

Tiroid Bezinin Kalsiyum ve Kemik-Mineral Metabolizmasına Etkileri

THE EFFECTS OF THYROID GLAND ON CALCIUM AND BONE MINERAL METABOLISM

G. Zerrin KIR*

* Dr.S.B. Ankara Numune Hastanesi Dahiliye Uzmanı, ANKARA

Tiroid bezinin, kalsiyum ve kemik-mineral metabolizmasına çok önemli etkileri olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir (1-5). Tiroid bezi bu etkileri folliküler hücrelerden tiroksin (T₄) ve triiyodotironin (T₃), parafoliküler hücrelerden de kalsitonin (CT) salgılayarak yapar. T₃ ve T₄'ün iskelet büyüme ve gelişmesindeki fizyolojik etkileri yanında, eksiklik ve fazlalık hallerinde de bazı patolojik etkileri vardır. CT ise parathormon (PTH) ve aktif D vitamini ile birlikte kalsiyum metabolizmasında etkili başlıca kalsiyotropik hormonlardan biridir. Tiroid bezinin bu etkileri çocukluk çağında daha iyi gözlenmiştir. Yetişkinlerde diğer belirti ve bulgular daha baskın olarak tabloya egemen olduğundan, kemik-mineral metabolizmasına olan etkiler genellikle gözden kaçır (6,7).

Son yirmi yılda; dual foton absorpsiyometrisi, hücre kültürleri, radyoizotopla işaretlenmiş balans yöntemleri gibi ileri tekniklerin geliştirilmiş olması, tiroidin kalsiyum ve kemik-mineral metabolizmasına etkileri hakkında bilgilerimizi artırmıştır (7). Tiroid hormonları ve CT'in bu etkilerini ayrıntılı olarak gözden geçirmeden önce, kısaca normal kemik şekillenmesi ve kalsiyum metabolizmasını incelemekte yarar vardır.

NORMAL KEMİK YAPIMI

Kemiğin yapısında %30 organik ve %70 inorganik matriks bulunmaktadır. Organik matriksin %95'inden fazlasını tip-I kollajen, kalan %5 kadirini da nonkollajen proteinler oluşturur. Tip-I kollajenin amino asit rezidüsünün %10 u hidroksiprolin (OHP) yapısındadır. Nonkollajen kemik proteinleri; başlıca osteokalsin (kemik GLA proteini) ve osteonektin olmak üzere, kemik morfolojik proteini, proteoglikanlar ve sialoglikanlardır. İnorganik matriks ise hidroksiapatit kristallerinden ibarettir.

Kemiğin trabeküler ve kortikal olmak üzere iki tipi vardır. İskeletin yapısında kortikal kemikler daha fazla-

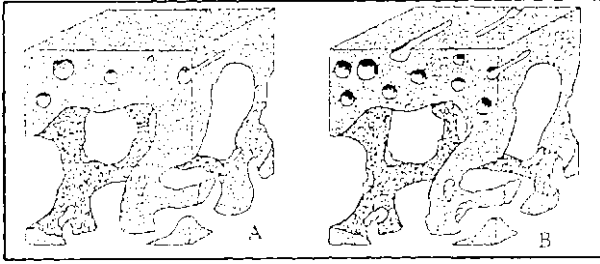
dır, fakat trabeküler kemikler metabolik yönden daha aktiftir. Kortikal kemikler daha çok uzun kemiklerin orta kısımlarında, trabeküler kemikler ise vertebralar ve uzun kemiklerin uç kısımlarında bulunur.

NORMAL KEMİK-MİNERAL METABOLİZMASI

İskelet gelişimi fetal hayatta başlar. Hayat boyu devam ederek dördüncü dekadın sonuna doğru maksimal kemik kitlesine ulaşır. Kemik dokusu hiçbir zaman metabolik olarak sabit kalmaz. Aksine, sürekli bir yapım-yıkım, doğru tabiriyle yeniden oluşum (remodeling) halindedir. Normal şartlar altında bu yapım ve yıkım denge halindedir ve bu olaya "coupling" denir (6). Yeniden oluşum sürecinin; indüksiyon, aktivasyon, rezorbsiyon ve formasyon olmak üzere dört evresi vardır (6). Bazı yazarlar ise indüksiyonu aktivasyon evresinin başlangıcı kabul ederek aktivasyon, rezorbsiyon ve formasyon olmak üzere üç evreden söz ederler (7). Yeniden oluşum süreci, dinlenme halindeki kemiğin aktivasyon eşliğini düşüren bir uyarı ile başlar (indüksiyon). Bu uyarıya cevap olarak osteoklastların sayısı artar ve aktivasyonları sağlanır. Rezorbsiyon döneminde ise kemiğin organik ve inorganik bileşenleri aktive olmuş osteoklastlar tarafından rezorbe edilerek, kemik dokusunda rezorbsiyon final boşlukları denilen boşluklar oluşturur (Şekil 1). Rezorbsiyon boşluğunun osteoblastlar tarafından yeni yapılan kemik dokusu ile kapatılması da formasyon evresini meydana getirir (6). Kemik dokusunda yapım ve yıkım arasında sürekli bir denge vardır. Olay genellikle birbirini izleyen reverzibl bir süreçtir. Ancak; aktivasyon frekansının azalması veya aşırı rezorbsiyon ve yetersiz formasyon hallerinde kemik kaybı oluşur (6,7). Normal trabeküler kemik, 2-3 yıllık bir intervale aktive edilir (7,8). Parakrin ve diğer lokal faktörlerin de katkısı ile birçok hormon aktivasyon frekansına düzenleyici etkiler yapar (8). PTH, aktif D vitamini büyüme hormonu (STH) ve tiroid hormonları aktivasyon frekansını artırır. CT, kortikosteroidler ve östrojen ise azaltır. Aktivasyon frekansı total iskelet "turn-over" inin esas belirleyici faktördür (7).

Gelis Tarihi: 05.01.1995

Yazışma Adresi: G.Zerrin KIR
S.B.Ankara Numune Hastanesi
Dahiliye Kliniği, ANKARA



Şekil 1. Kemik rezorpsiyon boşlukları (7)

A. Düşük turnover
B. Yüksek turnover

Rezorpsiyon osteoklastlar, indüksiyon ve formasyon ise osteoblastlar aracılığı ile yapılır (6). Osteoklastlar kemiği rezorbe eden çok nukleuslu hücrelerdir. Aktif osteoklastlar kemiğe saldıran kenarlarının buruşuk olması ve tartrat rezistan asit fosfataz (AP) üretimi ile tanınırlar. Aktif osteoklastlar hidrojen iyonu sekresyonu ile hidroksiapatitin çözülmesini başlatır ve proteazlar salarak organik matriksin yıkımını sağlarlar. Proteaz inhibitörleri PTH'un indüklediği rezorpsiyonu invivo ve invitro olarak durdururlar. Osteoklastlar hemopoietik stem hücrelerden köken almışlardır (6).

Osteoblastlar kemik yüzeyini döşeyen küboid hücrelerdir. En çok tip-I kollajen üretirler. Bundan başka osteokalsin ve osteonektin de dahil olmak üzere çok sayıda nonkollajen protein üretirler. Bu şekilde kemiğin yeniden oluşumunda aktif rol oynarlar. Osteoblastlarda PTH ve aktif D vitamini için reseptörler vardır. Osteoklastlarda bu reseptörler olmadığından rezorpsiyonu indüklemek için osteoblastlara ihtiyaç vardır (6).

Kemiğin yeniden oluşum sürecinde kemik hücrelerinden başka lokal büyüme faktörlerinin rolüne de değinmiştik. Bunlar arasında; insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), granülosit-monosit koloni stimüle eden faktör (GM-CSF), monosit koloni stimüle eden faktör (M-CSF), tümör büyütücü faktör-beta (TGF-beta), interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) sayılabilir. IGF-1, PTH etkisi ile osteoblastlardan salınır. GM-CSF ve M-CSF, prokürsörlerinden osteoklast yapımını artırır. TGF-beta osteoblastik aktiviteyi ve kemik formasyonunu uyarır. IL-1 ve IL-2 kemik rezorpsiyonunu artırır. IL-1'in etkisi diğerine nazaran bin kat daha güçlüdür. TNF-alfa da kemik yıkımını artırır (6).

KALSİYUM METABOLİZMASI

Total vücut kalsiyumu yaklaşık 1000-1200 g dır. Bunun kabaca %99 u kemikte, %1 den azı da hücre dışı sıvıdadır. Günlük kalsiyum alımı ortalama 800 mg, feçesle atılan 700 mg ve böylece net emilim 100 mg dır. İdrarla günlük kalsiyum itrahi da 100 mg dır (9). Kalsiyum metabolizmasına etki eden en önemli faktörler kalsiyotropik hormonlar denilen; PTH, CT ve aktif D vitamindir. Bunların dışında kalsiyum metabolizmasına

etki yapan minör faktörler ise büyüme faktörleri, tiroid hormonları, glukokortikoidler ve östrojenler (10). Bu faktörler serum kalsiyumunu, kemik rezorpsiyon ve formasyonunu, barsaktan kalsiyum emilimini ve böbrekten itrahinı değiştirerek ayarlarlar.

PTH paratiroid bezlerinden kana salınan bir hormondur. Başlıca hedef organları; kemik, böbrek ve barsaktır (6,9). İskelet metabolizmasına hem anabolik, hem katbolik etkileri varsa da katbolik etkiler ön plandadır. Aktif D vitamini PTH'un etkilerini güçlendirir (6). Kemikte osteoblastlar aracılığı ile osteoklastları uyararak rezorpsiyonu başlatır, kalsiyum ve fosfatın hidroksiapatit kütüklerinin'ten çözülerek kana verilmesini sağlar. Böbrekteki etkileri; kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonunu artırmak, fosfatınkini azaltmak, aktif O vitamini ve c-AMP yapımını artırmak şeklindedir. Barsakta ise PTH'un etkileri dolaylı olup aktif D vitamini aracılığı ile kalsiyum emilimini artırmak şeklindedir. Görüldüğü gibi PTH'un tüm etkileri serum kalsiyum düzeyini ve total vücut kalsiyumunu artırmak yönündedir (6,9).

Aktif D vitamini böbrekte üretilir. Enterositler, osteoblastlar, böbrek tübülüs hücreleri ve paratiroid bezi hücrelerinde nükleer reseptörleri vardır. Reseptörlere bağlandıktan sonra, hücre zarının fosfolipidlerini değiştirir ve sitozolik kalsiyumda ani bir artışa yol açarak etki gösterir (6,9)

CT tiroidin parafoliküler C hücrelerinden salınan 32 aminoasitli polipeptid yapıda bir hormondur. Salınımını uyarıcı başlıca faktörler kalsiyum ve gastrindir. CT osteoklastik kemik rezorpsiyonunun en güçlü inhibitörüdür (6). Kemiğin aktivasyon frekansını azaltarak kemik "turn-over" ini azaltır (7). Fizyolojik önemi tam bilinmemekle birlikte, gebelikte ve laktasyonda arttığı ve yaşlanma ile de azaldığı tesbit edilmiştir (10, 12). PTH, D vitamini ve prolaktinin arttığı durumlarda da sekresyonu artar (11,12). Osteoporozda (13), hipotiroidide (14), hipogonadizmde (15) ve tiroidektomiye tabi kiben (16) kan düzeyleri azalır. Temel rolü kalsiyum metabolizmasını düzenlemektir. Fosfat ve magnezyum gibi diğer iyonların hareketlerini de doğrudan veya dolaylı olarak etkiler (11). Esas etkisini kemikte gösteren CT, osteoklastların sayıları ve aktiviteleri üzerinde direkt bir inhibitör etki yaparak iskeleti korur (17). Kemik rezorpsiyonunun azalması ile kana geçen kalsiyum miktarı azalır. Osteoblastlara yaptığı etki ile de fosfatın kemik hücrelerine alınmasını sağlayarak, fosfat ve kalsiyum kombinasyonunun hidroksiapatit şeklinde çökmesine yol açar (11). Bu şekilde kanda kalsiyum ve fosfat düzeyini düşürür. Böbrekte spesifik CT reseptörlerinin varlığı, böbrek fonksiyonlarına minör fakat doğrudan bir etki yaptığını düşündürmektedir (11). Böbrekten kalsiyum itrahinı artırarak bu yolla da hipokalsemiye katkıda bulunur (6).

Ekzojen kalsitonin verilmesi osteoporozu kadınlar da kemik kitlesini artırır (18). Perimenopozal kadınlarda kemik kaybını önler (19). Tiroidektomi ve tiroidin radyo-

Tablo 1. CTin kemik-mineral metabolizmasına etkileri

- Kemik rezorpsiyonunu inhibe eder.
- Aktivasyon frekansını azaltarak, kemik "turn-over" ini azaltır.
- Osteoklastların sayılarını azaltır ve aktivitelerini inhibe eder.
- Osteoblastlara yaptığı etki ile fosfatın kemik hücrelerine alınmasını sağlayarak hidroksiapatit oluşumunu artırır.
- Böbrekten kalsiyum itrahını artırır.
- Kanda kalsiyum düzeyini azaltır.

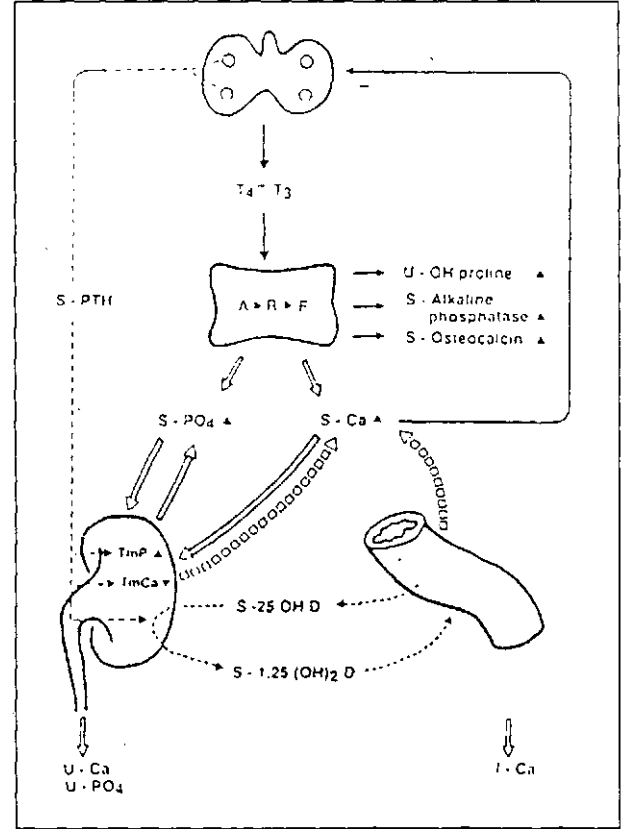
aktif iyodia ablasyonu gibi CT eksikliği oluşturan durumlardan sonra osteoporoz insidensinin etkilendiğini bildiren yayınlar olduğu gibi (20,21), osteoporoz insidensinin arttığına dair yayınlar da mevcuttur (22,23).

TİROİD HORMONLARININ KEMİK-MİNERAL METABOLİZMASINA ETKİLERİ

Tiroid hormonlarının normal bir insana verilmesi idrarla ve feçesle kalsiyum itrahını artırır (24). Tiroid hormonları doğrudan veya parakrin faktörler veya beta adrenerjik reseptörler üzerinden kemiğin yeniden oluşum periodunda aktivasyon frekansını artırır. Bu da kemikte rezorpsiyon ve formasyonu artırır (7). Kemik "turn-over"i ve bunun "marker" leri olan idrar OHP, Serum osteokalsin ve ALP artar. Hafif bir hiperkalsemi oluşur. Paratiroid baskılanır. Böbrekte aktif D vitamini yapımı azalır ve buna bağlı olarak idrar ve feçes yoluyla kalsiyum kaybı artar ve barsaktan kalsiyum emilimi azalır. Bu şekilde hiperkalsemi sınırlı tutulur (7). (Şekil 2)

Tiroid hormonların, hücre kültürlerinde 5 gün içinde kemik rezorpsiyonunu doğrudan stimüle ettikleri (25) ve bu etkinin propranololle inhibe edildiği (26) gözlenmiştir. Ancak invivo olarak propranolol kemik rezorpsiyonunu inhibe etmez (27).

Hipertiroidide ve Tirotoksikozda: Mevcut aşırı tiroid hormonu ile rezorpsiyon formasyondan daha fazla artar. Bunu önce geri dönüşlü ve sonra geri dönüşsüz bir kemik kaybı izler. Osteoid yapımında mineralize olmamış kemik matriksinde bir artış vardır (28). Osteoblastların T3'e karşı reseptörleri vardır (29, 30,31,32) ve hormona cevap olarak osteokalsin ve ALP üretirler (6). Kemik "turn-over" i ve markerleri artmıştır. Kemik yapımı yıkımı karşılayacak düzeyde değildir ve progresif kemik demineralizasyonu oluşur. Her bir kemik yeniden oluşum periodunda 9-10 mikrometre azalma oluşur (7). (Şekil 3) Bu nedenle tirotoksikozlularda kemik kitlesi azalır (33,34,35). Son yıllarda yapılan çalışmalarda tirotoksikozlularda vertebra (33,35,36,37) ve proksimal femurda (33,37) trabeküler kemikteki kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğunu göstermiştir. Ancak Diamond ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda bu etkinin minimal olduğu ve tirotoksikozun tedavisi ile düzeldiği bildirilmektedir (37). Kemik mineral yoğunluğunu azaltan etki kadınlarda daha barizdir (33).

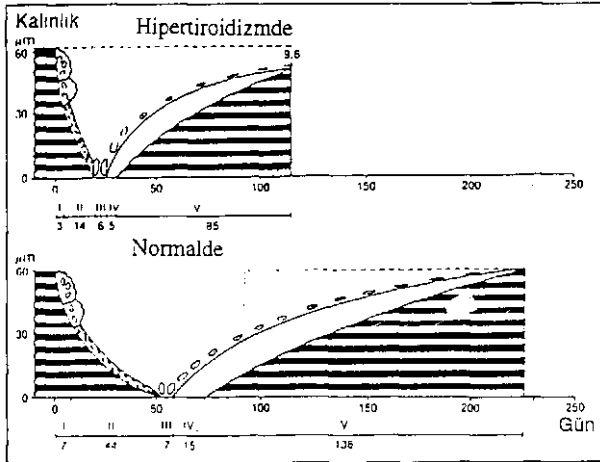


Şekil 2. Tiroid hormonlarının kemik-mineral metabolizmasına etkileri (7)

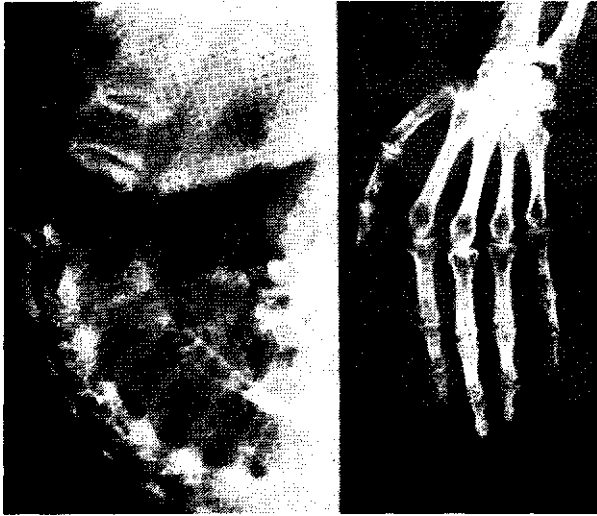
Tablo 2. Tiroid hormonlarının normal insandaki etkisi

- Kemiğin aktivasyon frekansını artırır. Böylece rezorpsiyon ve formasyonu artırır.
- Kemik "turn-over" ini artırır.
- Hafif bir hiperkalsemi oluşturur.
- Paratiroid baskılanır.
- Böbrekte aktif D vitamini yapımı azalır.
- Böbrek ve feçesten kalsiyum itrahi artar.
- Barsaktan kalsiyum emilimi azalır.

Klinik olarak gözlenebilen kemik lezyonları nadirdir ve tirotoksik kemik hastalığı olarak isimlendirilir (7). (Şekil 4) En sık postmenopozal kadınlarda gözlenir (3,38). Postmenopozal ve senil osteoporozdan ayrılması güçtür (7). Hipertiroidinin derecesi ile gözlenen bir ilişki yoktur, fakat tirotoksik kemik hastalığının bulguları uzun yıllar tirotoksik kalındıktan sonra ortaya çıkar (4,42). Antitiroid ilaçlarla tedavi edilen hastalarda 1 yıl sonra kemik mineral yoğunluğunda anlamlı bir artış olduğu (36,37), fakat sadece propranololle tedavi edilenlerde anlamlı bir artış olmadığı (27) bildirilmiştir. Tirotoksikozda kemik rezorpsiyonunun direkt stimülasyonuna ilaveten, lökositlerden salınan lenfokinlerin de kemik



Şekil 3. Hipertiroid hastalarda ve onlarla yaş ve cinsiyet yönünden karşılaştırılabilen normal insanlarda trabeküler kemik yeniden oluşum periyodu (7)



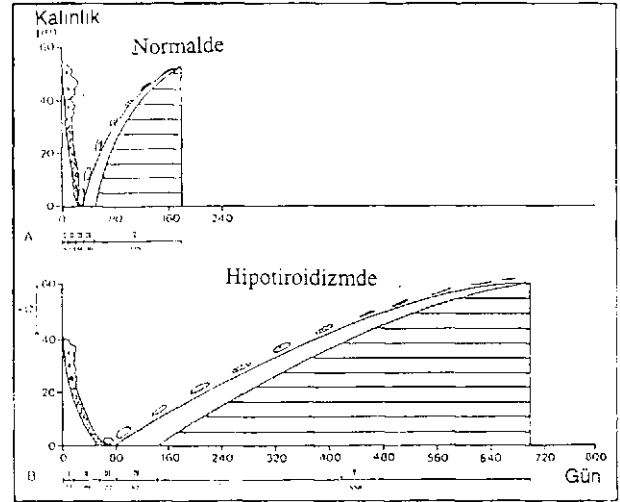
Şekil 4. Tirotoksik kemik hastalığı

Tablo 3. Tirotoksikozun kemik-mineral metabolizmasına etkileri.

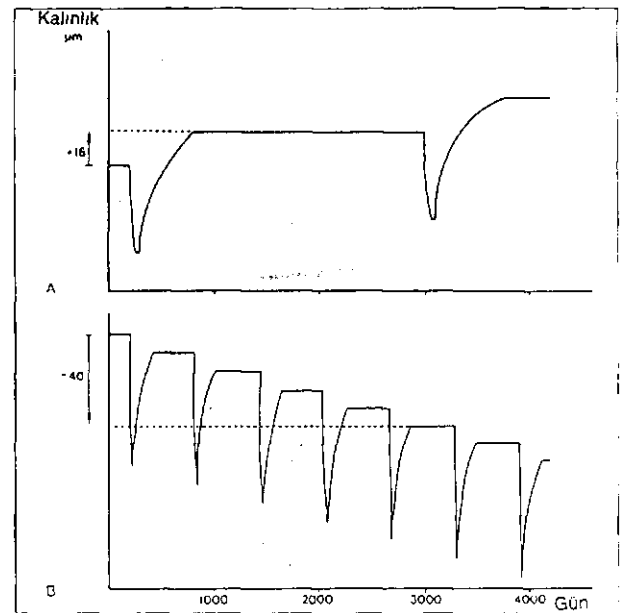
- Kemik "turn-over"ini artırır. Rezorbsiyon, formasyondan daha fazla ratmıştır.
- Rezorbsiyonu ve bu yolla serum kalsiyum düzeyini artırır.
- Serum PTH düzeyi düşük ve aktivitesi baskılanmıştır.
- Serum aktif D vitamini düzeyi azalır.
- Karsaktan kalsiyum absorpsiyonu bozulur.
- İdrarla kalsiyum itrahi artar.
- Trabeküler kemiklerde kemik mineral yoğunluğu azalır.
- Antitiroid tedavi gören hastalarda 1 yıl sonra kemik mineral yoğunluğunda anlamlı bir artış ve büyük ölçüde geri dönüş sağlanır. Tek başına propranolol'le bu düzelleme sağlanamaz.

kaybına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (38,39). Geçirilmiş hipertiroidi sonradan gelişecek osteoporoz için bir risk faktörü olarak kabul edilir (7).

Hipotiroidide: Aktivasyon frekansı azalmış ve yeniden oluşum periodunun evreleri uzamıştır (7). Rezorbsiyon boşluğunun final derinliği azalmış ve ortalama tamamlanmış duvar kalınlığı artmıştır. Her yeniden oluşum siklusunda 17 mikrometre kalınlık artışı olur (7). (Şekil 5 ve Şekil 6). Hipotiroidide kemik "turn-over"i azaldığından; ALP, osteokalsin ve idrar OHp düzeyi düşük bulunur (7). Hipotiroidide serum kalsiyum düzeyi



Şekil 5. Hipertiroid hastalar ve onlarla yaş ve cinsiyet yönünden karşılaştırılabilen normal insanlarda trabeküler kemik yeniden oluşum periyodu (7)

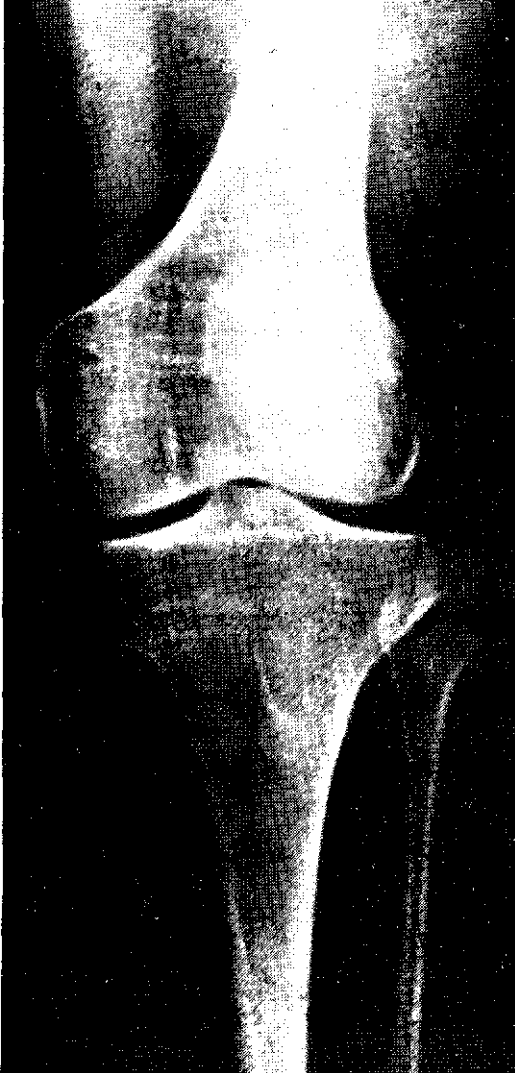


Şekil 6. A. Hipotiroid B. Hipertiroid hastalarda yeniden oluşum periyodu. X aksında aktivasyon frekansının sıklığı, Y aksında trabeküler kemik kalınlığındaki değişim gösterilmiştir. Hipotiroid hastalarda 3000 günlük bir dönem sonunda 16 mikrometrelilik bir kalınlık artışı meydana gelirken (A), hipertiroid hastalarda aynı süre içinde 40 mikrometre azalma olmaktadır (B) (7).

Tablo 4. Hipotiroidinin kemik-mineral metabolizmasına etkileri

- Serum kalsiyum düzeyleri normal, düşük veya yüksek olabilir.
- Kemik ve böbreğin PTH'a duyarlılığını azaltır.
- PTH düzeyi artmış ancak aktivitesi azalmıştır.
- Aktif D vitamini artmıştır.
- Barsaktan kalsiyum emilimi artar.
- idrar ve feçesle kalsiyum itrahi azalır.
- Kemik "turn-over"i ve marker düzeyleri azalır.
- Fetusta ve çocukluk döneminde büyüme, iskelet gelişimi ve diş gelişimi gecikir.
- Tiroid hormonlarının kartilaj büyüme ve gelişmesi doğrudan kondrosit sitmülasyonu yaptığı gözlenmiştir.

düşük, normal veya yüksek bulunabilir (7). Fakat EDTA infüzyonu ile provake edilen hipokalsemi, daha uzun süreli ve daha derindir (40). Bu olay kemik ve



Şekil 7. Kretenerlerde epifizel disgenezi



Şekil 8. Kretenerlerde kısa metakarpaller



Şekil 9. Hipotiroidizmde femur başları

böbreğin PTH'a duyarlılığının azalmasına bağlıdır. Hipotiroidide PTH düzeyi yükselmiş (40,41), fakat aktivitesi azalmıştır (41). PTH artışı, aktif D vitamini yapımını ar-



Şekil 10. Hipotiroidizmde gözlenen vertebral gagaşma

tır fakat dokuların duyarlılığı azaldığından hiperkalsemi oluşturmaz, hipotiroidide kalsiyum emiliminde hafif bir artış, idrar ve feçesle itrahında ise bir azalma olmaktadır (7).

Tiroid hormonlarının iskelet büyüme ve gelişmesinde çok önemli etkileri vardır. Fetusta ve çocukluk çağında tiroid hormonlarının eksikliği büyümeyi geciktirir. Kretenlerde STH ve IGF-1 düşük bulunmuştur (8,42). Bu çocukların STH ile tedavisi gelişme geriliğini düzeltmez ancak tiroid hormonu ile tedavi büyüme ve gelişmeyi düzeltir (7). Tiroid hormonlarının çocukluk çağında fazla olması iskeletin erken gelişmesini sağlar fakat nihai boy uzunluğunu artırmaz (43,44). Tiroid hormonlarının, bu etkileri, osteoblastların sayısını ve kemik matrisi sentezini artırarak yaptıkları sanılmaktadır (6). Histolojik incelemeler; tiroid hormonlarının matürasyonunun kalınlığını artırdığını ve kondrosit stimülasyonu yaptığını göstermektedir (45,46). Kretenlerde epifiz bölgesinde ossifikasyon gecikir ve epifiz yapısının düzen-

siz olduğu görülür. Bu olaya "epifizel disgenezi" denir. (Şekil 7) Bu değişiklikler en çok femur başı ile tarsal naviküler kemikte izlenir (34). (Şekil 8,9,10) Kretenlerde diş köklerinin büyümesi de yavaştır ve diş minesini incelemiştir (6).

Hipotiroid Hastalarda Ekzojen Tiroid Hormonu Replasman Tedavisinin Etkileri: Yetişkin hipotiroidizmde ekzojen tiroidhormonu replasmanı kemik kaybı ve osteoporozu predispoze edebilir (47,48). Yetişkin hipotiroid hastalara 0.1-0.4 mg/gün tiroksin verilmesi ile, tedavinin birinci ayından itibaren hem trabeküller hem de kortikal kemikte belirgin bir osteoklast artışı ve kemik kitlesinde azalma tesbit edilmiştir (34). Tedaviye başlandıktan bir yıl sonra kemik mineral yoğunluğunda ortalama %8 oranında bir azalma gözlenmiştir (21,49). Postmenopozal kadınların ekzojen tiroid hormonuna karşı duyarlılıkları daha fazladır (31). Hipotiroid hastaların bu duyarlılığının CT eksikliğine bağlı olduğu düşünülmüş ve hipotiroidlerde CT rezervinin azaldığı gösterilmiştir (6). CT eksikliğinin kemik dokusunu tiroid hormonunun rezorbtif etkilerine karşı daha duyarlı hale getireceği ileri sürülmüş ancak CT'in rolü henüz aydınlatılamamıştır. hipotiroidlerde CT rezervinin düşük olması replasmandan önce kemik mineral yoğunluğunda azalma oluşturmaz (21). Replasman yapılan hastalarda dozun fazla verilmiş olması da ekarte edilemez (6,21,49). Tiroid hastalıkları kadınlarda ve bilhassa yaşlı kadınlarda daha sık görülür (6). Yaşlı kadın hastalar tiroid replasman tedavisine daha duyarlı olduklarından, bunlarda gereken minimal dozun uygulanması osteoporozun en aza indirilmesini sağlayacaktır (4,21,49,50,51,52).

Ötiroid birçok hastaya; TSH sekresyonunu baskılayarak guvatrın veya nüdülün boyutunu küçültmek ve ilende anormal bir dokunun gelişimini önlemek için tiroid hormonu verilir. Bunların bir kısmında T4 düzeyi yüksek fakat T₃ düzeyi normal sınırlardadır. Bu hastalarda subklinik hipertiroidi nedeniyle advers etkiler gelişip gelişmediği tartışmalıdır. Bu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada 10 yıldan fazla süredir süpresyon tedavisi yapılan hastalarda aynı yaştaki kontrol grubuna göre kemik mineral yoğunluğunda yaklaşık %10 azalma olduğu gösterilmiştir (53). Yine bu gurup hastalarda, T₃ ve T₄ düzeyleri normal olduğu halde bile TSH ile osteokalsin arasında negatif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir (54).

KAYNAKLAR

1. Anb JC, Baner W, Heath c et al: Studies of Calcium and phosphorus metabolism III. The effects of the thyroid hormone and disease. J Clin Invest 1929; 7:91
2. Krane SM, Brownell GL, Stunbury BJB et al: The effect of thyroid disease on calcium metabolism in man. J Clin Invest 1956; 35:874.
3. Meunier PJ, Bianchi GGS, Edward CM et al: Bony manifestations of thyroxicosis. Orthop Clin North Am 1972; 3: 745.

4. Nielson H: The bony system in hyperthyroidism. *Acta Med Scand* 266 (Suppl): 1952; 783.
5. Simpson ME, ASling CW, Evans NM: Some endocrine influences on skeletal growth and differentiation. *Yane J Biol Med* 1950; 23:1.
6. Braverman LE, Utiger RD: Werner and Ingbar's *The Thyroid* Lipincott Company 6th edition 1991; 50: 836, 75:1056.
7. Mosekilde L, Ericksen FE, Charles P: Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *End Met Clin North Am* 1990; 1:35.
8. Ericksen EF: Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: Three dimensional reconstruction of remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev* 1986; 7: 379.
9. Guyton AC: *Fizyoloji. Güven Kitabevi Yayınları, bölüm 12* 1978; 79:407.
10. Wilson JD, Foster WD: *William's Textbook of Endocrinology* WB Saunders Company 8th edition 1992; 27:1399.
11. Mc Dermott MT et al: Reduced bone mineral content in totally thyroidectomized patients: Possible effect of calcitonin deficiency. *J Clin End Med* 1983; 5: 936.
12. Talmage RV et al: Deficient calcitonin response to calcium stimulation in postmenopausal osteoporosis? *Lancet* 1982; 1:478.
14. Body ŞJJ et al: Calcitonin deficiency in primary hypothyroidism. *J Clin End Med* 1986; 62: 700.
15. Foresta C et al: Lower calcitonin levels in young hypogonadic men with osteoporosis. *Horm Med Res* 1983; 15: 206.
16. Eforakapoulou-Gialakidou E et al: Thyroid and parathyroid response to subtotal thyroidectomy. *End Exp* 1988; 22:165.
17. Lopp Dh et al: Evidence for a new parathyroid hormone which lowers blood calcium. *Proc Canad Fed Biol Soc* 1962; 4:17.
18. Civitelli R, Gemelli S, zacchei F et al: Bone turn over in post menopausal osteoporosis. Effect of calcitonin treatment. *J Clin Invest* 1988; 82:1268.
19. Reginster JY, Albert A, Lecart MP et al: 1 year controlled randomised trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet* 1987; 2: 1481.
20. Harley DL, Tieg RD, Wanner WH, Health H III: Axial and appendicular bone mineral density in patients with long-term deficiency or excess calcitonin. *N Eng j mED* 1987; 317:537.
21. Mc Dermott MT, Kidd GS: The role of calcitonin in the development and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 1987; 8: 377.
22. Lowery WD, Thomas CG, Awbrey BJ et al: The late effect of subtotal thyroidectomy and radioactive iodine therapy on calcitonin secretion and bone-mineral density in women treated for Graves' Disease. *Surgery* 1986; 100:1142.
23. Sherman U et al: Complications after total thyroidectomy. *Otolaryng NHead Neck Surg* Oct-101 1989; 4: 472.
24. Thomas FB, Coldwell JH, Greenberger NJ: Steatorrhea in thyrotoxicosis: Relation to hypermotility and excessive dietary fat. *Am Intern Med* 1973; 78: 669.
25. Mundy GR, Shpiro JL, Bandeline JG et al: Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976; 56: 529.
26. Rude RK, Oldham SB, Singer FR et al: Treatment of thyrotoxic hypercalcemia with propranolol. *N Eng J Med* 1976; 294:431.
27. Mosekilde L, Jastrup B, Melson F et al: Effect of propranolol treatment on bone mass, bone mineral content, bone remodeling, parathyroid function and vitamin D metabolism in hyperthyroidism. *Evr J Clin Invest* 1984; 14: 96.
28. Adams PH, Wowsey J, Kelly PJ et al: Effects of hyperthyroidism on bone and mineral metabolism in man. *P J Med* 1967; 36:1.
29. Kassono K, Sato K, Han DC et al: Stimulation of alkaline phosphatase activity by thyroid hormone in mouse osteoblast like cells: a possible mechanism of hyperalkaline phosphatase in hyperthyroidism. *Bone Miner* 1988; 4:355.
30. Le Bron BA, Pekary AE, Mirell C et al: Thyroid hormone 5' deiodinase activity, nuclear binding and effects of mitogenesis in UMR 106 osteoblastic osteosarcoma cells. *Bone Miner Res* 1989; 35: 71.
31. Rizzoli R, Poser J, Burgl U: Nuclear thyroid hormone receptors in cultured bone cells. *Metabolism* 1986; 35: 71.
32. Sato K, Han DC, Fujii Y et al: Thyroid hormone stimulates alkaline phosphatase activity in cultured rat osteoblastic cells (Bros 17/2.8) through 3-5-3' triiodo L-thyroxine nuclear receptors. *Endocrinology* 1987; 120:1873.
33. Lee MS, Kim SY, Lee MC et al: Negative correlation between the change in bone mineral density and serum osteocalcin in patients with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Met* 1990; 76: 766.
34. Seeman E, Wahner HW, Offord KP et al: Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and appendicular skeleton. *J Clin Invest* 1982; 69:1302.
35. Seeman E, Wahner HW, Offord KP et al: differential effects of endocrine dysfunction on the axial and appendicular skeleton. *J Clin Invest* 1982; 69:1302.
36. Kroiner B, Vesterdal JJ, Pors NS: Spinal bone mineral content in myxedema and thyrotoxicosis: effects of thyroid hormones and antithyroid treatment. *Clin Endocrinol* 1983; 18:439.
37. Diamond T, Vine J, Smart R, Butler P: Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med* 1994; 120: 8.
38. Mine M, Tramontano D, Chin WW et al: Interleukin-1 stimulates thyroid cell growth and increases the concentration of the c-myc proto-oncogene mRNA in thyroid follicular cells in culture. *Endocrinology* 1987; 120:1212.
39. Lamki I, Row W, Volpe R: Cell mediated immunity in Graves' disease and in Hashimoto's thyroiditis as shown by demonstration of migration inhibition factor (MIF). *J Clin Endocrinol Met* 1973; 36: 358.

40. Boullion R, De Moore P: Parathyroid fonction in patients with hyper-and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Met* 1974; 38:999.
41. Castro JH, Genuth SM, Klein L: Cpmperative response to parathyroid hormone in hyper and hypothyroidism. *Metabolism* 1975; 24:839.
42. Mitchell ML, Hermos RJ, Feingold M et al: The relationship of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) to total thyroxine in normal and low birth weight infants. *Pediatr Res* 1989; 25:336.
43. Andress D, Felsenfeld AJ, Voigts A et al: Parathyroid hormone response to hypocalcemia in hemodialysis patiets with osteomalacia. *Kidney Int* 1983; 24: 364.
44. Floege J, Granolleras C, Coch KM et al: Which membrane? Should beta-2 microglobuline decide the choice of today's hemodialysis membrane? *Nephron* 1988; 50:177.
45. Burch WM, Lebowitz HE: Triiodothyronin stimulates maturation of porcine growth-plate cartilage in vitro. *J Clin Invest* 1982; 70:496.
46. Burch WM, Lebowitz HE: Triiodothyronin stimulates of in vitro groxth and maturaiton of embrionic chick cartilage. *Endocrinology* 1982; 111: 462.
47. Franklyn JA, Sheppard MC: Thyroxin replacement and osteoporosis. *Br Med J* 1990; 300: 693.
48. Perry HM III: Thyroid replacement and osteoporosis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 41.
49. Lakatos P, Tarjan G, Foldes J et al: The effect of thyroid hormone treatment on bone mineral content in patients with hypothyroidism and euthyroid benign adenoma, in: Chirstiansen C, Johansen JS, Riis BJ eds. *Osteoporosis*. 1987.
50. Coindre JM, David JP, Riviere L et al: Bone loss in hypothyroidism with thyroid hormone replacement: a histomorphometric study. *Arch Intern Med* 1986, 146; 48.
51. Demeester-Mirkine N, bergmen P, Body JJ et al: Calcitonin and bone mass status in congenital hypothydodism. *Calsiff Tssue Int* 1990; 46: 222.
52. Ribot C, Tremolliers F, Pouilles Jm et al: Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33:143.
53. Ross DS, Near RM, Ridgway EC et al: Subclinical hyperthyroidism and reduced bone dinsity as a possible rasait of prolonged supression of the pituitary-thyroid axis with L-thiroxin. *Am J Med* 1987; 82:1167.
54. Faber J, Johansen J, Perrild H: Bone GLa protein (BGP) and sex hormone binding globuline (SHBG) in nontoxic gifer, parameters for the metabolic status at the tissue level. *Proceedings from 63th meeting of American Thyroid Association*. 1983:23.