

## IMPLICAREA OSTEOPROTEGERINEI ÎN PATOLOGIA TIROIDIANĂ ȘI RELAȚIA CU METABOLISMUL OSOS ȘI SISTEMUL CARDIOVASCULAR

CRISTIAN BRAD, CARMEN GEORGESCU, ILEANA DUNCEA

Disciplina Endocrinologie, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

### Rezumat

*Osteoprotegerina (OPG - Osteoprotegerin) și ligandul receptorului activator al factorului nuclear kappa beta (RANKL - Receptor Activator of Nuclear factor Kappa beta Ligand) sunt membri ai superfamiliei factorului de necroză tumorală (TNF – Tumor Necrosis Factor) sintetizați de către osteoblaste, care competiționează pentru același receptor – RANK – exprimat la suprafața osteoclastului, jucând un rol cheie în remodelarea osoasă prin controlul diferențierii, activității și apoptozei osteoclastelor. Osteoprotegerina este secretată și de alte țesuturi, cum ar fi celulele endoteliale și musculare netede vasculare, țesutul pulmonar, țesutul renal sau sistemul imunitar. La rândul său, sinteza OPG se află sub controlul unor hormoni, citokine și factori de transcripție, între care rol cheie joacă hormonii osteotropi. Între aceștia, se înscriu hormonii tiroidieni, alterarea nivelelor serice ale acestora reflectându-se în mod sensibil în modificarea turnoverului osos. În excesul de hormoni tiroidieni, creșterea OPG este, probabil, consecința accelerării turnoverului osos, cu efect de compensare a hiperresorbției osoase, în timp ce în hipotiroidism sunt incriminate modificările parametrilor cardiovasculari, clearance-ul renal scăzut al OPG sau nivelele serice înalte ale TSH. De asemenea, OPG este incriminată ca factor al dezvoltării disfuncției endoteliale, etapă precoce a aterosclerozei, disfuncțiile tiroidiene asociind creșterea riscului cardiovascular.*

**Cuvinte cheie:** osteoprotegerină, disfuncții tiroidiene, disfuncție endotelială.

## THE OSTEOPROTEGERIN INVOLVEMENT INTO THYROID PATHOLOGY AND THE RELATION WITH BONE METABOLISM AND CARDIOVASCULAR SYSTEM

### Abstract

*Osteoblasts produce both osteoprotegerin (OPG) and Receptor Activator for Nuclear Factor B Ligand (RANKL), members of the tumor necrosis factor (TNF) super family that compete for the same receptor – RANK – expressed at the surface of osteoclasts, to play important roles in bone remodeling by controlling differentiation, activation and apoptosis of osteoclasts. Osteoprotegerin is secreted at different other sites such as endothelial and vascular smooth muscle cells, pulmonary or renal tissue, or the immune system. Hormones, cytokines and transcription factors, with osteotropic hormones playing a key role, control OPG synthesis. Thyroid hormones regulate bone turnover, as evidenced by important changes in bone turnover found in patients with thyroid dysfunction. In thyroid hormones excess, the increase in serum OPG is, probably, due to enhanced bone turnover, to compensate for excessive bone resorption. In hypothyroidism, the mechanisms are less clear, either cardiovascular changes or the low OPG kidney clearance or the increased TSH level being involved. In addition, OPG is held responsible for the development of endothelial dysfunction, an early stage of atherosclerosis progression, thyroid dysfunction being associated to increased cardiovascular risk.*

**Keywords:** osteoprotegerin, thyroid dysfunctions, endothelial dysfunction.

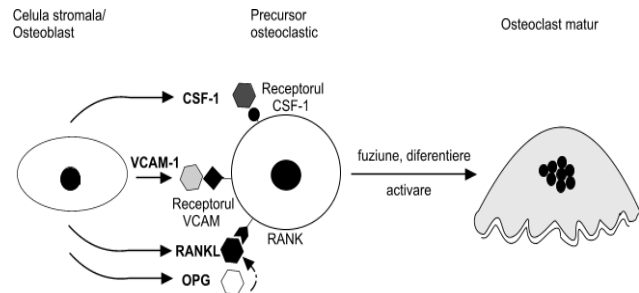
## Introducere

Osteoporoza este o boală metabolică osoasă multifactorială, caracterizată prin scăderea masei osoase și deteriorarea microarhitecturii țesutului osos, cu diminuarea rezistenței și creșterea fragilității osoase, crescând astfel riscul de fractură.

Cuplarea osteoresorbției cu osteoformarea reprezintă baza metabolismului osos, iar cercetările în domeniul biologiei celulare și moleculare au condus la înțelegerea și descrierea mecanismelor și proteinelor implicate în turnoverul osos [1]. Între altele, remodelarea osoasă este controlată paracrin și autocrin de un sistem format din 3 proteine: receptorul activator al factorului kappa B (*Receptor Activator of Nuclear factor Kappa beta* - RANK), o proteină transmembranară cu rol de receptor osteoclastic, și liganzii săi: osteoprotegerina (*osteoprotegerin* - OPG) și ligandul RANK (*RANK Ligand* - RANKL), cele două citokine (OPG și RANKL) fiind competitori pentru același receptor, RANK [2].

OPG reprezintă un membru al superfamiliei factorului de necroză tumorală (*Tumor Necrosis Factor* - TNF) ce joacă rol cheie în remodelarea osoasă [3]. Din punctul de vedere al structurii chimice, OPG este o glicoproteină solubilă formată din 401 aminoacizi, secretată de osteoblaste, cu o afinitate mai mare decât RANKL asupra receptorului RANK. Fixarea OPG la nivelul RANK se traduce în inhibarea resorbției osoase prin blocarea osteoclastogenezei și reducerea activității osteoclastelor mature. La nivel osteoblastic, sinteza și secreția OPG este stimulată de diverse citokine: interleukina (IL)-1, IL-6, TNF- $\alpha$  sau factorul de transformare (TGF)- $\beta$ , în timp ce hormonul paratiroidian (PTH), 1,25-(OH) $_2$  vitamina D $_3$  sau prostaglandina (PG) E $_2$  exercită efecte opuse [4]. În afara scheletului, o varietate de țesuturi eliberează OPG, ca de pildă celulele endoteliale și vasculare musculare din cadrul sistemului cardiovascular, țesutul pulmonar, țesutul renal sau sistemul imunitar [5].

RANKL este o citokină înrudită cu TNF, membru al aceleiași superfamilii, sintetizată și secretată de osteoblaste, limfocite T, limfocite B și megacariocite. La momentul actual sunt descrise 3 izoforme ale RANKL: primele două (având în componență 317, respectiv 270 aminoacizi) sunt glicoproteine transmembranare, a treia izoformă (243 aminoacizi) este solubilă (sRANKL) [6] și poate fi determinată în circulație ca formă liberă sau formă totală (însușind pe cea liberă și cea legată de OPG). Acțiunea RANKL constă în promovarea diferențierii și activării osteoclastului, determinând creșterea resorbției osoase. Creșterea secreției RANKL este stimulată de diverse citokine (IL-1, IL-11 și TNF- $\alpha$ ), hormoni calciotropi (PTH, 1,25 Vitamina D $_3$ ) și PGE $_2$  [7].



**Fig. 1.** Rolul ligandului receptorului activator a factorului NF $\kappa$ B (RANKL) și al osteoprotegerinei (OPG) în osteoclastogeneză [2]. Linia osteoblastică exprimă RANKL care se va fixa la nivelul receptorului osteoclastic RANK, având drept consecință fuziunea, diferențierea și activarea osteoclastelor. Alături de RANKL, osteoblastele secretă OPG; acționând competitiv cu RANKL ca liganzi ai RANK, OPG inhibă fuziunea, diferențierea și activarea osteoclastelor.

## Profilul OPG și RANKL în osteoporoza de postmenopauză și osteoporoza glucocorticoid-indusă, ca exemple clasice de osteoporoză cu mecanism endocrin

În mod fiziologic, OPG participă la remodelarea osoasă prin fixarea sa la nivelul receptorului osteoclastic, RANK și împiedică interacțiunea acestuia cu RANKL, astfel inhibând diferențierea și activarea osteoclastelor (Fig. 1). Rolul sistemului OPG/RANKL în managementul clinic al bolilor metabolice osoase este, deocamdată, neclar, însă studii preliminare evidențiază niveluri serice crescute ale OPG la femeile cu osteoporoză de postmenopauză, comparativ cu femeile de aceeași vârstă fără aceasta boală, sugerându-se un răspuns compensator al osteoblastului la hiperresorbția osoasă din osteoporoză [8]. Creșterea concentrației serice a RANKL în postmenopauză, raportat la premenopauză, joacă un rol fiziopatologic în mecanismul osteoporozei de postmenopauză. Un argument este și observația că nivelele serice ale RANKL se corelează invers proporțional cu nivelul seric al estrogenilor și direct proporțional cu markerii de resorbție osoasă [9]. Dezvoltarea anticorpilor monoclonali anti-RANKL (denosumab, Prolia<sup>®</sup>), cu efect inhibitor asupra resorbției osoase, constituie o recentă achiziție terapeutică în managementul osteoporozei de postmenopauză.

Corticoterapia constituie un factor clinic de risc major al osteoporozei. Este știut că gradul de pierdere a masei osoase este legat de doza administrată și durata expunerii la glucocorticoizi, cu o fază inițială de pierdere rapidă de masă osoasă, urmată apoi de o fază mai lentă, dar continuă, de declin a acesteia [10]. La nivel molecular, hormonii glucocorticoizi determină scăderea producției osteoblastice de OPG și creșterea producției de RANKL [11], ceea ce contribuie la instalarea osteoporozei glucocorticoid-induse prin excesul endogen sau administrarea exogenă de glucocorticoizi.

### **Efectul disfuncțiilor tiroidiene asupra metabolismului osos și a masei osoase, prin prisma implicării sistemului de citokine OPG/RANKL**

Alături de hormonii glucocorticoizi, estrogeni, parathormon și vitamina D, hormonii tiroidieni joacă, se pare, un rol important în controlul activității sistemului OPG/RANK/RANKL [12]. Până în prezent, rolul OPG și RANKL în fiziologia tiroidei este incomplet elucidat. Analizele genetice au demonstrat prezența de cantități mari de ARNm ce codează OPG în celulele foliculare tiroidiene, în timp ce ARNm ce codează RANKL este mai bine exprimat la nivelul limfocitelor ce populează parenchimul tiroidian [13].

Receptorul hormonilor tiroidieni (RT) face parte din categoria receptorilor hormonal nucleari și funcționează ca factor de transcripție, complexul triiodotironină ( $T_3$ )-receptor inducând transcripția genică [14]. Cercetările ultimilor două decade au demonstrat că hormonii tiroidieni influențează procesul de remodelare osoasă prin efect direct asupra osteoblastelor, creșterea activității osteoclastice fiind, cel mai probabil, consecința cuplării turnoverului osos. La nivelul osului, receptorii hormonilor tiroidieni au fost identificați la nivelul condrocitelor și osteoblastelor. Receptorul TSH (RTSH) este o proteină transmembranară ce transmite semnalul prin intermediul mesagerilor secundari cum ar fi ciclic adenosin monofosfatul (cAMP), iar prezența acestuia a fost recent demonstrată la nivelul precursorilor osteoblastici și osteoclastici, precum și la nivelul osteoblastului matur [3], sugerând rolul TSH în reglarea remodelării osoase.

Atât statusul hipotiroidian, cât și excesul de hormoni tiroidieni se reflectă în mod sensibil asupra stării funcționale a turnoverului scheletic. Astfel, deficitul de hormoni tiroidieni se acompaniază de reducerea turnoverului osos, în timp ce în tirotxicoză există o accelerare globală a remodelării osului.

Unele studii concluzionează că statusul tiroidian influențează în mod independent nivelul concentrației serice de OPG. Un model de studiu, in vivo, al efectelor disfuncțiilor tiroidiene asupra organismului îl reprezintă cel al pacienților cu neoplasme tiroidiene diferențiate aflați sub terapie supresivă cu hormoni tiroidieni. Avantajele acestui model constau în faptul că exclude posibila influență a autoimunității tiroidiene, precum și necunoscuta reprezentată de istoria naturală a hipotiroidismului, din momentul debutului până la momentul diagnosticului. La retragerea tratamentului cu hormoni tiroidieni, în vederea reevaluării oncologice, s-a evidențiat creșterea nivelului seric de OPG, concordantă cu instalarea hipotiroidismului clinic manifest [8].

Mecanismul prin care deficitul de hormoni tiroidieni crește nivelul seric de OPG nu este încă elucidat, sugerându-se fie reducerea clearance-ului renal al OPG, fie creșterea riscului cardiovascular asociat hipofuncției tiroidiene drept explicații plauzibile [15]. O altă ipoteză se

axează pe faptul că nivelele persistente crescute ale TSH-ului, ce caracterizează hipotiroidismul, ar interveni drept regulator negativ al metabolismului osos, fiind sugerat că OPG ar media efectul TSH la nivelul metabolismului osos, cu efect final inhibitor asupra osteoclastogenezei. Pe de altă parte, administrarea de TSH uman recombinant pacienților tiroidectomizați pentru cancer tiroidian diferențiat nu se acompaniază de creșterea semnificativă a OPG pentru a susține această din urmă ipoteză [1].

Concentrațiile excesive de hormoni tiroidieni antrenează accelerarea activității osteoblastelor și osteoclastelor, cu amplificarea ratei de remodelare osoasă, având drept consecință creșterea spațiului de remodelare osoasă, atât la nivelul compartimentului trabecular, dar mai ales cortical [4], cu scăderea masei osoase. Pacienții cu antecedente de tirotxicoză sunt supuși riscului crescut de fractură [2]. Cuantificarea OPG și RANKL la pacienții cu tirotxicoză se reflectă în creșterea concentrației serice de OPG, care va reveni la normal după instalarea eutiroidiei prin tratament cu antitiroidiene de sinteză [16]. Pacienții cu hipertiroidism prezintă nivele serice semnificativ crescute de OPG în comparație cu subiecții eutiroidieni, în relație directă cu excesul de hormoni tiroidieni și turnoverul osos crescut; tratamentul medicamentos al tirotxicozei normalizează concentrația OPG în concordanță cu normalizarea celorlalți markeri ai metabolismului osos [17]. Mecanismul este, cel mai probabil, unul direct, prin stimularea expresiei genei OPG în celula osoasă, indusă de triiodotironină.

Nivelurile excesive ale hormonilor tiroidieni determină accelerarea activității osteoblastelor și osteoclastelor, conducând la creșterea turnoverului osos și scăderea masei osoase [4], cu predominanța hiperresorbției osoase. Hormonii tiroidieni determină creșterea activității osteoclastice, în special prin creșterea secreției RANKL de la nivelul osteoblastelor [17]. OPG serică prezintă o corelație directă cu markerii de resorbție osoasă, sugerând că ascensionarea OPG ar reprezenta un mecanism fiziologic de contrareglare a resorbției osoase excesive [18]. Pe de altă parte, în excesul subclinic de hormoni tiroidieni, ca de pildă în cazul subiecților cu neoplasm tiroidian diferențiat sub tratament supresiv cu hormoni tiroidieni, nivelele serice ale OPG par a fi nemodificate raportat la martori eutiroidieni, fapt explicat prin menținerea unor concentrații serice ale  $T_3$  între limite normale la această categorie particulară de subiecți [8]. Surprinzător este faptul că OPG circulantă se găsește în concentrații de trei ori mai înalte la pacienții cu boală Basedow-Graves, decât în alte tiropatii acompaniate de hipo- sau hiperfuncție tiroidiană [13], însă, evident, se impun studii mai largi care să confirme afirmația. Mai mult, este raportată persistența valorilor serice ridicate de OPG pentru mai mult timp în boala Basedow-Graves după instituirea tratamentului medicamentos, posibil, corelată cu nivelele mai înalte de hormoni tiroidieni la pacienții basedowieni comparativ cu cei diagnosticați cu gușă hipertiroidizată [17].

Concentrațiile crescute ale OPG serice scad în concordanță directă cu tratamentul medicamentos al hipertiroidismului și ajung la valori similare celor din populația generală după instalarea eutiroidiei [18]. Este de subliniat că tratamentul cu antitiroidiene de sinteză al tirotoxicozei normalizează concentrațiile serice ale OPG în relație temporală cu normalizarea markerilor metabolismului osos [17]. Este posibil ca nivelul seric crescut al OPG la pacienții cu hipertiroidism să fie indus direct de excesul hormonilor tiroidieni, studiile clinice raportând rezultate contradictorii: în timp ce unele indică o corelație directă între OPG și nivelele serice de  $fT_4$ , dar nu și  $fT_3$  [18], altele menționează o corelație directă cu  $fT_3$ , nu însă cu  $fT_4$  [17].

#### Rolul osteoprotegerinei în biologia vasculară și disfuncția endotelială la pacienții cu afecțiuni tiroidiene

În absența terapiei de substituție hormonală, hipotiroidismul este asociat cu risc crescut de ateroscleroză și boli cardiovasculare. Hipotiroidismul, chiar în forma subclinică, este asociat cu creșterea morbidității cardiovasculare, existând cercetări care documentează faptul că grosimea intima-medie a arterei carotide comune este crescută la pacienții hipotiroidieni, iar aceasta se normalizează în decurs de un an odată cu obținerea eutiroidismului prin substituție hormonală tiroidiană corectă [5,15]. De asemenea, dilatația arterială mediată de flux este semnificativ scăzută la pacienții cu hipotiroidism comparativ cu populația generală [19], alte studii arătând că tratamentul de substituție hormonală tiroidiană îmbunătățește acest parametru. Dilatația arterială mediată de flux este mult alterată în prezența ischemiei miocardice

silențioase, acest parametru fiind modificat atât în hipotiroidismul clinic manifest, cât și în forma subclinică [20,21]. La pacienții cu hipotiroidism, ateroscleroza recunoaște mai multe mecanisme, între care alterarea vasodilatației mediată endotelial, hiperlipidemia, statusul hipercoagulant sau obezitatea [15]. Studiile postnecroptice au demonstrat faptul că prevalența aterosclerozei arterelor coronare este mai înaltă la pacienții cu hipotiroidism decât în populația generală, pe același segment de vârstă [19]. Disfuncția endotelială este recunoscută ca o etapă timpurie a instalării aterosclerozei, iar o ipoteză recentă sugerează implicarea OPG în medierea procesului de ateroscleroză la pacienții cu hipofuncție tiroidiană [15]. Ipoteza se bazează pe informații din ultimii ani care au evidențiat, indubitabil, implicarea OPG în dezvoltarea calcificărilor arteriale și a leziunilor aterosclerotice. În acest sens, se înscrie constatarea că OPG serică a fost demonstrată ca factor de risc pentru creșterea mortalității de cauză cardiovasculară, fiind de asemenea dovedită asocierea între creșterea concentrațiilor serice de OPG și severitatea bolii coronariene [22,23], sugerând că OPG reprezintă un indicator viabil al leziunilor aterosclerotice și poate fi considerat un bun predictor pentru evenimentele cardiovasculare [15,22]. Într-un studiu ce a înrolat 500 de femei, s-a arătat că nivelele serice crescute de OPG se asociază cu creșterea mortalității de cauză cardiovasculară [24], evidențe susținute de altă cercetare în care s-au analizat concentrațiile serice de OPG în raport cu severitatea bolii arteriale coronariene documentată prin arteriografie coronariană, cu concluzii similare [25].

Hipotiroidismul se acompaniază de nivele circulante crescute ale OPG [26, tabelul 1], deși este neclar dacă aceste modificări sunt independente de leziunile vasculare dezvoltate de către hipotiroidieni. Un studiu recent arată că

**Tabel 1.** Studii clinice asupra profilului OPG circulante în hipotiroidism.

Autori	Loturi	Evoluția osteoprotegerinei		Concluzii
Xiang și col. (2005)	20 ♀ cu hipotiroidism clinic manifest (lot A) 20 ♀ cu hipotiroidism subclinic (lot B) 20 ♀ lot martor	OPG lot martor: 2.4 ± 0.2 ng/l		OPG crește atât în hipotiroidismul clinic manifest, cât și în cel subclinic și se normalizează după atingerea eutiroidiei.
		OPG la diagnostic	OPG după 6-8 luni (eutiroidie)	
		Lot A: 3.1 ± 0.2 ng/l Lot B: 2.9 ± 0.2 ng/l	Lot A: 2.5 ± 0.2 ng/l Lot B: 2.5 ± 0.2 ng/L	
Nagasaki și col. (2005)	10 ♂ cu hipotiroidism autoimun 43 ♀ cu hipotiroidism autoimun	OPG lot martor: 3.7 ± 0.3 pmol/l		Terapia cu hormoni tiroidieni reduce OPG la hipotiroidieni. La aceștia, ascensionarea OPG este independent asociată cu injuria vasculară.
		OPG la diagnostic	OPG după 1 an (eutiroidie)	
		4.3 ± 0.5 pmol/l	3.4 ± 0.2 pmol/l	
Botella-Carretelo și col. (2007)	21 ♀ cu carcinom tiroidian diferențiat operat ± iradiat, sub tratament supresiv cu hormoni tiroidieni.	La retragerea tratamentului supresiv cu hormoni tiroidieni (trecerea de la statusul de hipertiroidism subclinic la hipotiroidismul clinic manifest) OPG crește. Efectul asupra OPG este independent de starea funcțională a ovarelor (pre- sau postmenopauză).		
Xiang și col. (2008)	48 ♀ cu hipotiroidism: Lot A: 19 ♀ cu ischemie cardiacă Lot B: 29 ♀ fără ischemie cardiacă 20 ♀ ca lot martor	OPG lot martor: 1.0 ± 0.3 pmol/l		OPG prezintă concentrații crescute la hipotiroidienii care asociază ischemie cardiacă față de hipotiroidienii fără ischemie cardiacă.
		OPG paciente cu hipotiroidism (loturile A+B): 1.5 ± 0.3 pmol/l		
		Lot A: 1.7 ± 0.3 pmol/l	Lot B: 1.4 ± 0.2 pmol/l	



**Tabel 2.** Rezultatele studiilor clinice privind modificările OPG serice la pacienți cu diferite forme clinice de tirotxicoză.

Autori	Loturi	Evolutia OPG				Concluzii
Amato și col. (2004)	93 cu boală Basedow-Graves (BBG) 21 cu gușă nodulară hipertiroidizată (GNH) 68 ca lot martor	OPG lot martor: 2.2 pmol/l				OPG scade în tirotxicoza tratată, în relație temporală cu normalizarea metabolismului osos.
			OPG 0 luni		OPG 12 luni	
		BBG	4.8 pmol/l		2.1 pmol/l	
		GNH	3.5 pmol/l		2.5 pmol/l	
Mochizuki și col. (2006)	3 ♂ și 18 ♀ cu boală Basedow-Graves	OPG 0 luni	OPG 6 luni	OPG 12 luni	OPG 30 luni	Nivelul înalt al OPG contrabalansează efectul excesului hormonal la nivelul osului.
		1401 ± 99 pg/ml	1118 ± 82 pg/ml	968 ± 125 pg/ml	955 ± 131 pg/ml	

nivelele OPG sunt semnificativ mai înalte la hipotiroidienii asociind ischemie miocardică silențioasă, comparativ cu hipotiroidienii fără complicații coronariene [26]. Mai mult, OPG s-a dovedit a fi, alături de fracțiunile LDL-colesterol sau proteina C-reactivă, un predictor independent al ischemiei miocardice la hipotiroidieni [26].

Unele observații sugerează că autoimunitatea ar putea modula producția locală și sistemică a OPG [13,17]. Substituția corectă cu L-tiroxină a pacienților cu hipotiroidism determină scăderea marcată a nivelului de OPG serică [27]. Un studiu care a inclus pacienți cu hipotiroidism clinic manifest, cât și cu hipotiroidism subclinic a arătat că nivelele serice crescute ale OPG la momentul diagnosticului scad până la valori comparabile cu ale lotului martor, odată cu atingerea și menținerea eutiroidiei prin tratament de substituție hormonală tiroidiană [28]. Anumite cercetări au demonstrat o asociere semnificativă, pozitivă, între nivelele serice ale OPG și TSH la pacienții hipotiroidieni, instituirea substituției corecte hormonale tiroidiene conducând la normalizarea celor doi parametri [15].

Modificările sistemului citokinelor OPG/RANKL în raport cu alterările cardiovasculare la subiecții cu tirotxicoză sunt insuficient caracterizate.

Tirotxicoza asociază disfuncție endotelială și tulburări ale fibrinolizei [29], însă implicarea OPG sau RANKL în determinismul acestora nu a fost evidențiată. Este de menționat că excesul de hormoni tiroidieni asociază risc crescut de fibrilație atrială, iar un studiu recent avansează ipoteza conformă căreia concentrația serică a OPG s-ar corela cu riscul de fibrilație atrială la subiecți eutiroidieni, sugerând, la nivel ipotetic, un rol al OPG în determinismul aritmiei cardiace la pacienții cu exces de hormoni tiroidieni [30].

## CONCLUZII

Alterarea statusului tiroidian se repercutează asupra concentrațiilor serice ale sistemului de citokine OPG/RANKL. În excesul de hormoni tiroidieni, creșterea acestui parametru seric este, probabil, consecința accelerării turnoverului osos, în timp ce în hipotiroidism sunt incriminate modificările parametrilor cardiovasculari, clearance-ul renal scăzut al OPG sau nivelele serice înalte

ale TSH. Ipotetic, modificările OPG/RANKL ar juca rol pivotal nu doar în modificările metabolismului osos la pacienții cu disfuncție tiroidiană, dar și în determinismul leziunilor subclinice și/sau clinic manifeste dezvoltate de tiropați la nivel cardiovascular.

## Bibliografie

1. Wright HL, McCarthy HS, Middleton J, Marshall MJ. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2009;2(1):56-64.
2. Georgescu C. Osteoporoza: fiziopatologie, diagnostic, tratament. Risoprint Cluj-Napoca 2005.
3. 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.
4. Pepene (Georgescu) C, Pfeilschifter J, Ziegler R, Duncea I, Gozariu L. Bone mineral density and markers of bone turnover in postmenopausal women with hyperthyroidism. *Clujul Medical* 2000;LXXIII (1):39-47.
5. Nagasaki T, Inaba M, Jono S. Increased levels of serum osteoprotegerin in hypothyroid patients and its normalization with restoration of normal thyroid function. *Eur J Endocrinol* 2005;152(3):347-353.
6. Mikosch P. Effects of thyroid disorders on the bone. *Wien Med Wochenschr* 2005;155(19-20):444-453.
7. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. Clinical Review : the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12):4514-4521.
8. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Salvetti A, Ferrannini E, Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3731-3737.
9. Marie P, Halbout P. OPG/RANKL: role and therapeutic target in osteoporosis. *Med Sci (Paris)* 2008;24(1):105-110.
10. Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:73-81.
11. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999;140(10):4382-4389.
12. Heymann MF, Riet A, Le Goff B, Battaglia S, Paineau J, Heymann D. OPG, RANK and RANK ligand expression in

thyroid lesions. *Regul Pept* 2008;148(1-3):46-53.

13. Hofbauer LC, Kluger S, Kühne CA, Dunstan CR, Burchert A, Schoppet M, Zielke A, Heufelder AE. Detection and characterization of RANK ligand and osteoprotegerin in the thyroid gland. *J Cell Biochem* 2002;86(4):642-650.

14. Abe E, Mariani R, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003;115(2):151-162.

15. Xiang G.D, Sun H.L, Hou J. Changes in endothelial function and its association with plasma osteoprotegerin in hypothyroidism with exercise-induced silent myocardial ischemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(5):799-803.

16. Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Thyroid hormone deficiency and postmenopausal status independently increase serum osteoprotegerin concentrations in women. *Eur J Endocrinol* 2007;156(5):539-545.

17. Amato G, Mazziotti G, Sorvillo F, et al. High serum osteoprotegerin levels in patients with hyperthyroidism effect of medical treatment. *Bone* 2004;35(3):785-791.

18. Mochizuki Y, Banba N, Hattori Y, Monden T. Correlation between serum osteoprotegerin and biomarkers of bone metabolism during anti-thyroid treatment in patients with Graves' disease. *Horm Res* 2006;66(5):236-239.

19. Indriason OS, Franzon L, Sigurdsson G. Serum osteoprotegerin and its relationship with bone mineral density and markers of bone turnover. 22. 23. *Osteoporos Int* 2005;16(4):417-423.

20. Papaioannou GI, Lagasse M, Mather JF, Thompson PD. Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism* 2004;53:278-279.

21. Xiang GD, Sun HL, Zhao LS, Hou J, Yue L. Changes in plasma concentrations of osteoprotegerin before and after levothyroxine replacement therapy in hypothyroid patients. *J Clin*

*Endocrinol Metab* 2005;90:5765-5768.

22. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, Santer P, Smolen J, Poewe W, Willeit J. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109(18):2175-2180.

23. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H, Sugiguchi S, Fujiwara S, Emoto M, Ishimura E, Onoda N, Ishikawa T, Nishizawa Y. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59(5):607-612.

24. Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin with diabetes, stroke, bone density, fractures and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:631-637.

25. Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, Nishizawa Y. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 2002;106(10):1192-1194.

26. Guang-Da X, Hui-Ling S, Jie H. Changes in endothelial function and its association with plasma osteoprotegerin in hypothyroidism with exercise-induced silent myocardial ischaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(5):799-803.

27. Guang-Da X, Hui-Ling S, Zhi-Song C, Lin-Shuang Z. Alteration of plasma concentrations of OPG before and after levothyroxine replacement therapy in hypothyroid patients. *J Endocrinol Invest* 2005;28(11):965-972.

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

29. Erem C, Ersoz HO, Karti SS. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 2002;25(4):345-350.

30. Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, Kathiresan S, Rong J, Levy D, Keaney JF Jr, Wang TJ, Vasan RS, Benjamin EJ. Relation of multiple inflammatory biomarkers to incident atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;104(1):92-96.