



Osteoporosis in thyroid diseases

**Agnieszka Kosińska², Anelli Syrenicz¹, Bogusław Kosiński², Barbara Garanty-Bogacka³,
Małgorzata Syrenicz³, Elwira Gromniak¹**

¹ Clinic of Endocrinology, Arterial Hypertension and Metabolic Diseases, Pomeranian Medical University, Szczecin

² General Hospital, Police

³ Independent Laboratory of Propaedeutics in Paediatrics, Pomeranian Medical University, Szczecin

Summary

Thyroid hormones play the essential role in the regulation of metabolism and bone remodeling in physiological conditions and in the course of thyroid dysfunction. Introduction of densitometry to the diagnostics of osteoporosis has made possible the evaluation of influence of both hyperthyroidism and hypothyroidism and their treatment on bone mineral density. Moreover it became possible to estimate the influence of treatment with exogenous thyroid hormones on the skeletal system. Authors presented mechanisms of the thyroid hormones action on bone tissue and analysed current state of knowledge concerning the influence of the thyroxine treatment with replacement and suppressive doses on the bone mineral density. The influence of thyroid hormones on the skeletal system with respect to premenopausal

and postmenopausal period was also discussed. Great discrepancies in literature data and its reasons were underlined.

(*Pol J Endocrinol* 2005; 2(56): 185-193)

Key words: osteoporosis, hyperthyroidism, hypothyroidism, thyroxine treatment

Osteoporoza w chorobach tarczycy

**Agnieszka Kosińska², Anelli Syrenicz¹, Bogusław Kosiński², Barbara Garanty-Bogacka³,
Małgorzata Syrenicz³, Elwira Gromniak¹**

¹ Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii PAM w Szczecinie

² Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Policach

³ Samodzielna Pracownia Propedeutyki Chorób Dzieci PAM w Szczecinie

Streszczenie

Hormony tarczycy odgrywają istotną rolę w regulacji metabolizmu i przebudowy tkanki kostnej w warunkach fizjologii i w przebiegu zaburzeń funkcji gruczołu tarczowego. Wprowadzenie metod densytometrycznych do diagnostyki osteoporozy umożliwiło ocenę wpływu zarówno nadczynności jak i niedoczynności tarczycy oraz ich leczenia na gęstość mineralną kośćca. Ponadto stała się możliwa ocena wpływu leczenia egzogennymi hormonami tarczycy na układ kostny. Autorzy przedstawili mechanizmy działania hormonów tarczycy na tkankę kostną oraz przeanalizowali obecny stan wiedzy na temat wpływu leczenia tyroksyną w dawkach substytucyjnych i supresyjnych na gęstość mineralną kośćca. Omówiono także działanie hormonów tarczycy na układ kostny z uwzględnieniem okresu przed- i pomenopauzalnego. Podkreślono dużą rozbieżność danych z piśmiennictwa i zasygnalizowano ich przyczyny.

(*Endokrynol Pol* 2005; 2(56): 185-193)

Słowa kluczowe: osteoporoza, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, leczenie tyroksyną



Dr hab. med. Anelli Syrenicz
Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego
i Chorób Przemiany Materii PAM w Szczecinie
ul. Arkońska 4
71-455 Szczecin

Wstęp

W 1991 roku w wyniku dyskusji ekspertów wypracowano konsensus, dotyczący definicji osteoporozy [1], według którego osteoporoza jest uogólnioną chorobą układu kostnego, charakteryzującą się obniżeniem gęstości mineralnej kości (bone mineral density – BMD) i zaburzeniami mikroarchitektury tkanki kostnej, czego konsekwencją jest zwiększenie kruchości kości i wzrost ryzyka złamań. Mała gęstość mineralna kości jest uznanym i ważnym czynnikiem ryzyka złamań [2, 3, 4, 5, 6]. Osteoporoza jest chorobą przewlekłą, początkowo o bezobjawowym przebiegu, z tendencją do stałej progresji [7]. Częstość jej występowania wzrasta wraz z wiekiem. Występuje u 25% kobiet i 13% mężczyzn po 50 roku życia [4, 8]. Skutkiem osteoporozy są złamania, głównie kręgow, nadgarstka i kości udowej. Obecnie co druga kobieta w ciągu swojego życia zagrożona jest co najmniej jednym typowym dla tej choroby złamaniem kości [9]. Światowa Organizacja Zdrowia zalicza osteoporozę do głównych chorób cywilizacyjnych. Wśród przyczyn zgonów zajmuje trzecie miejsce po chorobach układu krążenia i nowotworach [4]. Zgodnie z obecnie obowiązującym podziałem wyróżnia się następujące typy osteoporozy: pierwotną w tym starczą i pomenopauzalną oraz wtórną, powstającą w przebiegu wielu chorób i pod wpływem różnych czynników, w tym leków [10, 11].

Wpływ hormonów tarczycy na metabolizm kostny

Znaczenie chorób tarczycy w rozwoju osteoporozy jest szczególnie istotne z uwagi na ich częste występowanie w populacji. Hormony tarczycy należą do istotnych regulatorów rozwoju i przebudowy kości [12, 13]. Wpływają bezpośrednio na aktywność osteoblastów oraz pośrednio osteoklastów [14]. W osteoblastach wykazano obecność receptorów jądrowych dla hormonów tarczycy [15]. Trójiodotyronina, aktywny metabolicznie hormon tarczycy, tworzy z receptorem jądrowym kompleks, aktywujący transkrypcję genu, odpowiedzialnego za syntezę mRNA i w konsekwencji białek macierzy kostnej oraz powoduje wzrost syntezy i wydzielania przez osteoblasty czynników wzrostu i cytokin. W osteoklastach nie wykazano obecności receptorów dla hormonów tarczycy. Przypuszcza się, że w odpowiedzi osteoklastów na te hormony pośredniczą cytokiny, głównie interleukina-6, wydzielane przez aktywne osteoblasty. Trójiodotyronina może również zwiększać aktywność osteoklastyczną poprzez zwiększenie proliferacji i różnicowania prekursorów osteoklastów oraz przez wzrost szybkości rozpoczynania epizodów resorpcji przy udziale dojrzałych osteoklastów [14, 16].

W badaniach na zwierzętach wykazano, że trójiodotyronina może również wpływać na aktywność osteoblastów, wiążąc się z receptorami błonowymi, wykorzystując fosfatydyloinozytotrójfosforan jako drugi przekaźnik [17].

Zmiany kostne w nadczynności tarczycy

Wpływ tyreotoksykozy na układ kostny znany jest od XIX wieku. W 1891 roku von Recklinghausen opisał przypadek młodej kobiety z długotrwałą nadczynnością tarczycy i bólami kości. W badaniu autopsyjnym stwierdzono rozsiarne ogniska rozmiękania i deformacji kości [15, 18].

Lee i wsp. [19] stwierdzili redukcję gęstości kości u kobiet z chorobą Graves-Basedowa w obrębie szyjki kości udowej i kręgosłupa. Diamond i wsp. [20] stwierdzili 12% redukcję gęstości w obrębie kręgosłupa lędźwiowego oraz 9,9% w obrębie szyjki kości udowej u osób z nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Graves-Basedowa.

Nadmiar hormonów tarczycy przyspiesza obrót kostny, przede wszystkim kości beleczkowej, ale również i korowej, przy czym resorpcja przewyższa tworzenie [18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. Tyroksyna zwiększa ilość wielokomórkowych jednostek przebudowy kości BMU (bone multicellular unit), skraca cykl przebudowy z 200 do 113 dni, powodując zaburzenie równowagi procesów w jednostce przebudowy, czego efektem jest niedostateczne odtworzenie zresorbowanej kości [22, 28, 29], zmniejszenie grubości beleczek kostnych i zaburzenie ich struktury, a tym samym wzrost ryzyka złamań [18]. Wpływ hormonów tarczycy na kość jest znacznie mniejszy u osób młodych [14, 28, 30].

Ciężka nieleczona nadczynność tarczycy może prowadzić do przyspieszonego ubytku masy kostnej. Mobilizacja minerałów z kości powoduje łagodną hiperkalcemię ze wzrostem nerkowej utraty wapnia i hiperfosfatemię, co hamuje wydzielanie PTH [18]. Z powodu zmniejszonej aktywności hydroksylazy nerkowej obniżony jest poziom czynnego metabolitu witaminy D₃ – 1,25(OH)₂D₃ w surowicy, a wzrasta poziom mniej aktywnego metabolitu – 24,25(OH)₂D₃ [14]. Jelitowa absorpcja wapnia maleje z powodu niedostatecznej ilości aktywnej witaminy D i zwiększonej perystaltyki jelit. Zmniejszone jelitowe wchłanianie wapnia i wzrost nerkowej utraty wapnia zapobiega dalszemu wzrostowi stężenia wapnia w surowicy. Podwyższone stężenie wapnia w surowicy i wzrost nerkowej utraty tego jonu obniża się do wartości prawidłowych po 4-6 tygodniach leczenia nadczynności tarczycy. Normalizacji ulega również obniżone stężenie PTH [18].

Zwiększony obrót kostny w nadczynności tarczycy przejawia się również wzrostem markerów kościotworzenia (osteokalcyna, fosfataza zasadowa, C-końcowy propeptyd kolagenu typu I) i kościo-

niszczenia (fosfataza kwasna winianooporna, telopeptyd kolagenu typu I, pirydolina, dezoksy-pirydolina) [14, 26, 27, 31]. Ocena gęstości kości metodą densytometryczną wskazuje na utratę masy kostnej zarówno w kości beleczkowej (kręgosłup lędźwiowy) jak i korowej (dystalna część kości promieniowej) [14, 31].

Zmiany kostne w nadczynności tarczycy są zazwyczaj odwracalne po wyleczeniu choroby, niezależnie od zastosowanej metody leczenia (tyreostatyki, ^{131}I , leczenie chirurgiczne) [14]. Wakasugi i wsp. [32] wykazali, że skuteczne leczenie nadczynności tarczycy powoduje znaczący wzrost gęstości kości w obrębie kręgosłupa lędźwiowego, szyjki kości udowej i trójkąta Warda w porównaniu z okresem przed leczeniem. Podobnie Diamond i wsp. [20], obserwując pacjentki z chorobą Graves-Basedowa, wykazali, że roczne leczenie tyreostatykami powoduje znaczący wzrost gęstości kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa u tych chorych. Tsai i wsp. [33] po rocznym okresie leczenia nadczynności tarczycy stwierdzili znaczący wzrost BMD, ale gęstość kości nie osiągnęła wartości prawidłowych. Ponadto biomechaniczne właściwości kości mogą pozostać zmienione. Wczesne wykrycie tyreotoksykozy i leczenie może zmniejszać ryzyko złamań, ale zmiany w mikroarchitekturze i właściwościach biomechanicznych powodują, że kość ma mniejszą wytrzymałość na urazy [31, 34, 35]. Należy również pamiętać, że nadczynność tarczycy często dotyczy ludzi młodych, głównie kobiet przed osiągnięciem szczytowej masy kostnej, a niższa szczytowa masa kostna zwiększa ryzyko wcześniejszego wystąpienia osteoporozy [14]. Przebyta nadczynność tarczycy jest czynnikiem ryzyka złamań bliższej nasady kości udowej u osób w podeszłym wieku [16, 27, 31].

Zmiany kostne w niedoczynności tarczycy

Niedoczynność tarczycy wiąże się z wyraźnym spowolnieniem procesów przebudowy tkanki kostnej. W układzie kostnym dorosłego człowieka obniżenie poziomu hormonów tarczycy prowadzi do obniżenia powstawania, dojrzewania i aktywności komórek kości. Tempo mineralizacji spada o 50%, a tempo resorpcji do 40% wartości prawidłowych. Zmniejsza się również liczba jednostek przebudowy [14, 15]. Obserwuje się również zaburzenia markerów metabolizmu kostnego. Obniżeniu ulega wydalanie wapnia z moczem, stężenie fosfatazy alkalicznej i osteokalcyny w surowicy. Czasami wzrasta stężenie PTH i witaminy D_3 . Pomimo tych zaburzeń objętość kości beleczkowej i gęstość mineralna kości BMD wydają się porównywalne do tych samych parametrów w grupie kontrolnej, choć według niektórych autorów u nieleczonych gęstość kości może być podwyższona [14, 36]. Coindre i wsp. [37] stwierdzili, że chorzy z niele-

czoną niedoczynnością tarczycy mają prawidłową objętość kości beleczkowej, a zazwyczaj zwiększoną grubość kości korowej. Bertoli i wsp. [36] porównywali całkowite i odcinkowe BMD i BMC u 32 kobiet w okresie eutyreozy i subklinicznej hypotyreozy. Nie zaobserwowali różnic w stężeniach biochemicznych markerów obrotu kostnego ani stężeniach hormonów tarczycy. Stwierdzili natomiast znaczące różnice w BMD, największe w obrębie kończyn dolnych, gdzie dominuje kość korowa. W kończynach górnych nie obserwowali takiego efektu, pomimo podobnej struktury kości, co sugeruje wpływ sił grawitacji na cykl remodelingu kostnego, wzmacniający efekt działania niedoczynności tarczycy na kości kończyn dolnych. Istotna korelacja wystąpiła pomiędzy BMD i TSH.

U dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy obserwowano charakterystyczne zmiany kostne. Uszkodzeniu ulegały przede wszystkim kości pochodzenia odchrzęstnego. Dochodziło do bardzo wczesnego zahamowania dojrzewania szkieletu i wzrostu kości na długość. Jądra kostnienia pojawiały się z opóźnieniem i w sposób nieregularny [14, 38].

Wpływ egzogennych hormonów tarczycy na gęstość mineralną kośćca

Wprowadzenie metod densytometrycznych zrewolucjonizowało diagnostykę osteoporozy [35]. Dzięki tym metodom stała się możliwa ocena wpływu stosowania tyroksyny na gęstość mineralną kośćca. Dotychczasowe badania nie dały jednak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy terapia egzogennymi hormonami tarczycy istotnie wpływa na gęstość mineralną kości [18, 39, 40].

W czasach, kiedy nie było możliwości dokładnego oznaczania hormonów tarczycy, powszechnie stosowaną dawką w terapii zastępczej było 400 μg /dobę i mimo tak wysokiej dawki wcale nie obserwowano szczególnego wzrostu częstości złamań [41]. Wiele prac badawczych dotyczy oceny masy kostnej u chorych leczonych tyroksyną z powodu niedoczynności tarczycy, wola nietoksycznego i raka tarczycy. Liczni autorzy wykazali zmniejszenie masy kostnej w mechanizmie podobnym jak w nadczynności tarczycy [15, 26, 42, 43, 44, 45, 46, 47], inni nie stwierdzili wpływu długotrwałego leczenia tyroksyną na układ kostny [12, 48, 49, 50, 51, 52, 53]. Stwierdzone rozbieżności mogą wynikać z wielu przyczyn, między innymi z różnych metod badawczych i oceny gęstości kości w różnych miejscach szkieletu, różnych dawek i czasu trwania terapii, zmiennego zaopatrzenia w wapń i witaminę D, ekspozycją na słońce, niejednakowej aktywności fizycznej oraz różnego wieku chorych i menopauzy. Niektóre badania nie wykluczały chorych z rozpoznaną w przeszłości tyreotoksykozą, będących już w grupie ryzyka małej masy kostnej [26, 54, 55].

Przebyta nadczynność tarczycy, zaawansowany wiek, menopauza, stan po totalnej tyreidektomii wydają się predysponować do demineralizacji kości szczególnie kończyn podczas leczenia hormonami tarczycy [18]. W niektórych badaniach, dotyczących pacjentek leczonych tyroksyną wiek lub okres pomenopauzalny uważane są za główne czynniki wpływające na utratę masy kostnej [56].

Wpływ dawek substytucyjnych tyroksyny na układ kostny

W 1982 roku Ettinger i Wingerd [57] przebadali 151 kobiet, otrzymujących tyroksynę przez dłużej niż 5 lat pod kątem rozwoju osteopenii. Stwierdzili, że kobiety przyjmujące 3 lub więcej ziaren wysuszonej tarczycy wykazywały znacząco większe ryzyko osteopenii, co zostało potwierdzone w badaniach TK na podstawie pomiaru grubości warstwy korowej kości śródreżca. W badaniu Fowlera i wsp. [41] oceniano wpływ leczenia tyroksyną średnio 12,7 lat na gęstość mineralną kości, mierzoną w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i szyjce kości udowej u 31 kobiet z niedoczynnością tarczycy, 6 kobiet przed i 25 po menopauzie. Zarówno dawka jak i czas stosowania tyroksyny nie miały wpływu na wartość BMD. Greenspan i wsp. [56, 58] wykazali, że substytucyjne dawki tyroksyny, przyjmowane przez ponad 10 lat, nie wpływały na gęstość mineralną kości w żadnym z badanych miejsc szkieletu niezależnie od menopauzy. Badania innych autorów: Grand i wsp. [50], Hannah i wsp. [51], przeprowadzone u kobiet po menopauzie, leczonych przez 5 lat substytucyjnymi dawkami tyroksyny z powodu pierwotnej, autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy lub niedoczynności po leczeniu radiojodem, nie wykazały obniżenia BMD kości przedramienia, kręgosłupa lędźwiowego i bliższej nasady kości udowej. W badaniu Tłustochowicza [12] oceniano gęstość mineralną kości kręgosłupa L2-L4, odcinka bliższego kości udowej i całego szkieletu u 72 kobiet leczonych przewlekłe tyroksyną z powodu niedoczynności tarczycy, od wielu lat będących w eutyreozie, potwierdzonej oznaczeniami TSH. Wykazano, że prawidłowo prowadzona terapia substytucyjna nie ma istotnego wpływu na gęstość mineralną kości i nie zwiększa ryzyka osteoporozy u kobiet zarówno przed jak i po menopauzie. Średnie wartości gęstości mineralnej odcinka lędźwiowego kręgosłupa, nasady bliższej kości udowej i całego szkieletu była w granicach normy, a gęstość w odcinku lędźwiowym nie różniła się od grupy kontrolnej. Częstość występowania osteopenii i osteoporozy, diagnozowanych densytometrycznie w kręgosłupie lędźwiowym i szyjce kości udowej była taka sama w grupie leczonych tyroksyną w dawkach substytucyjnych jak i w ogólnej populacji. Nie wykazano korelacji pomiędzy wskaźnikami T-score dla poszczegól-

nych miejsc pomiarów a czasem leczenia, wielkością przeciętnej dawki tyroksyny i wartościami TSH. Analiza danych wykazała, że największe znaczenie dla demineralizacji kości mają ogólnie znane czynniki ryzyka osteoporozy, takie jak starzenie się, brak ochronnego wpływu estrogenów, a zależność od leczenia tyroksyną może być przypadkowa. Chore z osteoporozą i osteopenią były dłużej leczone niż chore z prawidłowymi wartościami BMD, ale też chore z osteoporozą były leczone krócej niż chore z osteopenią. Gatron i wsp. [59] nie stwierdzili negatywnego wpływu leczenia substytucyjnymi dawkami tyroksyny na gęstość mineralną kości u 40 kobiet przed menopauzą, ale wysokie dawki tyroksyny w ich ocenie u kobiet z niską masą ciała mogą stanowić czynnik ryzyka osteoporozy. Paul i wsp. [60] opisali u 31 kobiet przed menopauzą, leczonych przynajmniej 5 lat tyroksyną, 12,8% obniżenie gęstości tkanki kostnej w szyjce kości udowej i 10,1% w krętarzu w porównaniu do grupy kontrolnej, natomiast gęstość kostna kręgosłupa lędźwiowego była podobna jak w grupie kontrolnej. Autorzy sugerują, że ma to związek z innymi proporcjami kości beleczkowej do korowej w kości udowej. Salomon i wsp. [61] stwierdzili, że nawet prawidłowo prowadzona terapia substytucyjna niedoczynności tarczycy tyroksyną zmniejsza gęstość mineralną kości. Nie stwierdzili natomiast u badanych chorych wzrostu ryzyka złamań. Krolner i wsp. [62] wykazali przyspieszoną utratę kości (8,9%) w części lędźwiowej kręgosłupa u 8 pacjentów z niedoczynnością tarczycy w czasie rocznego leczenia tyroksyną w dawkach substytucyjnych.

Wpływ dawek supresyjnych tyroksyny na układ kostny

W badaniu Fallona i wsp. [47] stwierdzono metodą histomorfometryczną wzrost resorpcji kostnej w obrębie kości beleczkowej, ale również i korowej u kobiet po 50 roku życia, leczonych tyroksyną, zwłaszcza w dawkach, powodujących supresję TSH. Ross i wsp. [63] badali 28 kobiet przedmenopauzalnych, leczonych tyroksyną z powodu przewlekłej niedoczynności tarczycy przez ponad 5 lat. U 23 z nich stwierdzono supresję TSH. U pacjentek, które przyjmowały tyroksynę 10 lat lub dłużej, stwierdzono 9% redukcję gęstości kości kręgosłupa, 7,3% krętarza i 7% szyjki kości udowej w porównaniu do dobranej wiekowo grupy kobiet bez chorób tarczycy. Wysunięto wnioski, że przewlekłe leczenie tyroksyną może powodować subkliniczną nadczynność tarczycy z niekorzystnym wpływem na kość. W badaniu Jastrzębskiej i wsp. [64, 65] wykazano, że leczenie supresyjnymi dawkami tyroksyny trwające powyżej 5 lat prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia gęstości szyjki kości udowej u kobiet z zachowaną

czynnością hormonalną gonad. Podobnie Diamond i wsp. [20] wykazali, że niekorzystny wpływ supresyjnej dawki tyroksyny na kości zaznacza się już w okresie przedmenopauzalnym, a czynnikiem decydującym wydaje się być długość leczenia. Kung i wsp. [46] u 34 kobiet po menopauzie, po totalnej tyreidektomii z powodu raka tarczycy, stosowali supresyjne dawki tyroksyny ponad 5 lat. Autorzy wykazali, że leczenie to powodowało zmniejszenie mineralnej gęstości kości w obrębie kręgosłupa lędźwiowego, szyjki kości udowej, krętarza i trójkąta Warda. W badaniu Jureckiej-Tuleja i wsp. [21] oceniano densytometrycznie gęstość mineralną kości w odcinku L2-L4 kręgosłupa i/lub w szyjce kości udowej u 91 pacjentek w okresie pomenopauzalnym, zgłaszających się do rutynowej kontroli po operacji z powodu raka tarczycy, wykonanej do 34 lat wcześniej, leczonych obecnie supresyjnymi dawkami tyroksyny, co najmniej przez rok. U 81 pacjentek nigdy nie stosowano hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). Spośród tych pacjentek osteoporozę rozpoznano u 11%, a osteopenię u 42%. Średnia wartość gęstości kości była znamienne statystycznie wyższa u chorych stosujących HTZ. Terapia supresyjna tyroksyną obniżała masę kostną w zależności od czasu trwania leczenia, przy czym różnica w gęstości mineralnej kości pomiędzy grupą leczoną mniej niż 5 lat i dłużej niż 5 lat nie była istotna statystycznie. Najlepszy wynik pomiaru BMD miały kobiety, stosujące HTZ i krótko leczone tyroksyną. Kobiety dłużej leczone tyroksyną i stosujące HTZ także wykazywały dobrą masę kostną. Lehmke i wsp. [66] oraz Mc Dermott i wsp. [67] są zdania, że nawet umiarkowana supresja TSH u osób leczonych tyroksyną jest związana z przyspieszeniem utraty masy kostnej, zwłaszcza w części korowej kości. W badaniu Jodara i wsp. [68] wykazano wyraźny wpływ supresyjnej terapii tyroksyną na gęstość mineralną kości udowej i przedramienia. W badaniu Affinito i wsp. [54] stwierdzono istotne obniżenie BMD w dystalnej części kości promieniowej u kobiet po menopauzie, leczonych supresyjnymi dawkami tyroksyny, w stosunku do odpowiednio dobranej grupy kontrolnej. Stwierdzono ujemną korelację Z-score z czasem trwania terapii. Autorzy stwierdzili, że terapia supresyjna tyroksyną zwiększa utratę masy kostnej u kobiet po menopauzie i podkreślili częste, u ponad 10% leczonych, przedawkowanie tyroksyny. Dla lepszego monitorowania terapii konieczne jest okresowe oznaczanie TSH. Ponadto w pracy tej wykazano, że odpowiednia podaż wapnia w diecie nie jest czynnikiem zapobiegającym utracie masy kostnej w trakcie terapii tyroksyną. Autorzy sugerują, że należy w indywidualnych przypadkach rozważyć zastosowanie estrogenujnej terapii zastępczej.

W badaniu Kung i Yeung [69] poddano ocenie 46 kobiet w wieku pomenopauzalnym z rakiem

tarczycy, leczonych supresyjnymi dawkami tyroksyny, którym podawano wapń lub wapń i kalcytoninę donosową. Badano wpływ leczenia na gęstość mineralną kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, krętarzu oraz trójkącie Warda. Stwierdzono, że supresyjna terapia tyroksyną u kobiet po menopauzie powoduje redukcję gęstości kości, ale prawdopodobnie w małym stopniu wpływa na ryzyko złamań. Leczenie wapniem i/lub kalcytoniną może zapobiegać utracie masy kostnej u tych pacjentek. Jednak najlepszym sposobem jest dokładne dobowanie dawki hormonu tak, aby uzyskać biochemiczną eutyreozę.

Doniesienia wielu autorów nie potwierdzają jednak szkodliwego wpływu supresyjnych dawek tyroksyny na gęstość mineralną kości [23, 25, 41, 48, 49, 52, 55, 70, 71, 72]. W badaniu Fowlera i wsp. [41] oceniającym wpływ leczenia dawkami supresyjnymi tyroksyny na gęstość mineralną kości, mierzoną w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i szyjce kości udowej u 21 pacjentek stwierdzono, że supresja TSH nie ma istotnego wpływu na obniżenie BMD i nawet, jeśli wiąże się z wcześniejszą nadczynnością tarczycy, rzadko prowadzi do osteoporozy i jej klinicznego efektu – złamań kości. Gam i wsp. [48] nie stwierdzili różnic w zawartości mineralnej kości (BMC) w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej u kobiet po menopauzie z TSH zahamowanym przez supresyjne dawki tyroksyny. Badania prospektywne Bauera i wsp. [49], przeprowadzone u kobiet po 65 roku życia z zahamowanym wydzielaniem TSH (u połowy pacjentek po leczeniu tyroksyną), nie wykazały zależności pomiędzy obniżonym stężeniem TSH w surowicy, a zwiększeniem ubytku BMD szyjki kości udowej i kości piętowej oraz przyspieszonym obrotem kostnego, niezależnie od przyjmowania estrogenów po menopauzie. W badaniu Frusciante i wsp. [52] nie stwierdzono obniżenia BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, trójkącie Warda oraz w krętarzu większym ani nie stwierdzono zaburzeń w obrocie kostnym ocenianym przez scyntyografię szkieletu za pomocą metylenobisfosfonianu znakowanego technetem ^{99m}Tc u kobiet przed i po menopauzie z rakiem tarczycy, przyjmujących tyroksynę w dawkach supresyjnych. Nie znaleziono też zależności między BMD i czasem trwania terapii, dzienną dawką tyroksyny ani wynikami badań czynnościowych. Wyniki te wskazują, że dokładnie monitorowana terapia tyroksyną nie wpływa na obrót kostny i BMD w badanych miejscach. Marcocci i wsp. [23], w badaniu obejmującym 47 kobiet w okresie przed menopauzą, nie wykazali negatywnego wpływu 5 letniej terapii supresyjnymi dawkami tyroksyny na obrót kostny i gęstość mineralną kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, krętarzu większym

i trójkącie Warda w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem wieku i BMI. Oznaczone wartości BMD w wybranych miejscach pomiaru nie różniły się istotnie statystycznie w badanej grupie w stosunku do grupy kontrolnej. Autorzy sugerują, że rozważna, monitorowana terapia supresyjna tyroksyną z zastosowaniem minimalnych, potrzebnych do stłumienia wydzielania TSH dawek tyroksyny, nie ma istotnego wpływu na zmianę masy kostnej. Przed rozpoczęciem terapii substytucyjnej należy jednak określić obecne już wcześniej u pacjentek czynniki ryzyka osteoporozy. W badaniu Fujiyama i wsp. [55] oceniano wpływ długotrwałej, przynajmniej pięcioletniej supresyjnej lub substytucyjnej terapii tyroksyną 24 kobiet w okresie pomenopauzalnym z rakiem tarczycy, na gęstość mineralną kości mierzoną w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, kości promieniowej i całego ciała. W badaniu tym wykazano, że długotrwała terapia tyroksyną połączona z supresją TSH, jeśli jest starannie monitorowana, nie jest czynnikiem ryzyka osteoporozy. W badaniach Nuzzo i wsp. [25] oceniano 40 kobiet w wieku przedmenopauzalnym, leczonych supresyjnymi dawkami tyroksyny z powodu wola nietoksycznego, u których starannie monitorowana terapia minimalnymi, niezbędnymi do supresji TSH dawkami tyroksyny nie powodowała istotnych zmian masy kostnej, mierzonej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i szyjce kości udowej. Autorzy postulują, aby przed rozpoczęciem terapii ocenić czynniki ryzyka osteoporozy, a w trakcie leczenia regularnie kontrolować potencjalny ubytek masy kostnej i stosować postępowanie profilaktyczne w okresie okołomenopauzalnym. W badaniu Kundsena i wsp. [70] u 24 pacjentek przed menopauzą z wolem nietoksycznym oceniano wpływ sześciomiesięcznego leczenia tyroksyną lub trójiodotyroniną na gęstość kości (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i szyjce kości udowej. Stwierdzono, że sześciomiesięczne leczenie tyroksyną i trójiodotyroniną kobiet przed menopauzą, z wolem nietoksycznym, nie powoduje zmniejszenia gęstości kości. W badaniu Fabera i wsp. [71] stwierdzono w trakcie sześciomiesięcznej obserwacji kobiet z wolem nietoksycznym i obniżonym TSH podczas leczenia tyroksyną dyskretny wzrost przemiany kostnej, niewystarczający jednak do redukcji masy kostnej. W badaniu Florkowskiego i wsp. [72] nie wykazano wpływu supresyjnej terapii tyroksyną u 44 pacjentów w tym 20 kobiet przed i 18 po menopauzie oraz 6 mężczyzn, leczonych z powodu zróżnicowanego raka tarczycy średnio 9 lat (3-42) na gęstość mineralną kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i szyjce kości udowej ani korelacji z czasem trwania terapii.

Znaczenie menopauzy w działaniu tyroksyny na kość

Doniesienia z piśmiennictwa o wpływie menopauzy na gęstość kości w trakcie terapii tyroksyną nie są jednoznaczne [20, 24, 45, 53, 68, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80]. W pracy Gorresa i wsp. [24] przebadano 65 chorych, w tym 32 kobiety po menopauzie i 15 kobiet przed menopauzą, leczonych tyroksyną w dawkach supresyjnych z powodu zróżnicowanego raka tarczycy. Nie stwierdzono zmniejszenia BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i szyjce kości udowej zarówno u kobiet po- jak i przed menopauzą, w stosunku do grupy kontrolnej. Wysłano wniosek, że supresyjna terapia tyroksyną u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy nie jest czynnikiem ryzyka osteoporozy zarówno u kobiet przed jak i po menopauzie. W pracy De Rosa i wsp. [53] pomimo obserwowanego wzrostu obrotu kostnego na początku leczenia tyroksyną nie obserwowano różnicy BMD między kobietami przed i po menopauzie, nie znaleziono zależności pomiędzy utratą kości i aktywnością markerów przebudowy, dawką tyroksyny i stężeniem hormonów tarczycy. W badaniu prospektywnym ci sami autorzy stwierdzili jednak obniżenie BMD po roku leczenia tyroksyną w obu grupach kobiet, bardziej zaznaczone w warstwie korowej, związane ze zwiększoną przebudową szkieletu [74].

Rachedi i wsp. [73] badali wpływ długotrwałej terapii tyroksyną, w dawkach supresyjnych i substytucyjnych, na gęstość mineralną kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa u 43 kobiet przed i 28 kobiet po menopauzie. Nie stwierdzono obniżania się BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa ani korelacji BMD z poziomem TSH w obu grupach kobiet. W badaniu Lecomte i wsp. [75] oceniano wpływ supresyjnej terapii tyroksyną, trwającej 3-5 lat, u 38 kobiet z wolem obojętnym i u 7 po totalnej strumektomii z powodu raka tarczycy, na gęstość mineralną kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa: 27 kobiet było w okresie pomenopauzalnym, a 18 w przedmenopauzalnym. Nie wykazano zmian BMD w obu grupach pacjentek w stosunku do grupy kontrolnej. Jednakże przy ocenie leczenia supresyjnymi dawkami tyroksyny u kobiet pomenopauzalnych nie uwzględniono, że pacjentki te były równocześnie w trakcie hormonalnego leczenia zastępczego estrogenami. Badania Kunga i wsp. [76] nie wykazały zmian masy kostnej kręgosłupa, ale ujawniły obniżenie masy kostnej w szyjce kości udowej u kobiet przed menopauzą, leczonych tyroksyną w dawkach substytucyjnych ponad 5 lat z powodu zapalenia tarczycy typu Hashimoto. Wykazały również korzystny wpływ HZT na metabolizm kostny i BMD u kobiet po menopauzie. W badaniu Franklyn i wsp. [77] oceniano kobiety przed- i po menopauzie z niedoczynnością tarczycy po leczeniu tyreotoksykozy, wymagające substytucji tyroksyną, kobiety

po menopauzie leczone radiojodem z powodu tyreotoksykozy i nie otrzymujące tyroksyny oraz kobiety po menopauzie z pierwotną niedoczynnością tarczycy otrzymujące tyroksynę. Wykazano, że terapia tyroksyną stanowi ryzyko utraty BMD jedynie w grupie kobiet po menopauzie z przebytą tyreotoksykozą leczoną radiojodem w wywiadzie. W pracy Mullera i wsp. [78] stwierdzono minimalny spadek BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, całym ciele i kończynach, podobny u kobiet przed- i po menopauzie, w trakcie długotrwałej terapii supresyjną dawką tyroksyny z powodu raka tarczycy. W grupie tej nie zanotowano również złamań. Diamond i wsp. [20] przebadali 24 pacjentki i wykazali obniżenie BMD w szyjce kości udowej u kobiet przed menopauzą oraz w szyjce kości udowej, kręgosłupie i przedramieniu u kobiet po menopauzie po supresyjnej dawce tyroksyny, stosowanej po wcześniejszej tyreidektomii i podaniu radioaktywnego jodu. W badaniach Jodar i wsp. [68] przeprowadzonych u 76 kobiet z rakiem tarczycy (37 przed i 39 po menopauzie), bez uprzedniej nadczynności tarczycy, przyjmujących długotrwanie tyroksynę, wykazano małą redukcję BMD w dystalnej części kości promieniowej, zarówno u kobiet przed, jak i po menopauzie. W długotrwałych badaniach wykazano ponadto znaczącą redukcję BMD szyjki kości udowej. Stephan i Limanova [79] obserwowali obniżenie BMD kręgosłupa u części kobiet zarówno przed- jak i po menopauzie leczonych tyroksyną z powodu raka tarczycy. Mikosch i wsp. [80] badali gęstość kości w trakcie leczenia tyroksyną w dawkach supresyjnych z powodu zróżnicowanego raka tarczycy u 98 pacjentek w wieku przed i pomenopauzalnym. Praca wykazała, że dobrze kontrolowana supresyjna terapia tyroksyną ma niewielki, nieistotny wpływ na gęstość kości. Współistniejący deficyt estrogenów ma większy wpływ na degradację kości niż terapia tyroksyną u tych chorych. U pacjentek z rakiem tarczycy i niedoborem estrogenów wprowadzenie hormonalnej terapii zastępczej powodowało, że stan kośćca był taki sam, jak u kobiet z rakiem tarczycy przed menopauzą. W metaanalizie [45], porównującej 13 badań, wykazano w trakcie 10-letniego leczenia dawkami supresyjnymi tyroksyny u kobiet przed menopauzą o 3% większą utratę masy kostnej niż w grupie kontrolnej, co odpowiadało ubytkowi masy kości w pierwszym roku okresu okołomenopauzalnego i nie było istotne statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną. U kobiet w okresie pomenopauzalnym zaobserwowano około 0,9% utratę masy kostnej na rok w trakcie 10-letniego leczenia dawkami supresyjnymi tyroksyny w stosunku do grupy kontrolnej. Taki istotny ubytek masy kostnej może mieć znaczenie kliniczne i zwiększać ryzyko złamań. W innej metaanalizie [81], obejmującej 48 badań, z wyłączeniem kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą po menopauzie

i osoby mające niedoczynność przytarczyc po strumektomii, wykazano statystycznie istotną utratę BMD w obrębie kręgosłupa lędźwiowego, szyjki kości udowej i przedramienia u kobiet po menopauzie, stosujących supresyjne dawki tyroksyny. Nie stwierdzono istotnej statystycznie redukcji BMD u kobiet przed menopauzą. Natomiast dawka substytucyjna tyroksyny powodowała obniżenie BMD kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej u kobiet przed menopauzą, a nie po menopauzie.

Analiza dostępnego piśmiennictwa, jak wykazano wcześniej, nie pozwala jednoznacznie na wykluczenie lub potwierdzenie istotnego ubytku kostnego w trakcie stosowania tyroksyny, bądź też ustępowania zaniku kostnego po uzyskaniu eutyreozy w trakcie leczenia nadczynności tarczycy lub po odstawieniu leczenia tyroksyną. Ponadto tylko część badaczy ocenia występowanie złamania kości jako ważnego klinicznego następstwa ubytku masy kostnej w trakcie tego leczenia. Problem ryzyka złamań w chorobach tarczycy wydaje się szczególnie istotny z punktu widzenia klinicznego i społecznego. Zdaniem niektórych autorów nadczynność tarczycy lub terapia supresyjna tyroksyną w raku tarczycy nie mają wpływu na zwiększenie częstości złamań, ale kobiety z tej grupy mogą mieć złamania w młodszym wieku [82]. Inni autorzy [83] wykazali, że nadczynność tarczycy i suplementacja tyroksyną u kobiet pomenopauzalnych powoduje znaczący wzrost ryzyka złamań szyjki kości udowej niezależnie od BMD.

W analizie danych zebranych w Danii w latach 1983-1996, dotyczących pacjentów z rozpoznaną niedoczynnością i nadczynnością tarczycy Vestergaard i Mosekilde [34] stwierdzili, że ryzyko złamań wzrasta zarówno w niedoczynności jak i w nadczynności tarczycy. Chirurgiczne leczenie nadczynności tarczycy powoduje zmniejszenie ryzyka złamań. Biomechaniczny stan kości zależy od masy kostnej, obrotu i struktury. Wzrost aktywności remodelingu powoduje odwracalną utratę masy kostnej z powodu ekspansji obszaru remodelingu oraz nieodwracalną utratę masy kostnej, spowodowaną zaburzeniem równowagi siatki kostnej oraz wzrostem ryzyka perforacji beleczek kostnych. Wzrost ryzyka złamań kości spowodowany jest wzrostem obrotu kostnego, obniżeniem BMD i wzrostem ilości perforacji beleczkowania. W nieleczonej tyreotoksykozie maleje BMD. Tsai i wsp. [33] po rocznym okresie leczenia nadczynności tarczycy stwierdzili znaczący wzrost BMD, ale to BMD nie osiągało wartości prawidłowych. Badania wzrostu ryzyka złamań u chorych z nadczynnością tarczycy wykazują wzrost ryzyka złamań biodra, przedramienia i kręgosłupa. Ryzyko złamań nie wydaje się wracać do normalnego poziomu mimo prawidłowej diagnozy i leczenia. W nieleczonej niedoczynności tarczycy histomorfometryczne badania wykazują obniżenie obrotu kostnego zarówno

w obrębie kości beleczkowej jak i korowej. Po substytucyjnym leczeniu tyroksyną niedoczynności tarczycy dochodzi do wzrostu aktywności remodelingu i odnowienia nagromadzonej starej tkanki kostnej. Leczenie może również doprowadzić do nadmiernej substytucji ze słumieniem TSH. Oba te mechanizmy mogą powodować wzrost obrotu kostnego i obniżenie BMD [34]. Ribot i wsp. [84] stwierdzili obniżenie BMD o 5,4% w kręgosłupie i 7% w szyjce kości udowej po rocznym okresie substytucyjnej terapii u 10 pacjentów z niedoczynnością tarczycy. W drugim roku leczenia substytucyjnego BMD wróciło do normy. BMD ulega normalizacji u pacjentów z niedoczynnością tarczycy po uzyskaniu eutyreozy, ale może ulec obniżeniu po słumieniu TSH w trakcie leczenia dużymi dawkami tyroksyny. Zgodnie z tymi spostrzeżeniami odwracalnemu obniżeniu BMD towarzyszy czasowy wzrost ryzyka złamań w okresie pierwszych dwóch lat po rozpoczęciu substytucyjnej terapii tyroksyną. BMD jak i obrót kostny powracają do normy po leczeniu, zarówno u pacjentów z nadczynnością jak i niedoczynnością tarczycy. Niezależnie od tego biomechaniczne właściwości kości mogą pozostać zmienione z powodu utrzymujących się zmian w mikroarchitekturze kości [34].

Stąd też zdaniem niektórych badaczy u osób z podwyższonym ryzykiem złamań kości i przyśpieszonym obrotem kostnym należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie bifosfonianów lub estrogenów.

Piśmiennictwo

1. Consensus Development Conferens. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90: 107-110.
2. Badurski EJ. Ważniejsza jest ocena ryzyka złamania kości niż wypełnienie kryteriów rozpoznania osteoporozy. Zapowiedź istotnych zmian w diagnostyce i leczeniu. *Medicina Sportiva* 2000, Vol. 4 (Supl.1); 127-134.
3. Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R et al. Międzynarodowa Komisja ds. Wytycznych Postępowania Klinicznego w Osteoporozie. Diagnostyka i leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie: Wytyczne postępowania klinicznego. *Clinical Therapeutics*, 1999; 21; 1025-1044.
4. Marcinowska-Suchowierska E. Aktualny stan wiedzy o diagnostyce osteoporozy i czynnikach złamań w przebiegu osteoporozy *Postępy Nauk Medycznych* 2002; 4.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement – Stanowisko Konferencji Uzgodnieniowej 27-29.03.2000 r. Osteoporoza – zapobieganie, diagnostyka i leczenie *Medycyna Praktyczna* 2001; 12 (130): 149-163.
6. Scheiber LB, Torregrosa L. Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1998; 27: 245-261.
7. Dobosiewicz K, Czernicki K, Jędrzejowska A et al. Ocena relacji skaningu densytometrycznego kręgosłupa i przedramienia w diagnostyce osteoporozy u kobiet i mężczyzn. *Terapia* 2001, 11.
8. Horst-Sikorska W. Osteoporoza – genetyczna etiologia choroby. *Endokrynol Pol* 2003; 5 (54): 663-665.
9. Misiorowski W. Rozpoznawanie i leczenie osteoporozy. *Endokrynol Pol* 2003; 5 (54): 667-672.
10. Smith R, Harrison J, Cooper C. Osteoporoza. Współpraca lekarza pierwszego kontaktu i specjalisty. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2000.
11. Sieradzki J. Osteoporozy wtórne. *Medycyna po Dyplomie – Wydanie Specjalne listopad* 1996: 17-23.
12. Hustochowicz W, Lewandowska A. Osteoporoza u chorych leczonych przewlekle tyroksyną. *Reumatologia* 1999; 3 (37): 223-232.
13. Jesedova AE, Gadzhieva MM, Ferzilaeva RA. Calcium-phosphorus metabolism and bone metabolism in postmenopausal patients with thyroid diseases. *Kliniczeskaja Laboratorijnaja Diagnostica (Klin-Lab-Diag)* 2002; 313-16.
14. Syrenicz A, Pilarska K, Ciechanowicz A et al. Problem osteoporozy w chorobach tarczycy. *Endokrynologia Vol 5 No 8*; 803-806.
15. Ciesielska-Kopacz N, Kos-Kudła B, Pluskiewicz W. Wpływ chorób tarczycy i ich leczenia na rozwój osteoporozy. *Przegląd Lekarski* 1998; 5 (55): 271-273.
16. Clifford J. Osteoporoza. Zasady rozpoznawania i leczenia. Springer PWN, Warszawa 1998.
17. Lakatas P, Stem PH. Evidence for direct non-genomic effects of triiodothyronine in rats: stimulation of the inositol phosphate second messenger system. *Calcified Tissue Internat* 1992; 50: 603-608.
18. Leb G, Warnkross H, Obermayer-Pietsch B. Thyroid Hormone Excess and Osteoporosis. *Acta Med Austriaca* 1994; 21: 65-67.
19. Lee MS, Kim SY, Lee MC et al. Negative correlation between the change in bone mineral density and serum osteocalcin in patients with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 766.
20. Diamond T, Nery I, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1184-1188.
21. Jurecka-Tuleja B, August R, Kukulska A et al. Ocena gęstości kości u kobiet po operacji raka tarczycy, leczonych supresyjnie L-tyroksyną. *Wiadomości Lekarskie* 2001; tom 54; supl.1.
22. Harper KD, Weber TJ. Secondary Osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1998; 27 (2): 325-348.
23. Marcocci C, Golia F, Bruno-Bossio G et al. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 (4): 818- 823.
24. Goerres G, Kaim A, Otte A et al. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine* 1996; 23 (6): 690-692.
25. Nuzzo V, Lupoli G, Del Puente A et al. Bone mineral density in premenopausal women receiving levothyroxine suppressive therapy. *Gynecological Endocrinology* 1998; 12: 333-337.
26. Zatońska K, Bolanowski M. Wpływ nadczynności tarczycy na zagrożenie osteoporozą. *Pol Merk Lek* 2000; 8 (47): 356-359.
27. Burman KD. Choroby tarczycy a osteoporoza. *Medycyna po Dyplomie* 1998; 8 (7): 185-196.
28. Wolinsky-Friedland M. Drug-induced metabolic bone disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1998; 24 (2): 395-421.
29. Horst-Sikorska W. Obraz kliniczny i leczenie osteoporozy wtórnej, wywołanej chorobami endokrynologicznymi. *Terapia* Nr 1; z. 1 (115), styczeń 2002.
30. Zonenberg A, Mazurek E, Szlachowska M et al. Subkliniczna nadczynność tarczycy. *Terapia* Nr 5 (122); maj 2002.
31. Baran DT. Editorial: Thyroid hormone and bone mass: the clinician's dilemma. *Thyroid* 1994; 2 (4): 143-144.
32. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M et al. Changes in bone mineral density in patients with hyperthyroidism after attainment of euthyroidism by dual energy x-ray absorpcyjometry. *Thyroid* 1994; 4: 179-182.
33. Tsai KS, Lai SM, Huang KM et al. Decreased bone mineral density in patients with prolonged thyrotoxicosis before and after treatment. *J Formos Med Assoc* 1991; 90: 250-255.
34. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16 249 patients. *Thyroid* 2002; 5 (12): 411-419.
35. Jędrzejczak D. Densytometria i jej zastosowanie w niektórych endokrynopatiach. *Terapia* nr 2, z.1 (102), luty 2001.
36. Bertoli A, Fusco A, Andreoli A et al. Effect of subclinical hypothyroidism and obesity on whole-body and regional mineral content. *Hormone Research* 2002; 57: 79-84.
37. Coindre JM, David JP, Rivere L et al. Bone loss in hypothyroidism with hormone replacement. *Arch Intern Med* 1968, 146, 48.

38. Zgliczyński S. Choroby tarczycy. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2001.
39. Łącka K. Leczenie L-tyroksyną zróżnicowanego raka tarczycy. Wiadomości Lekarskie 2001; tom 54; supl.1.
40. Zonenberg A, Borejszo I, Konstantynowicz J et al. Metabolizm tkanki kostnej u kobiet przed menopauzą leczonych preparatami lewotyroksyny. Endokrynol Pol 2001; 52 (2): 167-175.
41. Fowler PBS, McIvor J, Sykes L et al. The effect of long-term thyroxine on bone mineral density and serum cholesterol. Journal of the Royal College of London 1996; 30 (6): 527-532.
42. Zonenberg A, Borejszo I, Konstantynowicz J et al. Badania ilościowe masy kostnej u kobiet przed menopauzą leczonych lewotyroksyną. Endokrynol Pol 2001; 52 (2): 177-184.
43. Foldes J, Tarian 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: 521-527.
44. Mudde AH, Reijnders FJL, Kruseman CAN. Peripheral bone density in women with untreated multinodular goiter. Clin Endocrinol 1992; 37: 35-39.
45. Farber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. European Journal of Endocrinology 1994; 130: 350-356.
46. Kung AWC, Lorentz T, Tam SCT. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in post-menopausal women. Clin Endocrinol 1993; 39: 535-540.
47. Fallon MD, Perry HM, Bergfeld M et al. Exogenous hyperthyroidism with osteoporosis. Arch Intern Med 1983; 143, 442.
48. Gam AN, Jensen GF, Hasselstrom K et al. Effect of thyroxine therapy on bone metabolism in substituted hypothyroid patients with normal or suppressed levels of TSH. J Endocrinol Invest 1991; 14: 451-455.
49. Bauer DC et al. Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: A prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82, 2931.
50. Grant DJ et al. Suppressed TSH levels secondary to thyroxine replacement therapy are not associated with osteoporosis. Clin Endocrinol 1993; 39: 529.
51. Hanna FW et al. Effects of replacement doses of thyroxine on bone mineral density. Clin Endocrinol 1998; 48: 229.
52. Frusciante V et al. Global skeletal uptake of technetium-99 methylene diphosphonate in female patients receiving suppressive doses of L-thyroxine for differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med 1998; 25: 139.
53. De Rosa et al. A slightly suppressive doses of L-thyroxin does not affect bone mineral density in pre- and postmenopausal women with nontoxic goiter. Horm Met Res 1995; 27: 503.
54. Affinito P, Sorrentino C, Farace MJ et al. Effects of thyroxine therapy on bone metabolism in postmenopausal women with hypothyroidism. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 1996; 75: 843-848.
55. Fujihama K, Kiriya T, Ito M et al. Suppressing doses of thyroxine do not accelerate age-related bone loss in late postmenopausal women. Thyroid 1995; 5 (1):13-17.
56. Greenspan SL, Greenspan FS, Resnick NM et al. Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving long-term L-thyroxine therapy. Am J Med 1991; 14: 451-455.
57. Ettinger B, Wingard J. Thyroid supplements: Effect on bone mass. West J Med 1982; 136: 473.
58. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. Ann Intern Med 1999; 9 (130): 750-758.
59. Gatron M, Reid J, Loveridge N. Bone mineral density and metabolism in women taking L-thyroxine replacement therapy. Clin Endocrinol 1994; 41: 747.
60. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM et al. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. JAMA 1988; 259: 3137-3138.
61. Solomon BJ, Wartofsky I, Burman KD. Prevalence of fracture in postmenopausal women with thyroid disease. Thyroid 1993; 17: 3.
62. Krolner B, Toft B. Vertebral bone loss: an unheeded side effects of therapeutic bed rest. Clin Sci 1983; 64: 573-540.
63. Ross DS, Ardisson IJ, Meskell MJ. Measurement of thyrotropin in clinical and subclinical hyperthyroidism using a new chemiluminescent assay. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69: 684-688.
64. Jastrzębska H, Soszyński P, Wojciechowski D et al. Ocena wpływu supresyjnej terapii tyroksyną u chorych na raka tarczycy na układ krążenia i kości. Endokrynol Pol 1995; 46 (supp 2): 283.
65. Jastrzębska H, Gietka-Czernel M, Zgliczyński S. Hormonalna terapia zastępcza u kobiet po operacji raka tarczycy leczonych supresyjną dawką L-tyroksyny. Wiadomości Lekarskie 2001; tom 54; supl.1.
66. Lehmkje J, Bogner U, Felsenberg D et al. Determination of bone mineral density by quantitative computed tomography and single photon absorptiometry in subclinical hyperthyroidism: a risk of early osteopenia in postmenopausal women. Clin Endocrinol 1992; 36: 511.
67. McDermott MT, Kidd GS, Blue P et al. Reduced bone mineral content in totally thyroidectomized patients: possible effect of calcitonin deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1983; 56: 936.
68. Jodar E et al. Bone changes in pre- and postmenopausal women with thyroid cancer on levothyroxine therapy: Evolution of axial and appendicular bone mass. Osteoporos Int 1998; 8: 311.
69. Kung AWC, Yeung SSC. Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: The effect of calcium and calcitonin. Journal of Endocrinology and Metabolism 1996; 81 (3): 1232-1236.
70. Knudsen N, Faber J, Sierbaek NA et al. Thyroid hormone treatment aiming at reduced, but not suppressed, serum thyroid-stimulating hormone levels in nontoxic goiter: effects on bone metabolism amongst premenopausal women. J Intern Med 1998; 243: 149-154.
71. Faber J, Overgaard K, Jarlov AE et al. Bone metabolism in premenopausal women with nontoxic goiter and reduced serum thyrotropin levels. Thyroid Clin Exp 1994; 6: 27-32.
72. Florkowski CM, Brownlie BEW, Elliot JR et al. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for thyroid carcinoma. New Zealand Medical Journal 1993; 106: 443-444.
73. Rachedi F, Rohmer V, Six P et al. Prolonged suppressive L-thyroxine therapy. Longitudinal study of the effect of LT4 on bone mineral density and bone metabolism markers in 71 patients. Press Med 1999; 28: 323-329.
74. De Rosa G, Testa A, Giacomini D et al. Prospective study of bone loss in pre- and postmenopausal women on L-thyroxine therapy for non-toxic goiter. Clin Endocrinol 1997; 47: 529-535.
75. Lecomte P, Lecureuli N, Osorio-Salazar C et al. Effects of suppressive doses of levothyroxine treatment on sex-hormone-binding globulin and bone metabolism. Thyroid 1995; 5 (1): 19-23.
76. Kung AWC, Pun KK. Bone mineral density in premenopausal women receiving long-term physiological doses of levothyroxine. JAMA 1991; 265: 2688-2691.
77. Franklyn J et al. Bone mineral density in thyroxine treated females with or without a previous history of thyrotoxicosis. Clin Endocrinol 1994; 41: 425.
78. Muller CG et al. Possible limited bone loss with suppressive thyroxine therapy is unlikely to have clinical relevance. Thyroid 1995; 5: 81
79. Stephan JJ, Limanova Z. Biochemical assessment of bone loss in patients on long-term thyroid hormone treatment. Bone and Mineral 1992; 17: 377.
80. Mikosch P, Jauk B, Gallowitsch HJ et al. Suppressing 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 (3): 257-263.
81. Uzzan B et al. Effect on bone mass of long-term treatment with thyroid hormones: A meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 4278.
82. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease. Thyroid 1993; 3: 17-23.
83. Bauer DC, Cummings SR, Tao JL et al. Hyperthyroidism increases the risk of hip fractures: A prospective study. Bone Mineral Res 1992; 7: 121.
84. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM et al. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. Clin Endocrinol 1990; 33: 143-153.