

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

ORIGINAL STUDIES

Zdravstveni centar "Veljko Vlahović", Vrbas¹
 Klinički centar, Novi Sad
 Institut za interne bolesti
 Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma²

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.441-008.6:616.71-007.233-055.2

UTICAJ HIPERTIROIDIZMA NA MASU KOSTI ŽENA U GENERATIVNOM PERIODU ŽIVOTA

EFFECTS OF HYPERTHYROIDISM ON BONE MASS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Jana ILIĆ¹, Branka KOVAČEV² i Ljiljana TODORVIĆ-DILAS²

Sažetak - Hipertiroidizam predstavlja jednu od najčešćih endokrinopatija, naročito kod žena u generativnom periodu života, u okviru koje se može pojaviti povećana sklonost ka osteoporozi. Ciljevi rada bili su: 1. Utvrditi da li žene u generativnom periodu života koje boluju od hipertiroidizma imaju masu kosti koja se razlikuje od one u kontrolnoj grupi zdravih žena. 2. Utvrditi da li trajanje hipertiroidizma utiče na masu kosti. Neke kliničke karakteristike analizirane su putem intervjua i antropometrijskih procedura. Merenje mase kosti obavljeno je primenom ultrasonografske denzitometrije, pomoću aparata *Sahara-Hologic*. Na osnovu rezultata sprovedenih istraživanja dobijeni su sledeći zaključci: hipertiroidizam dovodi do smanjenja kvantitativnih parametara mase kosti i kvaliteta koštanog tkiva i da je efekat hipertiroidizma na parametre mase i kvaliteta kosti u zavisnosti od trajanja hipertiroznog stanja. Rezultati su potvrdili uticaj hipertiroidizma na masu i kvalitet koštanog tkiva te je i sa aspekta prevencije osteoporoze kod žena sa hipertiroidizmom neophodna pravovremena dijagnoza i pravovremeno uvođenje terapije sa što bržim postizanjem eutiroznog stanja.

Ključne reči: Hipertiroidizam; Reprodukcijska; Zdravlje žena; Gustina kostiju; Osteoporoza

Uvod

Hipertiroidizam predstavlja jednu od najčešćih endokrinopatija naročito kod žena u generativnom periodu života. Kao oboljenje karakteristično je po ubrzanom metabolizmu sa dominacijom katabolizma nad anabolnim procesima. Zbog toga spada u endokrinopatije u okviru kojih se može pojaviti povećana sklonost ka osteoporozi kao jednoj od kliničkih manifestacija. Podaci u literaturi koji se bave povezanošću hipertiroidizma i osteoporoze su dosta kontroverzni. Neki od njih ukazuju na prisustvo poremećaja u metaboličkoj aktivnosti kosti, ali bez veće učestalosti signifikantne redukcije mase kosti, odnosno osteoporoze kod obolelih od hipertiroidizma u poređenju sa opštom populacijom. S druge strane, ima autora koji ukazuju na hipertiroidizam i kao uzrok sekundarne osteoporoze i kao faktor rizika za kasniju pojavu involutivne osteoporoze. Uprkos ovako kontroverznim podacima pozitivna anamneza u smislu hipertiroidizma može se smatrati za faktor rizika za pojavu osteoporoze, te njegovo adekvatno lečenje predstavlja imperativ za prevenciju redukcije mase kosti kod obolelih, a time kasnije nastalih fraktura kosti i invaliditeta.

U normalnoj sekvenci remodeliranja osteoklastična resorpcija je stimulisana nesrazmerno više od osteoblastične remineralizacije. Tiroidni hormoni mogu da utiču na metabolizam kosti i kalcijuma ili direktnim delovanjem na osteoklaste ili delovanjem na osteoblaste koji su medijatori osteoklastične re-

sorpcije kosti. Povećano oslobađanje kalcijuma u cirkulaciji kao posledica povećanja koštane resorpcije utiče na metabolizam minerala dovodeći do negativnog bilansa kalcijuma u hipertiroznih bolesnika. Hiperkalcemija suprimira sekreciju parathormona (PTH) dovodeći do hiperkalciurije. Ona sprečava hiperkalcemiju, ali dovodi do negativnog bilansa kalcijuma. Smanjena koncentracija serumskog PTH smanjuje konverziju 25 OHD (kalcidiol) u 1,25 OH₂D (kalcitriol). Smanjenje produkcije kalcitriola dopunjeno je i povećanjem metabolizma kalcitriola izazvanog hipertiroidizmom. Smanjena koncentracija kalcitriola smanjuje intestinalnu apsorpciju kalcijuma i fosfora što dovodi do fekalnog gubitka kalcijuma. Malapsorpcija kalcijuma može biti dodatno pogoršana zbog steatoreje i povećanog crevnog motiliteta.

Ciljevi istraživanja bili su:

1. Utvrditi da li žene u generativnom periodu života koje boluju od hipertiroidizma imaju masu kosti koja se razlikuje od one u kontrolnoj grupi zdravih osoba.
2. Utvrditi da li trajanje hipertiroidizma utiče na aktuelnu masu kosti.

Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno u grupi od 30 žena u generativnom periodu života koje boluju od hipertiroidizma. Kontrolnu grupu činilo je 30 zdravih žena u generativnom periodu života.

Skraćenice

PTH	- parathormon
25 OHD	- kalcidiol
1,25OH ₂ D	- kalcitriol
TV	- telesna visina
TM	- telesna masa
BMI	- <i>Body mass index</i>
BUA	- slabljenje zvučnog signala
SOS	- brzina zvučnog signala
QUI/STIFF	- <i>quantitative ultrasound index/stiffness</i> : kvantitativni ultrasonografski indeks/čvrstina
dB/MHz	- decibel/megaherc
m/s	- milimetar/sekund
T ₄	- tiroksin
T ₃	- trijodtironin
TSH	- tirostimulišući hormon
x	- srednja vrednost
t	- t vrednost
p	- p vrednost

Grupa ispitanica koje boluju od hipertiroidizma delila se prema trajanju hiperfunkcije štitaste žlezde na tri podgrupe: a) do godinu dana b) od jedne do tri godine c) preko tri godine. Vrednost mase kosti upoređivana je među podgrupama i u odnosu na kontrolnu grupu.

U toku istraživanja posmatrani su sledeći "prostor":

- Životna dob i neke antropometrijske karakteristike: telesna visina (TV) (m), telesna masa (TM) (kg), *Body mass index* (BMI) (kg/m²);

- Parametri denziteta kosti: BUA-slabljenje zvučnog signala (dB/MHz), SOS - brzina zvučnog signala (m/s), QUI/STIFF- (%).

U grupu ispitanica ušle su pacijentkinje sa nedvosmisleno postavljenom dijagnozom hipertiroidizma na osnovu povišenih vrednosti tiroksina (T₄), trijodtironina (T₃) i sniženih vrednosti tirostimulišućeg hormona (TSH) u krvi. Merenje telesne mase, telesne visine i izračunavanje BMI izvršeno je na uobičajeni način. Merenje mase kosti obavljeno je pomoću kvantitativne ultrasonografske denzitometrije primenom aparata *Clinical Bone Sonometer Hologic-Sahara*.

Tabela 1. Parametri denziteta kosti hipertiroznih pacijenata i kontrolne grupe

Table 1. Bone density parameters in hyperthyroid patients and controls

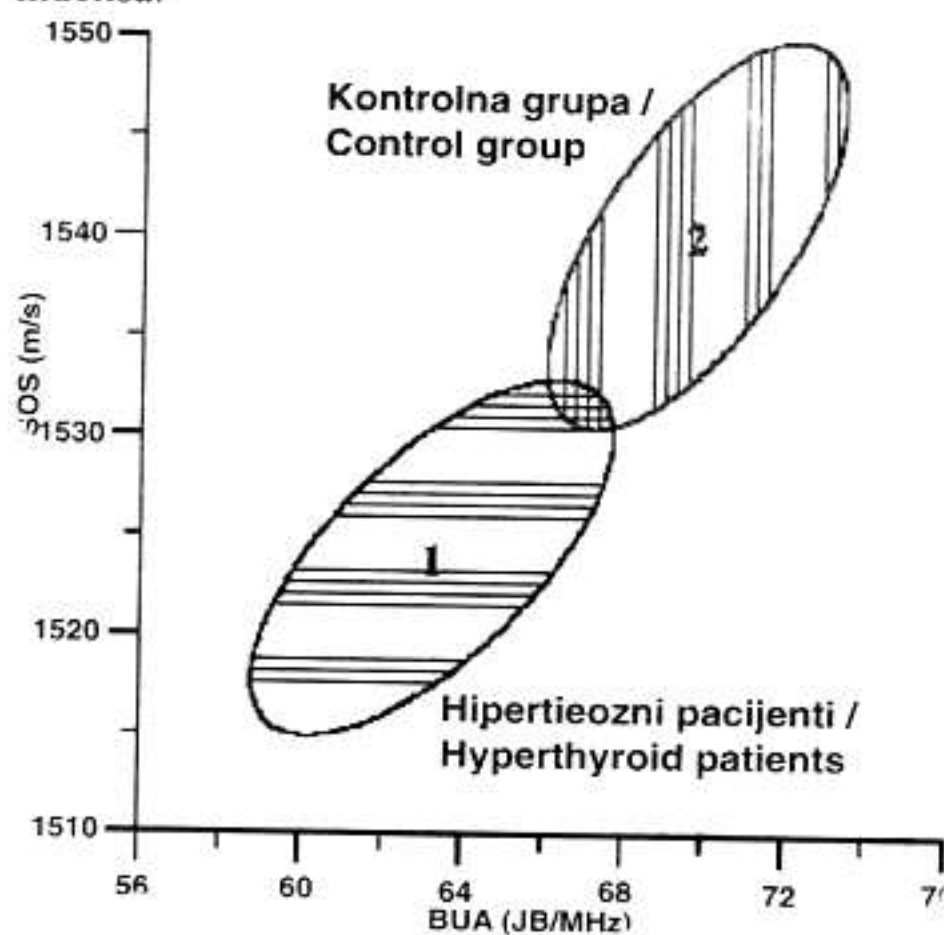
	t-test			
	Hipertirozni pacijenti <i>Hyperthyroid patients</i>	Kontrolna grupa/ <i>Control group</i>	T	P
BUA (dB/MHz)	63,25	69,73	2,25	0,03
SOS (m/s)	1523,9	1540,19	2,47	0,02
QUI/STIFF	79,78	89,09	2,58	0,01

S obzirom da je $p < 0,05$ može se reći da se ispitivane grupe značajno razlikuju za obeležja BUA, SOS, QUI/STIFF

On account of $p < 0,05$ investigated groups differ significantly regarding the following markers: BUA, SOS, QUI/STIFF

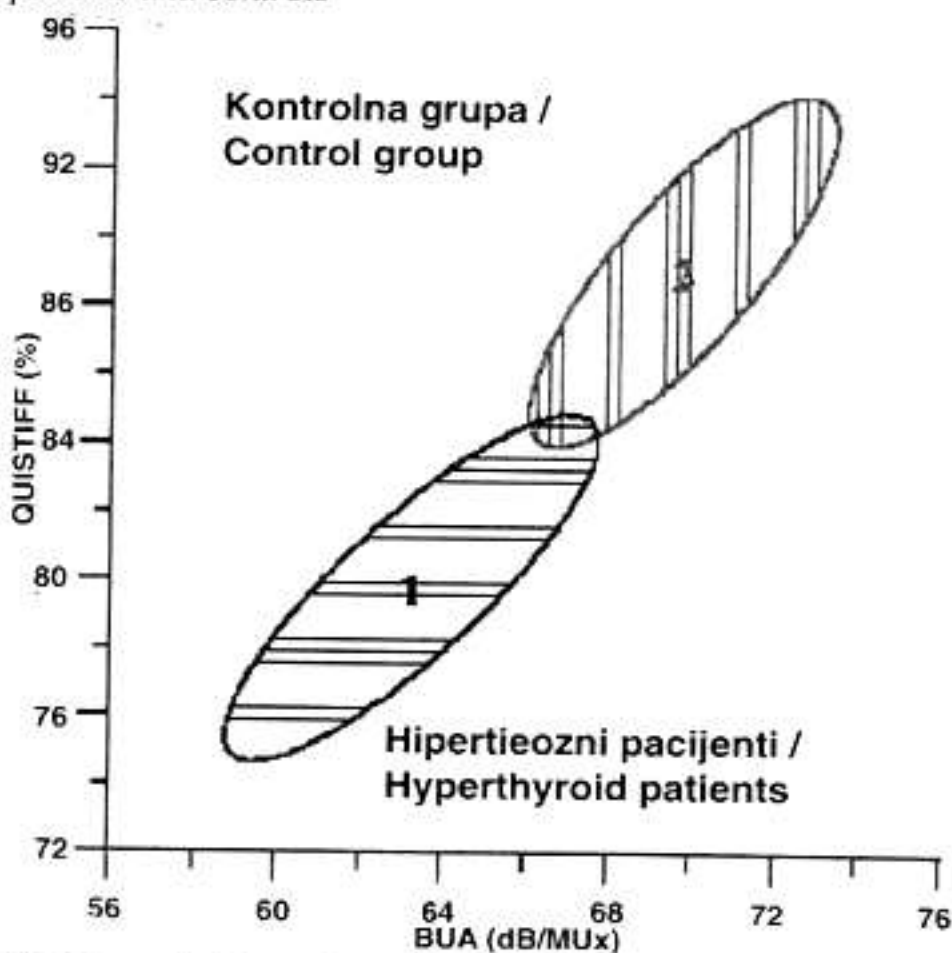
Rezultati

Tokom istraživanja dobijeni rezultati pokazali su da između ispitivanih grupa ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na životnu dob i posmatranim antropometrijskim karakteristikama. Isto tako, dužina trajanja hipertiroznog stanja utiče na denzitet kosti nezavisno od životne dobi i BMI indeksa.



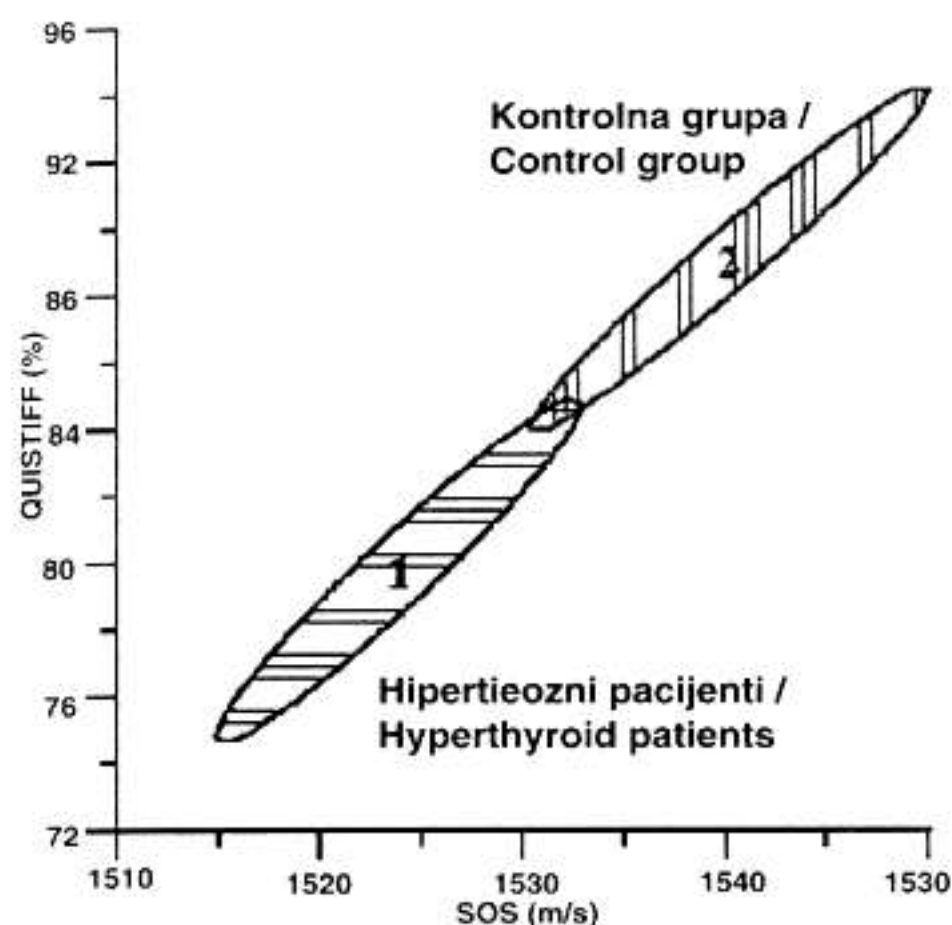
Grafikon 1. Parametri denziteta kosti (BUA, SOS) hipertiroznih pacijenata i kontrolne grupe

Graph 1. Bone density parameters (BUA, SOS) in hyperthyroid patients and controls



Grafikon 2. Parametri denziteta kosti (BUA, QUI/STIFF) hipertiroznih pacijenata i kontrolne grupe

Graph 2. Bone density parameters (BUA, QUI/STIFF) in hyperthyroid patients and controls

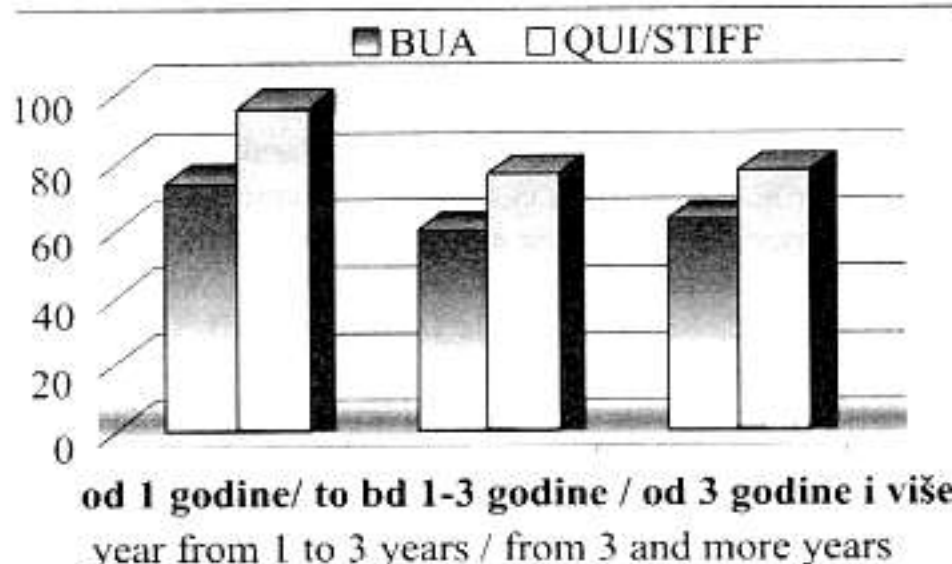


Grafikon 3. Parametri denziteta kosti (SOS, QUI/STIFF) hipertiroznih pacijenata i kontrolne grupe

Graph 3. Bone density parameters (SOS, QUI/STIFF) in hyperthyroid patients and controls

Posmatranjem grafikona 1,2,3 može se zapaziti da su vrednosti parametara denziteta kosti kod hipertiroznih osoba manjih vrednosti nego kod kontrolne grupe i da se prikazane elipse veoma malo preklapaju.

Studying the graph 1,2, and 3 it could be noticed that the parametric values of bone density in hyperthyroid patients are lower than in the control group, as well as that the showed ellipses overlap in a slight degree.



Grafikon 4. Denzitet kosti ispitanica (BUA, QUI/STIFF) u odnosu na trajanje hipertiroznog stanja

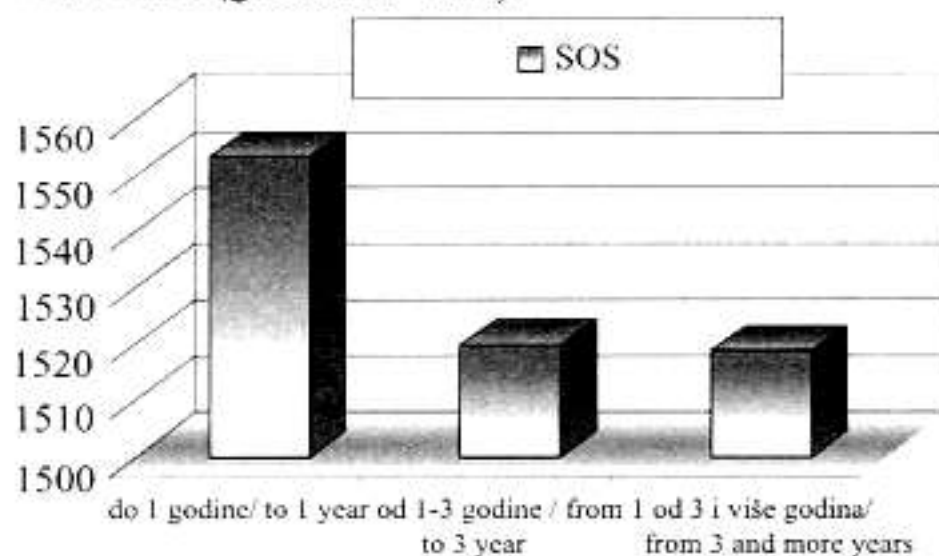
Graph 4. Bone density (BUA, QUI/STIFF) of patients in relation to duration of hyperthyroidism

Na Grafikonu 4 prikazani su parametri denziteta kosti BUA i QUI/STIFF u odnosu na trajanje hipertiroznog stanja. Može se zapaziti da BUA i QUI/STIFF sukcesivno opadaju sa dužinom trajanja hipertiroznog stanja do tri godine da bi nakon tri godine došlo do blagog porasta njihovih vrednosti.

The graph 4 shows parameters of bone density in relation to the duration of hyperthyroid state. It can be noticed that BUA and QUI/STIFF successively decrease with the duration of hyperthyroid state to 3 years and that after 3 years their values slightly increase.

U odnosu na parametre denziteta kosti dobijeni rezultati su pokazali da žene koje boluju od hipertirozida imaju manju masu kosti od žena kontrolne grupe (Tabela 1 i grafikoni 1,2,3).

U ispitivanju se posmatrao odnos denziteta kosti u odnosu na trajanje hipertiroznog stanja i dobijeni su rezultati koji pokazuju da sa povećanjem dužine trajanja hipertiroznog stanja dolazi do redukcije mase kosti (grafikoni 4 i 5).



Grafikon 5. Denzitet kosti (SOS) ispitanica u odnosu na trajanje hipertiroznog stanja

Graph 5. Bone density (SOS) of patients in relation to duration of hyperthyroidism

Na Grafikonu 5 prikazana je SOS prema dužini trajanja hipertiroznog stanja. Zapaža se da njena vrednost opada sa dužinom trajanja bolesti.

The graph 5 shows SOS in relation to the duration of hyperthyroid of hyperthyroid state. It can be seen that its value decrease with the duration of the illness.

Postoji statistički značajna razlika između prve i druge ispitivane grupe za sva tri parametra denziteta kosti kao i prve i treće grupe za obeležje SOS i QUI/STIFF čime se dolazi do zaključka da sa povećanjem dužine trajanja hipertiroznog stanja dolazi do redukcije mase kosti.

Diskusija

Osnovna svrha ovog istraživanja jeste da se ustanovi da li je hipertirozidizam bolest u kojoj se redukcija mase kosti javlja kao sekundarna pojava. Time bi istovremeno hipertirozidizam predstavljao faktor rizika i za pojavu osteoporoze bilo da je prisutan u fazi sticanja ili konsolidacije stečenog maksimuma mase kosti u generativnom periodu ili da je prisutan u fazi involutivne redukcije mase kosti u starijoj životnoj dobi.

Naša ispitivanja su pokazala da hipertirozne osobe imaju statistički značajno niže vrednosti parametara denziteta kosti u poređenju sa zdravim osobama. To se odnosi kako na vrednost BUA tako i na vrednost SOS, ali i na vrednost QUI/STIFF, pri čemu gotovo da nije bilo preklapanja pojedinačnih vrednosti ovih parametara između grupa; unutar grupa postojala je umerena ili visoka homogenost. Negativan uticaj hipertirozida na masu kosti

prikazali su u svojim radovima Culha sa saradnicima [6], Obermayer-Pietsch sa saradnicima [7], Isaia sa saradnicima [8]. Do sličnih rezultata došli su i drugi autori [9-11]. Međutim postoje autori koji nisu dobili takve rezultate kao što su Tlustochowicz i Lewandowska [12], Garton sa saradnicima [13], Solomon sa saradnicima [14].

U našim istraživanjima posebnu pažnju obratili smo na vezu između vrednosti parametara koštane mase i trajanja hipertiroidizma. Ustanovljeno je da vrednosti SOS opadaju sa trajanjem hipertiroznog stanja pri čemu je to najviše izraženo kada se upoređuje trajanje bolesti do 1 godine sa trajanjem bolesti 1-3 godine; isto se odnosi i na vrednosti BUA kao i na vrednosti QUI/STIFF. Produžavanjem trajanja hipertiroidizma negativni trend pomenutih faktora se ublažava, što bi se moglo pripisati eventualnim kompenzatornim mehanizmima u okviru kompleksne regulacije metabolizma kosti.

Isto tako, ustanovljeno je da dužina trajanja hipertiroznog stanja utiče na densitet kosti nezavisno od životne dobi i BMI indeksa.

Naši rezultati pokazali su da hipertiroidizam nepovoljno utiče na masu kosti ali i kvalitet kosti, pa bi se mogao smatrati jednim od uzoraka sekundarne osteoporoze i svakako jednim od faktora rizika involutivne osteoporoze nastale u kasnijoj životnoj dobi. Iz ove činjenice proističe zaključak da je sklonost ka frakturama kod osoba sa hipertiroidizmom veća nego kod zdravih osoba, što bi se moglo odraziti nepovoljno na incidenciju fraktura kuka, pršljenjskih tela i podlaktice.

Zaključak

Na osnovu rezultata sprovedenih ispitivanja, mogu se izvesti sledeći zaključci:

Hipertiroidizam dovodi do smanjenja kvantitativnih parametara mase kosti ali takođe i do smanjenja kvaliteta koštanog tkiva. Posledica ovakvog efekta hipertiroidizma je povećanje rizika od fraktura odnosno povećana sklonost žena sa hipertiroizmom ka prelomima kosti.

Uticaj hipertiroidizma na parametre kvantiteta i kvaliteta kosti u našem istraživanju nije posledica uticaja životne dobi, telesne mase, telesne visine i BMI indeksa.

Efekat hipertiroidizma na parametre mase i kvaliteta kosti u zavisnosti je od trajanja hipertiroznog stanja. Pri tome, trajanje 1-3 godine je kritično za negativan uticaj hipertiroidizma na skelet.

Sa aspekta zaštite koštane mase od negativnih efekata hipertiroidizma, neophodno je hipertiroidizam što pre dijagnostikovati i lečiti sa ciljem da se što pre postigne eutirozno stanje.

Pored lečenja osnovnog oboljenja, u jasno definisanim slučajevima, savetuje se uvođenje i terapije koja se koristi u prevenciji i lečenju osteoporoze. Istraživanja povezanosti između hipertiroidizma i osteoporoze trebalo bi nastaviti u dva pravca.

Jedan pravac čine epidemiološke studije koje bi pokazale učestalost osteoporoze i pojedinih fraktura u populaciji hipertiroznih žena u našoj sredini. Drugi bi podrazumevao bolji uvid u metabolička zbivanja u toku hipertiroidizma, odnosno sprovođenje prospektivnih longitudinalnih studija koje bi se odnosile na parametre metaboličke aktivnosti kosti.

Literatura

- Costa Dias F, Fonseca JE, Canhao H, Resende C, Pereira da Silva JA, et al. Effect of classical osteoporotic risk factors on bone mineral density in a young male population. *Osteoporos Int* 2002;13(Suppl.1): P284.
- Naves DM, O'Neill TW, Silman AJ. The influence of alcohol consumption on the risk of vertebral deformity. *European Vertebral Osteoporosis Study Group: Osteoporos Int* 1997;7: 65-71.
- Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Effors L, Dequeker J, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS study. *Mediterranean Osteoporosis Study J Bone Miner Res* 1995;10:1802-15.
- Aerseeus J, Dequeker J, Peters J, Breemans S, Bross P, Boonen S. Polymorphism of the VDR, ER and COLIA 1 genes and osteoporotic hip fracture in elderly postmenopausal women *Osteoporos Int* 2000;11:583-91.
- Koller DL, Escons MJ, Morin PA, Cristian JC. Genome screen for QTLs contributing to normal variation in bone mineral density and osteoporosis: *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3116-20.
- Culha C, Demirbas B, Guler S, Sahin I, et al. Urinary N telopeptide and bone metabolism in patients with thyrotoxicosis. *Turk J Endocrinol Metab* 2001;5(Suppl 2):09.
- Obermayer-Pietsch B, Dobnig H, Warnkross H, Dimai HP, Weber K, Berghold A, et al. Variable bone mass recovery in hyperthyroid bone disease after radioiodine therapy in postmenopausal patients. *Maturitas* 2000;35:159-66.
- Isaia GC, Roggia C, Gola D, Stefano MD, Gallone G, Aimo G, et al. Bone turnover in hyperthyroidism before and thyrostatic management. *J Endocrinol Invest* 2000;23:727-31.
- Ben-Shlomo A, Hagag P, Evans S, Weiss M. Early postmenopausal bone loss in hyperthyroidism. *Maturitas* 2001;39: 19-27.
- Bernardes M, et al. Thyroid and bone metabolism. *Osteoporos Int* 2002;13(Suppl 1):317-8.
- Ilić J. Uticaj hipertiroidizma na masu kosti žena u generativnom periodu života (magistarski rad). Novi Sad: Medicinski fakultet; 2003.
- Tlustochowicz W, Lewandowska A. Bone mineral density in women treated with l-thyroxine for hyperthyroidism. *Osteoporos Int* 1996;6(Suppl 1):212.
- Garton M, Reid I, Leovergidge N, et al. Bone mineral density and metabolism in premenopausal women taking L thyroxine replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1994;42:747.
- Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease. *Thyroid* 1993;3:17.

Summary

Introduction

Hyperthyroidism is one of the most frequent endocrinopathies in women of reproductive age. Consequently, increased risk of osteoporosis may be expected.

Material and methods

The research has included a group of 30 hyperthyroid women and a control group of 30 healthy women of reproductive age. Age and some clinical characteristics were analyzed, as well as some anthropometric parameters. Bone mass parameters were determined by measuring bone mineral density using ultrasound devices (SAHARA-Hologic).

Results

Bone mass parameters in hyperthyroid women are significantly lower than in controls (BUA: 63.25 ± 12.17 ; 69.73 ± 10.02 dB/MHz respectively; SOS: 1523.90 ± 24.47 ; 1540.19 ± 26.59 m/s respec. QUI/STIFF 79.78 ± 13.95 ; 89.09 ± 13.99 % respec.) Duration of hyperthyroidism affects bone density and reduces it.

Discussion

Obtained results were expected, having in mind that hyperthyroidism is a condition characterized by increased bone

catabolic rate. Also, negative correlation between the duration of hyperthyroidism and bone mass parameters (BUA, SOS) was expected, because it is logical that consolidation of bone mass in adult life cannot be maintained in circumstances in which metabolic rate is increased. During hyperthyroidism, bone loss is expected. In order to confirm this, future studies of bone markers are necessary.

Conclusion

Based on results obtained in the study, the following conclusions were made: hyperthyroidism is accompanied by decreased values of bone mass parameters; this effect depends on duration of hyperthyroidism. We confirmed that hyperthyroidism may be the cause of decrease in bone mass, particularly if it lasts more than a year. To prevent osteoporosis in women of reproductive age with hyperthyroidism and involutional osteoporosis later in life, early diagnosis and effective therapy of hyperthyroidism is imperative.

Key words: Hyperthyroidism; Reproduction; Women's Health; Bone Density; Osteoporosis

Rad je primljen 11. VIII 2003.

Prihvaćen za štampu 1. IX 2003.

BIBLID.0025-8105:(2004):LVII:3-4:111-115.