostnej (1,3).

Nabyta niedoczynność tarczycy

Nabyta niedoczynność tarczycy jest częstą chorobą szczególnie u kobiet w wieku pomenopauzalnym, niemniej ze względu na powszechny skrining ciężka postać tej choroby jest obecnie rzadko spotykana. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy gęstość mineralna kości jest na ogół nieznacznie zwiększona, natomiast po włączeniu terapii substytucyjnej tyroksyną ulega nieznacznemu obniżeniu. Dość zaskakujące są spostrzeżenia sugerujące zwiększone ryzyko złamań kostnych w tej grupie chorych. Zwiększone ryzyko złamań dotyczy zarówno okresu przed, jak i po rozpoznaniu choroby i włączeniu leczenia. Szczególnie zagrożeni złamaniem są pacjenci w wieku powyżej 50 lat. Odmienne niż w nadczynności tarczycy, złamania dotyczą głównie kości przedramienia. Zwiększone ryzyko złamań tłumaczy się pogorszeniem jakości kości oraz zwiększoną tendencją do upadków (3,7).

Wpływ chorób tarczycy na kości u mężczyzn

Do chwili obecnej przeprowadzono niewiele badań dotyczących wpływu nadczynności tarczycy na kości u mężczyzn. Zwykle obserwuje się brak jakiegokolwiek wpływu. Jedynie nieliczne doniesienia sugerują zwiększone ryzyko złamań szyjki kości udowej (3).

Prewencja i leczenie osteoporozy w przebiegu chorób tarczycy

Wczesne rozpoznanie i leczenie nadczynności tarczycy jest najbardziej skuteczną metodą prewencji ubytku masy kostnej w przebiegu tej choroby. Po uzyskaniu eutyreozy masa kostna wzrasta, nie wiadomo jednak czy wraca całkowicie do normy.

Na podstawie danych przedstawionych powyżej zaleca się wykonywanie badania gęstości mineralnej kości u wszystkich kobiet z jawną nadczynnością tarczycy oraz w trakcie leczenia supresyjnego tyroksyną z całkowitą supresją TSH, a także u kobiet w okresie pomenopauzalnym w trakcie leczenia supresyjnego z częściową supresją TSH. Badanie powinno być wykonane co najmniej w obrębie szyjki kości udowej, ze względu na szybszy ubytek kości korowej, optymalnie natomiast w obrębie szyjki kości udowej i kręgosłupa lędźwiowego. Kontrolne badania densytometryczne powinny być wykonywane co 1-2 lata, zgodnie z powszechnie obowiązującymi standardami.

W przypadku leczenia supresyjnego wskazane jest podawanie najmniejszych supresyjnych dawek tyroksyny, a u kobiet po menopauzie dodatkowo wskazane jest stosowanie preparatów wapnia, bisfosfonianów lub hormonalnej terapii zastępczej.

Terapia substytucyjna tyroksyną, przy której TSH mieści się w granicach normy, nie wpływa negatywnie na kość, stąd tak leczonych pacjentów należy traktować jak pozostałą populację (1,3).

Hiperkortyzolemia a ryzyko osteoporozy

Ubytek masy kostnej na skutek hiperkortyzolemii występuje często i szybko (10). Najczęściej problem ten dotyczy pacjentów stosujących przewlekle glikokortykosteroidy (GC) z różnych wskazań pulmonologicznych, reumatologicznych, gastroenterologicznych i innych. U pacjentów stosujących GC przewlekle gęstość mineralna kości (BMD) obniża się znacznie w ciągu pierwszych 6-12 miesięcy terapii (11).

Swoistą cechą osteoporozy indukowanej GC jest rozprężenie procesów resorpcji i tworzenia kości polegające na zwiększonej resorpcji kostnej oraz upośledzonym kościotworzeniu. GC bezpośrednio hamują proliferację i różnicowanie osteoblastów, indukują apoptozę osteoblastów, zmniejszają syntezę licznych białek macierzy kostnej np. osteokalcyny i kolagenu typu I. GC modulują kościotworzenie również pośrednio poprzez wpływ na miejscowe cytokiny, takie jak TGF β , IGF-1, IL-1, TNF α . Mechanizm działania resorpcyjnego nie jest w pełni jasny, prawdopodobnie jest pośredni, związany z indukcją wtórnej nadczynności przytarczyc, chociaż nie we wszystkich badaniach potwierdzono zwiększenie stężenia PTH. U pacjentów obserwuje się zmniejszoną absorpcję

jelitową wapnia, zwiększenie wydalania wapnia z moczem na skutek zahamowania jego cewkowej reabsorpcji, zmniejszenie stężenia hormonów płciowych (estradiolu, DHEA-S, androstendionu i testosteronu) w związku ze zmniejszeniem uwalniania GnRH przez podwzgórze, a także zwiększenie liczby osteoklastów na skutek zmniejszenia produkcji osteoprotegeryny i zwiększenia syntezy RANK-L przez komórki zrębu (10,11,12,13).

W badaniach histologicznych, w przeciwieństwie do osteoporozy pomenopauzalnej, obserwuje się ściężczenie beleczek kostnych bez zwiększenia ich porowatości i przerwania ciągłości. W osteoporozie indukowanej GC ryzyko złamań kostnych jest znacznie podwyższone. Złamania obserwuje się u 30-50% pacjentów stosujących przewlekle GC. Ryzyko złamań w osteoporozie indukowanej GC znacznie przewyższa ryzyko złamań dla danej wartości BMD w porównaniu do osteoporozy pomenopauzalnej.

Przewlekłe stosowanie GC w dawce $\geq 7,5$ mg/d prednizonu powoduje zmniejszenie masy kostnej i zwiększenie ryzyka złamań kostnych, chociaż niektóre doniesienia sugerują podobny wpływ nawet niższych dawek. Ubytek masy kostnej występuje w całym układzie kostnym, co znajduje potwierdzenie w badaniach densytometrycznych odcinka lędźwiowego kręgosłupa, szyjki kości udowej, kości przedramienia i badaniach ultrasonograficznych kości piętowej.

Hiperkortyzolemia endogenna, manifestująca się jako choroba lub zespół Cushinga, występuje rzadko, z częstotliwością około 1/500000. Osteoporoza występuje u około 50% pacjentów i jest częściowo lub nawet całkowicie odwracalna po usunięciu przyczyny choroby (14). Zaobserwowano, że BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa pacjentów z zespołem Cushinga jest niższa niż u pacjentów z chorobą Cushinga, co najprawdopodobniej jest związane z niższym stężeniem DHEA-S w tej pierwszej grupie pacjentów (15).

Aktualnie częściej spotyka się tzw. subkliniczny zespół Cushinga (SZC), który występuje w około 5-20% przypadków guzów nadnerczy typu *incidentaloma*. Nie jest jasne czy subkliniczny zespół Cushinga przechodzi w postać jawną i z jaką częstotliwością. Niektóre doniesienia sugerują częstotliwość około 12,5% rok. SZC zwiększa ryzyko nadciśnienia tętniczego, otyłości i cukrzycy. Wpływ SZC na BMD jest niepewny, a wyniki różnych badań są sprzeczne. Istnieją doniesienia sugerujące zarówno negatywny wpływ, jak i brak jakiegokolwiek wpływu (14,16).

Niewydolność kory nadnerczy

Przewlekłe stosowanie GC w leczeniu substytucyjnym niewydolności kory nadnerczy na ogół nie powoduje zmian masy kostnej, ani stężenia markerów obrotu kostnego. U osób z innymi czynnikami ryzyka osteoporozy należy okresowo monitorować BMD. W jednym z badań w grupie pacjentów leczonych prednizonem obserwowano więcej przypadków osteoporozy w porównaniu do osób leczonych hydrokortyzonem (17).

Wrodzony przerost nadnerczy

Nowoczesne leczenie WPN GC nie doprowadza do obniżenia gęstości mineralnej kości, natomiast obserwuje się obniżenie maksymalnego wzrostu (18,19,20).

Profilaktyka i leczenie osteoporozy indukowanej GC

Pomimo wystarczającej świadomości zagrożenia osteoporozą w związku z przewlekłym stosowaniem GC, tylko około 8% pacjentów hospitalizowanych i około 14% ambulatoryjnych stosuje odpowiednią profilaktykę (12). W profilaktyce i leczeniu osteoporozy wykorzystuje się szereg leków: preparaty wapnia z witaminą D₃, estrogeny, kalcytoninę, bisfosfoniany, testosteron u mężczyzn. Leki te hamują ubytek masy kostnej lub nawet powodują jej wzrost, natomiast tylko bisfosfoniany powodują obniżenie ryzyka złamań.

Zalecenia amerykańskie sugerują, aby profilaktykę osteoporozy rozpocząć u wszystkich pacjentów stosujących GC przewlekle, tj. w dawce $\geq 7,5$ mg na dobę w przeliczeniu na prednizon przez okres ≥ 6 miesięcy lub przynajmniej u pacjentów wysokiego ryzyka lub z niedoborami wapnia w diecie. Profilaktyka

obejmuje stosowanie wysiłku fizycznego, preparatów wapnia i witaminy D₃, zaprzestaniu picia alkoholu i palenia oraz zmniejszaniu ryzyka upadków. Farmakoterapię włącza się, gdy BMD obniży się do wartości wskaźnika T < -1,0 (21).

W zaleceniach brytyjskich postępowanie farmakologiczne (estrogeny i bisfosfoniary) włącza się u pacjentów wysokiego ryzyka. Do tej grupy chorych należą stosujący GC w dawce >15 mg na dobę w przeliczeniu na prednizon przez okres ≥6 miesięcy, ze złamaniem osteoporotycznym w przeszłości, w wieku > 65 lat, z przedwczesną menopauzą (< 45 r.ż.), kobiety szczupłe, palące, z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku złamań patologicznych lub gdy wskaźnik T < -1.5.

Badanie densytometryczne kręgosłupa i szyjki kości udowej powinno się wykonać u każdego pacjenta. W sytuacji, gdy wskaźnik T mieści się w granicach od 0 do -1.5 kontrolne badanie densytometryczne powinno być wykonane po upływie roku, natomiast gdy wskaźnik T > 1.5 zaleca się modyfikację stylu życia i badanie kontrolne za 3-5 lat (22).

Alternatywne drogi podawania GC np. wziewne, doodbytnicze, czy zewnętrzne działają mniej niekorzystnie na kość, ale stosowane długotrwale również mogą obniżyć BMD i wpłynąć na markery obrotu kostnego.

Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 1996, 39: 1791-1801.

22. Eastell R. i wsp.: A UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J. Intern. Med.* 1998, 244: 271-292.

Piśmiennictwo:

1. Lakatos P.: Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone? *Calcif. Tissue Int.* 2003, 73: 205-209.
2. Harrison's Principles of internal medicine; McGraw-Hill Book Company 1987: 1741.
3. Greenspan S.L., Greenspan F.S.: The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann. Intern. Med.* 1999, 130: 750-758.
4. Tauchmanova L. i wsp.: Reduced bone mass detected by bone quantitative ultrasonometry and DEXA in pre- and postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Maturitas* 2004, 48: 299-306.
5. Karga H. i wsp.: Bone mineral density in hyperthyroidism. *Clin. Endocrinol.* 2004, 61: 466-472.
6. Baldini M. i wsp.: Treatment of benign nodular goiter with mildly suppressive doses of L-thyroxine: effects on bone mineral density and on nodule size. *J. Intern. Medicine* 2002, 251: 407-414.
7. Kisakol G. i wsp.: Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine J.* 2003, 50: 657-661.
8. Mikosch P. i wsp.: Suppressive levothyroxine therapy has no significant influence on bone degradation in women with thyroid carcinoma: a comparison with other disorders affecting bone metabolism. *Thyroid* 2001, 11: 257-263.
9. Pines A. i wsp.: L-thyroxine prevents the bone-conserving effect of HRT in postmenopausal women with subclinical hyperthyroidism. *Gynecol. Endocrinol.* 1999, 13: 196-201.
10. Galus K.: Choroby metaboliczne kości. Wydawnictwo Medyczne Tour Press International, Warszawa 1994: 93-97.
11. Nishimura J., Ikuyama S.: Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *J. Bone Miner. Metab.* 2000, 18: 350-352.
12. Yeap S.S., Hosking D.J.: Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology* 2002, 41: 1088-1094.
13. Adachi J.D., Ioannidis G.: Calcium and Vitamin D therapy in corticosteroid-induced bone loss: what is the evidence? *Calcif. Tissue Int.* 1999, 65: 332-336.
14. Emral R. i wsp.: Prevalence of subclinical Cushing's Syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. *Endocrine J.* 2003, 50: 399-408.
15. Minetto M. i wsp.: Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Osteoporosis Int.* 2004, 15: 855-861.
16. Chiodini I. i wsp.: Bone involvement in eugonadal male patients with adrenal incidentaloma and subclinical hypercortisolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87: 5491-5494.
17. Jodar E. i wsp.: Long-term follow-up of bone mineral density in Addison's disease. *Clin. Endocrinol.* 2003, 58: 617-20.
18. Girgis R., Winter J.S.D.: The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82: 3926-3929.
19. Guo C.Y. i wsp.: Bone turnover and bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin. Endocrinol.* 1996, 45: 535-41.
20. Labarta J.I. i wsp.: Childhood-onset congenital adrenal hyperplasia: long-term outcome and optimization of therapy. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2004, 17 (Suppl 3): 411-22.
21. American College of Rheumatology task force on osteoporosis guidelines.