

OSTEOPOROSI ED IPERTIROIDISMO

Cristiano Maria Francucci, Andrea Camilletti, Paola Romagni, Paola Fiscaletti, Marco Boscaro.

Clinica di Endocrinologia, Università degli Studi di Ancona.

Indirizzo per corrispondenza: Dr. Cristiano Maria Francucci
Clinica di Endocrinologia, Ospedale Generale Regionale di Torrette
Via Conca, 71 - 60020 Ancona
tel: +39 071 5964754; fax: +39 071 887300; e-mail: cm.francucci@ao-umbertoprime.marche.it

ABSTRACT

It is known that thyroid hormones have important skeletal effects. Childhood hypothyroidism is associated with retardation of skeletal development and growth arrest. In adult hyperthyroidism there is an increased bone remodelling, characterized by an imbalance between bone resorption and formation, which results in a reduction in Bone Mineral Density (BMD) and an increased risk for osteoporotic fractures. The use of new diagnostic tools, such as osteodensitometry and biochemical bone markers, has allowed to know more about the effects of thyroid hormones on bone metabolism and mass. At this moment, the negative bone effects of dysthyroidism are gradually decreasing, because of a better awareness of the thyroid diseases and the introduction of new diagnostic and therapeutic options. It is evident that an early diagnosis and treatment of the dysthyroidism can decrease the negative bone effects of the thyroid hormones and the risk of fractures. Finally, the long-term skeletal effects of dysthyroidism represent an important clinical issue.

Key words: *hyperthyroidism, osteoporosis, bone mineral density*

RIASSUNTO

Il ruolo degli ormoni tiroidei sullo scheletro è noto da tempo. Il ritardo di crescita in assenza degli ormoni tiroidei, l'aspetto "tarlato" delle ossa lunghe, la riduzione della bone mineral density (BMD) e l'aumentato rischio di frattura nell'ipertiroidismo ne sono una chiara manifestazione. L'introduzione nella pratica clinica di nuove tecniche, come i markers di metabolismo osseo e la densitometria ossea ha consentito di conoscere in modo più dettagliato gli effetti sul metabolismo e sulla massa ossea degli ormoni tiroidei. Oggi, fortunatamente, stanno progressivamente sparendo gli effetti negativi scheletrici dei distiroidismi per una maggiore conoscenza delle malattie tiroidee da parte dei medici, per l'introduzione di tecniche diagnostiche sempre più affidabili e per la disponibilità di valide opzioni terapeutiche. E' ovvio che con l'incremento dell'aspettativa di vita un precoce intervento in corso di malattie tiroidee è in grado di ridurre l'impatto negativo sullo scheletro riducendo il rischio di una ridotta BMD e, quindi, di fratture ossee. Per finire, gli effetti a lungo termine dei distiroidismi sul tessuto osseo rappresentano un importante problema clinico.

Parole chiave: *ipertiroidismo, osteoporosi, densità minerale ossea*

INTRODUZIONE

Gli ormoni tiroidei hanno un ruolo chiave nel normale sviluppo scheletrico, nella crescita lineare durante l'infanzia e l'adolescenza e nel mantenimento della massa ossea in età adulta. A dimostrazione di questi effetti vi sono diverse evidenze cliniche. In età infantile l'ipotiroidismo è caratterizzato da arresto della crescita, disgenesia delle epifisi, ritardata età ossea e bassa statura, mentre l'ipertiroidismo è contraddistinto da una crescita accelerata, un'età ossea avanzata ed, in casi gravi, da una prematura chiusura dei piatti di crescita e delle suture del cranio. La tireotossicosi, che inizia in età adulta, determina un incremento del rimodellamento osseo, che è caratterizzato da uno squilibrio tra riassorbimento ed osteoformazione

cui consegue una netta perdita di massa ossea, un aspetto "tarlato" delle ossa lunghe ed un incrementato rischio di fratture secondarie ad osteoporosi. La resistenza agli ormoni tiroidei, che è secondaria, nel 90% dei casi, ad una mutazione eterozigotica del gene che codifica per il recettore tiroideo (TR) β che dà luogo ad una resistenza ipotalamico-ipofisaria alla triiodotironina (T3), si manifesta con un fenotipo scheletrico variabile caratterizzato da bassa statura, un'età ossea avanzata, un turnover osseo incrementato, ridotta massa ossea, fratture, anomalie craniofacciali e craniosinostosi (1). Ad ulteriore dimostrazione del ruolo degli ormoni tiroidei sullo scheletro e dell'importanza di alcune isoforme recettoriali specifiche, l'eliminazione del gene del recettore tiroideo α , o più specificatamente delle isoforme recettoriali $\alpha 1$ ed $\alpha 2$, è in grado di determinare un ritardo di

crescita ed una ritardata maturazione ossea (2-3), mentre la mancanza di tutte le isoforme recettoriali β non ha effetti sul tessuto osseo (4). Nonostante questi dati, i più fini meccanismi molecolari di azione degli ormoni tiroidei sono a tutt'oggi poco noti.

MECCANISMO D'AZIONE DEGLI ORMONI TIROIDEI

I recettori degli ormoni tiroidei sono membri della superfamiglia di recettori nucleari, costituita da circa 150 proteine recettoriali, che condividono un'alta omologia aminoacidica ed una simile organizzazione strutturale in domini funzionali. Queste proteine nucleari agiscono come fattori di trascrizione ligando-dipendenti inducibili dagli ormoni tiroidei. Recettori tiroidei $-\alpha 1$, $-\alpha 2$, e $-\beta 1$ sono sintetizzati in condrociti e negli osteoblasti rispettivamente nell'osso endocondrale e membranoso (5-9). Più specificatamente, gli osteoblasti sintetizzano recettori tiroidei $-\alpha 1$ e $-\alpha 2$, mentre la sintesi osteoblastica di TR- $\beta 1$ varia con la differenziazione (10).

Diversi studi hanno evidenziato che il T3 stimola direttamente il riassorbimento osseo in culture d'organo attraverso citochine immunologicamente attive (11-12). Infatti, un'incrementata produzione di interleuchina-6 (IL-6), un potente stimolatore di progenitori osteoclastici, e di altre citochine è stata indotta dal T3 in cellule osteoblastiche (13-14) ed elevate concentrazioni sieriche di IL-6 sono state trovate in pazienti ipertiroidei (15).

In aggiunta agli effetti sulle citochine, il T3 si è dimostrato attivo sulla sintesi di insulin-like growth factor I (IGF-I) e di sue proteine leganti (IGF1BP-2 e -4) (16). Infatti, in pazienti ipertiroidei sono stati trovati livelli più alti di IGF-1, che avevano una correlazione positiva con la BMD del radio (17), ed è stata evidenziata, in vivo, un'influenza dello stato tiroideo sugli effetti anabolici dell' rhIGF-I/IGFBP-3 (18).

Oltre ai citati effetti su citochine e fattori di crescita, il T3 è stato coinvolto in una molteplicità di altri effetti ossei, quali: un'aumentata sintesi di osteocalcina, di collagene di tipo I e di fosfatasi alcalina; l'induzione di proangiogenic factor collagenase 3/matrix metalloproteinase 13 (MMP13), di gelatinasi B (MMP9) e dell'inibitore tissutale di MMP (19-20); la regolazione della risposta osteoblastica all'ormone paratiroideo, attraverso la modulazione della sintesi di parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) receptor (PTHrPR) (21); un'aumentata differenziazione ed apoptosi osteoblastica; l'induzione della sintesi del receptor activation nuclear factor κ -ligand (RANKL) (22).

Tutte queste osservazioni indicano che il T3 stimola sia direttamente sia indirettamente l'attività osteoblastica attraverso numerosi fattori di crescita e citochine, mentre gli osteoclasti riassorbono osso in risposta al T3 in presenza di osteoblasti. Questi effetti indicano che il T3 regola il turnover osseo attraverso gli osteoblasti e che le azioni del T3 sul riassorbimento osseo sono probabilmente indirettamente mediate in parte da IL-6, PGs e RANKL.

In aggiunta agli effetti sugli osteoblasti, gli ormoni tiroidei regolano: la differenziazione di condrociti ipertrofici; l'espressione del PTHrP e del suo recettore (PTHrPR) durante la formazione dell'osso endocondrale (9), una deiodinasi della iodotironina nel piatto di crescita che stimola l'ossificazione endocondrale nella tibia di feti di topi (23).

Per concludere, i fini meccanismi molecolari di azione degli ormoni tiroidei su linee di cellule osteoblastiche ed in cultura non sono ancora definiti perché i risultati degli studi sono influenzati dalla specie, dal tipo di cellula, dall'origine anatomica, dallo stato di dif-

ferenziazione e dalla durata del trattamento.

EFFETTI SCHELETRICI DELL'IPERTIROIDISMO

In questa mia sintesi su "Osteoporosi ed Ipertiroidismo", così come implicito nel titolo, mi occuperò esclusivamente di tutte quelle condizioni nelle quali l'eccesso degli ormoni tiroidei è dovuto ad iperattività della tiroide, con esclusione, quindi, delle tireotossicosi esogene.

La relazione tra eccesso di ormoni tiroidei e osso è conosciuta sin dal 1890 quando von Recklinghausen descrisse la storia clinica di un paziente con ipertiroidismo e fratture multiple (24). In seguito, questo dato fu confermato in alcuni studi che avevano evidenziato gli effetti negativi sul contenuto minerale osseo e sul rischio di frattura dell'ipertiroidismo secondario a malattia di Graves, gozzo tossico multinodulare ed adenoma di Plummer (25-26). Successivamente, alcuni Autori hanno integrato queste conoscenze descrivendo il quadro radiologico delle manifestazioni ossee durante la tireotossicosi. Questo era caratterizzato da un tipico aspetto striato e cotonoso della corticale delle estremità delle ossa lunghe (27) secondario ad un incremento della porosità corticale, che era legata ad un aumento del diametro e del numero dei canali haversiani.

Studi successivi dimostrarono che nell'ipertiroidismo gli effetti sul metabolismo e sulla massa ossea erano riconducibili sia ad un disaccoppiamento tra attività osteoblastica ed osteoclastica, che determinava una riduzione della durata del ciclo di rimodellamento per una contrazione dell'osteof ormazione (28), sia al bilancio calcico negativo (29), che ha come principale meccanismo patogenetico la ridotta secrezione di PTH. Le ridotte concentrazioni sieriche di PTH sono da porre in relazione all'ipercalemia (29), raramente sintomatica, secondaria all'aumento del riassorbimento osseo. Questo effetto sul PTH è responsabile del bilancio calcico negativo perché determina una riduzione della 1 α -idrossilazione della vitamina D a livello renale e, quindi, di calcitriolo (30), cui consegue una riduzione dell'assorbimento intestinale e del riassorbimento tubulare del calcio che contribuisce insieme all'aumento del carico filtrato di calcio, secondario all'ipercalemia, all'ipercalemiuria. Parallelamente all'aumento della calcemia, nell'ipertiroidei si ha una fosforemia aumentata o ai limiti superiori della norma sia per l'incrementata liberazione di fosforo dall'osso sia per l'aumento del riassorbimento tubulare dei fosfati, secondario alla soppressione del PTH. Inoltre, per effetto dell'aumentato riassorbimento osseo, nell'ipertiroidismo i markers di turnover osseo sono aumentati. Infatti, nell'ipertiroidei le incrementate concentrazioni sieriche di fosfatasi alcalina ed osteocalcina riflettono la stimolazione dell'attività osteoblastica, mentre l'elevata escrezione urinaria dei prodotti di degradazione del collagene sono un segno di incrementato riassorbimento osseo (31-33). La maggioranza degli studi mostra una riduzione del 12-20% della BMD nei soggetti ipertiroidei (34-36). Dopo la normalizzazione dell'ipertiroidismo sono stati osservati incrementi in BMD, ma sull'entità del recupero della massa ossea persa non vi è consenso (25, 37-38). Infatti, mentre alcuni Autori non hanno evidenziato differenze tra soggetti ipertiroidei ed eutiroidei (38-39), altri hanno rilevato un recupero incompleto della BMD dopo il conseguimento dell'eutiroidismo (25, 36-38, 40).

Nonostante questi dati contraddittori sulla reversibilità della perdita della massa ossea, nell'ipertiroidei il rischio di frattura sembra essere incrementato (41-42). Un maggior rischio di fratture femorali e vertebrali era stato evidenziato in donne con concentrazioni basali ≤ 0.1 mU/L di ormone tireostimolante (TSH) (43). Un incre-

mento delle fratture vertebrali e del polso era stato osservato in ipertiroidi trattati con radioiodio, ma non in quelli trattati anche con metimazolo (44-45). Una mortalità più alta, che potrebbe parzialmente essere attribuita ad un incrementato rischio di frattura in tarda età, era stata mostrata in pazienti precedentemente ipertiroidi (45).

Accanto alla riduzione della BMD secondaria ad ipertiroidismo franco, negli ultimi tempi, con lo sviluppo di metodiche sempre più sensibili nel determinare la percentuale di perdita ossea e nel dosare il TSH sierico, gli studi si sono indirizzati nella valutazione degli effetti a lungo termine sul turnover osseo nelle forme più sfumate da eccesso di ormoni tiroidei. Gli effetti dell'ipertiroidismo subclinico sul tessuto osseo non sono ben definiti, ma alcune evidenze suggeriscono che può determinare una riduzione della BMD e, forse, un maggior rischio di frattura. Infatti, in diversi trials dati contrastanti sono stati osservati. Alcuni Autori hanno evidenziato una perdita ossea sia a livello vertebrale che femorale in donne in postmenopau-

sa (46). Altri non hanno riscontrato effetti negativi sulla massa ossea in soggetti trattati con radioiodio e con metimazolo (47). Qualcuno ha riscontrato in donne in postmenopausa una ridotta BMD, simile a quella osservata in soggetti con tireotossicosi, sia sul collo del femore sia sul radio, segmenti ove c'è una maggiore percentuale di osso corticale, ma non a livello vertebrale (48). Diversamente dalle donne in postmenopausa, quelle in età fertile con ipertiroidismo endogeno subclinico secondario a nodulo autonomo, non sembrano presentare una significativa riduzione della BMD vertebrale, femorale e del tratto distale del radio rispetto ai controlli (48).

Ulteriori studi sono necessari per evidenziare l'impatto dell'ipertiroidismo subclinico sul rischio di frattura. L'eventualità, che vi possa essere una diminuzione della BMD nell'ipertiroidismo subclinico, può essere un forte argomento per decidere se trattare o non trattare questi pazienti.

Per concludere, per prevenire la diminuzione della BMD ed il rischio di frattura nei pazienti ipertiroidi è fondamentale la diagnosi precoce per iniziare quanto prima il trattamento ideale.

BIBLIOGRAFIA

1. Weiss RE, Refetoff S. Effect of thyroid hormone on growth, Lessons from the syndrome of resistance to thyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:719-30
2. Fraichard A, Chassande O, Plateroto M, et al. The T3R alpha gene encoding a thyroid hormone receptor is essential for post-natal development and thyroid hormone production. *Embo J* 1997; 16:4412-20
3. Gauthier K, Plateroti M, Harvey CB, et al. Genetic analysis reveals different functions for the products for thyroid hormone receptor alpha locus. *Mol Cell Biol* 2001; 21:4746-8
4. Forrest D, Erway LC, Mg L, et al. Thyroid hormone receptor b is essential for development of auditory function. *Nat Genet* 1996; 13:354-7
5. Rizzoli R, Poser J, Burgi U. Nuclear thyroid hormone receptors in cultured bone cells. *Metabolism* 1986; 35:71-4
6. Abu EO, Bord S, Horner A, et al. The expression of thyroid hormone receptors in human bone. *Bone* 1997; 21:137-42
7. Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, et al. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 1994; 134:169-76
8. Robson H, Siebler T, Stevens DA, et al. Thyroid hormone acts directly on growth plate chondrocytes to promote hypertrophic differentiation and inhibit clonal expansion and cell proliferation. *Endocrinology* 2000; 141:3887-97
9. Stevens DA, Hasserjian RP, Robson H, et al. Thyroid hormones regulate hypertrophic chondrocyte differentiation and expression of parathyroid hormone-related peptide and its receptor during endochondral bone formation. *J Bone Miner Res* 2000; 15:2431-42
10. Williams GR, Bland R, Sheppard MC. Characterization of thyroid hormone (T3) receptors in three osteosarcoma cell lines of distinct osteoblast phenotype: interactions among T3, vitamin D3, and retinoid signaling. *Endocrinology* 1994; 135:2375-85
11. Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, et al. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976; 58:529-34
12. Lakatos P, Stern PH. Effects of cyclosporins and transforming growth factor beta on thyroid hormone action in cultured fetal rat limb bones. *Calcified Tissue Int* 1992; 50:123-8
13. Tarjan G, Stern PH. Triiodothyronine potentiates the stimulatory effects of interleukin-1 < beta > on bone resorption and medium interleukin-6 content in fetal rat limb bone cultures. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1321-6
14. Siddiqi A, Burrin JM, Wood DF, et al. Tri-iodothyronine regulates the production of interleukin-6 and interleukin-8 in human bone marrow stromal and osteoblast-like cells. *J Endocrinol* 1998; 157:453-61
15. Lakatos P, Foldes J, Horvath C, et al. Serum IL-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:78-81
16. Milne M, Quail JM, Rosen CJ, et al. Insulin-like growth factor binding proteins in femoral and vertebral bone marrow stromal cells: expression and regulation by thyroid hormone and dexamethasone. *J Cell Biochem* 2001; 81:229-40
17. Lakatos P, Foldes J, Nagy Z, et al. Serum insulin like growth factor-I, insulin-like growth factor binding proteins, and bone mineral content in hyperthyroidism. *Thyroid* 2000; 5:417-23
18. Swanberg E, Healey J, Mascarenhas D. Anabolic effects of rhIGF-I/IGFBP-3 in vivo are influenced by thyroid status. *Eur J Clin Invest* 2001; 31:329-36

19. Salto C, Kindblom JM, Johansson C, et al. Ablation of TRa2 and a concomitant overexpression of a 1 yields a mixed hypo- and hyperthyroid phenotype in mice. *Mol. Endocrinol* 2001; 15:2115-28
20. Pereira RC, Jorgetti V, Canalis E. Triiodothyronine induces collagenase-3 and gelatinase B expression in murine osteoblasts. *Am J Physiol* 1999; 277:E496-E504
21. Gu WX, Stern PH, Madison LD, et al. Mutual up-regulation of thyroid hormone and parathyroid hormone receptors in rat osteoblastic osteosarcoma 17/2.8 cells. *Endocrinology* 2001; 142:157-64
22. Miura M, Tanaka K, Komatsu Y, et al. A novel interaction between thyroid hormones and 1,25(OH)(2)D(3) in osteoclast formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291:987-94
23. Miura M, Tanaka K, Komatsu Y, et al. Thyroid hormones promote chondrocyte differentiation in mouse ATDC5 cells and stimulate endochondral ossification in fetal mouse tibias through iodothyronine deiodinases in the growth plate. *J Bone Miner Res* 2002; 17:443-54
24. Von Recklinghausen FD. *Die Fibrose oder deformierende Ostitis, die Osteomalazie und die osteoplastische Carzinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. (Ostitis fibrosa or deformans, osteomalacia and osteoplastic carcinosis in their relationships)* Berlin: George Reimer; 1891:1
25. Toh SH, Claunch BC, Brown PH. Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content. *Arch Intern Med* 1985; 145:833-86
26. Fraser SA, Anderson JB, Smith DA, et al. Osteoporosis and fractures following thyrotoxicosis. *Lancet* 1971; 1:981-3
27. Meunier PJ, Bianchi GGS, Edouard CM. Bone manifestations of thyrotoxicosis. *Orthop. Clin North Am* 1972; 3:745-74
28. Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three-dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev* 1986; 7:379-408
29. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:35-63
30. Jastrup B, Mosekilde L, Melsen F, et al. Serum levels of vitamin D metabolites and bone remodeling in hyperthyroidism. *Metabolism* 1982; 31:126-32
31. Cooper DS, Kaplan MM, Ridgway EC, et al. Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1979; 90:164-8
32. Garrel DR, Delmas PD, Malaval L, et al. Serum bone Gla protein: a marker of bone turnover in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:1052-5
33. MacLeod JM, McHardy KC, Harvey RD, et al. The early effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism on biochemical indices of bone turnover. *Clin Endocrinol* 1993; 38:49-53
34. Nielsen HE, Mosekilde L, Charles P. Bone mineral content in hyperthyroid patients after combined medical and surgical treatment. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 1979; 18:122-8
35. Linde J, Friis T. Osteoporosis in hyperthyroidism estimated by photon absorptiometry. *Acta Endocrinol* 1979; 91:437-48
36. Krolner B, Jorgensen JV, Nielsen SP. Spinal bone mineral content in myxoedema and thyrotoxicosis. Effects of thyroid hormone(s) and antithyroid treatment. *Clin Endocrinol* 1983; 18:439-46
37. Rosen CJ, Adler RA. Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1531-4
38. Grant DJ, McMurdo MET, Mole PA, et al. Is previous hyperthyroidism still a risk factor for osteoporosis in post-menopausal women? *Clin Endocrinol* 1995; 43:339-45
39. Langdahl BL, Loft AG, Eriksen EF, et al. Bone mass, bone turnover, body composition, and calcium homeostasis in former hyperthyroid patients treated by combined medical therapy. *Thyroid* 1996; 6:161-8
40. Diamond T, Vine J, Smart R, et al. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med* 1994; 120:8-11
41. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332:767-73
42. Wejda B, Hintze G, Katschinski B, et al. Hip fractures and the thyroid: a case control study. *J Intern Med* 1995; 237:241-7
43. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroidstimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134:561-8
44. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, et al. Fracture risk in patients treated for hyperthyroidism. *Thyroid* 2000; 10:341-8
45. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998; 338:712-8
46. Faber J, Jensen IW, Petersen L, et al. Normalization of serum thyrotropin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1998; 48:285-90
47. Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen-Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 1994; 41:421-4
48. Foldes J, Tarjan G, Szathmari M, et al. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: Is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol* 1993; 39:521-7