



Rola osteoprotegeryny i witaminy D w patologii tarczycy

The role of osteoprotegerin and vitamin D in thyroid pathology

Dominika Tuchendler¹, Marek Bolanowski²

¹Kliniczny Oddział Endokrynologii, Szpital Wojskowy, Wrocław

²Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Akademia Medyczna, Wrocław

Streszczenie

Dysfunkcja hormonalna tarczycy przejawia się między innymi zaburzeniami metabolizmu tkanki kostnej. Ocena zmian kostnych jest pośrednio możliwa nie tylko dzięki klasycznym markerom obrotu kostnego. Interesującymi związkami chemicznymi, których zmiany stężeń w surowicy krwi u pacjentów z chorobami tarczycy mogą odzwierciedlać stopień nasilenia zmian w tkance kostnej, są — posiadająca zdolność hamowania procesów resorpcji kości — osteoprotegeryna (OPG) oraz witamina D, która spośród wielu swoich „nieklasycznych” mechanizmów działania, posiada prawdopodobnie możliwość interferowania z endogennymi hormonami tarczycy. Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczący roli osteoprotegeryny i witaminy D w patologii tarczycy. (Endokrynol Pol 2009; 60 (6): 470–475)

Słowa kluczowe: osteoprotegeryna, witamina D, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy

Abstract

Hormonal dysfunction of thyroid gland manifests, among other, in bone tissue disorders. The evaluation of changes in bone is possible not only by using the classical markers of bone turnover. Very interesting chemical compounds are osteoprotegerin and vitamin D; their serum concentration among patients with thyroid disorders can show the range of changes in bone metabolism. Osteoprotegerin possess an ability of reduction of bone resorption. Vitamin D has several “nonclassical” mechanisms of action, also the possibility of interaction with endogenous thyroid hormones. The aim of this study is to review the current literature concerning the role of osteoprotegerin and vitamin D in thyroid pathology. (Pol J Endocrinol 2009; 60 (6): 470–475)

Key words: osteoprotegerin, vitamin D, hyperthyroidism, hypothyroidism

Wstęp

Hormony tarczycy są substancjami o charakterze białkowym, które wykazują wielokierunkowe i bardzo zróżnicowane działanie na organizm człowieka. Spośród dotychczas poznanych hormonów odznaczają się najszerszym spektrum działania. Wywierają one efekt biologiczny na większość tkanek ludzkiego organizmu, umożliwiając jego prawidłowy rozwój i funkcjonowanie.

Dysfunkcja hormonalna gruczołu tarczowego prowadzi do wielu zaburzeń metabolicznych, w tym także w obrębie tkanki kostnej. Dotychczas do końca nie poznano etiopatogenezy tych nieprawidłowości, z pewnością leżący u ich podstawy mechanizm ma charakter wieloczynnikowy.

Badania kliniczne z ostatnich lat dotyczące metabolizmu tkanki kostnej w chorobach tarczycy, wskazują na osteoprotegerynę (OPG, *osteoprotegerin*) oraz witaminę D jako markery pomocne w ocenie kostnych manifestacji nadczynności i niedoczynności tarczycy [1–3].

Osteoprotegeryna — definicja, mechanizm działania, właściwości biologiczne

Osteoprotegeryna jest odkrytym zaledwie kilkanaście lat temu białkiem należącym do rodziny cytokin i receptorów czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*). Pozostaje ona w ścisłym związku czynnościowym z receptorem aktywującym czynnik jądrowy NF-kappaB (RANK, *receptor activator of nuclear factor kappaB*) oraz jego ligandem RANKL [4, 5].

Cały szlak RANKL/RANK/OPG umożliwia prawidłowe procesy dojrzewania i działania osteoklastów, zdolnych do resorbowania tkanki kostnej. Na kolejnych etapach zapoczątkowanych przez związanie się RANKL z RANK dochodzi do powstania w pełni dojrzałej i aktywnej komórki kościogubnej. Z kolei OPG posiada zdolność przyłączania się do RANKL zamiast RANK i tym samym hamowania procesów dojrzewania i różnicowania osteoklastów, a więc hamowania resorpcji kości [5, 6]. Z nakreślonego powyżej schematu działa-



Lek. Dominika Tuchendler, 4 Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu, Klinika Chorób Wewnętrznych, Kliniczny Oddział Endokrynologii, ul. Weigla 5, 50-981 Wrocław, tel./faks: 071 766 05 99, e-mail: dominess@wp.pl

nia układu RANKL/RANK/OPG wyraźnie wynika, że zaburzenia równowagi pomiędzy OPG a RANKL mogą doprowadzić do zmiany intensywności procesów resorpcyjnych kości. Przewaga RANKL nad OPG doprowadza do dominacji procesów utraty tkanki kostnej, w konsekwencji rozwoju osteopenii, a nawet osteoporozy [5, 7, 8]. Istnieje wiele różnych związków chemicznych, które interferują ze szlakiem RANKL/RANK/OPG.

Czynnikami zwiększającymi poziom ekspresji RANKL są między innymi aktywny metabolit witaminy D_3 , parathormon (PTH, *parathormone*), interleukina-1 i 6, prostaglandyna E2 [9–11].

Witamina D_3

Historia odkrycia witaminy D sięga 1650 roku, kiedy Glisson po raz pierwszy dokładnie opisał krzywicę. Jednak jej właściwości biologicznych i zakresu działania *in vivo* dotychczas nadal w pełni nie poznano. Witamina D_3 (cholekalcyferol) powstaje w keratynocytach warstwy rozrodczej naskórka ludzkiego z 7-dehydrocholesterolu pod wpływem promieniowania nadfioletowego. Po 2-krotnej hydroksylacji w wątrobie i nerkach powstaje najbardziej aktywna biologicznie postać witaminy D_3 — $1,25(OH)_2D_3$, czyli kalcytriol.

Klasyczne działanie witaminy D_3 polega na regulacji homeostazy mineralnej ustroju: zwiększeniu stężenia wapnia i fosforanów w surowicy krwi. W kościach witamina D_3 pośredniczy w utrzymaniu odpowiedniej mineralizacji poprzez utrzymanie w surowicy krwi prawidłowego iloczynu wapniowo-fosforanowego. Doprowadza także do wzrostu w osteoblastach ekspresji RANKL, który z kolei aktywuje RANK w prekursorze osteoklasta i powoduje powstanie dojrzałej komórki kościogubnej o działaniu resorpcyjnym.

Tkanka kostna w stanie fizjologii i patologii gruczołu tarczowego

Hormony tarczycy są niezbędne do prawidłowego rozwoju kośćca [9, 12] oraz jego przemian podczas życia osobniczego. Niedobór hormonów tarczycy w okresie dzieciństwa prowadzi do zahamowania wzrostu, dysgenезji przynasad kości, opóźnienia wieku kostnego oraz niskiego wzrostu ostatecznego, natomiast ich nadmiar powoduje przyspieszone wzrastanie, przyspieszenie wieku kostnego, a w konsekwencji przedwczesne zarastanie przynasad kości i szwów czaszkowych [13].

W nadczynności tarczycy dochodzi zarówno do nasilenia kościotworzenia, jak i resorpcji kości, jednak procesy utraty tkanki kostnej przeważają nad jej produkcją, doprowadzając do redukcji gęstości kości nawet o 12–20% (głównie w zakresie warstwy korowej kości) [13, 14], wtórnej osteoporozy [9, 14] i zwiększenia ryzyka złamań [15–18]. Faza osteoresorpcji w zasadzie nie ulega zmianie, natomiast obserwuje się redukcję ko-

ściotworzenia o 2/3, co doprowadza do utraty około 10% mineralizowanej kości na jeden cykl [13]. W nadczynności tarczycy dochodzi do ujemnego bilansu wapniowego, wzrostu wydalania wapnia z moczem i w około 8% przypadków hiperkalcemii [14]. Według innych źródeł [19] zaawansowana hiperkalcemia dotyczy około 5% pacjentów, łagodna — 20% chorych. Podwyższone stężenia wapnia w surowicy krwi hamują wydzielanie PTH z przytarczyc, a w konsekwencji redukcję α -1-hydroksylacji nerkowej i obniżenie stężenia witaminy D_3 [20]. Efektem skutecznego leczenia nadczynności tarczycy jest wzrost gęstości kości, jednak całkowita odwracalność procesu utraty BMD (*bone mineral density*) [21, 22].

Trijodotyronina (T_3) reguluje chondrogenезę, syntezę macierzy kostnej, tworzenie naczyń krwionośnych oraz mineralizację kości [13], indukuje IL-6 i 8, prostaglandynę PGE2 i inne cytokiny zaangażowane w proces osteoklastogenezy [13, 23, 24], nasila ekspresję mRNA dla RANKL — kluczowego czynnika w procesie tworzenia osteoklastów, a także potęguje indukowane przez $1,25(OH)_2D_3$ tworzenie się osteoklastów. Sama $1,25(OH)_2D_3$ także nasila ekspresję mRNA dla RANKL, hamuje ekspresję mRNA dla OPG, podczas gdy T_3 nie posiada takich właściwości [9]. Tyroksyna (T_4) potęguje indukowane przez $1,25(OH)_2D_3$ tworzenie się osteoklastów. Najprawdopodobniej dochodzi do lokalnej 5' monodejodynacji T_4 do T_3 [9].

Ekspresja mRNA dla kluczowego enzymu tego procesu — dejodynazy 2 (D2), która umożliwia utrzymanie lokalnego stężenia T_3 , jest indukowana przez $1,25(OH)_2D_3$ [9]. Oznacza to, że T_3 indukuje syntezę osteoblastów zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio poprzez różnorodne czynniki wzrostu oraz cytokiny. Natomiast proces resorpcji kości przez osteoklasty w odpowiedzi na działanie T_3 w obecności zaktywowanych osteoblastów wskazuje, że to osteoblasty są pierwotnym celem działania T_3 i to one regulują obrót kostny w odpowiedzi na T_3 [13].

Osteoprotegeryna a dysfunkcja hormonalna tarczycy

Według piśmiennictwa rola OPG oraz RANKL w fizjologii tkanki tarczycowej nie jest do końca poznana. W prawidłowej tarczycy stwierdzono obecność mRNA dla OPG [25]. Ponadto, poziom mRNA dla OPG w tkance tarczycowej uzyskiwanej podczas operacji pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa (GB) był 3-krotnie wyższy w porównaniu z innymi chorobami tarczycy [25, 26]. Hofbauer i wsp. w swoich badaniach zasugerowali, że RANKL i OPG są produkowane w tarczycy przez komórki pęcherzykowe i regulowane przez IL- 1β , TNF- α i TSH [25]. Według ostatnich publikacji OPG i RANKL stanowią swoisty pomost pomiędzy tkanką tarczycową i kostną, a zaburzenia funkcji tarczycy mogą

zakłócać równowagę OPG/RANKL [26]. W nadczynności tarczycy obserwuje się podwyższone stężenia OPG związane z nadmiarem hormonów tarczycy i przyspieszonym obrotem kostnym [25, 27]. Leczenie tyreostaticzne prowadzi do normalizacji stężeń OPG oraz markerów obrotu kostnego [27]. Także w niedoczynności tarczycy stwierdza się podwyższone stężenia OPG, które normalizują się po osiągnięciu eutyreozy [28, 29].

Nagasaki i wsp. [29] obserwowali 37 pacjentów z niedoczynnością tarczycy. Wyjściowe stężenia OPG były istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej ($p = 0,0182$), wykazywały dodatni związek ze stężeniem TSH (*thyroid stimulating hormone*) i po rocznym leczeniu substytucyjnym L-T₄ obniżały się do wartości prawidłowych. Osteoprotegeryna koreluje także z markerami metabolizmu kostnego podczas leczenia tyreostaticznego u chorych z GB [26, 30]. Mikosch i wsp. [31] wykazali natomiast, że supresyjne dawki L-tyroksyny stosowane u mężczyzn ze zróżnicowanym rakiem tarczycy nasilały degradację tkanki kostnej poprzez zaburzenie równowagi OPG/RANKL [26, 31].

Mochizuki i wsp. [30] badali zależność pomiędzy stężeniem OPG w surowicy krwi a markerami obrotu kostnego i stężeniem hormonów u pacjentów leczonych z powodu GB. W grupie 21 pacjentów (3 mężczyzn i 18 kobiet) bez wcześniejszego wywiadu tyreologicznego, ze świeżo zdiagnozowaną chorobą GB, leczonych propylotiouracylem lub metimazole stwierdzono, że wyjściowe stężenia OPG były podwyższone i ulegały obniżeniu podczas leczenia. Stężenie OPG było zależne od wolnej tyroksyny (fT₄) i niezależne od T₃, zaobserwowano również odwrotny związek pomiędzy stężeniem OPG i PTH. Badanie to pozwoliło na postawienie hipotezy, że OPG wykazuje działanie ochronne na kość u chorych na nadczynność tarczycy. Nie wykazano natomiast korelacji pomiędzy stężeniem OPG a TSH, ani pomiędzy stężeniem OPG a stężeniem przeciwciał przeciw receptorowi dla TSH (TRAK). Ponieważ przeprowadzono kilka badań, których wyniki wskazywały, że TSH hamuje remodeling kości (w sposób niezależny od RANKL/OPG) i zmiany kostne w nadczynności tarczycy zależą nie od nadmiaru wolnych hormonów, lecz niedoboru TSH, to według autorów przeciwciała przeciw TSH mogłyby stanowić czynnik ochronny przed resorpcją kości. Z kolei odwrotna zależność pomiędzy stężeniami OPG a PTH pozwoliła stwierdzić, że parathormon jest niezależnym predyktorem stężenia OPG. Czynniki interferujące z wydzielaniem PTH, na przykład 1,25(OH)₂D₃ (choć w tym badaniu nieoznaczane), są obniżone w nadczynności tarczycy [32]. *In vitro* kalcitriol zmniejsza bowiem ekspresję OPG i hamuje zależną od hormonów tarczycy ekspresję mRNA dla OPG. Ten mechanizm prawdopodobnie mógłby tłumaczyć podwyższone stężenia OPG w GB [33]. Podwyższone stę-

żenia OPG w jawnej i subklinicznej niedoczynności tarczycy [29, 34] nie pozwalają jednak traktować OPG jako biomarkera obrotu kostnego w tej grupie chorych [30].

Amato i wsp. [27] oceniali stężenie OPG w grupie 114 pacjentów (75 kobiet w wieku 23–70 lat, z czego 22 w wieku pomenopauzalnym oraz 39 mężczyzn w wieku 25–78 lat) z nadczynnością tarczycy przed i po leczeniu tyreostatykiem. U 93 spośród nich stwierdzono GB, u pozostałych rozpoznano natomiast wole guzowate toksyczne.

Stężenie OPG było znacząco wyższe w grupie pacjentów z nadczynnością tarczycy w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$), ponadto pacjenci z GB mieli znacznie wyższe stężenia OPG niż chorzy z wolem guzowatym ($p = 0,02$). Stężenia OPG nie były zależne od płci, w grupie kontrolnej obserwowano dodatnią korelacją pomiędzy OPG i wiekiem pacjenta, natomiast zależność ta nie występowała w grupie z nadczynnością tarczycy. W grupie kontrolnej OPG wykazywała dodatnią zależność ze stężeniami fT₃ i fT₄, natomiast w grupie badanej jedynie z fT₃. Pozostaje to w zgodzie z eksperymentalnymi wynikami badań wskazującymi na fizjologiczny wpływ hormonów tarczycy na produkcję OPG [33]. W grupie chorych z GB nie obserwowano korelacji pomiędzy OPG a przeciwciałami przeciw receptorowi dla TSH. Podczas terapii metimazole stężenia OPG znacząco spadły, szybszy spadek OPG obserwowano w grupie z wolem guzowatym niż GB. Po pierwszych 6 miesiącach terapii tyreostatykiem stężenia OPG u chorych z wolem guzowatym były znacząco niższe niż wyjściowe, porównywalne z grupą kontrolną. Natomiast półroczne leczenie w grupie z GB nie indukowało spadku OPG. Dopiero po 12 miesiącach obniżenie OPG obserwowano w obu badanych grupach.

Wzrost stężeń OPG u chorych z nadczynnością tarczycy może odzwierciedlać jej kontrregulacyjny mechanizm zapobiegający indukowanemu przez nadczynność tarczycy nasilonemu obrotowi kostnemu [35–38]. Hipotezę tę wydaje się popierać fakt, że istnieje wyraźna korelacja pomiędzy OPG a markerami obrotu kostnego. Brak związku pomiędzy OPG a markerami obrotu kostnego w grupie kontrolnej wskazuje, że stężenie OPG wzrasta tylko przy silnej stymulacji obrotu kostnego, jakim jest nadczynność tarczycy [27, 39]. Interesujący wydaje się fakt dłuższego utrzymywania się podwyższonych stężeń OPG w grupie chorych z GB. Może być to związane z bardziej nasiloną tyreotoksykozą w przebiegu tej choroby w porównaniu z nadczynnością tarczycy na tle wola guzowatego, ponadto z bardziej zaawansowaną utratą gęstości kości w przebiegu GB, a także autoimmunologicznym tłem tego schorzenia. Być może podłoże autoimmunologiczne interferuje ze stężeniem OPG. Badania eksperymentalne wskazują na lokalną syntezę OPG w tyreocytach, która może

być regulowana przez procesy autoimmunologiczne [25]. Potwierdzony w badaniach Amato i wsp. [27] związek pomiędzy OPG a TPO wydaje się zgodny z wynikami badań *in vitro*. Pozwoliłoby to uczynić OPG unikalnym markerem obwodowym aktywności choroby oraz wskaźnikiem toczącego się procesu autoimmunologicznego. Rola autoprzeciwciał w GB wydaje się istotna z punktu widzenia potencjalnej interakcji z receptorem TSH na komórkach kości. Ponieważ najnowsze badania podnoszą działanie samego TSH na kość, niezależne od fT_4 i fT_3 , autoprzeciwciała mogłyby modulować (niwelować) negatywny wpływ nadczynności tarczycy na metabolizm kości u pacjentów z GB. U tych chorych Amato i wsp. nie znaleźli jednak korelacji pomiędzy TRAK i OPG. Pośrednio pozwala to wysnuć wniosek, że TSH działa na kość w mechanizmie niezależnym od RANKL/OPG. Dlaczego natomiast istnieje korelacja pomiędzy OPG a TPO, a nie między OPG a TRAK? Na razie pytanie to pozostaje otwarte. Wyniki uzyskane przez Amato i wsp. potwierdzają, że OPG stanowi ogniwo pomiędzy tarczycą a kością w nadczynności gruczołu tarczowego. Natomiast mechanizmy, przez które OPG przeciwdziała negatywnym efektom hormonów tarczycy na kość wymagają dalszych badań.

Z kolei Giusti i wsp. [40] badali stężenie OPG oraz RANKL u pacjentów po leczeniu operacyjnym zróżnicowanego raka tarczycy. Grupa badawcza obejmowała 80 pacjentów, w tym 68 kobiet i 12 mężczyzn, w wieku 27–81 lat, otrzymujących $L-T_4$ w supresyjnych dawkach po leczeniu operacyjnym zróżnicowanego raka tarczycy. Grupę kontrolną stanowiło 55 pacjentów po strumektomii wykonywanej z powodu innych, nie-nowotworowych chorób tarczycy. Grupy dobrano pod względem płci, wieku oraz wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*). W grupie badanej tygodniowe dawki tyroksyny egzogennej oraz stężenia fT_4 były znacząco wyższe, a stężenia TSH i tyreoglobuliny znacznie niższe niż w grupie kontrolnej. Markery obrotu kostnego oraz parametry densytometryczne w obu grupach nie różniły się w sposób statystycznie istotny.

Stężenia OPG w obu grupach były zbliżone, ale były istotnie niższe w grupie kobiet w wieku pomenopauzalnym operowanych z powodu raka tarczycy niż w analogicznej grupie kontrolnej. Jedynie w grupie kontrolnej zaobserwowano niższe stężenia OPG u kobiet przed menopauzą w porównaniu z kobietami po menopauzie. Stężenie RANKL było znacząco wyższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. W żadnej z grup nie obserwowano związku pomiędzy stężeniem OPG i RANKL. Natomiast w obu grupach obserwowano istotny statystycznie, dodatni związek pomiędzy OPG a wiekiem chorych; z kolei stężenie RANKL odwrotnie korelowało z wiekiem chorych z rakiem tarczycy. Pomimo różnic w dawkach przyjmowanej L -ty-

roksyny stężenia OPG i RANKL były w obu grupach zbliżone.

Witamina D_3 a dysfunkcja hormonalna tarczycy

Jeszcze bardziej interesującym zagadnieniem wydaje się nieklasyczne działanie witaminy D_3 oraz jej związek z fizjologią i patologią gruczołu tarczowego. Aktualnie nie ma jednak zbyt wielu danych w piśmiennictwie dotyczących roli witaminy D_3 w chorobach tarczycy. Odkrycie receptorów dla witaminy D (VDR, *vitamin D receptor*) w gruczole tarczowym pozwoliło co prawda postawić tezę, że witamina D_3 może odgrywać rolę regulującą funkcję wydzielniczą w tarczycy, ale poznanie całego spektrum działania kalcytriolu wymaga z pewnością wielu dalszych badań klinicznych. W piśmiennictwie pojawiają się doniesienia o roli witaminy D_3 w chorobach tarczycy, niemniej jednak na sformułowanie wiążących wniosków jest jeszcze za wcześnie.

MacFarlane i wsp. [41] w swoim badaniu oceniającym stężenie $25(OH)D_3$, $24,25(OH)_2D_3$ i $1,25(OH)_2D_3$ u 21 pacjentów z nieleczoną wcześniej nadczynnością tarczycy dowiedli, że stężenia $25(OH)D_3$ były porównywalne jak w grupie kontrolnej; $24,25(OH)_2D_3$ — podwyższone, a $1,25(OH)_2D_3$ — obniżone (nieznamiennie statystycznie). Po leczeniu karbimazolem stężenie $25(OH)D_3$ nie uległo zmianie; $1,25(OH)_2D_3$ — wzrosło, a $24,25(OH)_2D_3$ — spadło [41]. Zmiany stężeń $1,25(OH)_2D_3$ i $24,25(OH)_2D_3$ wynikają prawdopodobnie z redukcji stężenia nerkowej α -1-hydroksylazy wtórnie do hiperkalcemii i obniżenia PTH oraz stymulacji 24-hydroksylazy. W badaniu tym zaobserwowano również związek pomiędzy stężeniem $24,25(OH)_2D_3$ i T_3 przed leczeniem ($p < 0,002$), co może wskazywać na bezpośredni efekt stymulacyjny T_3 na aktywność 24-hydroksylazy. Natomiast nie zaobserwowano związku pomiędzy stężeniem aktywnego metabolitu witaminy D i T_3 . Również badanie Jastrup i wsp. w grupie 25 chorych z nadczynnością tarczycy bez wcześniejszej przeszłości tyreologicznej doprowadziło do podobnych wniosków: w porównaniu z grupą kontrolną, w grupie z nadczynnością tarczycy, stężenie $25(OH)D_3$ było prawidłowe, $1,25(OH)_2D_3$ — obniżone, a $24,25(OH)_2D_3$ — podwyższone [20].

Z kolei Pantazi i wsp. [37] badali parametry gospodarki mineralnej i obrotu kostnego w grupie 13 pacjentów ze świeżo rozpoznaną nadczynnością tarczycy, leczoną metimazolem. Grupę badaną stanowiło 7 kobiet po menopauzie, 4 kobiety przed menopauzą i 2 mężczyzn, ocenianych co 6 tygodni przez roczny okres leczenia tyreostatykiem. Stężenie $25(OH)D_3$ było prawidłowe i w trakcie leczenia nie ulegało zmianie, natomiast stężenie $1,25(OH)_2D_3$ było wyjściowo obniżone i w trakcie leczenia rosło do wartości prawidłowych [37]. Pojedyncze doniesienia wskazują na obniżone stężenia

25-hydroksywitamina D₃ u pacjentów z niedoczynnością tarczycy [42]. Dane z piśmiennictwa wskazują na istotną rolę witaminy D₃ w prewencji schorzeń o podłożu autoimmunologicznym [43, 44]. W warunkach eksperymentalnych witamina D₃ hamuje bowiem rozwój stwardnienia rozsianego, cukrzycy typu 1, zespołu jelita drażliwego czy reumatoidalnego zapalenia stawów. Odbywa się to prawdopodobnie poprzez hamowanie dojrzewania i działania limfocytów Th1 oraz indukcję limfocytów Th2. Rodzi się więc pytanie, czy witamina D₃ odgrywa analogiczną rolę prewencyjną w autoimmunologicznych chorobach tarczycy? W warunkach eksperymentalnych dowiedziono, że 1,25(OH)₂D₃ zapobiega chorobie Hashimoto, jednak mechanizmów tego działania dotychczas nie poznano. *In vitro* zaobserwowano również, że w GB stężenia 1,25(OH)₂D₃ były znacząco niższe niż w nadczynności tarczycy o etiologii nieautoimmunologicznej [45]. Pośrednio wskazuje to na prewencyjną rolę kalcytriolu w GB.

Dotychczas brakuje jednoznacznych danych z piśmiennictwa dotyczących tego zagadnienia. Wydaje się, że jest to jednak niezwykle interesująca tematyka, a badania kliniczne mogłyby przynieść informacje użyteczne w codziennej praktyce lekarskiej.

Podsumowanie

Dotychczas do końca nie poznano roli OPG oraz witaminy D₃ w schorzeniach gruczołu tarczowego. Wynika to z faktu, że samo fizjologiczne działanie OPG i 1,25(OH)₂D₃ nadal stanowi przedmiot wielu badań naukowych. Z aktualnie dostępnego piśmiennictwa wynika, że zarówno w nadczynności, jak i niedoczynności tarczycy dochodzi do zmian stężeń OPG i witaminy D₃, co dowodzi ich istotnej roli w zaburzeniach funkcji tarczycy. Niewątpliwie dokładna ocena znaczenia OPG i kalcytriolu w dysfunkcji gruczołu tarczowego wymaga dalszych badań klinicznych.

Piśmiennictwo

- Boyce B, Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr Osteoporosis Rep* 2007; 5: 98–104.
- Boyce B, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 139–146.
- Anderson P, May B, Morris H. Vitamin d metabolism: new concepts and clinical implications. *Clin Biochem Rev* 2003; 24: 13–26.
- Kobayashi Y, Udagawa N, Takahashi N. Action of RANKL and OPG for osteoclastogenesis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expo* 2009; 19: 61–72.
- Chen T, Feng X. Cell-based assay strategy for identification of motif-specific RANK signaling pathway inhibitors. *Assay Drug Dev Technol* 2006; 4: 473–482.
- Vega D, Maalouf N, Sakhaee K. The role of RANK/RANKL/OPG: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4514–4521.
- Indridason O, Franzson L, Sigurdsson G. Serum osteoprotegerin and its relationship with bone mineral density and markers of bone turnover. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 417–423.
- Saggese G, Baroncelli G, Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors and prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 833–859.
- Hofbauer L, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292: 490–495.
- Takahashi N, Udagawa N, Suda T. A new member of tumor necrosis factor ligand family, ODF/OPGL/TRANCE/RANKL, regulates osteoclast differentiation and function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 256: 449–455.
- Suda T, Takahashi N, Udagawa N i wsp. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 1999; 20: 345–357.
- Allain T, McGregor A. Thyroid hormones and bone. *J Endocrinol* 1993; 139: 8–18.
- Bassett J, Williams G. The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 356–364.
- Lakatos P. Thyroid Hormones: Beneficial or Deleterious for Bone? *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 205–209.
- Murphy E, Williams G. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 285–298.
- Cummings S, Nevitt M, Browner W i wsp. Risk factors of hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767–773.
- Vestergaard P, Rejnmark I, Weeke J i wsp. Fracture risk in patients treated for hyperthyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 341–348.
- Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16249 patients. *Thyroid* 2002; 12: 411–419.
- Harvey C, O'Shea P, Scott A i wsp. Molecular mechanism of thyroid hormone effects on bone growth and function. *Molecular Genetics and Metabolism* 2002; 75: 17–30.
- Jastrup B, Mosekilde L, Melsen F i wsp. Serum levels of vitamin D metabolites and bone remodeling in hyperthyroidism. *Metabolism* 1982; 31: 126–132.
- Rosen C, Adler R. Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1531–1534.
- Grant D, McMurdo M, Mole P i wsp. Is previous hyperthyroidism still a risk factor for osteoporosis in post-menopausal women? *Clin Endocrinol* 1995; 43: 339–345.
- Kim I, Otto F, Zabel B i wsp. Regulation of chondrocyte differentiation by Cbfa1. *Mech Dev* 1999; 80: 159–170.
- Siddiqi A, Burrin J, Wood D i wsp. Tri-iodothyronine regulates the production of interleukin-6 and interleukin-8 in human bone marrow stromal and osteoblast-like cells. *J Endocrinol* 1998; 157: 453–461.
- Hofbauer L, Kluger S, Kuhne C i wsp. Detection and characterization of RANK ligand and osteoprotegerin in thyroid gland. *J Cell Biochem* 2002; 86: 642–650.
- Heymann M, Riet A, Le Goff B i wsp. OPG, RANK and RANK ligand expression in thyroid lesions. *Regulatory peptides* 2008; 148: 46–53.
- Amato G, Mazziotti G, Sorvillo F i wsp. High serum osteoprotegerin levels in patients with hyperthyroidism: effect of medical treatment. *Bone* 2004; 35: 785–791.
- Abe E, Marians R, Yu W i wsp. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003; 115: 129–130.
- Nagasaki T, Inaba M, Jono S i wsp. Increased levels of serum osteoprotegerin in hypothyroid patients and its normalization with restoration of normal thyroid function. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 347–353.
- Mochizuki Y, Banda N, Hattori Y i wsp. Correlation between serum osteoprotegerin and biomarkers of bone metabolism during anti-thyroid treatment in patients with Grave's disease. *Horm Res* 2006; 66: 236–239.
- Mikosch P, Igerc I, Kudlacek S i wsp. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin in men with thyroid cancer. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 566–573.
- Kisakol G, Kaya A, Gonen S i wsp. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr J* 2003; 50: 657–666.
- Varga F, Spitzer S, Klaushofer K. Triiodothyronine (T3) and 1,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25 D3) inversely regulate OPG gene expression in dependence of the osteoblastic phenotype. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 382–387.
- Guang-da X, Hui-ling S, Zhi-song C i wsp. Change in plasma concentrations of osteoprotegerin before and after levothyroxine replacement therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5765–5768.
- Oikawa M, Kushida K, Takahashi M i wsp. Bone turnover and cortical bone mineral density in the distal radius in patients with hyperthyroidism being treated with antithyroid drugs for various periods of time. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 171–176.

36. Isaia G, Roggia C, Gola D i wsp. Bone turnover in hyperthyroidism before and after thyrostatic management. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 727–731.
37. Pantazi H, Papapetrou P. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1099–1106.
38. Kalin A, Colak O, Alatas O i wsp. Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 125–129.
39. Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H, Piswanger-Soelkner C. Osteoprotegerin serum levels in women: correlation with age, bone mass, bone turnover and fracture status. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 291–297.
40. Giusti M, Cecoli F, Fazzuoli L i wsp. Serum osteoprotegerin and soluble receptor of nuclear factor kappaB ligand levels in patients with a history of differentiated thyroid carcinoma: a case-controlled cohort study. *Metabolism* 2007; 56: 699–707.
41. MacFarlane I, Mawer E, Berry J i wsp. Vitamin D metabolism in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 17: 51–59.
42. Barsony J, Lakatos P, Foldes J i wsp. Effect of vitamin D3 loading and thyroid hormone replacement therapy on the decreased serum 25-hydroxyvitamin D level in patients with hypothyroidism. *Acta Endocrinol* 1986; 113: 329–334.
43. Baeke F, Etten E, Gysemans C i wsp. Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: Evolving insights and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 376–387.
44. Cantorna M, Mahon B. D-hormone and the immune system. *J Rheumatol Suppl.* 2005; 76: 11–20.
45. Pani M, Regulla K, Segni M i wsp. A polymorphism within the vitamin d-binding protein gene is associated with Grave's disease but not with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2564–2567.