

TSH påverkar benmetabolismen

Övriga skelettförändringar i genmodifierade möss

II Hypotalamus–hypofys–tyreoideaaxeln påverkar benmineralinnehållet. Vid tyreotoxikos, liksom vid hög dosering av tyreoideahormon vid substitutionsbehandling och vid tyreotropin(TSH)-suppressiv behandling vid tyreoideacancer, föreligger hög omsättningshastighet i benvävnaden och sänkt benmineralinnehåll. Risken för frakturer ökar, särskilt hos postmenopausala kvinnor [1, 2]. De benmetabola effekterna har ansetts utövas av tyreoideahormonerna. Nyligen publicerades emellertid en undersökning av benvävnaden i djur med defekt gen för TSH-receptorn (TSHR). För första gången påvisas här att TSH förutom att påverka tyreoidea även utövar direkta effekter på både osteoblaster och osteoklater ledande till ändrad remodelering av benvävnaden [3, 4].

Osteoporos och osteoskleros vid TSHR-brist

Abe och medarbetare studerade möss med inaktiv TSHR. Homozygota möss för bristvarianten (TSHR^{-/-}) hade omätbart låga serumkoncentrationer av tyroxin (T4) och 3,5,3'-trijodtyronin (T3) samt extremt höga mätvärden för TSH. Utan tyreoideasubstitution dog de vid 10 veckors ålder. Heterozygoterna (TSH^{+/-}), däremot, var till synes opåverkade, och deras serumkoncentrationer av TSH, T4 och T3 skilde inte från kontrollernas.

Såväl homozygoter som heterozygoter för TSHR-brist hade emellertid svår osteoporos med ljusmikroskopisk evidens för ökad osteoklastaktivitet och benomsättningshastighet. Ökad osteoklastbildning kunde påvisas i vävnadsodling. Även hos heterozygoterna iaktogs sänkt benmineralinnehåll. Tyreoideasubstitution till homozygoterna kunde inte normalisera benvävnaden. Benförändringarna var alltså inte sekundära till tyreoideahormonbristen. TSHR^{-/-} ledde även till fokal osteoskleros i kotkroppar. I vävnadsodling kunde ökad bildning ses av differentierade osteoblaster.

TSH-hämning av osteoklast- och osteoblastbildning

Förstadiet till osteoklast uttryckte TSHR. En dramatisk ökning av TSHR-uttrycket sågs efter stimulering med RANK-ligand och M-CSF, substanser som normalt bildas i osteoblaster för att stimulera utdifferentiering av osteoklater (RANK: receptor activator of nuclear factor- κ B, en cytokinreceptor; RANK-ligand är dess motsvarande cytokin som även kan bindas till osteoprotegerin, en av osteoblasterna bildad hämmare av osteoklastbildningen; M-CSF: macrophage colony-stimulating factor) [5]. Rekombinant humant TSH kunde sedan visas hämma osteoklastbildning förutsatt att djuren hade funktionellt aktiva TSHR.

Sammanfattat

De benmetabola effekterna av hypotalamus–hypofys–tyreoideaaxeln har ansetts medieras av tyreoideahormonerna. Resultat från en nyligen publicerad studie av möss med modifierad TSH-receptorgen talar emellertid för en roll för TSH vid reglering av såväl bennybildning som benresorption.

Homozygoter för TSH-receptorbrist saknade som förväntat mätbara tyreoideahormoner i serumprov. De uppvisade svår osteoporos med hög benomsättningshastighet men också fokal spinal osteoskleros och ökad osteoblastbildning.

Även heterozygoterna uppvisade benförändringar men tedde sig normala tyreoideamässigt. Tillförsel av tyreoideaextrakt till djur med homozygoti för TSH-receptorbrist kunde inte normalisera den ändrade benmetabolismen vilket ytterligare talar för att effekterna inte medierades genom brist på tyreoideahormon.

TSH hämmade utdifferentiering av både osteoklater och osteoblaster i normala djur. Cellmembranreceptorer för TSH påvisades på förstadiet till sådana celler.

TSH kunde också påvisas öka apoptos av osteoklater förutsatt normal TSH-receptor. TSH utövade alltså direkta effekter såväl på bildning som på överlevnad av osteoklater.

Resultaten talar för att sambandet mellan hypofys, tyreoidea och benvävnad är mer komplext än vi tidigare anat.

Hos homozygoter för bristvarianten kunde ökade koncentrationer påvisas av TNF α (TNF = tumour necrosis factor). Man kunde visa att detta cytokin, som verkar synergistiskt med RANK-ligand, var huvudansvarigt för den ökade osteoklastaktiviteten vid avsaknad av funktionell TSHR.

Liknande försök gjordes med förstadier till osteoblaster. Man kunde visa att även dessa på sin yta uttrycker TSHR och att TSH hämmar utdifferentieringen av osteoblastförstadier.

Ökad apoptos av osteoklaster

TSH kunde också påvisas öka apoptos av osteoklaster. TSH utövade alltså effekter såväl på bildning som på överlevnad av osteoklaster.

Ny syn på TSHs metabola effekter

TSHR har tidigare visats förekomma i andra celler än tyreoidas follikelceller, exempelvis i fettväv inklusive orbital vävnad, hematopoetiska celler, tymus och immunregulatoriska celler [6]. Den patofysiologiska relevansen är dock mindre väl klarlagd. I den aktuella försöksmodellen förelåg däremot klara benmetabola effekter. Unikt för TSH, jämfört med andra hormoner och cytokiner som påverkar benvävnaden, är att effekterna på osteoblaster och osteoklaster var oberoende av varandra.

Iakttagelsen att TSH kan hämma remodeleringen av benvävnad kan möjliggöra till en del förklara att primär hypotyreos hos vuxna visserligen kan ge upphov till ökat benmineralinnehåll men att frakturrisken snarare förefaller vara ökad än minskad [7].

Brist på tyreoidhormonreceptorer (TR) ger upphov till retarderad tillväxt och kortvuxenhet [8]. Hos TR-genmodifierade möss har vissa skelettförändringar iakttagits, främst bristfällig längdtillväxt [9], dock inga påtagliga effekter på benmineralinnehållet till skillnad från hos de TSHR-genmodifierade mössen. Abe och medarbetare [3] spekulerar därför över om TSH främst påverkar remodeleringen av ben genom sin påverkan på osteoblaster och osteoklaster, medan tyreoidhormoner främst påverkar morfogenesen av skelettet genom effekter på osteoblaster. Man lyfter också fram de nyligen gjorda fynden av uttryck av RANK-ligand och osteoprotegerin i tyreoidas follikelceller, dvs signalsubstanser som i benvävnad positivt respektive negativt påverkar rekryteringen av osteoklaster men som även kan påverka immunregulatoriska celler [10].

Sammantaget kan resultaten från undersökning av genmodifierade djur tala för att sambandet mellan hypotalamus–hypofys–tyreoidaxeln och skelettet är mer komplext än man tidigare trott, och att hänsyn måste tas såväl till TSH-koncentrationen som till tyreoidhormonkoncentrationerna när det gäller benmetabola förändringar hos patienter med tyreoidasjukdom.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Lindstedt G, Nyström E. Ökad risk för benskörhetsfraktur vid TSH-suppressiv tyroxinbehandling. *Läkartidningen* 2002;99:2844-5.
- Mikosch P, Obermayer-Pietsch B, Jost R, Jauk B, Gallowitsch HJ, Kresnik E, et al. Bone metabolism in patients with differentiated thyroid carcinoma receiving suppressive levothyroxine treatment. *Thyroid* 2003;13:347-56.
- Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003;115:151-62.
- Novack DV. TSH, the bone suppressing hormone. *Cell* 2003;115:129-30.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-42.
- Klein JR. Physiological relevance of thyroid stimulating hormone and thyroid stimulating hormone receptor in tissues other than the thyroid. *Autoimmunity* 2003;36:417-21.
- Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid* 2002;12:411-9.
- Weiss RE, Refetoff S. Effect of thyroid hormone on growth. Lessons from the syndrome of resistance to thyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:719-30.
- Göthe S, Wang Z, Ng L, Kindblom JM, Barros AC, Ohlsson C, et al. Mice devoid of all known thyroid hormone receptors are viable but exhibit disorders of the pituitary-thyroid axis, growth, and bone maturation. *Genes Dev* 1999;13:1329-41.
- Hofbauer LC, Kluger S, Kuhne CA, Dunstan CR, Burchert A, Schoppert M, et al. Detection and characterization of RANK ligand and osteoprotegerin in the thyroid gland. *J Cell Biochem* 2002;86:642-50.

FRANKERA
EJ
LÄKAR-
TIDNINGEN
BJUDER
PÅ PORTOT

Läkartidningen

100 ÅR

SVARSPOST
110 555 202
110 26 STOCKHOLM

Prenumerera på en vetgirig hundraåring!

Hipp, hipp, hurra! 2004 fyller Läkartidningen 100 år. Det firar vi med en rad nummer fyllda av medicinsk vetenskap. Skaffa dig ett eget exemplar. Fyll i denna talong eller gå in på www.lakartidningen.se

Ja, tack! Jag vill prenumerera på Läkartidningen under 12 månader.

LÄKARE MEDLEM I SLF 756:- EJ MEDLEM I SLF 889:-
 MEDICINE STUDERANDE MEDLEM I MSF 229:- EJ MEDLEM I MSF 430:- ÖVRIGA 969:-

Erbjudandet gäller endast inom Sverige.

NAMN / TITEL / BEFATTNING

E-POST

TELEFON	PERSONNUMMER
---------	--------------

INSTITUTION / ARBETE

ADRESS

POSTADRESS