

# Hormoneltérések okozta csontvesztés

DR. VALKUSZ ZSUZSANNA

SZTE BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA 2022. NOVEMBER

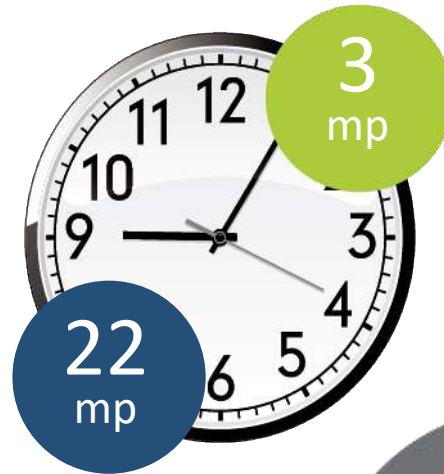
A MAGYAR TUDOMÁNY ÜNNEPE



*Tudomány: út a világ megismeréséhez*

# Csontvesztés talaján kialakult törések gyakorisága

Becslések szerint világszerte **minden 22. másodpercben** bekövetkezik



Világszerte minden **3. másodpercben** bekövetkezik egy **oszteoporotikus törés**<sup>1</sup>

**4M+**

Európában évente több mint 4 millió törés következik be oszteoporózis miatt.<sup>3</sup>

**559e**

Magyarországon a teljes lakosságnak 5,5%-a, közel 559 000 ember szenved ebben a betegségben. Évente 86 000, óránként közel 10 csonttrikulás miatti csonttörés történik.<sup>4</sup>

# Szekunder oszteoporózisok

>50%  
premenopausal  
women

30%  
postmenopausal  
women

50-80%  
men

## Chronic diseases

Endocrine

Glucocorticoids (GCS)

Chronic inflammatory states

Post-transplant

Chronic kidney disease

HIV and its treatment

Neuromuscular disease

Medications/lifestyle

Gastrointestinal disease

Cancer

Nutritional conditions

Genetic

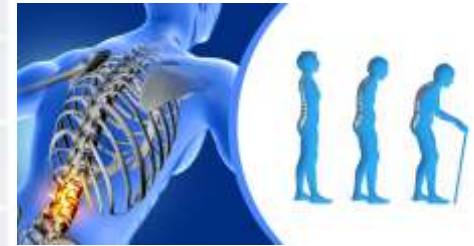
## The four "I"s of integrated management

Investigate and treat  
underlying disease

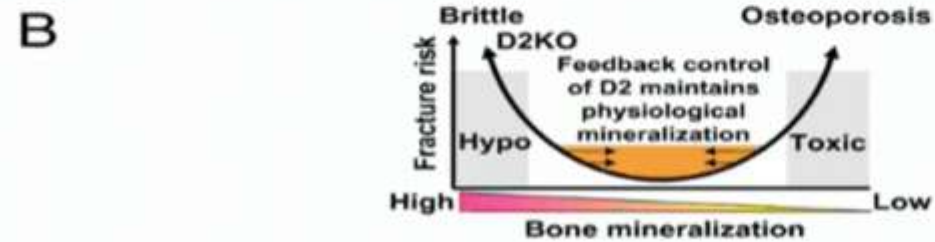
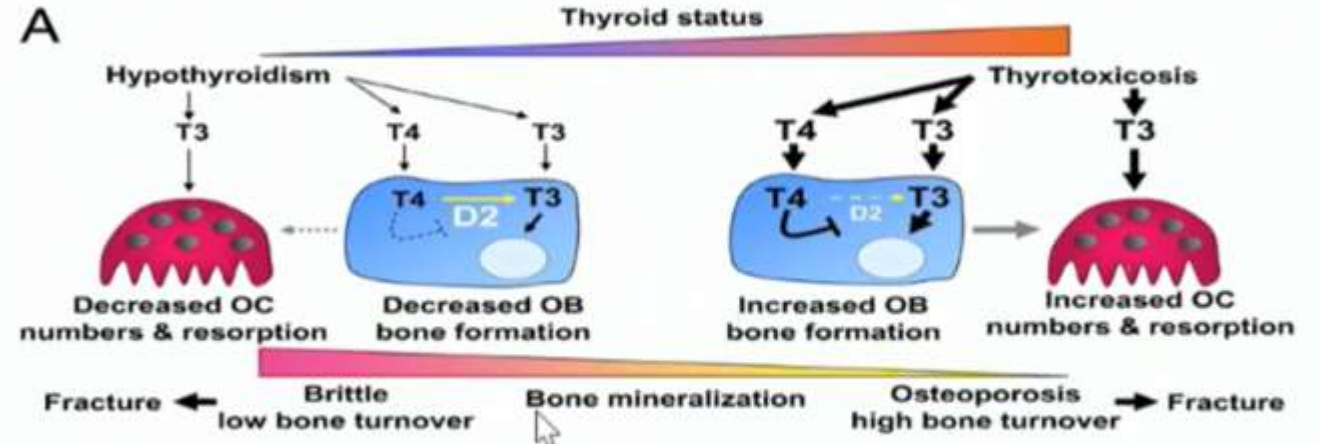
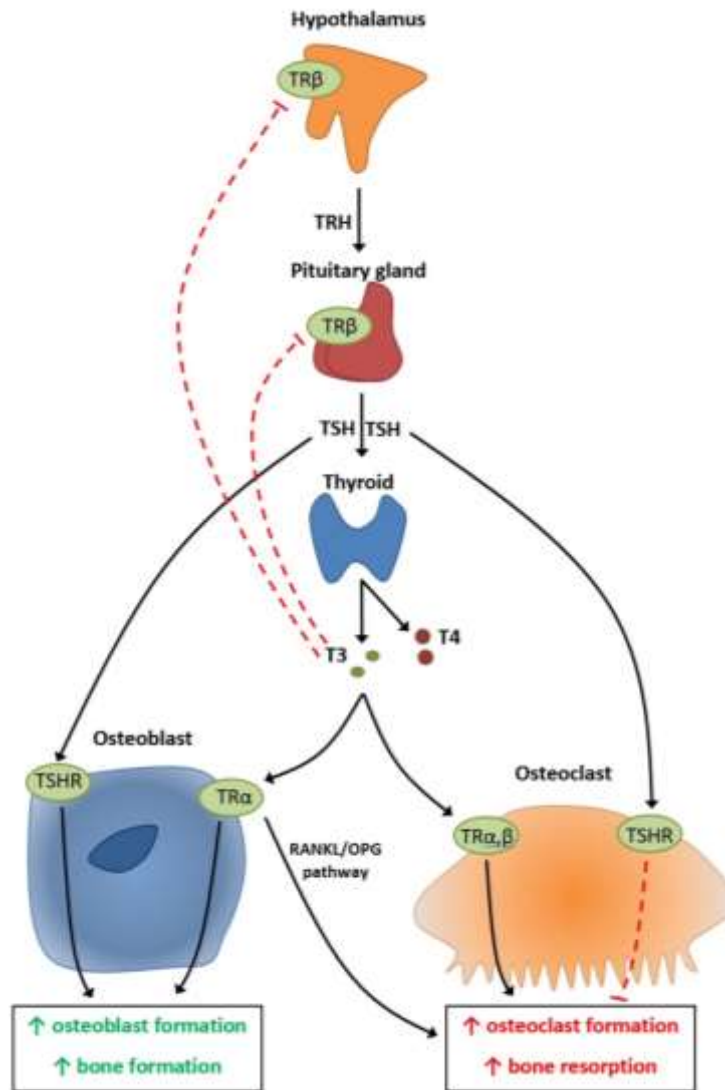
Initiate tailored  
anti-osteoporosis treatment

Improve lifestyle factors

Interpret treatment responses



# Pajzsmirigy hormonok



Basseth J.H. D. Proc. Natl. Acad 2010, 107(16) 7604-7609

# Hypothyreosis



Type of Study	Number of Patients	Conclusion	Type of Study	Number of Patients	Conclusion	Year
<b>Hypothyroidism</b>			<b>Hypothyroidism</b>			
Prospective	188	Hypothyroidism is associated with lower BMD	Retrospective	162,369	TSH above the upper reference value increases the risk of fractures	2019
Cross-sectional	1097	Lower TSH is related to decreased BMD	Retrospective	914	TSH above the median increases the early mortality rate in the case of surgically treated hip fractures	2019
Prospective	119	Hypothyroidism does not affect bone density	Retrospective	108,977	Hypothyroidism is associated with increased risk of fracture	2016
Cross-sectional	6722	Lower TSH was related to the lowest BMD in the forearm	Retrospective	16,249	Hypothyroidism is associated with increased fracture risk	2002
Cross-sectional	959	Lower TSH was related to lower BMD	<b>Hypothyroidism treatment</b>			
<b>Hypothyroidism treatment</b>			Retrospective	230,552	Overtreatment of hypothyroidism has a similar fracture risk, as seen in hyperthyroidism	2015
Prospective	75	Levothyroxine increases bone turnover, but it does not lead to frank osteoporosis	<b>Autoimmune thyroid pathology</b>			
Retrospective	11,155	Overtreatment of hypothyroidism is associated with an increased rate of osteoporosis	Prospective	80	Hashimoto disease can further activate the OPG/RANKL system leading to additional bone loss	2016
Retrospective	150	Levothyroxine is associated with a lower BMD				

# Hyperthyreosis

1891-ben Von Recklinghaus  
normal remodelling (7 hónap)  
Formációs marker emelkedik  
Resorpció marker is emelke  
Enyhe hypercalcaemia, hype  
Trabecularis csont alig érinte  
TSH <0.01 mU/l, csonttörési

Type of Study	Number of Patients	Conclusion	Year
<b>Subclinical hypothyroidism</b>			
Retrospective	25,510	Subclinical hypothyroidism does not affect BMD	2019
Prospective	4248	Subclinical hypothyroidism is not predictive of incident hip fracture	2018
Cross-sectional	1290	TSH does not affect BMD	2012
Prospective	413	Subclinical hypothyroidism is associated with lower BMD	2006
Prospective	32	Subclinical hypothyroidism was related to a reduced leg BMD	2002
<b>Subclinical hypothyroidism treatment</b>			
Prospective	196	Levothyroxine does not affect bone health	2020
Prospective	45	Levothyroxine treatment does not affect bone mass.	2015
Retrospective	182	Levothyroxine is associated with a higher bone loss	2011
Cross-sectional retrospective	66	Levothyroxine treatment is related to accelerated bone loss	2004
<b>Subclinical hyperthyroidism</b>			
Prospective	413	Subclinical hyperthyroidism is associated with lower BMD	2006
<b>Subclinical hyperthyroidism treatment</b>			
Prospective	36	Radioiodine has beneficial effects on BMD	2013

# Oszteoporotikus törések gyakorisága

<b>Subclinical hypothyroidism</b>			
Osteoporosis Fracture risk	313,557	Subclinical hypothyroidism has no impact on fracture risk.	2019
Fracture risk	314,146	Subclinical hypothyroidism is not associated with an increased risk of fracture.	2016
Fracture risk	70,298	Subclinical hypothyroidism is not associated with an increased risk of fractures.	2015
<b>Subclinical hyperthyroidism</b>			
Osteoporosis Fracture risk	313,557	Subclinical hyperthyroidism could increase the risk of fractures and decrease BMD.	2019
Osteoporosis	5458	Subclinical hyperthyroidism is associated with lower BMD.	2018
Fracture risk	314,146	Subclinical hyperthyroidism is associated with an increased risk of fracture.	2016
Fracture risk	70,298	Subclinical hyperthyroidism is associated with an increased risk of fractures.	2015

# Kezelés

Az alapbetegség kezelése (gyógyszer, radiojód, műtét)

Betegség gyógyulása után jelentős denzitás emelkedés

Kezelés módja nem befolyásolja a csonthatásokat

Ca pótlás

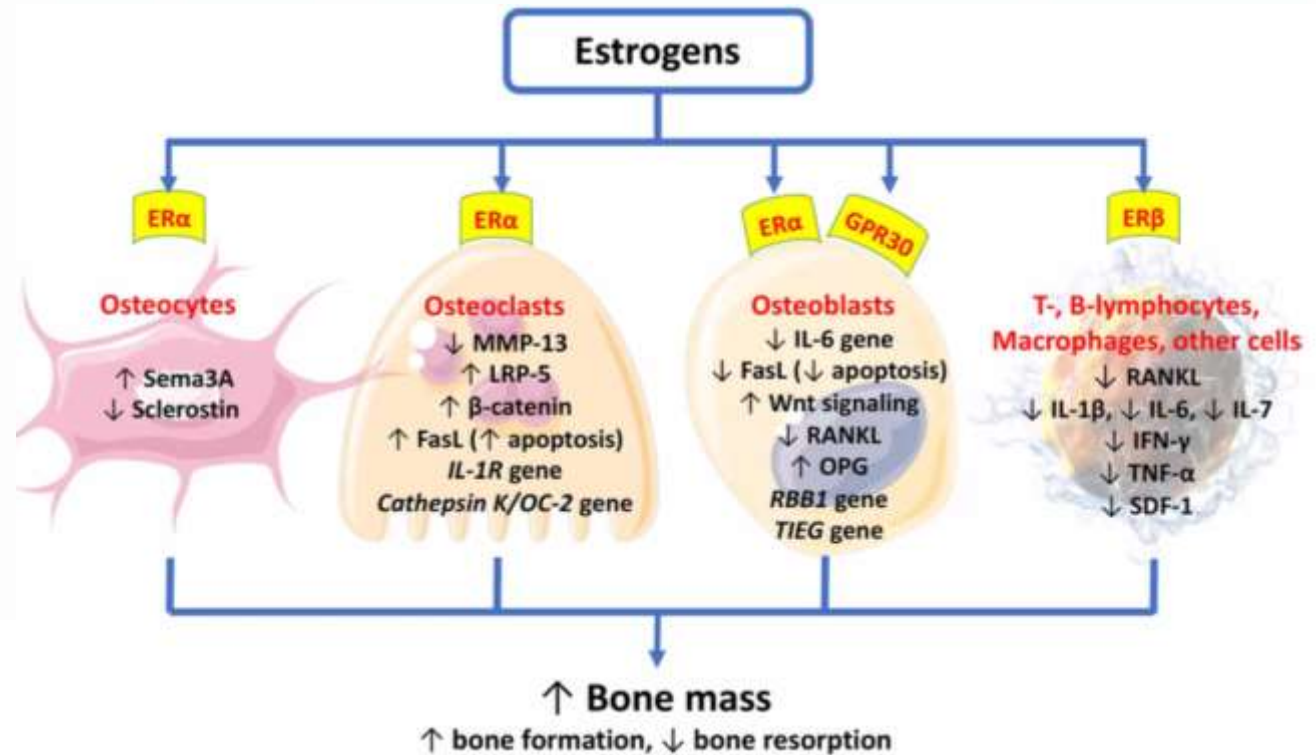
Biszfonat





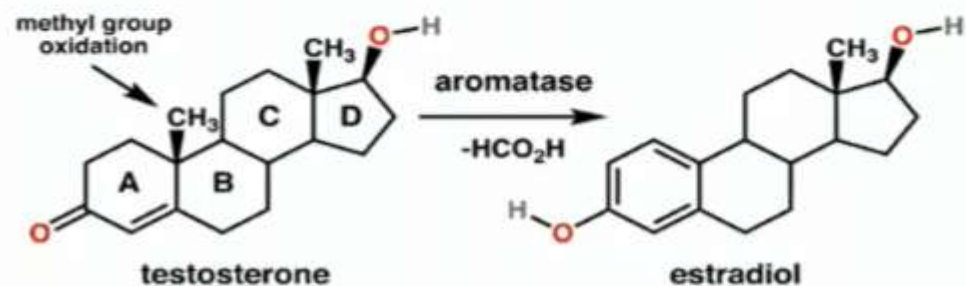
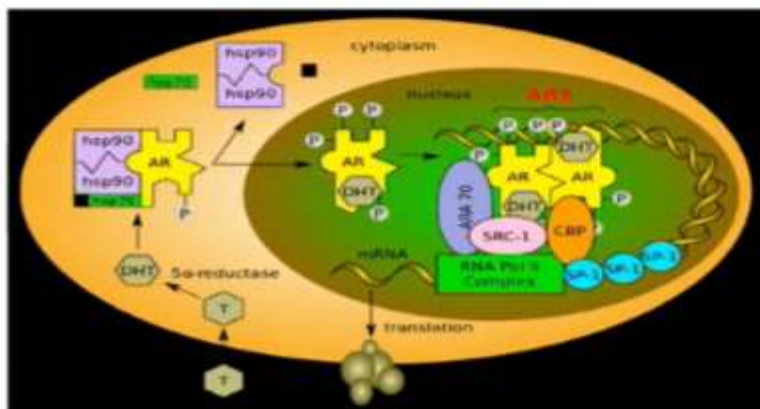
# Hypogonadismus nőkben

- Korai petefészek kimerülés, hypopituitarismus, Turner szindróma „menopausa”
- Mechanizmusok
  - Kis csúcs-csonttömeg
  - Fokozott csontbontás
  - Társuló betegségek pld coeliakia
- HRT (Menopausa?)



# Tesztoszteron hatása a csontra

Direkt (androgén receptorokon)    Indirekt (T→E2)



Osteoblast- formáció

Elsősorban trabecularis állomány

Kevésbé corticalis

Osteoclast-rezorpció

Kérdéses?

Osteocyta-homeosztázis

Korfüggő változások-elsősorban idősebb korban- megelőzés

Elsősorban osteoblastokra hat

Aromatáz hiány esetén osteopénia, osteoporosis

# Hypogonadismus férfiakban



Androgének nem esszenciálisak a csont fejlődésében, de csonttömeg fenntartásában fontos szerepük van

Androgén hiány- férfi hypogonadismusok

Csonttömeg vesztés → törési rizikó emelkedés

Longitudinalis és radiális csont növekedés serkentése → corticalis csont méret növekedés (férfiakban erőteljesebb)

Longitudinalis- bifázisos hatás: pubertás idején enchondrialis csont fejlődés, majd epiphysis fugák záródása döntően T → E2

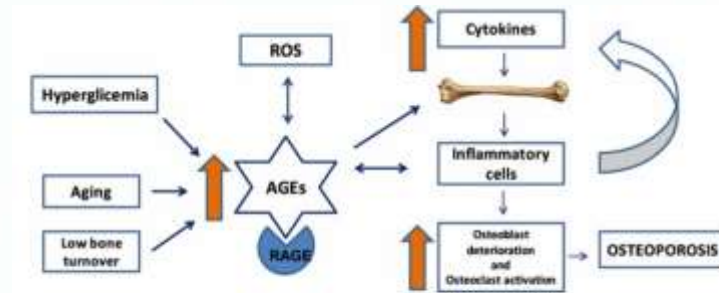
GH/IGF-I rendszer kölcsönhatás főleg E2 keresztül)

? 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamin/Ca absorpciót

# 1. típusú diabetes mellitus

## Csont törékenység multifaktoriális

- Csúcs csonttömeg kialakulása akadályozott
  - Inzulin hiány
  - IGF-I alacsonyabb
  - Anabolicus hormonok ↓ (gyermekkor, serdülőknben)
- Más autoimmun betegségek gyakoribb előfordulása
  - Addison kór
  - coeliakia
- Hyperglycaemia
  - Hypercalciuria ↑- csontmineralizáció↓
  - Felszaporodott glycolisációs termékek ↑ csontmátrixban ⇒ osteoblast funkció károsodik,
  - Csont mikroarchitektúra, szilárdsága romlik
  - Diabeteses nephropathia- uraemiás csontbetegség



The relationship between the accumulation of AGEs within the bone. Increased oxidative stress, high glycaemic levels, ageing and reduced bone turnover are the main contributors to increased formation and accumulation of AGEs in bone. They induce an inflammatory process that results in activation of osteoclastogenesis, osteoblast dysfunction and accelerated development of the osteoporosis process.

# 2. típusú diabetes mellitus

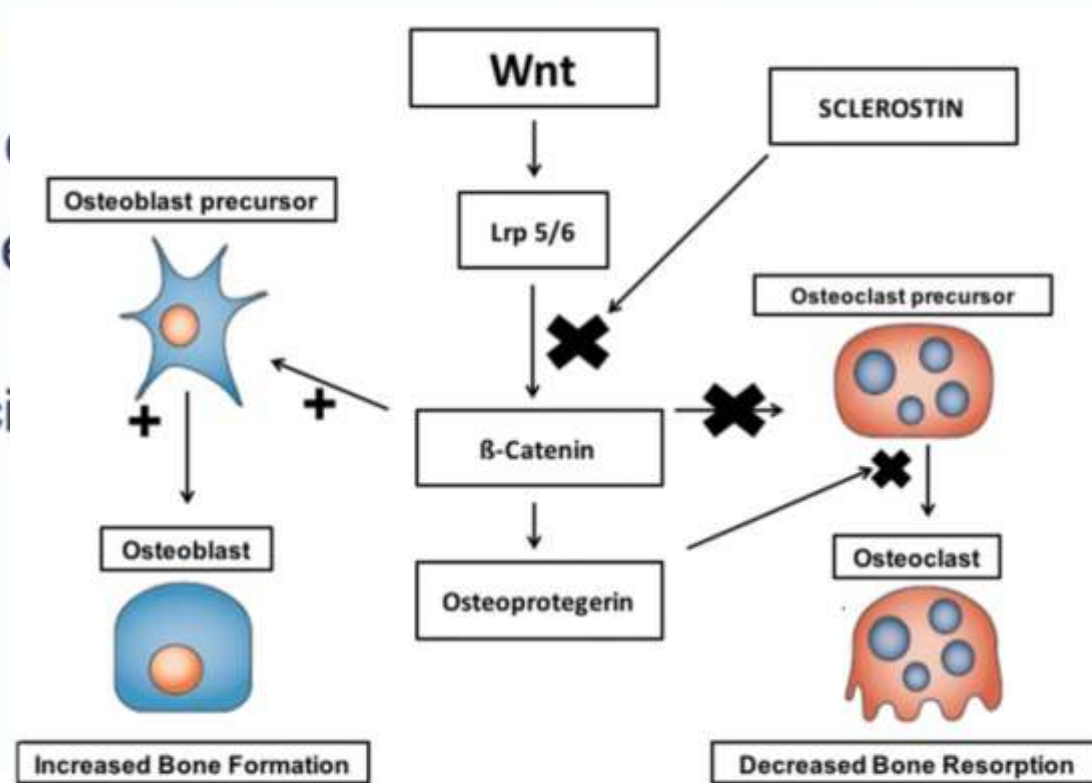
Prevalencia nő

Elsősorban csípőtáji törés

BMD gyakran magasabb

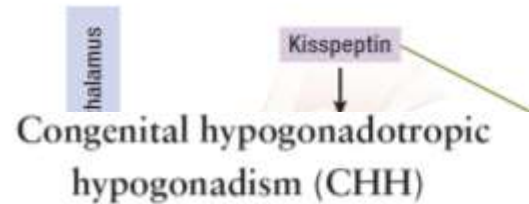
Törési rizikó 1.17-2.03 eme

- Esési gyakoriság ↑
- Felszaporodott glycolisáci
- Alacsony csont turn-over
- D vitamin hiány
- sarcopenia



Canonical Wnt signaling and bone remodeling. T2DM patients present a greater amount of sclerostin, which blocks the Wnt pathway and inhibits osteoblastogenesis. *Lrp* lipoprotein receptor-related protein

# Hypothalamo-hypophysis-gonad tengely



Pregnancy and lactation-associated osteoporosis

Hyperprolactinemia



- Chronic gonadal steroid deficiency associated with reduced peak bone mass in early adulthood and accelerated bone loss (29)
- Prevalence of low BMD almost 45% of untreated young men with CHH (30)
- BMD improves during gonadal sex steroid replacement, especially in skeletally immature men (31), but does not fully reverse skeletal abnormalities (32)
- Mechanisms include negative calcium balance and lactational estrogen deficiency (33), along with additional hormonal changes predisposing to ligament laxity (34)
- Associated with fractures during late pregnancy or postpartum (35)
- Frequently manifests as severe back pain (36, 37)
- Risk of recurrence in subsequent pregnancies (38)
- Decreased bone density due to direct and indirect (via hypogonadism) effects of prolactin on bone physiology (39)
- Associated with early alterations in bone turnover markers that precede BMD changes (40)
- Bone mass diminished predominantly in trabecular rather than cortical bone (41)
- Bone loss more marked when hyperprolactinemia develops at a younger age, which restricts peak bone mass acquisition (42)
- High risk of radiological vertebral fractures in men and women with PRL-secreting pituitary adenomas, averaging 32% to 37% (43, 44)

# Hyperprolaktinaemia-Prolactinoma

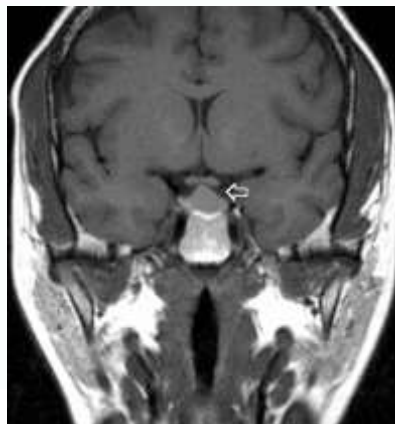
Hyperprolactinaemia  $\neq$  Prolactinoma !!

Fiziológiás		ng/ml
Nyugalmi	nők:	5 - 24
	férfiak:	5 - 10
Alvás alatt		< 50
Terhesség III. Trimeszter		< 300
Patológiás		
Microprolactinoma		< 150
Macroprolactinoma		> 150 (többnyire > 1000)
Nyél kompresszió		< 150
Gyógyszerek		< 100
Primer hypothyreosis		< 100

In vitro modellekben a prolaktin hatásai a csontállományra:

➤ 100-500 ng/mL PRL: osteoclastogenesis  $\uparrow$   
(RANKL, TNF- $\alpha$ , IL-1, COX-2 expresszió  $\uparrow$ )

➤ 1000 ng/mL PRL: OPG expresszió  $\downarrow$   
Osteoblast proliferáció  $\downarrow$



GnRh gátláson keresztül hypogonadismus

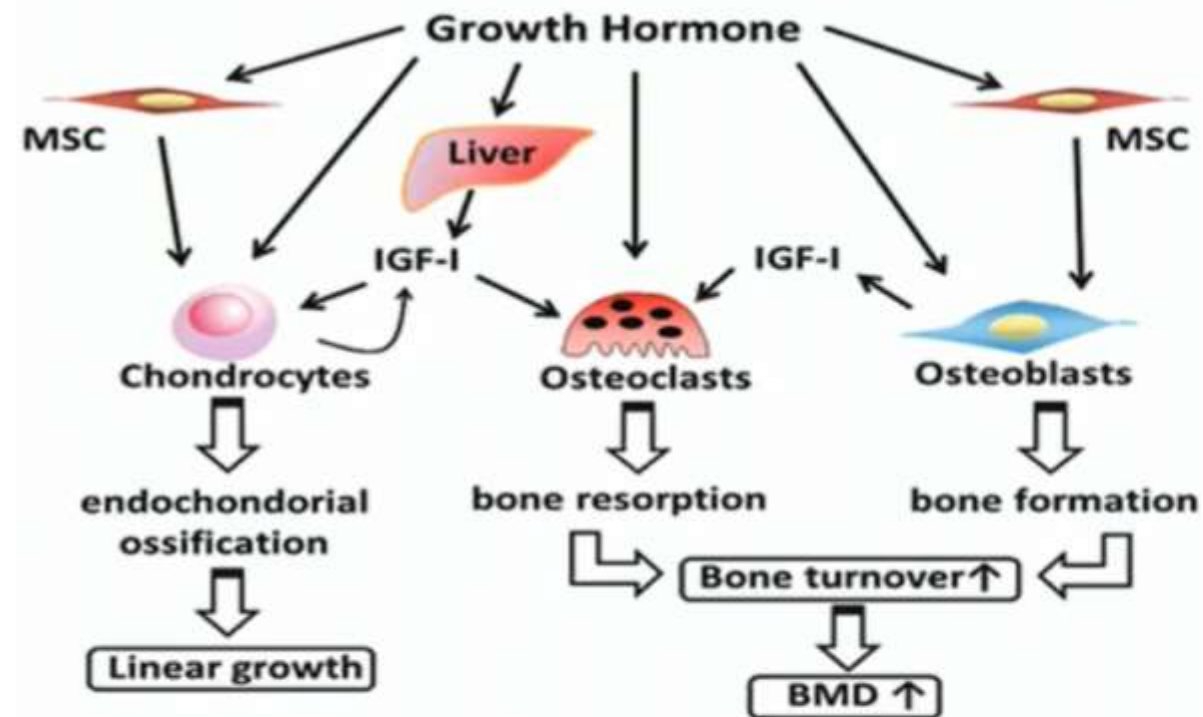
A prolaktin direkt csonthatásai kevésbé mérhetőek in vivo, a mindig, egyidejűleg jelenlévő secunder hypogonadismus miatt.

**Hyperprolactinaemia + Secunder hypogonadismus nettó hatásai (nőkben és férfiakban is !):**

- Osteopenia / osteoporosis – elsősorban a trabecularis csontállományt érintő BMD csökkenés („high-turnover” osteoporosis)

- Csonttörékenység kockázata megnő

# Növekedési hormon



## GH hatásai

- Elősegíti a mesenchimális sejtek, osteoblast, chondroblast differenciálódását
- Stimulálja a fehérjéket, melyek csontfejlődéshez szükségesek
- Osteoprotegerin termelés stimuláció
- PTH szekréció fokozódás
- Vese foszfát reabszorpció és D vitamin aktiválódás

## IGF-I hatásai

- Osteoblast érését és transzkripcióját segíti
- I-típusú collagén lebomlását gátolja



# Hypopituitarismus/GH hiány felnőtt korban



2.2014.10.16. Hypopituitarismus, Clarendonstock and the others, age-related facial and eye changes: literature and clinical aspects. Baessler et al., Kulcsárkötet (Szemészet, 2018)

GH / IGF-I direkt hatásai a csontanyagcserére:

1. GH: Osteoblast proliferációt stimuláló közvetlen hatás
2. IGF-I: elsősorban a corticalis csontállomány fenntartásában van szabályozó szerepe

**GH-hiányban** BMD csökkenés, „**low-turnover**” **csontvesztés**, fokozott törési kockázat alakul ki.

**A felnőttkori GH-pótlás előnyös hatásai:**

- ideális testösszetétel elérése
- fizikai terhelhetőség javítása
- cardiovascularis megbetegedések kockázatának csökkentése
- életminőség javítása
- csonttörések kockázatának csökkentése

1. A BMD növekedése hosszútávú (> 12 hónap) kezelés után észlelhető, eleinte még csökkenhet is
2. Férfiakban a BMD növekedés hamarabb észlelhető

# Acromegalia (GH túlprodukció) és csont

Ismert, hogy acromegáliában nagyobb számban fordulnak elő compressiós csigolyatörések

BMD gyakran normális

Társuló DM és hypogonadismustól független

Bár GH és IGF-I is csont turnover fokozó, acromegáliában mégis OP, fokozott csonttörés előfordulhat

Histomorphometriás vizsgálat: trabecularis, corticalis microarchitectura zavart

Csontformációs ráta és aktivációs frekvencia (csont turnover, histologiai szerkezet)

Corticalis csont érintettség

- Corticalis vastagság ↑ (GH, IGF-I: osteoclast és osteoblast↑)

Trabecularis állomány

- Vastagság, csontgerendák ↓

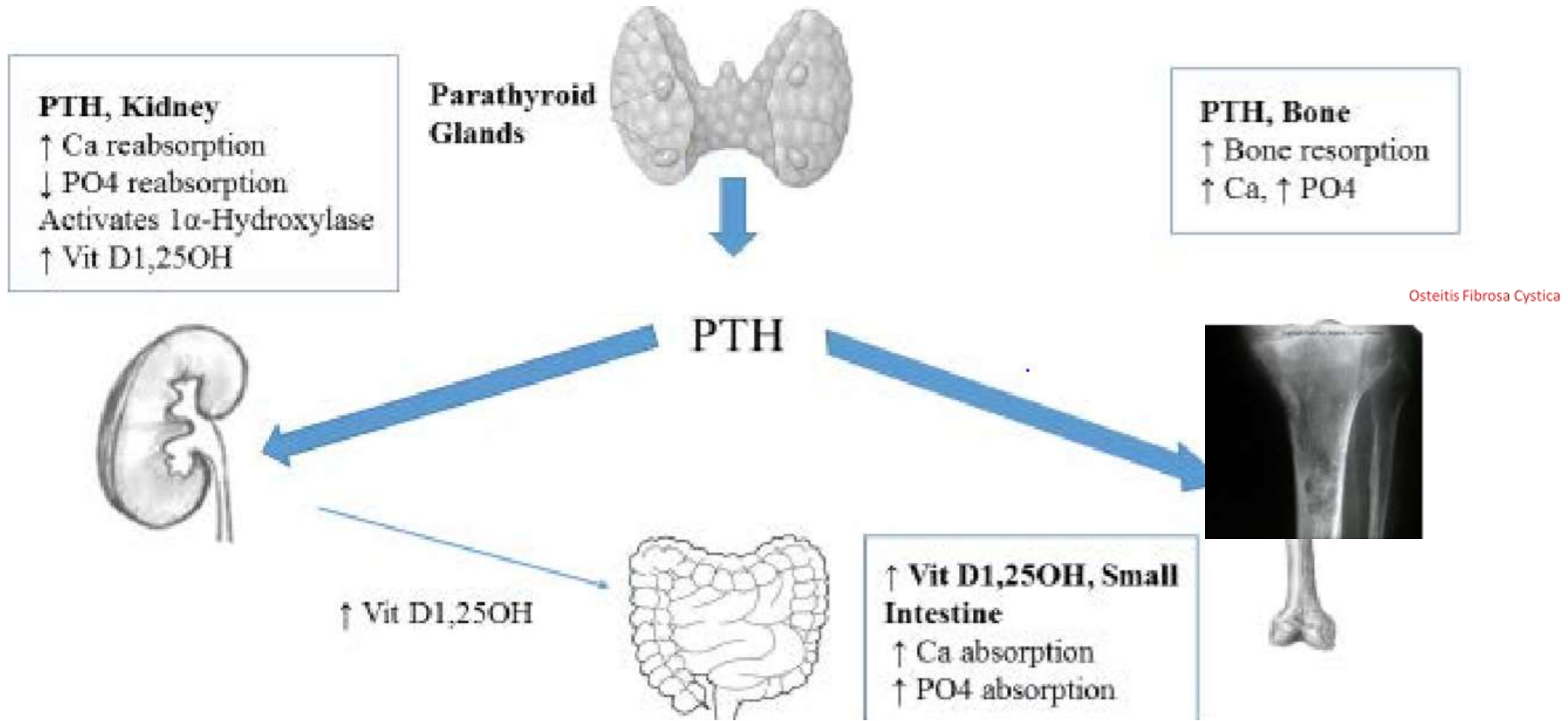
BMD →, de csontminőség romlik

Corticalis/trabecularis ↑, csonttörékenység↑



+DM, hypogonadismus

# Parathormon

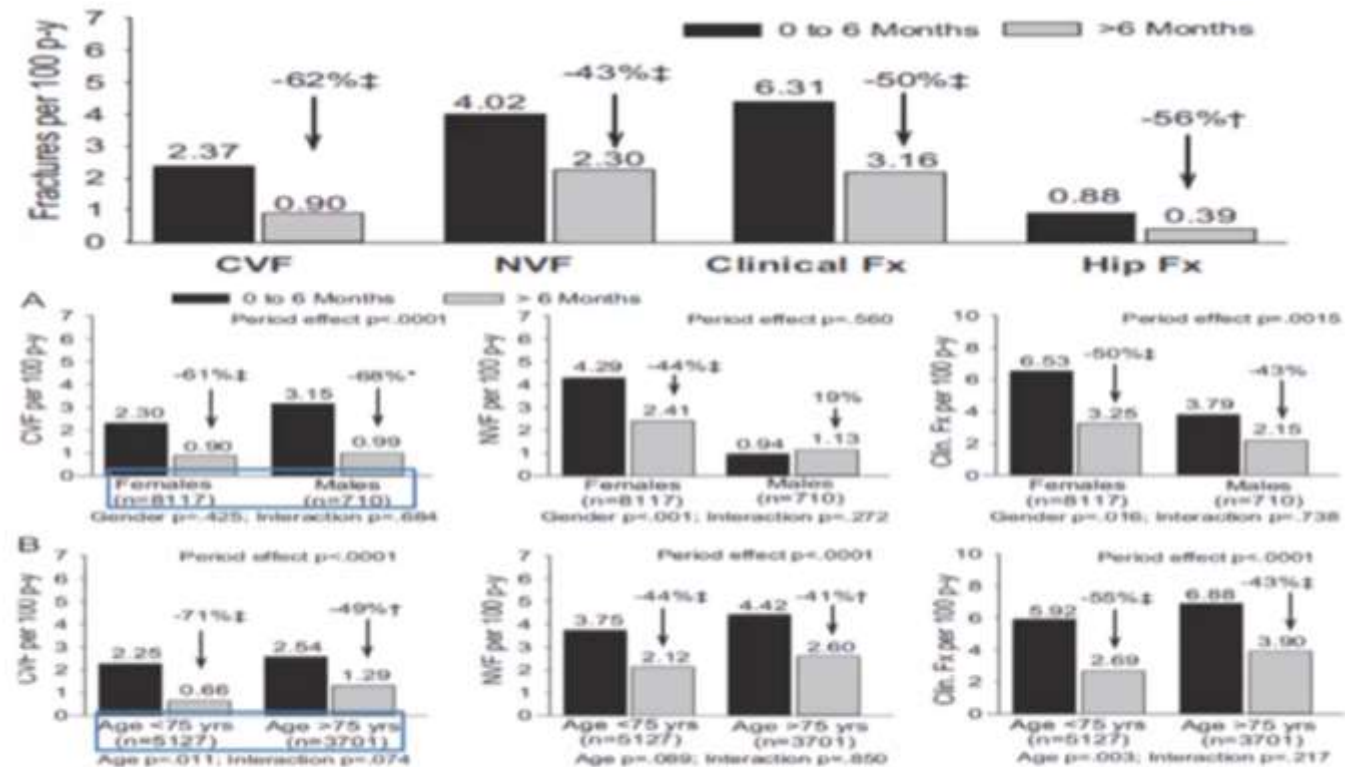


# Csontépítő kezelés: parathormon

1. A teriparatid rekombináns humán PTH-analóg (PTH1-34)
2. 20 µg-/nap s.c. 24 hónap a csontátépítést stimulál, nő a trabekuláris és a kortikális állomány sűrűsége is.

3. Súlyos osteoporosisban korábban elsősorban a törések **nagyszámú töréstől függetlenül is védekező** törésekkel szemben.

4. Adható intakt parathormon (PTH 1–84) **legfeljebb 24 hónap**. Nemcsak az oszteoporosisot fokozza, hanem a csontépítés ellenében az oszteoklasztokét is.





# A MAGYAR TUDOMÁNY ÜNNEPE

Az MTA programsorozata



# KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

[mta.hu](http://mta.hu)

