

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Snežana P. Polovina

**RIZIK OD PRELOMA KOSTIJU U OSOBA SA
SUBKLINIČKIM POREMEĆAJEM FUNKCIJE
ŠTITASTE ŽLEZDE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2013

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Snežana P. Polovina

**FRACTURE RISK IN SUBCLINICAL THYROID
DYSFUNCTION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013

PODACI O MENTORU I KOMISIJI

Mentor:

Prof. Vera Popović-Brkić

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

Prof. Božo Trbojević

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. Miloš Žarković

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. Slobodan Antić

Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Datum odbrane: 11. Jul 2013.

Zahvaljujem se mentoru, prof. Veri Popović-Brkić što mi je sa poverenjem prepustila realizaciju svoje ideje za ovaj rad, kolegama koji su mi pomogli pri prikupljanju uzorka, prijateljima koji su oduvek verovali u mene i mojoj porodici u čijem okrilju mogu da postignem sve što poželim.

Snežana Polovina

RIZIK OD PRELOMA KOSTIJU U OSOBA SA SUBKLINIČKIM POREMEĆAJEM FUNKCIJE ŠTITASTE ŽLEZDE

REZIME

Cilj studije preseka je bio da ispita povezanost između TSH i rizika od preloma kostiju u populaciji pre i postmenopauzalnih žena sa subkliničkim hiper i hipotireoidizmom, sa ciljem prepoznavanja osoba sa povećanim rizikom od osteoporotičnih fraktura.

METODOLOGIJA Računanje FRAX skora (10-godišnji pretpostavljeni rizik od preloma kostiju) i merenje koštanih markera je primenjeno na 109 pre i postmenopauzalnih žena sa novootkrivenim subkliničkim hiper ili hipotireoidizmom, starosti 59.17 ± 7.07 godina, prosečnog indeksa telesne mase $27.89 \pm 3.46 \text{ kg/m}^2$, sa nastankom menopauze u 48.05 ± 4.09 godini života i na 51 eutireoidnoj ženi, starosti 69 ± 5.72 , ITM $27.68 \pm 4.66 \text{ kg/m}^2$, sa nastankom menopauze u 48.53 ± 4.58 godini.

REZULTATI: Ukupni FRAX skor i FRAX za kuk je bio značajno veći u podgrupi sa subkliničkim hipotireoidizmom ($p < 0.001$ i $p = 0.001$). U podgrupi sa subkliničkim hipertireoidizmom je ukupni FRAX skor bio statistički značajno povećan ($p = 0.001$).

Nije bilo povezanosti između niskog TSH i frakturnog rizika. U podgrupi sa subkliničkim hipotireoidizmom je nađena povezanost između TSH i osteokalcina ($p = 0.02$) i postojanja TPO antitela i ukupnog frakturnog rizika ($p = 0.001$).

ZAKLJUČAK: Pre i postmenopauzalne žene sa subkliničkom tireoidnom bolešću, posebno autoimune prirode, imaju veći FRAX score i time i veći rizik od preloma kuka i drugih kostiju na malu trauma, u odnosu na pre i postmenopauzalne žene bez tireoidne disfunkcije. Naši rezultati ukazuju na potrebu ispitivanja kvaliteta kostiju populacije perimenopauzalnih žena sa subkliničkom tireoidnom bolešću u cilju sprečavanja nastanka osteoporotičnih preloma kostiju.

Ključne reči: FRAX skor, koštani marker, subklinički hipotireoidizam, subklinički hipertireoidizam, TSH, žene u perimenopauzi

Naučna oblast: endokrinologija

FRACTURE RISK IN SUBCLINICAL THYROID DYSFUNCTION

SUMMARY

OBJECTIVE: The aim of our cross-sectional study was to evaluate the relationship between the TSH and fracture risk in pre and postmenopausal women with subclinical hyper or hypothyroidism for evaluation of individuals with a high risk for osteoporotic fractures.

DESIGN: FRAX score calculation (10-year estimated risk for bone fracture) and measurement of bone markers were performed in 109 pre and postmenopausal women with newly discovered subclinical hypothyroidism (mean age 59.17 ± 7.07 , mean BMI $27.89 \pm 3.46 \text{ kg/m}^2$, menopause onset in 48.05 ± 4.09 years of age) and 51 matched controls (mean age 59.69 ± 5.72 , mean BMI $27.68 \pm 4.66 \text{ kg/m}^2$, menopause onset in 48.53 ± 4.58 years of age) with normal thyroid function.

RESULTS: The main FRAX score and hip FRAX score were significantly higher in the subgroup with subclinical hypothyroidism than in the controls ($p < 0.001$ and $p = 0.001$). In subgroup with subclinical hyperthyroidism main FRAX score was statistically significant ($p = 0.001$). There was no correlations between low TSH and fracture risk. There was significant correlations between osteocalcin and TSH ($p = 0.02$) in subgroup with subclinical hypothyroidism. Significant correlations was founded between presence of TPOAb and main FRAX in subgroup with subclinical hypothyroidism ($p = 0.001$).

CONCLUSIONS: Perimenopausal women with subclinical thyroid dysfunctions, in particular of autoimmune origin, have higher FRAX scores and a thus greater risk for low-trauma hip and other site fractures than euthyroid postmenopausal women. Our results point to the need of monitoring perimenopausal women with subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism for avoidance of fractures.

Keywords: FRAX score, bone markers, subclinical hypothyroidism, TSH, perimenopausal women

Scientific field: endocrinology

Sadržaj:

I UVOD

1.1.	Fiziološka regulacija rada štitaste žlezde.....	1
1.2.	Genetska regulacija rada štitaste žlezde.....	2
1.3.	Intracelularna kontrola sinteze tireoidnih hormona.....	4
1.4.	Tireoidni receptori.....	4
1.5.	Tireoidni transporteri.....	7
1.6.	Subklinički poremećaj tireoidne funkcije.....	8
1.7.	Subklinički hipotireoidizam u starijih osoba.....	9
1.8.	Subklinički hipertireoidizam i koštani metabolizam.....	10
1.9.	Razvoj skeleta.....	10
1.10.	Uloga tireoidnih hormona u razvoju skeleta.....	12
1.11.	Uloga tireoidnih hormona u kostima odraslih osoba.....	13
1.12.	Uloga dejodinaza u koštanom metabolizmu.....	16
1.13.	TSH i osteoporoza.....	17
1.14.	FSH i kost.....	18
1.15.	D vitamin i kost.....	21
1.16.	Koštani markeri.....	23
1.17.	Metode za procenu rizika od preloma kosti.....	24
II RADNA HIPOTEZA.....		31
III CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....		32

IV METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA.....	33
V REZULTATI.....	36
2.1. Karakteristike podgrupe žena sa subkličkim hipotireoidizmom u odnosu na eutireoidne žene.....	36
2.2. Odnos između funkcionalnih testova za tireoidnu žlezdu i fraktura kod subklički hipotireoidnih žena.....	38
2.3. ROC analiza za TSH i FRAX skor u grupi žena sa subkličkim hipotireoidizmom.....	39
2.4. Odnos testova tireoidne funkcije, T skora, koštanih markera i FRAX skora u grupi žena sa subkličkim hipotireoidizmom.....	40
3.1. Karakteristike subklički hipertireoidnih i eutireoidnih žena.....	46
3.2. Odnos između funkcionalnih testova za tireoidnu žlezdu i fraktura u subklički hipertireoidnih žena	47
3.3. ROC analiza za FRAX skor u podgrupi žena sa SHRT.....	48
3.4. Odnos testova tireoidne funkcije, T skora, koštanih markera i FRAX skora u grupi sa SHRT.....	49
VI DISKUSIJA.....	56
VII ZAKLJUČCI.....	70
VIII LITERATURA.....	71
VIII DODATAK- Upitnik	

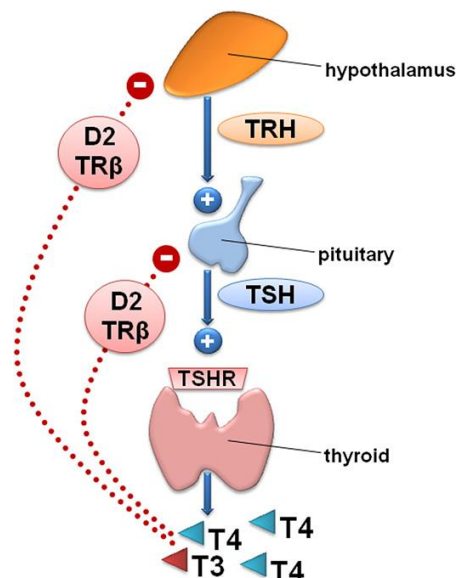
I UVOD

Štitasta žlezda i kost

Hormoni štitaste žlezde imaju jednu od ključnih uloga u razvoju skeleta kao i u procesu resorpcije i izgradnje nove kosti u odraslom životnom dobu (Gogakos A.I. i sar., 2010, Wojcicka A. i sar., 2013, Williams G.R. 2011). Hormoni štitaste žlezde ostvaruju katabolički efekat na kost preko aktivacije osteoklasta, dok TSH može da utiče na proces remodelovanja kosti direktnim putem (Mazziotti G. i sar., 2010, Bassett J.H. i sar., 2008). Postoje mnogobrojna istraživanja koja su dokumentovala povećanje rizika od preloma kostiju kod obolelih od hipertireoze i hipotireoze (Lakatos P. 2003) ali ima i podataka koji ukazuju da i blagi, subklinički oblici tireoidne disfunkcije povećavaju rizik od osteoporoze, naročito u postmenopauzalnih žena (Duntas L.H. 2003), uzrokuju i smanjenu mineralnu gustinu vrata butne kosti (Lee W.Y. i sar., 2006), odnosno ultrazvukom merenu gustinu petne kosti (Nagata M. i sar., 2007, Murphy E. i sar., 2010). Novija istraživanja su pokazala povezanost autoimunih bolesti i promene u kvalitetu kostiju pod uticajem serumskih citokina, koja dovodi do većeg rizika od preloma na malu traumu (Sekeroglu M.R. i sar., 2006).

1.1. Fiziološka regulacija rada štitaste žlezde

Eutireoidno stanje se uspostavlja endokrinim mehanizmom povratne sprege u koji su uključeni hipotalamus, hipofiza i štitasta žlezda (**Slika 1**). Tireotropin (thyrotropin releasing hormone-TRH) se sintetise u paraventrikularnom jedru hipotalamusa (PVN) i stimuliše sintezu i sekreciju tireostimulišućeg hormona (TSH) u adenohipofizi. Delovanje TSH se odvija preko receptora (TSHR) u folikularnim ćelijama štitaste žlezde. TSH podstiče rast folikularnih ćelija i oslobađanje tireoidnih hormona, tiroksina (T4) i trijodtironina (T3), koji inhibišu sintezu i sekreciju TRH i TSH (Bassett J.H. i sar., 2008).



Slika 1. Hipotalamusno-hipofizno-tireoidna osovina

Gogakos AI et al., Archives of Biochemistry and Biophysics 2010; 503: 129–136

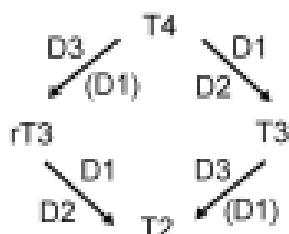
Svaka osoba ima jedinstveno podešenu HPT osovinu koja se nalazi unutar referentnih vrednosti za populaciju i do odstupanja unutar tih granica dolazi zbog varijacija u senzitivnosti tkiva na tireoidne hormone (Andersen S. i sar., 2002, Andersen S. i sar., 2003).

1.2. Genetska regulacija rada štitaste žlezde

Genetika igra značajnu ulogu u determinaciji koncentracije tireoidnih hormona, tireotropina (TSH) i sklonosti ka autoimunoj tireoidnoj bolesti. Studije su pokazale da je genetski uticaj oko 67% na koncentraciju tireoidnih hormona i TSH, sa širokim rangom varijacije između osoba. Među genima odgovornim za to su gen za fosfodiesterazu 8B (*PDE8B*), jodotironin dejodinazu 1 (*DIO1*), beta subjedinicu F actin-capping proteina (*CAPZB*) i TSH receptor (*TSHR*). *PDE8B* pronađen na hromozomu 5, enkodira protein

koji katalizuje hidrolizu i inaktivaciju ciklične adenozin monofosfat kinaze (cAMP). Ustanovljeno je da je varijacija A>G SNP (rs4704397) unutar ovog gena udružena sa koncentracijom TSH, a svaka kopija A alela dovodi do povećanja koncentracije TSH za 0.13 mU/L, odnosno za 0.26 mU/L za A homozigote. Autor istraživanja pretpostavlja da je ovaj polimorfizam odgovoran za oko 2.3% varijacija TSH u populaciji (Arnaud-Lopez L. i sar., 2008).

Drugi polimorfizam *CAPZB*, rs10917469, koji utiče na koncentraciju TSH u zdravih osoba, nađen je na hromozomu 1 i svaki od G alela je udružen sa smanjenjem koncentracije TSH od 0.16 mU/L (Panicker V. i sar., 2010). Polimorfizam rs2235544 gena *DIO1* utiče na odnos slobodnog T3 i T4 (FT3/FT4), koncentraciju FT4 i reverznog T3 (rT3). C alel je odgovoran za povećanje odnosa FT3/FT4 (oko 0.01), smanjenje koncentracije FT4 (0.6 pmol/L) i rT3 (0.2 pmol/L) i povećanje koncentracije FT3 (0.5 pmol/L). Ovaj mehanizam ukazuje da C alel poboljšava funkciju D1 što ima za posledicu veću konverziju FT4 u T3 i rT3 u T2 i posledično niži T4 i rT3, a viši T3 (Slika 2.)



Slika 2. Mehanizam delovanja dejodinaza

Panicker V et al.. Genetics of thyroid function and disease. Clin Biochem Rev. 2011; 32(4): 165–175.

Gen za jodotironin dejodinazu 2 i TSH receptor utiču i na klinički fenotip, koštanu strukturu, razvoj nervnog sistema i dužinu života.

Autoimuna tireoidna bolest se često pojavljuje u nekim familijama što je pokrenulo traganje za genima koji bi mogli da imaju uticaj na imunu regulaciju tireoidne funkcije

(Van der Deure W.M. i sar., 2008). Studija koja je ispivala povezanost lokusa na X hromozomu sa Gravesovom bolešću je ustanovila da je polimorfizam (SNPs) na Xq21.1 GPR174. Polimorfizam *TSHR* rs1991517 je odgovoran za mineralnu gustinu kosti i insulinsku rezistenciju što utiče na prisustvo TSH receptora na adipocitima (Peeters R.P. 2007). Osobe sa Thr/Ala i Ala/ Ala genotipom imaju povećane koštane markere i oko 6% manju mineralnu gustinu kosti u odnosu na Thr/ Thr osobe (Canani L.H. i sar., 2005).

1.3. Intracelularna kontrola sinteze tireoidnih hormona

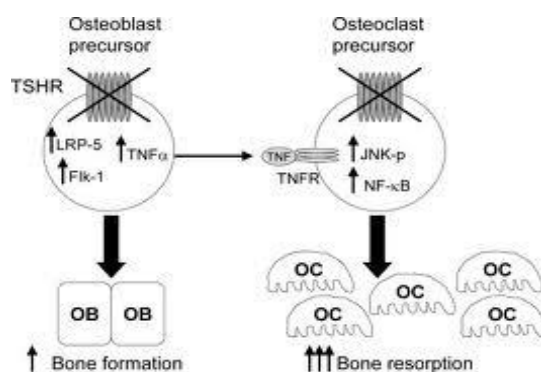
Štitasta žlezda sekretuje većim delom pro-hormon T4 i manje količine aktivnog T3. Veći deo cirkulišućeg T3 nastaje dejodinacijom T4 pomoću enzima jodotironin dejodinaze (D1, D2 i D3). D1 je zasupljena u tireocitima, jetri i bubrezima, a D2 i D3 u centralnom nervnom sistemu, kohlei, retini, srcu i skeletu. Tokom fetalnog razvoja u placenti je aktivna D3 koja štiti posteljicu, matericu i fetalno tkivo od neodgovarajućeg nivoa T3. Nakon rođenja dolazi do značajnog smanjenja nivoa D3 i ekspresije D2 u ciljnim tkivima za T3 što predstavlja okidač za diferencijaciju ćelija i sazrevanje organa u postnatalnom periodu. Enzim dejodinaza 2 (D2), pretvara T4 u T3, dok dejodinaza 3(D3) inaktivira T4 i T3 i konvertuje ih u dijodtironin-T2 i reverzni T3 (rT3). T3 se sa velikim afinitetom vezuje za nuklearni tireoidni receptor. Više od 95% tireoidnih hormona je vezano za proteine plazme. Odnos FT4: FT3 je oko 4:1 (St Germain D.L. i sar., 2009).

1.4. Tireoidni receptori

Tireoidni receptori TRs, TRa1, TRb1 i TRb2 su kodirani genima THRA i THRB koji deluju kao hormonima indukovani transkripcioni faktori i regulišu ekspresiju ciljnih gena. TRs vezuje elemente koji odgovaraju na T3 (TRES) u T3 ciljnom genu i posreduju u transkripciji (Yen P.M. 2001). Nivo TRa1 izoforme je deset puta veći u

kostima nego nivo TRb1 što ukazuje da je TRa1 dominantni posrednik aktivnosti T3 u kostima (O'Shea P.J. 2003, Bookout A.L. 2006, Freitas F.R. 2005, Beber H. i sar., 2009). Obe izoforme TRa1 i TRb1 su ispoljene u hondrocitima, koštanoj srži, ćelijama strome, osteoblastima i osteoklastima, dok su TRs prisutni u osteocitima (Bassett J.H. i sar., 2009).

TSH receptor (TSHR) je član familije sedam transmembranskih G proteinskih receptora koja uključuje receptore za kalcitonin i paratireoidne hormone, koji takođe utiču na koštani metabolizam (**Slika 3**).



Slika br 3. Koštani metabolizam je olakšan u odsustvu TSH receptora.

Novack D. Cell 2003; 86: 129-130.

Kalcitoninski receptori su ispoljeni na osteoklastima i osteoblastima i njihova osnovna uloga je inhibicija resorpcije kosti, smanjenje sekrecije i pokretljivosti osteoklasta (Samura A. i sar., 2000).

PTH receptori su ispoljeni na osteoblastima, a dejstvo PTH je dvofazno. Naime, ako se primenjuje intermitetno, olakšava izgradnju kosti, dok kontinuirana primena povećava ekspresiju RANKL čime se podstiče diferencijacija osteoklasta i resorpcija kosti. U sve tri grupe receptora (TSH, PTH i kalcitoninski receptor) signal se prenosi preko cAMP, fosfolipaze C i protein kinaze A.

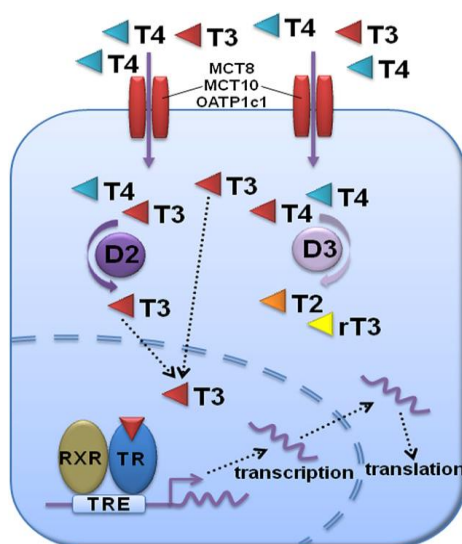
Prekursori osteoblasta regulišu LRP-5 i FLK-1 dovodeći do povećanja broja osteoblasta (OB) i povećanja izgradnje kosti. Proizvodnja TNF α se povećava što doprinosi diferencijaciji prekursora osteoklasta. U nedostatku TSH receptora, prekursori

osteoklasta pokazuje RANKL–om posredovanu diferencijaciju, što dovodi do povećanja fosforilacije JNK-p i aktivacije NF-κB. Rezultat ovih aktivnosti je povećanje broja zrelih osteoklasta (OC) sa pridruženom resorpcijom kosti i prostorom za formiranje nove kosti.

TSHR su ispoljeni u folikularnim ćelijama štitaste žlezde, u mozgu, srcu, bubrezima, masnom tkivu, testisima, fibroblastima, hematopoetskim ćelijama i ćelijama imunog sistema (Teitelbaum S.L. i sar., 2003). TSHR su u kostima ispoljeni u osteoblastima i osteoklastima, što ukazuje na mogućnost da TSH usmerava aktivnost ovih ćelija (Davies T. 2003).

Ekspresija TRB2 je ograničena na hipotalamus i hipofizu gde posreduje u inhibiciji TRH i TSH ekspresije i reguliše razvoj senzornih organa kohlee i retine (Abe E.D. i sar., 2001, Abe E.D. i sar., 1999). U nukleusu TRs formira heterodimere sa retinoid X receptorom (RXR) i gradi elemente koji odgovaraju na T3 (TREs) u ciljnom genu promoteru regulišući gensku transkripciju.

Korepresorski protein u nedostatku T3 RXR-TR heterodimer inhibiše ekspresiju ciljnog gena. T3 omogućava koaktivatorskom proteinu interakciju sa RXR-TR heterodimerom i aktivaciju hormonima uzrokovane genske transkripcije (Harvey C.B. i sar., 2002) (**Slika 4.**).

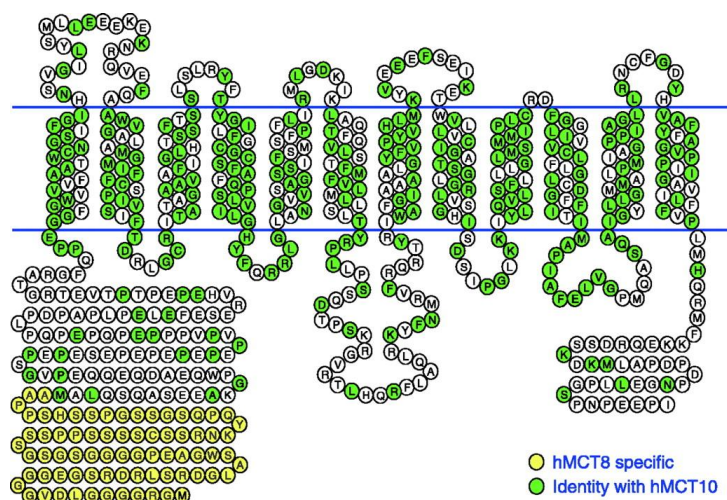


Slika 4. Mehanizam delovanja tireoidnih hormona.

Gogakos AI et al., Archives of Biochemistry and Biophysics 2010; 503: 129–136.

1.5. Tireoidni transporteri

Količina hormona koja ulazi u ćelije zavisi od transportera ćelijskih membrane, monokarboksilata 8 (MCT8), MCT 10 i organskog kiselog transportera-proteina 1c1 (OATP) (Van der Deure W.M. i sar., 2010) i nespecifičnih aminokiselinskih transportera L tipa 1 i 2 (LAT1, LAT2 (**Slika 5**)).



Slika 5. Proteinska struktura humanog MCT8 i MCT10

Van der Deure WM et al., J Mol Endocrinol 2010; 44(1): 1-11.

Važnost transportera MCT8 se vidi u Allan-Herdon-Dudley-evom sindromu u kome je nađena inaktivirajuća mutacija MCT8. Dečaci sa ovim sindromom imaju povišene koncentracije T3, snižen T4 i normalan ili blago povišen TSH. Ove promene su vezane za X hromozom i posledica su oštećenja neuronalnog ulaska T3, abnormalne T3 aktivnosti i poremećenog metabolizma nervnih ćelija (Dumitrescu A.M. i sar., 2004, Friesema E.C. i sar., 2004). Sindrom se ispoljava u ranom detinjstvu u vidu kašnjenja u psihomotornom razvoju, izostanka razvoja govora, nemogućnosti kontrolisanja položaja

glave, hipotonije mišića trupa, mentalne retardacije i motornog deficita (Friesema E.C. i sar., 2006).

MCT8 je ispoljen u hondrocitima, osteoblastima i osteoklastima u svim stadijumima diferencijacije ćelija i njegova ekspresija je regulisana tireoidnim statusom (Williams A.J. i sar., 2008, Capelo L.P. i sar., 2009).

1.6. Subklinički poremećaj tireoidne funkcije

Subklinički poremećaj funkcije štitaste žlezde se definiše kao stanje u kome su nivoi slobodnog T3 i slobodnog T4 u granicama referentnih vrednosti, dok je TSH van ranga za eutireoidno stanje. Subklinički tireoidni poremećaji se često sreću u praksi kako kod mladih i sredovečnih osoba, tako i kod starije populacije. O kliničkom značaju ovog poremećaja su se vodile monogobrojne debate. Subklinički hiper i hipotireoidizam imaju reperkusije na kardiovaskularni sistem, kosti, ovarijalnu funkciju i fertilitet (Trbojevic B. 2003). Lečenje ovog oboljenja i populacioni skrining su kontroverzni uprkos potencijalnoj progresiji u klinički razvijenu bolest i još uvek nije potignut konsenzus koja je to vrednost TSH kod koje treba započeti supstitucionu terapiju, odnosno terapiju tirostaticima (Biondi B. i sar., 2008). Kako se subklinički poremećaj tireoidne funkcije postavlja na osnovu biohemijske analize, potrebno je precizno određivanje referentnog ranga TSH.

Tokom poslednje tri decenije vrednost TSH se smanjila sa početnih 10mIU/l kada se koristila RIA metoda, na 4-4.5mIU/l kada se koristi ELISA metod i testovi sa tireoidnim antitelima. Imunometrijski eseji za TSH variraju zbog upotrebe monoklonalnih antitela u određivanju TSH i mogu da se određuju različite izoforme, različiti metodi mogu da otežavaju prepoznavanje različitih izoformi što stvara poteškoće kod ustanovljavanja gornje granice referentnog ranga za TSH (Baloch Z. i sar., 2003, Dayan C.M. i sar., 2002, Brabant G. i sar., 2006). Istraživanje na 852 ispitanika oba pola u kome su poređene vrednosti TSH u osoba bez rizika za tireoidnu bolest u odnosu na osobe za pozitivnim antitelima na TPO pokazalo je da bi gornji referentni rang mogao da bude pomeren na 3.4mU/L (Žarkovic M. 2011).

Infiltracija tireoidnog tkiva limfocitima se viđa u oko 40% zdravih žena. Nacionalna studija NHANES III (National health and Nutritional Examination Survey) u kojoj su korišćeni imunoeseji sa kompetitivnim procedureama je objavila rezultate u kojima je prevalenca tireoglobulinskih antitela (TgAt) 10%, antitela na tireoidnu peroksidazu (TPOAt) 12% u opštoj populaciji (Hollowell J.G. i sar., 2002, Pedersen O.M. i sar., 2000, Vejbjerg P. i sar., 2006). U oko 20% osoba sa ultrazvučnom slikom autoimunog tireoiditisa se ne detektuju TPOAt. Zbog toga je preporučeno da se za postavljanje referentnih granica za TSH uzima uzorak krvi u jutarnjim satima, našte, od eutireoidnih osoba, bez porodične istorije za tireoidnu bolest, koji ne uzimaju nikakve lekove i koji nemaju vidljivu strumu niti patološki nalaz na ultrazvuku, niti prisutna TgAt i TPOAt (Kratzsch J. i sar., 2005).

1.7. Subklinički hipotireoidizam u starijih osoba

Štitasta žlezda prolazi kroz anatomske promene tokom starenja. Dolazi do smanjenja težine štitaste žlezde, smanjenja veličine folikula i sadržaja koloida. Istovremeno dolazi do povećanja stepena fibroze usled limfocitne infiltracije. Ove promene ne koreliraju sa tireoidnom funkcijom. Poluživot T4 se produžava u sedmoj deceniji života ali se smanjuje sekrecija T4 tako da nema promene koncentracije tiroksina u serumu osoba u sedmoj deceniji života (Mariotti S. i sar., 1995) Iako ima nekih studija koja su pokazivale pad sekrecije T3 tokom starenja, studije na zdravim starijim osobama su to opovrgle (Hershman J.M. i sar., 1993). TSH u starijih osoba može da se menja u zavisnosti od unosa joda (Hoogendoorn E.H. i sar., 2006). Osobe u devetoj deceniji života mogu da imaju nešto niže vrednosti TSH usled pomeranja granice na kojoj je podešena hipotalamo-hipofizno-tireoidna osovina (Mariotti S. i sar., 1993, Lewis G.F. i sar., 1991). Od 40 do 70% starije populacije sa povišenim TSH ima prisustvo tireoidnih antitela ali mali procenat osoba sa pozitivnim tireoidnim antitelima ima povišen TSH. Porast koncentracije tireoidnih antitela sa starenjem se dovodi u vezu sa bolestima koje su udružene sa starijim životnim dobom. Prisustvo tireoidnih antitela se smanjuje posle 80 godine života (Mariotti S. i sar., 1995). Uzroci

subkliničkog hipotireoidizma su, slično drugim dobnim grupama, autoimuni tireoiditis, lečenje hipertireoidizma, primena lekova kao što je amiodaron, interferon ili litijum koji se češće primenjuju kod starijih osoba (Laurberg P. i sar., 2005).

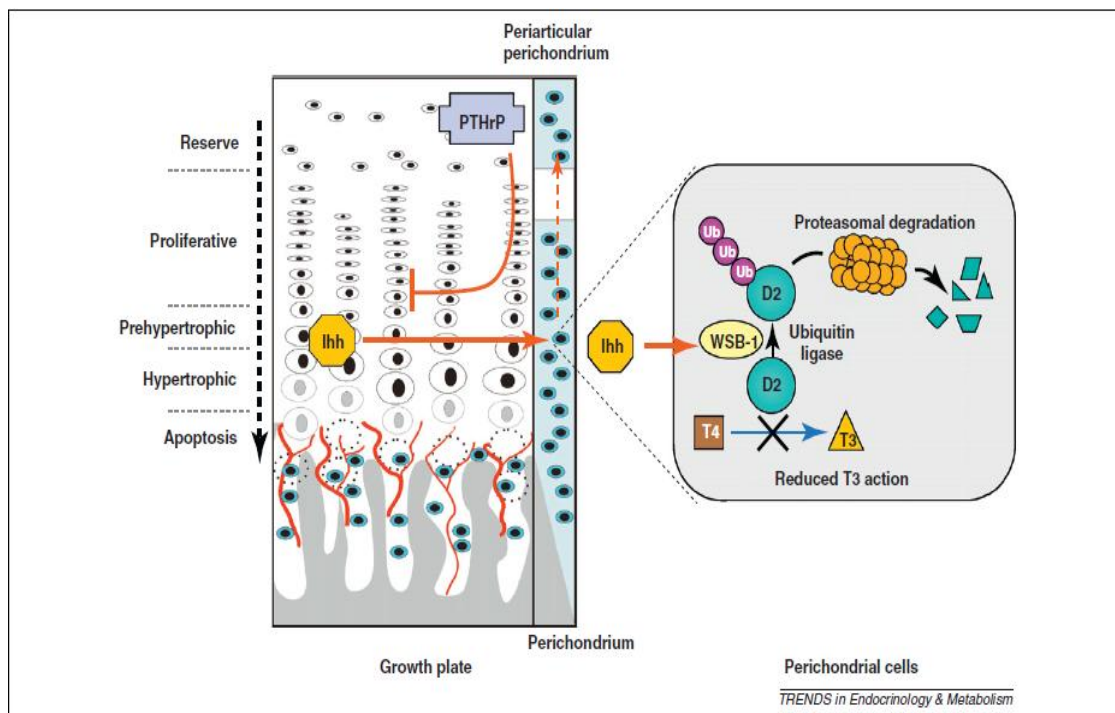
1.8. Subklinički hipertireoidizam i koštani metabolizam

Eksces tireoidnih hormona je udružen sa ubrzanim koštanim metabolizmom, negativnim bilansom kalcijuma i gubitkom koštane mase, što hipertireoidizam čini značajnim faktorom rizika za osteoporozu i frakture na malu traumu (Toh S.H. i sar., 1985, Rosen C.J. i sar., 1992, Vestergaard P. i sar., 2000). Istraživanja na eksperimentalnim životinjama su pokazala da je osteopenija u hipertireoidizmu izraženija u kortikalnoj kosti u odnosu na trabekularnu kost (Ongphiphadhanakul B. i sar., 1992).

U tri studije je uočena slaba negativna korelacija između visine TSH i nivoa osteokalcina (Ross P.D. 1999, Ross P.D. i sar 2000, Guo C.J. i sar., 1997, Faber J. i sar., 1994). Takođe je uočeno veće izlučivanje urinom koštanog kolagena, hidroksiprolina i telopeptida I koje predstavlja marker koštane resorpcije kod postmenopauzalnih žena sa subkliničkim hipertireoidizmom (Loviselli A. i sar., 1997).

1.9. Razvoj skeleta

Postoje dva mehanizma razvoja skeleta: intramembranska i endohondralna osifikacija. Intramembranska osifikacija je process u kome se mezenhimski progenitori diferenciraju u osteoblaste koji sekretuju i mineralizuju osteoidni matriks za formiranje ravnih kostiju lica i lobanje. Endohondrijalna osifikacija je process u kome se duge kosti uvećavaju u procesu diferencijacije mezenhimalnih stem ćelija u hondrocite koji proliferišu i sekretuju hrskavičavi matriks (Mackie E.J. 2003) (**Slika 6**).



Slika 6. Kontrola D2 aktivnosti u endohondrijalnoj osifikaciji

Wojcicka A. et al., *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 3979-3986.

Mezenhimske prekursorske ćelije se kondenzuju i diferenciraju u hondrocite koji sekretuju proteinski matriks za hrskavicu. U centru primarne osifikacije se koordiniše program proliferacije, hipertrofične diferencijacije i apoptoze hondrocita koji dovodi do mineralizacije hrskavice.

Vaskularna invazija i migracija osteoblasta dovodi do zamene mineralizovane hrskavice trabekularnom kosti. Istovremeno periferni mezenhimski prekursori u perihondrijumu se diferenciraju u osteoblaste i formiraju sloj kortikalne kosti. Centri sekundarne osifikacije između hrskavice i krajeva dugih kostiju ostaju odvojeni od centara primarne osifikacije epifiznom zonom rasta (Pazzaglia U.E. i sar., 2011).

Endohondrijalna osifikacija je regulisana mehanizmom povratne sprege u kome učestvuje Ihh (*Indian hedgehog*) morfogen i PTHrP (*Paratireoidhormone related peptid*). Ihh se ispoljava u prehipertrofičnim hondrocitima u zoni rasta, a u perihondrijalnim ćelijama indukuje ekspresiju PTHrP koji ograničava proliferaciju

ondrocita i dalju diferencijaciju kontrolišući linearni rast (Mackie EJ i sar. 2011, Kronenberg H.M. 2003).

1.10. Uloga tireoidnih hormona u razvoju skeleta

Hipotalamo-hipofizno-tireoidna (HHT) osovina igra ključnu ulogu u razvoju skeleta i dostizanju odgovarajuće koštane mase. Koncentracija tireoidnih hormona i TSH varira od osobe do osobe, što stvara pretpostavku da svaka osoba ima svoju tačku na kojoj je podešena HHT osovina. To individualno podešavanje HHT osovine je genetski determinisano (Gogakos A.I. i sar., 2010, Wojcicka A. i sar., 2013).

Za normalan razvoj skeleta je neophodno eutireoidno stanje. Hipotireoidizam u dečjem uzrastu dovodi do zastoja u rastu i zakasnelog sazrevanja kostiju. Rivkees je još 1988. godine ispitivao zastoj u rastu kod dece sa juvenilnim, stečenim hipotireoidizmom i došao je do rezultata da i nakon uvođenja supstitucione terapije, ta deca zaostaju u rastu za svojim vršnjacima i do 2SD, a da je zaostajanje u rastu proporcionalno dužini trajanja hipotireoidizma pre uvođenja terapije l tiroksinom i da je nezavisno od toga da li je terapija započeta pre ili posle puberteta (Lai L.P. i sar., 2005, Boersma B. i sar., 1996, Rivkees S.A. i sar., 1988).

Tireotoksikoza u juvenilnom dobu ubrzava rast i koštano sazrevanje i zatvaranje zona rasta kostiju što ima za posledicu nizak rast, a u težim slučajevima može da nastane kraniosinostoza zbog ranog zatvaranja sutura lobanjskih kostiju (Segni M. i sar., 1999).

Tireoidni hormoni svoju ulogu u metabolizmu kostiju ostvaruju preko tireoidnih receptora. U odgovoru skeleta na tireoidne hormone utiče Ihh-PTHrP povratna sprega, hormon rasta, insulin sličan faktor rasta-1 (IGF-1), fibroblastni faktor rasta i Wnt-b katenin (Mosekilde L. i sar., 1990, Stevens D.A. i sar., 2000, O'Shea P.J. i sar., 2005, Barnard J.C. i sar., 2005, Stevens D.A. i sar., 2003, Wang L. i sar., 2007) (**Slika 7**).

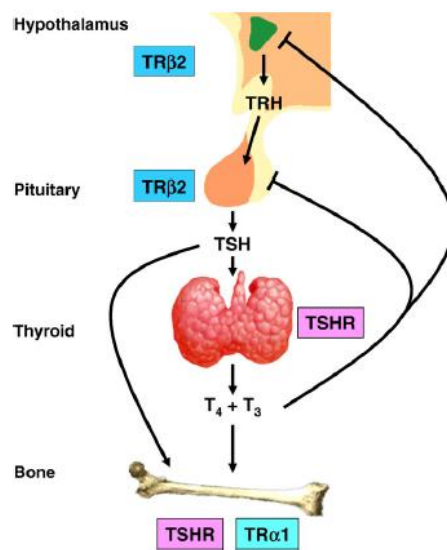


Fig. 1. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis illustrating the reciprocal relationship between thyroid hormones and TSH.

Slika 7. Uticaj hipotalamo-hipofizno-tireoidne osovine na kost

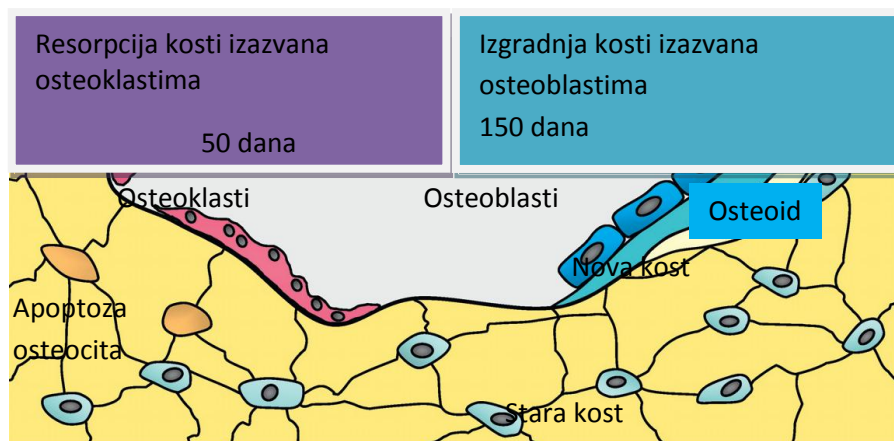
Bassett JH et al., Bone 2008; 43: 418-426.

1.11. Uloga tireoidnih hormona u kostima odraslih osoba

Kost odrasle osobe održava svoju elastičnost i čvrstoću kontinuiranim procesom razgradnje, izgradnje, odnosno remodelovanja kosti. Osteociti regrutuju osteoklaste na mesta mikrotraume koji započinju process resorpcije kosti, a nastale defekte popunjavaju osteoblasti koji sintetišu, sekretuju i mineralizuju osteoid (Boyle W.J. i sar., 2003) (Slika 8).

Metabolizam tireoidnih hormona preko DIO2 i DIO 3 je osetljiv mehanizam koji omogućava održavanje nivoa T3 u ciljnim ćelijama čime omogućava aktivnost T3 nezavisnu od trenutne koncentracije tireoidnih hormona u cirkulaciji. Istraživanja su pokazala značajnu fiziološku ulogu DIO2 u mineralizaciji i čvrstini kostiju odraslih osoba, kao i značaj lokalnog nivoa T3 tokom reparacije kosti i hrskavice (Waung J.A. i sar., 2012).

Hipotireoidne odrasle osobe imaju manje, usporenije, remodelovanje kosti, povećanu PTHrP ekspresiju sa smanjenom resorpcijom, umanjenu sintezu kolagena X i oštećenu hipertrofičnu diferencijaciju. Produžen ciklus remodelovanja kosti dovodi do produženja perioda sekundarne mineralizacije (Stevens D.A. i sar., 2000, Barnard J.C. i sar., 2005, Lassova L. i sar., 2009).



Slika 8. Ciklus remodelovanja kosti.

Prilagođeno iz: *Williams GR et al., Eur Thyroid J 2013; 2: 3-13.*

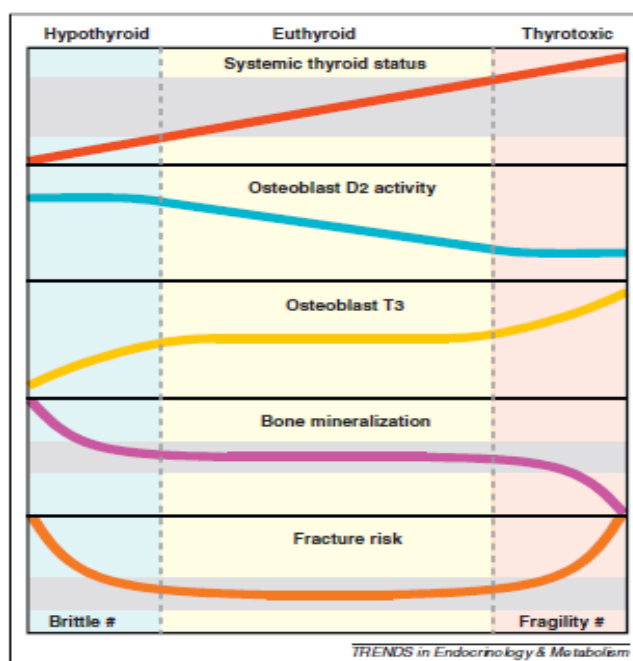
Remodelovanje kosti je u odraslom dobu usko povezano sa tireoidnom funkcijom. Pokazano je da tireoidni hormoni ispoljavaju katabolički efekat na kosti odraslih osoba preko aktivnosti osteoklasta, dok TSH može direktno da utiče na kost (Mazziotti G. i sar., 2010). S druge strane, hipertireoidizam je uzrok ubrzanog remodelovanja kosti usled dominiranja resorpcije u odnosu na izgradnju nove kosti što smanjuje mineralnu gustinu kosti i povećava, takođe, rizik od preloma (Vestergaard P. i sar., 2005).

Postmenopauzalne žene sa subkličičkim hipertireoidizmom imaju povećan fraktorni rizik kao i kod iste populacije sa normalnim TSH i vrednostima tireoidnih hormona na gornjoj granici normalnih vrednosti što pokazuje da je skelet odraslih osoba vrlo osetljiv na veoma male oscilacije tireoidnog statusa (Bauer D.C. i sar 2001, Murphy E. i sar., 2010).

T3 indukuje markere hipertrofične diferencijacije hondrocita, kolagen X i alkalnu fosfatazu u zoni rasta i olakšava mineralizaciju hrskavičavog matriksa, podstiče hipertrofiju hondrocita, ekspresiju proteoglikana i kolagen degradirajućih enzima agrekanaze 2 (ADAMTS5) i matriks metaloproteinaze 13 (MMP13) (Himeno M. i sar., 2002, Makihira S. i sar., 2003, Pereira R.C. i sar., 1999). T3 takođe, olakšava ekspresiju i sintezu markera za diferencijaciju osteoblasta kao što je kolagen I, osteokalcin, alkalna fosfataza, MMP 13 u osteoblastima (Gouveia C.H. i sar., 2001, Varga F. i sar., 2010).

T3 deluje i lokalno preko parakrinih signala stimulišući odgovor osteoblasta na insulinu sličan faktor rasta (insulin-like growth faktor-1 (IGF1)), paratireoidni hormon (PTH) i fibroblastni faktor rasta (FGFs) (Stevens D.A. i sar., 2003, Gu W.X. i sar., 2001, Huang B.K. i sar., 2000).

Nije sasvim razjašnjen mehanizam povećane resorpcije kosti u tireotoksikozi. Jedna pretpostavka je da T3 povećava resorptivnu aktivnost osteoklasta, druga da je da je uticaj T3 indirektan preko delovanja na osteoblaste (Williams A.J. i sar., 2008) (**Slika 9**).



Slika 9. Aktivnost D2 u osteoblastima u zavisnosti od tireoidnog statusa

Williams AJ et al., Bone 2008; 43(1): 126-134.

1.12. Uloga dejodinaza u koštanom metabolizmu

U tkivima dejodinaze mogu da aktiviraju ili deaktiviraju tireoidne hormone. Aktivacija se odigrava tako što se sa spoljašnjeg prstena prohormona tiroksina (T4) uklanja jedan atom joda i nastaje trijodtironin.

Do deaktivacije tireoidnih hormona dolazi uklanjanjem atoma joda iz unutrašnjeg prstena, čime se aktivni trijodtironin pretvara u neaktivni reverzni trijodtironin (rT3) ili u neaktivni dijodtironin (T2). Najveći deo procesa dejodinacije se odvija unutar ćelija (Bianco A.C. i sar., 2006).

Tip 1 dejodinaze

Dejodinaza tipa 1 (DIO1) se nalazi u bubrezima i jetri. Biološka funkcija DIO1 je dvostruka: da produkuje T3 iz T4 i da inhibiše delovanje T4. Utiče i na produkciju ekstratireoidnog T3 u hipertireoidnih osoba. Može da vrši dejodinaciju spoljnog i unutrašnjeg prstena trijodtironina. DIO1 nema uticaj na skelet tokom razvoja što je dokazano u studijama na C3H/HeJ miševima sa smanjenjem hepatične aktivnosti DIO1 od 90% i DIO1 knock-out miševima kod kojih nije uočena abnormalnost u skeletu (Bianco A.C. i sar., 2006).

Tip 2 dejodinaze

Dejodinaza tip 2 (DIO2) se nalazi u srcu, skeletnim mišićima, CNS-u, masnom tkivu, štitastoj žlezdi i hipofizi. Može da vrši dejodinaciju samo spoljašnjeg prstena prohormona tiroksina i predstavlja glavni aktivirajući enzim. Neaktivni reverzni trijodtironin se razlaže pod dejstvom DIO2. mRNK je nađena u skeletu embriona miša u periodu od 14.5 do 18.5 dana embrionalnog razvoja kada je zapaženo da je aktivnost enzima i dalje povišena u hipotireoidnih jedinki što upućuje na mogućnost da DIO2 ima

značajnu ulogu u lokalnoj regulaciji signala tireoidnih hormona tokom razvoja koštanog sistema fetusa (Capelo L.P. i sar. 2008).

U skeletu odraslih jedinki, aktivnost DIO2 je ograničena na zrele osteoblaste i nedostaje u kulturi primarnih hondrocita i osteoklasta (Williams A.J. i sar., 2008). Lokalni hipotireoidizam posreduje u degradaciji DIO2 i rezultuje u povećanoj sintezi PTHrP i inhibiciji diferencijacije hondrocita u zoni rasta. Krajnja posledica je odložena osifikacija i nizak rast. U ciljnim tkivima je u hipotireoidnih osoba povećana aktivnost DIO2, dok je inhibisana u hipertireoidnih jedinki (Panicker V. i sar., 2008, Hansen P.S. i sar., 2004).

Tip 3 dejodinaze

Tip 3 dejodinaze (DIO3) se nalazi u placenti i fetalnom tkivu. Ovaj tip dejodinaze deluje samo na unutrašnji prsten tiroksina i trijodtironina i glavna je inhibišuća dejodinaza. U primarnim hondrocitima, osteoblastima i osteoklastima u zoni rasta je dokazano prisustvo i aktivnost DIO3 ali fiziološka uloga ove dejodinaze u kostima nije sasvim jasna. Do sada nisu nađene mutacije gena za dejodinaze ali je zapažena do 50% manja aktivnost DIO2 u mišićima i tireoidnom tkivu u osoba sa Ala/Ala genotipom i uloga DIO3 kao modifikujućeg lokusa u osteoartritisu (Waarsing J.H. i sar., 2011).

1.13. TSH i osteoporoza

Smatralo se da TSH reguliše rast tireoidnih folikula i sekreciju tireoidnih hormona. Terapeutska supresija TSH je praćena osteoporozom i povećanim frakturnim rizikom (Ross D.S. 1994). Mineralna gustina kosti i rizik od preloma su u korelaciji sa koncentracijom TSH ali ne i sa koncentracijom tireoidnih hormona (Bauer D.C. i sar., 2001 i sar, Morris M.S. 2007).

Haploinsuficijencija TSH receptora u heterozigotnih miševa rezultuje osteoporozom sa ubrzanom pregradnjom kosti (Novack D.V. 2003), dok je kod TSHR-

/- miševa dijagnostikovana osteoporoza bez obzira da li su dobijali terapiju tiroksinom ili ne (Zaidi M. i sar., 2006). Podaci istraživanja koje su sproveli Abe, Hase i Sun sa saradnicima govore da je TSH sposoban da inhibiše resorpciju kosti i da oslabi stvaranje, funkciju i preživljavanje osteoklasta in vitro. Antiosteoklastogenična aktivnost TSH je posredovana redukcijom nuklearnog faktora κ B i produkcijom TNF- α . Uloga TSH u regulaciji osteoblasta nije sasvim jasna. Nedostatak TSH receptora je udružen sa porastom osteoblastogeneze i ekspresijom “low density lipoprotein receptoru” sličnog proteina 5 i Flk-1.

Suprotno antianaboličkom dejstvu konstatno visokih vrednosti TSH, povremena parenteralna primena TSH ima anabolički efekat. Supkutana aplikacija rekombinantnog humanog TSH u postmenopauzalnih žena značajno smanjuje nivo serumskog C telopeptida tipa 1 kolagena na premenopauzalni nivo unutar dva dana, sa vraćanjem na prethodni nivo nakon 7 dana (Ross D.S. i sar., 1994, Abe E. i sar., 2003, Hase H. i sar., 2006). Studija sa postovarietomisanim miševima je pokazala da je intermitentna primena TSH sprečila ovariektomijom indukovano smanjenje mineralne gustine kosti slično efektu estrogena ili paratireoidnog hormona što bi moglo da bude potencijalna terapijska opcija za osteoporozu (Sun L. i sar., 2008). Efekat TSH na RANKL i osteoprotegerin nije sasvim jasan.

Drugi polimorfizam, T+140974TC, koji se viđa u populaciji Koreanaca, udružen je sa povećanjem BMD i to u većoj meri kod osoba sa povišenim TSH što ukazuje na značaj TSH u sprečavanju smanjenja koštane mase. Studije na miševima su pokazale da haploinsuficijencija FSH ili TSH receptora može da ošteti remodelovanje skeleta, a da ne oštećuje ovarijume ili štitastu žlezdu, što pokazuje da je osovina hipofiza-kost osetljivija nego osovina hipofiza-tireoidea (Van der Deure W.M. i sar., 2008, Imam A. i sar., 2009).

1.14. FSH, estrogeni i kost

Tokom kasne perimenopauze, dolazi do porasta FSH, pre nego što se smanji nivo estrogena. Istovremeno se povećava resorpcija kosti zbog osteoklastogenetske i

proresorptivne aktivnosti FSH. FSH stimuliše sazrevanje osteoklasta u prisustvu aktivatora receptora nuklearnog faktora κ B liganda (RANKL), a dejstvo se proširuje i preko $Gi2\alpha$ vezanog za FSH receptor (FSHR). FSHR osteoklasta olakšava fosforilaciju Erk i Akt, kao i $I\kappa-B\alpha$ (Sun L. i sar., 2006, Wu Y. i sar., 2007).

U prilog ovome govori i istraživanje na miševima bez β subjedinice FSHR, kod kojih je utvrđeno da haploinsuficijencija FSH u FSH β heterozigotnih miševa rezultuje velikom koštanom masom, a histomorfometrijom je pokazano da je to posledica smanjenja resorpcije kosti. Eugonadalne jedinke sa FSH haploinsuficijencijom potvrđuju da FSH reguliše direktno koštanu masu, nezavisno od estrogena, a isto tako FSH β -/- i FSHR-/- homozigotni miševi imaju očuvanu koštanu masu uprkos hipogonadizmu. Ovo se objašnjava blagom kompenzatornom hiperandrogenemijom, dok se kod miševa sa uništenim receptorima, koji imaju povišen nivo FSH za aromataze, pojavljuje značajan gubitak koštane mase uprkos hiperandrogenemiji (Gao J. i sar., 2007). Istovremeno sa nastankom menopauze dolazi do porasta koštanih markera. Oscilacije u nivou markera su različite, u zavisnosti od njihove uloge u metabolizmu kostiju. Porast markera se uočava već u perimenopauzalnom periodu, posle 40. godine života kada se uočava viši nivo CTX i osteokalcina u odnosu na mlađe žene (Ravn P. i sar., 1996).

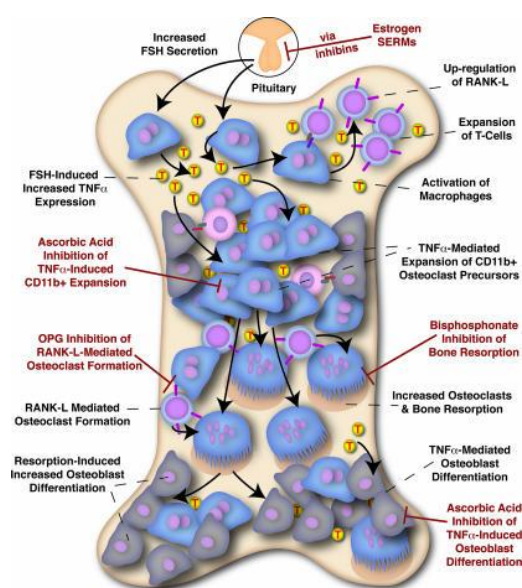
U žena sa poremećenim menstrualnim ciklusom, povišenim FSH ali očuvanim nivoom estradiola, N terminalni telopeptid (NTX) je povišen oko 20% ali je nivo koštanih markera isti kao u premenopauzalnih žena (Eastell R. i sar., 2008). Moguće je da su promene u nivou koštanih markera u premenopauzalnih i perimenopauzalnih žena regulisane nivoom inhibina A, nezavisno od nivoa estrogena i FSH.

U prvoj godini menopauze nivo ekskrecije nekih markera može da bude dvostruko veći u odnosu na prethodni period (Hanson D.A. i sar., 1992), nivo tartarat rezistentne kisele fosfataze i CTX iz matriksa metaloproteinaze se povećava 20-25%, dok se nivo katepsina K snižava u starijih u odnosu na premenopauzalne žene (Hassager C. i sar., 1994, Kerschman-Schindl K. i sar., 2005).

Nivo osteoprotegerina se povećava u žena sa osteoporozom što se smatra kompenzatornim odgovorom na resorpciju kosti uzrokovanu većom aktivnošću osteoklasta. U hipertireoidizmu i hroničnom autoimunom hipotireoidizmu je takođe

povećan nivo osteoprotegerina koji se normalizuje primenom supstitucione terapije levotiroksinom (Botella-Carretero J.I. i sar., 2007).

Produkcija interleukina-1 β i tumor necrosis faktora- α (TNF- α) u koštanoj srži granulocita i prekursora monocita dovodi do smanjenja koštane mase dok je polimorfizam FSHR gena povezan sa većim gubitkom koštane mase u menopauzi. Značajno veća incidenca osteoporoze se viđa kod žena sa AA rs6166 genotipom u odnosu na one sa GG rs6166 alelom, nezavisno od nivoa FSH ili estrogena (Cannon J.G. i sar., 2010, Iqbal J. i sar., 2006) (Slika 10).



Slika 10. FSH stimuliše produkciju TNF u imunim ćelijama što olakšava formiranje osteoblasta i osteoklasta

Iqbal J et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103(40): 14925-14930.

SWAN (Study of Women Across Nations) studija rađena na 2300 perimenopauzalnih žena od 42 do 52 godine, je pokazala korelaciju između bazalne vrednosti FSH i markera remodelovanja kosti (beta cross laps i osteokalcin) kao i da FSH može da predvidi promene koštane mase 4 godine unapred. Istraživanja su pokazala da je gubitak koštane mase bio najveći dve do tri godine pre menopause, kada je nivo FSH bio veći od 34mIU/mL i to kod žena sa indeksom telesne mase (BMI)

ispod 30kg/m². Pretpostavlja se da je kod ovih osoba izražen zaštitni uticaj ekstragonadalnog lučenja estrogena (Cauley J.A. i sar., 2012). Xu sa saradnicima (Xu Z.R. i sar., 2009) je pokazao negativnu korelaciju između visine FSH i BMD lumbalnih pršljenova, dok je Liu opisao da primena FSH povećava gubitak alveolarne kosti kod ovariektomisanih ženki pacova sa periodontitisom. Primena leuprolida, inhibitora FSH, ima u ovih jedinki zaštitno dejstvo (Liu S. i sar., 2010).

Promene u mikroarhitekturi kostiju u vidu trabekularnih perforacija tokom kasne perimenopauze, uzrokovane nivoom FSH, ne utiču značajno na BMD ali smanjuju čvrstinu kosti i povećavaju njenu fragilnost (Akhter M.P. i sar., 2007). Verovalo se da je nedostatak estrogena glavni uzrok gubitka koštane mase u postmenopauzalnih žena. U većini studija nivo 17 beta estradiola se pokazao kao faktor sa veoma malim uticajem na mineralnu gustinu kosti (Chapurlat R.D. i sar., 2000).

Međutim, ima i autora kao što je Cummings koji je pokazao dva i po puta veći rizik za vertebralne prelome i prelome kuka kod postmenopauzalnih žena kod kojih ne može da se detektuje estradiol u serumu, u odnosu na žene sa detektabilnim nivoom estradiola (Cummings S.R. i sar., 1998). Melton je pokazao da indeks slobodnog estradiola (odnos ukupnog estradiola i SHBG) ima prediktivnu vrednost za dvadesetogodišnji ukupni frakturni rizik nezavisno od godina i mineralne koštane gustine (Melton L.J. i sar., 2003). Nizak nivo dehidroepiandrosteron sulfata (DHEA-s) je takođe udružen sa povećanjem frakturnog rizika nezavisno od nivoa estradiola i telesne težine (Chapurlat R.D. i sar., 2000). Jedna od pretpostavki je da je nizak nivo estradiola udružen sa porastom smrti osteocita što se često viđa kod starijih osoba sa prelomom kuka (Tomkinson A. i sar., 1997, Dunstan C.R. i sar., 1990). SOF studija (Study of Osteoporotic Fractures) je ukazala i na korelaciju između visokog nivoa SHBG, nedetektabilnog estradiola i povećanog rizika od preloma kuka (RR 6.9) i pršljenova (RR 7.9) (Cummings S.R. i sar., 1998).

1.15. D vitamin i kost

Vitamin D je neophodan za zdravlje kostiju. Mnoge studije su pokazale povezanost između nivoa D vitamina u serumu i stres fraktura tokom fizičke aktivnosti.

Skorašnje istraživanje je pokazalo da postoje dva moguća polimorfizma receptora za vitamin D, Fok1 i Bsm1, koji mogu da povećaju rizik od stres frakture (McClung J.P. i sar., 2010). T-hepler 1 (Th1) limfociti učestvuju u ranoj fazi inflamatornog odgovora u Graves-ovoj bolesti, dok Th2 limfociti posreduju u kasnijim stadijumima bolesti. Hemokin CXCL 10 i njegov receptor CXCR3 su prisutni u ranim stadijumima u štitastoj žlezdi većine obolelih od Graves-ove bolesti. Nivo cirkulišućeg CXC 10 je obrnuto proporcionalan dužini trajanja Graves-ove bolesti i korelira sa nivoom interferona gama (IFN). Metimazol koji se koristi u lečenju hipertireoidizma, smanjuje sekreciju CXC 10 i podstiče dominaciju Th2 u odnosu na Th1, u aktivnoj fazi Graves-ove bolesti. Agonisti receptora D vitamina imaju antiinflamatorni potencijal i u sadejstvu sa metimazolom inhibišu Th1 citokinom posredovan odgovor u tireocitima i CD4+ T limfocitima (Borgogni E. i sar., 2008).

Nedostatak D vitamina i sekundarni hiperparatireoidizam su pretpostavka za povećanje koštane fragilnosti kod starijih žena. Ipak, merenje 25 OHD (25-hidroksivitamin D) i 1.25-(OH)₂ D₃ i paratireoidnog hormona u serumu se pokazalo da ima ograničenu vrednost u predviđanju frakture. EPIDOS studija je pokazala da PTH i 25 OHD nemaju prediktivnu vrednost za frakturu kuka, dok je SOF studija koja je analizirala osteoporotične frakture pokazala da postmenopauzalne žene sa nivoom 1.25-(OH)₂ D₃ ispod 23pg/ml imaju dvostruko veći rizik za prelom kuka ali ne i lumbalnih pršljenova (Vergnaud P. i sar., 1997). Šestomesečno istraživanje tokom kojeg su postmenopauzalne žene uzimale D vitamin u dozi od 50ug dnevno u kombinaciji sa kalcijumom, u odnosu na monosuplementaciju kalcijumom je pokazalo povoljniji efekat na nivo serumskog i urinarnog kalcijuma i kvalifikovalo je D vitamin za terapiju postmenopauzalne osteoporoze (Petakov M. i sar., 1995).

Garnero je u OFELY studiji sprovedenoj na populaciji zdravih postmenopauzalnih žena pokazao da nema korelacije između nivoa 25 OHD vitamina u serumu i rizika od preloma kosti ali da je nivo PTH u gornjem kvartilu referentne vrednosti udružen sa 1.8 puta većim frakturnim rizikom u istoj populaciji (Garnero P. i sar., 1996).

1.16. Koštani markeri

Pregradnja (remodelovanje) kosti je rezultat aktivnosti osteoblasta koji proizvode koštani matriks i razgradnje kosti od strane osteoklasta. Stepem remodelovanja kosti može da se odredi merenjem osteoblastne ili osteoklastne enzimske aktivnosti u serumu ili u urinu. Najsenzitivniji markeri formiranja kosti su serumski osteokalcin, koštana alkalna fosfataza i prokolagen TIP I N-terminalni propeptid (PINP). Za procenu resorpcije određuje se piridinolin i deoksipirinidolin u urinu i C-terminalni i N-terminalni tip kolagena (CTX i NTX) u serumu. (Garnero P. i sar., 1996). U početku perimenopauze, pre nego što gubitak koštane mase može da se dokaže merenjem mineralne gustine kostiju, za procenu osteoklastične resorpcije kostiju mogu da se koriste koštani markeri kao što je N telopeptid iz urina i osteokalcin iz seruma. Ovi koštani marker imaju veći značaj u perimenopauzi nego u postmenopauzi. Nivo urinarnog N-telopeptida je 19% veći u perimenopauzalnih žena u odnosu sa postmenopauzalne. Visok nivo osteokalcina je predviđajući činiac difuznog gubitka koštane mase tokom perimenopauze. Ranije spomenuta SWAN studija je pokazala pozitivnu korelaciju između nivoa N-telopeptida i FSH (Sowers M.R. i sar., 2006, Sowers M.R. i sar., 2010).

Osteokalcin je nekolagenski protein koštanog matriksa koji sadrži tri ostatka A karboksilglutaminske kiseline (GLA), aminokiseline koja je nezavisna od K vitamina. Postoji pretpostavka da oštećenje A karboksilacije osteokalcina može da bude pokazatelj nedostatka D i K vitamina. Primena K2 vitamina u lečenju postmenopauzalne osteoporoze snižava nivo nedekarboksilovanog osteokalcina (ucOC) i povećava mineralnu gustinu pršljenova (Shiraki M. i sar., 2000).

Mineralna gustina kosti je u negativnoj korelaciji sa procesom remodelovanja i koštanim markerima. Ovaj odnos je izraženiji što je žena starija i praćen je većim gubitkom koštane mase i pojavom osteoporoze. Udruženost nivoa koštanih markera i gubitka koštane mase je konzistentnija i jača kad se mineralna gustina kosti meri na preciznoj lokaciji kao što je radijus, u odnosu na merenje na nivou lumbalnih pršljenova ili kuka (Stepan J.J. i sar., 2000).

1.17. Metode za procenu rizika za prelom kosti

Merenje mineralne gustine kosti dvofotonskom apsorpciometrijom pomoću x zraka (DEXA) osnovni je metod za procenu rizika za prelom pršljenova u populaciji postmenopauzalnih žena (Johnell O. i sar., 2005). DEXA je pouzdan metod za procenu mineralne koštane gustine ali nije dovoljno senzitivni prediktivni factor za prelom jer više od 50% postmenopauzalnih žena sa frakturama pršljenova ima normalnu mineralnu koštanu gustinu dok neke mlađe žene sa malom koštanom gustinom imaju relativno malu učestalost preloma (De Laet C. i sar., 2005, De Laet C. Kanis J.A. i sar., 2005). Postoje studije koje pokazuju da, u nedostatku denzitometra, povišeni markeri koštane resorpcije i pozitivan anamnestički podatak o prethodnoj frakturi ima istu prediktivnu vrednost kao i BMD ali ne može da posluži za donošenje odluke o terapiji jer rizik za prelom kuka sa godinama opada ili je nepromenjen, a apsolutni rizik se povećava. (Garnero P. i sar., 1998). Zbog toga je računanje apsolutnog rizika za prelom u narednih deset godina prikladnije i klinički korisnije. Ograničena mogućnost DEXA da predvidi prelom je bila podsticaj za razvijanje drugih metoda za izračunavanje rizika od preloma koji kombinuju mineralnu gustinu kosti i kliničke faktore rizika za prelom pri maloj traumatizaciji kosti (Baim S. i sar., 2012, Watts N.B. 2011).

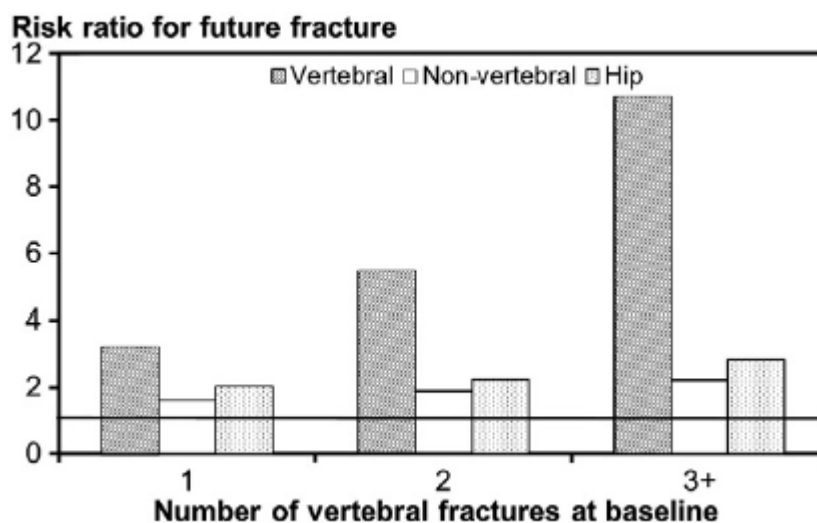
Svetska zdravstvena organizacija (World Health Organization–WHO) je 2008. odabrala FRAX skor za računanje mogućnosti za nastanak fraktura kod muškaraca i žena, u zavisnosti od godina, kliničkih faktora rizika i mineralne koštane gustine na vratu butne kosti (Unnanuntana A. i sar., 2010). FRAX skor obuhvata pol, godine života, telesnu masu, telesnu visinu, prethodne prelome kosti, prelome kosti kod roditelja, pušenje, primenu kortikosteroida, upotrebu alkohola i denzitet vrata butne kosti izražen kao standardna devijacija u odnosu na denzitet kosti tridesetogodišnje osobe istog pola. Druga mogućnost je da se u formulu uvrsti koštana gustina izražena u cm^2 . Formulom se izračunava rizik od preloma kosti u narednih 10 godina (Slika 11). Povećanim rizikom se smatra FRAX skor $\geq 3\%$ za kuk ili ukupni fraktorni rizik $\geq 20\%$ (Kanis J.A. i sar., 2006, Leslie W.D. i sar., 2011, Hamdy R.C. i sar., 2009, Leslie W.D. i sar. 2012).

FRAX model prihvata podatke za osobe oba pola, od 40 do 90 godina života. Pod prethodnim frakturama koje predstavljaju značajan faktor u izračunavanju frakturnog rizika za sledeću frakturu, podrazumevaju se prelomi koji su se dogodili u odraslom dobu, a desili su se spontano ili nakon dejstva sile koja kod osobe zdravih kostiju ne bi uzrokovala prelom. Kao dokaz za postojanje prethodnih fraktura prihvata se isključivo rtg snimak kičme (morfometrijski prelom pršljenova) ili kuka, kao i rtg snimak drugih kostiju u slučaju multiplih preloma. Rizik za sledeći prelom kod osoba sa prethodnim prelomima je prikazan na slici 11 (Mc Closkey E. i sar., 2012).

Pozitivne karakteristike FRAX kalkulatora su: može da se koristi sa ili bez mineralne koštane gustine, može da se primenjuje i u muškaraca starijih od 50 godina, može da se koristi i u primarnoj praksi, jednostavan je za primenu, mineralna koštana gustina se meri na vratu butne kosti što je standardna, potvrđena metoda, procenjuje rizik i potrebu za uvođenjem terapije.

Loše strane FRAX kalkulatora su: metoda nije primenljiva za mlađe žene i muškarce sa sekundarnom osteoporozom, nisu uključeni značajni faktori rizika kao što je doza kortikosteroida, broj prethodnih fraktura, padovi, prethodna terapija, nije univerzalan metodi moraju da se prave kalkulatori za svaku zemlju a nemaju sve zemlje apidemiloške podatke na osnovu kojih se prave kalkulatori, ne koristi druge metode merenja mineralne koštane gustine (ultrazvučno merenje na petnoj kosti, mineeralna gustina na pršljenovima).

FRAX ne uzima u obzir rasnu pripadnost a zna se da je frakturni rizik manji kod pripadnika crne rase u odnosu na belu, a da je značajna i regionalna lokacija ukazuje činjenica da pripadnici crne rase koji žive u Americi imaju veći rizik za frakturu u odnosu na pripadnike iste rase koji žive u Africi.



Slika 11. Rizik za vertebralne, nevertebralne frakture i frakture kuka kod prethodnih morfometrijskih fraktura pršljenova. *McCloskey E et al., Clin Biochem 2012; 45: 887-893.*

Primena 5 ili više mg prednizolona ili ekvivalentne doze drugog kortikosteroida, tokom 3 meseca je jedan od faktora koji ulazi u FRAX kalkulator. Značajan faktor u izračunavanju desetogodišnjeg rizika je i postojanje sekundarne osteoporoze, odnosno stanja i oboljenja koja su udružena sa osteoporozom kao što su: dijabetes melitus tip1, osteogenesis imperfecta, nelečeni, dugotrajni hipertireoidizam, hipogonadizam i menopauza pre 45. godine života, hronična malnutricija ili malapsorpcija.

Country: UK Name/ID: About the risk factors [i](#)

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
 Age: Date of birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
 T-Score

BMI 23.9
 The ten year probability of fracture (%)

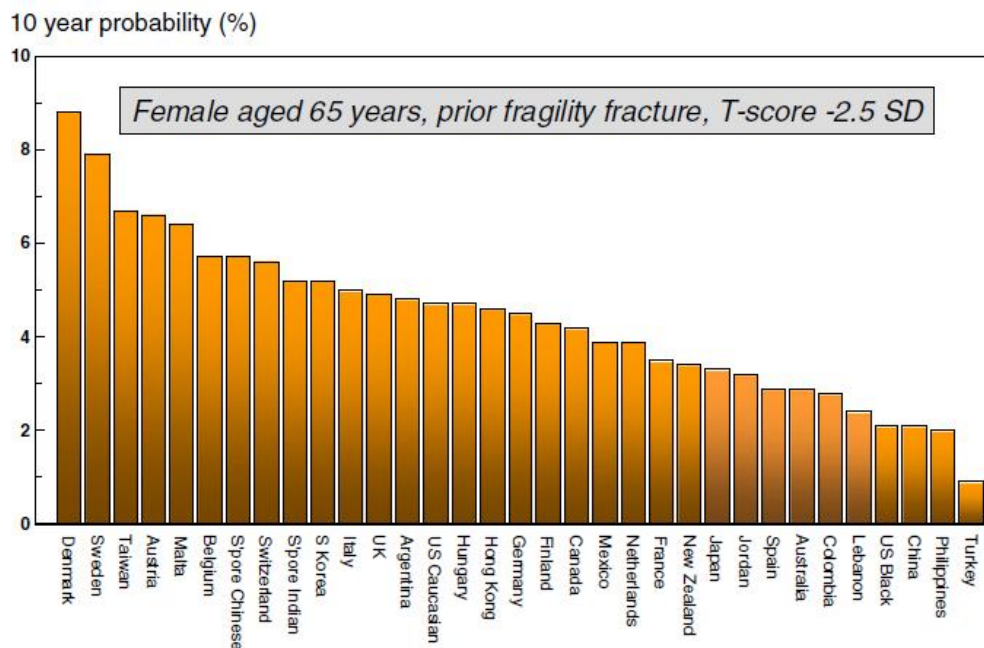
with BMD

Major osteoporotic	19
Hip fracture	4.9

Slika 12. Izgled ekrana za unos podataka i prikaz izračunatog frakturnog rizika

Sa dozvolom WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases University of Sheffield Medical School, UK.

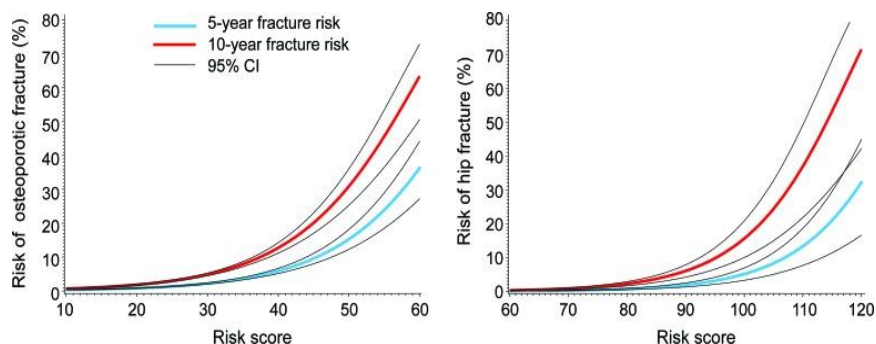
Frakturni rizik varira u zavisnosti od regiona u svetu (**Slika 13**) zbog čega je važno da se FRAX model kalibrira i podesi za one zemlje u kojima postoje epidemiološki podaci o prelomima i o mortalitetu. Ako epidemioloških podataka o frakturama nema, većina zemalja ima podatke o mortalitetu, te se surogat zemlja čiji će se FRAX kalkulator koristiti bira na osnovu sličnih podataka o mortalitetu.



Slika 13. Desetogodišnji rizik za prelom kuka u žena od 65 godina sa prethodnim prelomom i T skorom $>-2.5\text{SD}$ u predelu vrata butne kosti, u različitim zemljama sa FRAX modelom (FRAX verzija 3.2)

Canis A et al., Osteoporos Int 2011; 22: 2395-2411.

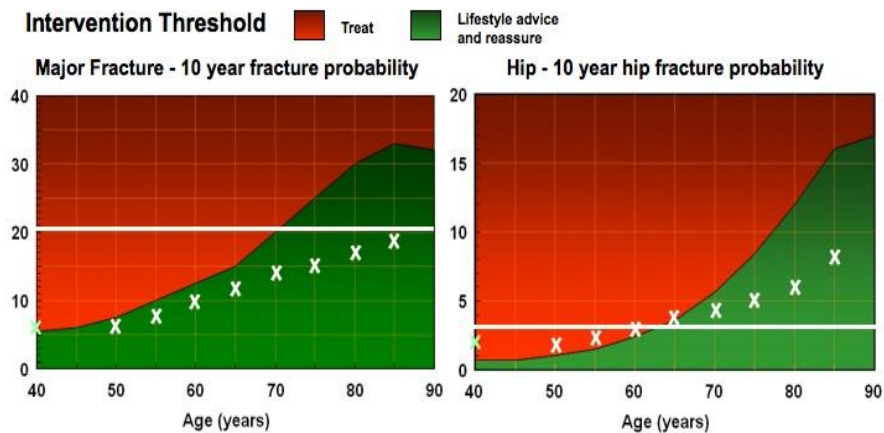
Značaj hroničnog sistemskog inflamatornog oboljenja sa primenom kortikosteroida za rizik od preloma je prikazan u studiji Bazelieria iz 2012 u kojoj je primenom FRAX skora izračunat umeren ukupan frakturni rizik i značajan rizik za prelom kuka u obolelih od multiple skleroze. Taj rizik je potvrđen kroz desetogodišnje praćenje obolelih (**Slika 14**) (Bazelier M.T. i sar., 2012, Cauley J.A. i sar., 2011).



Slika 14. Rizik (u procentima) za osteoporotičnu frakturu ili frakturu kuka u odnosu na FRAX skor. *Bazelier MT et al., Neurology 2012; 79(9): 922–928.*

Unos alkohola je još jedan činiac koji povećava rizik od preloma i granica preko koje se unos alkohola smatra značajnim je tri jedinice na dan. Jedna jedinica sadrži 8-10g alkohola (varira od zemlje do zemlje). To je količina alkohola koja se nalazi u standardnoj čaši piva (285ml), 1 čašici žestokog alkoholnog pića (30ml), 1 čaši vina (120ml) ili 1 čaši aperitiva (60ml).

Izračunavanjem ukupnog FRAX skora i FRAX skora za prelom kuka opredeljujemo se za uvođenje medikamentozne terapije ili samo za promenu životnog stila koja obezbeđuje povećanje čvrstine kostiju. Američka Nacionalna Fondacija za osteoporozu je napravila vodič za dijagnostiku i lečenje osteoporoze uz pomoć FRAX skora u kome se terapija preporučuje osobama sa ukupnim rizikom za frakturu >20 i rizikom za frakturu kuka >3 (**Slika 15**).



Slika 15. Dijagram za odlučivanje o započinjanju terapije.

Dawson-Hughes B et al., Osteoporos Int 2008; 19: 449-458.

Upotreba kombinovane metode koja obuhvata kliničke faktore rizika i matematičkog modela za procenu frakturnog rizika omogućava predikciju osetoporotičnih fraktura. Primena kliničkih faktora rizika upotpunjava podatak koji daje mineralna koštana gustina merena DEXA metodom. FRAX model može da se koristi kao platforma za nadogradnju novih faktora rizika za frakturu (Mc Closley E. i sar., 2012).

II RADNA HIPOTEZA

Merenjem gustine koštane mase, primenom FRAX modela i merenjem biohemijskih markera koštanog metabolizma može da se izračuna rizik od preloma kostiju u narednih 10 godina kod osoba sa subkličkim poremećajem tireoidne funkcije i autoimunom tireoidnom bolešću.

III CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Izračunavanje desetogodišnjeg rizika za prelom kostiju u populaciji pre i postmenopauzalnih žena sa subkliničkim hipo/hipertireoidizmom
2. Ispitivanje povezanosti između vrednosti TSH, mineralne gustine kostiju i rizika od preloma kostiju u populaciji pre i postmenopauzalnih žena sa subkliničkim hipo/hipertireoidizmom
3. Ispitivanje povezanosti koncentracije koštanih markera i rizika za prelom kostiju populaciji pre i postmenopauzalnih žena sa subkliničkim hipo/hipertireoidizmom
4. Ispitivanje povezanosti autoimune tireoidne bolesti i rizika za prelom kostiju u populaciji pre i postmenopauzalnih žena sa subkliničkim hipo/hipertireoidizmom
5. Ispitivanje povezanosti indeksa telesne mase (BMI) i rizika za prelom kostiju u populaciji pre i postmenopauzalnih žena sa subkliničkim hipo/hipertireoidizmom
6. Ispitivanje povezanosti subkliničkog hipo/hipertireoidizma i gustine koštane mase na lumbalnim pršljenovima, odnosno na vratu butne kosti.

IV METODOLOGIJA

U studiju preseka su bile uključene osobe ženskog pola starosti 35 do 70 godina starosti sa subkličkim poremećajem tireoidne funkcije, koje su podeljene u dve podgrupe. Prvu podgrupu su sačinjavale žene sa subkličkim hipotireoidizmom (SHT) sa TSH od 5.5 do 10mIU/L uz normalnu vrednost tireoidnih hormona, prosečnog životnog doba 59.17 ± 7.07 godina, indeksa telesne mase $27.89 \pm 3.46 \text{ kg/m}^2$, sa nastankom menopauze u 48.05 ± 4.09 godini. Ova podgrupa je imala 82 ispitanice. Druga podgrupa je bila sastavljena od žena sa subkličkim hipertireoidizmom (SHRT) sa TSH manjim od 0.2mIU/l uz normalne vrednosti tireoidnih hormona. U podgrupi je bilo 27 ispitanica. Kontrolnu grupu je činila 51 osoba ženskog pola od 35 do 70 godina starosti u eutireoidnom stanju, prosečnog životnog doba 59.69 ± 5.72 godina, BMI $27.68 \pm 4.66 \text{ kg/m}^2$, sa nastankom menopauze u 48.53 ± 4.58 godini.

Kriterijumi za isključivanje iz ispitivanja su bili: upotreba tiroksina duže od 6 meseci, tireostatika, upotreba i drugih lekova koji imaju uticaj na koštanu gustinu, kao što su: antiepileptici, glukokortikoidi, heparin, osobe sa bubrežnom insuficijencijom, malignim tumorima, ispoljenom tireoidnom bolešću, sindromom niskog FT3 uz malapsorpciju, reumatoidnim artritismom, psoriazom, astmom ili osteoartritismom.

Ispitanice u obe podgrupe i u kontrolnoj grupi su popunjavale upitnik sa generalijama i podacima o postojećim bolestima, prethodnim prelomima, prelomima kostiju kod roditelja, vremenu nastanka menopauze i navikama (pušenje, pijeње alkohola), pridruženim bolestima.

TSH i FT4 su mereni CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay) metodom proizvođača Abbott, na aparatu ARCHITECT ci8200. Referentne vrednosti za TSH su bile 0.35-4.94 mIU/mL sa analitičkom senzitivnošću od $\leq 0.1 \mu\text{IU/mL}$. Za FT4 referentne vrednosti su bile 9.0-19.1pmol/L sa analitičkom senzitivnošću od $\leq 0.4 \text{ ng/dL}$. Antitela na tireoidnu peroksidazu (TPOAt) su takođe određivanja CMIA metodom od proizvođača Abbott, za kvantitativnu deteminaciju IgG klase autoantitela na tireoidnu perokidazu u humanom serumu i plazmi, na ARCHITECT i sistemu. Normalne vrednosti su bile $< 5.61 \text{ IU/mL}$. Koštani marker, osteokalcin i β cross-laps su određivani

ECLIA metodom (electrochemiluminescence immunoassay) proizvođača Roche, na aparatu Cobas e601. Referentne vrednosti za osteokalcin su bile 15-46ng/ml, a za β cross-laps 104-1008 pg/ml što je rang koji odgovara postmenopauzalnim ženama.

Mineralna koštana gustina je merena DEXA metodom (dual energy X-ray absorptiometry) na denzitometru Hologic. Merena je koštana gustina na lumbalnim pršljenovima (L1-L4) i levom kuku.

Mineralna koštana gustina je izražavana kao standardna devijacija T skora. Kao granica je uzeta vrednost od -2.5 SD za postavljanje dijagnoze osteoporoze, odnosno -1.0 SD za postavljanje dijagnoze osteopenije. Fraktorni rizik je računat pomoću FRAX kalkulatora za Tursku (Illias I 2012, Couley 2011).

Statistička analiza

Podaci su prikazani kao srednje vrednosti sa standardnom devijacijom (srednja vrednost \pm SD). Svi podaci su imali normalnu distribuciju, osim FRAX skora. Podaci po kategorijama su prikazani kao apsolutni brojevi sa procentnom vrednošću i analizirani su pomoću χ kvadrat testa i Fišerovog testa.

Za kontinuirane varijable je primenjivan Studentov t test ili Mann-Whitney-ev U test. Za prikazivanje signifikantne razlike je korišćena vrednost $p < 0.05$.

OR za vertebralne prelome i prelome kuka u odnosu sa TSH, FT4 i TPO antitelima, korišćena je neprilagođena i prilagođena logistička regresija (za godine, indeks telesne mase i mineralnu koštanu gustinu iskazana kao T skor).

Za prikazivanje modela za fraktorni rizik korišćena je multivarijantna logistička regresija. Pomoću metoda ROC (Receiver Operating Characteristic) krive je iskazana sposobnost TSH i FRAX skora u diskriminaciji između pozitivnih i negativnih subjekata za prelom kosti. Kriva je iscrtana prikazujući senzitivnost nasuprot lažno pozitivnoj vrednosti (1-specifičnost), za varirajuću cut-off vrednost TSH i FRAX skora. Površina pod krivom (AUC) predstavlja kvantitativnu meru prediktivne vrednosti TSH i FRAX skora za prelom kosti. Ne diskriminišući test prati dijagonalnu liniju grafikona, dok se 100% ACCURATE test poklapa sa gornjim levim uglom kutije.

Prilagođena regresiona analiza odnosa tireoidnog statusa i BMD (iskazana kao T skor), koštanog metabolizma i FRAX skora, primenjena je posle prilagođavanja za godine, BMI i pušenje. U logističkoj i linearnoj regresionoj analizi uključeni su u model ispitanici iz obe grupe.

Studija je sprovedena po principima Helsinške deklaracije i odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univeziteta u Beogradu.

V REZULTATI

2.1. Karakteristike podgrupe žena sa subkličkim hipotireoidizmom u odnosu na eutireoidne žene

U tabeli 1 su prikazane vrednosti: godine ispitanika, indeks telesne mase, procenat masnog tkiva, TSH, FT4, TPOAt, koštani markeri i FRAX skor u ispitanika sa subkličkim hipotireoidizmom u odnosu na kontrolnu grupu.

Tabela 1. Karakteristike hipotireoidnih i eutireoidnih žena

	SHT	Zdrave žene	P
N	82	51	
Godine	59.17±7.07	59.69±5.72	0.661
ITM (m/kg ²)	27.89±3.46	27.68±4.66	0.760
Masna masa	42.81±6.76	43.41±5.79	0.649
Menopauza	48.05±4.09	48.53±4.58	0.531
Pušenje	16(19.5%)	10(19.6%)	0.989
Diabetes mellitus	4(4.9%)	2(3.9%)	0.796
Prelom kod roditelja	17(21.0%)	5(9.8%)	0.093
TSH (mU/L)	8.00±2.82	2,23±0,94	<0.001
FT4 (mU/L)	12.34±2.05	13.82±1.31	<0.001
TPOAt	38(48.7%)	2(3.9%)	<0.001
T score (L1-L4)	-1.24± 1.10	-1.13 ± 1.59	0.633
T score (kuk)	-1.08 ±0 .73	-0.68 ±0 .90	0.005
Osteokalcin	23.99±12.63	21.79±5.34	0.484
Cross laps	365.76±184.84	306.88±110.73	0.211
FRAX (ukupni)	6.50±1,58	4.35±1.56	0.001
FRAX (kuk)	1.11±1.94	0.50±0.46	0.030
Prethodni prelomi	18(22.0%)	1(2.0%)	0.001

Nije bilo statistički značajne razlike u srednjim vrednostima posmatranih parametara kao ni u deskriptivnim parametrima kao što su pušenje, postojanje dijabetesa tipa 2, prehodne frakture, frakture na malu traumu u roditelja, upotreba kortikosteroida.

Vrednost TSH je bila značajno veća u grupi sa subliničkim hipotireoidizmom (SHT) u odnosu na kontrolnu grupu. (8.00 ± 2.82 mU/L vs. 2.23 ± 0.94 mU/L; $p < 0.001$). FT4 je u grupi sa SHT značajno niži (2.34 ± 2.05 pmol/L vs. 13.82 ± 1.31 pmol/L; $p < 0.001$).

TPO antitela su bila više zastupljena u grupi sa SHT nego u grupi zdravih žena (48.7% vs. 3.9% ; $p < 0.001$).

Osobe sa SHT su imale veći procenat prethodnih preloma kosti u odnosu na kontrolnu grupu (22% vs. 2% ; $p < 0.001$). Prehodne frakture su bile morfometrijske frakture pršljenova ($n=8$), prelomi ručnog zgloba ($n=4$), skočnog zgloba ($n=4$), kuka ($n=1$) i rebra ($n=1$) dok je u kontrolnoj grupi bio jedan prelom kuka. Svi prelomi su dijagnostikovani rendgenskim snimkom kostiju. U kontrolnoj grupi jedna osoba je imala prelom kuka. Prelomi su se događali najmanje 6 meseci pre provere tireoidnog statusa.

T-skor na vratu butne kosti je bio niži u ispitivanoj grupu u odnosu na kontrolnu (-1.08 ± 0.73 SD vs. -0.68 ± 0.90 SD; $p = 0.005$). Nije bilo statistički značajne razlike među grupama u mineralnoj koštanoj gustini lumbalnih pršljenova (-1.24 ± 1.10 SD vs. -1.13 ± 1.59 SD; $p = 0.63$).

Nije bilo razlike u vrednostima koštanih markera: osteokalcina (23.99 ± 12.63 ng/ml vs. 21.79 ± 5.34 ng/mL; $p = 0.484$) i β cross-laps (365.76 ± 184.84 pg/ml vs. 306.88 ± 110.73 pg/mL; $p = 0.21$) (**Tabela 1**).

Ukupni FRAX skor i FRAX na kuku je bio signifikantno viši u grupi sa subkliničkim hipotireoidizmom u odnosu na kontrolnu grupu (6.50 ± 4.58 vs. 4.35 ± 1.56 ; $p = 0.001$ and 1.11 ± 1.94 vs. 0.50 ± 0.46 ; $p = 0.030$).

2.2. Odnos između funkcionalnih testova za tireoidnu žlezdu i fraktura kod subklinički hipotireoidnih žena

Logističkom regresijom bez prilagođavanja i prilagođenom za godine, BMI i T-skor za lumbalne pršljenove, ispitivana je veza između testova tireoidne funkcije, koštanih markera i indeksa telesne mase (BMI) i fraktura.

Pokazano je da je nivo TSH povezan sa frakturom ($p=0.019$; $OR=1.164$; 95% CI for $OR=1.026-1.322$ i $p=0.024$; $OR=1.173$; 95% CI za $OR=1.021-1.346$), dok nivo FT4 u okviru referentnih vrednosti nije povezan sa frakturom ($p>0.05$). Nije nađena povezanost između TPOAt i fraktura, između osteokalcina i fraktura niti između beta cross laps i fraktura. Takođe nije bilo povezanosti između indeksa telesne mase i fraktura u podgrupi sa subkliničkim hipotireoidizmom ($p>0.05$) (**Tabela 2**).

Tabela 2. Odnos između funkcionalnih testova za tireoidnu žlezdu i fraktura kod subklinički hipotireoidnih žena

	<i>Unadjusted logistic regression model</i>			<i>Adjusted* logistic regression model</i>		
	p	OR per unit change	95% CI for OR	p	OR per unit change	95% CI for OR
TSH	0.019	1.164	1.026- 1.322	0.024	1.173	1.021- 1.346
FT4	0.744	0.960	0.750- 1.228	0.526	0.914	0.693-1.206
TPOAb	0.101	2.294	0.851- 6.183	0.083	2.507	0.886-7.099
OC	0.841	1.005	0.961-1.050	0.982	1.003	0.957-1.052
Beta CL	0.055	1.003	1.000-1.006	0.076	1.003	1.000-1.006
BMI	0.420	1.050	0.932-1.183			

*Prilagođeno za godine, ITM i T score za L1-L4

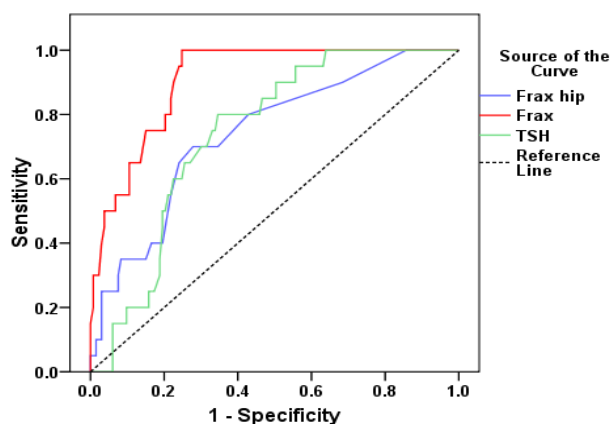
Sposobnost TSH i FRAX-a za diskriminaciju “frakturno pozitivnih” u odnosu na “frakturno negativne” žene sa subkliničkim hipotireoidizmom je prikazana površinom pod krivom (AUC) u ROC analizi koja omogućava prepoznavanje lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza. Cut-off vrednost FRAX skora ovom analizom je >6%, sa senzitivnošću i specifičnošću 95% i 75.9% (Tabela 3, grafikon 1).

Tabela 3. ROC analiza za TSH i FRAX skor u grupi žena sa subkliničkim hipotireoidizmom

	Area	SE	P	95% CI for SE
TSH	0.735	0.048	0.001	0.640-0.829
FRAX uk.	0.923	0.024	<0.001	0.876-0.971
FRAX kuk	0.746	0.064	0.001	0.621-0.871

ROC analiza u podgrupi sa subkliničkim hipotireoidizmom je pokazala statistički visoko značajnu povezanost nivoa TSH i ukupnog desetogodišnjeg frakturnog rizika sa značajnošću $p < 0.001$, kao i visoko značajnu povezanost TSH i desetogodišnjeg frakturnog rizika za kuk sa značajnošću $p = 0.001$.

Grafikon 1. TSH kao diskriminišući činitelj između žena sa subkliničkim hipotireoidizmom sa rizikom za prelom kosti i bez rizika



2.4. Odnos testova tireoidne funkcije, T skora, koštanih markera i FRAX skora u grupi žena sa subkliničkim hipotiroidizmom

Tabela 4. Odnos testova tireoidne funkcije, T skora, koštanih markera i FRAX skora u grupi žena sa subkliničkim hipotiroidizmom

	TSH (mU/L)			FT4 (mU/liter)			TPOAb	
	Prilagođeni* linearni regresivni model			Prilagođeni* linearni regresioni model			Prilagođeni* linearni regresioni model	
	Model R ²	β koeficijent (95% CI)	p	Model R ²	β coefficient (95% CI)	p	OR (95% CI for OR)	p
t score								
L1-L4	0.008	0.047 (-0.476-0.570)	0.860	0.031	0.156 (-0.081-0.393)	0.196	1.046 (0.764-1.431)	0.780
kuk	0.041	-0.882 (-1.719---0.044)	0.039	0.092	0.684 (0.226-1.141)	0.004	0.745 (0.433-1.281)	0.286
Koštani marker								
OC	0.067	0.068 (0.007- 0.128)	0.029	0.036	-0.014 (-0.055-0.028)	0.515	0.999 (0.960-1.038)	0.948
BCL	0.018	0.001 (-0.003-0.005)	0.543	0.041	0.001 (-0.001-0.004)	0.618	1.001 (0.999-1.004)	0.288
FRAX skor								
Total	0.059	0.224 (0.056-0.392)	0.009	0.063	-0.101 (-0.196-0.007)	0.035	4.471 (1.847-10.821)	0.001 †
Hip	0.019	0.287 (-0.150-0.724)	0.196	0.062	-0.279 (-0.554-0.005)	0.046	1.089 (0.811- 1.463)	0.569

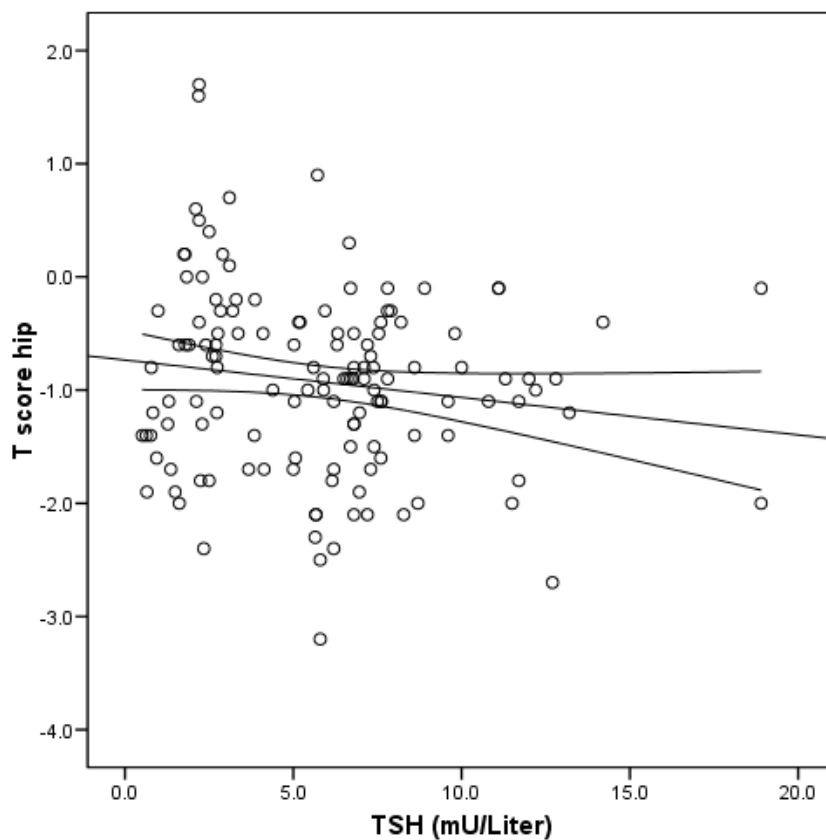
†FRAX skor je uključen u analizu kao varijabla kategorije sa "cut off" vrednošću ≥6

U podgrupi žena sa subkliničkim hipotireoidizmom je odnos između testova tireoidne funkcije, T-skora, koštanih markera i FRAX skora posle prilagođavanja za godine, BMI i pušenje prikazan u tabeli 4.

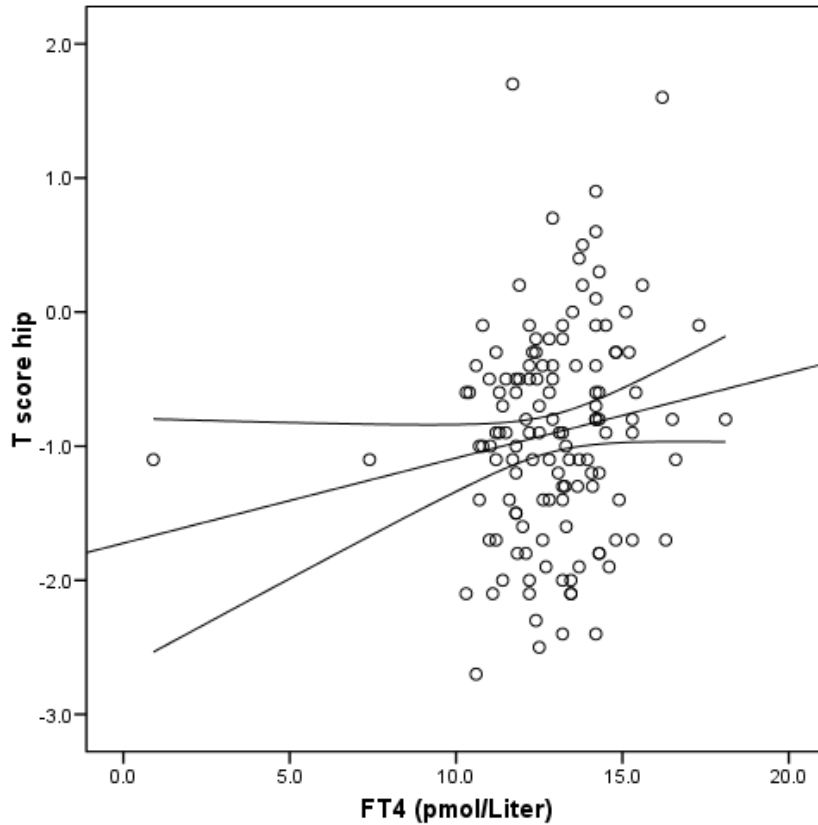
Statistički značajna veza je nađena između TSH i mineralne koštane gustine na kuku sa značajnošću $p=0.03$ što je prikazano u tabeli 4 i na grafikonu 2. Između FT4 i mineralne koštane gustine na kuku je nađena povezanost sa značajnošću $p=0.004$ i prikazana je u tabeli 4 i na grafikonu 3.

Nije bilo povezanosti između TSH i mineralne koštane gustine u predelu lumbalnih pršljenova ($p>0.05$) kao ni između prisustva TPO antitela i mineralne koštane gustine ($p>0.05$) (**Tabela 4**).

Grafikon 2. Odnos između T skora za vrat butne kosti i TSH u grupi žena sa SHT



Grafikon 3. Odnos između T skora za vrat butne kosti i FT4 u grupi žena sa SHT

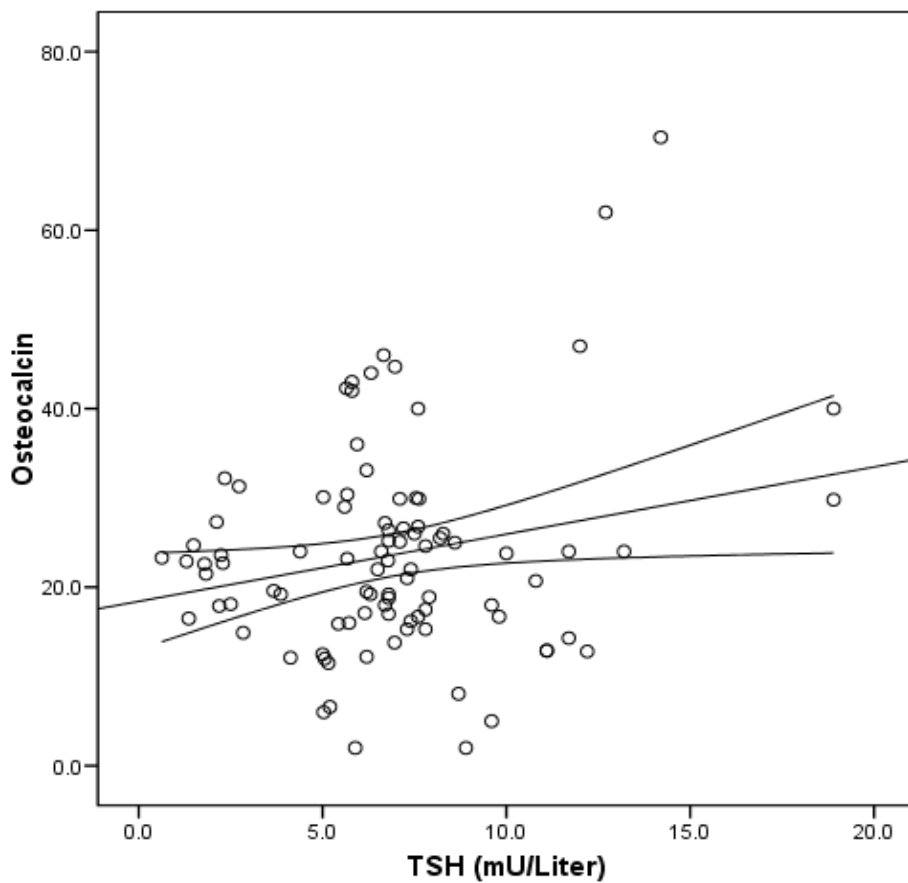


Između TSH i osteokalcina je nađena povezanost sa značajnošću $p=0.02$ u podgrupi žena sa subkliničkim hipertireoidizmom i prikazana je na grafikonu 4.

Između FT4 i osteokalcina nije nađena povezanost ($p>0.05$), niti između TPOAt i osteokalcina ($p>0.05$) (**Tabela 4**).

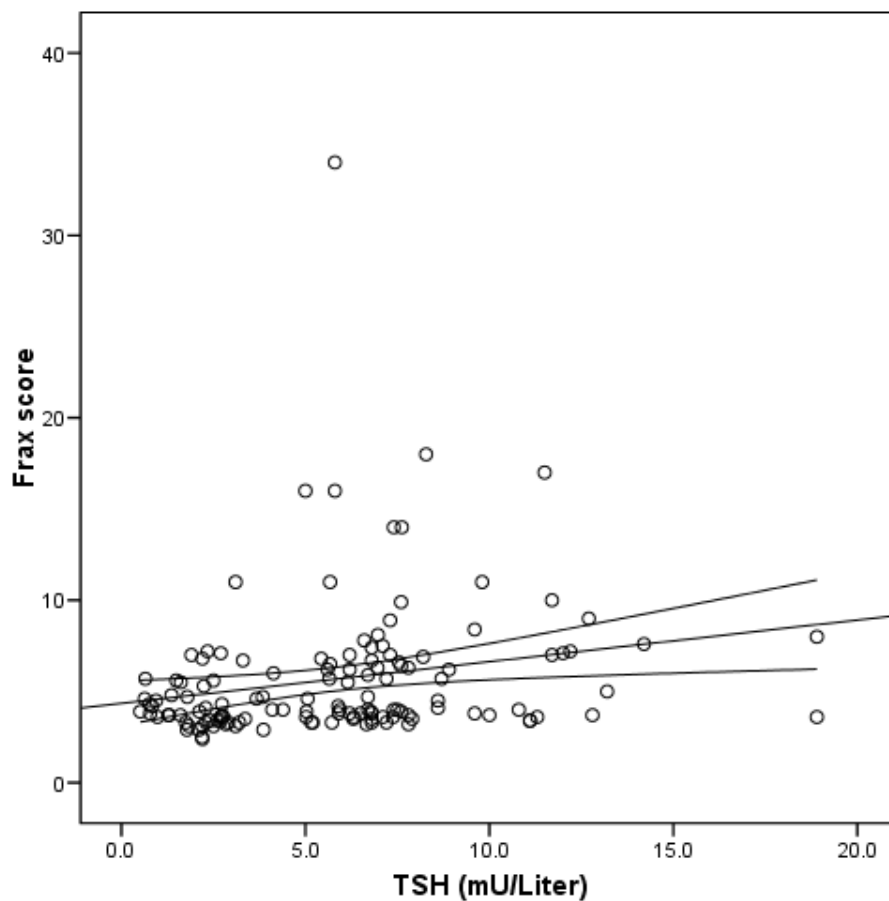
Nivo beta cross laps nije bio povezan ni sa jednom od posmatranih varijabli u podgrupi sa subkliničkim hipotireoidizmom ($p>0.05$) (**Tabela 4**).

Grafikon 4. Odnos između osteokalcina i TSH u grupi žena sa SHT



Odnos između TSH i ukupnog FRAX skora je prikazan na grafikonu 5. Postojala je povezanost između TSH i ukupnog desetogodišnjeg rizika za prelom kostiju sa značajnošću $p=0.04$.

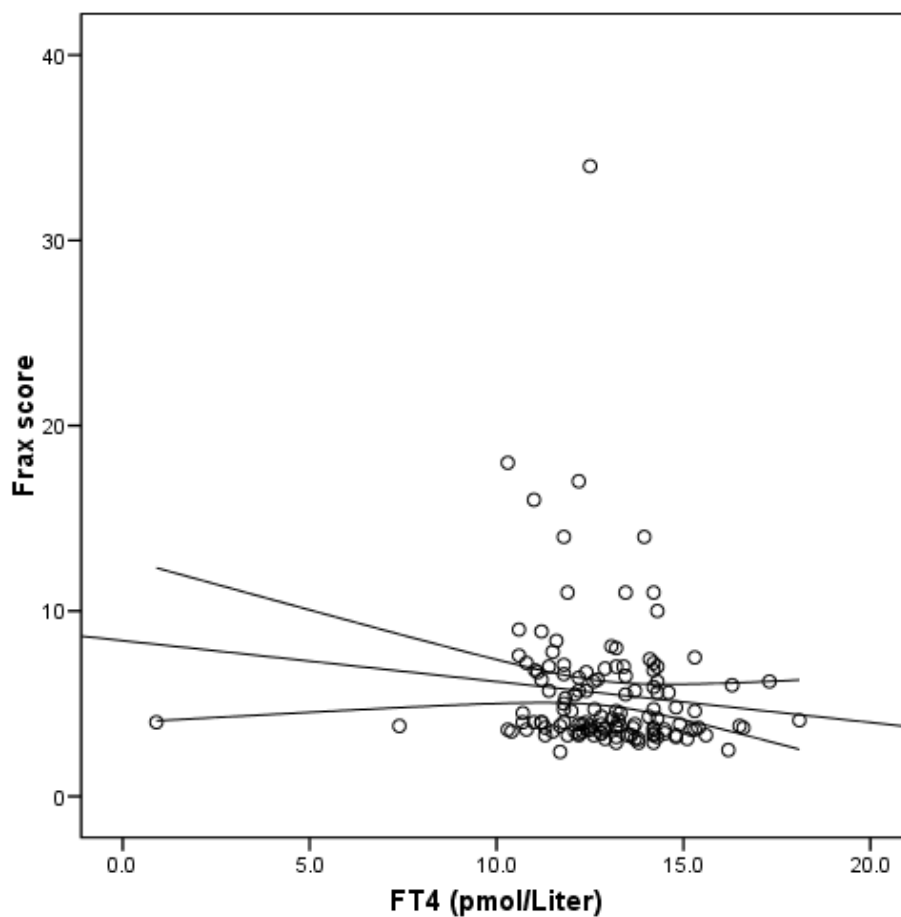
Grafikon 5. Odnos između TSH i ukupnog FRAX skora u grupi žena sa SHT



Ukupni FRAX skor je povezan i sa nivoom slobodnog tiroksina sa statističkom značajnošću $p=0.03$ u podgrupi žena sa subkliničkim hipotireoidizmom (**Tabela 4, grafikon 6**).

Statistički značajna veza je nađena u ovoj podgrupi i između FT4 i FRAX skora za kuk sa značajnošću $p=0.08$ (**Tabela 4**).

Grafikon 6. Odnos između ukupnog FRAX skora i FT4 u grupi žena sa SHT



Takođe je postojala statistički značajna povezanost TPOAt sa ukupnim FRAX skorom sa cut-off >6% i značajnošću $p=0.001$ u podgrupi sa subkliničkim hipotireoidizmom (**Tabela 4**).

3.1. Karakteristike subklinički hipertireoidnih i eutireoidnih žena

Karakteristike podgrupe sa subkliničkim hipertireoidizmom (SHRT) i značajnost razlike u odnosu na kontrolnu grupu su prikazane u tabeli 5.

Tabela 5. Karakteristike subklinički hipertireoidnih i eutireoidnih žena

	SHRT	Zdrave žene	P
N	27	51	
Godine	58.85±7.83	59.69±5.72	0.593
ITM (m/kg ²)	27.91±4.57	27.68±4.66	0.830
Masna masa	42.15±10.21	43.41±5.79	0.530
Menopauza	46.88±10.21	48.53±4.58	0.343
Pušenje	6(22.2%)	10(19.6%)	0.786
Diabetes mellitus	1(3.7%)	2(3.9%)	0.960
Prelom kod roditelja	3(11.1%)	5(9.8%)	0.856
TSH (mU/L)	0.0730±0.05	2.23±0.94	<0.001
FT4 (mU/L)	15.88±2.21	13.82±1.31	<0.001
TPOAt	12(44.4%)	2(3.9%)	<0.001
T score (L1-L4)	-1.24± 1.10	-1.13 ± 1.59	0.738
T score (kuk)	-1.34 ±0 .73	-0.68 ±0 .90	0.002
Osteokalcin	25.99±12.74	21.79±5.34	0.225
Cross laps	374.97±180.68	306.88±110.73	0.188
FRAX (ukupni)	6.50±1.58	4.35±1.56	0.015
FRAX (kuk)	1.33±3.92	0.50±0.46	0.022
Prethodni prelomi	3(11.1%)	1(2.0%)	0.081

SHRT= subklinički hipertireoidizam

U ispitivanoj podgrupi žena sa subkliničkim hipertireoidizmom u odnosu na autireoidne žene, značajna razlika je bila u sledećim varijablama: TSH (p<0.001), FT4

($p < 0.001$), TPOAt ($p < 0.001$), mineralnoj koštanoj gustini (T skor na kuku sa značajnošću $p = 0.002$), ukupnom riziku od preloma (ukupni FRAX skor sa značajnošću $p = 0.015$) i riziku od preloma kuka (FRAX skor za kuk sa značajnošću $p = 0.022$) (**Tabela 5**).

Logističkom regresijom neprilagođenom i prilagođenom za godine, BMI i T-skor za lumbalne pršljenove, ispitivana je povezanost između TSH, FT4, TPOAt, osteokalcina, beta cross laps i fraktura što je prikazano u tabeli 6.

3.2. Odnos između funkcionalnih testova za tireoidnu žlezdu i fraktura u subklinički hipertireoidnih žena

Tabela 6. Odnos između funkcionalnih testova za tireoidnu žlezdu i fraktura u subklinički hipertireoidnih žena

	<i>Unadjusted logistic regression model</i>			<i>Adjusted* logistic regression model</i>		
	p	OR per unit change	95% CI for OR	p	OR per unit change	95% CI for OR
TSH	0.320	0.618	1.240-1.594	0.343	0.628	0.240-1.643
FT4	0.251	1.334	0.816-2.180	0.402	1.266	0.729-2.198
TPOAb	0.999	0.000	0.000	0.998	0.000	0.000
OC	0.445	0.946	0.822-1.090	0.895	1.009	0.880-1.158
Beta CL	0.483	0.997	0.989-1.005	0.871	1.001	0.991-1.011
BMI	0.579	1.061	0.860-1.310			

*Prilagođeno za godine, ITM i T score za L1-L4

Nije nađena povezanost između testova tireoidne funkcije, koštanih markera i indeksa telesne mase u odnosu na frakture u ovoj podgrupi ($p>0.05$).

3.3. ROC analiza za FRAX skor u podgrupi žena sa SHRT

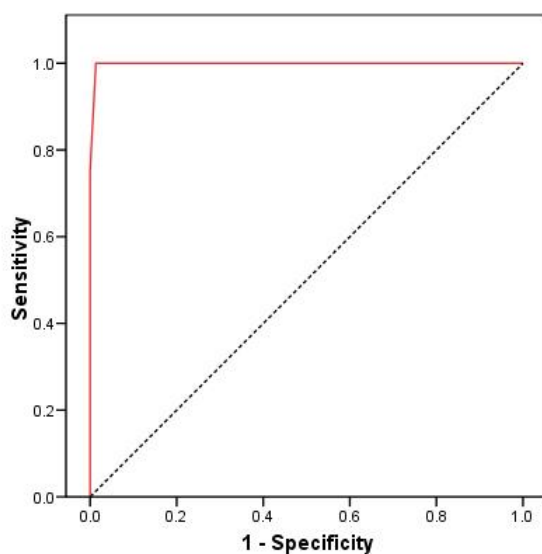
Sposobnost TSH i FRAX-a da diskriminiše “frakturno pozitivne” od “frakturno negativnih” peri i postmenopauzalnih žena sa subkliničkim hipertireoidizmom je prikazana površinom pod krivom (AUC) u ROC analizi (**Tabela 7**).

Tabela 7. ROC analiza za FRAX skor u podgrupi žena sa SHRT

	Area	SE	P	95% CI for SE
TSH	0.644	0.162	0.336	0.326-0.961
FRAX ukupni	0.998	0.003	0.001	0.992-1.005
FRAX kuk	0.750	0.192	0.094	0.373-1.127

Nađena je značajna povezanost između TSH i ukupnog FRAX skora u podgrupi sa subkliničkim hipertireoidizmom ($p<0.001$) (**Grafikon 7**).

Grafikon 7. FRAX skor kao diskriminišući činilac između žena sa rizikom za prelom kosti i bez rizika u analizi subkliničkog hipertireoidizma



3.4. ROC analiza za FRAX skor u podgrupi žena sa SHRT

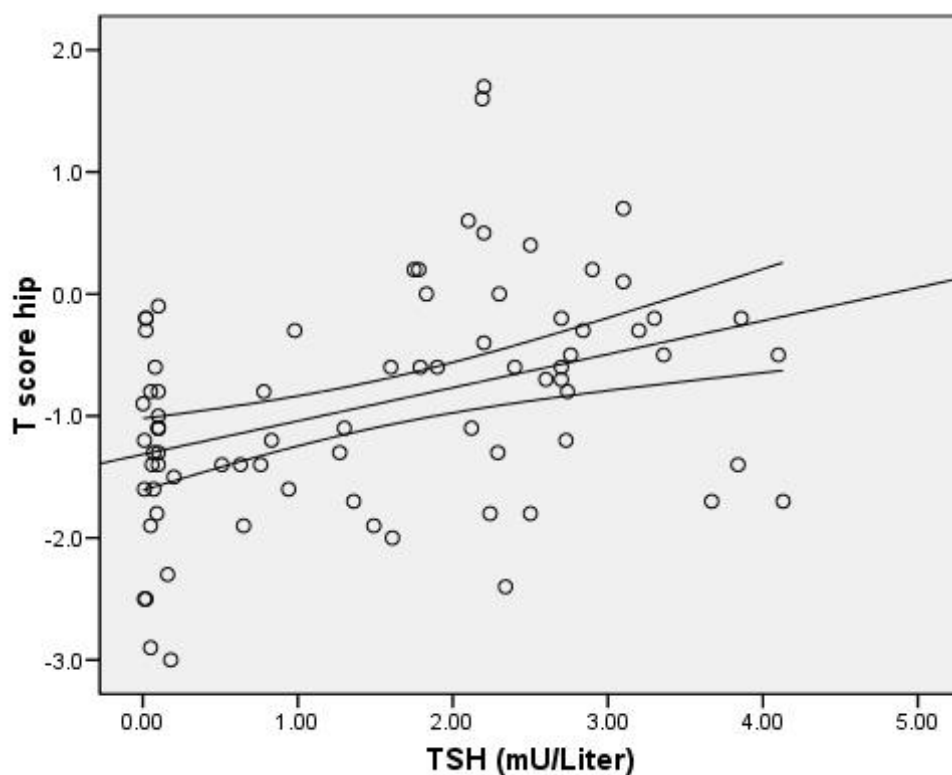
Odnos između testova tireoidne funkcije kod osoba sa subkliničkim hipertireoidizmom, T-skora, koštanih markera i FRAX skora posle prilagođavanja za godine, BMI i pušenje je prikazano u tabeli 8.

Tabela 8. Odnos testova tireoidne funkcije, T skora, koštanih markera i FRAX skora u grupi sa SHRT

	TSH (mU/L)			FT4 (mU/liter)			TPOAb	
	Prilagođeni* linearni regresivni model			Prilagođeni* linearni regresioni model			Prilagođeni* linearni regresioni model	
	Model R ²	β koeficijent (95% CI)	p	Model R ²	β coefficient (95% CI)	p	OR (95% CI for OR)	p
T skor								
L1-L4	0.040	0.157 (-0.059-0.374)	0.151	0.013	-0.094 (-0.426-0.238)	0.573	1.093 (0.707-1.690)	0.653
kuk	0.181	0.621 (0.304-0.939)	<0.001	0.077	-0.602 (-1.113-0.092)	0.021	0.763 (0.366-1.590)	0.470
Koštani marker								
OC	0.105	-0.025 (-0.071- 0.020)	0.258	0.069	-0.036 (-0.110-0.038)	0.327	1.105 (1.010-1.209)	0.029
BCL	0.102	-0.002 (-0.005-0.001)	0.282	0.046	0.001 (-0.004-0.006)	0.655	1.009 (1.002-1.016)	0.012
FRAX skor								
Total	0.063	-0.110 (-0.220-0.000)	0.050	0.100	0.225 (0.062-0.389)	0.008	0.905 (0.651-1.258)	0.553
Hip	0.066	-0.208 (-0.413-0.004)	0.046	0.087	0.384 (0.081-0.687)	0.014	0.862 (0.426- 1.743)	0.679

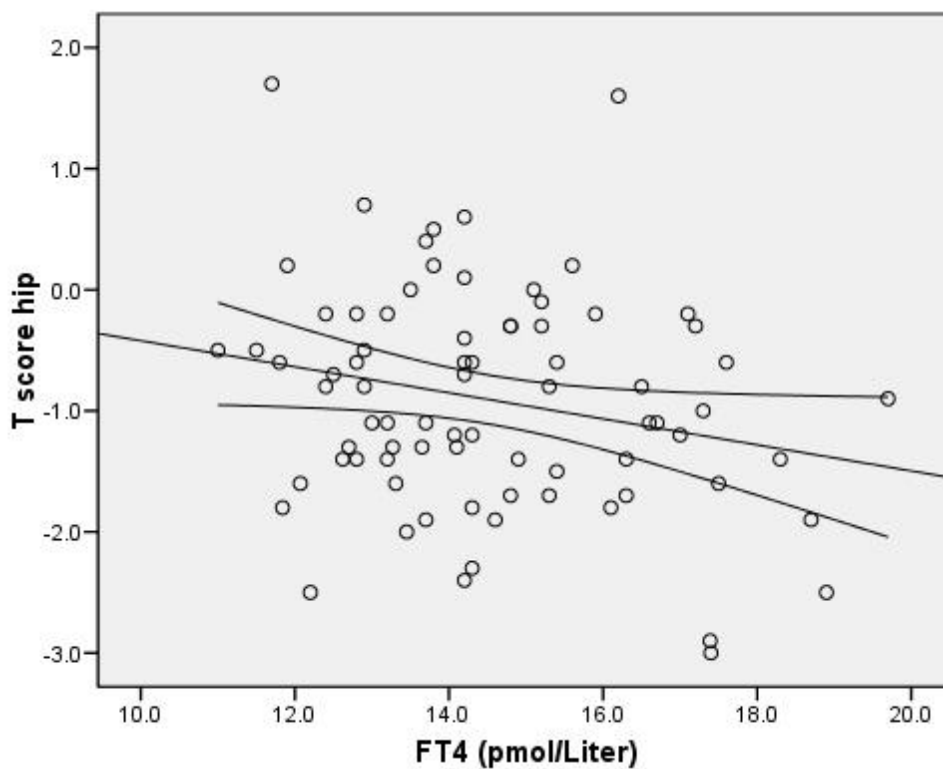
Postoji statistički značajna povezanost između TSH i mineralne koštane gustine u predelu vrata butne kosti u podgrupi sa subkličkim hipertireoidizmom ($p < 0.001$) (**Grafikon 8**), dok nije bilo povezanosti između TSH i mineralne koštane gustine u predelu lumbalnih pršljenova kao ni između prisustva TPO antitela i mineralne koštane gustine ($p > 0.05$) (**Tabela 8**).

Grafikon 8. TSH i T skor za kuk u žena sa SHRT



Između FT4 i mineralne gustine u predelu vrata butne kosti je bila značajna povezanost ($p = 0.021$) (**Grafikon 9**).

Grafikon br 9. FT4 i T skor za kuk u u žena sa SHRT



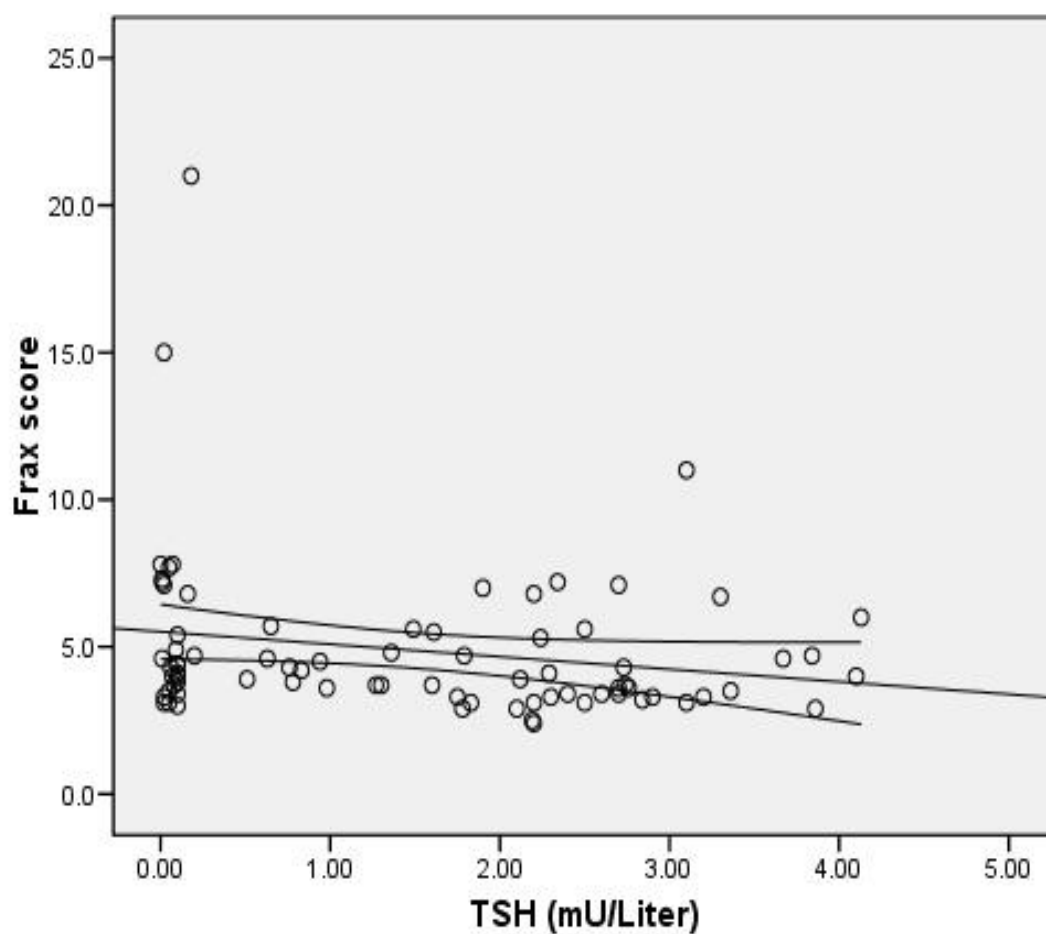
Nije bilo povezanosti između TSH i FT4 sa osteokalcinom u ovoj podgrupi ($p>0.05$) (**Tabela 8**).

Odnos između TSH i ukupnog FRAX skora je bez statističke značajnosti ($p=0.05$) i je prikazan na grafikonu 10.

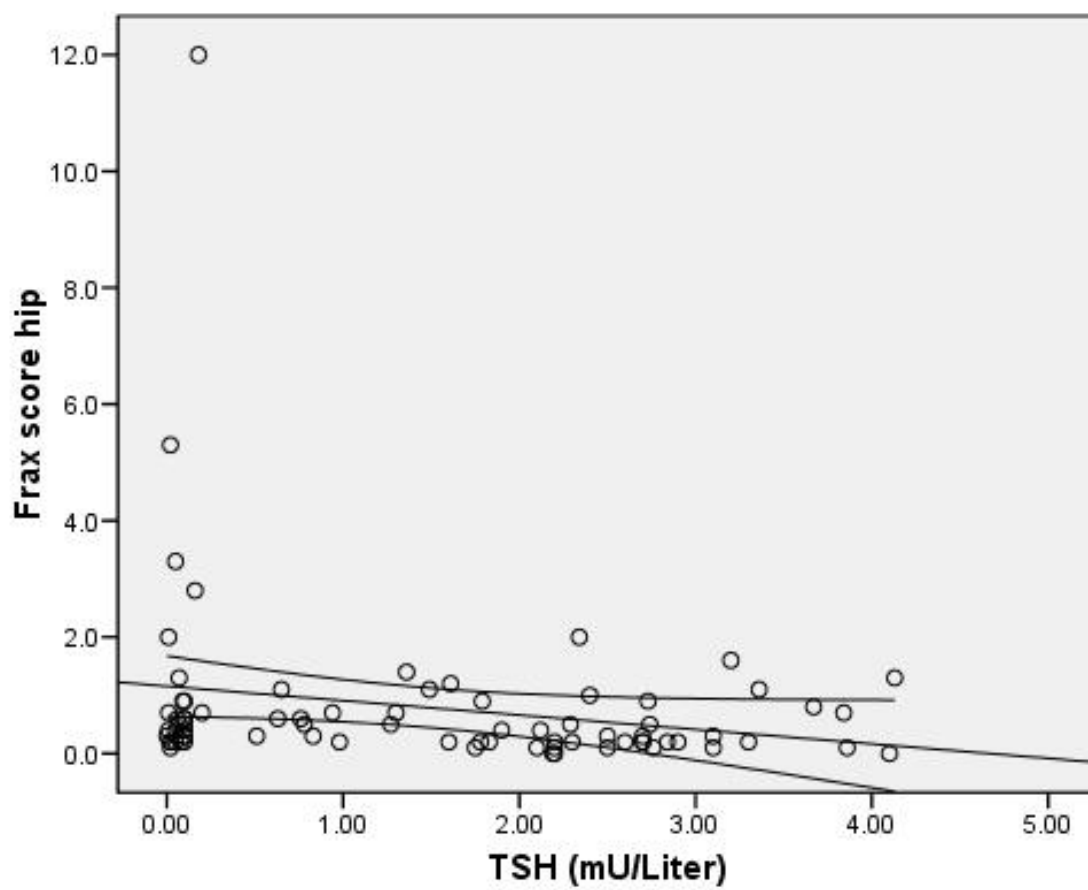
FRAX za kuk i TSH su pokazivali značajnu povezanost ($p=0.04$) (**Grafikon 11**).

Takođe je postojala statistički značajna povezanost koštanih markera OC i TPO antitela ($p=0.029$) i beta cross laps i TPO antitela sa značajnošću $p=0.012$ (**Tabela 8**).

Grafikon 10. FRAX skor ukupni i TSH u žena sa SHRT

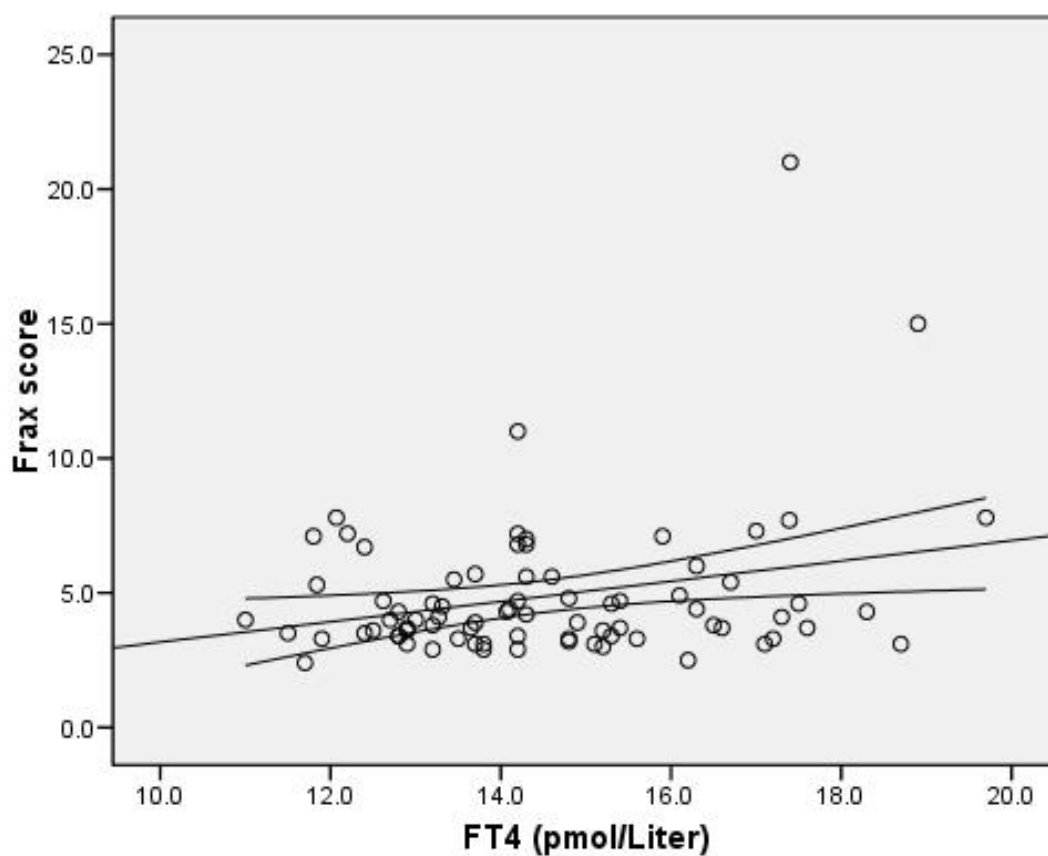


Grafikon br 11. FRAX skor za prelom kuka i TSH u žena sa SHRT



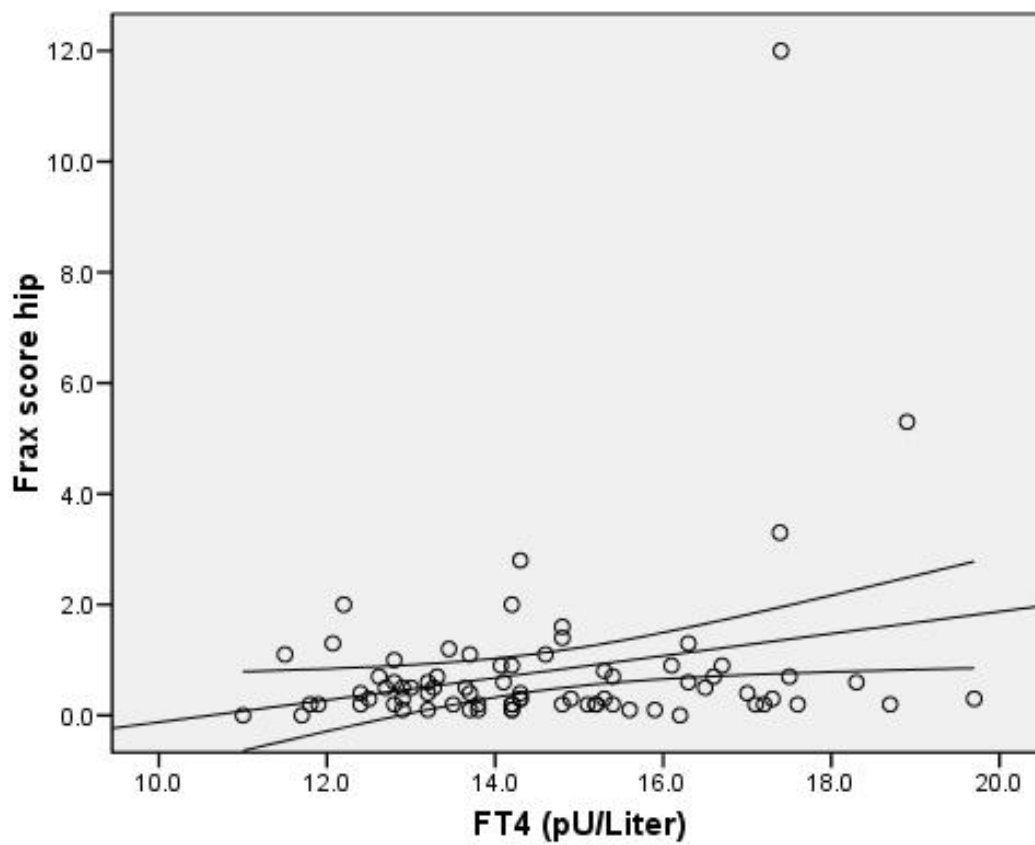
Statistički značajna veza je nađena između FT4 i ukupnog FRAX skora sa značajnošću $p=0.008$ u podgrupi sa subkliničkim hipertireoidizmom (**Tabela 8, grafikon 12**).

Grafikon br 12. Odnos između ukupnog FRAX skora i FT4 u žena sa SHRT



Povezanost između FT4 i FRAX skora za kuk je prisutna sa statističkom značajnošću ($p=0.014$) (**Grafikon 13**).

Grafikon br 13. Odnos između FRAX skora za prelom kuka i FT4 u žena sa SHRT



VI DISKUSIJA

U našem istraživanju smo poredili desetogodišnji rizik od preloma kostiju u 109 pre i postmenopauzalnih žena sa subkliničkim hipotireoidizmom (n=82) i subkliničkim hipertireoidizmom (n=27) u odnosu na 51 eutireoidnu ženu odgovarajuće životne dobi, indeksa telesne mase, vremena pojave menopauze i procenta masnog tkiva. Nekoliko ranijih studija je pokazalo da varijacije tireoidnih hormona i u okviru normalne tireoidne funkcije imaju uticaj na zdravlje kostiju (Pirro M. i sar., 2012, Lippuner K. i sar., 2009, Mayer J. 2007, Greet R. i sar., 2011). Grimnes sa saradnicima je isključio vezu između vrednosti TSH u okviru referentnih vrednosti i koštane mase, posmatrajući varijable u oba pola (Grimnes G. i sar., 2008).

U našem ispitivanju je nađena veza između TSH i mineralne koštane gustine u predelu vrata butne kosti sa značajnošću $p=0.03$ u podgrupi sa subkliničkim hipotireoidizmom, i sa značajnošću $p<0.001$ u podgrupi sa subkliničkim hipertireoidizmom. Nije bilo povezanosti između TSH i mineralne koštane gustine u predelu lumbalnih pršljenova ni u jednoj od podgrupa.

TSH može da se definiše kao hormon koji ima supresorno dejstvo na osteoklaste i osteoblaste u miševa koji su “knock-out” za TSH receptore (Williams G.R. i sar., 2011; Zaidi M. i sar., 2009, Takeuchi Y. 2009, Fadejev V.V. i sar., 2010). Poznato je da nedostatak tireoidnih hormona usporava ciklus remodelovanja kosti što su pokazali Mosekilde L. i Coindre J.M. sa saradnicima, vršeći histomorfometrijska merenja na kostima osoba sa hipotireoidizmom koje su bile na supstituciji tireoidnim hormonima (Mosekilde L. i sar., 1978, Coindre J.M. i sar., 1986). Takođe je uočeno da se mineralna koštana gustina poboljša kada se normalizuje nalaz tireoidnih hormona i TSH u serumu tako da se veruje da je koncentracija tireoidnih hormona *in vivo* usko povezana sa koštanim metabolizmom (Langdahl B.L. i sar., 1996).

Nedavno je pokazano da TSH može da ima direktan uticaj na koštani metabolizam preko specifičnih receptora na koštanim ćelijama, kao mogući molekularni “prekidač” u nezavisnoj kontroli remodelovanja kosti koji inhibišući preživljavanje osteoklasta slabi JNK/c-jun i NFkappaB signalizaciju i diferencijaciju osteoblasta. Takođe inhibiše ekspresiju kolagena tipa 1 u Runx-2 nishodnoj regulaciji Wnt i VEGF signalizacije (Suwanwalaikorn S. i sar., 1996). U nelečenih hipotireoidnih pacijenata,

visoki fraktorni rizik je uočen oko osam godina pre postavljanja dijagnoze. Studija u kojoj je kod subklinički hipotireoidnih postmenopauzalnih žena ultrazvučno merena koštana gustina na petnoj kosti, pokazala je povezanost koncentracije TSH i smanjenja mineralne koštane gustine, Calcaneus osteo sono assessment indices (OSI) i autori su zaključili da povišen TSH kod subkliničkog hipotireoidizma utiče na remodelovanje kosti (Bertoli A. i sar., 2002). Autori studije izvedene na tireoidektomisanim pacijentima zbog karcinoma tireoidne žlezde su sugerisali da je TSH povezan sa koštanim markerima nezavisno od nivoa tireoidnih hormona što može da navede na zaključak da TSH receptori u kostima mogu da budu terapijski cilj u lečenju osteoporoze. Uprkos mnogobrojnim studijama o ulozi TSH u remodelovanju kosti, rezultati su i dalje nepotpuni. Studija izvedena na osobama sa subkliničkim hiper i hipotireoidizmom je pokazala da je mineralna koštana gustina u predelu vrata butne kosti smanjena u obe kategorije ispitanika u odnosu na eutireoidne osobe (Lee W.Y. i sar., 2006, Johnell O. i sar., 2005).

Stariji podaci su pokazali da je niži rast u dečjem uzrastu udružen sa dužinom trajanja hipotireoidizma pre započinjanja supstitucije l-tiroksinom (Rivkees SA 1988). Grupa italijanskih autora je istraživala kvalitet kostiju kod dece sa subkliničkim idiopatskim hipotireoidizmom, s obzirom na značajnu ulogu TSH u rastu skeleta i homeostazi mineralizacije kostiju i ustanovili su da nema značajne razlike u posmatranim varijablama u odnosu na eutireoidnu decu (Di Mase R. i sar., 2012).

Druge studije su pokazale čvrstu negativnu korelaciju između nivoa TSH i C telopeptida u postmenopauzalnih žena, dok nije uočena korelacija između nivoa tireoidnih hormona i markera koštane resorpcije (Zofkova I. i sar., 2008). Troms studija je prikazala da osobe sa TSH ispod 2 SD imaju statistički značajno smanjenu mineralnu koštanu gustinu dok osobe sa TSH iznad 2 SD imaju značajno veću mineralnu koštanu gustinu, mada TSH unutar referentnog ranga nema uticaja na mineralnu gustinu kosti (Bauer D.C. 2009). U HUNT 2 studiji (Nord-Trøndelag Health Study) je nađena povezanost između TSH i BMD humerusa i TSH iznad 97 percentila normalne vrednosti praćen je značajno većom mineralnom koštanom gustinom u muškaraca i post menopauzalnih žena. Osobe čiji se TSH nalazi u donjoj trećini referentnog ranga imaju veću incidencu vertebralnih fraktura, nezavisno od godina, BMD i nivoa tireoidnih hormona (Svare A. i sar., 2009).

Vestergaard je u nacionalnoj studiji ustanovio smanjivanje frakturnog rizika posle hirurškog lečenja hipertireoidizma. Istovremeno je ustanovljeno povećanje rizika za prelom kostiju posle dijagnoze i lečenja hipotireoidizma, što može da se tumači lošim kvalitetom kosti uprkos povećanju BMD (Vestergaard P. i sar., 2005). Slično istraživanje na 66 žena sa subkliničkim hipotireoidizmom koje su primale LT4 (srednja doza $85 \pm 4.3 \mu\text{g}/\text{dan}$) ili placebo, tokom 48 nedelja, sa ciljem podešavanja vrednosti TSH u okviru eutireoidnog opsega, je pokazalo da primena LT4 ubrzava process remodelovanja kosti sa smanjenjem mineralne koštane gustine na lumbalnim pršljenovima i kuku u odnosu na grupu koja je primala placebo. Moguće objašnjenje za ovu pojavu je da je to adaptivni mehanizam i da fiziološka doza LT4 aktivira koštani metabolizam koji je bio usporen zbog prethodno smanjenje tireoidne funkcije (Meier C. i sar., 2004).

Ispitivanjem polimorfizma TSH receptora pronađena je uzročna povezanost između TSH i regulacije koštane mase. Pacijenti sa TSHR-D727E polimorfizmom imaju veću koštanu masu. Receptori za TSH ispoljeni su na ćelijama osteosarkoma pacova (osteoblast-like cells) (Inoue M. i sar., 1998). TSH receptori se nalaze na različitim tkivima uključujući mišiće, kosti, fibroblaste i adipocite. Upravo istraživanje ekspresije TSH receptora na osteoklastima i osteoblastima, dovelo je do zaključka da TSH može da utiče na remodelovanje kosti nezavisno od tireoidnih hormona. U studiji Ma R. koja je imala za cilj da ustanovi u kojoj meri TSH utiče na sazrevanje osteoklasta, ispitan je uticaj TSH i agonista antitela za TSH receptor (TSHR At) na osteoklaste embriona murine. Osteoklasti su se formirali za 12 dana. TSH i TSHR At inhibisali su osteoklastogenezu smanjivanjem TRAP (tartarat resistant acid phosphatase) pozitivnih ćelija i markera ćelijske diferencijacije.

Ista grupa istraživača je došla do podatka da TSH direktno inhibiše produkciju $\text{TNF}\alpha$ i smanjuje $\text{TNF}\alpha$ ekspresiju posredovanu IL-1 i aktivatora receptora NF- κ B liganda. Supresija je bila najviše izražena na ćelijama sa većom ekspresijom TSH receptora (Ma R. i sar., 2011).

Poznato je da je veća incidenca osteoporoze u žena sa Graves-ovom bolešću ali je zapaženo da žene koje imaju antitela na TSH receptore mogu da zaštite kost od

delovanja visokih koncentracija tireoidnih hormona (Belsing T.Z. i sar., 2010, Pearce EN. 2007). Osteoprotegerin koji je porekla osteoblasta, deluje kao antagonista RANKL. Tako diferencijacija osteoklasta postaje kontrolisana odnosom RANKL/OPG. Nivo OPG se povećava na stimulaciju od strane TSH. Neutralizacija OPG jasno slabi TSH indukovanu inhibiciju osteoklastogeneze. Zaključeno je da TSH smanjuje diferencijaciju osteoklasta povećanjem koncentracije OPG. TSH snižava nivo TNF α mRNA i taj uticaj je dozno zavisian. Još nije poznato da li TSH može da aktivira protein kinazu A i proizvodnju cAMP u embrionalnim stem ćelijama da bismo mogli da spekuliramo o mehanizmu ukrštene razmene signala za ovu aktivaciju (Ma R. i sar., 2011).

Neka ranija istraživanja su pokazala da je kvalitet kosti kod subkliničkog hipotireoidizma udružen sa povećanjem nivoa osteoprotegerina (OPG), inhibitora osteoklastogeneze, što bi moglo da se objasni kompenzatornim odgovorom na resorpciju kosti izazvanu osteoklastnom aktivnošću, slično kao kod žena sa osteoporozom. Proces remodelovanja kosti može da “predvidi” frakturu nezavisno od BMD. Botella-Carretero je istraživao uticaj ukidanja terapije tiroksinom na nivo osteoprotegerina u postmenopauzalnih tireoidektomisanih žena koristeći kao kontrolu zdrave eutireoidne postmenopauzalne žene. Povećanje koncentracije OPG je nastupilo sa povećanjem TSH u serumu, smanjilo se izlučivanje koštanih markera putem urina i koncentracija osteokalcina u serumu. Zaključio je da se nivo OPG povećava sa nastankom akutnog hipotireoidizma kod ukidanja terapije sa T4 kod žena koje su tireoidektomisane zbog tireoidnog karcinoma, isto kao i kod postmenopauzalnih žena (Botella-Carretero J.I. i sar., 2007).

Drugo istraživanje je ukazalo da sila gravitacije ima uticaja na manju mineralnu gustinu femoralne kosti u odnosu na pršljenove, kod osoba sa hipotireoidizmom (Baddoura R. i sar., 2011). Hipotireoidizam uzrokuje povećanje koncentracije paratireoidnog hormona zbog blage rezistencije na ovaj hormon, što vodi ka povećanju koncentracije 1.25 (OH) $_2$ D i povećanju resorpcije kalcijuma. Ovaj niz aktivnosti usporava resorpciju kosti i povećava mineralnu koštanu gustinu. Još nije razjašnjeno da li opisane reakcije imaju klinički značaj. Studije na animalnom modelu su pokazale

porast ekspresije gena za osteoblaste i osteoklaste u femoralnoj kosti pacova tretiranih tiroksinom, dok nije bilo promene na pršljenovima (Watts N.B. 2011).

Neka istraživanja su pokazala da stanje jatrogenog subkličkog hipertireoidizma uzrokovanog primenom supresivne doze tiroksina u cilju smanjenja nodozne strume, ne dovodi do smanjenja mineralne koštane gustine (Nuzzo V. i sar., 1998) ali ima oprečnih rezultata, što je pokazao Engler još 1999 godine (Engler H. i sar., 1999).

Primena T3 u eksperimentalnom modelu, bez dodavanja T4 snižava nivo aktivnosti alkalne fosfataze u ćelijama femoralne koštane srži ali ne i u ćelijama kičmenih pršljenova (Kannis J.A. i sar., 2006). U osoba sa endogenim subkličkim hipertireoidizmom uzrokovanim toksičnim adenomom, multinodoznom toksičnom strumom ili Graves-ovom bolešću, ustanovljena je smanjena mineralna koštana gustina na vratu butne kosti (Kumeda Y. i sar., 2000, Mudde A.H. i sar., 1992).

Skorašnja istraživanja ukazuju da kombinovano lečenje hipotireoidizma sa LT3 i LT4 dovodi do veće resorpcije kostiju u odnosu na monoterapiju sa LT4 (De Laet C. i sar., 2005). Naše ranije istraživanje je pokazalo da i monoterapija sa LT4 povećava resorpciju kosti u postmenopauzalnih žena ali ne i kod žena u generativnom periodu (Polovina S. i sar., 2009, Milne M. i sar., 1998). Osobe koje uzimaju supresivnu dozu 1 tiroksina posle tireoidektomije zbog karcinoma, imaju povišen nivo serumskog katepsina K, markera koštane resorpcije čiji klinički značaj nije dokazan (Mikosch P. i sar., 2008, Mazziotti G. i sar., 2010).

U našoj studiji je nađena povezanost između nivoa FT4 i mineralne gustine vrata butne kosti u podgrupi sa subkličkim hipotireoidizmom ($p < 0.004$) i u podgrupi sa subkličkim hipertireoidizmom ($p = 0.021$), dok nije bilo razlike u mineralnoj gustini lumbalnih pršljenova ni u jednoj podgrupi ($p > 0.05$).

Ranije spomenuta studija Grimnesa sa saradnicima je pokazala i da je TSH ispod 0.5mIU/L, uz nivo tiroksinemije unutar hipertireoidnog ranga, bio povezan sa smanjenom mineralnom gustinom kostiju podlaktice (Grimnes G. i sar., 2008, Svare A. i sar., 2009).

Bauer je pokazao da se rizik od vertebralnih fraktura povećava 4.5 puta, a od nevertebralnih fraktura 3.2 puta kada je TSH niži od 0.1mIU/L (Bauer D.C. i sar., 2001). Kumeda je istraživao mineralnu koštanu gustinu kod pacijenata sa Graves-ovom bolešću, sa normalnim vrednostima FT3 i FT4 ali uz pezistiranje supresije TSH. Ustanovio je da ovi pacijenti imaju značajan porast koštanog metabolizma, a da je prisustvo antitela na tireoidni receptor glavni marker koštanog metabolizma u ovom tireoidnom oboljenju. Kumeda je predložio da antitela na tireoidne receptore (TrAb) budu marker koštanog metabolizma u osoba sa subkličkim oblikom Graves-ove bolesti, nezavisno od tireoidnog statusa (Kumeda Y. i sar., 2000).

Kisakol je prikazao kako i blago povećanje koncentracije tireoidnih hormona dovodi do ubrzavanja koštanog metabolizma i povećava izlučivanje kalcijuma putem urina, što dovodi do blage hipokalcemije ali i povećane aktivnosti paratireoidnog hormona koji ubrzava proces remodelovanja kosti. Isti autor preporučuje praćenje pacijenata sa subkličkim hipertireoidizmom u smislu povećanog koštanog metabolizma, koji ako se ustanovi, može da bude razlog za započinjanje antitireoidne terapije (Kisakol G. i sar., 2003).

Studija izvedena na osobama sa subkličkim poremećajem tireoidne funkcije, hiper i hipotireoidizmom, u poređenju sa eutireoidnim osobama je pokazala da je efekat tireoidnih hormona različit, na različitim delovima skeleta (Leslie W.D. i sar., 2011).

BMD pruža vredne informacije o skeletu u postmenopauzalnih žena (Lau B. i sar., 2009) ali nije dovoljno senzitivni prediktivni faktor za prelome jer više od 50% postmenopauzalnih žena sa vertebralnim frakturama ima BMD koji isključuje osteoporozu. Takođe, neke mlade žene sa malom koštanom gustinom, bez drugih faktora rizika, imaju relativno malu učestalost fraktura (Leslie W.D. i sar., 2012, Lee J. i sar., 2012, Lippuner K. i sar., 2009, Wainwright S.A. i sar., 2005).

Mineralna koštana gustina je manja u postmenopauzalnih žena u odnosu na premenopauzalne žene nezavisno od stepena uhranjenosti, odnosno indeksa telesne mase (BMI). Estradiol i estron su u pozitivnoj korelaciji sa koštanom masom u premenopauzalnih žena, ali ne i u postmenopauzalnih jer aromatizacija androgena u estrogene u masnom tkivu postmenopauzalnih žena nema uticaja na zaštitu kostiju od osteoporoze (Corina M. i sar., 2012). Osobe obolele od anoreksije nervoze, sa malim indeksom telesne mase, imaju manju koštanu masu u odnosu na normalno uhranjene

osobe. Amenoreja, trajanje bolesti i nivo IGF-1 su značajno povezani sa mineralnom koštanom gustinom kuka i lumbalnih pršljenova kod ovih osoba (Trombetti A. i sar., 2013).

Mendez je sa saradnicima istraživao povezanost različitih stadijuma gojaznosti sa koštanom masom 813 meksičkih žena i ustanovio je da je veći BMI značajno povezan sa većom koštanom masom lumbalnih pršljenova, torakalnih pršljenova i vrata butne kosti (Mendez J.P. i sar., 2013). U našem prethodnom istraživanju smo prikazali da postmenopauzalne žene sa indeksom telesne mase 25-30kg/m² imaju veću mineralnu gustinu u predelu vrata butne kosti u odnosu na normalno uhranjene postmenopauzalne žene, da indeks telesne mase iznad 25kg/m² nije imao uticaja na koštanu gustinu lumbalnih pršljenova, kao i da procenat masnog tkiva nije imao uticaj na mineralnu koštanu gustinu na dva područja merena DEXA metodom (Polovina S. i sar., 2011, Tucić N.K. i sar., 2011). Na eksperimentalnom modelu gojaznosti je pokazano da subjekti sa većom telesnom masom imaju ne samo perifernu insulinsku rezistenciju u mišićima i centralnu u jetri, nego se insulinska rezistencija javlja i u osteoblastima što dovodi do smanjenja koštane mase vilične kosti (Pramojanee S.N. i sar., 2013).

Rizik za prelom kosti u vreme postavljanja dijagnoze veći je 3.07 puta kod starijih muškaraca koji su imali manju telesnu masu i kod kojih je dijagnostikovano subklinički hipertireoidizam, a kod onih sa subkliničkim hipotireoidizmom 2.7 puta. Manja učestalost fraktura je bila u crnačkoj populaciji u odnosu na pripadnike bele rase. Zaključeno je da je subklinički hipertireoidizam i subklinički hipotireoidizam nezavisni faktor rizika za prelom kuka kod starijih muškaraca i da stariji muškarci sa subkliničkim hipotireoidizmom, sa TSH 5-10mU/L, treba da budu ispitivani u smislu procene rizika za prelom kostiju (Jennifer S. i sar., 2010, Lee J.S. i sar., 2010).

U našem sadašnjem istraživanju nije bilo povezanosti BMI sa frakturnim rizikom niti sa mineralnom koštanom gustinom ($p > 0.05$) jer su u ispitivanoj grupi i u kontrolnoj grupi bile osobe sa podjednakim indeksom telesne mase, bez značajnog procentualnog učešća osoba sa BMI koji je ispod ranga normalne uhranjenosti ili u rangu gojaznosti.

Studija koja je pratila osobe nakon artroplastike kolena je pokazala da su osobe sa većim indeksom telesne mase, nakon 7 godina, imale manju koštanu gustinu u delu

kosti oko proteze kolena u odnosu na normalno uhranjene osobe što je tumačeno stresnim delovanjem velike telesne mase na kvalitet kosti (Jarvenpaa J. i sar., 2013).

Našli smo povezanost između nivoa TSH i rizika za prelom kostiju (ukupni rizik od preloma sa nivoom značajnosti $p < 0.001$, rizik od preloma kuka $p = 0.001$) u podgrupi sa subkliničkim hipotireoidizmom, dok je podgrupi sa subkliničkim hipertireoidizmom nađena veza između TSH i ukupnog rizika za frakturu ($p < 0.001$). Pokazali smo povezanost između ukupnog frakturnog rizika i rizika za prelom kuka i nivoa FT4 ($p < 0.05$) u obe podgrupe.

Garnero je pisao o višestrukim faktorima rizika za prelom koji obuhvataju odgovore na pitanja iz upitnika i mineralnu koštanu gustinu merenu na petnoj kosti na osnovu čega se procenjuje rizik za prelom kuka u populaciji žena starijih od 65 godina. Incidenca preloma kuka se kretala od 1.1 na 1000 žena godišnje kod računanja pomoću dva faktora rizika i koštanom gustom bližoj gornjoj referentnoj vrednosti, do 27 na 1000 žena godišnje kod primene više od 5 faktora rizika i mineralnom gustom kosti u donjoj trećini referentne vrednosti (Garnero P. i sar., 2000).

Kombinovanje pojedinačnih nezavisnih faktora zavisi od cilja kome se teži, da li je to povećanje senzitivnosti ili specifičnosti. Ako je cilj povećanje senzitivnosti uzimaju se u obzir dva parametra: CTX i mineralna gustina kosti na kuku ili peti što povećava senzitivnost 10% u odnosu na samo merenje koštane gustine. Povećanjem senzitivnosti se povećava broj detektovanih osoba sa povećanim frakturnim rizikom, uz izbegavanje lažno negativnih rezultata. S druge strane, kombinovanje dva testa može da poveća specifičnost sa otkrivanjem osoba sa visokim rizikom za frakturu. Ovakav dijagnostički pristup doprinosi da se preciznije odredi broj lečenih pacijenata da bi se izbegla jedna fraktura kuka. Ograničenje DEXA da predvidi frakturu je dovelo do razvijanja metode koja kombinuje mineralnu koštanu gustinu i kliničke faktore rizika, u cilju poboljšanja predikcije osteoporotičnih preloma kosti, na malu traumatu (Mayer J. i sar., 2007).

FRAX skor je algoritam baziran na kompjuterskom izračunavanju desetogodišnjeg rizika od preloma. FRAX izračunava ukupni desetogodišnji rizik za prelom (kuka, pršljenova, humerusa ili radiokarpalnog zgloba) i desetogodišnji rizik za prelom kuka.

FRAX skor obuhvata mineralnu gustinu vrata butne kosti, navike i kliničke faktore rizika za prelom kosti. Faktori rizika za osteoporotičnu frakturu su ispitivani u 12 prospektivnih studija na različitim geografskim područjima (Evropa, Japan, Australija, Kanada i SAD) (McCloskey E. i sar., 2012, Kanis J.A. i sar., 2011). Tokom 250.000 “bolesničkih godina” je praćeno 60.000 muškaraca i žena i ustanovljeno 5000 fraktura. U cilju kombinovanja faktora rizika, svaki od njih je predstavljen kao individualni populacioni relativni rizik (PRR), tako da je pojedinačni rizik poređen sa rizikom za celu populaciju istog pola i životnog doba. Kombinacija potpuno ili delimično nezavisnih faktora rizika je olakšala procenu stepena rizika od frakture i prepoznavanje osoba sa povećanim rizikom (De Laet C. i sar., 2004, Johansson H. i sar., 2009). Mogućnost frakture je zavisila od rizika od smrtnog ishoda i kada je on bio visok, šansa za nastanak frakture je bila manja za isti fraktorni rizik.

U razvoju FRAX modela je korišćen Poisson model regresije koji omogućava interakciju između određenih varijabli: frakture, smrti i vremena. Na primer, ovaj model omogućava izračunavanje uticaja pušenja na mineralnu koštanu gustinu ali istovremeno i rizik od smrtnog ishoda. Na taj način su računati i ostali fraktorni faktori rizika (McGrother C.W. i sar., 2002, Dargent-Molina P. i sar., 1996).

U našoj studiji, ROC analiza je pokazala povezanost između ukupnog FRAX skora i TSH u grupi sa subkliničkim hipotireoidizmom sa značajnošću $p < 0.001$ i FRAX skora za kuk i TSH sa značajnošću $p = 0.001$ u grupi sa subkliničkim hipotireoidizmom. U grupi sa subkliničkim hipertireoidizmom ROC analiza je pokazala povezanost između ukupnog FRAX skora i TSH sa značajnošću $p = 0.001$, dok nije bilo statistički značajne povezanosti između TSH i FRAX skora za kuk ($p = 0.09$).

Nedavno je objavljena meta-analiza za rizik od preloma, koja je delimično nezavisna u odnosu na godine i mineralnu koštanu gustinu (Kanis J.A. i sar., 2007, Kanis J.A. i sar., 2008). Dodavanje FRAX formuli vrednosti T- skora je značajnije za izračunavanje rizika od preloma kuka nego za ukupni fraktorni rizik. Za pravilnu procenu desetogodišnjeg rizika od preloma, važna je kalibracija u odnosu na posmatranu populaciju. Do sad je razvijeno 50 modela FRAX kalkulatora za 45 zemalja. Kad su u pitanju zemlje koje nemaju razvijen FRAX model, potrebno je da za računanje rizika koristi model zemlje koja je najbližnja po stepenu smrtnosti

novorođenčadi i ukupnoj stopi mortaliteta sa zemljom za koju se računa fraktorni rizik (Kanis J.A. i sar., 2007).

Grupa sa subkliničkim hipotireoidizmom, u našem istraživanju, imala je značajno veću prevalencu antimikrozomalnih antitela (TPOAt) i prethodnih fraktura.

Vestergaard je pokazao povećanje fraktornog rizika 5 godina nakon dijagnoze hipertireoidizma i 10 godina nakon postavljanja dijagnoze hipotireoidizma. Zaključeno je da su prethodne frakture, primena kortikosteroida i preterana upotreba alkohola značajni rizici za nove frakture (Vestergaard P. i sar., 2005). Pokazano je da prethodne frakture pršljenova, humerusa ili kuka imaju veću prediktivnu vrednost za sledeću frakturu u odnosu na prethodne frakture na drugim kostima. Sa kliničkog aspekta, prethodne frakture ukazuju na potrebu pažljivog praćenja pacijenata i detaljnije dijagnostike u cilju prevencije nove frakture (Blank R.D. i sar., 2011).

Mi smo u našem istraživanju našli povezanost između postojanja TPOAt i FRAX skora ($p < 0.001$) u podgrupi sa subkliničkim hipotireoidizmom. Ova veza bi mogla da bude rezultat složenih odnosa između individualne genetske predispozicije i moguće izloženosti infektivnim agensima što generiše proinflamatorno stanje koje remeti normalnu koštanu homeostazu i dovodi do smanjenja koštane mase.

Autoimune bolesti koje su rezultat imunoregulatornog disbalansa, utiču na kost složenim mehanizmom. Poremećaj homeostatskog mehanizma, smanjujući osteoblastnu aktivnost, vodi ka osteopeniji, dok poremećaj imunog sistema može da bude odgovoran za nastanak osteoporoze. U autoimunim bolestima važnu ulogu u gubitku koštane mase igraju medijatori imuniteta. Do osteopenije može da dovede poremećaj osteoklastne aktivnosti kod hroničnih autoimunih bolesti. Imuni sistem i kost su povezani tokom razvoja koštanog sistema kada primitivne hematopoetske ćelije migriraju iz jetre do slezine i potom do kostne srži. Povezanost ova dva sistema i nakon formiranja koštanog sistema traje tokom čitavog života odrasle jedinke jer kostna srž postaje mesto odakle se generišu ćelije plazme i ćelije immune memorije, T limfociti. Osteoklasti pripadaju monocitno-makrofagnoj liniji (Tokoyoda K. i sar., 2010). U istraživanju kvaliteta kosti kod obolelih od tipa 1 dijabetes melitusa, ustanovljeno je sa ispitanici koji su imali autoimunu celijačnu bolest imali značajno manju koštanu masu u odnosu na one bez autoimune bolesti (Joshi A. i sar., 2013).

Glavni regulatori destrukcije kosti su inflamatorni citokini (RANKL L - proosteoclastogenic (activated T -cells), OPG, IFN γ , IL 4 (antiosteoclastogenic) (Botella-Carretero J.I. i sar., 2007). Interleukin 6 (IL-6) ima značajan uticaj na remodelovanje kosti. Studija u kojoj su ispitivani pacijenti sa hipertireoidizmom, subkliničkim hipertireoidizmom, hipotireoidizmom, subkliničkim hipotireoidizmom i eutireoidne osobe kod kojih je određivan nivo IL-6, TNF α i alkaline fosfataze (ALP), pokazala je da nije bilo razlike u nivou TNF α ni u jednoj grupi, ali da je nivo IL-6 bio značajno veći u grupi sa subkliničkim hipertireoidizmom u kojoj je bio i veći nivo ALP. Hipertireoidne osobe su male i veći nivo koštanih markera, osteokalcina i odnosa urinarnog deoksimipridinolina i kreatinina (Sekeroglu M.R. i sar., 2006). U imunološki kompromitovanih osoba je prisutan veći inflamatorni odgovor tokom regeneracije kosti. Poznato je da su i osobe obolele od drugih hroničnih inflamatornih bolesti kao što je multipla skleroze (MS), lupus eritematodes i reumatoidni arthritus, izložene većem riziku za prelom kuka, delom zbog manje mineralne gustine kosti, nedostatka D vitamina, primene glukokortikoida. Velika studija rađena u devet kohorti širom sveta za predikciju frakture primenom FRAX skora, u osoba obolelih od MS je pokazala da primena FRAX skora u predikciji ukupnog rizika od preloma je od umerenog značaja ali je izuzetno senzitivna za predviđanje preloma kuka (Bazelier M.T. i sar., 2012).

Uticaj inflamatornih citokina na kvalitet kosti je ispitivan u studiji na gojaznim adolescentkinjama. Ispitivan je uticaj masnog tkiva, leptina, adiponektina i grelina na mineralnu koštanu gustinu u šesnaestogodišnjih devojčica sa BMI 37kg/m². Ustanovljeno je da su grelin i odnos leptin/adiponektin negativni prediktori mineralne koštane gustine što može da se tumači niskim stepenom sistemske inflamacije koja ima uticaj i na kvalitet kosti (Campos R.M. i sar., 2013).

Nije razjašnjen uticaj autoimune tireoidne bolesti na nivo OPG ali postoje pretpostavke da autoimuna tireoidna bolest može da modifikuje nivo OPG i da utiče na pojavu lošeg kvaliteta kosti (Hofbauer L.C. i sar., 2002).

U nekim studijama je ispitivan uticaj koštanih markera na rizik od preloma kosti ali su rezultati bili nekonzistentni. Razlog tome mogu da budu različiti koštani markeri i metode za njihovo određivanje (Bauer D.C. 2011, Garnero P. i sar., 2009, Greenfield

D.M. i sar., 2001, Chapurlat R.D. i sar., 2010, Van Daele P.L. i sar., 1996, Ross P.D. i sar., 2000, Tromp A.M. i sar., 2000, Lee J. i sar., 2012). Neke studije su pokazale povišene vrednosti koštanih markera u pre i postmenopauzalnih žena (Mazziotti G. i sar., 2010), dok drugi istraživači, u sličnim studijama, nisu našli nikakvu promenu u vrednostima koštanih markera (Martini C. i sar., 2008). Nisu nađene razlike u koštanim markerima između osoba sa subkliničkim hipotireoidizmom i eutireoidnih kontrola (Rašić M.Z. i sar., 2008).

U velikoj multicentričnoj studiji EPIDOS u Francuskoj, koja je pratila pojavu fraktura kod starijih žena tokom dve godine, nije nađena korelacija između nivoa osteokalcina i alkalne fosfataze i rizika od preloma kuka. Druge dve studije (OFELY i Hawai Osteoporosis Study (HOS) koje su pratile ispitanice tokom 5 godina, pokazale su da postoji čvrsta pozitivna korelacija između nivoa alkalne fosfataze i rizika od vertebralnih i nevertebralnih preloma kosti. Ova razlika u rezultatima može da se objasni različitim vrstama fraktura koje su praćene, dužinom trajanja studije i uzimanjem uzoraka seruma ili urina za određivanje CTX u nekim studijama naše, a u drugim postprandijalno, zanemarujući činjenicu da na varijabilnost nivoa CTX utiče hrana, odnosno gastrointestinalni hormoni. Četiri velike studije (EPIDOS, OFELY, HOS i Rotterdam) su našle da je resorpcija kosti prikazana kroz serumski ili urinarni CTX ili slobodni urinarni hidroksiprolin iznad vrednosti karakteristične za premenopauzu, udružena sa dvostrukim rizikom za vertebralne i nevertebralne frakture. Ovi podaci pokazuju da povećana resorpcija dovodi do povećane fragilnosti kosti preko produženog remodelovanja i povećane resorpcije koja pokreće promene u mikroarhitektonici kosti i smanjuje njenu čvrstinu (Garnero P. i sar., 1996, Garnero P. i sar., 2000 OFELY, Ross P.D. i sar., 2000; van Daele P.L.A. i sar., 1996, Bjarnason N.H. i sar., 2002).

U našoj studiji je nađena povezanost između nivoa osteokalcina i TSH ($p=0.029$) u podgrupi sa subkliničkim hipotireoidizmom gde se i očekuje smanjena osteoblastna aktivnost i u grupi sa subkliničkim hipertireoidizmom kod pozitivnih TPO antitela ($p=0.029$). Ova povezanost je pokazana i u meta analizi koštanih markera u odnosu na postojanje osteoporoze (Biver E. i sar., 2012).

Žene koje imaju bazalne vrednosti koštanih markera iznad referentne vrednosti za premenopauzalni period imaju 4 do 6 puta veći gubitak koštane mase od žena sa

malim stepenom remodelovanja kosti ali jedno merenje koštanih markera nije dovoljno za procenu rizika za frakturu. Molekule kolagena tipa I, glavnog organskog sastojka koštanog matriksa, prolaze kroz enzimske i neenzimske modifikacije što može da ima klinički značaj u osteoporozi i drugim metaboličkim bolestima kostiju (Shidara K. i sar., 2009). Prekomerna hidroksilacija ostataka lizina i glikozilacija hidroksilizina su udružene sa smanjenom čvrstinom kostiju. Takođe, do promene biomehaničkih karakteristika i smanjene čvrstine kostiju dovodi neenzimska glikozilacija kolagena (Eastell R. i sar., 2008).

Markeri koštane izgradnje kao što je alkalna fosfataza i osteokalcin se povećavaju 50-100%, u nekim slučajevima i 150%, dok se prokolagen tip I povećava oko 20%, a prokolagen tip I N, koji je specifičniji za kost, pokazuje veći porast u menopauzi (Melkko J. i sar., 1996). Povećanje nivoa NTX, CTX i markera koštanog formiranja ostaje i do 40 godina nakon menopauze. Koštani markeri mogu da "predvide" frakturu nezavisno od mineralne koštane gustine. Povećani koštani metabolizam može da poremeti trabekularnu arhitektoniku kosti što smanjuje čvrstinu kosti, bez promene u mineralnoj gustini (Hannon R.A. i sar., 2003).

Beta izomerizacija rezidue aspartata (D), ¹²⁰⁹AHDGGR¹²¹⁴ sekvence (CTX) C telopeptida tipa I kolagena je druga, najviše istraživana neenzimska posttranslaciona modifikacija. U OFELY studiji je nađeno da je povećani odnos nativnog i beta izomerizovanog CTX u urinu udružen sa povećanjem frakturnog rizika, nezavisno od BMD i remodelovanja kosti merenog određivanjem serumske alkalne fosfataze.

EPIDOS studija je pokazala da je povišen nivo osteokalcina udružen sa povećanim rizikom za frakturu kuka dva do tri puta, dok ukupni osteokalcin nema prediktivnu vrednost (Vergnaud P. i sar., 1997).

Odnos između karboksilovanog i ukupnog osteokalcina bolje odražava promenu u koštanoj strukturi golenjače nego što to čini mineralna koštana gustina i upućuje na mogućnost da rizik od preloma kosti udružen sa nekarboksilovanim osteokalcinom, posledica neadekvatnog statusa K vitamina. Ova studija je pokazala da merenje koštanih markera može da da podatak i o kvalitetu tj. jačini kosti, a ne samo informaciju o ciklusu pregradnje kosti (Liu G. i sar., 1998, Sugiyama T. i sar., 2001).

Stanja kao što su prelomi kostiju, imobilizacija i stvaranje kalusa, menjaju lokalno remodelovanje kosti. Podaci da se nakon frakture povećava resorpcija i

smanjuje izgradnja kosti, u poređenju sa ispitanicima iste životne dobi, mogu da se tumače i promenom u količini tečnosti i nivoa hormona usled traume ali je moguće da su upravo te promene u remodelovanju kosti razlog za nastanak frakture (Hansen M.A. i sar., 1991).

Pre i postmenopauzalne žene sa subkliničkom tireoidnom bolešću, posebno autoimune prirode, imaju veći FRAX skor, što ukazuje na veći rizik od preloma kuka i drugih kostiju na malu traumu, u odnosu na eutireoidne pre i postmenopauzalne žene. Naši rezultati ukazuju na potrebu ispitivanja kvaliteta kostiju populacije perimenopauzalnih žena sa subkliničkom tireoidnom bolešću i uvođenja preventivnih mera u cilju sprečavanja nastanka osteoporotičnih preloma kostiju.

VII ZAKLJUČCI

1. Pre i postmenopauzalne žene sa subkliničkim hipotireoidizmom, imaju povećan rizik za prelom butne kosti izazvan malom traumom i ukupan rizik za prelome. Kod osoba sa subkliničkim hipertireoidizmom ukupni fraktorni rizik je povećan dok nema povećanja rizika za prelom butne kosti.
2. TSH iznad referentnih vrednosti je povezan sa manjom mineralnom koštanom gustinom u predelu vrata butne kosti i povećanim rizikom od preloma.
3. Subklinički hipotireoidizam i subklinički hipertireoidizam autoimune etiologije je povezan sa promenom koncentracije markera koštanog metabolizma, osteokalcina.
4. Autoimuna tireoidna bolest je udružena sa povećanim fraktornim rizikom kod pre i postmenopauzalnih žena sa subkliničkim poremećajem tireoidne funkcije.
5. Indeks telesne mase (BMI) nije povezan sa fraktornim rizikom u populaciji pre i postmenopauzalnih žena sa subkliničkim poremećajem tireoidne funkcije.
6. Pre i postmenopauzalne žene sa subkliničkim hipo i hiper tireoidizmom imaju manju mineralnu gustinu u predelu vrata butne kosti. Subklinički poremećaji funkcije štitaste žlezde ne utiču na koštanu masu lumbalnih pršljenova.

VIII LITERATURA:

Abe E, Marians RC, Yu W et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003; 115: 151-162.

Akhter MP, Lappe JM, Davies KM et al., Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. *Bone* 2007 ;41(1): 111-116.

Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH et al. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1068-1072

Andersen S, Bruun NH, Pedersen KM et al. Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests *Thyroid* 2003; 13:1069-1078.

Arnaud-Lopez L, Usala G, Ceresini G et al. Phosphodiesterase 8B gene variants are associated with serum TSH levels and thyroid function. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 1270–1280.

Baddoura R, Hoteit M, El-Hajj Fuleihan G. Osteoporotic fracture, DXA, and fracture risk assessment: Meeting future challenges in the Eastern Mediterranean region. *J Clin Densitom* 2011; 14: 384-394.

Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13(1): 3–126.

Barnard JC, Williams AJ, Rabier B. Thyroid hormones regulate fibroblast growth factor receptor signaling during chondrogenesis. *Endocrinology* 2005; 146(12): 5568-5580.

Bassett JH, Williams GR. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone. *Bone* 2008; 43: 418-426.

Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134(7): 561-8.

Bauer DC, Garnero P, Harrison SL et al. Biochemical markers of bone turnover, hip bone loss, and fracture in older men: the MrOS study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 2032-2038.

Bauer DC. Bone: Does TSH concentration influence skeletal health? *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 245-246.

Bauer DC. FRAX, falls, and fracture prediction: predicting the future. *Arch Intern Med* 2011; 171(18): 1661-2.

Bazelier MT, van Staa TP, Uitdehaag BMJ et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 79(9): 922–928.

Beber EH, Capelo LP, Fonseca TL. The thyroid hormone receptor (TR) beta-selective agonist GC-1 inhibits proliferation but induces differentiation and TR beta mRNA expression in mouse and rat osteoblast-like cells. *Calcif Tissue Int* 2009; 84(4): 324-333.

Belsing TZ, Tofteng C, Langdahl BL et al. Can bone loss be reversed by antithyroid drug therapy in premenopausal women with Graves disease ? *Nutr Metab* 2010; 7: 72 doi 10.1186/1743-7075-7-72.

Bertoli A, Fusco A, Andreoli A, et al. Effect of subclinical hypothyroidism and obesity on whole-body and regional bone mineral content. *Horm Res* 2002; 57: 79-84.

Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action *J Clin. Invest.* 2006; 116 (10): 2571–2579.

Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* 2008; 29: 76–131.

Biver E, Chopin F, Coiffeier G. et al. Bone turnover markers for osteoporotic status assessment? A systemic review of their diagnosis value at baseline in osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2012; 79(1): 20-25.

Bjarnason NH, Alexandersen P, Christiansen C. Number of years since menopause: spontaneous bone loss is dependent but response to hormone replacement therapy is independent. *Bone* 2002; 30(4): 637-642.

Blank RD. Official Positions for FRAX® Clinical regarding prior fractures from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. *J Clin Densitom* 2011; 14: 205–211.

Boersma B, Otten BJ, Stoelenga GB et al. Catch-up growth after prolonged hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1996; 155(5): 362-367.

Bookout AL, Jeong Y, Downes M et al. Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network. *Cell* 2006; 126(4): 789-799.

Borgogni E, Sarchielli E, Sottili M et al. Elocalcitol inhibits inflammatory responses in human thyroid cells and T cells. *Endocrinology* 2008; 149(7): 3626-3634.

Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, San Millan JL et al. Thyroid hormone deficiency and postmenopausal status independently increase serum osteoprotegerin concentrations in women. *Europ J of Endocrinol* 2007; 156: 539-545.

Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423 (6937): 337-342.

Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 633–637.

Campos RM, de Mello MT, Tock L. Interaction of bone mineral density, adipokines and hormones in obese adolescents girls submitted in an interdisciplinary therapy J *Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 22: 1-6.

Canani LH, Capp C, Dora JM, et al. The type 2 deiodinase A/G (Thr92Ala) polymorphism is associated with decreased enzyme velocity and increased insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus *J Clin Endocrinol Metab*; 2005; 90(6): 3472-3478.

Canis JA, Hans D, Cooper C. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2395-2411.

Cannon JG, Cortez-Cooper M, Meaders E et al. Follicle-stimulating hormone, interleukin-1, and bone density in adult women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298(3): R790-798.

Capelo LP, Beber EH, Huang SA et al. Deiodinase-mediated thyroid hormone inactivation minimizes thyroid hormone signaling in the early development of fetal skeleton. *Bone* 2008; 43(5): 921-930.

Capelo LP, Beber EH, Fonseca TL et al. The monocarboxylate transporter 8 and L-type amino acid transporters 1 and 2 are expressed in mouse skeletons and in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Thyroid* 2009; 19(2): 171-180.

Cauley JA, El-Hajj Fuleihan G, Arabi A et al. Official Positions for FRAX® clinical regarding International differences from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX. *J Clin Densitom* 2011; 14: 240-262.

Cauley JA, El-Hajj Fuleihan G, Luckey M et al. Official positions for FRAX clinical regarding international differences. *J Clin Densitom* 2011; 14: 237-239.

Cauley JA, Danielson ME, Greendale GA et al. Bone resorption and fracture across the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2012; 19(11): 1200-1207.

Chapurlat RD, Garnero P, Bréart G, Meunier PJ, Delmas PD. Serum type I collagen breakdown product (serum CTX) predicts hip fracture risk in elderly women: the EPIDOS study. *Bone* 2000; 27: 283-286.

Chu X, Shen M, Xie F. An X chromosome-wide association analysis identifies variants in GPR174 as a risk factor for Graves' disease *J Med Genet* 2013; May 10
In press.

Coindre JM, David JP, Riviere L et al. Bone loss in hypothyroidism with hormone replacement- A histomorphometric study. *Arch Intern Med* 1986; 146(1): 48-53.

Corina M, Vulpoi C, Brănișteanu D. Relationship between bone mineral density, weight, and estrogen levels in pre and postmenopausal women *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2012; 116(4): 946-950.

Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280(24): 2077-2082.

Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348: 145–149.

Davies TF 2003 The differing strengths of Thyroid. *Thyroid*;13(12):1081

Dayan CM, Saravanan P, Bayly G. Whose normal thyroid function is better yours or mine? *Lancet* 2002; 360: 9330–9353.

Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ 3rd, et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int* 2008; 19: 449-458.

De Laet C, Oden A, Johansson H. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. *Osteoporos Int* 2004; 16: 313–318.

De Laet C, Oden A, Johnell O et al. The impact of the use of multiple risk factors on case finding strategies: a mathematical framework. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 313-318.

De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 1330-1338.

Di Mase R, Cerbone M, Improda N et al. Bone health in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Ital J Pediatr.* 2012; 38: 56 doi 10.1186/1824-7288-38-56.

Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB et al. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet* 2004; 74(1): 168-175.

Dunstan CR, Evans RA, Hills E et al. Bone death in hip fracture in the elderly. *Calcif Tissue Int* 1990; 47(5): 270-275.

Duntas LH. Subclinical thyroid disorders: the menace of the Trojan horse. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 472-480.

Eastell R, Rosemary A. Hannon. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Nutrition Society* 2008; 67: 157–162.

Engler H, Oetti RE, Riesen WF. Biochemical markers of bone turnover in patients with thyroid dysfunctions and in euthyroid controls: a cross-sectional study. *Clin Chim Acta* 1999; 289: 159-172.

Fadejev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA et al. Combined therapy with L-Thyroxine and L-Triiodothyronine compared to L-Thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones* 2010; 9: 245-252.

Freitas FR, Capelo LP, O'Shea PJ et al. The thyroid hormone receptor beta-specific agonist GC-1 selectively affects the bone development of hypothyroid rats. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(2): 294-304.

Friesema EC, Grueters A, Biebermann H. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet.* 2004; 364(9443): 1435-1437.

Friesema EC, Jansen J, Heuer H et al. Mechanisms of disease: psychomotor retardation and high T3 levels caused by mutations in monocarboxylate transporter 8. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(9): 512-523.

Galliford TM, Murphy E, Williams AJ, Bassett JH, Williams GR. Effects of thyroid status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? *Minerva Endocrinol* 2005; 30: 237-246.

Gardner MJ, Brophy RH, Demetrakopoulos D, et al. Interventions to improve osteoporosis treatment following hip fracture. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 3-7.

Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11(10): 1531-1538.

Gogakos AI, Duncan Bassett JH, Williams GR. Thyroid and bone. *Arch Biochem. Biophys* 2010; 503: 129-136.

Gouveia CH, Schultz JJ, Bianco AC et al. Thyroid hormone stimulation of osteocalcin gene expression in ROS 17/2.8 cells is mediated by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *J Endocrinol* 2001; 170(3): 667-675.

Greenfield DM, Hannon RA, Eastell R. The association between bone turnover and fracture risk (The Sheffield Osteoporosis study). In: Eastell R, Baumann M, Hoyle N, Wiczorek L (eds) *Bone markers - biochemical and clinical perspectives*. Martin Dunitz, London 2001; 225-236.

Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM et al. The relationship between serum TSH and bone mineral density in men and postmenopausal women: the Tromso study. *Thyroid* 2008; 18: 1147-1155.

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(1):157-164.

Guo CY, Weetman AP, Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997 ; 46: 301–307.

Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *J Br Menopause Soc* 2003; 9: 10–15.

Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ et al. x Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ* 2003; 303(6808): 961-964.

Hansen PS, Brix TH, Sørensen TI et al. x Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid axis: a study of healthy Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 89(3): 1181-1187.

Hanson DA, Weis MA, Bollen AM et al. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen crosslinked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1251–1258.

Hassager C, Risteli J, Risteli L et al. Effect of the menopause and hormone replacement therapy on the carboxy-terminal pyridinoline cross-linked telopeptide of type I collagen. *Osteoporos Int* 1994; 4: 349–352.

Hase H, Ando T, Eldeiry L et al. TNFalpha mediates the skeletal effects of thyroid-stimulating hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(34): 12849-12854.

Harvey CB, O'Shea PJ, Scott AJ et al. Molecular mechanisms of thyroid hormone effects on bone growth and function. *Mol Genet Metab* 2002; 75(1): 17-30.

Hershman JM, Pekary AE, Berg L, et al. Serum thyrotropin and thyroid hormone levels in elderly and middle-aged euthyroid persons. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 823–828.

Himeno M, Enomoto H, Liu W et al. Impaired vascular invasion of Cbfa1-deficient cartilage engrafted in the spleen. *J Bone Miner Res* 2002; 17(7): 1297-1305.

Hofbauer LC, Kluger S, Kuhne CA et al. Detection and characterization of RANK ligand and osteoprotegerin in the thyroid gland. *Journal of Cellular Biochemistry* 2002; 86: 642-650.

Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489–499

Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clin Chem* 2006; 52: 104–111.

Huang BK, Golden LA, Tarjan G et al. Insulin-like growth factor I production is essential for anabolic effects of thyroid hormone in osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2000; 15(2): 188-197.

Illias I, Spanoudi F, Koukkou E. et al. Use of FRAX calculator with and without bone mineral density in Greek women. *Hormones* 2012; 11: 222-223.

Imam A, Iqbal J, Blair HC et al. Role of the pituitary-bone axis in skeletal pathophysiology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009; 16(6): 423-429.

Inoue M, Tawata M, Yokomori N et al. Expression of thyrotropin receptor on clonal osteoblast-like rat osteosarcoma cells. *Thyroid* 1998; 8: 1059-1064.

Iqbal J, Sun L, Kumar TR et al. Follicle-stimulating hormone stimulates TNF production from immune cells to enhance osteoblast and osteoclast formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(40): 14925-14930.

Järvenpää J, Soininvaara T, Kettunen J. Changes in bone mineral density of the distal femur after total knee arthroplasty: A 7-year DEXA follow-up comparing results between obese and nonobese patients. *Knee* 2013; In press

Johansson H, Kanis JA, Oden A. BMD, clinical risk factors and their combination for hip fracture prevention. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1675–1682.

Johnell O, Kanis JA, Oden A et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1185-1194.

Joshi A, Varthakavi P, Chadha M. A study of bone mineral density and its determinants in type 1 diabetes mellitus *J Osteoporos* 2013; 2013: 397814 doi 10-1155/2013/397814.

Kanis JA, Johnell O, Johansson H, et al. Prior clinical vertebral fractures are a particularly strong predictor of hip fracture: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2000; 17 (Suppl 3): 365.

Kanis JA, Oden A, Johnell O. et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1033–1046.

Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at a primary health care level. Sheffield: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases; 2007.

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-397.

Kerschman-Schindl K, Hawa G, Kudlacek S. Serum levels of cathepsin K decrease with age in both women and men. *Exp Gerontol* 2005; 40: 532–535.

Kisakol G, Kaya A, Gonen S et al. Bone and calcium metabolism in subclinical Autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Journal* 2003; 50(6): 657-661.

Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem* 2005; 51: 1480–1486

Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature* 2003; 423(6937): 332-336.

Kumeda Y, Inaba M, Tahara H et al. Persistent increase in bone turnover in Graves patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4157-4161.

Lai LP, Mitchell J. Indian hedgehog: its roles and regulation in endochondral bone development. *J Cell Biochem* 2005; 96(6): 1163-1173.

Lakatos P. Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone? *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 205-209.

Langdahl BL, Loft AG, Eriksen EF et al. Bone mass, bone turnover and body composition in former hypothyroid patients receiving replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 702-709.

Lassová L, Niu Z, Golden EB et al. Thyroid hormone treatment of cultured chondrocytes mimics in vivo stimulation of collagen X mRNA by increasing BMP 4 expression. *J Cell Physiol* 2009; 219(3): 595-605.

Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 244-256.

Laurberg P, Andersen S, Bulow Pedersen I et al. x Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 2009; 22: 23–38.

Lee JS, Buzkova P, Fink HA et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Arch Intern med.* 2010; 170 (21): 1876-1883.

Lee J, Vasikaran S. Current recommendation for laboratory testing and use of bone turnover markers on management of osteoporosis. *Ann Lab Med* 2012; 32: 105-112.

Lee WY, Oh KW, Rhee EJ et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women. *Arch Med Res* 2006 ; 37: 511-516.

Leslie WD, Lix LM, Langsetmo L et al. Construction of a FRAX® model for the assessment of fracture probability in Canada and implications for treatment. *Osteoporos Int* 2011; 22: 817-827.

Leslie WD, Majumdar SR, Lix LM. High fracture probability with FRAX usually indicates densitometric osteoporosis: implications for clinical practice. *Osteoporos Int* 2012; 23: 391-397.

Lewis GF, Alessi CA, Imperial JG et al. Low serum free thyroxine index in ambulating elderly is due to a resetting of the threshold of thyrotropin feedback suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 843–849.

Lippuner K, Johansson H, Kanis JA et al. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 2009 ; 20: 1131-1140.

Liu G, Wang L, Zhao S et al. Study on a new method for spectrophotometry. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi* 1998; 18(4): 507-510.

Liu S, Cheng Y, Xu W et al. Protective effects of follicle-stimulating hormone inhibitor on alveolar bone loss resulting from experimental periapical lesions in ovariectomized rats. *J Endod* 2010; 36(4): 658-663.

Loviselli A, Mastinu R, Rizzolo E et al. Circulating telopeptide type I is a peripheral marker of thyroid hormone action in hyperthyroidism and during levothyroxine suppressive therapy. *Thyroid* 1997; 7: 561–566.

Ma R, Morshed S, Latif R. The influence of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies on osteoclastogenesis *Thyroid* 2011; 21(8): 897-906.

Mackie EJ, Tatarczuch L, Mirams. The skeleton: a multi functional complex organ: the growth-plate chondrocyte and endochondrial ossification. *J Endocrinol* 2011; 211: 109-121.

Makihira S, Yan W, Murakami H et al. Thyroid hormone enhances aggrecanase-2/ADAM-TS5 expression and proteoglycan degradation in growth plate cartilage. *Endocrinology* 2003; 144(6): 2480-2488.

Mayer J. The association between serum thyroid-stimulating hormones in its reference range and bone status in postmenopausal American women. *Bone* 2007; 40: 1128-1134.

Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P et al. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1130–1134.

Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A et al. The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995; 16: 686–715.

Martini G, Gennari L, De Paola V et al. The effects of recombinant TSH on bone turnover markers and serum osteoprotegerin and RANKL levels. *Thyroid* 2008; 18: 455-460.

Mazziotti G, Porcelli T, Patelli I, Vescovi PP, Giustina A et al. Serum TSH values and risk of vertebral fractures in euthyroid post-menopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2010; 46: 747-751.

Mackie EJ. Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35(9): 1301-1305.

McCloskey E, Johansson H, Oden A. Fracture risk assessment. *Clinical Biochemistry* 2012; 45: 887-893.

McClung JP, Karl JP. Vitamin D and stress fracture: the contribution of vitamin D receptor gene polymorphisms. *Nutr Rev* 2010; 68(6): 365-369.

McGrother CW, DonaldsonMM, Clayton D et al. Evaluation of a hip fracture risk score for assessing elderly women: the Melton osteoporotic fracture (MOF) study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 89–96.

Meier C, Beat M, Guglielmetti M et al. Restoration of euthyroidism accelerates bone turnover in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized controlled trial. 2004; 15(3): 209-216.

Melkko J, Kauppila S, Niemi S et al. Immunoassay for intact aminoterminal propeptide of human type I procollagen. *Clin Chem* 1996; 42: 947–954.

Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, Madhok R. Downturn in hip fracture incidence. *Public Health Rep.* 1996; 111(2): 146–151.

Méndez JP, Rojano-Mejía D, Pedraza J. Bone mineral density in postmenopausal Mexican-Mestizo women with normal body mass index, overweight, or obesity. *Menopause* 2013; 20(5): 568-572.

Mikosch P, Kerschman-Schindl K, Woloszczuk W, et al. High cathepsin K levels in men with differentiated thyroid cancer on suppressive L-thyroxine therapy. *Thyroid* 2008; 18: 27–33.

Milne M, Kang MI, Quail JM et al. Thyroid hormone excess increases insulin-like growth factor I transcripts in bone marrow cell cultures: divergent effects on vertebral and femoral cell cultures. *Endocrinology* 1998; 139: 2527-2534.

Morris MS. The association between serum thyroid-stimulating hormone in its reference range and bone status in postmenopausal American women. *Bone* 2007; 40(4): 1128-1134.

Mosekilde L, Melsen F. Morphometric and dynamic studies of bone changes in hypothyroidism. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1978; 86: 56-62.

Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 35-63.

Mudde AH, Reijnders FJ, Kruseman AC. Peripheral bone density in women with untreated multinodular goiter. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 35-39.

Murphy E, Glüer CC, Reid DM et al. Thyroid function within the upper normal range is associated with reduced bone mineral density and an increased risk of nonvertebral fractures in healthy euthyroid postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(7): 3173-3181.

Nagata M, Suzuki A, Sekiguchi S, et al. Subclinical hypothyroidism is related to lower heel QUS in postmenopausal women. *Endocr J* 2007; 54: 625-630.

Novack, D. TSH, the bone suppressing hormone. *Cell* 2003; 115: 129-130.

Nuzzo V, Lupoli G, Del Peunte AE et al. Bone mineral density in premenopausal women receiving levothyroxine suppressive therapy. *Gynecol Endocrinol* 1998 ; 12: 333-337.

Ongphiphadhanakul B, Alex S, Braverman LE et al. Excessive L-thyroxine therapy decreases femoral bone mineral densities in the male rat: effect of hypogonadism and calcitonin. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1227–1231.

O'Shea PJ, Harvey CB, Suzuki H. A thyrotoxic skeletal phenotype of advanced bone formation in mice with resistance to thyroid hormone. *Mol Endocrinol* 2003; 17(7): 1410-1424.

Panicker V, Cluett C, Shields B et al. A common variation in deiodinase 1 gene DIO1 is associated with the relative levels of free thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3075–3081.

Panicker V, Wilson SG, Walsh JP et al. A locus on chromosome 1p36 is associated with thyrotropin and thyroid function as identified by genome-wide association study. *Am J Hum Genet* 2010; 87: 430–435.

Pazzaglia UE, Beluffi G, Bondioni MP et al. A review of the actual knowledge of the process governing growth and development of the long bones. *Fetal Pediatr Pathol* 2011; 30: 199-208.

Pearce EN. Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause Int* 2007; 13: 8-13.

Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB et al. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000; 10: 251–259.

Peeters RP, van der Deure WM, van den Beld AW et al. The Asp727Glu polymorphism in the TSH receptor is associated with insulin resistance in healthy elderly men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 808–815.

Pereira RC, Jorgetti V, Canalis E. Triiodothyronine induces collagenase-3 and gelatinase B expression in murine osteoblasts. *Am J Physiol* 1999; 277 (3 Pt 1): E496-504.

Petakov M, Popovic V, Miljic D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with 1-alpha(OH)D3 *Srp Arh Celok Lek.* 1995; 123(7-8): 171-173.

Polovina S, Tucic-Nemet K, Pletikosic I et al. The influence of thyroxin replacement therapy on bone mineral density in hypothyroid subjects. *Endocrine Abstracts 11th European Congress of Endocrinology (2009) 25-29 April, Istanbul, Turkey 20, P58.*

Polovina S, Tucic Nemet K, Micic J et al. Overweight and risk for osteoporosis *Endocrine Abstracts (2011) 30 April-4 May, Rotterdam, Netherlands, 26 P495.*

Pramojanee SN, Phimphilai M, Kumphune S. Decreased jaw bone density and osteoblastic insulin signaling in a model of obesity 2013; 92(6): 560-565.

Rasic-Milutinovic Z, Milicevic D, Gluvic Z et al. Subclinical hypothyroidism and bone mineral density. Endocrine abstracts 2008; 16: 75.

Ravn P, Fledelius C, Rosenquist C et al. High bone turnover is associated with low bone mass in both pre- and postmenopausal women. Bone 1996; 19: 291–298.

Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. N Engl J Med 1988; 318(10): 599-602.

Rosen CJ, Adler RA. Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 1531–1534

Ross DS, Ardisson LJ, Nussbaum SR et al. Serum osteocalcin in patients taking L-thyroxine who have subclinical hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1991 ; 72: 507–509.

Ross PD. Predicting bone loss and fracture risk with biochemical markers: A review. J Clin Densitom 1999; 2(3): 285-294.

Ross PD, Kress BC, Parson RE et al. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. Osteoporos Int 2000; 11: 76-82.

Samura A, Wada S, Suda S et. al. Calcitonin receptor regulation and responsiveness to calcitonin in human osteoclast-like cells prepared in vitro using receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and macrophage colony-stimulating factor. Endocrinology 2000; 141(10): 3774-3782.

Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B et al. Special features of Graves' disease in early childhood. Thyroid 1999; 9(9): 871-877.

Sekeroglu MR, Altun ZB, Algun E et al. Serum cytokines and bone metabolism in patients with thyroid dysfunction. *Adv Ther* 2006; 23(3): 475-480.

Shidara K, Inaba M. Bone metabolic marker for osteoporosis. *Nihon Rinsho* 2009; 67: 927-931.

Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C et al. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; 15(3): 515-521.

Singh A, Mehdi AA, Srivastava RN et al. Immunoregulation of bone remodeling. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2012;2: 75-81.

Sowers MR, Symons JP, Jannausch ML et al. Sex steroid hormone polymorphisms, high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein A-1 from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am J Med* 2006; 119(9 Suppl 1): S61-68.

Sowers MR, Zheng H, Jannausch ML, et al. Amount of bone loss in relation to time around the final menstrual period and follicle-stimulating hormone staging of the transmenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(5): 2155-2162.

St Germain DL, Galton VA, Hernandez A. Minireview: Defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges. *Endocrinology* 2009; 150(3): 1097-1107.

Stepan JJ. Prediction of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000; 11 Suppl 6: S45-54.

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(12): 2431-2442.

Stevens DA, Harvey CB, Scott AJ et al. Thyroid hormone activates fibroblast growth factor receptor-1 in bone. *Mol Endocrinol* 2003; 17(9): 1751-1766.

Sugiyama T, Kawai S. Changes in bone biochemical markers after high-dose cerivastatin treatment in a woman with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab* 2001; 19(6): 382-384.

Sun L, Davies TF, Blair HC et al. TSH and bone loss. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 309-318.

Suwanwalaikorn S, Ongphiphadhanakul B, Bravenman LE et al. Differential responses of femoral and vertebral bones to long-term excessive L-Thyroxine administration in adults' rats. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 655-659.

Svare A, Nilsen TI, Bjøro T et al. Hyperthyroid levels of TSH correlate with low bone mineral density: the HUNT 2 study. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(5): 779-786.

Takeuchi Y. Hormones and osteoporosis update. Possible roles of pituitary hormones, TSH and FSH, for bone metabolism. *Clin Calcium* 2009; 19: 977-983.

Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet* 2003; 4(8): 638-649.

Toh SH, Claunch BC, Brown PH. Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content. *Arch Intern Med* 1985; 145: 883-886.

Tokoyoda K, Hauser AE, Nakayama T et al. Organisation of immunological memory by bone marrow stroma. *Nat. Rev. Immunol* 2010; 10: 193-200.

Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW et al. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(9): 3128-3135.

Trbojević B. Subclinical thyroid disease--should we treat, should we screen for it? *Srp Arh Celok Lek* 2003 Nov-Dec; 131(11-12): 467-473.

Trombetti A, Richert L, Herrmann FR. Selective determinants of low bone mineral mass in adult women with anorexia nervosa *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 897193.

Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C et al. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int* 2000; 11: 134-140.

Tucic NK, Polovina S, Obradovic A. Hip and lumbar spine BMD in overweight postmenopausal women. *Endocrine Abstracts* 2011; 26 P 496.

Unnanuntan A, Gladnick BP, Donnelly E et al. The assesement of fracture risk. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92: 743-753.

Van der Deure WM, Uitterlinden AG, Hofman A et al. Effects of serum TSH and FT4 levels and the TSHR-Asp727Glu polymorphism on bone: the Rotterdam Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 175–181.

Van der Deure WM, Peeters RP, Visser TJ. Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *J mol Endocrinol* 2010; 44(1):1-11.

Van Daele PL, Seibel MJ, Burger H, et al. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam study. *BMJ* 1996; 312: 482-483.

Varga F, Rumpler M, Zoehrer R et al. T3 affects expression of collagen I and collagen cross-linking in bone cell cultures. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 402(2): 180-185.

Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H et al. The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 547–552

Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ et al. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(3): 719-724.

Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J et al. Fracture risk in patients treated for hyperthyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 341–348.

Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Influence of hyper-and hypothyroidism, and the effects of treatment with antithyroid drugs and levothyroxine on fracture risk. *Calcif Tissue Int. Sep* 2005; 77(3): 139-144.

Waarsing JH, Kloppenburg M, Slagboom PE et al. Osteoarthritis susceptibility genes influence the association between hip morphology and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(5): 1349-1354.

Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2787-2793.

Watts NB. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®): applications in clinical practice. *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20: 525-531.

Wang JA, Bassett JH, Williams GR. Thyroid hormone metabolism in skeletal development and adult bone maintenance. 2012; 23(4): 155-162.

Williams AJ, Robson H, Kester MH et al. Iodothyronine deiodinase enzyme activities in bone. *Bone* 2008; 43(1): 126-134.

Williams GR. Extrathyroidal expression of TSH receptor. *Ann Endocrinol* 2011; 72: 68-73.

Wojcicka A, Bassett JH, Williams GR. Mechanism of action of thyroid hormones in the skeleton. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 3979-3986.

Xu ZR, Wang AH, Wu XP et al. Relationship of age-related concentrations of serum FSH and LH with bone mineral density, prevalence of osteoporosis in native Chinese women. *Clin Chim Acta* 2009; 400(1-2): 8-13.

Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001; 81(3): 1097-1142.

Zaidi M, Sun L, Davies TF et al. Low TSH triggers bone loss: fact or fiction? *Thyroid* 2006; 16(11): 1075-1076.

Zaidi M, Davies TF, Zallone A et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and bone loss. *Curr Osteoporos Rep* 2009; 7: 47-52.

Zofkova I, Hill M. Biochemical markers of bone remodeling correlate negatively with circulating TSH in postmenopausal women. *Endocr Regul* 2008; 42(4): 121-127.

Žarkovic M. Further studies on delineating thyroid-stimulating hormone (TSH) reference range. *Horm Metab Res* 2011; 43(13): 970-976.

Upitnik

Ime i prezime	
Datum rođenja	
TT	
TV	
BMI	
Menopauza	Da Ne
Prethodne frakture Ako je „Da“ navesti vrstu preloma	Da Ne
Prelom kuka kod roditelja	Da Ne
Pušač	Da Ne
Alkohol (1 jedinica = 0.3dl na dan)	Manje od 1 jedinice Više od 1 jedinice
Fizička aktivnost (pešačenje 30 min dnevno)	Manje Više
Diabetes mellitus	Da Ne
Kortikosteroidi duže od 3 meseca	Da Ne
Osteoartritis	Da Ne

BIOGRAFIJA

Prim. mr sc. med. dr Snežana Polovina, rođena je 21.10.1962. godine u Subotici.

Medicinski fakultet završila je u Novom Sadu 1987.

U Zdravstvenom centru u Subotici je bila zaposlena od 1988. do 2011. godine. Od 1990.god radila je na Internom odeljenju subotičke bolnice, od 2002. godine na mestu šefa endokrinološkog odseka sa metaboličkom jedinicom u Opštoj bolnici Subotica, a od februara 2008. do septembra 2010. na mestu koordinatora internističkog sektora. Od februara 2011. radi u Centru za gojaznost, na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Srbije, u Beogradu.

Specijalistički ispit iz Interne medicine je položila na Vojno medicinskoj akademiji u Beogradu 1994.godine.

Naziv magistra medicinskih nauka stekla je 2002. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, odbranivši rad sa temom “ Prevenција insulin nezavisnog dijabetesa primenom modifikovane dijeta”.

2003. godine je odbranila rad iz uže specijalizacije iz endokrinologije, takođe na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

U januaru 2010. godine stiče naziv Primarijus.

Pet radova je objavila u recenziranim časopisima, 55 u vidu sažetaka, od toga u 35 kao prvi autor.

Članstvo u organizacijama:

Član je Srpskog lekarskog društva od 1988. godine, član predsedništva internističke sekcije Srpskog lekarskog društva- Društva lekara Vojvodine od 2002.

Član je Evropskog udruženja endokrinologa (ECE) i Evropskog udruženja dijabetologa (EASD), Srpskog udruženja za proučavanje gojaznosti, Evropskog udruženja za proučavanje gojaznosti (EASO), Multidisciplinarnog udruženja za menopauzu i andropauzu Srbije.

Govori engleski jezik i služi se mađarskim jezikom.

U Beogradu,

11.07.2013.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а СНЕЖАНА ПОЛОВИНА

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

РИЗИК ОД ПРЕЛОМА КОСТИЈУ У ОСОБА СА
СУБКЛИНИЧКИМ ПОРЕМЕЋАЈЕМ ФУНКЦИЈЕ ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 10 Април 2013



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора СНЕЖАНА ПОЛОВИНА

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада ФИЗИК ОД ПРЕТОНА КОСТИЈУ У ОСОБА СА СУБКЛИНИЧНИМ
ПОТЕНЕЉАДЕМ ФУНКЦИЈЕ ЦИТИТАСТЕ ЖЛЕЗАЕ

Ментор _____

проф. Вера Поповић - Бркић

Потписани Снежана Поповић


изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, 10. ок. 2013.

Потпис докторанда



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

РИЗИК ОД ПРЕЛОМА КОСТИЈУ У ОСОБА СА СУБКЛИНИЧКИМ ПОРЕМЕЋАЈЕМ
ФУНКЦИЈЕ ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 10. 06. 2013.

Потпис докторанда