

Univerzita Karlova v Praze  
Katedra interních oborů Lékařské fakulty v Hradci Králové

**DISERTAČNÍ PRÁCE**  
**V DOKTORSKÉM STUDIJNÍM PROGRAMU VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ**

**Změny kostní hmoty u vybraných endokrinních chorob**

MUDr. Tomáš Vašátko

Hradec Králové 2009

Doktorand: MUDr. Tomáš Vašátko

Pracoviště: Katedra interních oborů Lékařské fakulty v Hradci Králové  
Univerzity Karlovy v Praze  
II. interní klinika  
Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Typ PGS studia: distanční (kombinované)

Obor: vnitřní lékařství

Specializace: endokrinologie

Téma PGS práce: Změny kostní hmoty u vybraných endokrinních chorob

Školitel: Prof. MUDr. Jan Čáp, CSc.

Zahájení práce: září 2001

Ukončení práce: červen 2009

## **Obsah:**

OBSAH:	3
PODĚKOVÁNÍ	6
ÚVOD – teoretická část	7
KOST-KOSTNÍ METABOLISMUS-OSTEOPORÓZA	7
Struktura kosti, kostní metabolismus	7
Osteoporóza – definice	11
Osteoporóza – epidemiologie	11
Osteoporóza – etiopatogeneze	12
Osteoporóza – metody vyšetření a monitorace	13
TYREOPATIE A KOST	14
Tyreopatie – epidemiologie, etiopatogeneze, klinika, diagnostika	14
Mechanismy účinku hormonů štítné žlázy	16
Hormony štítné žlázy a kost	17
Kostní hmota a metabolismus při poruchách funkce štítné žlázy	18
Klinicky vyjádřená tyreotoxikóza	19
Hypothyreóza	19
Subklinická hypertyreóza	19
Substituční terapie u žen	21
Substituční a supresní terapie u mužů	22
Riziko fraktur u subklinické hypertyreózy	22
Potenciální otazníky při hodnocení prováděných studií	23
Shrnutí závěrů studií hodnotících vliv hormonů štítné žlázy na skelet	24
PŘÍŠTÍTNÁ TĚLÍSKA A KOST	25
Anatomické poznámky, tvorba PTH, účinky PTH	25
Primární hyperparatyreóza – epidemiologie	26
Etiopatogeneze PHPT	27
Vyšetřovací metody při PHPT	27
Klinické nálezy u PHPT, terapie	28
PHPT a kost	30
Změny kostní hmoty u asymptomatické PHPT	31
PHPT a otázka fraktur	32

Asymptomatická PHPT – operovat či neoperovat?	33
Přínos operačního řešení z kostního hlediska	34
Možnosti predikce kostní hmoty	35
RŮSTOVÝ HORMON A KOST	38
Mechanismy účinku GH	39
Insuficience GH (resp. hypopituitarismus)	40
Účinky GH na kost	41
Vliv deficitu GH na kost	43
COGHD	43
AOGHD	44
Riziko fraktur u pacientů s GHD	46
Efekt léčby GH při jeho deficitu z hlediska kostí	47
Efekt léčby GH na fraktury u pacientů s GHD	51
<b>CÍLE PRÁCE</b>	52
<b>VÝZKUMNÁ ČÁST - ŠTÍTNÁ ŽLÁZA A KOST</b>	53
1. část – průřezová studie	53
Metodika práce	53
Laboratorní diagnostika	53
Denzitometrické vyšetření	56
Statistické zpracování	56
Základní charakteristika souboru	57
Výsledky	58
Závěry	66
2. část – prospektivní studie	67
Metodika práce	67
Základní charakteristika souboru	67
Výsledky	68
Závěry	71
Diskuse	71
Odpovědi na cíle práce	78
Závěry pro praxi	79
<b>VÝZKUMNÁ ČÁST – PŘÍŠTÍTNÁ TĚLÍSKA A KOST</b>	80
Metodika práce	80

Základní charakteristika souboru	81
Výsledky	81
Závěry	88
Diskuse	89
Odpovědi na cíle práce	94
Závěry pro praxi	94
<b>VÝZKUMNÁ ČÁST – RŮSTOVÝ HORMON A KOST</b>	<b>96</b>
Metodika práce	96
Základní charakteristika souboru	97
Výsledky	98
Závěry	119
Diskuse	120
Odpovědi na cíle práce	129
Závěry pro praxi	130
<b>ZÁVĚRY</b>	<b>132</b>
<b>SEZNAM TABULEK</b>	<b>134</b>
<b>SEZNAM GRAFŮ</b>	<b>136</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b>	<b>139</b>
<b>LITERATURA</b>	<b>141</b>

## **Poděkování:**

Rád bych na tomto místě poděkoval všem, kteří mi při vzniku disertační práce pomáhali.

V první řadě jsem zcela mimořádným díkem zavázán svému školiteli prof. MUDr. Janu Čápkovi, CSc. za jeho odborné vedení a trpělivost v průběhu celého postgraduálního studia. Bez jeho bohatých klinických zkušeností, vytrvalého zájmu a morální podpory by tato práce jistě v předkládané formě nevznikla.

Prof. MUDr. Jaroslavu Malému, CSc., přednostovi II. interní kliniky FN v Hradci Králové, děkuji za vytvoření příznivých podmínek, za kterých jsem mohl disertační práci připravovat.

MUDr. Petru Bradnovi, CSc., zástupci přednosta pro léčebně preventivní péči na II. interní klinice FN v Hradci Králové, děkuji za podporu a vstřícnost při koordinaci pracovních a studijních povinností.

Prof. MUDr. Janu Burešovi, CSc. bych rád poděkoval za impuls k započatí postgraduálního studia a morální podporu při tvorbě disertační práce.

Prof. MUDr. Vladimíru Paličkovi, CSc. děkuji za perfektní servis biochemických laboratoří a denzitometrického pracoviště – Osteocentra fakultní nemocnice. K Osteocentru patří neodmyslitelně obětavá práce sester Věry Holkové a Věry Jandíkové – i těm patří můj velký dík.

Vyšetření hormonálních parametrů by nebylo úplné bez bezproblémové spolupráce s PharmDr. Evou Malířovou, vedoucí lékařkou RIA laboratoře Oddělení nukleární medicíny, již patří můj dík stejně jako prom. chem. Petru Šubovi z biochemické laboratoře neurochirurgické kliniky, jejímž vedoucím lékařem je doc. MUDr. Jaroslav Cerman, CSc.

Za dlouholetou každodenní spolupráci a pomoc bych rád poděkoval sestřám Hance Fejklové a Lucce Matějčkové.

Poděkování za pochopení, podporu a zázemí k mé práci patří mým nejbližším.

Tomáš Vašátko

V Hradci Králové, červen 2009

## Úvod – teoretická část

### Kost – kostní metabolismus - osteoporóza

#### ***Struktura kosti, kostní metabolismus:***

Kost je specializovaná pojivová tkáň, která plní tři základní funkce:

- 1/ mechanickou – jako nosný skelet organismu a místo úponů svalů
- 2/ ochrannou – jako ochranná schránka pro životně důležité orgány a kostní dřeň
- 3/ metabolickou – jako rezervoár minerálů k zachování sérové homeostázy

Histogeneticky se rozlišují dva typy kosti – plst'ovitá a lamelární. V dospělosti se za fyziologických stavů setkáváme s uspořádáním lamelárním. Dle makroskopické struktury se kost dělí na část kortikální (kompakta; typicky diafýza) a trabekulární (spongióza; oblast metafýzy, epifýzy). Oba typy kostí jsou složeny ze stejných buněk a stejné matrix, ale strukturálně a funkčně jsou rozdílné: 80-90% objemu kortikální kosti je kalcifikováno, ale to platí pouze pro 15-25% kosti trabekulární. Kortikální kost tvoří asi 70% hmoty skeletu. Trabekulární kost má však díky své struktuře větší povrch (900 cm<sup>2</sup>/g hmoty versus 87,5 cm<sup>2</sup>/g hmoty u kompakty) a je metabolicky aktivnější. Fyziologicky se během jednoho roku obnoví zhruba čtvrtina veškeré trabekulární kostní hmoty, ale jen 3% kosti kortikální.

V oblasti distálního předloktí převažuje kost kortikální, trabekulární zde tvoří cca 20-40% (324), v oblasti proximálního femuru a L-páteře se obsah trabekulární kosti pohybuje v rozmezí 30-60% (361).

Základními stavebními kameny kostní tkáně jsou kostní buňky a kostní matrix.

Mezi kostní buňky jsou zahrnuty osteoklasty, osteoblasty a osteocyty. Osteoklasty, obrovské mnohjaderné buňky kostní resorpce, pocházejí z buněk hemopoetické řady. Jejich diferenciaci indukuje několik molekul – zejm. transkripční faktor PU-1, nukleární faktor kappa B, jeho receptorový aktivátor RANK a molekula ligandu RANKL. Osteoblasty, buňky kostní novotvorby, pocházejí z mezenchymálních kmenových buněk stromatu kostní dřeně nebo pojivové tkáně. Jsou aktivovány prostřednictvím transkripčních faktorů – hlavní význam má CBFA-1 (core binding factor  $\alpha$ 1). Tyto buňky mimo jiné produkují peptid osteoprotegerin, rozpustný receptor pro RANKL, který tlumí aktivaci RANK. Osteocyty vznikají z osteoblastů, zabudovaných do kostní hmoty při kostní remodelaci. Kostní matrix je tvořena kolagenní (kolagen typ I, tvoří 90% celkového proteinu) a nekolagenní bílkovinou (osteokalcin, osteonektin, osteopontin a sialoprotein). Dvě třetiny hmotnosti kosti tvoří kostní minerál, jehož hlavní formou je hydroxyapatit [3Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.(OH)<sub>2</sub>].

Většina aktivity kostního obratu se odehrává na kostním povrchu - zejména na endosteálním - který je v kontaktu s kostní dření. Remodelace kosti je řízena jednak systémovými hormony, jednak faktory lokálními, které ovlivňují buňky osteoblastické a/nebo osteoklastické linie ve smyslu replikace a diferenciaci.

Mezi systémové hormony se řadí:

#### 1/ Polypeptidové hormony:

*Parathormon (PTH)* – stimuluje kostní resorpci nepřímou cestou prostřednictvím ovlivnění osteoblastů. PTH má komplexní efekt na kostní formaci, může stimulovat i inhibovat syntézu kostního kolagenu a kostní matrix. Kontinuální podávání PTH (či jeho kontinuálně zvýšená hladina) vyústí v inhibici kostní formace a zvýšení osteoresorpce. Intermittentní podávání vede ke stimulaci syntézy kolagenu a kostní formace. Anabolický efekt PTH se zdá být alespoň z části zprostředkovaný lokálními faktory jako IGF-I a TGF- $\beta$  (54;463).

*Calcitonin* – inhibuje kostní resorpci, ale neovlivňuje osteoformaci.

*Inzulin* – nereguluje kostní resorpci, ale významně stimuluje syntézu kostní matrix a chrupavky. Je tak jedním z nejvýznamnějších systémových hormonů regulujících normální růst skeletu (88). Navíc je nutný pro normální kostní mineralizaci (experimentální zvířata s neléčeným diabetem mellitus měla chybný skeletální růst a mineralizaci). Část jeho efektu je mediovaná prostřednictvím IGF-I.

*Růstový hormon (GH)* – jeho pozitivní efekt na kostní formaci osteoblasty je jednak přímý, jednak nepřímý prostřednictvím IGF-I. Hlavní systémový účinek GH je zprostředkován sekundárně prostřednictvím IGF-I produkovaným v játrech, účinky na kost jsou z větší části způsobené IGF-I tvořeným lokálně v kostních buňkách. GH je nutný pro růst, dosažení a poté zachování normální kostní hmoty (89). Navíc GH zvyšuje absorpci kalcia v gastrointestinálním traktu prostřednictvím zvýšení produkce vit D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>].

#### 2/ Steroidy:

*Vit. D (1,25 – Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>)* – hlavní efekt jeho účinku spočívá ve stimulaci absorpce kalcia v gastrointestinálním traktu, což je nezbytným předpokladem pro normální kostní mineralizaci. Stimuluje kostní resorpci a má komplexní efekt na kostní formaci (130). Tu ovlivňuje nepřímo - zvyšuje produkci osteokalcinu (OTC, bone gla proteinu) v osteoblastech (273), zvyšuje vazbu IGF-I na jeho receptor na osteoblastech, stimuluje syntézu IGFBP (128).

*Glukokortikoidy* – jejich efekt na buněčnou replikaci, tvorbu kolagenu a skeletální růst spočívá v negativním ovlivnění kostní hmoty a vývoji osteoporózy. Glukokortikoidy stimulují kostní resorpci, snižují absorpci kalcia v gastrointestinálním traktu s následným zvýšením hladin PTH. Snižují produkci kostního kolagenu a matrix (127). Alterují syntézu a aktivitu skeletálních



růstových faktorů, inhibují syntézu IGF-I, inhibují počet receptorů IGF-II a expresi IGFBP 2-5, potencují expresi IGFBP 1 a 6.

*Pohlavní steroidy* – estrogény a androgeny hrají významnou roli v kostní maturaci, růstu, dosažení a udržení normální kostní hmoty. Estrogény snižují kostní resorpci prostřednictvím snížení syntézy cytokinů (IL-1 a 6) - stimulatorů osteoresorpce.

3/ Hormony štítné žlázy: jsou nezbytné pro normální skeletální růst a vývoj, pravděpodobně spolupůsobením s IGF-I. Stimulují přímo kostní resorpci, na osteoformaci přímý vliv nemají. Zvýšená funkce štítné žlázy vede k zvýšené osteoklastické aktivitě, úbytku kostní hmoty a hyperkalcémií.

Lokální faktory jsou syntetizovány buňkami skeletu a zahrnují růstové faktory, cytokiny a prostaglandiny.

*Růstové faktory* regulují replikaci a diferenciaci buněk téže skupiny (autokrinní působení) či jiné skupiny (parakrinní působení). Řadí se mezi ně IGF-I a II (insulin-like growth factor), TGF- $\beta$  (transforming growth factor), BMP (bone morphogenetic protein), FGF (fibroblast growth factor) a PDGF (platelet derived growth factor).

IGF-I a II jsou peptidy přítomné jednak v systémové cirkulaci a jednak produkované v mnoha tkáních, včetně kosti. Systémový IGF-I je produkován játry na podkladě stimulu GH. Je vázán na IGFBP (nejvíce na IGFBP-3), který je též závislý na GH. IGF-I a II mají podobné účinky, nicméně v kostní tkáni je IGF-I 4-7x účinnější (293). IGF-II je zase v kostní tkáni přítomen ve větší koncentraci. Lokálně produkovaný IGF má na kostní metabolismus pravděpodobně větší vliv než systémový. IGF stimuluje proliferaci osteoblastů, podporuje syntézu kolagenu a kostní matrix. Významným stimulem syntézy skeletálního IGF-I je PTH, GH hraje pravděpodobně menší roli. Glukokortikoidy jeho syntézu inhibují, taktéž inhibují syntézu receptorů pro IGF-II. Skeletální růstové faktory (TGF- $\beta$ , FGF, PDGF) snižují syntézu IGF-I a II osteoblasty (87;167). Kosti též produkují IGFBP (1-6), jejichž úloha ještě není plně prozkoumána.

Rodina faktorů *TGF- $\beta$*  zahrnuje tři formy – TGF- $\beta$ 1-3. Stimulují replikaci buněk osteoblastické linie a mají stimulační efekt na syntézu kolagenu (96). Dále inhibují kostní resorpci pravděpodobně apoptózou osteoklastů. Podobné sekvence aminokyselin jako TGF- $\beta$  má i BMP, což je osteoinduktivní faktor stimulující osteoformaci nové kosti.

*FGF (1 a 2)* – jsou důležité pro neovaskularizaci a hojení ran. Stimulují replikaci kostních buněk schopných produkce kolagenu (90).

*PDGF (A a B)* – mají aktivitu podobnou jako FGF. Jsou považovány za důležité činitele v časně fázi hojení poranění. Stimulují replikaci kostních buněk a syntézu kolagenu. PDGF-B stimuluje též

kostní resorpci zvýšením počtu osteoklastů. Syntéza PDGF je regulována růstovými faktory – např. TGF-  $\beta$ .

*Cytokiny*, které se významným způsobem uplatňují v imunologickém a hematopoetickém systému, se uplatňují taktéž v kostním metabolismu. Jsou syntetizovány ve stromálních buňkách a osteoblastech (283). Patří mezi ně IL-1,3,4,6 a 11, dále GM (granulocyte/macrophage)-CSF (colony-stimulating factor) a TNF (tumor necrosis factor). Stimulují kostní resorpci, pravděpodobně proliferací osteoklastů. IL-1 (jeho dvě formy – IL-1  $\alpha$  a  $\beta$ ) má podíl na hyperkalcémii u některých hematologických malignit. IL-6 potencuje proliferaci osteoklastů. Syntéza IL-1 a 6 je inhibována estrogeny (211;283). IL-4 a IL-11 na druhou stranu inhibují kostní resorpci. TNF $\alpha$  v kontrastu se svým inhibičním efektem na růst tumorózních buněk stimuluje kostní resorpci a replikaci osteoklastů (44). CSF hrají roli v maturaci osteoklastů. Jejich deficit vede k osteopetróze (difusní osteoskleróze skeletu).

*Prostaglandiny* jsou v současnosti jediným známým lokálním regulátorem kostní remodelace, který nemá polypeptidovou strukturu. Jsou spojovány zejména s hyperkalcémií a zvýšeným kostním obrátem v souvislosti s malignitami a chronickým zánětem (408).

Růst a modelace skeletu jedince probíhá v prvních třech desetiletích života. Ve 3. dekádě je modelace skeletu dokončena, je dosaženo maximální kostní hmoty – „peak bone mass“. Tato hodnota je jedna z hlavních determinant rizika budoucího možného rozvoje osteoporózy a fraktur v životě jedince (67;290). Přesný okamžik, kdy daný jedinec dosáhne své vrcholové kostní hmoty není znám a též jeho dosažení v jednotlivých oblastech skeletu jedince je časově odlišné. Po zbytek života pak dochází k remodelaci – tj. adaptaci množství a architektury kosti na měnící se mechanickou zátěž, reparaci drobných mechanických poškození (mikrofraktur) a náhradu staré kosti novou. Kvalita této remodelace je podmíněna správnou koordinací osteoklastů a osteoblastů, které vytváří tzv. remodelační jednotky. Časové propojení jejich činnosti je označeno jako spřažení (coupling). V řízení jejich funkce a koordinace se uplatňují systémové i lokální faktory (viz výše). Mluvíme o tzv. remodelačním cyklu, který je rozdělen na několik fází: osteoklastická resorpce, reversní fáze, fáze migrace a diferenciací osteoblastů, fáze tvorby osteoidu a fáze mineralizace. U zdravého jedince trvá osteoresorpce cca 1 měsíc a osteoformace cca 3 měsíce. Jelikož v dospělosti osteoformace při jednom cyklu již zcela nevyrovná resorbovanou oblast, dochází k postupnému úbytku kostní hmoty. Roční pokles kostní hmoty po 30. roce života činí kolem 1% pro axiální a kolem 0.45% pro periferní skelet. Navíc dochází k akceleraci úbytku kostní hmoty při poklesu hladin sexuálních hormonů (typicky po menopauze). V období pozdní perimenopauzy tak dosahuje rychlost úbytku kostní hmoty u žen cca 1-2.5% za rok (323), v prvních letech postmenopauzy rychlosti 3-5% za rok (255). V oblasti femuru je tento pokles pomalejší – cca 1-1.4% za rok (154). V pozdějších letech menopauzy se rychlost úbytku kostní hmoty opět

zpomaluje na cca 1-2.5% za rok (255;276). Období takto významně zrychleného úbytku kostní hmoty trvá cca 6-10 let. Během svého života žena ztratí přibližně 40% ze své maximální hodnoty kostní hmoty (u kompakty cca 30%, trabekulární kosti cca 50%), muž cca 20-30%. Úbytek kostní hmoty u ženy v prvních 10-ti letech po menopauze tak činí až polovinu z celkové ztráty za celý život (360). Vedle úbytku kostní hmoty dochází k též poruchám mikroarchitektury. Nejen na podkladě snižující se kostní denzity, ale i na podkladě poruchy struktury a mikrostruktury dochází ke snížení pevnosti kosti, což ve svých důsledcích vede ke zvýšení rizika fraktur.

### ***Osteoporóza – definice:***

Slovo osteoporóza jako první použil na konci 20. let 19. století Johann Lobstein, profesor patologické anatomie v alsaském Štrasburku. Světovou zdravotnickou organizací je definována jako: progredující systémové onemocnění skeletu charakterizované stupněm úbytku kostní hmoty a poruchami mikroarchitektury kostní tkáně a v důsledku toho zvýšenou náchylností kostí ke zlomeninám (4). Stupeň úbytku kostní hmoty hodnotíme podle obsahu kostního minerálu. Jako ještě normální hodnota kostní hmoty je hodnocen úbytek kostního minerálu až o 1 směrodatnou odchylku pod průměrnou hodnotu zjišťovanou u zdravých mladých dospělých jedinců. Osteopenie je definována jako úbytek kostního minerálu o 1-2.5 směrodatné odchylky pod tuto průměrnou hodnotu. Osteoporóza je definována jako úbytek kostního minerálu pod 2.5 směrodatné odchylky. Termínem těžká osteoporóza je pak hodnocen stav osteoporózy u osob s již prodělanou osteoporotickou frakturou.

Hodnocení poruch mikroarchitektury je obtížnější. Semikvantitativním ukazatelem je vymizení horizontálních trámčů v obratlových tělech na RTG snímku nebo tzv. Singhův index na RTG proximálního femuru. Přesnější informace nám přináší histomorfometrie z bioptického vyšetření kosti.

Zvýšenou náchylnost ke zlomeninám lze odhadnout na základě množství kostního minerálu, rychlosti jeho úbytku v čase a z anamnestického údaje již prodělaných osteoporotických fraktur (118;299).

Vedle osteoporózy jsou známa i další metabolická kostní onemocnění vázaná na určité specifické etiopatogenetické činitele. Patří mezi ně osteomalacie, skupina osteodystrofií, sklerozujících a fibrózních osteodysplázií, Pagetova choroba.

### ***Osteoporóza - epidemiologie:***

Osteoporóza skeletu je závažný společensko-medicínský problém.

Osteoporózou trpí ve vyspělých evropských státech kolem 6% obyvatel. V České republice se odhaduje, že osteoporózou trpí asi 600 tisíc osob (77). Výskyt osteoporózy u žen ve věku nad 50

let se odhaduje kolem 35%. U mužů se odhady pohybují kolem 10-20%. Kostní denzita (BMD) vyjádřená v g/cm<sup>2</sup> (při měření DEXA metodou) je o 12-25% větší u mužů než u žen. Skutečná kostní hustota minerálu (vyjádřená g/cm<sup>3</sup>) je podobná u obou pohlaví.

Osteoporotickou frakturu, jako nejzávažnější následek osteoporózy, utrpí do svých 65 let věku 20% žen, po 65. roku věku utrpí frakturu až 40-50% žen (473). Předpokládá se, že více než 30% žen do 75 let věku a 50% žen starších než 75 let má netraumatické zlomeniny obratlových těl (77). Průměrně má žena ve věku 50 let riziko zlomeniny krčku femuru po zbytek života kolem 16%. Ukazuje se, že výskyt osteoporózy mužů není tak nízký jak se dříve předpokládalo. Muži se podílí na frakturách krčku femuru až jednou třetinou a ve věku 60-ti let je jejich riziko fraktury téměř poloviční jako u žen. Fraktura krčku femuru vede k 10-20% zvýšení mortality v prvním roce po zlomenině. Nemocní s prevalentní osteoporotickou zlomeninou mají významně vyšší riziko další zlomeniny a to nezávisle na hodnotách kostní denzity (277).

### ***Osteoporóza - etiopatogeneze:***

Podle rozsahu-lokality postižení skeletu je možno osteoporózu dělit na regionální (např. po obrně, fixaci, algodystrofickém syndromu, v okolí zánětlivého procesu – např. u revmatoidní artritidy) nebo generalizovanou.

Etiologicky je osteoporóza dělena na:

I/ primární 1/ juvenilní

2/ dospělých a/ idiopatická

b/ postmenopauzální

c/ senilní

II/ sekundární

1/ genetické poruchy (např. kolagenopatie, polymorfismus genu pro kolagen typu 1 (COLL1A-1), poruchy receptorů pro estrogény, vit. D...)

2/ endokrinopatie (hypogonadismus, hyperprolaktinémie, hyperparatyreóza, hypertyreóza, hyperkortisolismus, poruchy růstového hormonu)

3/ metabolická či do metabolismu zasahující onemocnění (nefropatie, hepatopatie, onemocnění gastrointestinálního traktu vedoucí k maldigesci a/nebo malabsorpci)

4/ chronická zánětlivá onemocnění (např. revmatoidní artritida)

5/ malignity a hematologická onemocnění

6/ neurologická onemocnění

7/ osteoporóza navozená medikamentózně (např. glukokortikoidy, hormony štítné žlázy, antiepileptika, lithium, heparin, kumariny, cytostatika...)

8/ osteoporóza asociovaná s těhotenstvím

Nejčastější příčiny vedoucí k sekundární osteoporóze jsou: podávání glukokortikoidů (36%), předčasná menopauza (20%) a malnutrice se ztrátou hmotnosti (10%) (77).

Další faktory podílející se na hodnotách kostní hmoty jedince jsou:

1/ geografické faktory – větší výskyt osteoporózy v mírném geografickém pásmu, bílá rasa

2/ genetické vlivy (epidemiologické studie a studie dvojčat ukazují, že genetická dispozice se na variabilitě BMD jedince podílí přibližně ze 70%) (473)

- osteoporóza u matky, odpověď IGF-I na tělesnou zátěž, množství receptorů pro pohlavní hormony či vit. D v tkáních, kvalita kolagenu

3/ konstituční faktory

- věk – pokles kostní hmoty s věkem jedince
- pohlaví – častější výskyt osteoporózy u žen
- poruchy menstruačního cyklu, nulipara, opožděná menarche
- štíhlá postava (BMI < 19 kg/m<sup>2</sup>)
- dlouhý krček + úhel mezi krčkem a diafýzou femuru – rizikový faktor fraktury

4/ zevní faktory

- fyzická zátěž (imobilizace; nadměrná zátěž vedoucí k úbytku tělesné váhy a poruchám menstruačního cyklu)
- stav výživy (zejm. příjem vápníku a vit. D, bílkovin, vit. B, C)
- slunění
- toxické vlivy (alkohol, kouření, drogy, káva, toxiny)

### ***Osteoporóza - metody vyšetření a monitorace:***

1/ *zobrazovací metody*

- klasický RTG (málo citlivý - nález osteoporózy znamená úbytek kostní hmoty již nejméně 30%; vhodný pro zobrazení fraktur, diferenciální diagnostiku)
- denzitometrie (množství kostního minerálu – BMD – vyjádřená v g/cm<sup>2</sup>)
  - dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (DEXA) – *zlatý standard*
  - jednoenergiová absorpciometrie (periferní skelet)
  - další možnosti (UZ, jedno- či dvoufotonová absorpciometrie)
- kvantitativní počítačová tomografie /QCT/ (- vysoká radiační zátěž; + volumetrické měření v g/cm<sup>3</sup>, posouzení geometrie dlouhých kostí) (240;270)

Nejčastěji měřené oblasti jsou: lumbální páteř (L1-4), proximální femur (krček, trochanter, intershaft, total femur a Wardův trojúhelník), distální předloktí, celotělové měření.

V populaci dospělých osob je kostní hmota rozdělena statisticky normálně, naměřená BMD je proto vyjadřována jako odchylka od průměru populace mladých zdravých jedinců (věku 30 let). Nejčastěji se užívá vyjádření v jednotkách směrodatné odchylky (SD) od průměru a označuje se termínem T-skóre. Z-skóre pak vyjadřuje směrodatnou odchylku naměřené BMD od průměru BMD pro daný věk a pohlaví. Každá 1 SD odpovídá cca 10% kostního minerálu.

2/ *laboratorní metody* – kromě základních biochemických parametrů včetně hladiny vápníku a fosfátu v séru a moči se ještě vyšetřují specifické markery kostního obratu (129).

a/ markery kostní novotvorby (PICP, ALP-K, OTC)

b/ markery kostní resorpce – štěpy kolagenu (hydroxyprolin, cross-links a deoxypyridinolin v moči, C-telopeptid kolagenu I v séru)

Tyto markery jsou ukazateli probíhající kostní novotvorby (aktivity osteoblastů) a kostní resorpce (aktivity osteoklastů).

3/ *histomorfometrie* - kostní biopsie, případně mikroCT (22;147). Tyto metody nám dávají přesné kvantitativní i kvalitativní informace jak o probíhající kostní přestavbě (erodovaném povrchu, povrchu osteoidu a jeho mineralizaci, aktivační frekvenci, kortikální porozitě...), tak o mikroarchitektuře kosti.

## **Tyreopatie a kost**

### ***Tyreopatie – epidemiologie, etiopatogeneze, klinika, diagnostika:***

Onemocnění štítné žlázy jsou nejčastější endokrinopatií. V ČR tvoří 80-90% náplně činnosti endokrinologických pracovišť. Tyreopatie postihují cca 5% naší populace, u žen středního a vyššího věku 10-15%. Hypoechogenní ložiska jsou nacházena až u 20-25% sonograficky vyšetřených štítných žláz. Histologicky jsou ložiskové formy tyreopatií prokazatelné v resekátech štítné žlázy až v 35%.

Z hlediska kostního metabolismu mají klinický význam zejména tyreopatie spojené s nadprodukcí hormonů štítné žlázy – hypertyreózou, syndromem charakterizovaným zvýšenou sekrecí tyreoidálních hormonů a současnou odpovědí periferních tkání na tuto zvýšenou sekreci (stavem klinicky odlišným od rezistence na tyreoidální hormony, ať již z příčiny receptorové či postreceptorové). Výskyt hypertyreózy se udává kolem 2% u dospělé populace s predominancí žen. Uvádí se, že asi 5% žen a 1% mužů má celoživotní riziko vývoje hypertyreózy. Podle whickhamské studie Vanderpump a spol. (432) je udávána její prevalence 27/1000 žen a 1.6-2.3/1000 mužů.

Samostatnou kapitolou jsou pak tyreopatie subklinické definované jako nepoměr mezi normálními hladinami tyreoidálních hormonů (T3 a T4, preferenčně jejich volných frakcí) a změněnou hodnotou TSH (140;173;468). Při jejím zvýšení se jedná o subklinickou hypotyreózu,

při snížení o subklinickou hypertyreózu. Jde o definici čistě laboratorní, na klinické symptomatologii přitom nezáleží (slovo „subklinická“ je zde tudíž mírně zavádějící). Jejich výskyt stoupá s věkem, poměr postižení mužů a žen se udává 1:5-8. Podle dostupných studií prováděných v USA a západní Evropě se subklinické tyreopatie vyskytují přinejmenším stejně často jako manifestní formy. Subklinická hypotyreóza postihuje cca 2-5% populace, ve skupině žen nad 50 let může postihnout až 25% této subpopulace. Méně častá subklinická hypertyreóza postihuje cca 0,2-1% populace. Je též podstatně častější u žen, ale vliv věku je zde méně výrazný než u subklinických hypotyreóz (210;468).

#### Etiopatogeneze:

Nejčastější příčinou primární hypertyreózy jsou: Graves-Basedovova choroba, toxický adenom štítné žlázy, multinodózní struma a záněty štítné žlázy. Z dalších příčin přichází v úvahu: poléková – ať již nadměrnou léčbou hormony štítné žlázy či po podání amiodaronu, zvýšený exogenní příjem jodu – např. jodové RTG kontrastní látky, gestační tyreotoxikóza, velmi vzácnou příčinou jsou pak metastázy karcinomu štítné žlázy (folikulárního), choriokarcinom, mola hydatidosa, struma ovarii. Sekundární (centrální, Tu hypofýzy) hypertyreóza či hypofyzární rezistence na hormony štítné žlázy jsou svým výskytem vzácné.

Do kategorie subklinických tyreopatií jsou řazeny též subklinické autoimunitní tyreoiditidy (přítomnost autoimunitního procesu bez poruchy funkce a klinické symptomatologie), zvětšení štítné žlázy zjištěné na UZ a přítomnost ložisek papilárních struktur (tj. papilárního mikrokarcinomu ve štítné žláze) (468).

#### Klinika:

Míra vyjádření projevů onemocnění kolísá od typické symptomatologie až po stavy inaparentní, kdy jediným patologickým nálezem jsou laboratorní odchylky – asymptomatické formy.

Klasickými klinickými projevy vyjádřené hypertyreózy bez ohledu na etiologii jsou: zvýšený metabolický obrat a katabolismus, váhový pokles, svalová slabost, úbytek kostní hmoty, stimulace sympatoadrenergního systému, neuropsychické projevy.

Imunogenní tyreopatie a tyreotoxikóza mohou být pak navíc spjaty s postižením dalších endokrinních žláz či orgánů, zejména Langerhansových ostrůvků (DM 1. typu, DM typu LADA), kůry nadledviny (hypokortikalismus), postižením gonád (časné gonadální selhání), postižením parietálních buněk žaludku. Zvláštním jednotkou spojenou s imunogenní tyreopatií je endokrinní orbitopatie.

Klinický význam subklinických tyreopatií není již tak jednoznačný, jak je tomu v případě plně vyjádřeného onemocnění. Různé epidemiologické studie svědčí pro určitá rizika, která subklinické formy tyreopatií přináší. U subklinické hypertyreózy jsou nejčastěji uváděny: zvýšení elektrické nestability myokardu s rizikem výskytu arytmií, riziko vzniku a rozvoje osteoporózy a to zejména u peri- a postklimakterických žen a zvýšený výskyt degenerativních chorob CNS, včetně Alzheimerovy choroby (338;409). Haentjens a spol. (187) na základě zhodnocení sedmi kohortových studií (299 účastníků) udává až 41% nárůst relativní mortality (ze všech příčin) u pacientů se subklinickou hypertyreózou oproti zdravým osobám.

Hodnocení klinického významu subklinických tyreopatií ztěžuje i fakt, že dochází ke kolísání aktivity onemocnění v čase a je možnost přechodu do formy manifestní (udává se v řádech několika procent za rok). Naopak k plné úpravě stavu (tj. normalizaci snížené hladiny TSH) dlouhodobě dochází u 20-30% osob.

Z těchto důvodů existují i rozdílné názory na správný přístup k terapii těchto stavů – od pouhého sledování až po léčbu všech zjištěných forem (140;345).

#### Laboratorní diagnostika:

Laboratorně je syndrom primární hypertyreózy charakterizován zvýšením hladin volných frakcí hormonů štítné žlázy a suprimovanou hladinou TSH (měřenou nejlépe esejí 3. generace).

#### ***Mechanismy účinku hormonů štítné žlázy:***

Normální štítná žláza vyrobí denně cca 100nmol T<sub>4</sub>, 5nmol T<sub>3</sub> a méně než 5nmol metabolicky neúčinného reverzního T<sub>3</sub>. Většina hotovosti T<sub>3</sub> v plasmě vzniká periferní dejodací z T<sub>4</sub>. Hormony štítné žlázy jsou v oběhu převážně ve formě vázané na transportní bílkoviny - zejména TBG. V takto vázané formě je přes 99% celkové koncentrace hormonů v plasmě. Biologický poločas T<sub>4</sub> je 185-195 hodin, u T<sub>3</sub> 19 hodin. Metabolický účinek zajišťují volné frakce hormonů. T<sub>3</sub> je 3-8x účinnější než T<sub>4</sub>. V buňce je T<sub>4</sub> pomocí 5'dejodázy přeměněn na T<sub>3</sub>, který je aktivním hormonem (50). Dochází k vazbě na jaderné receptory. Tyto receptory na rozdíl od receptorů pro steroidní hormony nejsou asociované s cytoplasmatickými „heat shock“ proteiny. Jsou známy dva základní typy receptoru – TR $\alpha$  (1 a 2) a TR $\beta$  (1 a 2). Receptory  $\alpha$  a  $\beta$ 1 jsou vyjádřeny v tkáních difúzně, receptor  $\beta$ 2 je omezen na centrální nervový systém, kde se podílí na regulaci hypotalamo-hypofyzárně-tyroidální osy (37;322). Transkripční působení T<sub>3</sub> má zpoždění v hodinách či dnech, než je dosaženo plného efektu. Genomové účinky akce vyústí v množství účinků včetně vlivu na růst tkání, zrání mozku, zvýšení kostního obratu, aktivaci adrenergního sympatického systému, zvýšenou produkci tepla a spotřebu kyslíku, zvýšení bazálního metabolismu. Negenomové účinky T<sub>3</sub> zahrnují ovlivnění membránového transportu iontů, zvýšení transportu glukózy a aminokyselin.



## ***Hormony štítné žlázy a kost:***

### *Mechanismy účinku hormonů štítné žlázy na kost:*

Hormony štítné žlázy zrychlují kostní remodelaci (309). Receptor pro hormony štítné žlázy nesou osteoblasty. Aktivace jednotlivých receptorů se ve výsledném efektu uplatní protichůdným způsobem. Vyřazení receptorů TR $\alpha$  na myších modelech vedlo u dospělých myší k fenotypovému obrazu hypotyreózy s osteosklerózou a redukcí osteoklastické resorpce, u juvenilních myší ke zpomalení endochondrální osifikace a redukcí depozice minerálů. Naopak vyřazení receptorů TR $\beta$  vedlo u dospělých myší k fenotypovému obrazu tyreotoxikózy s osteoporózou a zvýšenou kostní resorpcí, u juvenilních myší k pokročilé osifikaci a zrychlení depozice minerálu (35). Hormony štítné žlázy tedy vedou ke zvýšení aktivity jak osteoblastů, tak osteoklastů (jejich aktivitu zvyšují hormony ŠŽ nepřímo prostřednictvím osteoblastů) (36). Zdá se, že významnou roli v rozpřažení osteoformace a osteoresorpce při hypertyreóze hraje IL-6 (316). Výsledná aktivita osteoklastů tak převládá (111;151). Dochází ke zkrácení remodelačního cyklu na základě zkrácené periody osteoformace (147;309). Toto rozpřažení znamená 10% čistou kostní ztrátu každý remodelační cyklus (309). Je zvětšený povrch nemineralizované matrix (osteoidu), mineralizační proces je však zrychlen-zkrácen (na rozdíl od osteomalacie), což dále přispívá ke snížení kostní kvality (212;248). Dochází ke zvýšení tvorby alkalické fosfatázy, osteokalcinu a IGF-I (376;377), zvýšení močových odpadů metabolitů kolagenu (191;309). Asi u 20% nemocných nacházíme mírnou hyperkalcémií (150), dále hyperkalciurii (42), sníženou hladinu PTH (308) a kalcitriolu (71).

Účinek hormonů štítné žlázy je mohutnější u žen bez ovariálních funkcí. A obráceně, hypogonadismus je i častou komplikací hypertyreózy, čímž dále přispívá k rozvoji kostních změn.

### *Další činitelé ve vztahu k účinkům hormonů štítné žlázy:*

Dalším činitelem ovlivňujícím výsledný efekt hormonů štítné žlázy na kost, který je studován zejména u pacientů s GB toxikózou, je vitamín D resp. polymorfismus jeho receptoru. Těchto polymorfismů je popisováno více druhů – ApaI, TaqI, BsmI a FokI. Jejich výskyt se liší v různých populacích a je popisována souvislost jednotlivých podtypů s GB toxikózou (30;212;354). Polymorfismus genu pro vit. D receptor je spojován s náchylností k některým autoimunitním chorobám jako je IDDM, sklerosis multiplex a GB choroba. Taktéž je v některých pracích popisováno jeho přispění ke zvýšenému riziku vzniku osteoporózy jako komplikace GB choroby (98;113).

Jsou též zkoumány možné důsledky snížené hladiny *kalcitoninu* u pacientů po operaci štítné žlázy. Kalcitonin přímo inhibuje osteoklastikou kostní resorpci. Po zátěži vápníkem dochází

k jeho vyplavení. Přesto nebyla doposud přesná fyziologická role kalcitoninu v kalciové a skeletální homeostáze člověka přesně objasněna (200;466). Klinická pozorování naznačují, že ani deficit kalcitoninu ani jeho nadprodukce (jako v případě medulárního karcinomu) výraznějším způsobem nezasahují do kalciového či kostního metabolismu (215). Jeho role se zdá být v rychlé regulaci kostní resorpce zejména po kalciové zátěži (470). Jedna práce přesto uvádí nedostatečnou sekretorickou rezervu kalcitoninu po operaci štítné žlázy jako možnou příčinu osteoporózy (302).

U pacientů po operaci štítné žlázy (se supresní terapií) a následnou pooperační *hypoparatyreózou* byla pozorována normální nebo dokonce zvýšená kostní hmota (194;268;335).

Vedou se diskuse o možném přímém účinku *TSH* na kostní metabolismus. V práci Abe a spol. (7) demonstruje na myších modelech nález abundantního počtu receptorů pro *TSH* na prekurzorech osteoklastů a o-blastů. Vyslovuje názor, že výsledným efektem je negativní regulace kostní resorpce a formace nezávislá na hormonech štítné žlázy s konzervací kostní tkáně. Vyvozuje, že v případě hypertyreózy je hlavním činitelem ovlivňujícím kost spíše nízké *TSH* než zvýšená hladina vlastních hormonů štítné žlázy. V pozdější práci stejná skupina vyslovuje domněnku, že mediátorem ke vzniku osteopenie na podkladě účinku *TSH* je *TNF $\alpha$*  (192) a že terapie kostního postižení by měla být směřována na *TSH* a jeho receptor (467). Podle jiných prací se však tato domněnka jako správná neukazuje. Tsai a spol. (422) ve své práci relevantní efekt *TSH* na osteoblasty nepotvrzuje. Nejnověji Bassett 2007 (35) ve své práci ukazuje, že kostní ztráta při hypertyreóze je nezávislá na *TSH*. Tentýž autor (37) dále rozvíjí hypotézu, že by *TSH*, prostřednictvím svých receptorů na prekurzorech kostních buněk, mohl hrát roli regulátoru kostního obratu u eutyroidních jedinců, zejména v situaci zvýšeného kostního obratu jako je např. estrogenový deficit. Taktéž Papadimitriou 2007 (340) na 2 dětských pacientech ve věku 9.8 a 6.8 let s izolovaným *TSH* deficitem (na podkladě mutace genu pro  $\beta$ -subjednotku, s velmi nízkými až nedetekovatelnými hladinami *TSH*), substituovaných L-tyroxinem od narození, neprokázal patologické hodnoty BMD, stejně tak ani odchylky v kalcio-fosfátovém metabolismu či hodnotách markerů kostního obratu.

### ***Kostní hmota a metabolismus při poruchách funkce štítné žlázy:***

Vztah mezi onemocněním štítné žlázy (ve smyslu hypertyreózy) a kostním postižením popsal poprvé Von Recklinghausen v roce 1890, kdy demonstroval případ pacienta s hypertyreózou a mnohočetnými zlomeninami (441).

### Klinicky vyjádřená tyreotoxikóza:

Pacienti s klinicky vyjádřenou tyreotoxikózou mají dle většiny studií zvýšený kostní obrat a sníženou kostní hmotu (313;436;439). Zdá se, že více je postižena kost kortikální (vyskytující se především v oblasti krčku femuru a distálního předloktí), než kost trabekulární (typicky v oblasti páteře) (369). Více jsou tyto nálezy vyjádřeny u žen. Též je prokázáno zvýšené riziko fraktur oproti pacientům, kteří nikdy nebyli tyreotoxičtí (119;348;398). Zvýšené riziko fraktury je popisováno jak v oblasti krčku femuru, tak L-páteře. U krčku femuru je udáváno relativní riziko (RR) 1.8, podobné zvýšení rizik vyšlo dle prospektivní studie Cummings a spol. (119), v kontrolované studii Wejda a spol. (445) vyšlo zvýšené riziko fraktury krčku femuru u pacientů se současným či anamnestickým údajem hypertyreózy RR 2.5. Bauer a spol. (39) uvádí RR 3.6 u krčku femuru a RR 4.5 pro L-páteř u postmenopauzálních žen. Naopak v některých studiích (264;265) takovéto výsledky potvrzeny jednoznačně nebyly. Pokles kostní denzity tyreotoxických pacientů je reverzibilní, i když pravděpodobně ne plně (242;258). Po úspěšné léčbě základního onemocnění dochází k signifikantnímu nárůstu kostní denzity v axiální i apendikulární oblasti skeletu (134;221;310).

### Hypotyreóza:

Naopak u hypotyreózy je popisováno zesílení tloušťky kortikální kosti, které se po 6-12-ti měsících substituční terapie vrací na úroveň zdravých eutyreoidních kontrol. Na tomto se jistě podílí zkrácení délky remodelačního cyklu z 700 na cca 200 dní (254) a zrychlení kostního obratu v počátečním období po nasazení substituce jako adaptivní mechanismus (263;297). V tomto období je proto pozorován pokles kostní denzity, který ovšem dále nepokračuje. U substituovaných pacientů se subklinickou hypotyreózou nebyl po ročním sledování úbytek kostní denzity pozorován (369). Ve studii zdravé populace - Grimnes a spol. (184) – zahrnující 993 postmenopauzálních žen a 968 mužů bylo pozorováno u 25 postmenopauzálních žen s TSH nad 97.5-tým percentilem signifikantně vyšší BMD v oblasti krčku femuru.

### Subklinická hypertyreóza:

Na otázku klinického významu subklinické hypertyreózy nejsou názory jednotné. Jedná se o stavy minimálně vyjádřeného onemocnění, podávání suprafyziologických dávek hormonů štítné žlázy, nebo též zejména v minulosti nezřídka nedostatečně kontrolovanou a nadměrně vedenou substitucí (343) vedoucích k supresi TSH. K možnosti přesnějšího zhodnocení účinků hormonů štítné žlázy přispěl v 80. a 90. letech minulého století rozvoj a standardizace neinvazivních metod stanovení kostní denzity a v laboratorní diagnostice rozvoj esejí 3. generace pro stanovení TSH, které umožnily přesnější zhodnocení náležité či nenáležité vysoké (nadměrné) substituční terapie.

Jak se ukázalo, nadměrná substituce nebyla zdaleka výjimečným jevem. Tehdy Ross a spol. (370) publikoval signifikantní pokles v oblasti předloktí u premenopauzálních žen užívajících supresní dávku L-tyroxinu. Obdobné výsledky shledala Schneider a spol. (378). V následujících letech vyšla velká řada studií snažících se upřesnit efekt hormonů štítné žlázy na skelet. Spíše než jasné odpovědi však přinesly do problematiky více nejasností a otázek.

Se suprimovanou hladinou TSH se setkáváme v případech endogenní suprese (příčinou bývá hyperfunkční uzел, uzlová struma, časná fáze GB toxikózy či přechodná hyperfunkce štítné žlázy při jejím zánětu) či exogenní suprese (běžně užívaná u pacientů po operaci pro dobře diferencovaný karcinom štítné žlázy). Kompletní suprese bývá definována jako hladina TSH pod  $0.1\mu\text{U/ml}$  dle eseje 3. generace (249). U některých autorů se setkáváme i s definicí kompletní suprese s hladinou TSH pod  $0.01\mu\text{U/ml}$ . Obvyklá dávka L-tyroxinu nutná k takového supresi bývá kolem  $2.2\mu\text{k/kg}$  tělesné váhy a den. Za parciální supresi TSH bývá považována hladina TSH v rozmezí  $0.2\text{-}0.5\mu\text{U/ml}$ . Tato hladina TSH bývá cílem léčby k zabránění růstu benigních uzlů či strumy.

Byla referována řada pozorování, ve kterých subklinická hypertyreóza či supresní dávka hormonů štítné žlázy vedly k poklesu BMD (113;247;258;367). Tauchmanova a spol. (409) prokázala dokonce u žen s „low-normal“ TSH  $0.5\text{-}1.1$  sníženou BMD v oblasti bederní páteře a proximálního femuru. Existuje však také řada studií, které tento fakt jednoznačně nepotvrdily (40;142;165;269). Faber a Galloe (150) provedli metaanalýzu 13-ti průřezových studií, ve kterých byl hodnocen vliv supresní terapie L-tyroxinem na kostní denzitu hodnocenou v oblastech distálního předloktí, krčku femuru a lumbální páteře, jednak u premenopauzálních a jednak u postmenopauzálních žen. Premenopauzální ženy s průměrným věkem 39.6 roku byly léčeny v průměru 8.5 roku průměrnou dávkou  $164\mu\text{g}$  L-tyroxinu/den. Ve výsledku měly sníženou kostní denzitu oproti zdravým kontrolám o 2.67%, což nedosahovalo statistické významnosti. Tento pokles by odpovídal každoročnímu poklesu o 0.31% během 8.5 roku (NS). I kdyby k takovému poklesu u těchto žen docházelo, znamenala by 10-ti letá terapie pokles kostní denzity o cca 3% - což odpovídá množství, které žena ztratí během prvního roku postmenopauzy. Z klinického hlediska nebyl tudíž pokles tohoto rozsahu za daný časový úsek dramaticky významný. Postmenopauzální ženy s průměrným věkem 61.2 roku byly léčeny 9.9 let průměrnou dávkou  $171\mu\text{g}$  L-tyroxinu/den. Ve výsledku měly sníženou kostní denzitu oproti zdravým kontrolám o 9.02% ( $p<0.007$ ), což odpovídá každoročnímu poklesu o 0.91% během 9.9 let terapie. Jelikož zdravé postmenopauzální ženy (kontroly) mají průměrný roční pokles kostní denzity cca 1-2.5%, činí relativní nárůst rychlosti poklesu postmenopauzálních žen na supresní terapii L-tyroxinem cca 40-100%. Naměřené změny se zdály být rovnoměrně distribuovány mezi jednotlivými měřeními oblastmi - nebyly mezi nimi zjištěny významnější rozdíly v poklesu kostní hmoty.

Nebyl shledán rozdíl v kostních nálezech mezi pacientkami léčenými pro karcinom štítné žlázy a pro ostatní diagnózy.

#### *Subklinická hypertyreóza u premenopauzálních žen:*

Zhodnotíme-li výsledky studií se suprimovanou hladinou TSH u premenopauzálních žen, zjistíme, že jsou kontroverzní. Řada průřezových studií neprokazuje negativní efekt na kostní densitu (126;170;176;312), na druhou stranu jiné studie pokles kostní density u těchto pacientek prokazují (133;159;311;406). Podobná kontroverze panuje u studií prospektivních. Řada studií významnější úbytek kostní hmoty neprokazuje (295;312;363), dle jiných se zdá, že vyšší dávka L-tyroxinu je spojena s vyšším úbytkem kostní hmoty v čase (170;295;346).

Pioli a spol. (346) sice prokázal významný pokles v L-páteři cca 2.4% ročně, nutno ale podotknout, že 50% sledovaných žen mělo zvýšené hladiny T4 (tj. nejednalo se již o subklinickou hypertyreózu). Dvě metaanalýzy (428) (150) nezjistily signifikantní pokles kostní density u těchto žen.

#### *Subklinická hypertyreóza u postmenopauzálních žen:*

Zaměříme-li se na stejnou problematiku u žen postmenopauzálních, ani zde nejsou výsledky provedených studií zcela sourodé. Několik průřezových studií prokázalo negativní efekt supresní terapie na kost (133;256;271;378). Jiní autoři však obdobný negativní efekt nepopisují (158;176;180;312). Metaanalýza Uzzan a spol. (428) popisuje nálezy odlišných ztrát 5-9% v různých lokalitách skeletu. Metaanalýza Faber a Galloe (150) - viz výše - prokázala průměrnou kostní ztrátu 0.91% za rok u postmenopauzálních žen se suprimovanou hodnotou TSH. Prospektivní studie Guo a spol. 1997 (186) sledující kostní hmotu u pacientek na substituční a supresní terapii zjistila negativní korelaci mezi TSH a markery kostního obratu a pozoroval nárůst BMD po redukci dávky L-tyroxinu. Longitudinální studie Kung a Yeung (257) zkoumající ženy užívající supresní terapii L-tyroxinu, které zároveň užívaly vápník, kalcitonin nebo placebo, zjistila pokles kostní hmoty v oblasti páteře a krčku femuru pouze u placebové skupiny. Studie zabývající se účinkem HRT na kostní hmotu u žen se supresní terapií L-tyroxinem (162;378) zjistily zlepšení hodnot kostní density. Podobným způsobem vyznívají i studie zabývající se vlivem parciální exogenní suprese TSH. Poukazují na negativní efekt takovéto terapie na kostní densitu u postmenopauzálních žen (311). Existují však i takové, které negativní efekt jednoznačně neprokázaly (126;159).

#### Substituční terapie u žen:

Substituční terapie L-tyroxinem (bez suprese TSH) nebývá spojena s negativním efektem na kostní hmotu (161;189;263). Za substituční terapii hormony štítné žlázy je považována dávka

L-tyroxinu vedoucí k hodnotám TSH v rozmezí 0.5-4.5 $\mu$ U/ml, měřeném esejí senzitivní na hladině 0.1 $\mu$ U/ml či méně. Tato dávka většinou odpovídá 1.7 $\mu$ g L-tyroxinu na kg tělesné váhy a den.

Jsou však studie, které i v tomto případě negativní efekt na kostní denzitu zjistily jak v oblasti krčku femuru, tak v oblasti páteře (170;428). V metaanalýze Uzzan a spol. (428) však byly zahrnuty některé starší studie zařazující pacienty s pravděpodobnou nadměrnou substitucí (344;406). Studie zaměřená na adolescentní dívky užívající substituční terapii hormony štítné žlázy pro autoimunitní thyreoiditidu nezjistila negativní efekt této terapie na dosažení „peak bone mass“ (374). Taktéž u postmenopauzálních žen většina průřezových studií neprokázala negativní efekt substituční terapie na kostní hmotu (141;183;195;378). Stejně tak prospektivní studie Ross DS. (368). Obdobně pozitivním způsobem vyzněly i studie zaměřené na riziko fraktur u substituovaných starších žen (119;445).

#### Substituční a supresní terapie u mužů:

Z pohledu mužů se zdá být efekt účinku hormonů štítné žlázy na skelet menší než u žen. Studie zabývající se efektem substituční nebo supresní terapie hormony štítné žlázy na kost u mužů neprokázaly pokles kostní denzity (176;284;320;379;413). Jedna kontrolovaná studie (Poor a spol. (348)) zjistila 2-násobné zvýšení rizika fraktury krčku femuru u mužů, kteří mají anamnestický údaj hypertyreózy. Z důvodu nižšího výskytu tyreopatií v mužské populaci ve srovnání s ženskou je i počet studií zabývajících se touto problematikou u mužů nižší.

#### Riziko fraktur u subklinické hypertyreózy:

I v této otázce nejsou výsledky pozorování vždy jednotné. Zdá se však, že subklinická hypertyreóza vede ke zvýšenému riziku fraktur.

\* Bauer a spol. (39) – ve své prospektivní studii starších pacientek (nad 65 let) se suprimovaným TSH (pod 0.1mU/l) po interpolaci k věku, předchozímu hypertyroidismu, užívání estrogenu a hormonů štítné žlázy zjistil 3-násobné zvýšení rizika fraktury femuru a 4-násobné zvýšení rizika vertebrální fraktury oproti zdravým ženám.

\* Vestergaard a spol. (437) ve své metaanalýze uvádí významně zvýšené riziko fraktury krčku femuru u pacientek s hypertyreózou. Míra toto rizika, predikovaná na základě sníženého BMD, odpovídala míře rizika zjištěné z klinických studií porovnávajících hypertyreózní pacientky s kontrolami. Z toho lze vyvodit, že i u pacientek se subklinickou hypertyreózou, které mají sníženou BMD, bude zvýšené riziko fraktur.

\* Bassett a spol. (37) ve svém přehledném článku uvádí zvýšené riziko fraktur s odkazy na studie s karcinomy štít.žl. (39;198;247;307;351).

Naopak \* Heijckmann a spol. (199) ve své průřezové studii TSH-suprimovaných pacientek po operaci karcinomu štítné žlázy přesvědčivě zvýšený kostní obrat ani riziko vertebrálních fraktur nepotvrdil. U pacientek v dolním kvartilu BMD byly zvýšené markery osteoresorpce.

### ***Potenciální otazníky při hodnocení prováděných studií:***

#### 1/ Hormonální stav pacienta resp. dávka substituční-supresní terapie

Heterogenita stavu pacientů do studií zařazených:

Ve zkoumaných kohortách pacientů jednotlivých studií vedle sebe nacházíme pacienty s Hashimotovou thyreoiditidou, dále pacienty s předchozí GB toxikózou a pacienty po operaci štítné žlázy pro multinodózní strumu, nyní na substituci. Hormonální status pacientů jednotlivých skupin se v čase může měnit.

Laboratorní diagnostika:

Teprve od zavedení laboratorních esejí vyšší generace stanovujících TSH bylo možno plně odlišit stavy: substituce – parciální suprese – plná suprese. V minulosti byly jako „substituční“ nebo jako „supresní“ podávány vyšší dávky hormonů štítné žlázy než je tomu v současnosti (282), často až dvojnásobné. Ne ve všech studiích jsou monitorovány vedle TSH i hladiny volných hormonů T3 a T4, čímž může docházet k chybnému zařazení pacienta s mírnou hypertyreózou do skupiny „subklinické hypertyreózy“.

Použité léčebné preparáty:

Před rokem 1984 byl obsah preparátů hormonů štítné žlázy standardizován na základě obsahu jodu. Teprve po zmíněném roce byl stanovován obsah L-tyroxinu v tabletách na základě kapalinové chromatografie (136). Dalším faktorem ovlivňujícím účinek terapie hormony štítné žlázy na kost byla léčba trijodotyroninem – ať již samotným či v příměsi k L-tyroxinu. Jsou studie prokazující výraznější zvýšení kostní resorpce při terapii trijodotyroninem oproti L-tyroxinu (364;406).

#### 2/ Uspořádání studií

Mnoho průřezových studií má nízký počet probandů, tím mohou být málo senzitivní a ztrácí schopnost prokázat malé změny kostní denzity. Longitudinálních studií je podstatně méně. Ne ve všech studiích byly náležitě spárované kontroly ke studovaným pacientům. V některých studiích nebyly od sebe odděleny jednotlivé skupiny – muži, premenopauzální a postmenopauzální ženy. I meta-analýzy, přestože zahrnují vyšší počet probandů, mohou poskytnout nepřesné závěry z důvodu odlišné terapeutické strategie v jednotlivých studiích, měnícího se stavu pacientů, odlišností v uspořádání jednotlivých studií.

### 3/ Metodika měření kostní denzity

Odlišné posuzované oblasti skeletu:

Vzhledem k tomu, že účinek hormonů štítné žlázy je více vyjádřený v oblasti kortikální kosti (např. distální předloktí či krček femuru), mohou studie hodnotící tyto oblasti shledávat výraznější změny než studie posuzující oblasti s převahou kosti trabekulární.

Odlišná použitá technika k hodnocení kostní denzity:

Ve starších studiích se setkáváme s měřením pomocí jedno-fotonové absorpciometrie, později metodika dvou-fotonové absorpciometrie a QTC. Nyní je jako „zlatý standard“ používaná metodika DEXA (lepší přesnost, reprodukovatelnost, dokumentovatelnost sledovaných změn) (1;31;172). Porovnávání výsledků získaných odlišnými technikami je problematické.

#### ***Shrnutí závěrů studií hodnotících vliv hormonů štítné žlázy na skelet:***

1/ Laboratorně a klinicky vyjádřená hypertyreóza vede ke zvýšení kostního obratu, poklesu kostní denzity a zvýšení rizika fraktur (zejm. v oblasti krčku femuru).

2/ Stavby se supresí (ať již endogenní tak exogenní) hladin TSH se zdají mít negativní efekt na kostní denzitu a to zejména u postmenopauzálních žen. Výraznější je postižení v oblastech s převahou kosti kortikální. U těchto stavů nacházíme též laboratorní známky zvýšeného kostního obratu a zdá se i zvýšené riziko fraktur. U žen premenopauzálních jsou tato rizika mírnější.

3/ Substituční terapie hormony štítné žlázy vedoucí k hladinám TSH v normálním rozmezí má minimální efekt na hodnoty kostní denzity, kostní obrat a riziko fraktur.

4/ Účinek hormonů štítné žlázy u mužů se zdá být mírnější ve srovnání s nálezy u žen.



## Příštítná tělíska a kost:

Onemocněním příštítných tělísek významným způsobem negativně ovlivňujícím kostní metabolismus je primární hyperparatyreóza. Hypoparatyreóza, ať již primární či pooperačně vzniklá, je jednak svým výskytem vzácná, jednak nemá výraznější negativní efekt na kostní hmotu.

### *Anatomické poznámky, tvorba PTH, účinky PTH:*

Standardně nacházíme čtyři příštítná tělíska. Horní pár je poměrně stabilně lokalizován při horním pólu či střední části laloků štítné žlázy. Dolní pár při embryonálním vývoji migruje kaudálně s thymem. Tato migrace je příčinou častější ektopické lokalizace dolních příštítných tělísek, kdy mimo standardního uložení při zadní části dolních pólů laloků štítné žlázy mohou být lokalizována do horního mediastina, tkáň štítné žlázy či thymu, oblouku aorty, faryngeální submukózy.

U 6-13% pacientů nalezneme nadpočetné příštítné tělísko, u 6-10% pacientů se příštítné tělísko nalézá ektopicky. Tkáň příštítného tělíska se skládá z buněk hlavních a vodojasných. Nalézáme zde i buňky oxyfilní (onkocyty).

Parathormon je řetězec 84 aminokyselin, syntetizovaný v buňkách příštítných tělísek cestou přes prekurzory – preproPTH a proPTH. Jeho aktivita je zajišťována sekvencí aminokyselin 1-34 (syntetický aminoterminální fragment PTH 1-34 je plně aktivní). Po stimulaci je PTH vypuzován ze sekrečních granulí do krve. Jeho biologický poločas je menší než 4 minuty (350). Cirkulující PTH je heterogenní a je tvořen jednak intaktním 84 AK-polypeptidem, jednak mnohočetnými fragmenty hormonu, které jsou biologicky inertní. Intaktní PTH tvoří pouhých 5-30% z celkového imunoreaktivního PTH. Zbytek tvoří inaktivní fragmenty. Hlavním činitelem řídícím sekreci PTH je hladina sérového kalcia - jako hlavní determinanta jeho sekrece. Zvýšení kalcémie je registrováno kalciovými senzory (calcium sensing receptors) v buňkách příštítných tělísek a negativní zpětnou vazbou dochází k inhibici sekrece PTH. Koncentrace ionizovaného kalcia, snižující sekreci PTH o 50% (set point pro kalcium), je 0.97-1.04 mmol/l. Významnou roli v regulaci sekrece PTH hraje též 1,25-dihydroxyvitamin D (384). Mezi další činitele, ovlivňující sekreci PTH (i když již v podstatně menší míře), patří beta-adrenergní katecholaminy, histamin, chromogranin A, ionty jako Mg, fosfát, lithium (81;350). Sekrece PTH probíhá pulzatorním způsobem, v cirkadiálních rytmech s vyšší sekrecí v noci. Hlavními mediátory sekrece PTH jsou intracelulární kalcium a fosfoinositol-diacyl-glycerolový systém, podílet se může i cAMP.

Vedle PTH je znám i PTHrP (parathyroid hormone related peptide). Jde o polypeptidový hormon o třech izoformách s 139, 141 a 173 aminokyselinami. Vzniká jednak v neoplastické tkáni (nejčastěji squamozní karcinom, Grawitzův tumor a karcinom mammy) a může být příčinou

paraneoplastické hyperkalcémie (457), jednak v mnoha fetálních a dospělých tkáních. Jeho fyziologickou funkcí je vliv na růst a diferenciaci tkání včetně CNS během fetálního života (94;153). Někteřími autory je považován za hlavní regulační hormon kalciového metabolismu kojící ženy (84;458). Působí prostřednictvím stejného receptoru jako PTH (337), k němuž má stejnou afinitu a tudíž i biologické účinky těchto dvou hormonů jsou podobné. Jeho další fyziologické funkce nejsou zatím plně objasněny.

### Účinky PTH:

Mechanismus účinku PTH spočívá ve vazbě na specifické receptory plasmatické membrány cílových buněk, nacházející se téměř ve všech tkáních (427). Výsledkem je tvorba cAMP (jeden z druhých poslů), který dále iniciuje fosforylační procesy (97). Mezi další druhé posly patří intracelulární volné kalcium a produkty fosfatidylinositolové dráhy (301;462).

Hlavní cílové tkáně účinku PTH jsou kost, ledviny a nepřímo, prostřednictvím stimulačního vlivu PTH na tvorbu vit. 1,25 (OH) D, střevní sliznice reagující zvýšením absorpce  $\text{Ca}^{2+}$  a fosfátu. Účinek PTH na kost je rozebrán níže.

V ledvinách je bezprostředním účinkem PTH zvýšená frakční resorpce  $\text{Ca}^{2+}$ . Nadměrné množství PTH však zvyšuje kalciiurii v důsledku zvýšené nálože  $\text{Ca}^{2+}$ . Dále dochází ke zvýšené fosfaturii na podkladě inhibice Na-dependentního transportu fosfátu. Stimulací adenylátcyklázy v buňkách renálních tubulů se zvyšuje i vylučování cAMP močí. cAMP plní funkci druhého posla při téměř všech renálních účincích PTH. V proximálním tubulu PTH aktivuje  $1\alpha$ -hydroxylázu, čímž stimuluje tvorbu vit. 1,25 (OH) D (168), který je významným stimulem zvýšení intestinální resorpce kalcia a fosfátu.

Účinek PTH v ostatních tkáních je méně významný. Přímý vliv má PTH na cévní tonus, na stimulaci nebo inhibici mitózy v různých tkáních in vitro, zvýšenou koncentraci  $\text{Ca}^{2+}$  v mléčné a slinné žláze. Zvyšuje glukoneogenezi a lipolýzu v izolovaných tukových buňkách.

### ***Primární hyperparatyreóza - epidemiologie:***

Primární hyperparatyreóza je generalizovaná porucha kalciového, fosfátového a kostního metabolismu, která je důsledkem dlouhodobě zvýšené sekrece PTH (76). Spolu s paraneoplastickým syndromem je nejčastější příčinou hyperkalcémie (až 90% nemocných s náhodně zjištěnou hyperkalcémií) (55;80). Patří mezi relativně častá endokrinní onemocnění. V četnosti se řadí za diabetes mellitus a tyreopatie. Incidence tohoto onemocnění se udává kolem 25-35 na 100 tisíc, prevalence kolem 1/1000, u starších žen kolem 1% (143;446). Častěji se s ním setkáváme u žen (asi 2-4x častěji oproti mužům) ve věkové skupině 40-60 let (79).

### ***Etiopatogeneze PHPT:***

Ve většině případů se jedná o sporadické onemocnění – 90% případů. U téměř 10% nemocných se toto onemocnění vyskytuje jako součást dědičných syndromů (MEN-1, MEN-2A, non-MEN familiární izolovaná PHPT, PHPT spojená s fibrooseózním tumorem čelisti a Wilmsovým tumorem).

Patogeneticky mohou být příčinou:

- solitární adenom (v 80-85%), většinou dolního příštítného tělíska, který může být v 6-10% ektopicky uložený
- mnohočetné adenomy či primární hyperplazie příštítných tělísek (15-20%), většinou horního páru. Rozlišuje se nodulární typ (v cca 45%), difúzní typ (v cca 20%) a smíšený typ (v cca 35%), vycházející většinou z hlavních buněk, méně často z vodojasných.
- karcinom (0.5%) (456), metastazuje do regionálních uzlin, jater, plic, kostí a sleziny, často způsobuje extrémní hyperkalcémii
- ektopická či paraneoplastická produkce PTH

Nutno vyloučit hyperparatyreózu sekundární (např. u chronické renální insuficience, hypovitaminózy D, poruchy absorpce kalcia střevem), při chronické léčbě lithiem, thiazidovými diuretiky a hyperparatyreózu terciární na podkladě hyperplazie nebo adenomu příštítných tělísek s obrazem podobným PHPT, refrakterní na léčbu.

Podjednotkou, na kterou je nutno diferenciatně diagnosticky pomýšlet, je FBHH (familiární benigní hypokalcierická hyperkalcémie) (267;347). Jde o autosomálně dominantní onemocnění s vysokou penetrací zahrnující tři rozdílné genetické varianty. Ta nejčastější z nich je vyvolána mutací „Calcium-sensor“ genu (83;197), která vede k částečné či kompletní ztrátě funkce specifického receptoru pro kalcium (CaR). Následkem je posun citlivosti paratyreoidálních buněk ke kalciumu. Změna CaR na úrovni renálního tubulu má za následek zvýšenou, na PTH nezávislou, resorpci vápníku v ledvinách. Výsledkem jsou hyperkalcémie, „nepřiměřeně normální“ hladina PTH a hypokalcémie. Prevalence tohoto onemocnění není jednoznačně stanovena, udává se, že se podílí na cca 2% případů asymptomatických hyperkalcémií (289).

### ***Vyšetřovací metody při PHPT:***

*Laboratorně* nacházíme zvýšené hladiny kalcémie (téměř u všech pacientů) – jednak celkového vápníku, jednak jeho ionizované frakce. Spolu s hyperkalcémií je dalším typickým znakem onemocnění zvýšená (případně neadekvátně normální – nesuprimovaná) hladina PTH – stanovení nejlépe biologicky aktivního, intaktního PTH (145).

## Základní schéma diferenciální diagnostiky: kalcémie x PTH

Kalcémie	Hladina PTH	Etiologie
↑	↑	Primární hyperparatyreóza Terciární hyperparatyreóza
↑	↓	Malignita (suprese PTH) Terapie vit. D
↓	↓	Hypoparatyreóza
↓	↑	Sekundární hyperparatyreóza Pseudohypoparatyreóza

Dalšími nálezy jsou v závislosti na tíži onemocnění tendence k snížené hladině fosfátu (většinou při dolní hranici normy, v cca 1/3 nižší), stejně jako magnézia v plasmě. Odpady vápníku v moči za 24 hodin jsou asi u 30% pacientů zvýšené, typicky je snižená tubulární reabsorpce fosfátu (55). Bývá zvýšený chlorido-fosfátový index. Laboratorní markery kostního obratu bývají zvýšené.

Ze zobrazovacích metod jsou základními: *ultrazvukové vyšetření*, které má senzitivitu 70-80% (případně spojené s provedením aspirační cytologie tenkou jehlou a odběrem materiálu nejen na cytologické vyšetření, ale i ke stanovení koncentrace PTH a tyreoglobulinu (474)). *Scintigrafie* příštítných tělísek buď jako Tc-pertechnat/Tl-chlorid subtrakční scan nebo optimálně Tc-MIBI se senzitivitou až 90%. Její přínos je i v případném zachycení ektopicky uloženého příštítného tělíska. *CT a zejména NMR* může ozřejmit zvětšené příštítné tělísko, které uniklo scintigrafii. *Arteriografie* a selektivní odběry venózní krve bývají rezervovány pro případy neúspěšné lokalizace. Přínosem může být i nově zaváděná *pozitronová emisní tomografie*. Na některých pracovištích lokalizují adenom peroperačně nabarvením po podání infuze methylenové modři s různou úspěšností.

Není plná shoda v názorech na přínos lokalizačních vyšetření před operačním řešením. Existují i názory, zejm. v USA, že předoperační lokalizace adenomu nepřináší větší efekt pro pacienta a že zkušený chirurg nalezne zvětšené příštítné tělísko se stejnou pravděpodobností (až 90%) jako uvedené metody (15). Jiní naopak předoperační lokalizaci adenomu zobrazovacími metodami hodnotí jako užitečnou (11).

### ***Klinické nálezy u PHPT, terapie:***

Klinicky bylo toto onemocnění poprvé popsáno v r. 1931. Od té doby je popisováno souhrnem symptomů: „kidney stones, aching bones, abdominal groans and psychic moans“. Pomineme-li vzácný stav akutního ohrožení života pacienta – hyperkalcemickou krizi (při kalcémii

nad 3.7 mmol/l) (80), je PHPT onemocnění polysystémové s chronickým průběhem a širokou paletou projevů – od postižení skeletu a kloubů, přes nefropatii (392), postižení gastrointestinálního traktu, kardiovaskulárního aparátu a hypertenzi, neuromuskulární projevy, mentální a psychické změny, ovlivnění hematopoézy, zvýšené riziko malignit až po udávanou zvýšenou mortalitu (20;59;64;79;326;383). Některé z těchto projevů jsme schopni poměrně přesně měřit (kostní hmota, nefropatie), u jiných je hodnocení obtížnější až, pro nespecifičnost, téměř nemožné (neuromuskulární, psychické a mentální změny) (397;423).

S nástupem dokonalejších diagnostických metod v 70. letech a tím umožněním plošného laboratorního screeningu, došlo k nárůstu incidence onemocnění čtyřikrát (196). Trochu překvapivě se zvýšil věkový průměr nemocných a valná část nemocných se zařadila do skupiny „asymptomatických“. U nich jsou jedinými projevy onemocnění zvýšená hladina kalcémie a zvýšená či nepřiměřeně normální (nesuprimovaná) hladina parathormonu. Zvýšená hladina PTH bývá zjištěna asi u 85-90% pacientů (386). Od r. 1961 je též popisována „normokalcemická“ varianta PHPT charakterizovaná normálními hladinami kalcémie při zvýšených hodnotách PTH (56;279). Četnost této varianty v rámci všech pacientů s PHPT může dle některých údajů dosahovat až 20-ti %. Je považována za časně stadium onemocnění a normokalcémie je připisována na vrub mírnější produkci PTH a rezistenci kosti a ledvin k biologické aktivitě PTH (288;385).

Před třemi dekádami se výskyt nejčastějších klinických projevů udával kolem 50-ti % pro nefrolitiázu a asi 25-ti % pro kostní onemocnění. V současné době četnost zjevných klinických projevů dále klesla na cca 20% pro nefrolitiázu a pod 5% pro kostní onemocnění (65;262;385;386). Přibližně 20% pacientů je tak symptomatických, ostatní se řadí do skupiny asymptomatických (59;391).

### Terapie:

Terapeuticky je u PHPT metodou volby chirurgické řešení (274). U pacientů, kteří toto řešení nemohou nebo nechtějí podstoupit, přichází v úvahu několik režimových a farmakologických možností a doporučení (3). Dostatečná hydratace, omezení případného vysokého příjmu kalcia, kontraindikace podávání thiazidových diuretik, u postmenopauzálních žen je ke zvažení léčba estrogény (294;381). Dalšími farmakologickými možnostmi jsou podávání bisfosfonátů (59), kalcitoninu, nově kalcimimetik ovlivňujících kalcium-sensing receptor (80;82) – cinacalceti hydrochloridum (Mimpara).

### ***PHPT a kost:***

Receptory pro PTH jsou na osteoblastech, na osteoklastech se receptory pro PTH jednoznačně nepotvrdily (296). Účinek na osteoklasty je tak pravděpodobně zprostředkovaný. PTH indukuje tvorbu cytokinů v osteoblastech. Ty pak ovlivňují osteoklasty s konečným efektem osteoresorpce. Jedním z nejdůležitějších intermediárních systémů zprostředkujících účinek PTH na kostní metabolismus in vitro a in vivo je RANKL (soluble receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand)/OPG (osteoprotegerin) cytokinový systém (164;318). Expres RANKL stimuluje aktivaci osteoklastů (393;464). Účinek RANKL je naopak modulován inhibičním receptorem OPG (424). Vedle tohoto systému hraje významnou roli i cytokinový systém IL-6/IL6sR (solubilní receptor IL6) – což jsou další významné faktory pro osteoklastickou formaci (181;407). Oba systémy, zdá se, se navzájem ovlivňují, ale mohou působit i na sobě nezávisle (331). Výsledným efektem těchto systémů je aktivace receptorů na proosteoklastech vedoucí k jejich zrání a formaci s cílovým efektem spočívajícím v kostní resorpci.

Dle pokusů in vivo se zdá, že kost na podání PTH odpovídá dvojitým způsobem. Počáteční „rychlý“ účinek – na několik minut dochází ke krátkodobému poklesu hladiny kalcia v séru, která po 1-2 hodinách začne stoupat. Kalcium se mobilizuje ze zásob zejména v oblasti blízké povrchu kosti. „Pomalý“ účinek PTH na kost trvá několik hodin až dnů a je charakterizován zvýšeným množstvím aktivních osteoblastů a osteoklastů spolu se zvýšenou kostní remodelací. Uvolnění kalcia je tak doprovázeno uvolněním fosfátu a komponent kostní matrix - např. kolagenu. Účinek na osteoblasty je dvoufázový. V první fázi je metabolická aktivita osteoblastů utlumena. Po několika dnech podávání PTH se růst osteoblastů zvyšuje a vede k tvorbě osteoidu. U nemocných s PHPT, způsobenou výraznou sekrecí PTH, jsou tak kromě jasných známek kostní destrukce způsobené osteoklasty, patrné oblasti proliferace a osteoformace způsobené osteoblasty. Remodelační proces probíhá standardním způsobem se zachováním „spřažení“ mezi resorpcí a formací, ale aktivační frekvence je typicky zvýšena až o 50% (106). PTH má též významný vliv na osteocyty, jejichž cestou je chopen mobilizovat kalcium z kostí (76).

Na rozdíl od protrahované stimulace, která vede k hyperkalcémii a zvýšení resorpce kostní tkáně, působí nízké dávky PTH podávané intermitentně zvýšenou kostní novotvorbu (396). Tento anabolický účinek PTH na kost je pravděpodobně zprostředkován stimulačním účinkem na tvorbu růstových faktorů (jako IGF-I) v osteoblastech a na podporu osteoblastogeneze.

Výsledkem protrahované zvýšené hladiny PTH při PTHP jsou klinické nálezy typické pro toto onemocnění – hyperparatyreozní osteodystrofie (dříve také osteitis fibrosa cystica či Reclinghausenova kostní choroba). Jde o onemocnění generalizované, nicméně míra, způsob a lokalizace vyjádření jednotlivých kostních změn je velmi variabilní.

Charakteristické změny pro toto onemocnění jsou:

- subperiostální resorpce (nejčastěji lze diagnostikovat na prostém RTG snímku skeletu ruky v oblasti středního falangu druhého a třetího prstu)
- akroosteolýza (distální falangy prstů, proximální konce tibie a fibuly, symfýza, sakroiliakální a akromioklavikulární skloubení)
- osteoklastomy (ohraničená ložiska se zvýšením počtu osteoklastů) v dlouhých kostech, čelistech, žebrech, epulis gigantocellularis, kostní cysty vznikající v těchto lokalizacích následkem traumat a hemoragií; dosáhnou-li větších rozměrů, podobají se obrovskobuněčným tumorům
- změny na lebce charakteru „pepř a sůl“ – skleroticko-atrofická dysplázie
- difúzní osteoporóza

U pokročilejšího onemocnění tak nacházíme deformity skeletu nebo fraktury. Dochází ke zkrácení trupu, deformaci hrudníku s obloukovitou kyfózou, u dolních končetin pak varozitu krčku femuru a kolen. Tyto nálezy jsou doprovázeny subjektivními stesky na bolesti zad, kloubů a kostí.

PTH působí především na kost kortikální, negativní změny proto bývají v této oblasti výraznější (5;117;203). Trabekulární kost se zdá být relativně chráněna, jak vyplývá i z histomorfometrických vyšetření kostních biopsií (132;341). S věkem související pokles trabekulární hmoty u pacientů s mírnou PHPT nebývá tak zřetelný (342). Změny se netýkají pouze hodnoty kostní denzity. Dochází též k poruchám geometrie a kostní mikroarchitektury (jak je možno prokázat QCT či histomorfometrií) (99;240), je popisována redukce počtu cross-linek kolagenu typu I (471). Všechny tyto změny, včetně snížené BMD, vedou ke snížení kostní pevnosti a tudíž ke zvýšenému riziku fraktur.

#### Změny kostní hmoty u asymptomatické PHPT:

Pokles hodnot kostní hmoty u pacientů s rozvinutým klinicky manifestním onemocněním je pravidlem. V případě asymptomatické formy onemocnění již tento nálezy pravidlem není a vedou se polemiky o dalším vývoji tohoto onemocnění a jeho komplikací v čase.

U většiny asymptomatických pacientů (nesplňujících kritéria k chirurgickému řešení – viz níže) poněkud nižší kostní hmotu nacházíme, nicméně další průběh onemocnění v dlouhodobém sledování (více než 10 let) se zdá být benigní, tj. nestoupá kalcémie, neklesá kostní hmota, nehorší se renální funkce (59;262). Snížení hodnot kostní denzity (predilekčně kortikální kosti) u pacientů se symptomatickou i asymptomatickou PHPT oproti zdravým kontrolám popisují i další studie (5;116;303;388;390). Jednotlivé skupiny se liší pouze stupněm závažnosti. Hodnoty takto snížené kostní hmoty jsou ve většině případů v dalším sledování již stabilní, bez dalšího (stárnutí doprovázejícího) poklesu (144;356). Předpokládá se, že k poklesu došlo v rané fázi onemocnění,

snad ještě před manifestací hyperkalcémie či jiných klinických nebo laboratorních známek, bez další progresse v čase (373;385). Obdobným způsobem (dlouhodobým stacionárním stavem) dopadlo i prospektivní sledování 121 pacientů po dobu 10-ti let (391). Taktéž Elvius a spol. (144) ve své studii sledující dlouhodobý vývoj kostní hmoty (BMC v oblasti předloktí) operovaných a neoperovaných pacientů (s asymptomatickou PHPT) zjistil, že v prvních 3 letech po operaci dochází k nárůstu BMC, BMC se nemění u neoperovaných pacientů a klesá u kontrol. V delším časovém horizontu (17 let) se však nálezy u zdravých kontrol, nemocných léčených konzervativně a nemocných operovaných neliší. V dalších pracích se nicméně také ukázalo, že asi u 25% pacientů s asymptomatickou PHPT dojde v čase k progresi jednoho nebo více ukazatelů sloužících k indikaci operačního řešení (viz níže - kritéria NIH) (2). Nejčastější byl nárůst kalcémie a kalciurie či pokles kostní denzity. V případě poklesu BMD se jednalo až o 21% pacientů (20;59;107). Tato zjištění potvrdilo i prodloužení prospektivní původně 10-ti leté studie Silverberga a spol. na 15 let (116 pacientů - 99 asymptomatických, 17 symptomatických, polovina z nich operována), kde ke splnění některého z kritérií operace došlo již u 37% subjektů (373). Pokles kostní hmoty, pravděpodobně modifikovaný, zde byl pozorován i u pacientů na antiresorpční terapii. Udává se, že přibližně 75% pacientů s mírnou PHPT ztratí v čase určitou část kostní hmoty, zatímco z neznámých důvodů tak nenastane u zbylých 25% (391).

Možnost, jak odlišit vysoce rizikové pacienty od těch v menším riziku kostního postižení nastínil Nakchbandi a spol. (318). Studoval sérové hladiny RANKL a jejich využití jako prediktorů - jednak zvýšeného kostního obratu, jednak tendence ke kostní ztrátě. Zjistil, že: 1/ RANKL je zvýšený u mírné PHPT, 2/ pozitivně koreluje se ztrátou BMD v oblasti femuru, 3/ jako takový sám vysvětlil 27% ztráty BMD v oblasti femuru, 4/ IL-6sR vypovídal obdobně, ale s menší výpovědní hodnotou, 5/ kombinace RANKL a IL-6sR identifikuje skupinu s významně zvýšeným rizikem kostní ztráty v oblasti femuru, přestože hladiny PTH nejsou významně odlišné od kontrolní skupiny.

#### PHPT a otázka fraktur:

U pacientů se symptomatickou PHPT je vedle poklesu BMD též zvýšené riziko fraktur (435;437) a to již 10 let před stanovením diagnózy PHPT. Dosahuje vrcholu asi 5-6 let před diagnózou a dále neprogreduje. Toto riziko se upravuje do jednoho roku po operaci (107;245;437). U asymptomatických forem nejsou nálezy ohledně rizika fraktur jednoznačné. Jsou práce, které zvýšené riziko pozorovaly (246;266;298;435). Lowe a spol. (279) pozoroval zvýšenou incidenci fraktur u normokalcemické PHPT. Jsou však i práce, které u asymptomatické formy onemocnění zvýšené riziko fraktur v oblasti páteře nepotvrdily (448).



## *Asymptomatická PHPT – operovat či neoperovat?*

Operace je metodou volby u klinicky manifestního onemocnění (274).

V současné době však většina nemocných nemá klinické projevy onemocnění a řadí se do skupiny asymptomatických. Zde již rozhodnutí k operačnímu řešení nemusí být tak jednoznačné. Je kladena otázka, kteří nemocní, jsou-li takoví, operaci podstoupit nemusí, protože jim onemocnění nepřináší a ani v budoucnu nepřinese zhoršení zdravotního stavu. Vyhnutí by se tím případným možným komplikacím operačního výkonu (zejména poranění n. recurrens a hypoparatyreóze).

Z důvodů optimalizace terapeutického postupu u pacientů s PHPT byla v r. 1990 na základě NIH (National Institute of Health) Consensus Development Conference on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism (2) doporučena kritéria pro indikaci chirurgického řešení. Tato kritéria zahrnují:

- 1/ hladina kalcémie více než 0.25-0.4mmol/l nad horní hranici normy
- 2/ hodnoty kalciurie za 24 hod. nad 10mmol
- 3/ zhoršení renálních funkcí vyjádřené kreatininovou-clearance o více než 30% při absenci jiné příčiny
- 4/ pokles BMD kortikální kosti vyjádřené v Z-skóre o více než -2
- 5/ klinicky manifestní projevy onemocnění – jako nefrolitiáza, osteodystrofie, neuromuskulární projevy, anamnestický údaj život ohrožující hyperkalcémie
- 6/ věk pod 50 let
- 7/ nemožnost pravidelných kontrol vývoje onemocnění v čase

V závěrech bylo též stanoveno, že je nutné další sledování a sběr dat stran systémových projevů onemocnění, vývoje incidence a progresu klinických komplikací v čase. A právě v těchto ohledech nadále existují pochybnosti. Jednak o dostatečné „přísnosti“ kritérií a riziku možné progresu nálezů v čase, jednak zda kritéria zahrnují dostatečně všechny negativní projevy onemocnění, které by případné chirurgické řešení mohlo odstranit. O tomto faktu svědčí i průzkum potvrzující ne příliš vysokou adherenci lékařské veřejnosti k jejich dodržování (400). Na základě nových poznatků byla kritéria upravena (58). Tolerovaná hladina hyperkalcémie byla snížena na maximálně 0.25mmol/l nad horní hranici normy, pokles kostní denzity na -2.5 směrodatné odchylky vyjádřené v T-skóre v jakékoli oblasti skeletu. Dle poslední úpravy byla z kritérií vyřazena hyperkalciurie (při absenci nefrolitiázy) a upřesněno postižení renálních funkcí (57). Při akceptování těchto závěrů je indikována k operaci zhruba polovina všech nemocných s PHPT (cca 20-25% má klinické symptomy a cca 25-30% je asymptomatických, ale splňujících kritéria pro operaci) (387;391). Přesto zůstávají názory, zda mohou být pacienti nesplňující tato kritéria léčeni

konzervativně bez rizika negativního dopadu onemocnění na jejich zdravotní stav, kontroverzní. Jsou zastánci navrhuující operační řešení i u pacientů s vertebrogenní osteopenií, deficitem vit. D či v perimenopauze (56;387;387) a taktéž zastánci zařazení nástrojů posuzování kvality života do kritérií NIH (405). Dalším okruhem rizikových subjektů kritérii nezahrnutým budou pacienti s jiným přidruženým onemocněním – např. hepatopatií či střevním onemocněním, případně těhotné (414).

Taktéž Hasse a spol. (193) se na základě svého pozorování, že 81% „asymptomatických“ pacientů teprve po operaci retrospektivně definuje své předoperační symptomy, přiklání na stranu operace oproti konzervativnímu postupu. Méně jasno vnáší do celé problematiky též závěry pozorování, že u některých pacientů se onemocnění projeví ledvinovými kameny, u jiných osteoporózou a že pacienti s anamnézou nefrolitiázy mají nižší morální (399;438).

### ***Přínos operačního řešení z kostního hlediska:***

Podstoupí-li pacient se symptomatickou i asymptomatickou PHPT chirurgické odstranění adenomu, dochází k poklesu markerů kostního obrátu a nárůstu kostní hmoty v porovnání s pacienty sledovanými konzervativně (16). Tento nárůst je způsoben jednak doplněním a mineralizací do té doby extenzivně remodelovaných oblastí (105), jednak obnovením pulzatility sekrece PTH a tím jeho stimulačního efektu na formaci kosti (396). Nárůst kostní hmoty je nejvýraznější v trabekulární kosti, s maximem v prvním roce po operaci (5;16;102;135). V této oblasti dochází velmi často k její úplné normalizaci (102;391). V oblastech kortikální kosti je vzestup kostní hmoty podstatně menší, v delším časovém odstupu - 3-5 let (104) a reparace kosti není úplná, pravděpodobně z důvodu endokortikální resorpce (203;327;355). Rao a spol. (355) prezentoval prospektivní 2-leté sledování pacientů po operaci asymptomatické PHPT, u kterých zjistil nárůst BMD v oblasti L-páteře, prox. femuru i předloktí.

K významnému nárůstu BMD dochází po operaci u všech pacientů, ať splňují či nesplňují NIH kritéria (240). Kromě nárůstu BMD přináší operace i další pozitiva. Dochází ke zlepšení kvality kolagenu (471), geometrie a mikroarchitektury kortikální kosti s nárůstem její pevnosti (240;362) – tj. zlepšení faktorů, které nezávisle na BMD ovlivňují riziko fraktur. Po operaci tak dochází ke snížení rizika fraktur (ale i vředové choroby a celkové mortality) oproti neoperovaným pacientům (438). Toto riziko se srovnává na úroveň zdravé populace do cca 1 roku. K poklesu rizika recidivy nefrolitiázy na úroveň běžné populace dochází také, ale pozvolna až během 10-ti letého období. Na snížení kardiovaskulárního rizika výraznější pozitivní efekt operace pozorován nebyl.

### ***Možnosti predikce kostní hmoty:***

Při rozhodování o volbě léčebné strategie - operace versus konservativní postup - by byli užiteční ukazatelé, naznačující, do jaké míry bude konkrétní pacient z operačního řešení profitovat, tj. jak významný nárůstu kostní hmoty lze u něj pooperačně očekávat. Studium možných prediktorů vývoje kostní hmoty po operaci u pacientů PHPT se zabývalo více autorů. Jejich výsledky však často nejsou konzistentní z důvodu porovnávání různých ukazatelů s různými oblastmi zájmu. Nejčastěji jsou posuzovány předoperační hodnoty markerů kostního obratu, BMD, hladin PTH či kalcia. Někteří autoři též posuzovali možné korelace s velikostí adenomu příštítného tělíska, hladinou vit. D, histomorfometrickými ukazateli případně s věkem či pohlavím pacientů.

#### *Kostní markery jako možné prediktory pooperačního vývoje kostní hmoty*

V pracích Nakaoka a spol. a Christiansen a spol. (102;317) některé z markerů kostního obratu (ALP-K, OTC, HYP, DPD, NTx) korelovaly pozitivně s pooperačním vývojem BMD v oblasti L-páteře. Nekorelovaly však již se změnou v oblasti předloktí (317) a prox. femuru (102). V jiných pracích byla pozorována jejich pozitivní korelace se změnou v oblasti prox. femuru, ale již méně přesvědčivě (krom DPD) v oblasti páteře (239). Christiansen a spol. (103) v 3-letém sledování popsal pozitivní korelaci mezi předoperačním OTC, NTx a některými histomorfometrickými znaky a pooperačním vývojem whole-body BMD.

V jiných pracích korelace změny kostní hmoty pooperačně s předoperačními markery kostního obratu jednoznačně prokázány nebyly (185;328).

#### *BMD jako možný prediktor pooperačního vývoje kostní hmoty*

Předoperační BMD pouze v oblasti předloktí negativně korelovala s pooperačním nárůstem BMD v oblasti L-páteře a prox. femuru (resp. distálního radia) (102;317). Almqvist a spol.(16) zjistil, že předoperační BMD v oblasti prox. femuru negativně koreluje s pooperačním nárůstem v téže oblasti. Pro oblast L-páteře ovšem obdobnou korelaci nepotvrdil. Negativní korelaci předoperačních hodnot BMD s pooperačním nárůstem BMD prokázaly i další práce (5;389). V práci Christiansen a spol. (104) (3-leté sledování) nízké vstupní BMD nebylo následováno výraznějším nárůstem BMD pooperačně.

#### *PTH jako možný prediktor pooperačního vývoje kostní hmoty*

Korelace předoperační hladiny PTH s pooperačním vývojem BMD jsou značně nesourodé.

V některých pracích předoperační hladina PTH pozitivně korelovala s časným pooperačním nárůstem BMC whole-body (169), BMD L-páteře (317;327;442) a předloktí (239) a až po 5-6-ti

letech na předloktí (327). V jiných pracích naopak korelace předoperační hladiny PTH s pooperační změnou BMD prokázány nebyly - pro předloktí (317), L-páteř (239), pro žádnou sledovanou oblast (L-páteř, prox. femur, předloktí) (102).

#### *Hladina Ca jako možný prediktor pooperačního vývoje kostní hmoty*

Předoperační hladina kalcémie korelovala pozitivně s váhou adenomu, příznaky jako únava, bolest kostí a váhový úbytek (108). Negativně korelovala s předoperační BMD whole-body, L-páteře a zápěstí a pozitivně s pooperačním nárůstem BMD whole-body a L-páteře (16;103;112;135). Naopak Nakaoka a spol. (317) nezjistil rozdíl v nárůstu BMD (předloktí či páteře) po operaci mezi skupinami rozdělenými dle kalcémie (nad a pod 3mmol/l).

#### *Velikost adenomu PT jako možný prediktor pooperačního vývoje kostní hmoty*

Velikost adenomu v některých pracích korelovala pozitivně s předoperační hladinou Ca a PTH a negativně s předoperační BMD L-páteře a prox. femuru (169). Ve vztahu k pooperačním změnám BMD se však příliš neuplatňuje. Nebyly také zjištěny korelace s výskytem fraktur před ani po operaci, ani s markery kostního obratu (78;104;169).

#### *Hladina vit.D jako možný prediktor pooperačního vývoje kostní hmoty*

Byla pozorována určitá korelace mezi hladinou vit. D a předoperační hodnotou BMC předloktí (43). Negativní korelaci mezi hladinou vit. D a pooperační změnou BMD v oblasti prox. femuru prokázal Nordenstrom a spol. (328). V jiných pracích však jeho vztah s pooperační změnou BMD v oblastech L-páteře, prox. femuru či předloktí prokázán nebyl (104;328).

#### *Histomorfometriční ukazatelé jako možný prediktor pooperačního vývoje kostní hmoty*

Někteří autoři prokázali pozitivní korelaci mezi histomorfometrickými ukazateli kostního obratu a pooperačním nárůstem BMD L-páteře (104) a BMD whole-body (103).

#### *Věk pacienta jako možný prediktor pooperačního vývoje kostní hmoty*

Nakaoka a spol. (317) nezjistil významný rozdíl v procentuálním či absolutním pooperačním nárůstu BMD v oblasti L-páteře či předloktí mezi skupinami <50 let a ≥50 let věku. V krokové regresní analýze předoperačních indikátorů (věku, Ca, P, ALP, PTH, BMD předloktí a L-páteře) však byl věk vybrán jako determinanta absolutního nárůstu BMD s nízkým koeficientem determinace pro předloktí ( $r^2=0.338$ ), vyšším pro L-páteř ( $r^2=0.789$ ). Jiné práce korelaci věku s pooperační změnou BMD nepotvrdily (328).

*Pohlaví pacienta jako možný prediktor pooperačního vývoje kostní hmoty*

Ženské pohlaví při PHPT s sebou nese vyšší riziko fraktur (439). Nebyl však zjištěn rozdíl v nárůstu BMD po operaci mezi skupinami muži – pre- a postmenopauzální ženy (104;262;328;391).

Tabulka s přehledem studií prediktorů vývoje kostní denzity po operaci je uvedena v části „Příštítná tělíska – diskuse“, str. 92. Tab. č. 25.

## **Růstový hormon a kost:**

Růstový hormon (GH) je působkem nejen podporujícím růst a vývoj, ale s širokým metabolickým dopadem na celý organismus. Zatímco stimulace lineárního růstu je účinkem časově limitovaným, vykazuje GH řadu metabolických efektů po celý život: anabolický účinek, vliv na hospodaření se sacharidy, metabolismus a distribuci tělesného tuku, na kostní denzitu, nebo ovlivnění imunologických parametrů.

Patologické stavy týkající se GH se mohou projevovat ve smyslu jeho nadbytku (gigantismus, akromegalie) či nedostatku. Obě varianty se významným negativním způsobem podepisují na kostním metabolismu.

GH je tvořen, skladován a secernován do oběhu somatotropními buňkami předního laloku hypofýzy (somatotropy tvoří nejpočetnější skupinu buněčné populace v adenofýze – asi 50%). Jeho sekrece je regulována GHRH a somatostatinem a probíhá pulzatickým způsobem (zhruba ve 2-hodinových intervalech), s nejvyšší hladinou v nočních hodinách (ve spánku). GHRH stimuluje sekreci a pulzabilitu GH, somatostatin působí inhibičně a stanovuje jeho bazální hladinu. Tyto mechanismy jsou regulovány negativní zpětnou vazbou (175). Za 24 hodin se uvolní cca 0.5mg GH. Existuje řada faktorů, které ovlivňují sekreci GH prostřednictvím GHRH a somatostatinu (spánek, výživa, tělesné složení, stres...). Existují pravděpodobně i mechanismy stimulační/inhibující GH jinou cestou - např. stimulace sekrece GH ghrelinem. Ten také stimuluje GHRH. Na řízení sekrece GH se významně podílí i pohlavní steroidy. U premenopauzálních žen je hladina GH asi o 20-50% vyšší než u mužů stejného věku (146;218). Estrogeny zvyšují sekreci GH tím, že vyvolávají určitou periferní rezistenci k růstovému hormonu v játrech (171;238). Výsledkem jsou hladiny IGF-I stejné jako u mužů, ale při vyšších hladinách GH u žen (300). Pokles GH v séru v průběhu stárnutí u mužů i žen koreluje se změnami hladin gonadálních steroidů. V průběhu života hladiny kulminují v období puberty, dále postupně klesají o cca 14% za každou dekádu života (216) s dosažení nejnižší hladiny v šesté dekádě života (175;465). Stimulačně na sekreci GH působí i hormony štítné žlázy, inhibičně glukokortikoidy.

GH tvoří heterogenní skupinu pěti druhově specifických polypeptidů. Ze 75% se jedná o molekulu tvořenou řetězcem 191 aminokyselin. Z plasmy se podařilo izolovat ještě menší molekuly, jejichž biologický význam není jasný. V plasmě je cca 75% GH vázáno na vazebné bílkoviny (GHBP – rozlišujeme 2 typy). Biologický poločas GH se pohybuje kolem 10-20min. GHBP je extracelulární doménou GH receptoru (109). Je produkován zejména v játrech. Jeho funkce není plně prozkoumána, může modulovat aktivitu GH.

(GH s mírně odlišnou strukturou produkuje i lidská placenta. Ta také produkuje příbuzný choriový somatomotropin (hCS), který má asi 0.1% růstového potenciálu GH).

### ***Mechanismy účinku GH***

GH působí prostřednictvím transmembránového receptoru asociovaného s tyrozinkinázou. Tento receptor se vyskytuje ve většině tkání, s největší hustotou v játrech. GH má účinky jednak přímé (v řadě tkání), jednak nepřímé – prostřednictvím IGF. V nejčasnější fázi (cca do 30 min) má účinky podobné inzulinu (vychytávání aminokyselin, vychytávání a utilizace glukózy), v následných pozdních účincích má lipolytický efekt, zvyšuje oxidaci volných mastných kyselin na úkor glukózy, indukuje retenci dusíků a syntézu bílkovin, má inhibiční účinek na sekreci inzulinu, jehož účinky antagonizuje, podporuje retenci vody. Druhou (nepřímou) cestou působení GH je indukce lokální i jaterní produkce IGF-I a IGF-II (pro zprostředkování účinku GH je významnější IGF-I). Hlavním zdrojem cirkulujícího IGF jsou játra. Hladiny cirkulujícího IGF-I jsou u obou pohlaví (na rozdíl od vyšších hladin GH u žen) obdobné (237). Cirkulující IGF-I se podílí na zpětnovazebném působení sekrece GH v hypofýze. IGF mají mitogenní efekt a stimulují lineární růst. Dále mají hypoglykemizující účinek (ovšem výrazně slabší než inzulin), stimulují retenci dusíků a snižují hladinu cholesterolu. Jak v krvi, tak ve tkáních jsou vázány v naprosté většině na vazebné bílkoviny (IGFBPs; nejvíce se uplatňují IGFBP 1-3) a kyselou labilní subjednotku (ALS-acid labile subunit) (63;233). Dochází tak k výraznému prodloužení biologického poločasu IGF-I na 12-15 hodin. Ukazuje se, že IGFBP mají nejen funkci „nosičů“ modulujících aktivitu IGF, ale mají i vlastní funkci týkající se růstu a buněčné apoptózy nezávislé na IGF. ALS je nutná k udržení hladin IGF-I a IGFBP-3 (425). Krom účinků systémového hormonu má IGF-I důležitou roli v autokrinní a parakrinní regulaci mnoha tkání - zejména jejich metabolismu, růstu a diferenciaci (128). Účinky IGF jsou zprostředkované transmembranozními receptory s tyrozinkinázovou aktivitou (obdobně jako inzulin) (10).

Výsledným efektem účinku GH/IGF jsou:

GH - proteoanabolický efekt, jeho přímý vliv na metabolismus bílkovin není dostatečně popsán,  
navozuje ale retenci dusíku  
- navozuje inzulinorezistenci  
- stimuluje lipolýzu

IGF-I a II mají oba protein-anabolické účinky, navzájem se liší účinky na metabolismus glukózy a lipidů. IGF-I má hypoglykemizující efekt (působí na receptor zkříženě s inzulinem, ale s výrazně nižší afinitou).

## ***Insuficience GH (resp. hypopituitarismus)***

Z důvodu sledování pacientů s GH insuficiencí vznikl program nazvaný „The Pharmacia International Metabolic Surveillance (KIMS) study“, započatý od r. 1994, jehož cílem je sběr klinických dat o pacientech s GHD, efektu terapie na onemocnění a mortalitu. V r. 2003 v něm bylo již zařazeno přes 8000 pacientů ve věku 18-72 let z více než 27 zemí (306).

Epidemiologie: incidence onemocnění GHD se udává 8-10 na 1 milion a rok. Prevalence kolem 1-3 na 10 000 (122).

### Etiologie:

Nejčastější příčiny selhání funkce hypofýzy v dospělosti jsou:

- expanze v oblasti tureckého sedla (resp. následky po její terapii) – cca 82%
- ischemická nekróza (téměř výlučně v souvislosti těhotenstvím – zejm. po větších krevních ztrátách a hypotenzi – Sheehanův sy) – cca 5%
- syndrom prázdného sedla (tj. výchlípky mozkomíšního moku do sedla cca 6%)
- trauma cca 5%
- další příčiny – autoimunitní hypofyzitida, granulomatózní záněty
- selektivní hypotalamické poruchy
  - o deficit GH
  - o Kallmannův syndrom

### Klinika:

Klinický obraz deficitu GH je vzhledem k těsnému vztahu místa produkce GH a místa produkce řídicích hormonů ostatních hormonálních os velmi často svázán a propojen s klinickým obrazem poruchy těchto os (ať již deficitu či nadprodukce). Vzhledem k anatomickým poměrům vidáme nejčastěji časovou následnost vzniku poruchy jednotlivých os následovně: GH – LH/FSH – TSH – ACTH. Nejčastější izolovaný deficit jedné osy vidáme u GH a dále u GnRH, vedoucí k selektivní insuficienci gonadotropní (Kallmannův sy).

Vlastní projevy deficitu GH jsou většinou pozvolné a nenápadné (pomineme-li hypopituitární krizi jako následek kumulace insuficiencí několika os): centrální obezita s kumulací podkožního a viscerálního tuku zejm. v oblasti břicha, zvýšená inzulinová rezistence, snížení LBM a svalové hmoty a tím pokles výkonnosti, osteoporóza a zvýšené riziko fraktur, proaterogenní změny a nárůst kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortality, anémie, dehydratace, zhoršení subjektivního pocitu zdraví (38;46;85;188;232).



### Diagnostika:

Laboratorně nacházíme: normocytární či makrocytární anémii, zvýšenou hladinu cholesterolu, v rozvinutých případech sklon k hypoglykémii, zvýšenou hladinu CK a transamináz.

Při podezření na deficit GH je samozřejmě nutné v prvním kole provést vyšetření známek možné poruchy ostatních hormonálních os (tj. gonád, štítné žlázy a nadledvin) a vyšetření hladiny prolaktinu (ta může být při expanzi hypofýzy i zvýšená).

Vyšetření hladiny IGF-I má u dospělých (na rozdíl od dětí) pro stanovení nedostatečné sekrece GH malý význam. K vlastní diagnostice deficitu GH používáme stimulační testy. Nejčastěji inzulinový toleranční test, kterým současně vyšetříme i osu ACTH (201). Tento test je však kontraindikován u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, po cévní mozkové příhodě, s epilepsií, renální a hepatální insuficiencí a u diabetiků. Dalšími alternativami inzulinového testu jsou test s argininem+GhRH, klonidinový test, test s L-dopou či glukagonem (174;349;417).

Ze zobrazovacích metod se nejčastěji užívá NMR hypofýzy. Ke kompletnímu vyšetření patří vyšetření oční a neurologické.

### Terapie:

Léčba insuficience GH spočívá v jeho substituci (samozřejmě spolu se substitucí případných poruch ostatních hormonálních os). Substituce GH u dospělých je při těžkém deficitu (GH po stimulaci méně než 3ng/ml) uznanou a z pojištění hrazenou indikací. Tato terapie může významným způsobem eliminovat či alespoň redukovat nežádoucí metabolické následky způsobené GH deficitem (95;124;394).

### ***Účinky GH na kost:***

#### *Účinky GH na buněčné úrovni:*

Byly popsány specifické receptory pro GH na osteoblastech, jejichž proliferaci GH stimuluje (243). Na jejich stimulaci se může podílet i IGF-I (88;148;202). Byly prokázány receptory pro IGF-I i na osteoklastech (156;213) a zdá se, že GH tak může ovlivňovat i osteoklastickou kostní resorpci a to jak cestou diferenciací osteoklastů, tak jejich aktivací (100) (372). GH jednak přímo stimuluje diferenciaci prekurzorových buněk růstových plotének, jednak nepřímo stimuluje chondrocyty prostřednictvím IGF-I (334). Pro kostní metabolismus v dospělosti má, zdá se, větší význam lokální produkce IGF-I (110;469). Jeho systémová produkce (zejm. z jater) má na kost podstatně menší efekt, jak ukazují nálezy při poruše jeho sekrece (460;461) nebo u knockoutovaných myší s vyřazením více než 90% GH receptoru v játrech (135). Jiné práce zase vyzdvihují úlohu systémového (tj. z jater pocházejícího) IGF-I a to zejm. z hlediska vývoje a

lineárního růstu (453;459). Lokální produkce IGF-I je při tom ovlivňována nejen vlastním GH, ale i PTH, vit. 1,25 (OH) D a estradiolem (91;304).

Osteoblasty syntetizují jak IGF, tak IGFBP. Syntéza IGF-I je v kosti stimulovaná řadou faktorů – GH, estrogeny, PTH, prostaglandiny E, naopak kortisol jeho syntézu inhibuje. IGF jsou nejvýznamnějšími růstovými faktory v kosti. Jedním z klíčových výsledných efektů jejich působení je stimulace tvorby osteoprotegerinu osteoblasty, který váže RANKL a soutěží o receptor RANK přítomný na povrchu prekurzorů osteoklastů. Tím inhibuje kostní resorpci. IGF-I také stimuluje transkripci kolagenu typu I a snižuje syntézu kolagenázy 3 či metaloproteinázy 13 - kolagen degradujících proteáz (92). O významu kostního IGF-II je informací méně. Uplatňuje se zejména během embryonálního vývoje, kdy je spolu s IGF-I klíčovým determinantem růstu nezávisle na GH (451). Osteoblasty tvoří také IGFBPs a jejich proteázy. IGFBP 3 a 5 potencují anabolický efekt IGF-I, IGFBP-2,4 a 6 mají inhibiční vliv. IGFBP-2 se zdá mít negativní podíl na poklesu kostní denzity u postmenopauzálních žen a u mužů ve věku nad 50-let (21). IGFBP-6 se zdá být negativním regulátorem osteoblastické diferenciaci a kostní formace (403). Zdá se, že regulace receptoru pro GH na osteoblastech může být důležitým momentem lokální autokrinní zpětné vazby. Na tomto procesu se podílejí jak GH, tak IGF, stejně jako IGFBP.

GH/IGF-I zvyšují biochemické markery kostního obratu u zdravých i GH deficitních subjektů (32;188). Jsou hlavními determinanty normálního longitudinálního růstu kostí během prepubertálního období, zrání kostní hmoty a dosažení vrcholové kostní denzity - „peak bone mass“ (66;290;411). Longitudinální růst je určen proliferací chondrocytů a jejich diferenciací v růstových ploténkách s následnou invazí cév a přestavbou na kostní hmotu – tzv. endochondrální osifikací. Tento proces je regulován genetickými, hormonálními a nutričními faktory. GH/IGF stimuluje kortikální i trabekulární kostní formaci (73;227). V dospělosti je jejich funkcí modelace a remodelace kostní tkáně. Kostní hmota s narůstajícím věkem klesá (68;69), zrychleně pak u postmenopauzálních žen (262), kdy se přidává negativní efekt nízkých hladin estrogenů. GH/IGF-I též vedou ke zvýšení svalové masy a tím zatížení kostí (449).

GH/TGF-I zvyšují resorpci vápníku a fosfátu střevem a zvyšují sekreci vit. 1,25 (OH) D (452;472). Mají pozitivní efekt nejen na kostní obrat a BMD (261), ale stimuluje také periostální kostní apozici, čímž ovlivňují velikost kosti (395). Dochází ke zlepšení kvality kostní tkáně a její pevnosti (od které se odvíjí riziko fraktur) (380). Byla prokázána asociace mezi hladinou IGF-I v kostní matrix kadaverů a rezistencí kosti k fraktuře (402).

#### *Součinnost GH s ostatními hormony v účinku na kost*

Jsou zkoumány vzájemné účinky GH/IGF a PTH na kost. Zdá se, že GH/IGF snižují či upravují sekreční rytmus PTH (260) a tím jeho hladinu v krvi. Na druhou stranu mohou

v některých tkáních, zejm. v ledvinách a kosti, zvyšovat senzitivitu k účinku PTH (14). Obdobně snížením hladiny GH při úspěšné léčbě akromegalie dochází ke zvýšení hladiny PTH (93). A naopak, primárně zvýšené hladiny PTH působí inhibičně na produkci GH, jak lze pozorovat u PHPT (112). U postmenopauzálních žen bývá zjištěna zvýšená hladina cirkulujícího PTH s abnormálním cirkadiálním rytmem (227). Z nálezů nižších hladin GH/IGF-I, odpovídajících věkovému poklesu u těchto pacientek, lze předpokládat možný spolupodíl takto snížených hladin GH/IGF-I na abnormálním působení PTH. Joseph a spol. (236) provedl studii, ve které postmenopauzálním ženám s osteoporózou aplikoval GH. Došlo k úpravě hladin IGF-I, původně zvýšené hladiny PTH během 6-ti měsíců poklesly k normě. Dále došlo k nárůstu exkrece nefrogenního cAMP a fosfátu, stejně jako hladiny vit. 1,25 (OH) D a markerů kostního obratu. Mnohé z těchto účinků lze vysvětlit působením GH/IGF. Zdá se však, že zvýšení nefrogenní sekrece cAMP a snížení hladiny PTH jsou výsledkem zvýšení periferní účinnosti PTH. Jelikož PTH stimuluje produkci IGF-I v kostní tkáni (ne však již, tak jako GH, v systémové cirkulaci (53)), lze uzavřít, že v určitém ohledu působí GH/IGF-I a PTH na kost synergicky (23;442).

GH/IGF-I zasahují významným způsobem i do metabolismu hormonů štítné žlázy a tím nepřímou též ovlivňují kostní metabolismus. Zvyšují periferní konverzi T4 na T3 jak u zdravých (305) tak u GHD (234) pacientů. U GHD pacientů jsou hladiny T4 normální ale T3 snížené oproti zdravým kontrolám (125). Substituce GH u GHD pacientů vede ke zvýšení volného T3 a snížení T4 a reverzního T3 (6;61;234). T3 zvyšuje IGF-I syntézu osteoblasty a IGF-I moduluje anabolické účinky T3 na kost (214;259).

U žen byl zkoumán vliv estrogenů na GH. Bylo pozorováno, že jak perorálně (ty zejména) tak transdermálně podávané estrogenové preparáty vedou ke snížení hladiny IGF-I a zvýšení sekrece GH. Mechanismem těchto změn je zvýšení periferní rezistence k GH v játrech. Estrogeny pravděpodobně také určitým negativním způsobem zasahují do lokální syntézy IGF-I v cílových tkáních.

Růstový hormon může též snížit periferní účinek glukokortikoidů redukcí aktivity 11 $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenázy typu 1 (443).

### ***Vliv deficitu GH na kost:***

Je nutné rozlišovat mezi deficitem vzniklým v dětství (COGHD) a deficitem vzniklým v dospělosti (AOGHD).

COGHD. Negativní vlivy deficitu GH jsou v případě COGHD vyjádřeny více než u AOGHD.

Kostní věk je zde opožděn. Na tom se mohou spolupodílet deficity gonadální a tyreoidální. Opakovaně byla prokázána významně nižší kostní hmota proti věkově srovnatelným kontrolám

(125;244). Tato snížená kostní hmota je následkem zejm. snížené kostní novotvorby než zvýšené osteoresorpce (124;333). Hodnoty BMC lumbální páteře jsou o 9-19% a na předloktí o 20-30% nižší oproti zdravým kontrolám (244). Zajímavé je porovnání kostní hmoty a skutečné kostní hustoty. Dle Baroncelli a spol. (33) je volumetrická BMD významně méně snížena u prepubertálních COGHD dětí než plošná BMD, nicméně pořád je nižší než u zdravých kontrol. Tentýž autor pak v dalším pozorování (34) potvrdil normální volumetrickou BMD u dětí po ukončení lineárního růstu. Bex a spol. (49) referuje o početné Moskevské kohortě dospělých pacientů s COGHD (bez substituční terapie v dětství) u které byly zjištěny nízká výška, nízký BMC, nízká BMD Z-skóre, ale normální volumetrická BMD (oblast L-páteře) ve srovnání s kontrolní skupinou. Obdobné nálezy byly shledány u pacientů s poruchou na linii GHRH-GH-IGF-I- receptor (28;281) či genetickým defektem IGF-I (450).

Významná část kostní hmoty jedince je získána během pozdní adolescence a mladé dospělosti (66). Udává se, že období dotváření a akumulace kostní hmoty v různých částech skeletu trvá 1-7 let po dosažení lineárního růstu kostí (66;290;411). Odhaduje se, že v tomto období může být získáno ještě více než 20% vrcholové kostní hmoty. Období, kdy je u pacientů s COGHD dosaženo „peak bone mass“, není přesně známo a může být opožděno oproti zdravým jedincům. Otazná je z tohoto hlediska obvyklá praxe ukončení terapie GH po ukončení růstu jedince. Jako správný postup se ukazuje kontinuální pokračování substituční terapie až do dospělosti (223;235;329).

Nejasná je též otázka dávky substituce u těchto „mladých dospělých“. 2-letá multicentrická prospektivní studie (382) srovnávala pacienty s dětskou dávkou 25 $\mu$ g/kg/den, s dospělou dávkou 12.5 $\mu$ g/kg/den a bez substituce. Za 2 roky měli léčení pacienti signifikantně vyšší BMC oproti neléčeným. Mezi skupinami léčených (byť rozdílnými dávkami GH) však signifikantní rozdíl nebyl. Deficit mineralizace dospělých s izolovaným COGHD je podobného rozsahu jako u osob s deficitem kombinovaným (244).

AOGHD. I u dospělých se můžeme setkat se sníženou kostní denzitou (207;229), ve většině případů se však jedná o dospělé s COGHD (125;244) a o pacienty v mladší věkové skupině (do 30 let). Pro to svědčí i výsledky studie Murray a spol. (315). Ten sledoval vývoj BMD u pacientů rozdělených do kategorií podle věku (<30, 30-45, 45-60, >60 let). Jednalo se o 125 pacientů s těžkým GHD (třetina z nich COGHD s věkovým průměrem 26 let, ostatní AOGHD s věkovým průměrem 44 let). Byla měřena BMD (včetně kalkulované volumetrie) v oblasti L-páteře, prox. femuru a předloktí. Zjistil, že zatím co v kategorii pod 30 let mělo 20-38% pacientů Z skóre pod -2, v dalších věkových kategoriích docházelo k nárůstu hodnot Z-skóre a v období nad 60 let se hodnoty Z-skóre pohybovaly dokonce nad hodnotami pro normální zdravou populaci. V obdobném duchu vyznívají i výsledky vyšetření periferního QCT radia, které u pacientů

s AOGHD neprokázaly významné patologické změny. Naproti tomu u dospělých s COGHD byla normální trabekulární a hraničně nižší kortikální BMD, ale významně nižší kortikální tloušťka a menší kostní objem – oboje vysvětlující významně nižší BMD na L-páteři a prox. femuru (314). Výrazně snížená kostní hmota tudíž není typickým nálezem u pacienta s AOGHD ve vyšším věku. V souladu s tímto závěrem jsou i studie Toogood 2003 (415) a Janssen a spol. (217). Posuzované skupiny jsou však často heterogenní, v naprosté většině se nejedná o izolovaný deficit GH, ale kombinovaný s poruchou jiných hormonálních os. Přesný mechanismus vedoucí k redukovanému BMD u dospělých pacientů není zcela znám. Do hry vstupuje gonadální deficit, ale i možná nadměrná substituce tyroidálního a zejm. glukokortikoidního deficitu. Příčinou je pravděpodobně redukovaná osteoformace (stav nízkého kostního obratu) a mineralizace.

Více je postižena kost kortikální než trabekulární (314). Pro to svědčí i nálezy Kosowicz a spol. (252), který u dospělých s pacientů s COGHD, kteří nebyli nikdy léčeni substitucí GH (ale měli případnou substituci ostatních horm. os), pomocí měření DEXA a scintigrafie (se značeným bisfosfonátem) zjistil nejvýraznější postižení kortikální kosti, zejm. diafýz dlouhých kostí končetin.

Parametry kostního metabolismu - kostní markery - vycházejí v porovnání se zdravými subjekty nekonzistentně. Ve většině případů se setkáváme se sníženým metabolickým kostním obratem (18;253;321).

Histomorfometricky bývají popisovány zvýšená kostní eroze, pomalejší mineralizace osteoidu, snížená osteoformace (72).

Je snížena citlivost nemocných k PTH v kosti, ledvinách i ve střevě s kompenzatorním zvýšením jeho hladiny (12;13). Pokles GH, sérové hladiny IGF-I a IGFBP-3 s věkem dalo vznik i hypotézám o podobnosti se senilní osteoporózou a možnostech tyto projevy stáří ovlivnit (287). Avšak studie porovnávající spontánní a stimulované hladiny GH u osob nad 60 let (zdraví jedinci/jedinci s GHD) zjistila signifikantně nižší hladiny GH u nemocných jedinců oproti zdravým. Sekrece GH u nemocných byla pouze 12% oproti té u zdravých jedinců (418;419). Obdobná míra poklesu (nemocní oproti zdravým) bývá nacházena i u mladších pacientů s GHD (358). Také rozdíly v tělesném složení (zejm. tukové hmoty) a markerech kostního obratu u starších porovnávaných skupin odpovídaly rozdílům pozorovaným při porovnávání mladších skupin. Z hlediska LBM a BMD nebyly ve starší věkové kategorii rozdíly mezi nemocnými a zdravými kontrolami (416). U starších zdravých jedinců dochází k poruše efektivity remodelačního procesu – tzn. osteoformace následující po fázi osteoresorpce není dokonalá a při každém remodelačním cyklu tak dojde k malé ztrátě kostní hmoty (285;286). Stav GHD vede k zpomalení tohoto neefektivního remodelačního cyklu a paradoxně tím k normální nebo zvýšené BMD u starších jedinců (315).

### **Riziko fraktur u pacientů s GHD:**

Z dlouhodobých prospektivních studií zdravých osob a osob s osteoporózou je prokázáno, že riziko fraktury může být predikováno z hodnoty BMD a že osteopenie/osteoporóza jsou významnými indikátory zvýšeného rizika fraktur (118;299), přičemž pokles kostní denzity o 1 SD odpovídá zvýšení riziku přibližně 2-4x. Tato pozorování se zdají být aplikovatelná na pacienty s GHD (366).

Mazziotti a spol. 2006 a 2008 (291;292) zjistil, že u pacientů s GHD se asi polovina fraktur vyskytla při normální BMD a prevalence fraktur byla významně vyšší u pacientů neléčených oproti léčeným. To svědčí i o jiném mechanismu, než snížené BMD, vedoucím k fraktuře – kvalita kosti?

Udává se, že riziko fraktur je více než 2-násobné oproti zdravým kontrolám a není závislé na přítomnosti hypogonadismu či existenci resp. absenci léčené tyreopatie (70;366;454). Vestergaard a spol. (434) ve své studii u skupiny pacientů se subnormální stimulantnou hladinou GH pozoroval signifikantně vyšší riziko fraktur než u pacientů s normálním výsledkem stimulačního testu.

Dle některých autorů jsou zlomeniny u GHD pacientů lokalizovány zejména do oblastí s dominantním zastoupením kortikální kosti (70;454). Jiní autoři popisují zvýšené riziko v oblasti L-páteře (455), či ve všech lokalitách bez rozdílu (366).

Tab. 1.: Riziko fraktury u pacientů s hypofyzární insuficiencí (z Bex a Bouillon (49))

	Wuster a spol. (455)	Rosen a spol. (366)	Vestergaard a spol. (434)
Země	Německo	Švédsko	Dánsko
Počet pacientů	122	107	140
Doba sledování (roky)	2-20	13	Sledování po diagnóze
Věkové rozmezí (roky)	18 - 80	18 – 74	51.4 ± 14.8
Deficit více hormon.os (%)	> 75	97	Neznámo
Kontrolní skupina	EVOS	MONICA	59 hypopituitárních pacientů bez GHD
	Vertebrální fraktury	Všechny fraktury	Všechny fraktury
Pacienti (%)	17	24.1	15
Kontroly (%)	7.5	8.7	3
Procento nikdy neléčených GH 100		39	67

EVOS = European Vertebral Osteoporosis Study.

MONICA = subsekcce z projektu WHO Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease.

### *Problematické body prováděných studií:*

- problémem je kontrolní skupina (dlouhodobá aplikace subkutánních injekcí)
- pacienti mají často gonadální deficit, nezřídka ne zcela optimálně substituovaný; taktéž substituce tyroidální a kortikoidní není zcela bez vlivu na skelet
- vliv přidružených patologických stavů (M.Cushing, prolaktinom)
- posuzování kostní hmoty – je měřena BMD (což je BMC na cm<sup>2</sup>), zcela správné by bylo volumetrické měření tj. BMC na cm<sup>3</sup>. Pacienti s COGHD mají menší vzrůst v dospělosti. Bylo vypočítáno, že rozdíl ve výšce o 20cm odpovídá rozdílu v BMD přibližně o 1 SD (125). To může vést k chybné interpretaci a závěru o zvýšeném riziku fraktur.

### *Efekt léčby GH při jeho deficitu z hlediska kostí:*

Účinnost léčby GH u pacienta s GHD byla poprvé demonstrována v r. 1958 na 17-ti letém dětském pacientovi (352). Od roku 1985 je k dispozici rekombinantní forma GH (jejíž zavedení ukončilo riziko přenosu Creutzfeldtovy-Jakobovy choroby).

Dávkování substituční terapie GH je cíleno k dosažení normálních hladin IGF-I (odpovídajících dané věkové kategorii), samozřejmě s ohledem na klinické nálezy (léčebných, případně nežádoucích účinků) (222;431).

Pozitivní efekt terapie GH na kostní metabolismus a BMD u GH-deficitních pacientů byl prokázán ve více studiích (14;222;227).

### *Rekapitulace nálezů prováděných studií:*

1/ *Kostní obrat.* Dochází ke zvýšení kostní obratu – jak osteoformace tak osteoresorpce – a to jak u krátkodobého podávání (4-7 dní) (75;231), tak u dlouhodobé terapie (227;230). Míra zvýšení obratu se udává mezi 50-100% (73;74). Míra zvýšení kostních markerů je závislá na dávce GH (219;321).

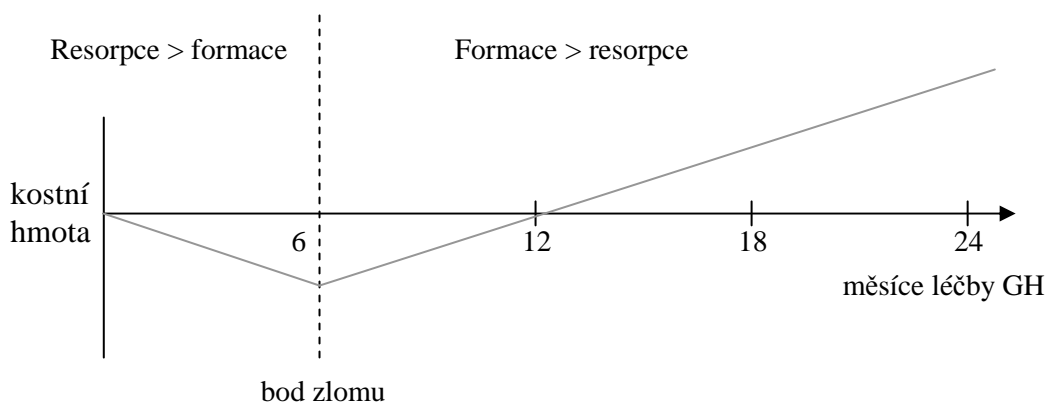
Některé práce uvádějí po více než 12-ti měsíční terapii pokles až normalizaci markerů kostního obratu (227;230;429).

2/ *Změny PTH, Ca a P.* Změny těchto parametrů jsou popisovány nekonzistentně. Některé studie popisují nárůst sérových hladin vit. 1,25 (OH) D a dále Ca, P a U-Ca po 3-6 měsících – jako výsledek mobilizace kalcia ze skeletu, zvýšené resorpce kalcia a fosfátu ve střevě a v ledvinách. Zvyšuje se citlivost tkání k PTH a normalizuje se jeho cirkadiální rytmus (14;47;325).

3/ *Změny BMD.* Krátkodobé studie prokázaly nezměněné či dokonce mírně nižší hodnoty kostní denzity po léčbě GH (433;447). Studie trvající déle než 18-24 měsíců prokázaly nárůst BMD

(41;217;230;429). Na základě pozorování účinku terapie GH na kostní densitu byl vytvořen tzv. „bifázický model“ (Graf 1) – prvních 6-12 měsíců dochází k reaktivaci kostního obratu a s ní spojenému poklesu BMD až o 2% (což zhruba odpovídá zvětšení remodelovaného objemu léčbou aktivovanými osteoklasty), zhruba po roce dochází k přechodu do fáze nárůstu BMD o cca 2% ročně. Tzv. „transition point“ je kolem 6-tého měsíce léčby (227;230;278).

Graf 1.: Bifázický model účinků GH na remodelaci kosti



BMC narůstá více než BMD, protože kost též narůstá „co do velikosti“ – díky periostální formaci (227;433).

- Zdá se, že větší přínos z léčby GH mají pacienti zahajující terapii s nižšími vstupními hodnotami BMD (155;209;227).

- Pacienti s COGHD mají rychlejší nástup účinku léčby než pacienti s AOGHD (41;227;410) a efekt terapie je u nich větší (251).

- Není jasná odpověď na otázku doby trvání nárůstu kostní hmoty při léčbě a okamžiku přechodu do „plateau“. Doba trvání nárůstu BMD při léčbě je v některých studiích udávána až 10 let (24;177), s rozdíly dle lokality skeletu. Nárůst BMD byl pozorován 10 let v oblasti L-páteře, 5-7 let v oblasti krčku femuru, nárůst BMC v těchto oblastech dosáhl maxima po 7-mi letech (177). Jiná studie popisuje nárůst BMD v oblasti L-páteře a předloktí do 60 měsíce léčby, s následným plateau (261).

- Některé studie popisují přetrvávající pozitivní efekt léčby GH (tj. nárůst BMC) ještě jeden rok až 18 měsíců po ukončení terapie (208;261;404). Vysvětlujícím mechanismem by mohl být opětovný pokles kostního obratu na původní (nízkou) předléčebnou hladinu, s dokončením již započatých remodelačních cyklů – tj. osteoformace.

4/ *Lokalita s největší odpovědí na GH.* Závěry, kterou oblast skeletu ovlivňuje terapie GH více či méně (trabekulární či kortikální kost) jsou nesourodé. Někteří autoři uvádí oblast L-páteře



a trochanteru (trabekulární kost) jako oblast nejvíce pozitivně reagující na léčbu GH (333;353). Stejně tak jiní pozorovali nižší nárůst v oblasti proximálního předloktí (převaha kortikální kosti) oproti distálnímu předloktí (převaha trabekulární kosti) (18;332;433). Naopak jiní autoři popisují výraznější nárůst v oblasti krčku femuru než L-páteře (41;155;227;230). Histomorfometrická vyšetření popisují zvýšený povrch osteoidu, zvýšenou mineralizaci, zvýšený počet a aktivační frekvenci osteoklastů ve srovnání se vstupními nálezy. Je popisován významný nárůst tloušťky kortikalis, objem trabekulární kosti nebývá změněn (73).

5/ *Dávka GH*. Hodnoty biochemických markerů kostního obratu jsou závislé na dávce GH (8;217;321). Jinou otázkou jsou změny BMD. Zdá se, že u pacientů s COGHD je lineární korelace mezi dávkou a nárůstem BMD (426). U pacientů s AOGHD však již nízké dávky měly optimální efekt na nárůst BMD, kdežto vysoké dávky mohou způsobit iniciační pokles BMD, pravděpodobně zvýšenou osteoresorpcí (8;41;62). Při porovnávání dvou dávkovacích schémat (12.5 resp. 25 $\mu$ g/kg/den) mladých dospělých s COGHD vedla obě dávkovací schémata ke stejnému nárůstu BMC (382). Jindy byl pozorován rozdílný efekt různých dávek po 18-ti měsících léčby (dávka 1.0 resp. 2.5U/den), ale po 3 letech již rozdíl nebyl významný (261).

Nezdá se, že by různá schémata aplikace GH vedla k odlišnému léčebnému efektu. Nebyl pozorován rozdíl v efektu denní aplikace GH od aplikace 3x týdně (19).

6/ *Pohlaví pacientů*. Jsou popisovány rozdíly v efektu léčby GH mezi jednotlivými pohlavími. Při léčbě stejnou dávkou GH (přepočítanou na tělesný povrch) se zdá být u mužů oproti ženám větší nárůst BMD, též jsou vyšší hladiny IGF-I a markerů kostního obratu (86). Po úpravě dávky GH ve smyslu dosažení stejné cílové hladiny IGF-I (tj. snížení dávky u mužů, případně zvýšení u žen), bylo dosaženo stejných biochemických markerů u obou pohlaví, nicméně kostní hmota opět více narostla u mužů (138;230). Rota a spol. (371) uvádí, že po úpravě (navýšení) dávky GH u žen, užívajících estrogenu, s cílem dosažení stejného IGF-I jako muži, byl nárůst BMD u obou pohlaví obdobný (s mírně vyšším nárůstem v oblasti L-páteře u mužů). Ženy užívající estrogení léčbu musí k dosažení stejné hladiny IGF-I a obdobného terapeutického efektu jako u mužů dostávat vyšší dávky substituce (115).

I tak se zdá, že větší efekt terapie je u mužů, u žen často dochází pouze ke stabilizaci BMD (48;139).

7/ *Věk pacientů*. Z kostního hlediska profitují z terapie GH více pacienti mladší než starší. U pacientů ve věku nad 60 let výsledky nejsou příliš povzbudivé (315).

8/ *Konkomitantní onemocnění*. Na účinek léčby GH může mít vliv konkomitantní hypofyzární onemocnění. Opožděný efekt terapie GH byl pozorován u pacientů s Cushingovou chorobou,

hyperprolaktinemií či hypogonadismem ve srovnání s pacienty s non-sekretorickým adenomem hypofýzy (114).

9/ Účinek GH na kost může být potencován *antiresorpční terapií*. Bylo prokázáno, že přidání pamidronátu nebo alendronátu na počátku substituce zabrání přechodnému poklesu kostní hmoty (430). Alendronát měl příznivý vliv i u nemocných na dlouhodobé substituci (51;52).

10/ *Nepřímé ovlivnění kosti GH*. Nutno mít na vědomí, že efekt léčby GH na kost není zprostředkován pouze jeho přímými účinky na kostní tkáň a metabolismus, ale také nepřímo prostřednictvím dalších metabolických změn - zejména nárůstem LBM a tím větším zatížením kosti. LBM je jednou ze základních antropometrických determinant kostní denzity, zejména u mužů (137;330). Tuková hmota, zdá se, má pozitivní přínos pro BMD u žen, u mužů její efekt není tak jednoznačný (357;440).

11/ *Metabolické účinky terapie GH*. Kromě ovlivnění kostní denzity a kostního metabolismu vede terapie GH ke změnám tělesného složení.

Bývá popisován nárůst LBM (beztukové tělesné hmoty, z níž asi 50% představují kosterní svaly) (25;45;444;449). K tomuto nárůstu přispívá i retence tekutin v organismu. Svalová hmota, která je u neléčených pacientů s AOGHD snížena o 15% se terapií GH normalizuje. Nárůst LBM je pozorován jak u žen, tak u mužů (149;204), stejně vyjádřený u pacientů s COGHD i s AOGHD (26). Dle některých pozorování se zdá, že tento pozitivní efekt na LBM je dlouhodobý (101;179).

Vedle nárůstu LBM je popisován naopak pokles množství tukové hmoty a to jak podkožní tak viscerální. Pokles viscerální a celkové tukové hmoty se zdá být proporcionální (25;188;261;449). Některé práce však dlouhodoběji trvající pokles tukové hmoty nepotvrdily (19;261). Díky recipročnímu nárůstu LBM a poklesu tukové hmoty bývá výsledná váha pacientů v čase stacionární (188;449).

Zdá se, že míra změn tělesného složení odpovídá podávané dávce GH. Při 6 měsíčním sledování byl porovnáván efekt dávkovacích schémat 3-6 ug/kg resp. 6-12 ug/kg na změny tělesného složení. Vyšší nárůst LBM a pokles tuku byl popsán u vyšších dávek GH (245). Větší nárůst LBM v závislosti na dávce GH pozoroval též v 3-leté studii Landin-Wilhelmsen a spol. (261).

Zdá se, že pozitivní změny tělesného při léčbě GH složení lze očekávat i u starších pacientů (152;261;420).

Po ukončení terapie GH však na rozdíl od kostní hmoty nebývá pozorován přetrvávající pozitivní efekt na změny tělesného složení (60;208;261).

Problematické body studií hodnotících efekt terapie GH:

- většina studií je krátkodobých
- jsou užívána různá dávkovací schémata GH, úpravy i během jednotlivých studií, ne vždy endpoint normální hladina IGF-I
- různé metodiky měření kostní denzity (DEXA, periferní QCT), hodnocení BMC, BMD, či volumetrické
- heterogenní skupiny pacientů (muži + ženy, COGHD + AOGHD, izolovaný + kombinovaný deficit)

### ***Efekt léčby GH na fraktury u pacientů s GHD:***

Studií, hodnotících vliv léčby GH na fraktury je poskrovnu.

Vydeme-li z teoretických předpokladů, že riziko fraktur je predikováno jednak poklesem BMD, ale že u pacientů s GHD existují i jiné mechanismy (kvalita kosti?) zvyšující toto riziko (viz výše), můžeme předpokládat, že terapie GH povede k jeho snížení a to zejména u mladších pacientů. U těch je při terapii GH pozorován výraznější nárůst BMD, dochází též ke stimulaci periostální apozice a tudíž „zvětšení“ kosti, dochází ke zlepšení kvality kostní tkáně a její pevnosti – což jsou všechno faktory vedoucí ke snížení rizika zlomeniny.

V několika průřezových studiích bylo skutečně prokázáno snížení rizika vertebrálních i nevertebrálních fraktur u GHD pacientů léčených GH oproti kontrolám bez substituce (291;454). Jedna studie pozorovala snížení incidence fraktur u léčených pacientů s AOGHD, ale pouze u mužů (206).

## **CÍLE PRÁCE:**

### 1/ Posoudit vliv dlouhodobé terapie tyreoidálními hormony na skelet a jeho metabolismus

- a/ zjistit vliv supresní terapie na kostní denzitu a kostní obrat
- b/ zjistit vliv substituční terapie na kostní denzitu a kostní obrat
- c/ porovnat případné rozdílné dopady těchto dvou terapeutických schémat na skelet
- d/ posoudit vliv pooperační hypoparatyreózy na kostní denzitu
- e/ v prospektivním sledování posoudit vývoj kostní denzity pacientů na supresní a substituční terapii v čase

### 2/ Posoudit možnosti predikce vývoje kostní hmoty pacientů s mírnou hyperparatyreózou po operačním řešení

- a/ Zjistit možné prediktory vývoje kostní denzity po operaci pro primární hyperparatyreózu
- b/ Vybrat nejpřínosnější z prediktorů nárůstu kostní denzity po operaci pro jednotlivé oblasti

### 3/ Posoudit změny kostní hmoty, kostního metabolismu a tělesného složení u pacientů na substituční terapii růstovým hormonem

- a/ zjistit hodnoty kostní denzity u pacientů s deficitem růstového hormonu
- b/ v prospektivním sledování zjistit vývoj hodnot kostní denzity při substituční léčbě růstovým hormonem
- c/ v prospektivním sledování zjistit vliv substituční terapie růstovým hormonem na tělesné složení – tukovou a beztukovou hmotu

# **VÝZKUMNÁ ČÁST – Štítná žláza a kost**

## **1. část – průřezová studie**

### Cíl práce:

Zjistit vliv dlouhodobé terapie tyreoidálními hormony na skelet a jeho metabolismus

### ***Metodika:***

Jedná se o pacienty sledované a léčené naší endokrinologickou poradnou pro onemocnění štítné žlázy. Z této kohorty jsme vybrali dvě skupiny pacientů k našemu výzkumu. První skupinu tvořili pacienti po operaci štítné žlázy pro dobře diferencovaný karcinom štítné žlázy na supresní terapii L-tyroxinem. Druhou skupinu tvořili pacienti s hypotyreózou léčení substituční terapií.

Žádný ze zařazených nemocných netrpěl jiným onemocněním ani neužíval medikaci, která významným způsobem zasahuje do kostního metabolismu. Výjimkou byli pacienti s pooperačně vzniklou hypoparatyreózou, kteří byli léčení vit. D a substitucí vápníku, vyskytující se v obou skupinách.

U těchto dvou skupin pacientů jsme provedli základní klinické vyšetření, laboratorní odběry s vyšetřením zaměřeným na metabolismus vápníku a fosforu v krvi a v moči, vyšetření hormonálního statutu (hormonů štítné žlázy), vyšetření markerů kostního obratu (sérové ALP-K, OTC, PICP, močové DPD/krea) a denzitometrické vyšetření ke zjištění hodnot kostní denzity (oblasti L-páteře a proximálního femuru).

Získaná data jsme následně zpracovali s cílem obě skupiny porovnat a zjistit, zda-li a pokud ano, tak jakým způsobem se různá terapeutická schémata odráží na kostním metabolismu pacientů obou skupin. K porovnání obou skupin s normou jsme použili normativní hodnoty zdravé populace dodané výrobcem v rámci software-vybavení denzitometrického přístroje.

### Odběry krve a moči:

Odběr krve byl prováděn v pololeže, mezi 8. – 10. hodinou. Pacient též odevzdal vzorek druhé ranní moče. Všechn odebraný biologický materiál byl předán do příslušných laboratoří do jedné hodiny od odběru za standardních podmínek.

### ***Laboratorní diagnostika:***

Laboratorní diagnostika byla kompletně prováděna v laboratořích Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

### Základní biochemický profil

Sérum:

Tab. 2.: Základní biochemický profil - sérum: referenční hodnoty

Analyt v séru	Referenční hodnoty
Ca	2.17 – 2.65 mmol/l
Ca-I	0.95 – 1.30 mmol/l
P	0.7 – 1.50 mmol/l
Kreatinin	50 – 115 $\mu$ mol/l

Moč:

Tab. 3.: Základní biochemický profil - moč: referenční hodnoty

Analyt v moči	Referenční hodnoty
U – Ca	0.60 – 5.50 mmol/l
U – Ca / krea	< 0.50
U – P	10 – 60 mmol/l

### Markery kostního obratu

Sérum:

Tab. 4.: Markery kostního obratu - sérum: referenční hodnoty

Analyt v séru	Referenční hodnoty
OTC	8.0 – 37.6 $\mu$ g/l
ALP	1.04 – 2.20 $\mu$ kat/l
ALP-K	0.25 – 0.69 $\mu$ kat/l
PICP	67 – 122 $\mu$ g/l

Moč:

Tab. 5.: Markery kostního obratu - moč: referenční hodnoty

Analyt v moči	Referenční hodnoty
U – DPD / krea	2.5 – 5.0

Osteokalcin je nekolagenním proteinem, který je produkován osteoblasty a je markerem jejich aktivity. Taktéž PICP je produkt osteoblastů uvolňovaný při biosyntéze kolagenu. Alkalická fosfatáza není specifická pro kost. Její kostní izoenzym vykazuje v 10 až 20% zkříženou reaktivitu s jaterním izoenzymem. Tito tři ukazatelé patří mezi markery kostní formace.

Deoxypyridinoliny jsou spojky kolagenové molekuly a uvolňují se při jeho degradaci. Stanovují se v moči vždy v poměru ke kreatininu. Jsou markery kostní resorpce.

Kritická diference jednotlivých analytů se pohybuje kolem 20 až 30% u ALP-K, 21 až 29% u OTC a 28 až 47% u poměru U-DPD/krea (339).

### *Hormonální profil*

Tab. 6.: Hormonální profil - sérum: referenční hodnoty

<b>Analyt v séru</b>	<b>Referenční hodnoty</b>
TSH	0.15 – 5.00 mIU/l
Volný T3	4 – 7.8 pmol/l
Volný T4	11 – 25 pmol/l
PTH	1.2 – 7.5 pmol/l
GH	0 – 6.3 mIU/l (dospělí)
IGF-I	dle pohlaví a věkové kategorie (66 – 403 ng/ml)

### Laboratorní metodika:

Krea – kinetické fotometrické stanovení, Modular, Roche, Basel, Švýcarsko

Ca – kolorimetrický test, Modular Roche, Basel, Švýcarsko

Ca-I – ISE-iontově-selektivní elektroda, CCX, Nova Biomedica, USA

P – fotometrické stanovení, Modular, Roche, Basel, Švýcarsko

U-Ca/krea – fotometrické stanovení, Modular Roche, Švýcarsko

ALP – kolorimetrický test, Modular, Roche, Basel, Švýcarsko

ALP-K– enzymoimunoanalýza, Metra BAP EIA kit, Cobas Reader, Roche, Basel, Švýcarsko

OTC a PICP – ECLIA-elektrochemiluminiscenční imunostanovení, E-170, Modular, Roche, Basel, Švýcarsko

DPD – EIA-imunochemická kompetitivní enzymoimunoanalýza, Metra Biosystém, USA

TSH, FT3 a FT4 – chemiluminiscenční enzymoimunoanalýza na přístroji IMMULITE 2000, Siemens Medical Solutions Diagnostics, CA, USA

Intaktní PTH – chemiluminiscence, IMMULITE 2000, Siemens Medical Solutions Diagnostics, CA, USA

GH – IRMA GH, IMMUNOTECH (A Beckman Coulter Company), Marseille, Francie

IGF-I – stanovení imunoradiometrickou metodou, souprava IMMUNOTECH; vlastní měření Multi-Crystal Gamma Counter LB2104, Berthold, Německo

### ***Denzitometrické vyšetření:***

Kostní hmota byla měřena metodou DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry), užívající k přesnému měření kostní a měkké tkáně záření o dvou energiích – 105 keV a 45 keV. Toto vyšetření bylo prováděno přístrojem HOLOGIC QDR 4500a (Hologic Inc., Waltham, MA, USA) ve fan-beam skenovacím módu.

Za standardních vyšetřovacích podmínek je obdržena maximální dávka 34 mR (0.35 mSv). Přesnost měření je výrobcem uváděna 0.005 g/cm<sup>2</sup> pro kostní denzitu, pro měkkou tkáň celotělově ± 300g.

Kontrola kvality denzitometrického vyšetření je prováděna pomocí měření fantomu L-páteře 1x denně a step fantomu (pro měření celotělově) 1x týdně, vždy před zahájením ranního měření.

Byly měřeny následující oblasti:

- L-páteř (L 1-4) – předozadní projekce
- proximální femur (krček femuru, trochanter, intertrochanter, total, Wardův trojúhelník) – předozadní projekce

Vyšetření proximálního femuru bylo prováděno na nedominantní končetině.

Hodnoceno bylo množství kostního minerálu (BMC) v gramech a kostní denzita (BMD) v gramech na jednotku plochy (cm<sup>2</sup>). Výsledné hodnoty kostní denzity pak byly vyjádřeny v jednotkách směrodatné odchylky od průměru – jednak od průměrné maximální hodnoty mladé zdravé populace – tzv. peak bone mass (T-skóre), jednak od průměrné BMD pro daný věk a pohlaví (Z-skóre). Normativní data zdravé populace byla dodána v rámci software-vybavení spolu s denzitometrickým přístrojem firmou Hologic.

U zařazených pacientů nebyly přítomny cizí (zejm. kovové) materiály v oblastech měření, které by mohly zkreslit výsledek vyšetření. Taktéž 14 dní před denzitometrickým vyšetřením zařazení pacienti nepodstoupili scintigrafické vyšetření nebo vyšetření s RTG kontrastní látkou.

### ***Statistické zpracování:***

Statistická analýza byla provedena pomocí statistického programu Sigmastat 3.

V případě potvrzení hypotézy o normalitě rozdělení základního souboru, ze kterého byly hodnoty jednotlivých proměnných pacientů vybrány, byl použit T-test shody průměrů dvou základních souborů. V případě nepotvrzení normálního rozdělení základního souboru byl použit Mannův-Whitneyův test shody dvou mediánů.

V tabulkách jsou u jednotlivých měřených parametrů v případě normálního rozložení uváděny: průměr – směrodatná odchylka – medián – statistická významnost. V případě, že daný parametr nevykazoval normální rozložení, byl proveden Mannův-Whitneyův test.



V případě posuzování změny jedné proměnné u základním souboru, byl použit v případě potvrzení hypotézy normálního rozdělení párový T-test, v případě nepotvrzení této hypotézy byly použity testy ANOVA, Kruskal-Wallisův, případně Wilcoxonův test.

Označení statistické významnosti ve výsledcích je použito dle standardu užívaného v literatuře – hladiny významnosti p.

Označení	Hladina významnosti p
ns.	> 0.05 (nevýznamný rozdíl)
*	≤ 0.05
**	≤ 0.01
***	≤ 0.001

### **Základní charakteristika souboru**

Základní charakteristiky souboru nemocných uvádí tabulka č. 7.

Tab. 7.: Základní charakteristiky souboru (suprese x substituce; průřezová studie)

	Suprese	Substituce	Rozdíl (p)
Počet	76	34	
Věk (let) průměr	51	52	n.s.
Délka léčby (let) průměr	8.2	7.7	n.s.
Muži : ženy	16 : 60	2 : 32	p = 0.01
Ženy pre-(resp.HRT) : post-menopauzální	28 : 32	18 : 14	n.s.
BMI	27.6	26.8	n.s.
Hladina FT4 (pmol/l) medián	29.9	23.1	p<0.001
Hladina TSH (mIU/l) průměr/SD/medián	0.63 / 2.9 / 0.05	2.1 / 2.5 / 1.5	p = 0.01
Počet pacientů s hypoparatyreózou	14	3	n.s.

BMI – body mass index, FT4 – hladina volného tyroxinu v plasmě, TSH – tyreostimulační hormon

Z celkového počtu 76 pacientů na supresní terapii bylo 57 pacientů v „kompletní supresi“ (tj. TSH pod 0.1; z nich 23 mělo TSH pod 0.01), 19 pacientů v „parciální supresi“ (tj. TSH nad 0.1). Z těchto „parciálně suprimovaných“ pacientů bylo 5 již v dolní oblasti normálního rozmezí TSH (0.5-5mIU/l), 4 pacienti měli TSH výrazně vyšší (pravděpodobně z důvodu ne zcela důsledného užívání medikace). Tato fakta vysvětlují „vysokou“ hodnotu průměrného TSH u suprimovaných pacientů.

Ve skupině pacientů po operaci pro karcinom štítné žlázy bylo 14 pacientů léčeno pro pooperační hypoparatyreózu (13 žen a jeden muž). Ve skupině substituovaných byly 3 pacientky s pooperační hypoparatyreózou. Všichni pacienti s hypoparatyreózou byli léčeni substitucí vápníku a vit. D.

## Výsledky:

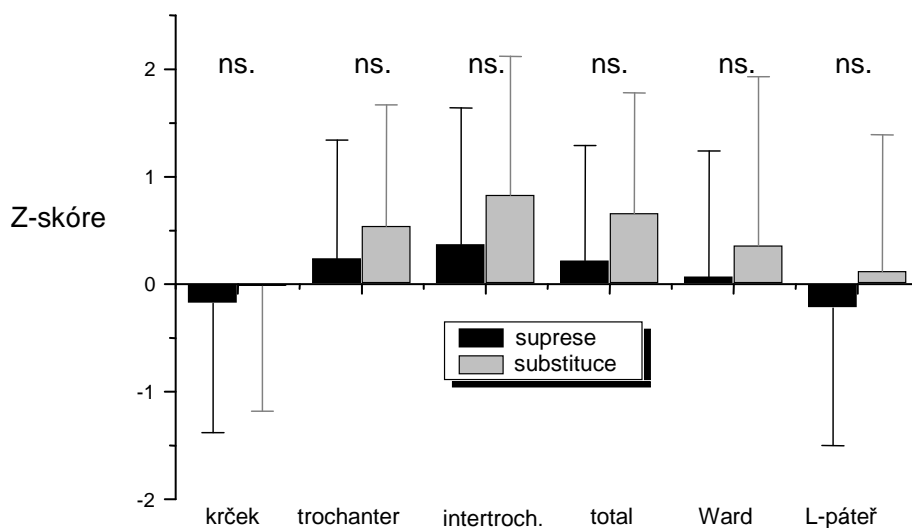
Porovnání hodnot kostní denzity v Z-skóre obou základních skupin uvádí tabulka č. 8 a graf č. 2.

Tab. 8.: Porovnání BMD v Z-skóre – suprese x substituce

	BMD	FN-Zsk.	FT-Zsk.	FI-Zsk.	FTo-Zsk.	FW-Zsk.	L-Zsk.
Skupina: suprese	Průměr	-0.18	0.24	0.37	0.22	0.07	-0.22
	SD	1.20	1.10	1.27	1.07	1.17	1.28
	Medián	-0.18	0.34	0.32	0.13	0.04	-0.24
Skupina: substituce	Průměr	-0.02	0.54	0.83	0.66	0.36	0.12
	SD	1.16	1.13	1.29	1.12	1.57	1.27
	Medián	-0.05	0.50	0.84	0.61	0.36	0.10
	t-test (p)	0.52	0.19	0.09	0.06	0.29	0.22

FN-femur neck, FT-femur trochanter, FI-femur intertrochanter, FTo-femur total, FW-femur Ward, L- L-páteř

Graf 2.: Porovnání BMD v Z-skóre – suprese x substituce



Při porovnání kostní denzity obou měřených oblastí (L-páteře a proximálního femuru) mezi skupinou na supresní terapii L-tyroxinem a skupinou na substituční terapii nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl, přestože by graf mohl budít dojem vyšších hodnot BMD u pacientů substituovaných. Hraniční, i když pořád ještě statisticky nevýznamný, byl rozdíl v oblasti total femur a intertrochanter.

Porovnání obou skupin z hlediska markerů kostního obratu uvádí tabulka č. 9.

Tab. 9.: Porovnání markerů kostního obratu – suprese x substituce

		Ca	U-Ca/krea	OTC	ALP-K	PICP	U-DPD/krea
Skupina: suprese	Průměr	2.28	0.28	15.30	0.37	110.73	6.58
	SD	0.10	0.22	7.53	0.10	53.83	2.76
	Medián	2.26	0.21	14.2	0.32	98.35	5.87
Skupina: substituce	Průměr	2.24	0.25	15.00	0.29	120.05	7.73
	SD	0.10	0.21	7.86	0.12	51.23	3.64
	Medián	2.25	0.20	12.25	0.28	112	6.31
	(p)	0.97	0.85	0.27	0.11	0.24	0.65

Nebyl shledán statisticky významný rozdíl v hodnotách markerů kostního obratu mezi oběma skupinami.

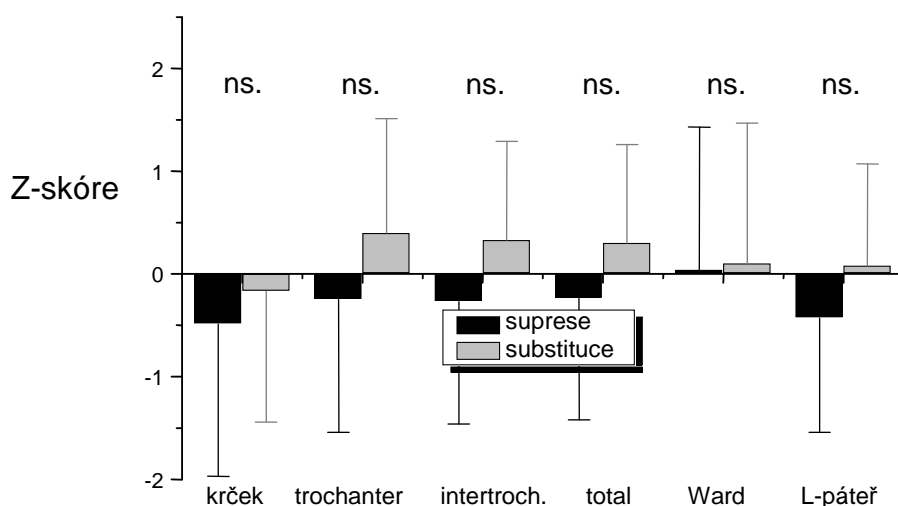
Je obecně známo, že období menopauzy u žen (resp. období se sníženou hladinou estrogenů) je spojenou s poklesem kostní hmoty. Oddělili jsme proto z obou porovnávaných skupin muže a obě zbylé skupiny žen jsme rozdělili na skupinu premenopauzální a postmenopauzální. Porovnávali jsme skupinu na supresní terapii oproti substituční (Tab. 10 a 11, resp. Graf 3 a 4).

Tab. 10.: Porovnání BMD v Z-skóre premenopauzálních žen - suprese x substituce

Premenopauzální ženy		FN-Zsk.	FT-Zsk.	FI-Zsk.	FTo-Zsk.	FW-Zsk.	L-Zsk.
Skupina: suprese	Průměr	-0.49	-0.25	-0.27	-0.24	0.04	-0.43
	SD	1.48	1.29	1.19	1.18	1.39	1.11
	Medián	-0.76	-0.43	-0.32	-0.31	-0.32	-0.69
Skupina: substituce	Průměr	-0.17	0.40	0.33	0.30	0.10	0.08
	SD	1.27	1.11	0.96	0.96	1.37	0.99
	Medián	-0.27	0.26	0.28	0.19	0.30	0.19
	(p)	0.52	0.13	0.12	0.16	0.91	0.19

FN-femur neck, FT-femur trochanter, FI-femur intertrochanter, FTo-femur total, FW-femur Ward, L- L-páteř

Graf 3.: Porovnání BMD v Z-skóre premenopauzálních žen – suprese x substituce



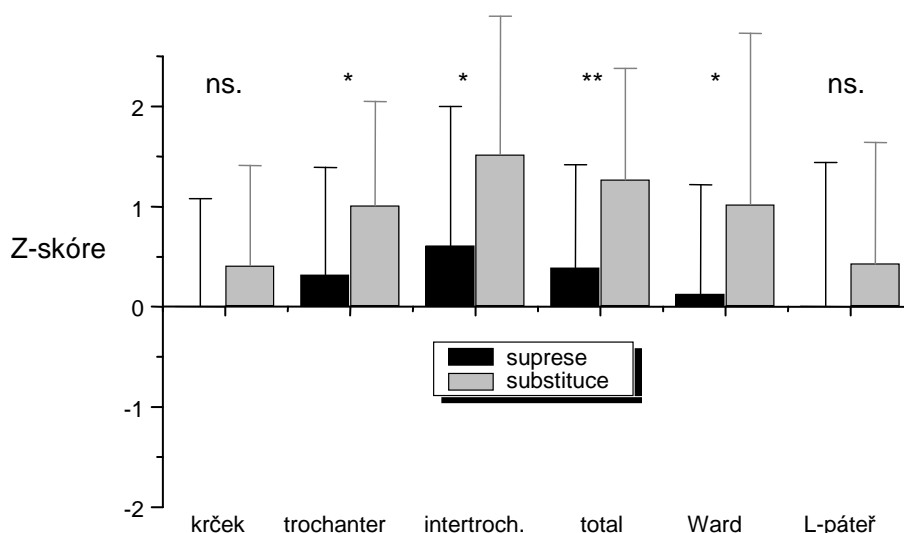
Při porovnání premenopauzálních žen v obou skupinách nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v hodnotách BMD v žádné z měřených oblastí.

Tab. 11.: Porovnání BMD v Z-skóre postmenopauzálních žen – suprese x substituce

Postmenopauz. ženy		FN-Zsk.	FT-Zsk.	FI-Zsk.	FTo-Zsk.	FW-Zsk.	L-Zsk.
Skupina: suprese	Průměr	0.00	0.32	0.61	0.39	0.13	0.01
	SD	1.08	1.07	1.39	1.03	1.09	1.43
	Medián	0.28	0.43	0.53	0.47	0.14	-0.51
Skupina: substituce	Průměr	0.41	1.01	1.52	1.27	1.02	0.43
	SD	1.00	1.04	1,38	1,11	1.71	1.21
	Medián	0.49	1.10	1.52	1.20	0.50	0.27
	t-test (p)	0.24	<b>0.05</b>	<b>0.05</b>	<b>0.01</b>	<b>0.04</b>	0.35

FN-femur neck, FT-femur trochanter, FI-femur intertrochanter, FTo-femur total, FW-femur Ward, L- L-páteř

Graf 4.: Porovnání BMD v Z-skóre postmenopauzálních žen – suprese x substituce



Vyčleníme-li z obou skupin postmenopauzální ženy, jsou již rozdíly v BMD (vyjádřené v Z-skóre) mezi pacientkami na supresní a substituční terapii statisticky významné – a to v oblasti proximálního femuru.

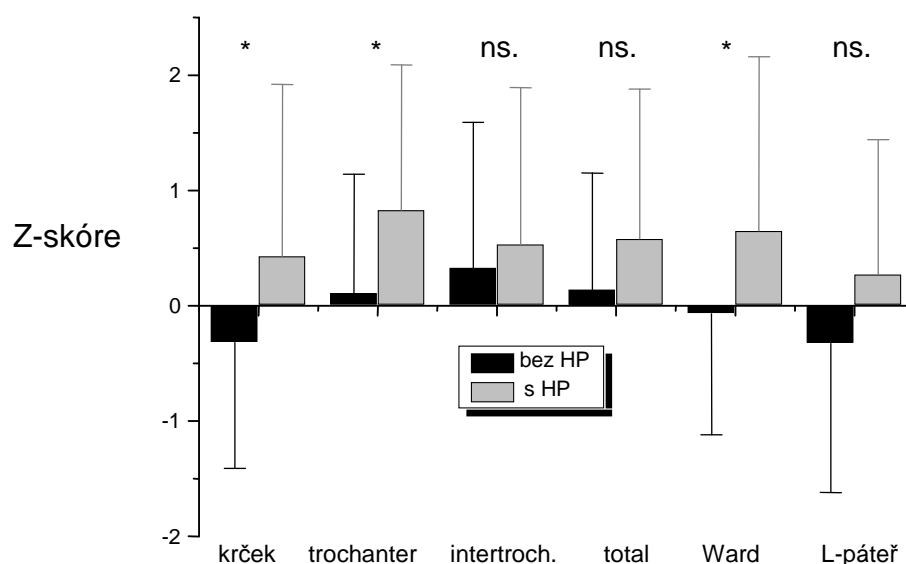
Jelikož v souboru se nacházeli pacienti s pooperačně vzniklou hypoparatyreózou a zásah do metabolismu PTH a kalcio-fosfátového metabolismu ovlivňuje významným způsobem kostní hmotu, zaměřili jsme též pozornost na tyto pacienty. Ve skupině substituovaných byli tito pacienti pouze tři. Proto jsme se rozhodli rozdělit skupinu pacientů s karcinomem na supresní terapii na 2 skupiny – první bez hypoparatyreózy a druhou s hypoparatyreózou. Tyto dvě skupiny jsme pak porovnali z hlediska rozdílů BMD (Tab. 12, Graf 5).

Tab. 12.: Porovnání BMD v Z-skóre pacientů na supresní terapii - bez hypoparatyreózy x s hypoparatyreózou

Pacienti - suprese		FN-Zsk.	FT-Zsk.	FI-Zsk.	FTo-Zsk.	FW-Zsk.	L-Zsk.
Skupina: bez hypoparatyreózy	Průměr	-0.32	0.11	0.33	0.14	-0.07	-0.33
	SD	1.09	1.03	1.26	1.01	1.05	1.29
	Medián	-0.18	0.26	0.32	0.1	-0.15	-0.58
Skupina: s hypoparatyreózou	Průměr	0.43	0.83	0.53	0.58	0.65	0.27
	SD	1.49	1.26	1.36	1.30	1.51	1.17
	Medián	0.3	0.83	0.43	0.59	0.58	0.45
	(p)	<b>0.04</b>	<b>0.03</b>	0.61	0.17	<b>0.04</b>	0.11

FN-femur neck, FT-femur trochanter, FI-femur intertrochanter, FTo-femur total, FW-femur Ward, L- L-páteř

Graf 5.: Porovnání BMD v Z-skóre pacientů na supresní terapii - bez hypoparatyreózy x s hypoparatyreózou



Porovnání pacientů s hypoparatyreózou s pacienty bez hypoparatyreózy potvrdilo domněnku, že tato pooperační komplikace má významný vliv na kostní hmotu hypoparatyreózních pacientů – a to v pozitivním smyslu.

Vzhledem k tomuto nálezu musíme vzít v úvahu možnost, že přítomnost pacientů s hypoparatyreózou v obou poměřovaných skupinách by mohla nadhodnotit výsledky té či oné skupiny a zkreslit tak výsledky vzájemného porovnání obou skupin. Proto jsme v dalším kroku z obou skupin pacienty s hypoparatyreózou vyřadili. Základní parametry souboru po vyloučení pacientů s hypoparatyreózou uvádí tab. č. 13.

Tab. 13.: Základní charakteristiky souboru nemocných po vyloučení pacientů s hypoparatyreózou (suprese x substituce)

	Suprese	Substituce	Rozdíl (p)
Počet	62	31	
Věk (let) průměr	51	52	n.s.
Délka léčby (let) průměr	8.2	7.3	n.s.
Muži : ženy	15 : 47	2 : 29	p = 0.01
Ženy pre-(resp.HRT) : post-menopauzální	20 : 27	17 : 12	n.s.
BMI	28.1	26.5	n.s.
Hladina FT4 (pmol/l) medián	28.8	23.4	p = 0.002
Hladina TSH (mIU/l) průměr/SD/medián	0.74 - 3.24 - 0.05	2.2 - 2.6 - 1.7	p = 0.02

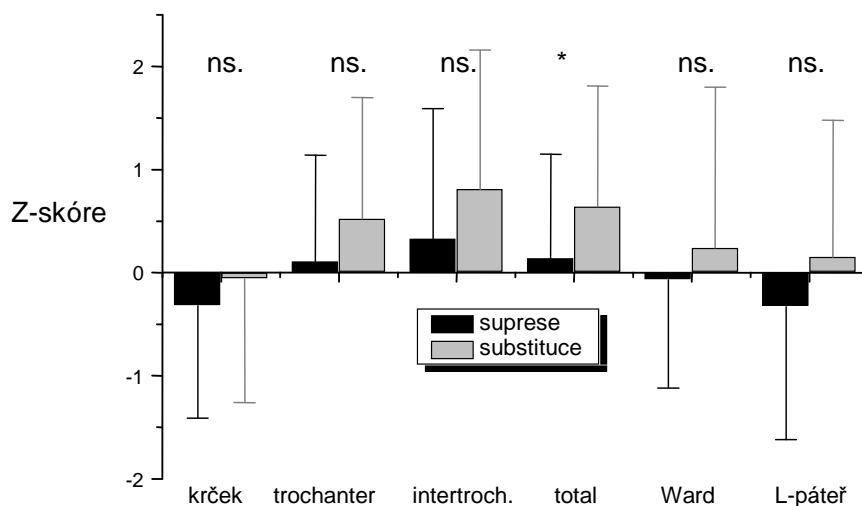
V takto upravených skupinách jsme provedli porovnání pacientů s karcinomem štítné žlázy a pacientů na substituci (Tab. 14, Graf 6).

Tab. 14.: Porovnání BMD v Z-skóre po vyloučení pacientů s hypoparatyreózou – suprese x substituce

Pacienti bez hypoparat.	FN-Zsk.	FT-Zsk.	FI-Zsk.	FTo-Zsk.	FW-Zsk.	L-Zsk.	
Skupina: suprese	Průměr	-0.32	0.11	0.33	0.14	-0.07	-0.33
	SD	1.09	1.03	1.26	1.01	1.05	1.29
	Medián	-0.18	0.26	0.32	0.10	-0.15	-0.58
Skupina: substituce	Průměr	-0.06	0.52	0.81	0.64	0.24	0.15
	SD	1.20	1.18	1.35	1.17	1.56	1.33
	Medián	-0.06	0.39	0.42	0.54	0.24	0.36
(p)	0.31	0.09	0.10	<b>0.04</b>	0.27	0.10	

FN-femur neck, FT-femur trochanter, FI-femur intertrochanter, FTo-femur total, FW-femur Ward, L- L-páteř

Graf 6.: Porovnání BMD v Z-skóre po vyloučení pacientů s hypoparatyreózou– suprese x substituce



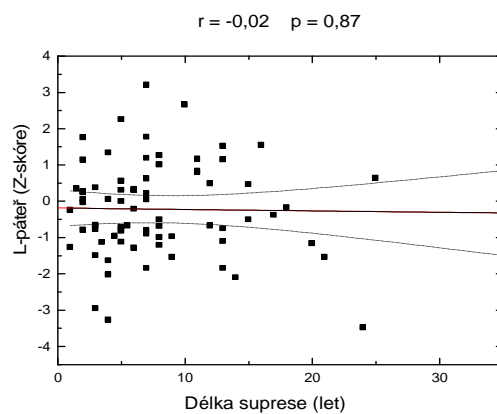
Z tohoto porovnání můžeme usuzovat, že přítomnost pacientů s hypoparatyreózou do jisté míry ovlivnila výsledek původního porovnání kompletních základních skupin (viz. Tab. 8, Graf 2). Tehdy nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v kostní hmotě mezi oběma skupinami.

V tomto porovnání se zdá, že v oblasti proximálního femuru přeci jen určitý významný rozdíl lze vysledovat.

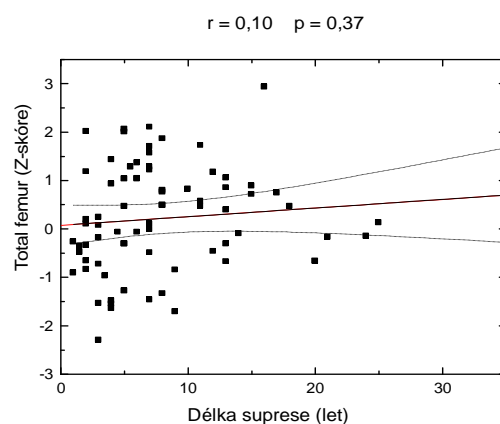
Obdobným způsobem, jakým jsme v jednotlivých krocích porovnávali uvedené skupiny z hlediska kostní hmoty, jsme u těchto skupin provedli i porovnání případných rozdílů v hodnotách markerů kostního obratu. V žádné výše uvedené variantě porovnávaných skupin jsme neshledali statisticky významný rozdíl.

V dalším kroku jsme se u pacientů na supresní terapii pokusili zjistit, má-li doba užívání supresní terapie negativní vliv na jejich kostní hmotu (Graf 7 a 8).

Graf 7.: Závislost BMD L-páteře (Z-skóre) na délce suprese - suprimovaní pacienti (lineární regrese)

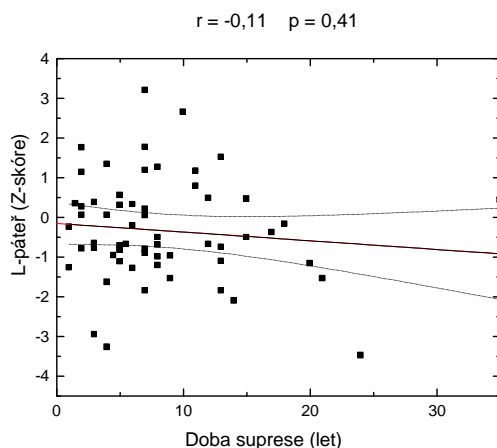


Graf 8.: Závislost BMD total femur (Z-skóre) na délce suprese - suprimovaní pacienti (lineární regrese)

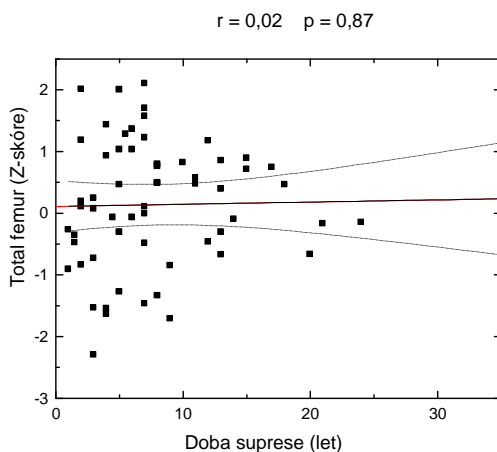


Totéž hodnocení jsme provedli též po vyloučení pacientů s hypoparatyreózou (Graf 9 a 10).

Graf 9.: Závislost BMD L-páteře (Z-skóre) na délce suprese - suprimovaní pacienti bez hypoparatyreózy (lineární regrese)

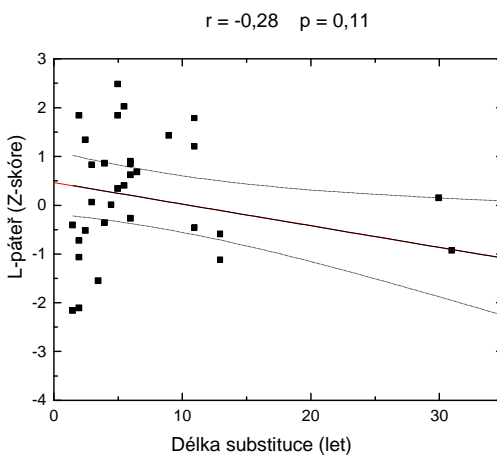


Graf 10.: Závislost BMD total femur (Z-skóre) na délce suprese - suprimovaní pacienti bez hypoparatyreózy (lineární regrese)



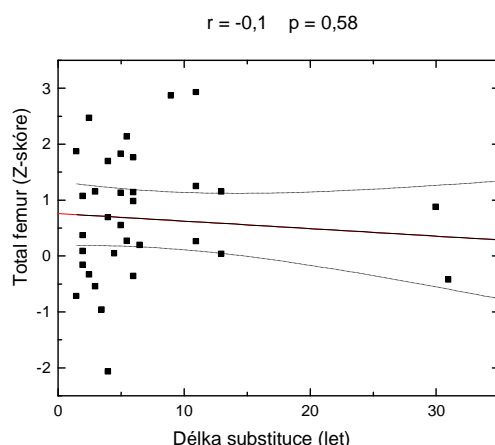
Pro možnost porovnání případného rozdílného vlivu obou odlišných terapeutických dávek jsme toto hodnocení provedli i pro skupinu pacientů na substituční terapii (Graf 11 a 12).

Graf 11.: Závislost BMD L-páteře (Z-skóre) na délce substituce - substituovaní pacienti (lineární regrese)





Graf 12.: Závislost BMD total femur (Z-skóre) na délce substituce - substituovaní pacienti (lineární regrese)



Po vynechání pacientů s hypoparatyreózou ze skupiny substituovaných byly výsledky obdobné, bez statistické významnosti.

Jedním z faktorů ovlivňujících kostní denzitu je i BMI (275;421). V našem souboru nemocných však nebyl statisticky významný rozdíl mezi hodnotami BMI obou porovnávaných skupin (suprese x substituce) – viz tabulka č. 15.

Tab. 15.: Porovnání BMI – suprese x substituce

BMI	Počet	Průměr	SD	T-test(p)
Suprese	76	27.56	5.27	0.49
Substituce	34	26.78	5.94	

Nejrizikovější skupinou pacientů, zdá se, jsou postmenopauzální ženy. Doplnili jsme proto ještě porovnání BMI mezi skupinami suprese x substituce u těchto žen (Tab. 16).

Tab. 16.: Porovnání BMI u postmenopauzálních žen – suprese x substituce

BMI	Počet	Průměr	SD	T-test(p)
Suprese	32	29.83	4.52	0.53
Substituce	14	28.84	5.66	

K posouzení možného vlivu BMI na rozdílné nálezy kostní hmoty u pre- x postmenopauzálních žen, doplnili jsme jejich porovnání z hlediska BMI (Tab. 17).

Tab. 17.: Porovnání BMI - pre- x postmenopauzální ženy

BMI	Počet	Průměr	SD	T-test(p)
Premenop.	46	24.92	4.96	≤ 0.001
Postmenop.	46	29.66	4.52	

Z tohoto porovnání vyplývá, že premenopauzální ženy měly BMI významně nižší než ženy postmenopauzální. Toto zjištění pravděpodobně vysvětluje nález vyšší kostní hmoty (vyjádřené v Z-skóre) u postmenopauzálních žen v obou skupinách (suprese x substituce) oproti ženám premenopauzálním. Rozdíly v hodnotách BMI byly obdobné v podskupinách žen suprimovaných i substituovaných.

### **Závěry:**

- 1/ U nemocných na supresní terapii L-tyroxinem pro karcinom štítné žlázy jsme zjistili normální hodnoty kostní denzity.
- 2/ Normální kostní hmota byla zjištěna i u pacientů na substituční terapii L-tyroxinem.
- 3/ Nebyl signifikantní rozdíl v hodnotách kostní denzity mezi skupinou pacientů na supresní resp. substituční terapii v oblasti L-páteře. V oblasti proximálního femuru bylo snížení kostní denzity u skupiny na supresní terapii oproti substituovaným na hranici statistické významnosti ( $p = 0.06$ ).
- 4/ Nebyl signifikantní rozdíl v hladinách markerů kostního obratu mezi skupinami na supresní a substituční terapii.
- 5/ U pacientů na supresní terapii je kostní hmota oproti substituovaným pacientům nižší statisticky významně u postmenopauzálních žen a to predominantně v oblasti proximálního femuru.
- 6/ U nemocných, u kterých byla po celou dobu sledování přítomna hypoparatyreóza (léčená vit. D a substitucí kalcia), jsme zjistili statisticky významně vyšší kostní hmotu v oblasti proximálního femuru oproti nemocným bez hypoparatyreózy.
- 7/ Délka trvání supresní (resp. substituční) terapie nekorelovala se změnami kostní denzity.

## 2. část – prospektivní studie 2000-2005:

### Cíl práce:

U nemocných po operaci štítné žlázy pro dobře diferencovaný karcinom dlouhodobě léčených supresní terapií L-tyroxinem sledovat vývoj kostní hmoty v čase.

### **Metodika:**

V druhé, prospektivní části, jsme navázali na první, průřezovou studii tím, že jsme zařazené pacienty sledovali v dalším 5-ti letém období a hodnotili vývoj kostní hmoty v čase.

Metodika vyšetřování v této studii byla obdobná jako v první průřezové části – viz str. 53. Nutno zde uvést, že z kohorty sledovaných pacientů na supresní terapii byla pacientům s významnou osteoporózou (T-skóre pod -3.0) nasazena specifická antiresorpční terapie a tudíž museli být ze sledování vyřazeni.

Dále je nutno uvést, že v průběhu této prospektivní studie (leden 2003) došlo ke změně používaných normativních hodnot kostní denzity pro zdravou populaci (dodávaných v rámci software-vybavení s přístrojem), se kterými je každý vyšetřený pacient porovnáván a od kterých se odvíjí jeho hodnota T a Z skóre. Z původních normativních křivek dodaných firmou Hologic spolu s denzitometrickým přístrojem došlo k přechodu na normativní křivky dle databáze NHANES. S ohledem na tuto skutečnost jsme v dalším sledování již nepoužívali ke srovnání kostní denzity obou skupin BMD vyjádřené v Z-skóre, ale porovnávali jsme průměrnou roční změnu absolutních hodnot kostní denzity (v g/cm<sup>2</sup>) jednotlivých měřených oblastí.

Přístroj a metodika provedení denzitometrického vyšetření zůstaly identické jako ve studii průřezové.

### **Základní charakteristika souboru:**

Základní charakteristiky souboru uvádí tabulka č. 18.

Tab. 18.: Základní charakteristiky souboru (suprese x substituce L-tyroxinem; prospektivní studie)

	Suprese	Substituce	Rozdíl (p)
Počet	59	30	
Věk (let) průměr	50.10	50.23	ns.
Délka sledování (let) průměr	4.61	5.95	ns.
Muži : ženy	13 : 46	1 : 29	p = 0.01
Ženy pre-(resp.HRT) : post-menopauzální	20 : 26	17 : 12	ns.
Počet pacientů s hypoparatyreózou	11	3	ns.

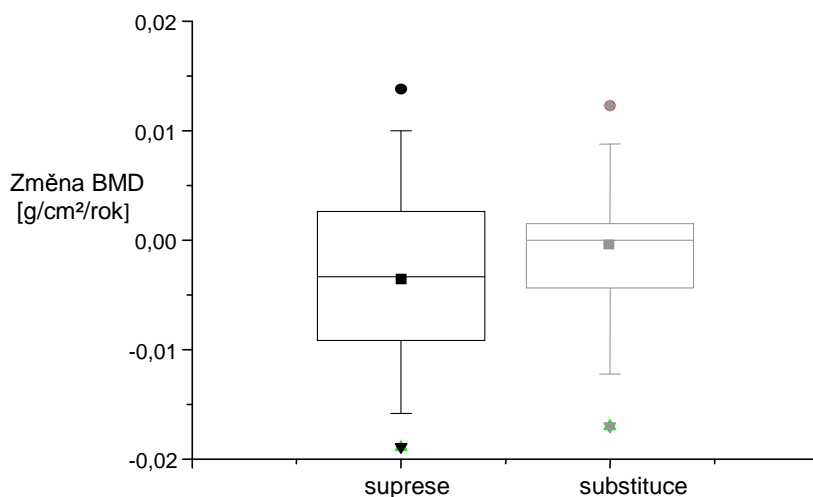
### Výsledky:

U uvedených skupin pacientů na supresní a substituční terapii L-tyroxinem jsme provedli porovnání průměrných ročních změn absolutních hodnot kostní denzity (v g/cm<sup>2</sup>) jednotlivých měřených oblastí (Tab. 19, Graf 13-18).

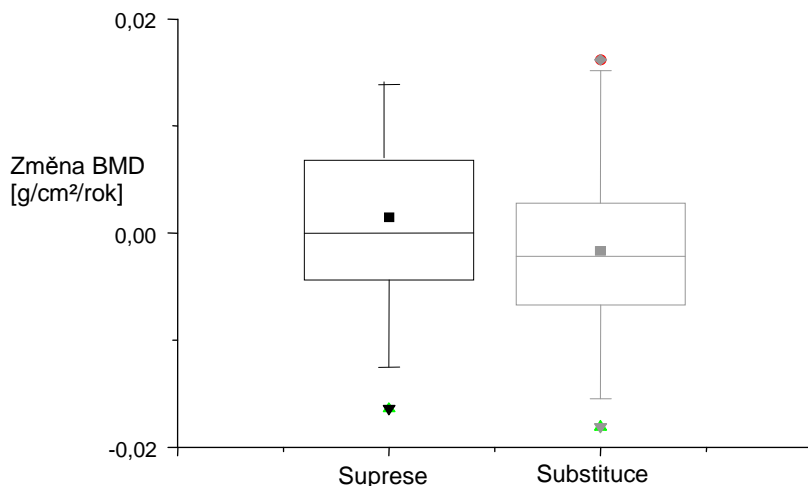
Tab. 19.: Průměrné roční změny BMD (v g/cm<sup>2</sup>) – suprese x substituce

Změna BMD/rok		F-neck	F-troch.	F-intert.	F-total	F-Ward	L-páteř
Skupina: suprese	Průměr	-0.00495	0.000140	-0.00646	-0.00492	-0.00734	0.00637
	SD	0.0168	0.0162	0.0262	0.0205	0.0183	0.0498
	Medián	-0.00313	-0.000104	-0.00365	-0.00189	-0.00456	0.00136
Skupina: substituce	Průměr	-0.00159	-0.00166	-0.00605	-0.00497	-0.00488	0.00765
	SD	0.00746	0.00774	0.0113	0.00832	0.0133	0.0308
	Medián	-0.00183	-0.00216	-0.00483	-0.00486	-0.00691	0.000659
	(p)	0.373	0.144	0.392	0.446	0.630	0.840

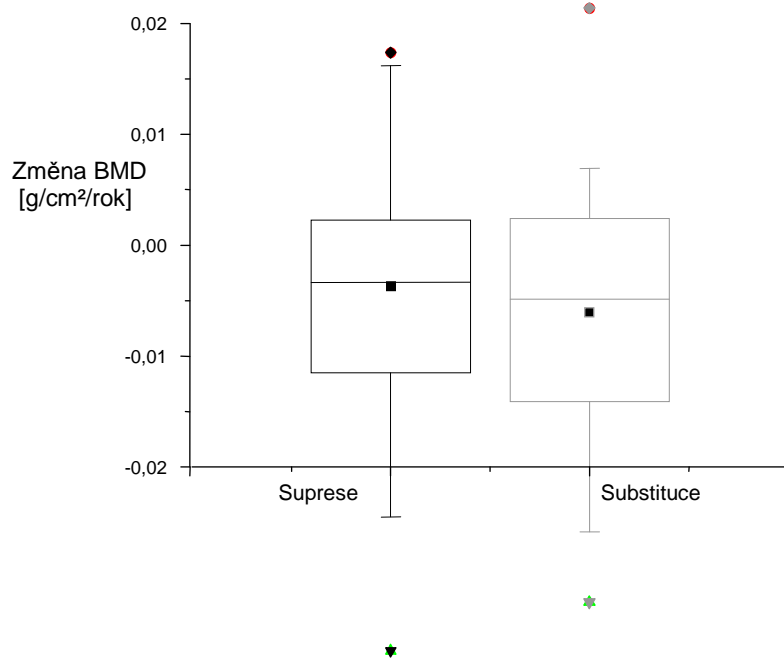
Graf 13.: Průměrné roční změny BMD (v g/cm<sup>2</sup>) v oblasti **krčku** femuru – suprese x substituce



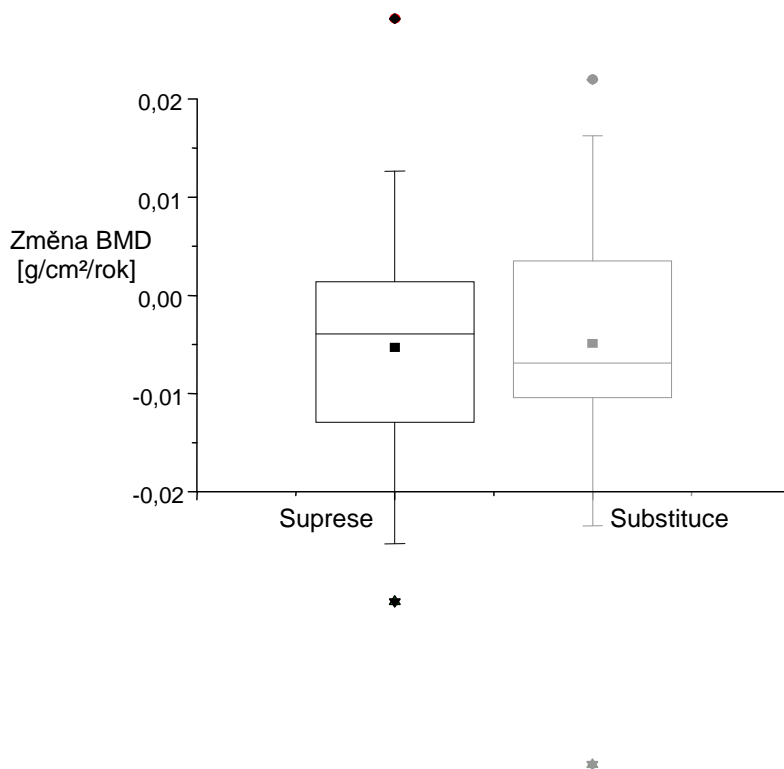
Graf 14.: Průměrné roční změny BMD (v g/cm<sup>2</sup>) v oblasti **trochanter** – suprese x substituce



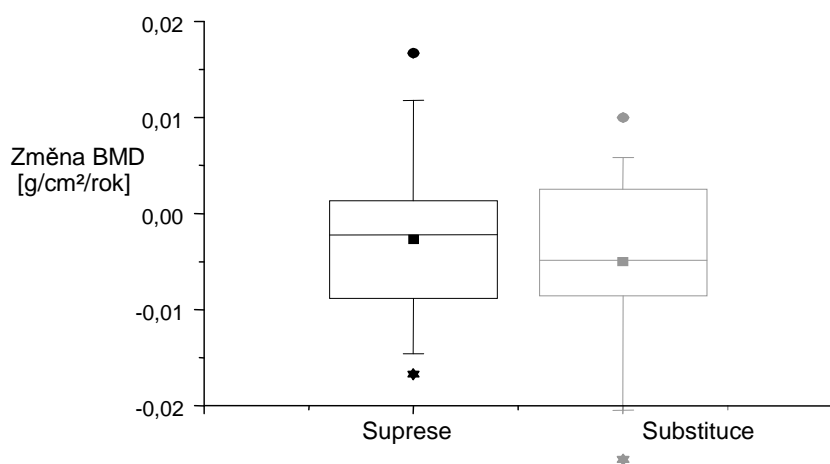
Graf 15.: Průměrné roční změny BMD (v g/cm<sup>2</sup>) v oblasti **intertrochanter** – suprese x substituce



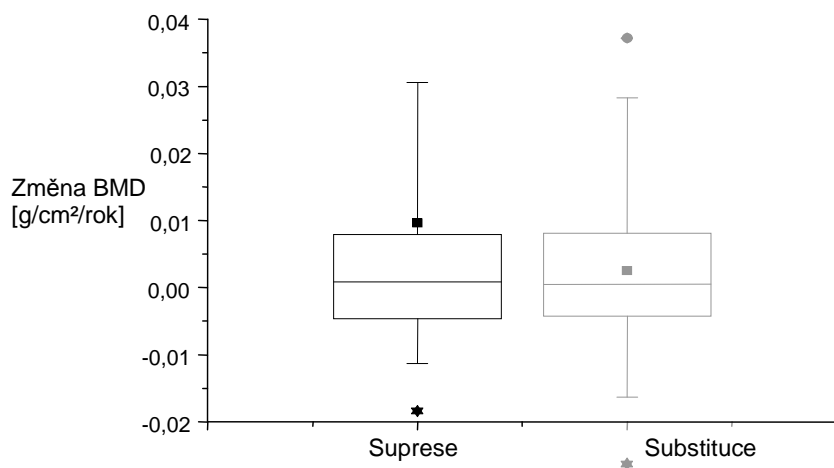
Graf 16.: Průměrné roční změny BMD (v g/cm<sup>2</sup>) v oblasti **Ward** – suprese x substituce



Graf 17.: Průměrné roční změny BMD (v g/cm<sup>2</sup>) v oblasti **total femur** – suprese x substitute



Graf 18.: Průměrné roční změny BMD (v g/cm<sup>2</sup>) v oblasti **L-páteř** – suprese x substitute



Neprokázali jsme statisticky významné rozdíly v průměrné roční změně kostní hmoty (v g/cm<sup>2</sup>) mezi pacienty na supresní a substituční terapii.

Doplnili jsme ještě porovnání jednotlivých sledovaných oblastí navzájem v obou skupinách pacientů ANOVA-Kruskal-Wallisovým testem. Ani tento test neprokázal statisticky významné rozdíly mezi oběma skupinami.

Z důvodu teoreticky možného vlivu přítomnosti pacientů s hypoparatyreózou na výsledné porovnávání změn kostní hmoty mezi základními skupinami (suprese x substitute), jsme doplnili ještě jejich porovnání po vyloučení těchto pacientů (Tab. 20).

Tab. 20.: Průměrné roční změny BMD (v g/cm<sup>2</sup>) po vyloučení pacientů s hypoparatyreózou – suprese x substitute

Změna BMD/rok		F-neck	F-troch.	F-intert.	F-total	F-Ward	L-páteř
Suprese	Medián	-0.00565	-0.00125	-0.00451	-0.00291	-0.00569	0.000981
Substitute	Medián	-0.00158	-0.00043	-0.00336	-0.00470	-0.00323	0.00159
	(p)	0.078	0.588	0.900	0.987	0.127	0.780

Ani po vyloučení pacientů s hypoparatyreózou jsme neprokázali statisticky významné rozdíly v průměrné roční změně kostní hmoty (v g/cm<sup>2</sup>) mezi pacienty na supresní a substituční terapii. Rozdíl v oblasti krčku femuru byl hraniční, ale ještě statisticky nevýznamný.

Taktéž při porovnání průměrné roční změny BMD mezi ženami premenopauzálními v obou skupinách (suprese x substituce) a postmenopauzálními (suprese x substituce) jsme neprokázali statisticky významné rozdíly.

### **Závěry:**

V našem souboru nemocných nevedla supresní terapie po dobu 5 let k významnému úbytku kostní hmoty oproti nemocným na substituční terapii.

### **Diskuse:**

#### Diskuse – průřezová část:

Ad závěr č.1/ V našem souboru jsme nezjistili významněji snížené hodnoty kostní denzity u pacientů na supresní terapii a to ani u souboru jako celku, ani po jeho rozdělení na jednotlivé podskupiny (pre- postmenopauzální ženy, s/bez přítomnosti hypoparatyreózy).

Snížené hodnoty kostní denzity jsou zjišťovány u pacientů s klinicky manifestní hypertyreózou (119;134;163;313;436;439). Závěry studií hodnotících kostní denzitu u pacientů se subklinickým onemocněním (resp. exogenní supresí TSH) jsou nesourodé. Je řada prací popisujících i v těchto případech snížené hodnoty kostní denzity (113;220;247;258;312;409). Studie Kim DJ 2006 (247) prokázala dokonce u žen s „low-normal“ TSH 0.5-1.1 sníženou BMD v oblasti bederní páteře a proximálního femuru. Na druhou stranu existuje řada prací, které sníženou denzitu u těchto pacientů nepotvrdily (40;142;165;269;368).

Faktory, které se mohou na takto rozdílných výsledcích podílet jsou:

1/ Rozdílný hormonální status sledovaných pacientů. V řadě studií byli vedle sebe posuzováni pacienti s endogenní subklinickou hypertyreózou, jejíž aktivita může v čase kolísat, případně kterou předcházela manifestní hypertyreóza a dále pacienti s různou mírnou exogenní suprese TSH. V našem souboru se jednalo o homogenní skupinu exogenně suprimovaných pacientů. Nicméně i zde musíme vést v patrnosti možné kolísání míry suprese, o čemž svědčí určitý počet pacientů, jejichž TSH bylo v době odběru normální nebo dokonce zvýšené (pravděpodobně z důvodu ne zcela optimální compliance).

2/ Početní zastoupení jednotlivých skupin (muži, pre- resp. postmenopauzální ženy) ve studiích je odlišné. V některých studiích byly posuzovány tyto podskupiny dohromady. Ani náš soubor není

z hlediska porovnání suprimovaných a substituovaných pacientů zcela sourodý. Je zde větší zastoupení mužů ve skupině suprimovaných. Možnou odlišnou míru efektu supresní terapie na kostní hmotu mužů, resp. pre- a postmenopauzálních žen jsme se snažili zjistit v dalších krocích rozdělením souboru na jednotlivé podskupiny. Ovšem za cenu menšího počtu hodnocených probandů v jednotlivých podskupinách.

3/ Metodika měření a porovnávání kostní hmoty. Ne ve všech studiích je kostní hmota hodnocena metodou DEXA (v současnosti zlatý standard měření kostní denzity), liší se též oblasti hodnoceného skeletu. V našem případě jsme hodnotili oblast L-páteře, jako zástupce trabekulární kosti, a oblast total femur, kde do jisté míry převládá kost kortikální.

Možné faktory, které se mohou podílet na nálezů nesnížené kostní denzity u našeho souboru suprimovaných pacientů jako celku mohou být:

1/ Přítomnost mužů – negativní efekt účinku hormonů štítné žlázy na skelet mužů je obecně menší než u žen. Studie hodnotící efekt substituční nebo supresní terapie na kostní hmotu mužů neprokázaly její pokles (176;284;320;379;413).

2/ Nadváha – je známo, že hodnoty BMI pozitivně korelují s hodnotami BMD (275;421). Pacienti na supresní terapii v našem souboru měli zvýšené hodnoty BMI a to zejména pacientky postmenopauzální, které jsou supresní terapií L-tyroxinem nejvíce ohroženy. Nadváha zde může působit jako „kompenzatorní“ faktor úbytku BMD a nadhodnocovat její hodnoty. Jako „normu“ k porovnání hodnot kostní denzity vyjádřené v Z-skóre jsme používali normativní křivky pro zdravou populaci dodané v rámci software-vybavení s denzitometrickým přístrojem. Optimální by bylo porovnání s kontrolní zdravou skupinou včetně zhodnocení BMI této skupiny ve vztahu k našemu souboru.

3/ Přítomnost pacientů s hypoparatyreózou – u těchto pacientů je pozorována zvýšená kostní hmota (viz níže).

Ad závěr č.2/ V našem souboru jsme u pacientů na substituční terapii zjistili normální či dokonce nadprůměrné hodnoty kostní denzity (obdobně jako u skupiny suprimovaných jak u souboru jako celku, tak i po jeho rozdělení na jednotlivé podskupiny: pre- postmenopauzální ženy, s/bez přítomnosti hypoparatyreózy).

Tento nález je v souladu s literárními údaji, kde u pacientů s normálními hodnotami TSH (resp. na substituční terapii) bývají referovány normální hodnoty kostní denzity (141;161;189;263). Taktéž nebyl prokázán negativní efekt této terapie na dosažení „peak bone mass“ u adolescentních dívek (374), stejně jako nebyl prokázán negativní efekt substituční terapie na kostní hmotu postmenopauzálních žen (141;183;195;368;378). Obdobně pozitivním způsobem vyzněly i studie



zaměřené na riziko fraktur u substituovaných starších žen (119;445). V některých pracích sice byla popisována nižší kostní hmota u substituovaných pacientek (170;428) jak v oblasti krčku femuru, tak v oblasti L-páteře. Nicméně v metaanalýze Uzzan a spol. (428) byly zahrnuty některé starší studie pravděpodobně s nadměrnou dávkou substituce (344;406). Zvýšené hodnoty kostní hmoty v našem souboru substituovaných žen v podskupině postmenopauzálních přičítáme jejich vyššímu BMI.

Ad závěr č.3/ Nejistili jsme signifikantní rozdíl v hodnotách kostní denzity mezi skupinou pacientů na supresní resp. substituční terapii v oblasti L-páteře. V oblasti proximálního femuru byla kostní denzita nižší u skupiny na supresní terapii (po vyloučení pacientů s hypoparatyreózou).

Teoreticky bychom mohli očekávat nálezy nižší kostní hmoty u pacientů se supresí TSH oproti těm s normální hladinou TSH (tj. na substituční terapii). Námi zjištěné výsledky určitý trend k nižším hodnotám kostní hmoty suprimovaných pacientů naznačují. Nicméně rozdíly mezi oběma skupinami nedosáhly statistické významnosti. V oblasti proximálního femuru byla významnost hraniční ( $p=0,06$ ). Na tomto faktu se pravděpodobně podílí více faktorů. Jednak míra poklesu kostní hmoty u suprimovaných pacientů není tak výrazná jako u pacientů s manifestní hypertyreózou, dále soubor suprimovaných pacientů v sobě zahrnoval podskupiny odlišně (méně výrazně) reagujících na supresní terapii – muže, podskupinu pacientů s hypoparatyreózou, pre- resp. postmenopauzální ženy. Nezdá se, že by tělesná váha (vyjádřená BMI) ve vzájemném porovnávání našich souborů suprimovaných a substituovaných pacientů hrála významnější roli. I když skupina suprimovaných pacientů měla mírně vyšší hodnoty BMI než skupina substituovaných (což je teoretický předpoklad, že by mohla snižovat rozdíl v nálezech BMD obou skupin), rozdíl BMI mezi těmito skupinami nebyl statisticky významný.

Po vyřazení pacientů z hypoparatyreózou z obou porovnávaných skupin již rozdíl BMD v oblasti proximálního femuru dosáhl statistické významnosti. Tento závěr ovšem bereme s určitou rezervou, jelikož počet pacientů s hypoparatyreózou (zejména ve skupině substituovaných) byl nízký a hodnocení jeho vlivu na porovnávání BMD obou skupin není zcela validní.

Ad závěr č.4/ Nejistili jsme laboratorní známky zvýšeného kostního obratu u našeho souboru, hraničně zvýšené byly hodnoty U-DPD/krea a to u obou skupin (suprese x substituce). Markery kostního obratu se u obou skupin navzájem významně nelišily.

U pacientů s klinicky manifestní hypertyreózou je zvýšená kostní remodelace (309) spojená se zvýšeným kostním obratem (313;436;439). U subklinických stavů již zvýšený kostní obrat pravidlem nebývá. Jsou práce, které zvýšené markery kostního obratu u pacientů na supresní terapii popisují (186). Jiní autoři zvýšení osteomarkerů u těchto pacientů nepozorovali (220).

Nález nezvýšených markerů kostního obratu u našeho souboru nemocných je v souladu s nálezem významněji nealterovaných hodnot kostní denzity u obou skupin. Významné rozdíly v hodnotách markerů kostního obratu jsme nezjistili ani při porovnávání jednotlivých podskupin obdobně jako u BMD (pre- x postmenopauzální ženy, po vyloučení pacientů s hypoparatyreózou). Při hodnocení významnosti rozdílů v markerech kostního obratu mezi jednotlivými skupinami je nutno mít na paměti, že kritická diference jednotlivých analytů se pohybuje kolem 20-30% u ALP-K, 21-29% u OTC a 28-47% u U-DPD/krea (339).

Ad závěr č.5/ Při rozdělení základních skupin (suprimovaných x substituovaných pacientů) na podskupiny pre- resp. postmenopauzálních žen a jejich vzájemném porovnání jsme zjistili, že kostní hmota byla statisticky významně nižší u postmenopauzálních suprimovaných žen v porovnání se substituovanými postmenopauzálními ženami a to predominantně v oblasti proximálního femuru. Naopak jsme nezjistili významný rozdíl v BMD mezi podskupinami žen premenopauzálních a to v žádné ze sledovaných oblastí.

Výsledky studií hodnotících kostní denzitu u obou těchto podskupin (pre- x postmenopauzální) nejsou jednotné. Jak u premenopauzálních, tak u postmenopauzálních žen jsou pozorování prokazující negativní vliv supresní terapie na kostní hmotu, ale i taková, která negativní efekt této terapie neprokazují. Zdá se ale, že častěji bývá pokles kostní hmoty pozorován u pacientek postmenopauzálních (150;182). Postmenopauzální ženy jsou vzhledem ke svému estrogenovému deficitu, věku a případné větší komorbiditě ohroženy rizikem osteoporózy více než ženy premenopauzální. Dochází u nich k sumaci více rizik poklesu BMD akcentovaného v tomto případě subklinickou hypertyreózou. V tomto smyslu vyznívají i studie zabývající se účinkem HRT na kostní hmotu u žen se supresní terapií L-tyroxinem (162;378). Ty prokázaly vyšší hodnoty kostní denzity u pacientek s estrogenovou substitucí.

V našem souboru jsme pozorovali tendenci k nižší kostní hmotě suprimovaných pacientek oproti substituovaným a to jak při porovnání podskupin premenopauzálních žen, tak při porovnání podskupin žen postmenopauzálních. V podskupině premenopauzálních žen však rozdíly nedosáhly statistické významnosti. V podskupině žen postmenopauzálních jsme již statisticky významné rozdíly zaznamenali a to v oblasti proximálního femuru (vyjma krčku femuru).

Při porovnání hodnot BMD premenopauzálních žen oproti postmenopauzálním jsme zjistili vyšší hodnoty kostní denzity (vyjádřené v Z-skóre) u žen postmenopauzálních oproti premenopauzálním. Vysvětlením je pravděpodobně vyšší váha (resp. BMI) u postmenopauzálních žen, jelikož BMI je obecně uznáván jako faktor ovlivňující hodnotu kostní denzity (275;421).

Z hlediska lokality skeletu s větším postižením u zvýšené funkce štítné žlázy bývá popisováno výraznější postižení oblastí s převahou kosti kortikální oproti trabekulární (369).

Nicméně zvýšené riziko fraktur je popisováno jak v oblasti krčku femuru (převaha kortikální kosti) tak v oblasti L-páteře (převaha trabekulární kosti) (39;119). V našem souboru jsme významnější rozdíly v postižení mezi oblastmi s převahou jednotlivých odlišných typů kosti nepozorovali. Rozdíly kostní hmoty (vyjádřené v Z-skóre) mezi porovnávanými skupinami se pohybovaly pod mírou statistické významnosti. Odlišné postižení jednotlivých oblastí skeletu nebylo prokázáno ani v meta-analýze 13-ti studií Faber a spol. (150). Na tomto zjištění se budou pravděpodobně podílet následující vlivy: 1/ kostní hmota premenopauzálních žen je postižena méně a tudíž i rozdíly jsou proto méně výrazné 2/ u postmenopauzálních žen je sice pokles kostní hmoty výraznější a můžeme předpokládat, že obdobně jako u vyjádřené hypertyreózy je více vyjádřen v oblastech s kortikální kostí. U těchto žen však vstupuje do hry další činitel - zrychlení kostního obratu a úbytek predominantně trabekulární kosti v rámci postmenopauzálních změn (250). Ribot a spol. (359) ve své prospektivní studii substituovaných x suprimovaných pacientů pozoroval korelaci úbytku vertebrální kostní hmoty s menopauzálním statutem a dávkou substituční/supresní terapie. Oproti tomu v oblasti krčku femuru byla korelace pouze s léčbou L-tyroxinem.

V našem souboru jsme pozorovali obdobné hodnoty kostní denzity (vyjádřené v Z-skóre) jak v oblasti krčku femuru (převaha kortikální kosti) tak v oblasti L-páteře (převaha trabekulární kosti) a to jak u premenopauzálních žen, tak u žen postmenopauzálních. Nález významně nižších hodnot kostní denzity ve skupině suprimovaných postmenopauzálních žen (v porovnání se substituovanými) nebyl vyhraněn ani do jedné z těchto oblastí.

Limitací pro vyvozování obecnějších závěrů pro jednotlivé podskupiny našeho souboru je poměrně menší počet pacientek v těchto podskupinách (pre- x postmenopauzální ženy ze suprimované resp. substituované skupiny).

Porovnávání mužů samotných jsme v našem souboru neprováděli. Jednak obecně u mužů není vliv supresní terapie L-tyroxinem na kostní hmotu tak výrazný jak u žen (176;284;320;379;413), tudíž ani u mužů našeho souboru ho nepředpokládáme. Jednak při porovnání celého souboru (tj. mužů i žen dohromady) jsme významný rozdíl mezi skupinami suprese x substituce nezjistili. To nesvědčí pro fakt, že by vedle postmenopauzálních žen byla v souboru další skupina (muži) s významnějším poklesem kostní hmoty. Konečně případné oddělené podskupiny mužů (zejm. ve skupině substituce) by byly početně tak malé, že by výpovědní hodnota takového porovnání byla velmi nízká.

Ad závěr č. 6/ U skupiny nemocných s pooperační hypoparatyreózou jsme zjistili vyšší kostní hmotu oproti nemocným bez hypoparatyreózy. Zvýšení kostní hmoty dosáhlo statistické významnosti v oblasti proximálního femuru.

Tento nález je v souladu s literárními údaji, ve kterých je popisována zvýšená kostní hmota a relativně snížený kostní obrat u pacientů s pooperačně vzniklou či sporadickou hypoparathyreózou. Zvýšení kostní denzity je popisováno zejména v oblasti L-páteře, případně proximálního femuru (166;194;268;335). Z hlediska lokality ovlivněného skeletu jsme významně zvýšenou BMD zaznamenali jak v oblasti krčku femuru (převaha kortikální kosti) tak v oblasti trochanteru (převaha trabekulární kosti). Podskupina těchto pacientů je však malá na širší zobecnění nálezů.

Ad závěr č. 7/ U našeho souboru nemocných jsme neprokázali, že by délka trvání supresní (resp. substituční) terapie měla negativní vliv na hodnoty kostní denzity těchto pacientů.

Tomuto zjištění do jisté míry odpovídají nálezy, že suprimovaní resp. substituovaní pacienti našeho souboru neměli významně nižší kostní hmotu (vyjádřenou v Z-skóre). V testu korelační analýzy se předpoklad poklesu kostní denzity v závislosti na době trvání suprese nepotvrdil ani v jedné ze sledovaných oblastí (L-páteř, total femur) a to jak ve skupině pacientů na supresní tak ve skupině na substituční terapii. Tento nález je v souladu s jinými pozorováními, kdy dlouhodobá supresní terapie (až 14 let) nevedla k významnému poklesu kostní hmoty oproti nesuprimovaným pacientům (375).

#### Diskuse - prospektivní část:

Ad závěr č.1/ V 5-ti letém prospektivním sledování jsme neprokázali statisticky významný pokles kostní hmoty suprimovaných pacientů oproti substituovaným. Ani po vyloučení pacientů s hypoparathyreózou, kteří, jak se ukázalo v průřezové části studie, svou vyšší kostní hmotou nadhodnocovali průměrnou BMD jednotlivých skupin a mohli vést k zastření menších rozdílů mezi porovnávanými skupinami, jsme nezjistili významně odlišné průměrné roční změny BMD u obou porovnávaných základních skupin v žádné ze sledovaných oblastí. Nález v oblasti krčku femuru byl hraniční, ale ještě statisticky nevýznamný.

Taktéž po rozdělení základních skupin a porovnání průměrné roční změny BMD mezi ženami premenopauzálními v obou skupinách (suprese x substituce) navzájem a postmenopauzálními (suprese x substituce) navzájem, jsme neprokázali statisticky významné rozdíly. Tato hodnocení jsou však již zatížena nízkým počtem probandů v jednotlivých podskupinách.

Tento nález je v souladu se zjištěním z první – průřezové – části studie, že délka suprese neměla negativní vliv na hodnoty kostní denzity u pacientů našeho souboru.

Vzhledem k tomu, že v tomto prospektivním sledování jsme porovnávali průměrnou roční změnu BMD (v g/cm<sup>2</sup>) a ne změnu v Z-skóre (z důvodu změny normativních křivek pro zdravou populaci v době běhu této studie), nelze se na základě těchto výsledků jednoznačně vyjádřit k porovnání hodnot kostní denzity tohoto souboru se zdravou populací. Nicméně jak vyplývá ze

zjištění v průřezové části studie, hodnoty kostní denzity (vyjádřené v Z-skóre) obou porovnávaných skupin (suprese/substituce) a podskupin (pre- /postmenopauzální ženy) se významnějším způsobem od zdravé populace nelišily. Hodnoty kostní denzity u substituovaných postmenopauzálních žen byly dokonce mírně zvýšené (nejspíše z důvodu nárůst BMI). Porovnali jsme-li hodnoty BMD sledovaných oblastí v závislosti na věku, zjistili jsme jejich nárůst. To si vysvětlujeme významným nárůstem hodnot BMI našich pacientů s narůstajícím věkem.

Stejně tak z grafů lineární regrese vývoje BMD (vyjádřené v Z-skóre) v závislosti na době suprese vyplývá, že kostní hmota u těchto pacientů v čase významně neklesala.

K exaktnímu posouzení této otázky bychom museli provést porovnání s kontrolní skupinou zdravých jedinců včetně posouzení vývoje jejich BMD a BMI v čase.

Ad závěr č. 2/ Nutno se zmínit o podstatném údaji zasahující do výběru pacientů do prospektivního sledování. Po provedení průřezové části studie byla pacientům s prokázanou významnou osteoporózou (T skóre pod -3.0) nasazena specifická antiresorpční terapie a tito pacienti byli z dalšího sledování v prospektivní části vyřazeni. Tímto došlo k určité selekci pacientů při zařazování do prospektivního sledování s vyřazením těch se závažnějším kostním nálezem.

Následkem této selekce mohou být příznivější výsledky pozorované v prospektivním sledování. Nicméně jsme neprokázali, že by supresní terapie měla výrazně negativní vliv na skelet po vyloučení nemocných s prokázanou významnou osteoporózou.

#### Limitace této studie:

1/ Oba porovnávané soubory nebyly zcela sourodé – lišily se poměrem muži : ženy v jednotlivých skupinách.

2/ Ve skupině supresní terapie bylo 9 pacientů, kteří v době odběru neměli TSH suprimované, z nichž 4 měli hodnotu TSH dokonce zvýšenou (pravděpodobně z důvodu ne zcela optimální compliance). Dá se sice předpokládat, že vzhledem k cílení terapie k supresi TSH se i u těchto pacientů pohybuje v průběhu léčby jejich TSH v pásmu suprimovaných hodnot, nicméně tento fakt nemůžeme zcela opomenout.

3/ Stav pooperační hypoparatyreózy, jak se ukázalo, přispívá k „falešně vyšším“ hodnotám kostní denzity. Tento fakt jsme se snažili eliminovat doplněním porovnání podskupin po vyloučení této skupiny pacientů.

4/ Po rozdělení základních skupin pacientů (suprese/substituce) na podskupiny, s cílem získat údaje o chování kostní denzity u těchto podskupin, případně jejich porovnání (pre- resp. postmenopauza, vliv hypoparatyreózy...), obzvláště pak po vyřazení pacientů s hypoparatyreózou, nízký počet pacientů těchto podskupin v některých případech neumožňoval činit širší všeobecné závěry.

5/ Činitelem, který ovlivňuje výsledný efekt účinku hormonů štítné žlázy na kost, je vit. D resp. polymorfismus receptoru pro vit. D. Můžeme sice předpokládat, že hladina vit. D resp. přítomnost polymorfismu jeho receptoru byla ve skupinách suprimovaných resp. substituovaných obdobná a neměla by tudíž významněji ovlivnit výsledky porovnávání obou skupin, jeho vyšetření jsme však neprováděli. Obdobně jsme u pacientů našeho souboru nestanovovali hladinu kalcitoninu. Vliv jeho snížené (pooperačně) případně zvýšené (medulární karcinom) hladiny na kostní hmotu pacientů je dle literatury nejednoznačný (200;215;466;470).

6/ V prospektivní části studie došlo k částečné selekci zařazených pacientů tím způsobem, že pacientům s nálezem závažné osteoporózy skeletu byla nasazena specifická antiresorpční terapie a tím byli ze sledování vyřazeni.

### ***Odpovědi na cíle práce:***

Ad a/ U pacientů na supresní terapii L-tyroxinem po operaci pro dobře diferencovaný karcinom štítné žlázy jsme nezjistili významněji snížené hodnoty kostní denzity ani významněji zvýšené laboratorní markery metabolického kostního obratu. Normální hodnoty kostní hmoty jsme zjistili u jak u našeho souboru jako celku, tak u jednotlivých podskupin pre- a postmenopauzálních žen.

Ad b/ Neprokázali jsme negativní efekt substituční terapie L-tyroxinem na kostní hmotu ani na metabolický kostní obrat u pacientů našeho souboru a to ani po rozdělení souboru na jednotlivé podskupiny.

Ad c/ Při porovnání hodnot kostní hmoty mezi pacienty na substituční terapii L-tyroxinem a pacienty na supresní terapii se dá vysledovat určitá tendence k nižším hodnotám kostní denzity u suprimovaných pacientů. Rozdíly v hodnotách BMD mezi těmito dvěma skupinami pacientů v našem souboru však nedosáhly statistické významnosti. V oblasti proximálního femuru byly nálezy na hranici významnosti. Po rozdělení souboru na jednotlivé podskupiny dle pohlaví a žen dle menstruačního statusu jsme zjistili významněji nižší kostní hmotu u postmenopauzálních žen. Metabolický kostní obrat u této podskupiny nebyl významně vyšší než u zbytku souboru.

Ad d/ U pacientů s trvalou pooperační hypoparatyreózou (léčenou vit.D a substitucí kalcia) jsme prokázali vyšší hodnoty kostní hmoty oproti nemocným bez hypoparatyreózy. Statisticky významně byly hodnoty BMD u těchto pacientů vyšší v oblasti proximálního femuru.

Ad e/ V našem souboru jsme neprokázali, že by délka trvání supresní (resp. substituční) terapie měla negativní vliv na hodnoty kostní denzity těchto pacientů. Ani v prospektivním 5-ti letém sledování jsme neprokázali statisticky významný pokles kostní hmoty suprimovaných pacientů oproti substituovaným. Tento nálezy je ovšem modifikován vyřazením pacientů s významnou osteoporózou (T skóre pod -3.0) z prospektivního sledování.

### ***Závěry pro praxi:***

Tyreopatie jsou nejčastější endokrinopatií a svojí četností cca 5% v naší populaci (s narůstajícím věkem četnost tyreopatií narůstá) tvoří hlavní náplň práce endokrinologického pracoviště. Výskyt hypertyreózy se udává kolem 2% u dospělé populace s predominancí žen. Hypotyreóza se u žen vyskytuje v cca 3-5%. Nádory štítné žlázy patří mezi méně častá onemocnění. Mezi všemi karcinomy zaujímají 0.5-1%, s incidencí 36-60 případů na 1 milion obyvatel. Ve věku 15-45 let však patří mezi 5 nejčastějších karcinomů. V posledních desetiletích dochází k nárůstu jejich absolutního počtu, a to včetně dětí a dospívajících. I v tomto případě četnost výskytu převažuje u žen oproti mužům. Diferencované karcinomy štítné žlázy tvoří naprostou většinu tyreoidálních zhoubných nádorů. Jejich léčby spočívá v provedení totální tyreoidektomie, terapii radiojodem a následné doživotní (nebo alespoň dlouholeté) supresní terapii L-tyroxinem.

Z těchto faktů vyplývá, že substituční a supresní terapie L-tyroxinem patří do běžné praxe endokrinologa. V obou případech se velmi často jedná o léčbu dlouhodobou. Z tohoto důvodu je nutné vždy zvažovat možná rizika této terapie, obzvláště ve vztahu k pohlaví, věku, případně další komorbiditě pacienta. Jak vyplývá z nálezů dosavadních sledování, nezdá se, že by substituční terapie vedla k úbytku kostní hmoty či zvýšení metabolického kostního obrátu, a to u žádné z podskupin pacientů (muži, pre- postmenopauzální ženy). U pacientů na substituční terapii je proto dostatečné provádět vyšetření kostní denzity, případně vyšetření markerů kostního metabolismu, shodně podle standardů stanovených pro běžnou populaci. Supresní terapie ovšem již určité riziko postižení skeletu přináší. Jak vyplývá z našeho sledování i z literárních údajů, bývá pozorována tendence k úbytku kostní hmoty zejména u postmenopauzálních žen. Obdobný negativní efekt na hodnoty kostní hmoty lze očekávat i u jiných stavů se subklinickou hypertyreózou (např. při uzlové strumě). Riziko je též zvýšeno při koincidenci s jiným onemocněním negativně ovlivňujícím kost (onemocnění gastrointestinálního traktu, hepatopatie, nefropatie). U postmenopauzálních žen, případně u ostatních pacientů ve zvýšeném riziku, jsou proto vhodné pravidelné kontroly hodnot kostní denzity, i když doposud nebyla stanovena přesná doporučení stran periody jejich opakování v čase. Mezi vyšetřované lokality skeletu by měla být zařazena i taková s převahou kortikální kosti. Terapeuticky je u těchto pacientů vhodné zařazení pohybového režimu a zvažování nasazení HRT, substituce vápníku a vit. D, případně specifické antiresorpční terapie jako jsou bisfosfonáty (efekt kalcitoninu u subklinické hypertyreózy nebyl prokázán).

Kromě postižení kostní denzity nesmíme též opominout další možné negativní efekty supresní terapie (resp. subklinické hypertyreózy) jako jsou srdeční arytmie či degenerativní změny CNS (včetně Alzheimerovy choroby).

## **VÝZKUMNÁ ČÁST – Příštítná tělíska a kost**

### *Cíl práce:*

Zjistit, jací ukazatelé nejlépe předpovídají pooperační vývoj kostní hmoty po chirurgické léčbě primární hyperparatyreózy.

### *Metodika:*

Jedná se o retrospektivní průřezovou studii, do které byli zařazováni pacienti s primární hyperparatyreózou, kteří přišli, byli léčeni a následně sledováni v letech 2002-2006 na našem endokrinologickém pracovišti. Do studie byli zařazeni všichni pacienti, u kterých byla stanovena diagnóza primární hyperparatyreózy a bylo lokalizováno zvětšené příštítné tělísko (ve 48 případech se jednalo o adenom, v 5-ti o hyperplazii, v 1 o karcinom). Následovalo operační řešení onemocnění. U všech zařazených pacientů došlo po operaci k normalizaci hladin sérového kalcia a PTH. Žádný z těchto pacientů se neléčil s jiným onemocněním a neužíval medikaci ovlivňující kostní denzitu či metabolismus. V období po operaci byli nemocní léčeni pouze vápníkem a vitamínem D nebo jeho derivátem. U pacientů byly změřeny hodnoty kostní hmoty (BMD) v oblasti bederní páteře (L1-4) a proximálního femuru (krček, trochanter, intertrochanter, Wardův trojúhelník, total femur) na nedominantní končetině v době operace a jeden rok po úspěšné operaci základního onemocnění. Byla vypočítána průměrná roční změna BMD (v g/cm<sup>2</sup>) v jednotlivých měřených oblastech. Ve stejném intervalu jako měření kostní hmoty byly provedeny laboratorní odběry. Roční průměrná změna kostní hmoty byla korelována s markery kostního obratu (sérová ALP-K, OTC, PICP, močový DPD/Krea), hladinou ionizovaného vápníku (Ca-I) v séru a jeho odpady v moči, sérovou hladinou intaktního parathormonu a výchozími hodnotami kostní hmoty (naměřenými před operací).

Metodika provádění odběru krve, laboratorní diagnostiky a denzitometrického vyšetření jsou popsány v kapitole o štítné žláze – str. 53.

Statistické zpracování bylo provedeno metodikou Sigmastat – Pearsonův test, regresní analýza.

Označení statistické významnosti ve výsledcích je použito dle standardu užívaného v literatuře – hladiny významnosti p (viz kapitola štítná žláza - statistické zpracování – str. 56).



## Základní charakteristika souboru

Základní charakteristiky souboru uvádí tab. č. 21.

Tab. 21.: Základní vstupní charakteristiky souboru - primární hyperparatyreóza

Parametr	Průměr / SD / Medián	Normální rozmezí
Počet pacientů	54 ( muži 5, ženy 49 )	
Ženy pre-(resp.HRT) : post-menopauzální	13 : 36	
Věk	54.30 / 14.70 / 59.00	
Adenom / hyperplazie / karcinom	48 / 5 / 1	
Ca (mmol/l)	2.89 / 0.25 / 2.85	2.17 – 2.65
CaI (mmol/l)	1.53 / 0.14 / 1.51	0.95 – 1.30
PTH (pmol/l)	24.50 / 17.70 / 18.70	1.2 – 7.5
ALP-K (μkat/l)	1.75 / 2.94 / 0.68	0.25 – 0.69
OTC (μg/l)	65.58 / 62.10 / 38.80	8.0 – 37.6
PICP (μg/l)	107.34 / 37.86 / 101.00	67 – 122
U-Ca/Krea	0.89 / 0.51 / 0.81	< 0.50
U-DPD/Krea	11.10 / 8.48 / 7.91	2.5 – 5
BMD total femur Z-skóre	- 0.45 / 1.13 / -0.46	
BMD L-páteř Z-skóre	- 0.85 / 1.31 / -1.1	

### Výsledky:

Zjistili jsme, že BMD (v g/cm<sup>2</sup>) stoupla u pacientů našeho souboru po roce od úspěšné operace v obou sledovaných oblastech. V oblasti proximálního femuru (total femur) v průměru o 6% (medián 3.6%), v oblasti bederní páteře v průměru o 8% (medián 6%). Výsledky korelací hodnot laboratorních markerů odebraných těsně před operací s vývojem kostní hmoty pooperačně shrnuje tab. č. 22.

Tab. 22.: Korelace - předoperační parametry x změna BMD (g/cm<sup>2</sup>) po operaci (Pearsonův test)

Předop.parametry		Ca	CaI	PTH	ALP-K	OTC	PICP	U-Ca/Kr	U-DPD/Kr
Sledovaná oblast									
L-páteř	r	0.447	0.328	0.505	0.789	0.583	0.435	0.280	0.74
	p	0.001	0.02	0.0002	10 <sup>-11</sup>	10 <sup>-5</sup>	0.02	0.06	10 <sup>-8</sup>
total femur	r	0.250	0.236	0.588	0.744	0.696	0.462	0.325	0.804
	p	0.08	0.11	<10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-9</sup>	10 <sup>-7</sup>	0.015	0.03	10 <sup>-10</sup>

Předop.parametry		Lp-BMD	Lp-T skóre	Lp-Z skóre	F-BMD	F-T skóre	F-Z skóre
Sledovaná oblast							
L-páteř	r	-0.04	-0.06	-0.1	0.005	-0.04	0.08
	p	0.784	0.653	0.478	0.973	0.979	0.591
total femur	r	0.009	-0.01	0.0002	-0.151	-0.151	-0.124
	p	0.954	0.945	0.999	0.295	0.295	0.391

Pooperační nárůst BMD v oblasti femuru i L-páteře velmi těsně koreloval s hodnotami kostního obratu (močový DPD/krea, sérový OTC a ALP-K). Korelace s hladinou PTH byla méně těsná. Korelace s hladinou prokolagenu (PICP), sérovým vápníkem a močovým Ca/Krea byla již relativně volná či nevýznamná. Hodnoty kostní denzity ve sledovaných oblastech naměřené před operací s pooperačním vývojem BMD jak v oblasti páteře, tak v oblasti total femur statisticky významně nekorelovaly.

Zjistili jsme, že markery kostního obratu blízce korelují sami se sebou navzájem. Z důvodu této kolinearit jsme přistoupili k provedení krokové lineární regresní analýzy s cílem vybrat z těchto markerů takové, jejichž přínos předpovědi je největší (resp. vyřadit nadbytečné). Jako závislé proměnné jsme zvolili změnu BMD L-páteře, resp. změnu BMD-total femur. Nezávislé proměnné byly předoperační BMD Z-skóre odpovídajících oblastí, hladiny ionizovaného vápníku, PTH, OTC, ALP-K, PICP a U-DPD/krea. Výsledky krokové regresní analýzy pro jednotlivé oblasti ukazují tabulky č. 23 a 24.

Tab. 23.: Forward Stepwise Regression

Přidané proměnné	RSqr	$\Delta$ RSqr
L-páteř		
ALP-K	0.704	0.704
OTC	0.775	0.0708
PTH	<b>0.850</b>	0.0746
total femur		
U-DPD/krea	0.627	0.627
BMD total femur Z-skóre	<b>0.702</b>	0.0755

(RSqr = koeficient determinace;  $\Delta$ RSqr = změna koeficientu po přidání jedné proměnné v modelu predikce; poslední řádek ukazuje sumární koeficient determinace nejpřínosnějších proměnných)

*Nejpřínosnější ukazatelé pro L-páteř:*

ALP-K –  $p < 0.001$

OTC –  $p < 0.001$

PTH –  $p = 0.008$

*Nejpřínosnější ukazatelé pro total femur:*

U-DPD/krea –  $p < 0.001$

BMD total femur Z skóre –  $p = 0.041$

Tab. 24.: Backward Stepwise Regression

Odstraněné proměnné	RSqr	$\Delta$ RSqr
L-páteř		
Ca-I	0.899	0.899
U-DPD/krea	0.880	-0.009
PICP	0,873	-0.007
BMD L-páteř Z-skóre	<b>0.850</b>	-0.023
total femur		
PICP	0.769	0.769
PTH	0.767	-0.002
Ca-I	0.760	-0.007
OTC	0.755	-0.005
U-DPD/krea	<b>0.741</b>	-0.014

(RSqr = koeficient determinace;  $\Delta$ RSqr = změna koeficientu po odstranění jedné proměnné z modelu predikce; poslední řádek ukazuje koeficient determinace po odstranění výše uvedených proměnných)

*Nejpřínosnější ukazatelé pro L-páteř:*

ALP-K –  $p < 0.001$

OTC –  $p < 0.001$

PTH –  $p = 0.008$

*Nejpřínosnější ukazatelé pro total femur:*

ALP-K –  $p < 0.001$

BMD total femur Z skóre –  $p = 0.003$

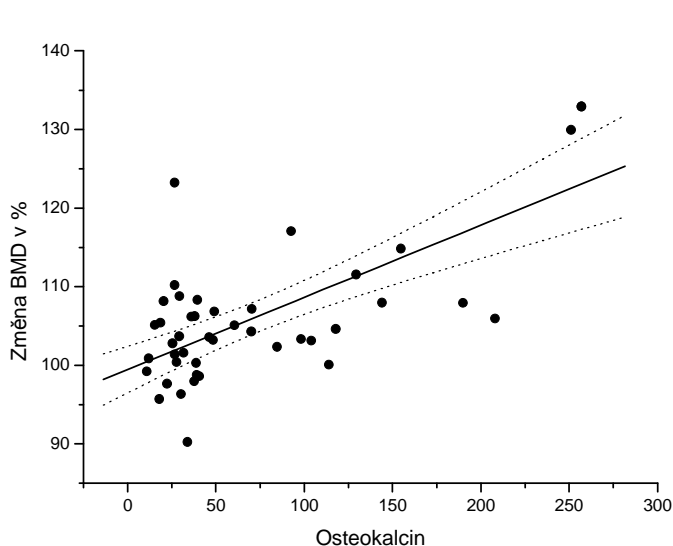
Pro oblast L-páteře všechny proměnné vysvětlovaly více než 90% variability nárůstu BMD. Po odstranění předoperační hladiny kalcia, Z-skóre a dvou markerů kostního obratu zůstal koeficient determinace (RSqr) vysoký (0.85) a byl určován třemi proměnnými: hladinami ALP-K, OTC a PTH.

Pro oblast total femur všechny proměnné vysvětlovaly téměř 80% variability nárůstu BMD. Tato míra předpovědi se významně nezměnila při ponechání těchto parametrů: ALP-K nebo U-DPD/krea a předoperačního BMD total femur Z-skóre.

Následující grafy zobrazují lineární regresní analýzu korelací mezi předoperačními vyšetřovanými parametry a pooperační změnou BMD v jednotlivých sledovaných oblastech.

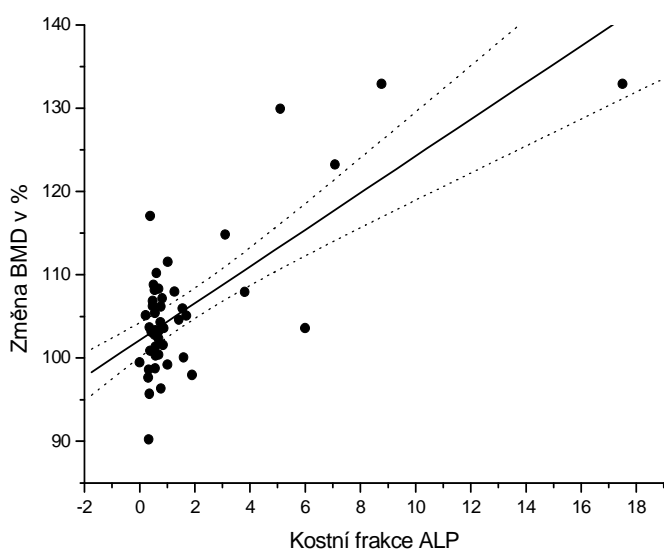
Korelace předoperačních parametrů s pooperační změnou BMD (v g/cm<sup>2</sup>) v oblasti total femur:

Graf 19.: Korelace předoperační OTC - pooperační změna BMD total femur (lineární regresní analýza)



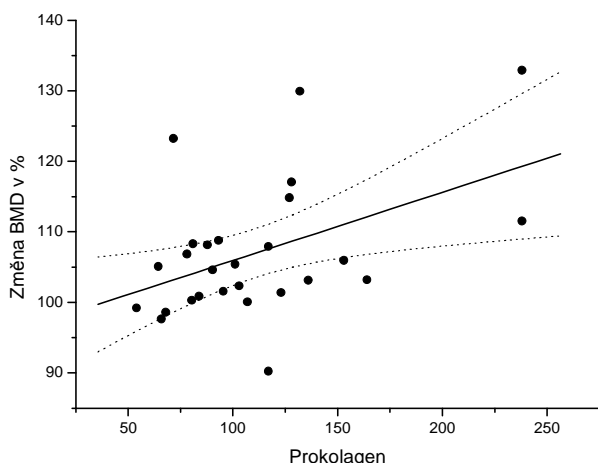
Parameter	Value	Error		
A	99,44624	1,4618		
B	0,09191	0,01462		
R	SD	N	P	
0,69639	6,60519	44	<0.0001	

Graf 20.: Korelace předoperační ALP-K - pooperační změna BMD total femur (lineární regresní analýza)



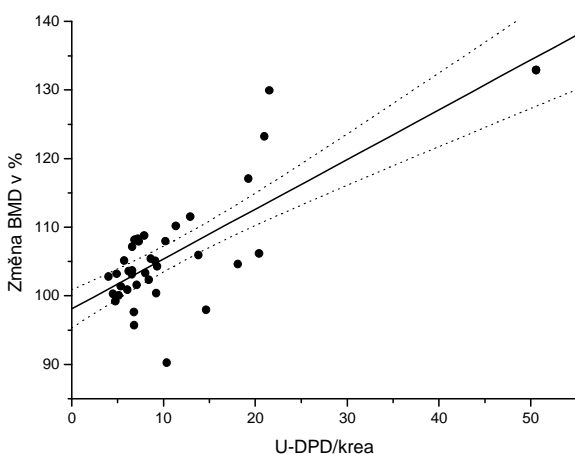
Parameter	Value	Error		
A	102,16523	1,03048		
B	2,20786	0,29896		
R	SD	N	P	
0,74396	6,05062	46	<0.0001	

Graf 21.: Korelace předoperační PICP - pooperační změna BMD total femur (lineární regresní analýza)



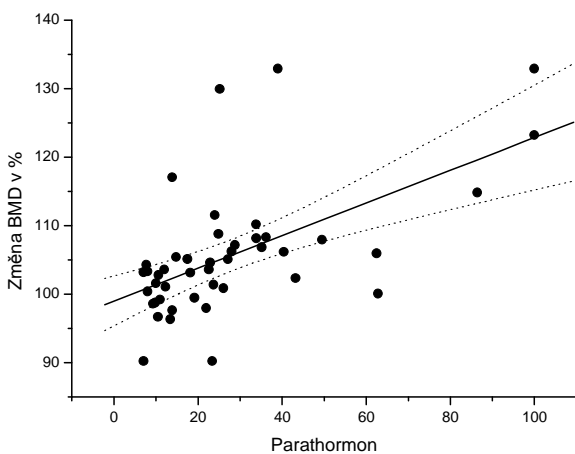
Parameter	Value	Error		
A	96,26531	4,45006		
B	0,09673	0,03713		
R	SD	N	P	
0,46204	8,69947	27	0,01525	

Graf 22.: Korelace předoperační U-DPD/krea - pooperační změna BMD total femur (lineární regresní analýza)



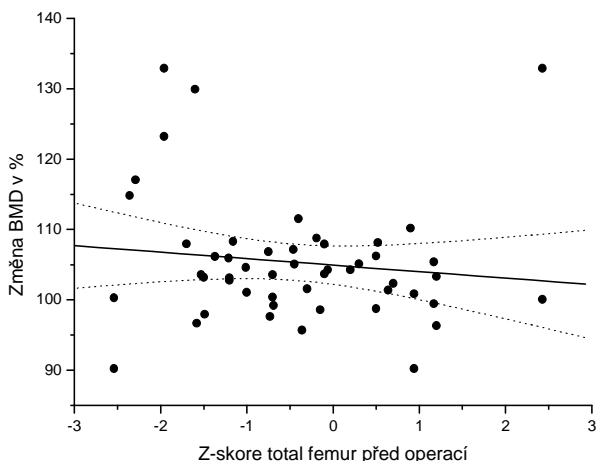
Parameter	Value	Error		
A	98,11557	1,36988		
B	0,72497	0,0878		
R	SD	N	P	
0,80899	5,60004	38	<0.0001	

Graf 23.: Korelace předoperační PTH - pooperační změna BMD total femur (lineární regresní analýza)



Parameter	Value	Error		
A	99,01648	1,80567		
B	0,23841	0,05024		
R	SD	N	P	
0,58622	7,62994	45	<0.0001	

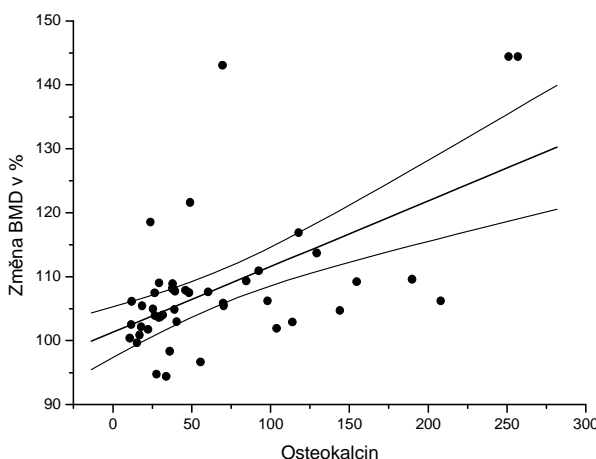
Graf 24.: Korelace předoperační BMD total femur (Z-skóre) - pooperační změna BMD total femur (lineární regresní analýza)



Parameter	Value	Error		
A	104,94469	1,35307		
B	-0,91949	1,06324		
R	SD	N	P	
	-0,12386	8,99961	50	0,39145

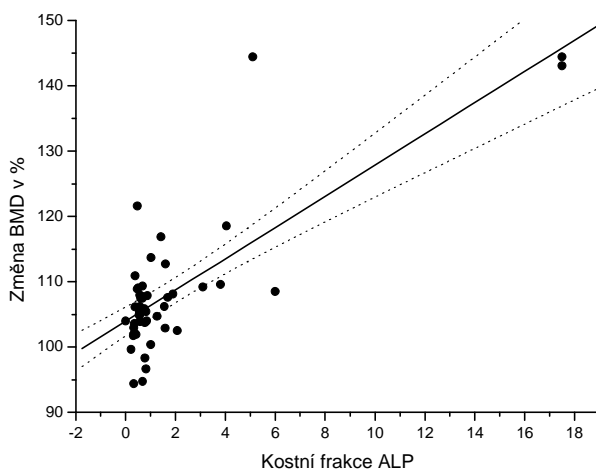
Korelace předoperačních parametrů s pooperační změnou BMD (v g/cm<sup>2</sup>) v oblasti L-páteř:

Graf 25.: Korelace předoperační OTC - pooperační změna BMD L-páteř (lineární regresní analýza)



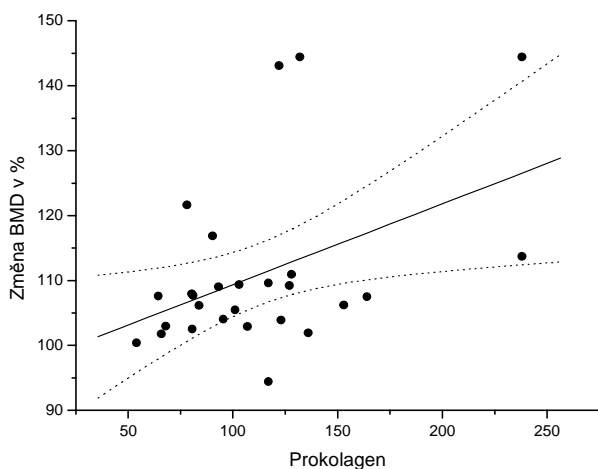
Parameter	Value	Error		
A	101,29668	1,96563		
B	0,1028	0,02157		
R	SD	N	P	
	0,58343	8,98743	46	<0.0001

Graf 26.: Korelace předoperační ALP-K - pooperační změna BMD L-páteř (lineární regresní analýza)



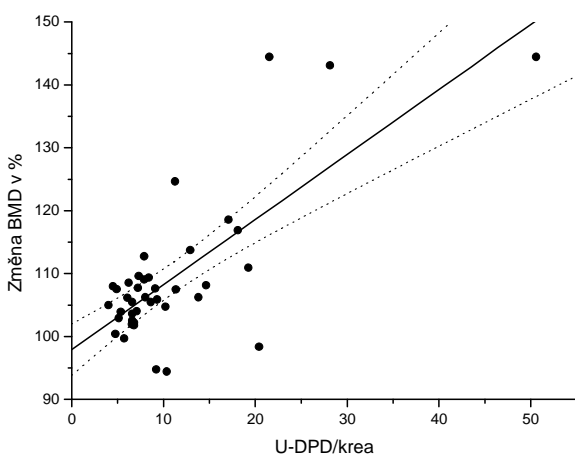
Parameter	Value	Error		
A	103,94644	1,08618		
B	2,39087	0,27491		
R	SD	N	P	
	0,78855	6,6451	48	<0.0001

Graf 27.: Korelace předoperační PICP - pooperační změna BMD L-páteř (lineární regresní analýza)



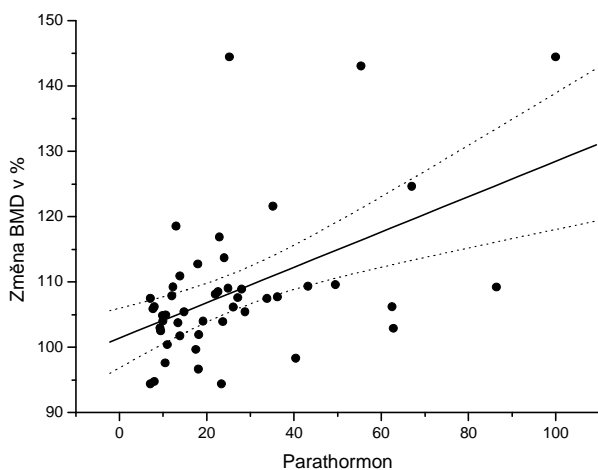
Parameter	Value	Error		
A	96,91943	6,24839		
B	0,12447	0,05158		
R	SD	N	P	
0,43468	11,95983	27	0,02347	

Graf 28.: Korelace předoperační U-DPD/krea - pooperační změna BMD L-páteř (lineární regresní analýza)



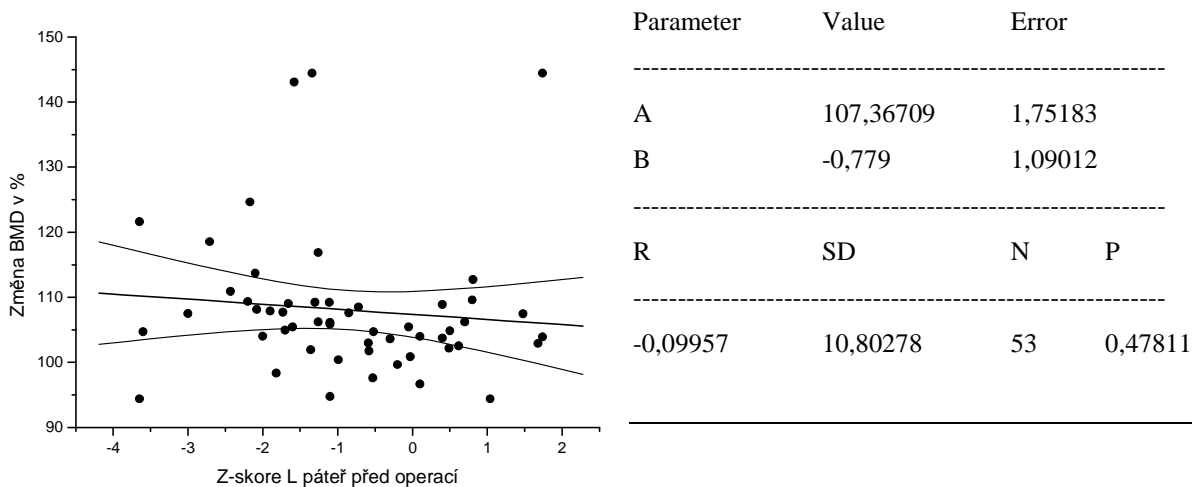
Parameter	Value	Error		
A	97,90305	2,01427		
B	1,03367	0,14691		
R	SD	N	P	
0,75217	7,71843	40	<0.0001	

Graf 29.: Korelace předoperační PTH - pooperační změna BMD L-páteř (lineární regresní analýza)



Parameter	Value	Error		
A	101,40491	2,27191		
B	0,27074	0,06779		
R	SD	N	P	
0,50743	9,73531	48	2,32248E-4	

Graf 30.: Korelace předoperační BMD Z-skóre L-páteř - pooperační změna BMD L-páteř (lineární regresní analýza)



### Závěry:

- 1/ Pacienti našeho souboru s PHPT měli podprůměrné hodnoty kostní denzity jak v oblasti L-páteře, tak v oblasti proximálního femuru. Taktéž měli zvýšené laboratorní markery kostního obratu.
- 2/ Po úspěšné operaci primární hyperparatyreózy došlo k nárůstu hodnot kostní denzity jak v oblasti L-páteře, tak v oblasti total femur o 8% resp. o 6%.
- 3/ Pooperační nárůst BMD v oblasti proximálního femuru i bederní páteře velmi těsně koreloval s hodnotami kostního obratu (U-DPD/krea, sérová ALP-K a OTC). Korelace se sérovou hladinou PTH byla méně těsná. Korelace s hladinou PICP, sérovým vápníkem a močovým Ca/krea byla volná, či již nevýznamná. Hodnoty BMD ve sledovaných oblastech naměřené před operací s pooperačním vývojem BMD jak v oblasti páteře, tak v oblasti proximálního femuru statisticky významně nekorelovaly.
- 4/ Nejpřínosnějšími kombinacemi ukazatelů vypovídajících o pooperační změně BMD se zdají být: pro oblast L-páteře – ALP-K, OTC a PTH, pro oblast total femur – ALP-K nebo U-DPD/krea a předoperační BMD total femur Z-skóre.



## *Diskuse:*

Do našeho souboru bylo zařazeno 54 pacientů se stanovenou diagnózou primární hyperparatyreózy. Vstupně jsme u nich zjistili mírně podprůměrné hodnoty kostní denzity (průměrné BMD Z-skóre total femur: -0.45, L-páteř: -0.85) a zvýšené laboratorní markery kostního obratu (ALP-K, OTC, U-DPD/krea). Nález snížených hodnot kostní denzity je pravidlem u symptomatické a častým nálezem i u asymptomatické PHPT. Jednotlivé skupiny se mezi sebou liší pouze stupněm závažnosti kostního postižení (5;9;102;144;185;390;412). Předpokládá se, že k poklesu kostní hmoty došlo v rané fázi onemocnění, snad ještě před manifestací hyperkalcémie či jiných klinických nebo laboratorních známek onemocnění, bez výraznějšího pokračujícího poklesu v průběhu času (262;373;385). Pro tyto závěry svědčí i nálezy pozorování, dle kterých byly hodnoty kostní denzity při dlouhodobějším sledování stabilní, bez dalšího (stárnutí doprovázejícího) poklesu (59;144;356;391). Na druhou stranu však bývá i u asymptomatické PHPT popisována zvýšená incidence fraktur (246;266;279;435).

Snížení kostní denzity bývá popisováno predilekčně v oblasti kortikální kosti (5;65;65;203). V souboru našich nemocných jsme pozorovali obdobné postižení oblastí skeletu s kostí kortikální i trabekulární. Průměrná BMD (vyjádřená v Z-skóre) v našem souboru byla -0.85 v oblasti L-páteře (převaha trabekulární kosti) a -0.84 v oblasti krčku femuru (převaha kortikální kosti). Vysvětlení pro tuto určitou diskrepanci nálezů u našeho souboru ve srovnání s literárními údaji jednoznačně nenacházíme. Vzhledem k tomu, že většinu nemocných našeho souboru tvořily ženy a průměrný věk souboru byl 54 let, mohl by být tento nález do určité míry vysvětlen podílem postmenopauzálních změn u našich pacientek, které se manifestují poklesem kostní hmoty predominantně v oblasti trabekulární kosti.

Nemocní našeho souboru podstoupili úspěšnou operační terapii - u všech došlo pooperačně k normalizaci sérových hladin kalcia a PTH. Pacienti z tohoto řešení profitovali nárůstem kostní hmoty v oblasti proximálního femuru v průměru o 6% a v oblasti bederní páteře v průměru o 8%. Toto je v souladu se závěry jiných studií, které popisují po úspěšné operaci pacientů s PHPT nárůst hodnot kostní denzity (240;280;317;327;391). Nárůst kostní hmoty je pozorován jak u pacientů se symptomatickou, tak u pacientů s asymptomatickou formou onemocnění (240). Stejně jako u našeho souboru bývá popisován výraznější pooperační nárůst kostní hmoty v oblasti kosti trabekulární, méně výrazný v oblasti kosti kortikální (5;16;102).

Operace je metodou volby u klinicky manifestního onemocnění (274) a zároveň jediným kurativním řešením tohoto onemocnění. U asymptomatické formy PHPT nemusí být rozhodování o přistoupení k operačnímu řešení vždy jednoznačné a to jednak z důvodu možného dlouhodobého stacionárního neprogredujícího stavu onemocnění a dále z důvodu byt' malého, přesto však

existujícího určitého operačního rizika. K usnadnění tohoto rozhodování a k odlišení pacientů s vyšším rizikem progresu tohoto onemocnění a jeho komplikací, byla stanovena indikační kritéria operačního řešení u pacientů s asymptomatickou formou onemocnění. (NIH-National Institute of Health) (3). Jednotlivé body těchto kritérií jsou uvedeny v teoretické části této práce – viz str. 33. Později došlo na základě nových poznatků k jejich úpravě – zpřísnění (57;58). Přesto existují pochybnosti, pojmu-li tato kritéria všechny negativní faktory onemocnění a dokáží-li skutečně zachytit všechny rizikové pacienty. Týká se to zejména obtížně objektivně měřitelných znaků jako např. kvalita života, dále pacientů s přidruženým onemocněním či jiným rizikovým stavem pro postižení skeletu (56;193;387;387;405;414). Navíc se ukazuje a dlouhodobé studie to potvrzují, že zhruba u 25% pacientů s asymptomatickou formou onemocnění, kteří nesplnili stanovená kritéria k indikaci operace, dojde v čase k progresi onemocnění a naplnění některého z indikačních kritérií. Nejčastější jde o nárůst kalcémie a kalcieurie či pokles kostní denzity (20;59;107). V 15-ti leté prospektivní studii se 116 pacienty (99 asymptomatických, 17 symptomatických) došlo dodatečně k naplnění některého z kritérií operace až u 37% subjektů (373). Některé práce uvádí, že přibližně 75% pacientů s mírnou PHPT ztratí v čase určitou část své kostní hmoty, zatímco z neznámých důvodů tak nenastane u zbylých 25%. Určitý pokles kostní hmoty, pravděpodobně modifikovaný, byl pozorován i u pacientů na antiresorpční terapii (391).

Z důvodů této nejistoty vývoje onemocnění v čase by bylo výhodné mít indikátory, naznačující jaký profit mohou nemocní z operačního řešení očekávat. Z našich nálezů usuzujeme, že lze ze skupiny nemocných s primární hyperparatyreózou vyselektovat takové, kteří budou z operačního řešení profitovat vyšším následným růstem kostní hmoty oproti jiným, u kterých bude tento nárůst méně výrazný. Při posouzení našeho souboru jsme zjistili, že mezi předoperační parametry, které korelují s pooperačním vývojem kostní hmoty námi sledovaných oblastí (L-páteř, proximální femur) patří: markery kostního obratu (ALP-K, OTC, PICP, U-DPD/krea), hladina PTH, pro oblast L-páteře hladina kalcémie a pro oblast total femur kalcieurie.

Hodnocením předoperačních ukazatelů pooperačního vývoje kostní hmoty se zabývala řada studií. Nálezy těchto studií jsou však značně různorodé a často protichůdné.

1/ Nejčastěji se setkáváme s porovnáváním pooperačního vývoje kostní hmoty s předoperačními hodnotami *markerů kostního obratu*. V pracích Nakaoka a spol. (317) a Christiansen a spol. (102) některé z markerů kostního obratu (ALP-K, OTC, HYP, DPD, NTx) korelovaly pozitivně s pooperačním vývojem BMD v oblasti L-páteře. Nekorelovaly však již se změnou v oblasti předloktí (317) a prox. femuru (102). V jiných pracích byla pozorována pozitivní korelace těchto markerů se změnou v oblasti proximálního femuru, ale již méně přesvědčivě (kromě DPD) v oblasti páteře (239). Christiansen a spol. (104) v 3-letém sledování popsal pozitivní korelaci mezi

předoperační hladinou OTC, NTx a některými histomorfometrickými znaky a pooperačním vývojem whole-body BMD. Jiní autoři korelace mezi předoperačními markery kostního obratu a pooperační změnou kostní hmoty jednoznačně neprokázali (185;328).

2/ Předoperační hodnoty *BMD* se v našem pozorování jako přínosné prediktory pooperačního vývoje kostní hmoty neukázaly. Dle literárních údajů někteří autoři popsali, že předoperační BMD pouze v oblasti předloktí negativně korelovala s pooperačním nárůstem BMD v oblasti L-páteře a proximálního femuru (resp. distálního předloktí) (102;317). Almqvist a spol. (16) zjistil, že předoperační BMD v oblasti proximálního femuru negativně koreluje s pooperačním nárůstem v téže oblasti. Pro oblast L-páteře ovšem obdobnou korelaci nepotvrdil. Negativní korelaci předoperačních hodnot BMD s pooperačním nárůstem BMD prokázali i jiní autoři (5;389). Naopak v práci Christiansen a spol. (103) (3-leté sledování) nebylo nízké vstupní BMD následováno výraznějším nárůstem BMD pooperačně.

3/ Hladina *PTH* v našem pozorování vyšla jako přínosná pro predikci vývoje jak v oblasti L-páteře, tak prox. femuru, i když s menší těsností než markery kostního obratu. Výsledky korelací předoperační hladiny *PTH* s pooperačním vývojem BMD jsou v literatuře značně nesourodé. V některých pracích předoperační hladina *PTH* pozitivně korelovala s časným pooperačním nárůstem BMC whole-body (169), BMD L-páteře (317;327;442) a předloktí (239) a až po 5-6-ti letech na předloktí (327). V jiných pracích naopak korelace předoperační hladiny *PTH* s pooperační změnou BMD prokázány nebyly - pro předloktí (317), L-páteř (239), pro žádnou sledovanou oblast (L-páteř, prox. femur, předloktí) (102).

4/ Sérová hladina *vápníku* v našem pozorování korelovala slaběji a pouze s nárůstem BMD v oblasti L-páteře. Dle literárních údajů předoperační hladina kalcia korelovala pozitivně s pooperačním nárůstem BMD whole-body a L-páteře (16;102;103;135). Naopak Nakaoka a spol. (317) nezjistil rozdíl v nárůstu BMD (předloktí či páteře) po operaci mezi skupinami rozdělenými dle kalcémie (nad a pod 3 mmol).

V literatuře se setkáváme s posuzováním dalších parametrů a jejich vztahu k pooperačnímu vývoji BMD – jako např. velikosti adenomu příštítného tělíska, hladiny vit. D, histomorfometrických ukazatelů, případně věku či pohlaví pacientů. Výsledky korelací těchto parametrů však nejsou příliš přesvědčivé, histomorfometrické parametry je obtížné zařadit do běžných rutinně prováděných postupů. V naší studii jsme proto tyto parametry neposuzovali.

Důvodem diskrepancí mezi výsledky různých studií mohou být tyto faktory:

- 1/ různá velikost skupin sledovaných pacientů
- 2/ odlišné věkové složení pacientů v jednotlivých studiích

3/ různý poměr zastoupení pre-postmenopauzálních žen

4/ různá vstupní kritéria pro zařazení pacienta k operačnímu řešení – tudíž určitá selekce pacientů  
zařazených do studia prediktorů vývoje kostní hmoty

6/ rozdíly v užívané medikaci před resp. po operaci – zejm. vápníku, vit D a HRT atd.

Jelikož námi sledované předoperační parametry blízce korelovaly sami se sebou navzájem a jejich výpovědní hodnota z hlediska pooperačního vývoje BMD se překrývala, přistoupili jsme k provedení krokové lineární regresní analýzy s cílem vybrat z těchto markerů takové, jejichž přínos předpovědi je nejvýznamnější a vyloučit nadbytečné. Pro jednotlivé oblasti skeletu vyšly jako optimální tyto kombinace předoperačních markerů: pro oblast L-páteře - ALP-K, OTC a PTH, pro oblast total femur - ALP-K nebo U-DPD/krea a total femur Z-skóre.

Spolu s nárůstem hodnot kostní hmoty s sebou operační řešení PHPT přináší i další pozitiva. Dochází ke zlepšení kvality kolagenu (471), geometrie a mikroarchitektury kortikální kosti s nárůstem její pevnosti (131;240;362) – tj. zlepšení faktorů, které nezávisle na BMD ovlivňují riziko fraktur. Po operaci též dochází ke snížení rizika vředové choroby, nefrolitiázy a celkové mortality oproti neoperovaným pacientům (438). Zatímco však riziko fraktur a vředové choroby se upravuje na úroveň rizika zdravé populace do cca 1 roku po operaci, k úpravě rizika recidivy nefrolitiázy dochází pozvolna až během 10-ti letého období. Na snížení kardiovaskulárního rizika významnější pozitivní efekt operace prokázán nebyl. Neopomenutelným přínosem je zlepšení subjektivního pocitu kvality života. Hasse a spol. (193) ve svém pozorování popsal, že 81% „asymptomatických“ pacientů teprve po operaci retrospektivně definuje své předoperační symptomy, které pooperačně vymizely.

Pro lepší orientaci uvádíme přehled jednotlivých základních charakteristik, vstupních kritérií a výstupů studií zabývajících se touto problematikou - viz tab. č. 25 (a,b)

Tab. 25 a/: Charakteristiky (ad a/) a výstupy (ad b/) jednotlivých studií – porovnání

Parametry	Pac Σ	Věk Ø	Ženy: pre/ postmen	Kritéria / znaky závažnosti onemocnění	Medikace po operaci (HRT,Ca,Vit.D)
Autoři					
Abdelhadi (5)	52	56		Symptomat. + asymptomat. při Z-sk. <-2 ve 2 a více lokalitách. Ø Ca 2.79	Ca + vit.D
Almqvist (16)	45	70.5		Věk nad 45 let, Ca 2.55-2.95mmol/l, PTH nad 40 ng/l	Sine Ca a vit.D
Bergenfelz (43)	40			Všichni s operačně prokázaným adenomem či hyperplasií. Ø Ca 2.84	
Garton (169)	14	63	2/10	Bez selekce stran závažnosti PHPT Ø 2.78	HRT 1 z 10
Guo (185)	20	63	0/20	Ø 2.83	Ne HRT
Christiansen (a) (102)	24	54	6/14	Ø Ca 2.72	HRT 3 z 6-ti

Christiansen (b) (104)	20	54	4/11	Ø Ca 2.73	HRT 2 z 11-ti
Christiansen (c) (103)	25	53	8/12	Ø Ca 2.71	
Kaji (239)	29	57.8	2/17	Všechny nalezené adenomy, Ø Ca 3.0	
Leopaldi (272)	40	67		Asymptom., 27-NIH krit, 13 sine NIH krit.	
Nakaoka (317)	44	57.5	8/22	Všechny nalezené adenomy. 26 „symptomatických“. Ø Ca 11.4mg/dl	Nic
Nomura (327)	70	56.8	7/48	Všechny nalezené adenomy. Ø Ca 2.88. Z-sk. radius -3.3, Lp -0.73	
Nordenström (328)	126	63	15/80	Všechny klin. či biochemicky potvrzené, Ø Ca 2.78	Vše - včetně kortikosteroid, bisfosfonátů.
Silverberg (389)	34	53	6/17	NIH kritéria. 76% „asymptomatic.“ Ø Ca 2.82	Ne HRT
Naše studie	54	54	9/40	Všechny nalezené adenomy. Ø Ca 2.89	Ca, vit. D

b/

Parametry	Korelace	
Autoři	(sledovaná oblast pooperační změny BMD ~ korelující předoperační parametry)	
Abdelhadi (5)	nárůst BMD L-p. nárůst BMD whole-body	~ Z-skóre whole-body ~ Z-skóre whole-body
Almqvist (16)	nárůst BMD L-p. nárůst Ward's triangle nárůst BMD prox.femur nárůst BMD L-páteř	~ Ca, U-Ca, ~ OTC, β-crossLaps ~ BMD prox.femur ~ nekoreloval s BMD L-páteř
Bergenfelz (43)	nárůst BMC radius	~ Z-skóre radius ~ nekoreloval s Ca, PTH, OTC, ALP
Garton (169)	nárůst BMC whole-body nárůst BMD trochanter	~ PTH ~ PTH
Guo (185)	whole-body, L-páteř, prox.femur BMD	~ nekorelovaly s ALP-K, PICP, NTx
Christiansen (a) (102)	nárůst BMD L-p. nárůst BMD trochanteru	~ Ca, ALP, OTC, NTx, HYP, BMD radius ~ BMD radius
Christiansen (b) (104)	nárůst BMD radius po 3 letech nárůst BMD	~ ALP-K ~ nekoreloval s předoperačními hodnotami BMD
Christiansen (c) (103)	nárůst BMD whole-body	~ Ca, OTC, NTx
Kaji (239)	nárůst BMD L-p. nárůst BMD radius	~ ALP, DPD, NTx, OTC ~ ALP-K, OTC, DPD, PTH
Leopaldi (272)	nárůst BMD L-p.	~ NTx
Nakaoka (317)	nárůst BMD L-p. nárůst BMD radius	~ PTH, ALP, Z-skóre radius ~ Z-skóre radius ~ nekorelovaly s předoperační hladinou Ca
Nomura (327)	nárůst BMD L-p. nárůst BMD radius po 5-ti letech	~ PTH ~ PTH
Nordenström (328)	BMD radius, prox. femur, L-páteř	~ nekorelovaly s Ca, PTH, OTC, PICP
Silverberg (389)	nárůst BMD L-p., prox. femur, radius	~ Z-sk. L-p., prox. femur, radius
Naše studie	nárůst BMD L-p. nárůst BMD prox. femur nárůst BMD L-p. a prox.femuru	~ Ca, PTH, ALP-K, OTC, DPD, PICP ~ PTH, ALP-K, OTC, DPD, PICP ~ nekorelovaly s předoperačními hodnotami BMD

### Limitace této studie:

1/ V naší studii jsme neprováděli samostatné hodnocení podskupin – muži, pre- resp. postmenopauzální ženy. Cílem naší práce bylo získat univerzální prediktory vývoje kostní hmoty pro běžnou populaci. Dalším důvodem je fakt, že podskupiny takto vzniklé rozdělením základního souboru by byly početně velmi malé na odvozování přesnějších obecnějších závěrů.

2/ Neprováděli jsme dělení souboru na pacienty se symptomatickou resp. asymptomatickou PHPT. Pacienti zařazení do našeho souboru se řadili mezi lehkou formu onemocnění, měli negativní anamnézu stran fraktur skeletu či nefrolitiázy. Standardně jsme však vstupní RTG vyšetření páteře či UZ ledvin neprováděli.

### ***Odpovědi na cíle práce:***

Ad a/ U pacientů s primární hyperparatyreózou je možné nalézt prediktory pooperačního vývoje kostní hmoty. U našeho souboru jsme našli pozitivní korelaci mezi pooperačním nárůstem hodnot BMD v oblasti L-páteře a proximálního femuru a těmito předoperačními parametry: velmi těsnou korelaci s markery metabolického kostního obratu (U-DPD/krea, sérová ALP-K a OTC), méně těsnou korelaci se sérovou hladinou PICP a intaktního PTH, volnou až hraničně významnou korelaci s hladinou kalcémie a kalciurie. Tyto prediktory nám signalizují, u kterých pacientů můžeme po operaci očekávat výraznější nárůst kostní denzity a u kterých bude nárůst pouze mírný.

Ad b/ Nejpřínosnějšími kombinacemi předoperačních ukazatelů vypovídajících o pooperační změně BMD v našem souboru byly: pro oblast L-páteře – ALP-K, OTC a PTH, pro oblast total femur – ALP-K nebo U-DPD/krea a total femur BMD Z-skóre. Tyto kombinace prediktorů dávají neoptimálnější informaci o pooperačním nárůstu BMD v té které oblasti. Přidání dalších výše uvedených markerů má z hlediska zlepšení předpovědní hodnoty jen minimální efekt.

### ***Závěry pro praxi:***

Primární hyperparatyreóza patří mezi relativně častá endokrinní onemocnění. V četnosti se řadí za diabetes mellitus a tyreopatie. Díky zdokonalení laboratorních metod v 70. letech a možnosti plošného screeningu došlo k významnému „nárůstu“ incidence onemocnění. Současně však došlo k poklesu četnosti výskytu klinických projevů z 50% pro nefrolitiázu a 25% pro kostní postižení na nynějších na 20% resp. 5%. Většina nemocných, se kterými se v praxi setkáváme, se řadí do kategorie „asymptomatických“. U nich jsou jedinými projevy onemocnění zvýšená hladina kalcémie a zvýšená či nepřiměřeně normální (nesuprimovaná) hladina parathormonu.

U některých těchto nemocných může být stav dlouhodobě stacionární, u jiných však může dojít v čase k progresi laboratorních parametrů či vzniku klinických komplikací. Metodou volby v léčbě tohoto onemocnění a jediným kurativním postupem je operační řešení. U asymptomatických pacientů s mírnou primární hyperparatyreózou, bez přidružených kost negativně ovlivňujících onemocnění, tudíž zvažujeme, jakou taktiku dalšího postupu zvolit a pacientovi doporučit - operaci či konzervativní postup s pravidelnými kontrolami vývoje stavu. Dle našeho zjištění máme k dispozici ukazatele, kteří nám naznačí, můžeme-li od operace očekávat významný zisk v podobě nárůstu kostní hmoty či zda-li tento nárůst bude méně významný. Znalost těchto faktů může být nám a pacientovi nápomocna při volbě optimální řešení.

Výhledově se dá očekávat objevení a do běžné laboratorní praxe zavedení dalších přesnějších markerů, které umožní s ještě větší citlivostí a specificitou včas odhalit pacienty ohrožené progresí onemocnění – např. RANKL a IL-6sR.

## **VÝZKUMNÁ ČÁST – Růstový hormon a kost**

### **Cíl práce:**

U jedinců s deficitem růstového hormonu na substituční terapii zjistit vliv této terapie na vývoj jejich kostní hmoty a tělesného složení v čase.

### **Metodika:**

Jedná se o prospektivní studii, do níž byli zařazováni a následně sledováni pacienti s deficitem růstového hormonu v letech 1999-2008. U všech pacientů proběhlo před zařazením klinické a laboratorní vyšetření (základní biochemický profil, vyšetření jednotlivých hormonálních os včetně diagnostického inzulinového testu) – jehož výsledkem bylo potvrzení závažného deficitu GH a stanovení období jeho vzniku (s rozdělením na COGHD a AOGHD), dále stanovení počtu deficitních hormonálních os a v pozitivním případě nasazení jejich substituční terapie, pokud již nebyla nasazena.

Všichni zařazení pacienti v tomto souboru splnili indikační kritéria k zahájení substituční terapie růstovým hormonem u dospělé populace: závažný deficit GH prokázaný stimulačním testem (zde inzulinovým testem s odpovědí na hypoglykémii menší než 3ug/l) + deficit ještě jedné hormonální osy. V případě pacientů s již prokázaným COGHD bylo kritériem k zařazení pozitivní retestování inzulinovým testem.

Vstupně a dále v pravidelných intervalech byly odebírány hladiny IGF-I, na základě kterých byla případně upravována dávka substituce GH s cílem dosažení hladin IGF-I v mezích normy pro danou věkovou kategorii. Stejně tak byly prováděny pravidelné kontroly ostatních hormonálních os, biochemického profilu včetně osmolality a mineralogramu séra a moče.

Vstupně byla u všech pacientů změřena denzitometricky kostní hmota v oblasti L-páteře (L1-4), proximálního femuru (total femur) a celotělově (whole-body). Dále pak byly v ročních intervalech prováděny kontroly s posouzením průměrné procentuální změny BMD (v g/cm<sup>2</sup>) jednotlivých sledovaných oblastí skeletu oproti vstupním hodnotám. Vstupní hodnoty kostní denzity (před zahájením terapie) byly označeny jako 100%. Vedle hodnot kostní denzity (při měření whole-body) byly též vstupně a dále v průběhu léčby měřeny parametry tělesného složení. Výsledky pak byly vyjádřeny v procentuálním zastoupení tělesné váhy – celková tuková hmota (Fat), centrální tuková hmota (Fat-trunk), beztuková tělesná hmota (LBM). U všech pacientů byly též počítány hodnoty BMI.



### Odběry krve a moči:

Viz metodika odběrů krve a moči v kapitole o štítné žláze – str. 53.

### Laboratorní diagnostika:

Metodika základní biochemické diagnostiky popsána v kapitole o štítné žláze – str. 53.

### Denzitometrické vyšetření:

Metodika denzitometrického vyšetření je popsána v kapitole o štítné žláze – str. 56.

Vyšetření celotělového složení:      BMC (v gramech)  
   Tuk (v gramech)  
   % celkového tuku (Fat)  
   % tuku na trupu (Fat-Trunk)  
   Lean body mass (v gramech)

(LBM - beztuková tělesná hmota, cca 50% z ní tvoří kosterní svaly) (449)

Při vyšetření celotělovém byla vymezena oblast zájmu (ROI) pro Th-páteř, L-páteř, levou a pravou horní končetinu, P žebra, L žebra, pánev, levou a pravou dolní končetinu.

Metodika statistického zpracování byla popsána v části o štítné žláze – viz str. 56.

### ***Základní charakteristika souboru:***

Základní vstupní charakteristiky souboru uvádí tabulka č. 26.

Tab. 26.: Základní vstupní charakteristiky souboru - substituce růstového hormonu

Parametr	Průměr / SD / Medián	Normální rozmezí
Počet pacientů	32 ( muži 17, ženy 15 )	
Věk (celý soubor)	44.28 / 11.42 / 46.50	rozmezí 18 – 60 let
Věk (COGHD)	30.60 / 12.92 / 28.00	
COGHD / AOGHD	5 ( 3 léčeni ) / 27	
Doba léčby	6.75 / 1.05 / 7.00	rozmezí 5 – 9 let
Vstupní IGF-I (celý soubor)	128.53 / 53.90 / 137.00	dle věku a pohlaví
Vstupní IGF-I (COGHD)	70.6 / 51.7 / 45.0	dle věku a pohlaví
Dávka substituce GH (mg/den)	0.33 / 0.10 / 0.30	

Rozdělíme-li základní skupinu pacientů dle počtu deficitních hormonů, resp. hormonálních os (GH, ACTH, TSH, gonadotropiny, ADH), byl ve 3 případech přítomen hypopituitarismus s deficitem 5 tropních hormonů, v 19 případech deficit 4 tropních hormonů, v 8 případech deficit 3 tropních hormonů a ve 2 případech deficit 2 tropních hormonů.

Přehled četnosti výskytů insuficiencí jednotlivých hormonálních os zobrazuje tabulka č. 27. Ve většině případů byl příčinou onemocnění adenom hypofýzy (22 případů).

Tab. 27.: Četnost výskytu poruch jednotlivých hormonálních os u základního souboru pacientů

Hormon.osa	GH	LH/FSH	TSH	ACTH	Diabetes insip.
Počet pacientů	32	32	29	20	6

### Výsledky:

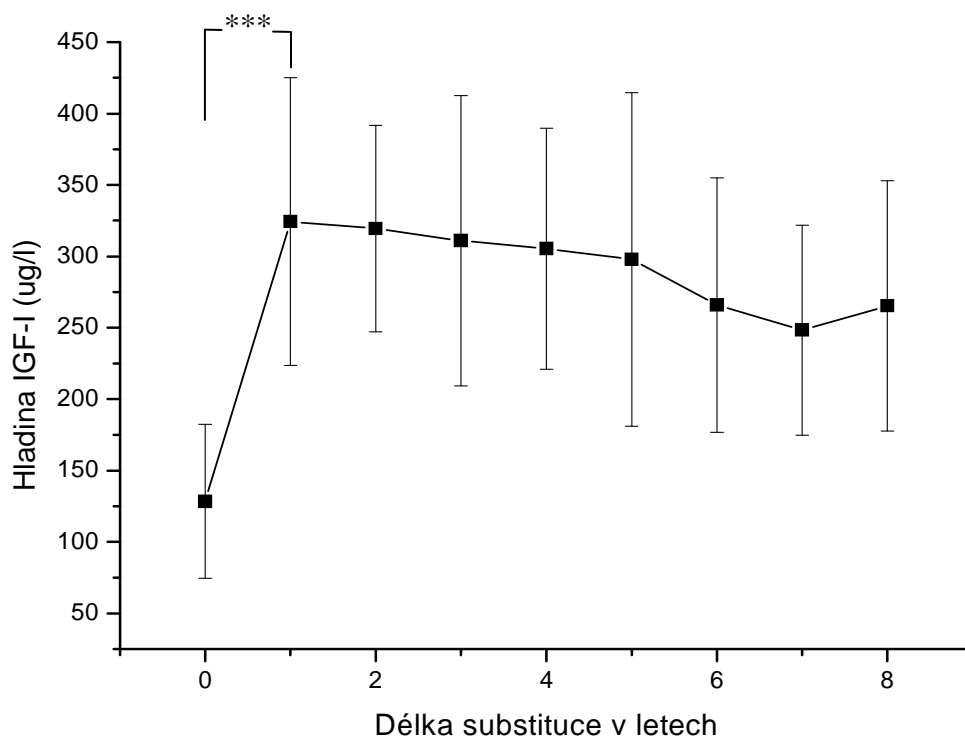
#### Hodnoty IGF-I

*Vývoj hladin IGF-I během sledování – celý soubor*

Tab. 28.: Vývoj hladin IGF-I – celý soubor

Roky	0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
IGF-I průměr	128.5	324.3	319.4	310.9	305.4	297.9	265.9	248.3	265.4
SD	53.9	100.7	72.3	101.5	84.4	116.8	89.1	73.6	87.7

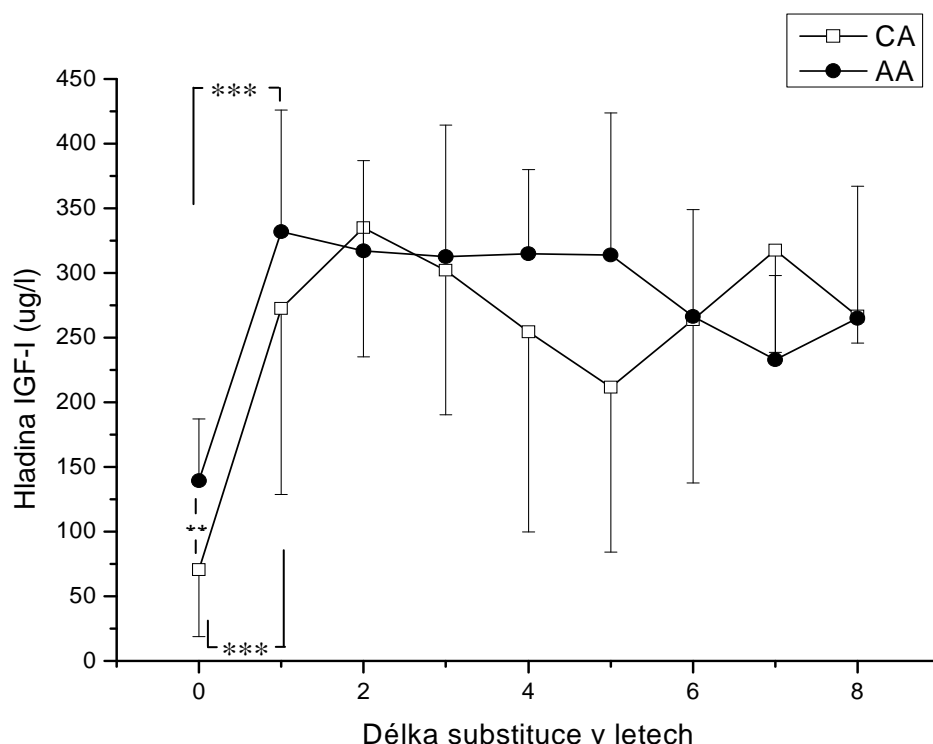
Graf 31.: Vývoj hladin IGF-I – celý soubor



Hodnoty IGF-I při léčbě statisticky významně narostly v prvním roce oproti hodnotě vstupní. Toto významné zvýšení hodnot trvalo po celou dobu studie. Během sledování se již hladiny IGF-I od sebe statisticky významně nelišily (ANOVA, párové porovnávání, Holm-Sidakova metoda).

*Vývoj hladin IGF-I v průběhu sledování – COGHD x AOGHD*

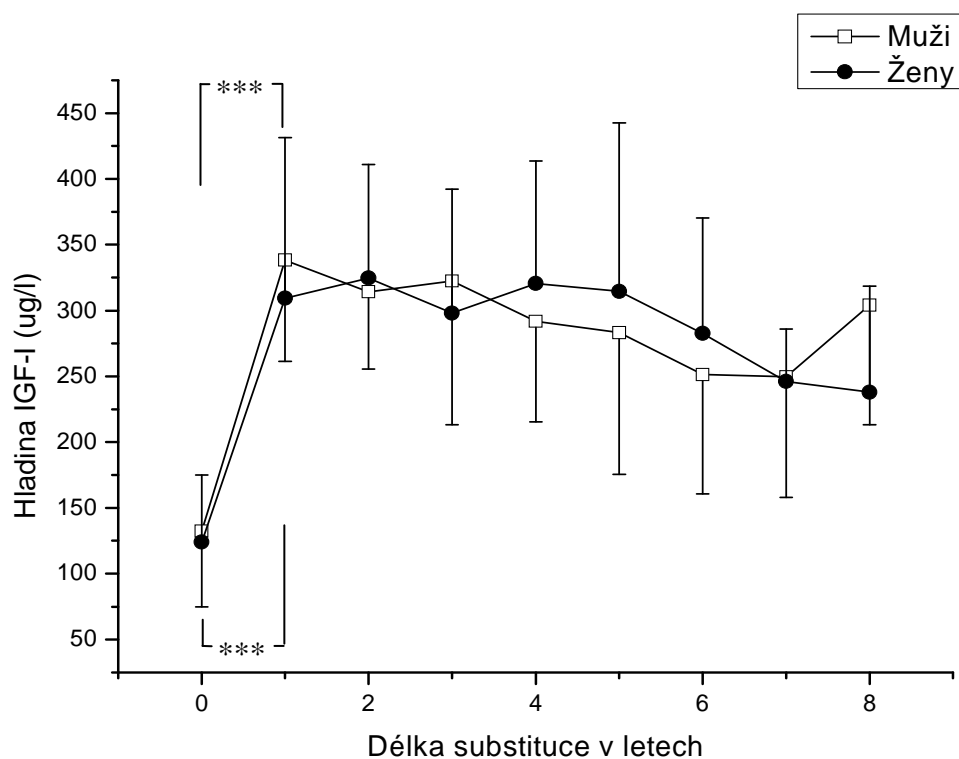
Graf 32.: Vývoj hladin IGF-I – COGHD (CA) x AOGHD (AA)



Hladiny IGF-I se mezi skupinami COGHD a AOGHD navzájem statisticky významně lišily na počátku studie (rok 0, T-test). Během dalšího sledování již nebyl v hladinách IGF-I mezi oběma skupinami statisticky významný rozdíl (T-test). Hladiny IGF-I byly po prvním roce u obou skupin významně vyšší než hladiny vstupní. Takto významně zvýšené pak zůstaly po celou dobu dalšího sledování (ANOVA, párové porovnávání, Holm-Sidakova metoda).

Vývoj hladin IGF-I během sledování – muži x ženy

Graf 33.: Vývoj hladin IGF-I – muži x ženy



Hladiny IGF-I se mezi skupinami muži a ženy navzájem statisticky významně nelišily a to ani na počátku sledování (rok 0), ani během dalších kontrol (T-test). Vstupní hladiny IGF-I obou skupin byly významně nižší než hladiny IGF-I po prvním roce a pak dále po celou dobu sledování. V průběhu sledování se již hladiny IGF-I v jednotlivých letech významně neodlišovaly (ANOVA, párové porovnávání, Holm-Sidakova metoda, Kruskal-Wallis, párové porovnávání, Dunnova metoda).

## Hodnoty BMD

### *Vývoj hodnot kostní denzity během sledování – celý soubor*

Vstupní hodnoty kostní denzity vyjádřené v Z-skóre u celého souboru a jednotlivých podskupin uvádí tabulky č. 29, 30 a 31.

Tab. 29.: Vstupní hodnoty BMD v Z-skóre – celý soubor

	Celý soubor (BMD Z-skóre)		
	L-páteř	total femur	Whole (♀)
Medián	-0.71	0.26	-0.11
Min.	-3.27	-2.11	-1.55
Max.	4.36	2.39	2.41

Tab. 30.: Vstupní hodnoty BMD v Z-skóre – COGHD a AOGHD

	COGHD (BMD Z-skóre)			AOGHD (BMD Z-skóre)		
	L-páteř	total femur	Whole (♀)	L-páteř	total femur	Whole (♀)
Medián	-2.05	-0.43	-1.22	-0.6	0.3	0.2
Min.	-2.87	-1.99	-1.55	-3.27	-2.11	-1.55
Max.	-0.31	-0.17	-0.89	4.36	2.39	2.41

Tab. 31.: Vstupní hodnoty BMD v Z-skóre – muži a ženy

	Muži (BMD Z-skóre)			Ženy (BMD Z-skóre)		
	L-páteř	total femur	Whole (♂)	L-páteř	total femur	Whole (♀)
Medián	-1.35	0.22		0.35	0.55	-0.11
Min.	-3.27	-1.99		-2.05	-2.11	-1.55
Max.	2.91	2.39		4.36	1.69	2.41

### *Porovnání vstupních hodnot kostní denzity u jednotlivých podskupin:*

- mezi podskupinami COGHD a AOGHD jsme nezjistili statisticky významné rozdíly

L-páteř:  $p = 0.199$  (T-test)

Total femur:  $p = 0.106$  (T-test)

Whole-body:  $p = 0.345$  (Mann-Whitney)

- mezi podskupinami muži a ženy též nebyly rozdíly statisticky významné

L-páteř:  $p = 0,057$  (Mann-Whitney)

Total. femur:  $p = 0.485$  (T-test)

(Pozn. u mužů nebylo v době studie stanovováno Z-skóre v oblasti whole-body)

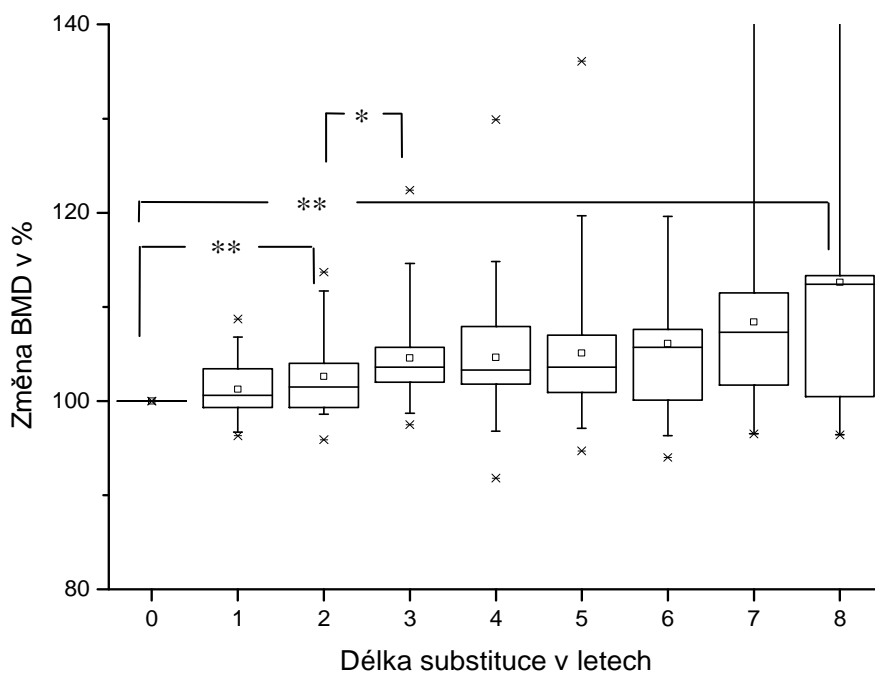
Vývoj hodnot kostní denzity (vyjádřených v procentuálních změnách BMD v g/cm<sup>2</sup>) ve všech třech sledovaných oblastech po dobu sledování uvádí tabulka č. 32. Vstupní hodnoty BMD (rok 0) označeny jako 100%.

Tab. 32.: Vývoj hodnot BMD – celý soubor

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
BMD v %										
L-páteř	průměr	100	101.2	102.6	104.6	104.6	105.1	106.1	108.4	112.6
	SD	0	3.4	4.2	5.2	6.9	8.1	9.2	10.8	14.4
Total femur	průměr	100	100.2	100.4	100.6	101.1	101.2	100.9	103.6	106.2
	SD	0	2.6	4.3	4.7	5.9	6.9	6.3	5.9	3.8
Whole-body	průměr	100	100.0	100.2	100.5	100.3	100.1	100.0	101.5	102.5
	SD	0	2.1	3.4	3.7	3.8	4.3	5.0	5.4	6.1

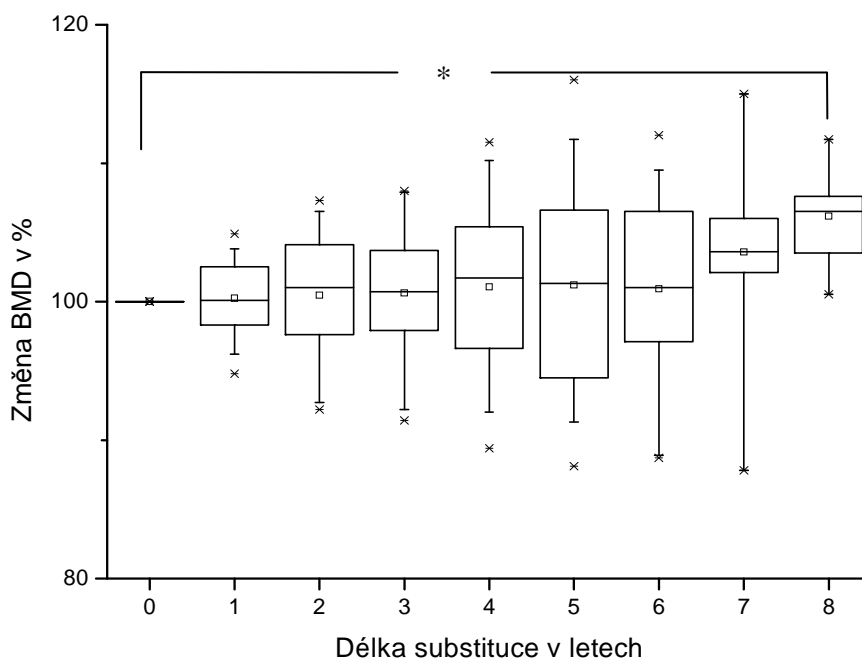
Grafické znázornění vývoje BMD v jednotlivých oblastech u celého souboru (Graf 34-36).

Graf 34.: Vývoj hodnot BMD v oblasti L-páteře - celý soubor



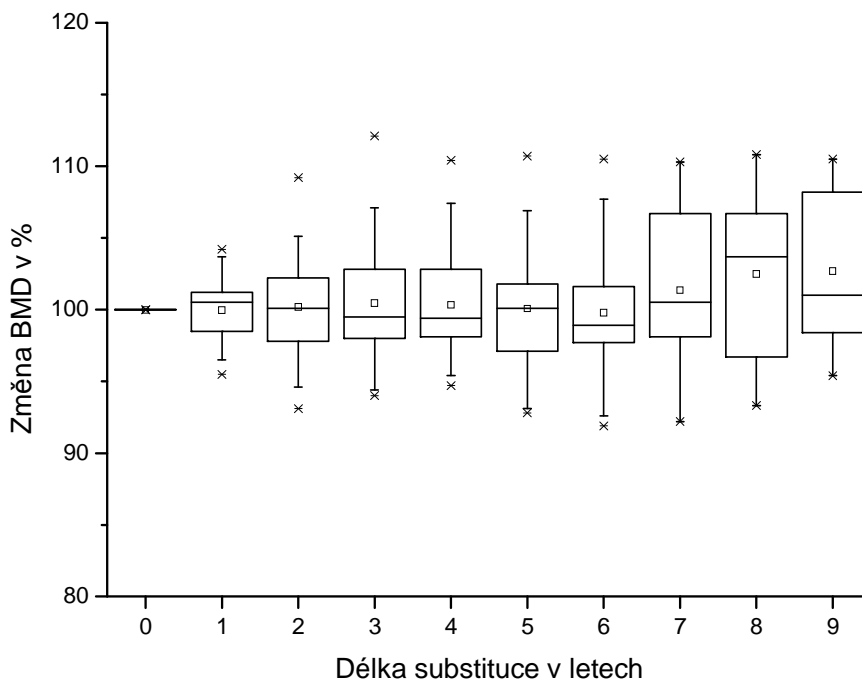
Zjistili jsme statisticky významný nárůst BMD v druhém roce oproti vstupním hodnotám. Tento významný nárůst oproti vstupním hodnotám trval po celou dobu sledování. K výraznému nárůstu došlo též ve třetím roce oproti druhému (párový T-test, Wilcoxon, Kruskal-Wallis, párové porovnávání, Dunnova Metoda).

Graf 35.: Vývoj hodnot BMD v oblasti total femur - celý soubor



Statisticky významný nárůst kostní denzity oproti vstupním hodnotám jsme prokázali až v 8. roce terapie (Kruskal-Waliss, párové porovnávání, Dunnova metoda)

Graf 36.: Vývoj hodnot BMD v oblasti whole-body - celý soubor



Neprokázali jsme statisticky významné změny kostní denzity po celou dobu pozorování (Kruskal-Waliss, párový T-test).

V dalším kroku jsme soubor rozdělili na dvě podskupiny – ženy a muže s cílem zjistit, je-li rozdílná odpověď na léčbu u jednotlivých pohlaví (Tab. 33 a 34, Graf 37-39).

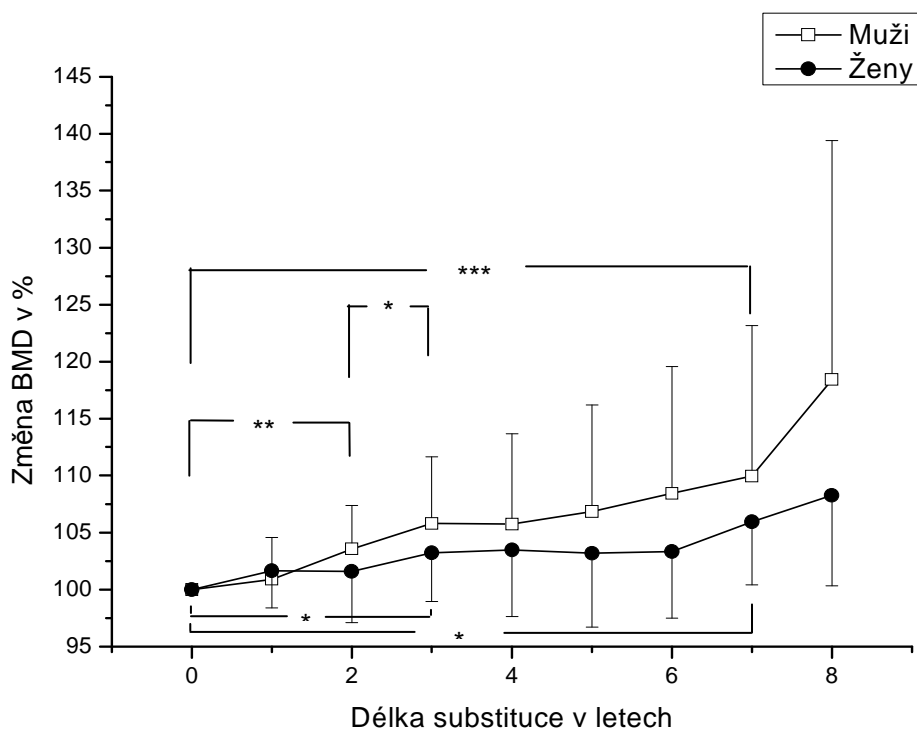
Tab. 33.: Vývoj hodnot BMD – ženy

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
BMD v %										
L-páteř	průměr	100.0	101.6	101.6	103.2	103.5	103.2	103.3	106	108.3
	SD	0.0	3.2	4.5	4.3	5.8	6.5	5.8	5.6	7.9
Total femur	průměr	100.0	99.1	99.3	98.9	98.8	99.2	99.1	106.7	106.6
	SD	0.0	2.9	5.0	5.0	6.3	7.6	6.7	5.0	5.7
Whole-body	průměr	100.0	99.3	99.0	98.8	98.5	98.1	97.8	99.4	98.4
	SD	0.0	1.9	3.2	3.0	3.1	4.4	5.1	5.9	4.6

Tab. 34.: Vývoj hodnot BMD – muži

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
BMD v %										
L-páteř	průměr	100.0	100.9	103.6	105.8	105.7	106.8	108,4	110	118,4
	SD	0.0	3.7	3.8	5.9	7,9	9.4	11.1	13.2	21
Total femur	průměr	100.0	101.2	101.5	102.1	103.2	103.0	102.5	102.2	105,7
	SD	0.0	2.1	3.3	4.0	4.8	6.0	5.6	6.0	2,0
Whole-body	průměr	100.0	100.6	101.4	101.9	102.2	102.1	102.0	103.1	107.6
	SD	0.0	2.2	3.2	3.8	3.5	3.3	4.1	4.5	3.1

Graf 37.: Vývoj hodnot BMD v oblasti L-páteře - muži x ženy



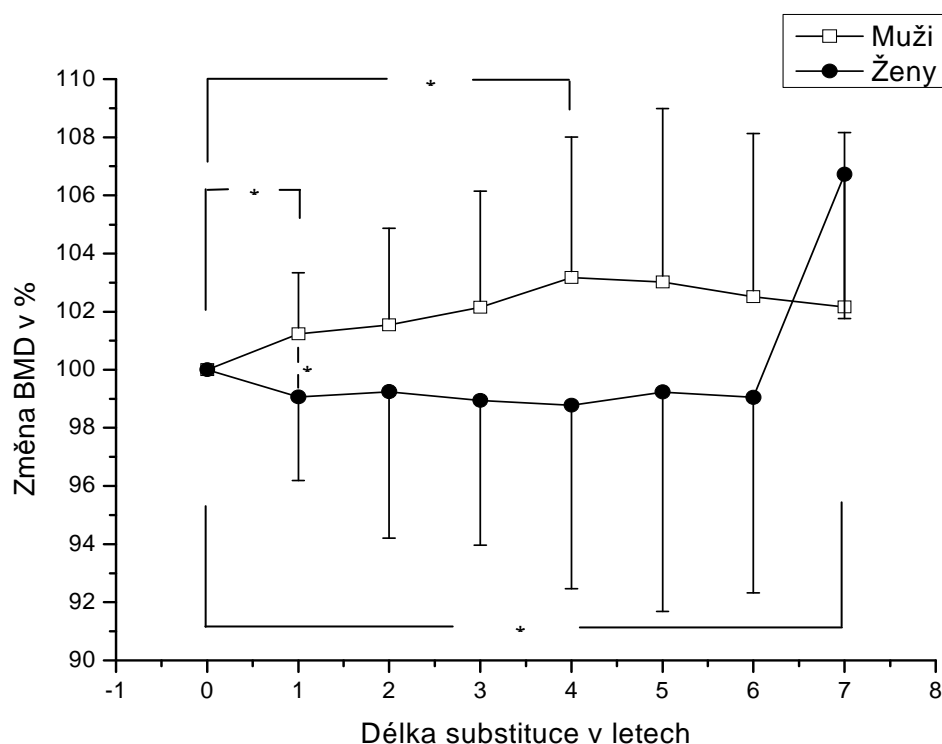


Při porovnávání nárůstu hodnot BMD u mužů v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný nárůst v druhém roce oproti počátku (rok 0) a ve třetím roce jak oproti počátku, tak i oproti druhému roku. I v dalších letech trval statisticky významný nárůst oproti počátku (párový T-test, Kruskal-Wallis).

Při porovnávání nárůstu hodnot BMD u žen v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný nárůst ve třetím a v sedmém roce oproti počátku (párový T-test, Kruskal-Wallis).

Během sledování jsme neprokázali statisticky významné rozdíly mezi kostní hmotou mužů a žen v oblasti L-páteře (T-test, Mann-Whitney).

Graf 38.: Vývoj hodnot BMD v oblasti total femur - muži x ženy

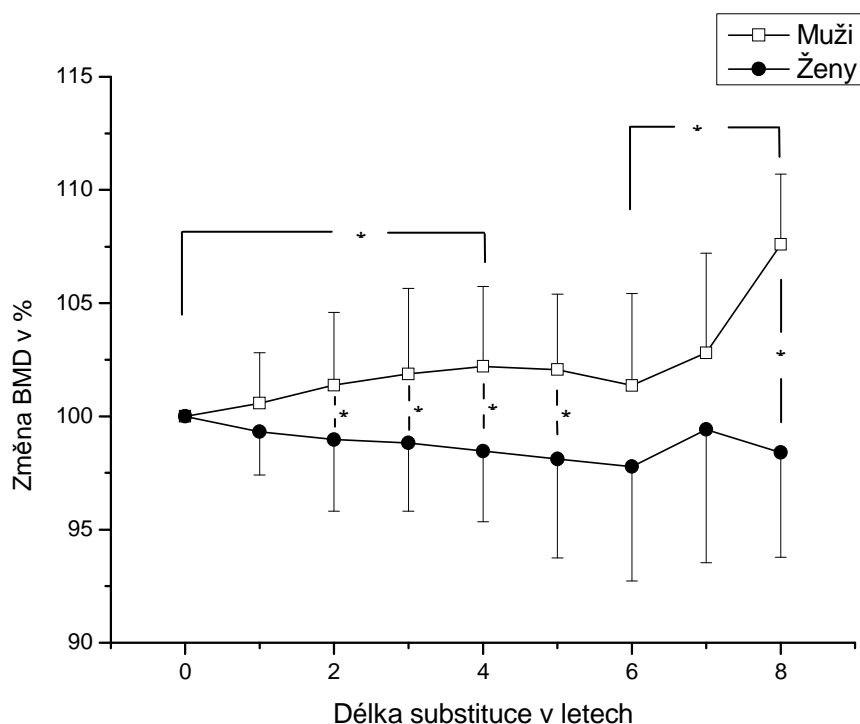


Při porovnávání nárůstu hodnot BMD u mužů v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný rozdíl v první a čtvrtém roce oproti počátku (párový T-test).

Při porovnávání nárůstu hodnot BMD u žen v jednotlivých letech jsme statisticky významné změny nezjistili. Nárůst v posledním roce sledování je zkreslen nízkým počtem pacientek (párový T-test).

Při porovnávání mužů a žen navzájem (T-test) byl rozdíl statisticky významný pouze v prvním roce.

Graf 39.: Vývoj hodnot BMD v oblasti whole-body - muži x ženy



Při porovnávání nárůstu hodnot BMD u mužů v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný rozdíl ve čtvrtém, pátém a osmém roce oproti počátku a v osmém roce oproti šestému (párový T-test).

Při porovnávání vývoje hodnot BMD u žen v jednotlivých letech jsme statisticky významné rozdíly nezjistili (párový T-test).

Při porovnávání mužů a žen navzájem (T-test, Mann-Whitney) byl rozdíl statisticky významný ve druhém, třetím, čtvrtém, pátém a osmém roce.

Z výsledků sledování vývoje BMD vyplývá, že u mužů dochází k nárůstu hodnot kostní hmoty ve všech třech sledovaných oblastech (L-páteři, total femur i whole-body). U žen jsme nárůst kostní hmoty zaznamenali v oblasti L-páteře. V oblasti total femur a whole-body byly hodnoty BMD v čase stacionární. Z porovnání mužů a žen navzájem vyplývá, že k většímu nárůstu hodnot BMD dochází u mužů a to v oblastech total femur a whole-body. V oblasti L-páteře nebyly rozdíly v nárůstu kostní denzity mezi oběma pohlavími významné.

V dalším kroku jsme základní soubor pacientů rozdělili na dvě skupiny dle času vzniku onemocnění – skupinu pacientů s COGHD a skupinu s AOGHD. Výsledky vývoje BMD ve sledovaných oblastech u těchto skupin vyjadřují tab. č. 35 a 36 a grafy č. 40-42.

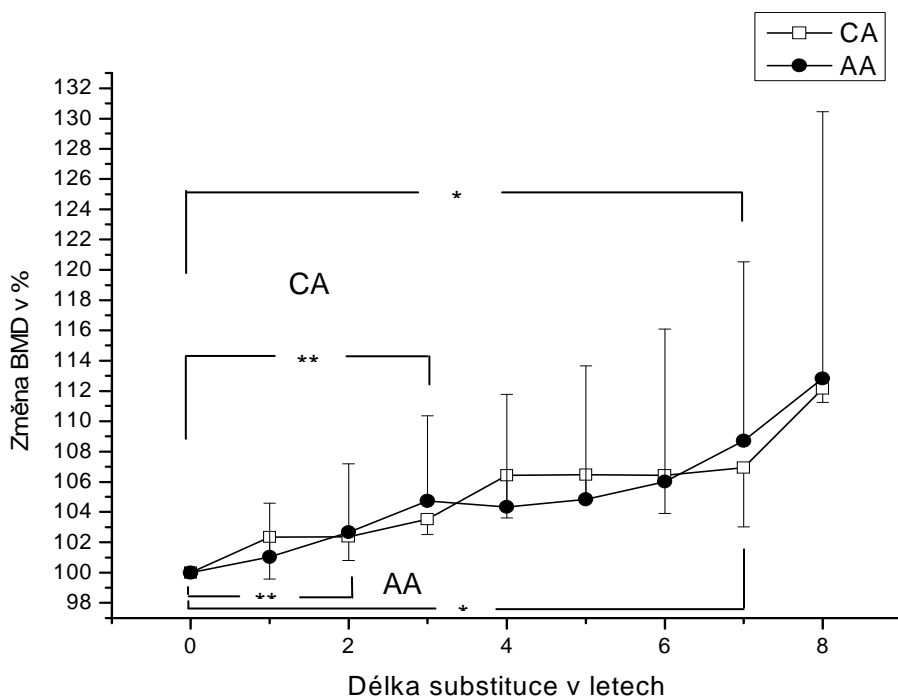
Tab. 35.: Vývoj hodnot BMD – pacienti s COGHD

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
BMD v %										
L-páteř	průměr	100.0	102.4	102.4	103.5	106.4	106.5	106.4	106.9	112.2
	SD	0.0	2.8	1.6	1.0	2.8	1.6	2.5	3.9	0.9
Total femur	průměr	100.0	101.9	104.9	103.1	108.0	109.8	107.5	109.3	
	SD	0.0	2.8	2.0	3.9	3.2	6.2	4.1	5.7	
Whole-body	průměr	100.0	101.5	103.6	104.6	104.8	105.3	106.2	108.7	109.4
	SD	0.0	1.7	4.2	5.7	4.3	4.7	3.7	1.7	1.6

Tab. 36.: Vývoj hodnot BMD – pacienti s AOGHD

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
BMD v %										
L-páteř	průměr	100.0	101.0	102.7	104.7	104.3	104.8	106.0	108.7	112.8
	SD	0.0	3.6	4.5	5.6	7.5	8.8	10.1	11.8	17.6
Total femur	průměr	100.0	99.9	99.7	100.2	99.9	99.7	99.7	102.3	105.1
	SD	0.0	2.6	4.1	4.8	5.5	6.0	5.9	5.4	3.0
Whole-body	průměr	100.0	99.7	99.6	99.8	99.7	99.2	98.6	100.0	101.2
	SD	0.0	2.2	3.0	3.0	3.3	3.7	3.9	4.4	6.3

Graf 40.: Vývoj hodnot BMD v oblasti L-páteře – COGHD (CA) a AOGHD (AA)

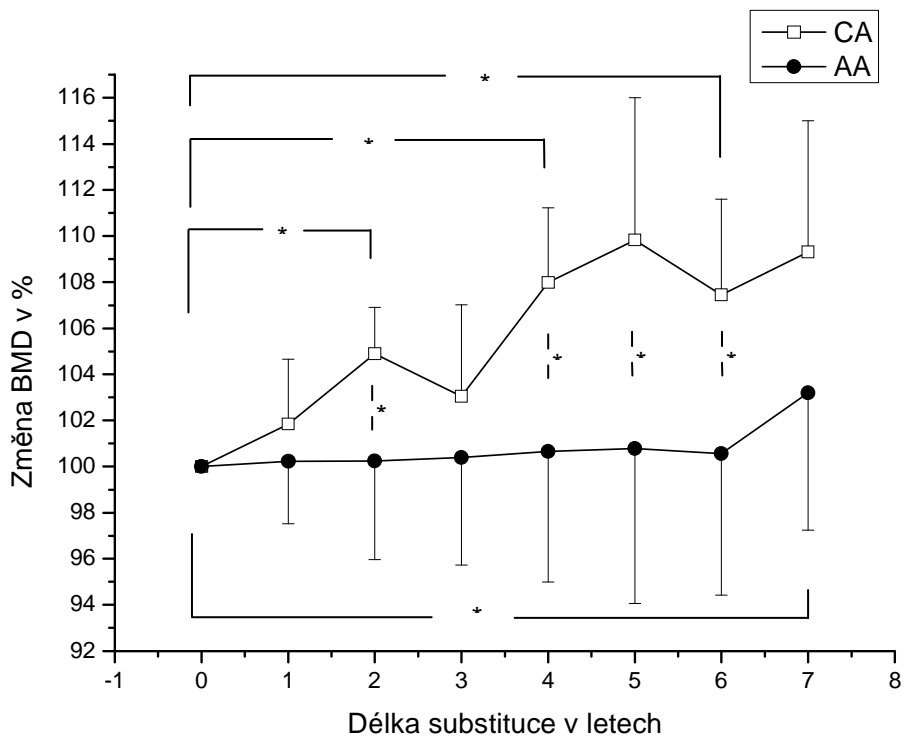


Při posuzování nárůstu hodnot BMD u pacientů s COGHD v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný rozdíl od třetího roku až do konce sledování oproti počátku (párový T-test, ANOVA, párové porovnávání, Holm-Sidakova metoda).

Při sledování nárůstu hodnot BMD u pacientů s AOGHD v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný rozdíl od druhého roku až do konce sledování oproti počátku (párový T-test, Wilcoxon, Kruskal-Waliss).

Při porovnávání změn BMD během sledování u pacientů s COGHD a AOGHD navzájem (ANOVA) jsme statisticky významné rozdíly nezjistili.

Graf 41.: Vývoj hodnot BMD v oblasti total femur – COGHD (CA) a AOGHD (AA)

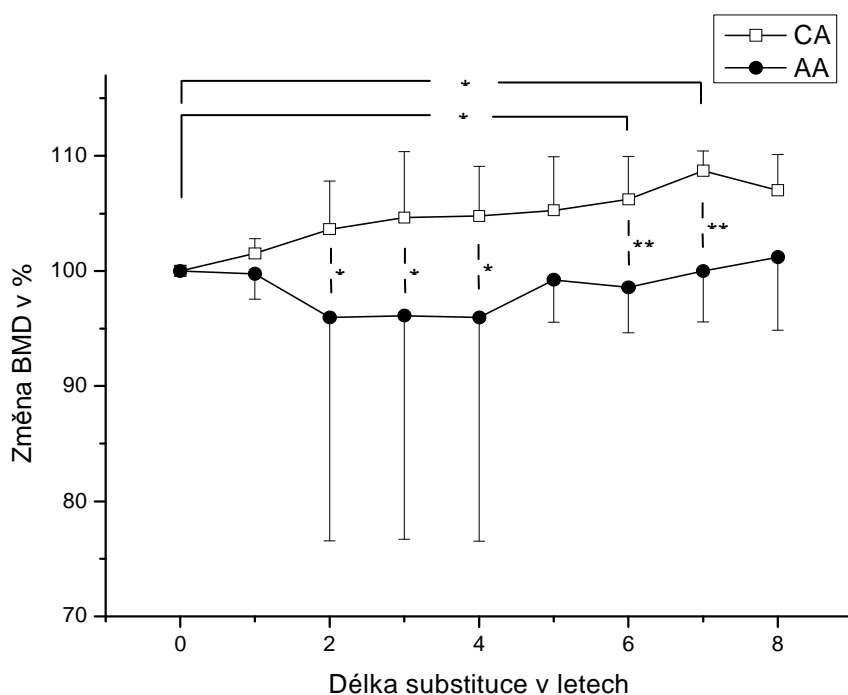


Při posuzování nárůstu hodnot BMD u pacientů s COGHD v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný rozdíl ve druhém, čtvrtém, pátém, šestém roce oproti počátku (párový T-test, ANOVA, párové porovnávání, Holm-Sidakova metoda).

Při sledování nárůstu hodnot BMD u pacientů s AOGHD v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný rozdíl až v sedmém roce oproti počátku (párový T-test, Wilcoxon, Kruskal-Waliss).

Při porovnávání změny BMD pacientů s COGHD a AOGHD navzájem (T-test, Man-Whitney) jsme zjistili statisticky významné rozdíly ve druhém, čtvrtém, pátém a šestém roce.

Graf 42.: Vývoj hodnot BMD v oblasti whole-body - COGHD (CA) x AOGHD (AA)



Při posuzování nárůstu hodnot BMD u pacientů s COGHD v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný rozdíl v šestém a sedmém roce oproti počátku (párový T-test).

Při sledování nárůstu hodnot BMD u pacientů s AOGHD v jednotlivých letech jsme nezjistili statisticky významné změny v celém průběhu sledování (párový T-test, Wilcoxon).

Při porovnávání změn BMD během sledování u pacientů s COGHD a AOGHD navzájem (T-test) jsme zjistili statisticky významné rozdíly ve druhém, třetím, čtvrtém, šestém a sedmém roce.

Z výsledků sledování vývoje BMD u těchto dvou skupin vyplývá, že u pacientů s COGHD dochází k nárůstu hodnot kostní hmoty ve všech třech sledovaných oblastech (L-páteři, total femur i whole-body). U pacientů s AOGHD jsme nárůst kostní hmoty zaznamenali v oblasti L-páteře, velmi mírný a až v 8-mém roce statisticky významný v oblasti total femur a žádný v oblasti whole-body. Z porovnání pacientů s COGHD a AOGHD navzájem vyplývá, že k většímu nárůstu hodnot BMD dochází u pacientů s COGHD a to v oblastech total femur a whole-body. V oblasti L-páteře nebyly rozdíly v nárůstu kostní denzity mezi oběma skupinami významné.

## Změny tělesného složení

Paralelně s hodnocením vývoje hodnot kostní denzity jsme se zaměřili u sledovaných pacientů na další předpokládaný efekt substituční terapie GH - změny tělesného složení (celkové tukové hmoty, centrální tukové hmoty, LBM, BMI). Pro každý z těchto parametrů jsme provedli zhodnocení jeho vývoje během léčby jak u celého souboru pacientů, tak u jednotlivých podskupin – ženy, muži a skupiny pacientů s COGHD a s AOGHD.

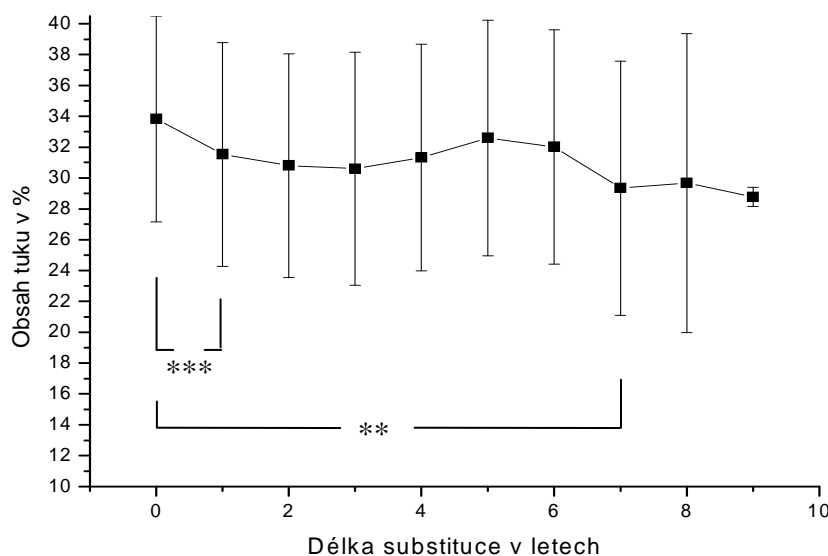
Zjištěné výsledky jsou vyjádřeny postupně pro každý parametr v následujících tabulkách a grafech.

### *Vývoj hodnot celkového tělesného tuku (Fat)*

Tab. 37.: Vývoj hodnot Fat (vyjádřené v % tělesné hmoty) – celý soubor

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Fat %	Průměr	33.8	31.5	30.8	30.6	31.3	32.6	32	29.3	29.7
	SD	6.6	7.3	7.2	7.5	7.3	7.6	7.5	8.2	9.7

Graf 43.: Vývoj hodnot Fat (vyjádřené v % tělesné hmoty) - celý soubor



Statisticky významný pokles celkové tukové tkáně jsme prokázali v prvním roce terapie oproti vstupním hodnotám (rok 0). V druhém roce ani v dalších letech sledování již statisticky významný pokles nepokračoval. Oproti vstupním hodnotám byla celková tuková hmota nižší významně do 4. roku a od 7. roku sledování (párový T-test, ANOVA).

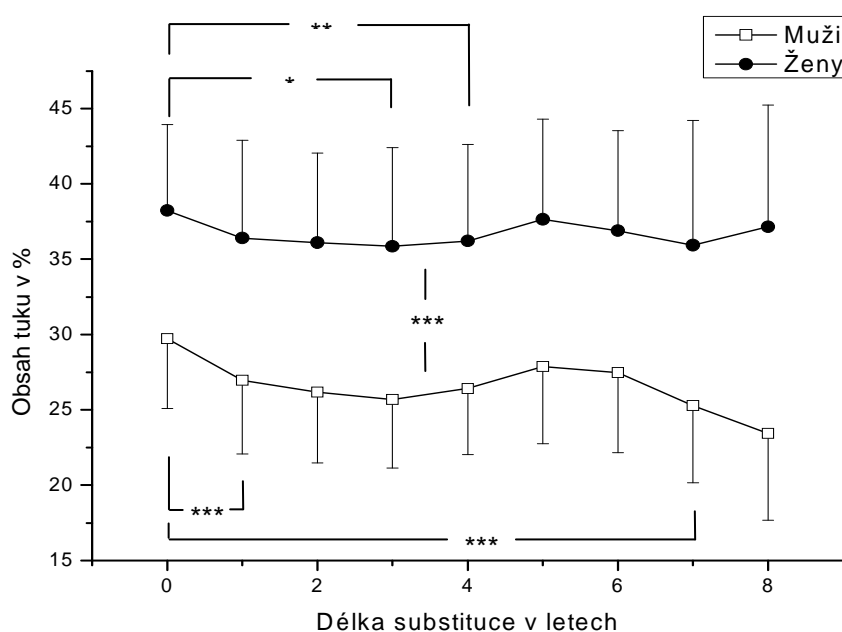
Tab. 38.: Vývoj hodnot Fat (vyjádřené v % tělesné hmoty) – ženy

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Fat %	Průměr	38.2	36.4	36.1	35.9	36.2	37.7	36.9	35.9	37.2
	SD	5.7	6.5	5.9	6.5	6.4	6.7	6.7	8.3	8.1

Tab. 39.: Vývoj hodnot Fat (vyjádřené v % tělesné hmoty) – muži

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Fat %	Průměr	29.7	27.0	26.2	25.7	26.4	27.9	27.5	25.3	23.4
	SD	4.6	4.9	4.7	4.5	4.4	5.1	5.3	5.1	5.8

Graf 44.: Vývoj hodnot Fat (vyjádřené v % tělesné hmoty) – muži a ženy



Při posuzování poklesu hodnot celkového tělesného tuku u mužů v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný rozdíl již v prvním roce. Tento významný pokles oproti vstupním hodnotám byl patrný také v druhé, třetí, sedmém a osmém roce (Kruskal-Wallis, párové porovnávání, Dunnova metoda, párový T-test).

Při sledování poklesu hodnot celkového tělesného tuku u žen v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný rozdíl až ve třetím a čtvrtém roce oproti počátku (párový T-test).

Rozdíl hodnot celkového tělesného tuku mezi muži a ženami navzájem byl dle předpokladu statisticky významný (Kruskal-Wallis, párové porovnávání, Dunnova metoda).

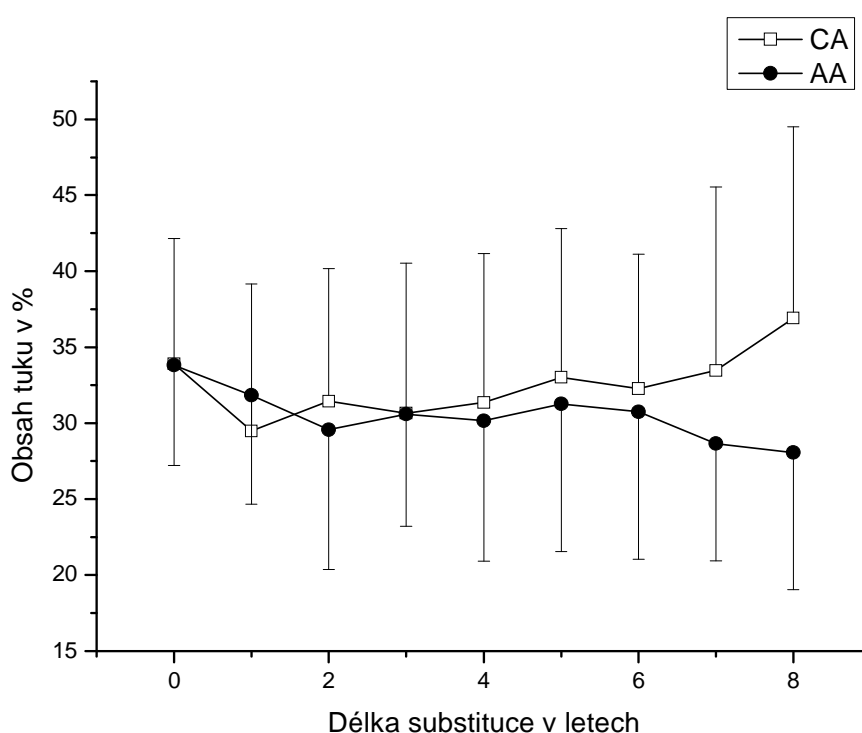
Tab. 40.: Vývoj hodnot Fat (vyjádřené v % tělesné hmoty) - COGHD

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Fat %	Průměr	33.9	29.5	31.4	30.7	31.4	33	32.3	33.5	36.9
	SD	8.3	9.7	8.7	9.8	9.8	9.8	8.8	12.1	12.5

Tab. 41.: Vývoj hodnot Fat (vyjádřené v % tělesné hmoty) - AOGHD

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Fat %	Průměr	33.8	31.8	29.6	30.6	30.1	31.3	30.7	28.7	28.1
	SD	6.6	7.2	7.2	7.4	7.2	7.5	7.6	7.7	9.0

Graf 45.: Vývoj hodnot Fat (vyjádřené v % tělesné hmoty) – COGHD (CA) a AOGHD (AA)



Při posuzování poklesu hodnot celkového tělesného tuku u pacientů s COGHD v jednotlivých letech sledování nebyly rozdíly mezi hodnotami statisticky významné (Kruskal-Wallis, párové porovnávání, Dunnova metoda, párový T-test).

Při posuzování poklesu hodnot celkového tělesného tuku u pacientů s AOGHD v jednotlivých letech sledování nebyly rozdíly mezi hodnotami statisticky významné (Kruskal-Wallis, párové porovnávání, Dunnova metoda, párový T-test).

Při porovnávání hodnot celkového tělesného tuku pacientů s COGHD a AOGHD navzájem jsme v průběhu celého sledování nezjistili statisticky významné rozdíly (T-test).

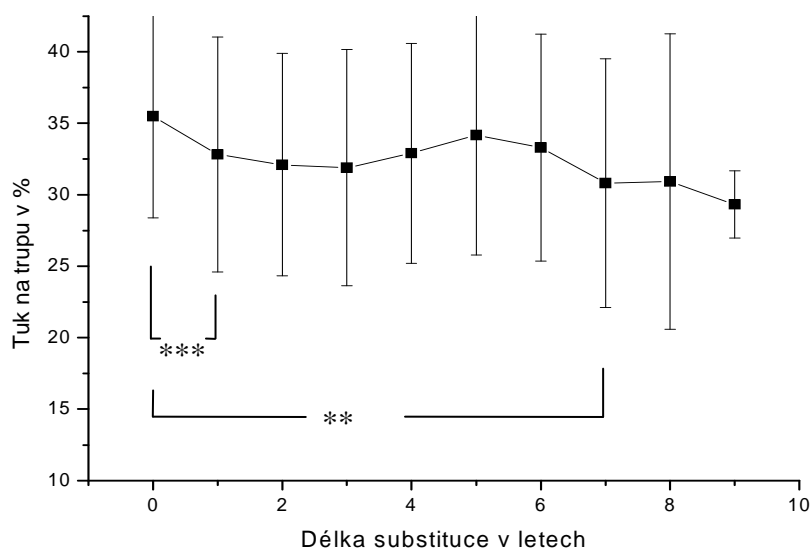


Vývoj hodnot centrálního tělesného tuku (Fat-Trunk)

Tab. 42.: Vývoj hodnot Fat-Trunk (vyjádřené v % tělesné hmoty) - celý soubor

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Fat-Trunk %	Průměr	35.5	32.8	32.1	31.9	32.9	34.2	33.3	30.8	30.9
	SD	7.1	8.2	7.7	8.2	7.6	8.3	7.9	8.7	10.3

Graf 46.: Vývoj hodnot Fat-Trunk (vyjádřené v % tělesné hmoty) - celý soubor



Statisticky významný pokles centrální tukové tkáně jsme prokázali v prvním roce terapie oproti vstupním hodnotám (rok 0). V druhém roce ani v dalších letech sledování již statisticky významný pokles nepokračoval. Oproti vstupním hodnotám byla centrální tuková hmota nižší významně do 4. roku a od 7. roku sledování (párový T-test, ANOVA).

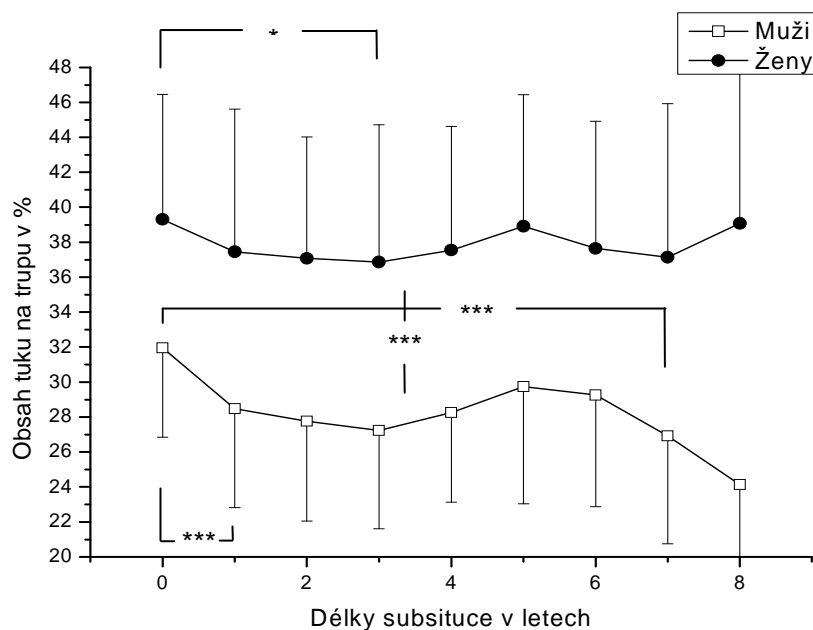
Tab. 43.: Vývoj hodnot Fat-Trunk (vyjádřené v % tělesné hmoty) - ženy

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Fat-Trunk %	Průměr	39.3	37.5	37.1	36.9	37.5	38.9	37.6	37.1	39.1
	SD	7.1	8.2	6.9	7.8	7.1	7.5	7.3	8.8	8.6

Tab. 44.: Vývoj hodnot Fat-Trunk (vyjádřené v % tělesné hmoty) - muži

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Fat-Trunk %	Průměr	31.9	28.5	27.8	27.2	28.3	29.7	29.3	26.9	24.1
	SD	5.1	5.6	5.7	5.6	5.1	6.7	6.4	6.2	5.7

Graf 47.: Vývoj hodnot Fat-Trunk (vyjádřené v % tělesné hmoty) - muži a ženy



Při posuzování poklesu hodnot centrálního tělesného tuku u mužů v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný rozdíl již po prvním roce. Tento významný pokles oproti vstupním hodnotám byl patrný také v druhé, třetí, čtvrté, sedmém a osmém roce (Kruskal-Wallis, párové porovnávání, Dunnova metoda, párový T-test).

Při sledování poklesu hodnot centrálního tělesného tuku u žen v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný rozdíl ve třetím roce oproti vstupním hodnotám (párový T-test).

Rozdíl hodnot centrálního tělesného tuku mezi muži a ženami navzájem byl dle předpokladu statisticky významný (Kruskal-Wallis, párové porovnávání, Dunnova metoda).

Tab. 45.: Vývoj hodnot Fat-Trunk (vyjádřené v % tělesné hmoty) - COGHD

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Fat-Trunk %	Průměr	35,9	31,5	33,8	32,2	33,6	35,9	34,6	34,8	39,8
	SD	11,0	12,7	11,3	12,3	12,1	12,4	10,7	13,6	14,4

Tab. 46.: Vývoj hodnot Fat-Trunk (vyjádřené v % tělesné hmoty) - AOGHD

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Fat-Trunk %	Průměr	35,4	33,0	31,9	31,8	32,8	33,9	33,1	30,1	29,0
	SD	6,7	7,7	7,4	7,8	7,1	7,9	7,7	8,0	9,1

Při posuzování vývoje hodnot centrálního tělesného tuku u pacientů s COGHD a AOGHD byl průběh křivek jejich hodnot obdobný jako u tuku celkového. Grafické znázornění zde neuvádíme.

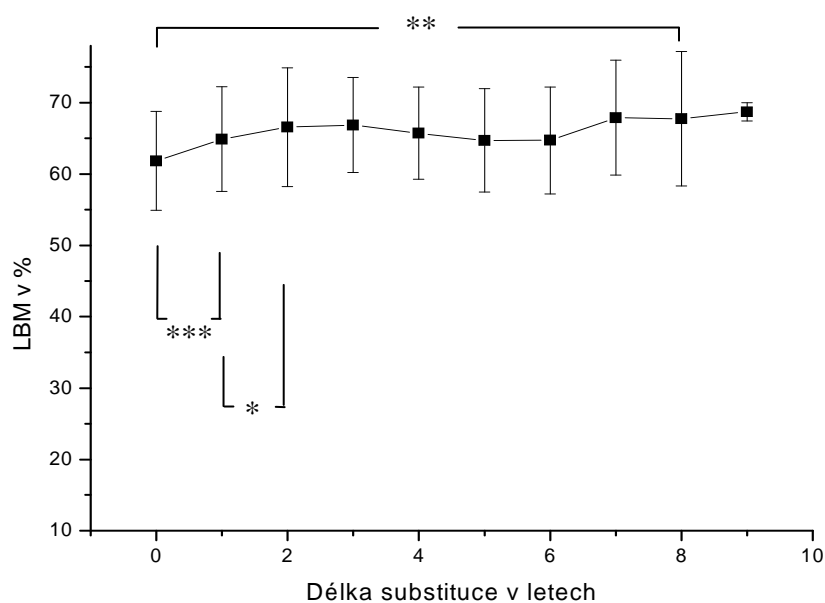
Stejně jako u celkového tělesného tuku jsme nezjistili statisticky významné rozdíly ve vývoji hodnot centrálního tělesného tuku v průběhu sledování jak v rámci těchto jednotlivých podskupin, tak mezi podskupinami navzájem.

#### Vývoj hodnot beztukové tělesné hmoty (LBM)

Tab. 47.: Vývoj hodnot LBM (vyjádřené v % tělesné hmoty) - celý soubor

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
LBM %	Průměr	61,8	64,9	66,6	66,9	65,7	64,7	64,7	67,9	67,8
	SD	6,9	7,3	8,3	6,6	6,4	7,2	7,4	8,0	9,4

Graf 48.: Vývoj hodnot LBM (vyjádřené v % tělesné hmoty) - celý soubor



Statisticky významný pokračující nárůst hodnot LBM jsme pozorovali v prvních dvou letech terapie (párový T-test). V dalším období již významný nárůst nepokračoval. Oproti vstupním hodnotám byly hodnoty LBM významně vyšší po celou dobu sledování (párový T-test, ANOVA).

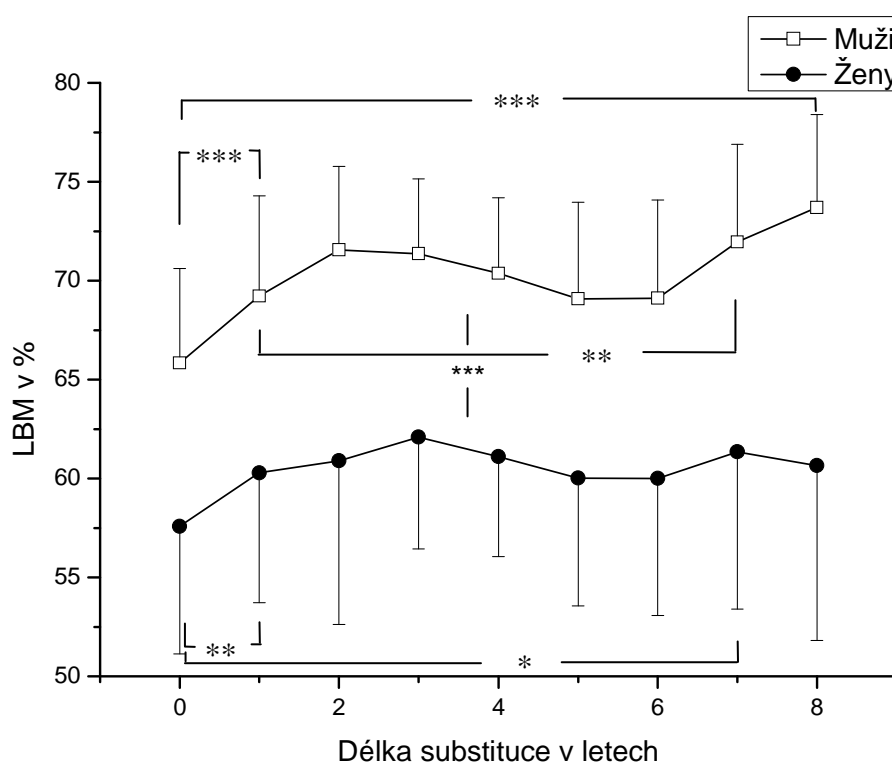
Tab. 48.: Vývoj hodnot LBM (vyjádřené v % tělesné hmoty) - ženy

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
LBM %	Průměr	57,6	60,3	60,9	62,1	61,1	60,0	60,0	61,3	60,6
	SD	6,4	6,5	8,2	5,6	5,1	6,4	6,9	7,9	8,8

Tab. 49.: Vývoj hodnot LBM (vyjádřené v % tělesné hmoty) - muži

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
LBM %	Průměr	65,8	69,2	71,6	71,4	70,4	69,1	69,1	71,9	73,7
	SD	4,7	5,1	4,2	3,8	3,8	4,8	4,9	4,9	4,7

Graf 49.: Vývoj hodnot LBM (vyjádřené v % tělesné hmoty) – muži a ženy



Při posuzování vývoje hodnot LBM u mužů v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný nárůst již po prvním roce. Významný nárůst LBM oproti vstupním hodnotám trval po celou dobu sledování. V sedmém a osmém roce byl nárůst statisticky významný i ve srovnání s prvním rokem po začátku substituce.(ANOVA, párové porovnávání, Holm-Sidakova metoda, párový T-test).

Při sledování vývoje hodnot LBM u žen v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný nárůst již v prvním roce. Významný nárůst LBM oproti vstupním hodnotám trval do sedmého roku sledování (párový T-test, Wilcoxon)

Rozdíl hodnot LBM mezi muži a ženami navzájem byl dle předpokladu statisticky významný (Kruskal-Wallis, párové porovnávání, Dunnova metoda).

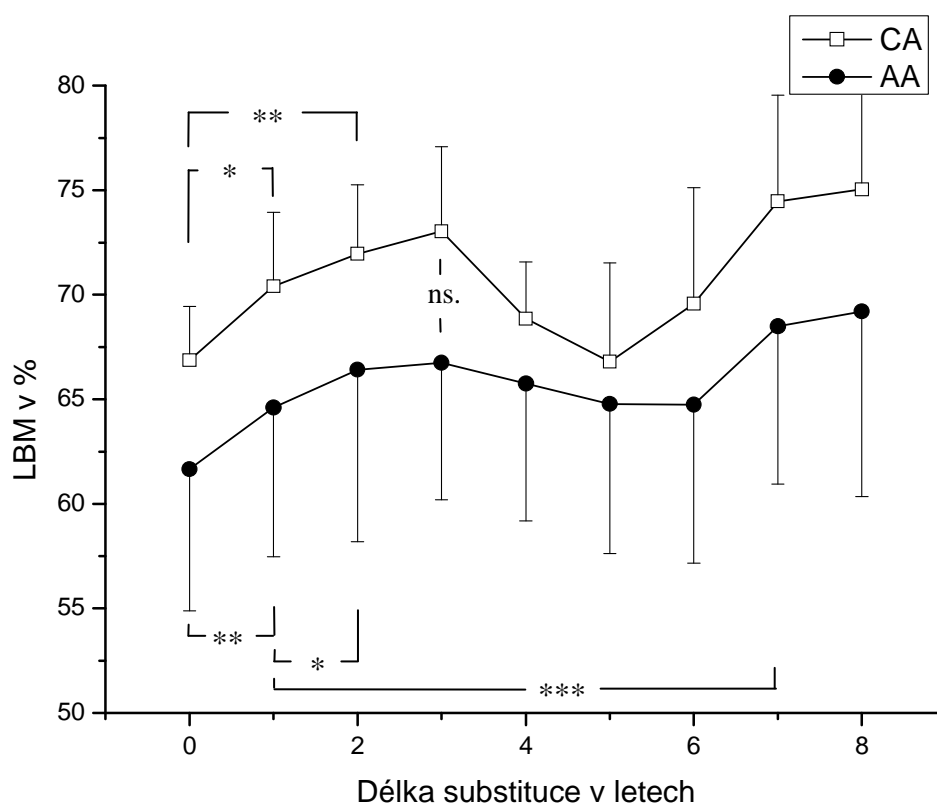
Tab. 50.: Vývoj hodnot LBM (vyjádřené v % tělesné hmoty) - COGHD

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
LBM %	Průměr	66,9	70,4	71,9	73,0	68,9	66,8	69,6	74,5	75,0
	SD	2,6	3,5	3,3	4,0	2,7	4,7	5,5	5,1	4,5

Tab. 51.: Vývoj hodnot LBM (vyjádřené v % tělesné hmoty) - AOGHD

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
LBM %	Průměr	61,6	64,6	66,4	66,7	65,8	64,8	64,7	68,5	69,2
	SD	6,8	7,1	8,2	6,6	6,6	7,2	7,6	7,5	8,9

Graf 50.: Vývoj hodnot LBM - COGHD (CA) a AOGHD (AA)



Při sledování vývoje hodnot LBM u pacientů s COGHD v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný nárůst v prvních dvou letech oproti vstupním hodnotám. V dalších letech již nebyly hodnoty LBM oproti vstupním statisticky významně vyšší (párový T-test).

Při sledování vývoje hodnot LBM u pacientů s AOGHD v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný nárůst již v prvním roce. Tento nárůst oproti vstupním hodnotám přetrvával po dobu celého sledování. Taktéž jsme zjistili statisticky významný nárůst LBM v sedmém roce oproti roku prvnímu (párový T-test).

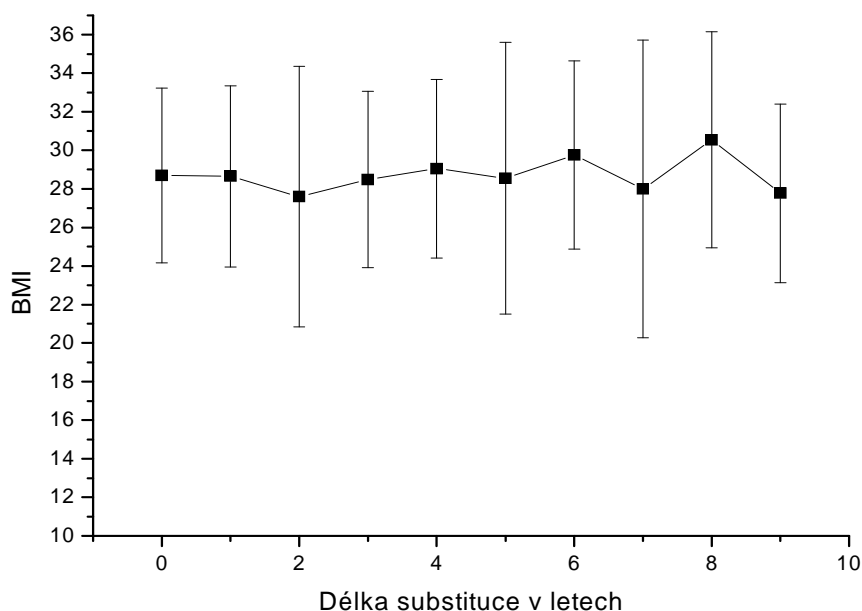
Hodnoty LBM mezi oběma skupinami (COGHD a AOGHD) navzájem nebyly statisticky významně rozdílné po celou dobu sledování (T-test, Kruskal-Wallis, párové porovnávání, Dunnova metoda).

### Vývoj hodnot BMI

Tab. 52.: Vývoj hodnot BMI - celý soubor

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
BMI	Průměr	28,7	28,7	28,3	28,9	29,3	29,3	29,8	29,2	30,5
	SD	4,5	4,5	4,6	4,5	4,7	4,6	4,8	4,8	5,1

Graf 51.: Vývoj hodnot BMI - celý soubor



Během sledování jsme neprokázali statisticky významné změny hodnot BMI (párový T-test, Kruskal-Wallis, Wilcoxon)

Tab. 53.: Vývoj hodnot BMI - ženy

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
BMI	Průměr	29,1	29,4	29,2	29,6	29,3	29,9	30,2	29,7	31,7
	SD	6,1	6,2	6,2	6,3	5,9	6,2	6,2	7,0	8,1

Tab. 54.: Vývoj hodnot BMI - muži

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
BMI	Průměr	28,3	28,0	27,9	28,6	28,8	29,1	29,3	28,8	29,6
	SD	2,5	2,7	2,5	3,1	3,3	3,1	3,3	3,6	2,6

Tab. 55.: Vývoj hodnot BMI - COGHD

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
BMI	Průměr	27,4	27,1	27,2	28,6	29,4	31,0	32,6	31,6	38,2
	SD	6,3	6,8	6,8	7,2	7,3	7,9	8,0	9,6	7,3

Tab. 56.: Vývoj hodnot BMI - AOGHD

Roky		0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
BMI	Průměr	28,9	28,9	28,7	29,1	29,0	29,2	29,3	28,7	28,8
	SD	4,2	4,3	4,2	4,3	4,1	4,2	4,2	4,0	3,8

Během sledování jsme u jednotlivých podskupin neprokázali významné změny ve vývoji hodnot BMI v čase. Ani při porovnání vývoje hodnot BMI jednotlivých podskupin navzájem (muži x ženy, resp. COGHD x AOGHD) jsme nezjistili statisticky významné rozdíly. Výrazný nárůst průměrné hodnoty BMI v 8.roce sledování ve skupině pacientů s COGHD je způsoben malým počtem změřených pacientů.

### **Závěry:**

1/ Vstupní hodnoty kostní denzity byly v našem základním souboru normální, či mírně podprůměrné – a to zejména v oblasti L-páteře. Nižší vstupní hodnoty BMD měla skupina pacientů s COGHD oproti pacientům s AOGHD. Rozdíl však nedosáhl statistické významnosti. Taktéž jsme nezaznamenali statisticky významné rozdíly mezi vstupními hodnotami BMD mužů a žen.

2/ Hodnoty kostní hmoty u pacientů s GHD na substituční terapii růstovým hormonem během sledování vykazovaly pozvolný nárůst v čase.

3/ Větší efekt substituční terapie z hlediska nárůstu BMD jsme zaznamenali u mužů oproti ženám.

4/ Z hlediska nárůstu BMD profitovali ze substituční terapie více pacienti s COGHD než pacienti s AOGHD.

5/ Z hlediska lokality skeletu jsme nejvýraznější nárůst BMD při terapii GH pozorovali u mužů i žen v oblasti L-páteře. V oblastech proximálního femuru a whole-body byl nárůst BMD pouze mírný, v případě žen žádný.

6/ U pacientů s COGHD docházelo k nárůstu BMD ve všech sledovaných oblastech. U pacientů s AOGHD byl nárůst BMD významný pouze v oblasti L-páteře, v oblasti proximálního femuru a whole-body byl nárůst BMD u této skupiny minimální či žádný.

7/ Hodnoty celkového tělesného tuku u našeho souboru během prvních třech let terapie klesaly. V dalších letech byly již stacionární bez statisticky významných změn.

8/ Podobný vývoj hodnot jako u celkového tělesného tuku jsme pozorovali i v zastoupení tuku centrálního.

9/ Ženy měly vyšší procentuální zastoupení tělesného tuku než muži. Křivka vývoje hodnot tělesného tuku během sledování byla u obou pohlaví podobná.

10/ Nejistili jsme významné rozdíly ve vývoji celkového tělesného tuku mezi skupinami pacientů s COGHD a AOGHD.

11/ Hodnoty beztukové tělesné hmoty (LBM) u pacientů našeho souboru během léčby narůstaly.

12/ Ženy měly nižší procentuální zastoupení LBM než muži. Nárůst hodnot LBM během sledování byl u žen povolnější oproti mužům.

13/ Nejistili jsme významný rozdíl ve vstupních hodnotách ani ve vývoji LBM mezi skupinami pacientů s COGHD a AOGHD.

14/ Hodnoty BMI našeho souboru po dobu sledování povolně stoupaly. Neprokázali jsme významné rozdíly ve vývoji hodnot BMI mezi jednotlivými podskupinami.

### ***Diskuse:***

Ad závěr č. 1/

Vstupní hodnoty kostní denzity byly v našem základním souboru normální, či mírně podprůměrné – a to zejména v oblasti L-páteře. Nižší vstupní hodnoty BMD měla skupina pacientů s COGHD oproti pacientům s AOGHD. Rozdíl však nedosáhl statistické významnosti. Taktéž jsme nezaznamenali statisticky významný rozdíl mezi vstupními hodnotami BMD mužů a žen (pro snížení BMD v oblasti L-páteře u mužů, byť statisticky ještě nevýznamné, nemáme jednoznačné vysvětlení).

Tyto nálezy jsou v souladu s literárními údaji. V našem souboru bylo 5 pacientů s COGHD, z nichž dva nebyli v dětství léčeni vůbec, tři byli léčeni standardním způsobem - tj. léčba GH byla ukončena s ukončením lineárního růstu. U pacientů s COGHD bývá nález snížené kostní denzity pravidlem (125;244). Tito pacienti nedosahují obvyklé vrcholové kostní hmoty „peak bone mass“ (jejíž je GH/IGF-I hlavním determinantem (66;290;411)) a to dokonce ani ti, kteří byli v dětství léčeni. Důvodem je zavedená praxe skončit léčbu GH při ukončení lineárního růstu, přičemž se odhaduje, že kolem 20% kostní hmoty je získáno v období dotváření a akumulace kostní hmoty trvajícím 1-7 let po ukončení růstu (66;290;411). Na nižší kostní denzitu se u těchto pacientů podílí i menší velikost kostí. Z toho důvodu je plošná BMD (v g/cm<sup>2</sup>) více snížená než volumetrická (v g/cm<sup>3</sup>). Uvádí se, že u těchto pacientů bývají hodnoty BMC lumbální páteře o 9-19% a v oblasti předloktí o 20-30% nižší oproti zdravým kontrolám (244).



U pacientů s AOGHD v našem souboru nebyla průměrná BMD výrazněji snížena, mírně v oblasti L-páteře u mužů. V literatuře je snížená kostní hmota pacientů s AOGHD popisována také (207;229;371), ale její snížení již není pravidlem jako u pacientů s COGHD, obzvláště s narůstajícím věkem (217;315;415). Zatímco deficit GH v dětství narušuje především normální vývoj objemu svaloviny a kostní hmoty, v dospělosti vede jeho deficit spíše k metabolickému syndromu s hromaděním tělesného tuku a inzulinové rezistenci (251). Ve většině případů s nízkou kostní hmotou se jedná o dospělé s COGHD (125;244) a o pacienty v mladší věkové skupině (do 30 let). Průměrný věk našich pacientů byl 44 let. Vyjdeme-li z nálezů studie Muray a spol. (315), hodnotící vývoj BMD v závislosti na věkové kategorii, pak by se na základě regresní křivky pro věk a BMD (Z-skóre L-páteře) měla kostní hmota našich pacientů pohybovat v oblasti Z-skóre -0.37 až -0.5. To zhruba odpovídá našim zjištěním.

Při porovnávání BMD u mužů a žen s deficitem GH nebývají v literatuře popisovány výraznější rozdíly (139;371). V našem souboru jsme též významný rozdíl mezi těmito skupinami neshledali.

Z hlediska porovnání rozdílů postižení skeletu dle lokality – tj. oblasti s převahou kosti kortikální oproti oblasti s převahou kosti trabekulární – jsme u našeho souboru nezjistili výraznější postižení proximálního femuru oproti L-páteři, jak bývá popisováno v literárních údajích (252;314). Jsou však práce, které nižší BMD v oblasti L-páteře (vyjádřenou v Z-skóre) oproti krčku femuru pozorovaly (336). Tento náleží u našeho souboru bude pravděpodobně částečně souviset s ne zcela jasným snížením BMD L-páteře u skupiny mužů. Dalším faktorem podílejícím se na této diskrepanci bude pravděpodobně věk našich pacientů. Dle sledování Murray a spol. (315), po rozdělení pacientů s GHD do 4 věkových skupin od < 30 let... až po >60 let, se zdá, že s narůstajícím věkem se procento pacientů s nízkým Z-skóre v oblasti krčku femuru snižuje rychleji a výrazněji než procento pacientů s nízkým Z-skóre v oblasti L-páteře. Ve věkové kategorii pod 30 let mělo Z-skóre v oblasti L-páteře (zástupce trabekulární kosti) nižší než -2 30% pacientů, pro oblast krčku femuru, resp. distálního předloktí (zástupci kortikální kosti), to činilo 36%, resp. 38%. Ovšem ve věkové kategorii 40-60 let (věkový průměr našeho souboru byl 44.3 let) autor pozoroval Z-skóre nižší než -2 v oblasti L-páteře u 11% pacientů a v oblasti krčku femuru, resp. distálního předloktí, již pouze u 7% , resp. 4% pacientů. Zdá se, že s narůstajícím věkem rychleji klesá procentuální zastoupení pacientů s postižením kosti kortikální oproti procentuálnímu zastoupení pacientů s postižením kosti trabekulární.

Ad závěr č. 2/

U našeho souboru pacientů jsme během sledování pozorovali postupný nárůst hodnot BMD v čase. K nejvýraznějšímu nárůstu BMD docházelo v oblasti L-páteře, v oblasti proximálního femuru byl nárůst pouze malý a pozvolný, v oblasti whole-body byly hodnoty kostní hmoty v čase

stacionárním, bez průkazu statisticky významného nárůstu. Určitý nárůst hodnot kostní denzity při dlouhodobějším sledování popisuje většina autorů (41;177;217;227;230;261;429).

Po zahájení substituční terapie GH dochází ke zvýšení kostního obratu o 50-100% (73-75;227;230;231). Následkem je přechodný pokles BMD s přelomovým obdobím („transition point“) kolem 6-tého měsíce a následným nárůstem – tzv. bifázický model účinku GH na kostní hmotu (227;230;241;278) – viz graf č. 1 v teoretické části práce str. 48.

V našem souboru jsme při prvním kontrolním měření po roce substituce pokles BMD nezaznamenali. Jestli k popisovanému přechodnému poklesu došlo i u pacientů našeho souboru a v době první kontroly se již nacházeli ve fázi nárůstu BMD, nemůžeme posoudit.

Z hlediska doby trvání růstu BMD se literární údaje liší. Jsou práce, které popisují období nárůstu trvající 60 měsíců s následným plateau (261), ale i takové, které pozorovaly růst BMD až 10 let (177). U našeho souboru jsme pozorovali nárůst kostní hmoty (zejména v oblasti L-páteře) po celou dobu trvání studie (tj. 8 let). V oblastech proximálního femuru či whole-body byl nárůst pouze mírný či žádný a to zejména ve skupině mužů a COGHD (zde se ovšem podílí chyba malých čísel).

Průměrný roční nárůst BMD se u našeho souboru pohyboval v oblasti L-páteře kolem 1% (v oblastech proximálního femuru a whole-body byl nárůst menší). To je méně než udávají některé literární zdroje, které popisují dvou i více procentní roční nárůst (227;230;241;278).

Faktorem významně ovlivňujícím rychlost nárůstu BMD a jeho trvání je věk pacientů. U mladých pacientů lze očekávat rychlejší a dlouhodobější nárůst kostní hmoty, naopak u starších pacientů již změny tak výrazné nebývají. S tím korespondují vesměs normální nálezy kostní hmoty u GHD pacientů ve věku nad 50 let (315). Průměrný věk pacientů našeho souboru byl 44.3 let a vstupní hodnoty kostní denzity byly normální, s mírně nižší BMD v oblasti L-páteře. To je možná vysvětlení pro námi sledovaný pomalejší vzestup BMD v čase lokalizovaný zejména do oblasti L-páteře.

Ad závěr č. 3/

Z hlediska posouzení odlišností v odpovědi jednotlivých pohlaví na substituční terapii GH jsme určité rozdíly zjistili. V našem sledování docházelo jak u mužů, tak u žen k postupnému nárůstu hodnot BMD v oblasti L-páteře. Tento nárůst se zdál být výraznější u mužů, nicméně rozdíl nedosáhl statistické významnosti. V oblastech proximálního femuru a whole-body však již rozdíly mezi pohlavími významné byly (pozn. nárůst total femur u žen v posledních 2 letech sledování je pravděpodobně zkreslen již malým počtem sledovaných žen). V pozorování jiných autorů byl popsán výraznější procentuální nárůst BMD v oblasti L-páteře u mužů než u žen, zatímco v oblasti krčku femuru byl nárůst u obou pohlaví obdobný (371).

Literárně je uváděn větší efekt substituční terapie GH u mužů než u žen (86). Při léčbě dávkou GH přepočítanou na tělesný povrch je u mužů pozorován větší nárůst BMD (86). Toto by se dalo vysvětlit vyšší hladinou IGF-I u mužů, která je u dávkování GH tímto způsobem pozorována. Nicméně, po úpravě dávek GH ve smyslu dosažení stejné cílové hladiny IGF-I u obou pohlaví (tj. zvýšení dávky GH u žen), bylo sice dosaženo stejných hladin biochemických markerů u obou pohlaví, přesto kostní hmota opět více narostla u mužů (138;230;371). I další studie pozorovaly nižší nárůst BMD (či dokonce jenom její stabilizaci) u žen oproti mužům (48;115;139;179). Vysvětlení je pravděpodobně v odlišném efektu gonadálních steroidů u obou pohlaví v součinnosti s účinky GH – jako je určitá míra GH rezistence v játrech u žen, či ovlivnění lokální syntézy IGF-I estrogény v cílových tkáních (171). Ženy užívající estrogení léčbu musí k dosažení stejné hladiny IGF-I a obdobného terapeutického efektu jako u mužů dostávat vyšší dávky substituce (115;371). V kontrastu s nálezy u žen, u hypogonádních mužů léčených testosteronem nebývá nutnost úpravy dávkování GH k dosažení stejných hladin IGF-I oproti mužům eugonádním (371). Testosteron pravděpodobně potencuje účinek IGF-I a antinatriuretický účinek GH (225). I v našem souboru byla průměrná dávka substituční léčby GH u žen vyšší než u mužů (ženy 0.36mg/den, muži 0.3mg/den), ale rozdíl nebyl statisticky významný. Taktéž vývoj hladin IGF-I byl u obou pohlaví našeho souboru shodný bez významných rozdílů mezi těmito skupinami.

Dalšími možnými spolufaktory, podílejícími se na rozdílné terapeutické odpovědi (v podobě nárůstu BMD) mezi jednotlivými pohlavími by mohly být metabolické změny – nárůst LBM a pokles tukové hmoty. Udává se, že LBM je významným determinantem BMD u mužů (137;330) a tuková hmota hraje podstatnou roli v BMD u žen (357;440). Zvýšení svalové masy též vede k většímu mechanickému zatížení kostí (449). Je popsána korelace mezi nárůstem LBM a kostní hmotou při léčbě GH u dětí (319).

Ad závěr č. 4/

V našem souboru jsme pozorovali u podskupiny pacientů s COGHD významný nárůst hodnot kostní denzity. Míra tohoto nárůstu byla výraznější v porovnání s pacienty s AOGHD, nárůst měl setrvalou tendenci během celého sledování a k nárůstu docházelo ve všech sledovaných oblastech.

V literatuře je popisován větší efekt terapie GH u pacientů s COGHD než u pacientů s AOGHD. U pacientů s COGHD je pozorován rychlejší nástup účinku (29;41;325;410) a profit z léčby bývá i v dalším období výraznější (251). Pacienti s COGHD mívají též nižší vstupní hodnoty kostní denzity. Právě u takovýchto pacientů bývá pozorován výraznější efekt léčby GH (155;209;227).

Naše skupina pacientů s COGHD měla nižší vstupní hodnoty BMD ve všech sledovaných oblastech oproti zbytku souboru. Taktéž vstupní průměrná hladina IGF-I těchto pacientů byla nižší oproti průměrné hladině IGF-I celému souboru.

Dalším činitelem, který se spolupodílel na větší terapeutické odpovědi této skupiny je věk. Průměrný věk pacientů s COGHD v našem souboru byl nižší ve srovnání se zbytkem souboru (30.6 : 44.3 let). Je známo, že větší efekt léčby GH z hlediska BMD je pozorován u mladších pacientů (315).

Hodnocení změn u podskupiny pacientů s COGHD v našem souboru je však významně ovlivněno jejich nízkým počtem.

Ad závěr č. 5/

Nejvýraznější nárůst hodnot BMD během terapie GH jsme pozorovali v oblasti L-páteře. V oblastech proximálního femuru a whole-body měly hodnoty kostní hmoty během sledování pozvolně narůstající tendenci u mužů, u žen byly stacionární.

Literární údaje ohledně lokality skeletu, na kterou má terapie GH největší efekt, jsou nesourodé. Některé práce prezentují větší efekt léčby na trabekulární kost – v oblasti L-páteře a trochanteru (333;353), resp. v oblasti proximálního předloktí v porovnání s distálním předloktím (18;332;433). Naopak jiní autoři pozorovali výraznější nárůst v oblasti kortikální kosti - krčku femuru - oproti L-páteři (41;155;227;230). Bravenboer a spol. (73) z výsledků histomorfo-metrických vyšetření zjistil významný nárůst tloušťky kortikální kosti a stacionární objem trabekulární kosti.

Na vysvětlení většího efektu léčby v oblasti L-páteře oproti proximálnímu femuru našeho souboru by se mohl podílet fakt, že metabolický obrat trabekulární kosti je téměř o řád vyšší než metabolický obrat kosti kortikální. Jelikož léčba GH zrychluje původně zpomalený metabolický kostní obrat, daly by se významnější změny očekávat v oblasti kosti trabekulární. Svou roli zde pravděpodobně hraje i věk pacientů. V literatuře je popisováno odlišně vyjádřené postižení kortikální resp. trabekulární kosti u GHD pacientů mladých oproti starším (315) – viz závěr č.1. Tudíž je určitý předpoklad, že i odpověď na léčbu GH může být rozdílná v různých lokalitách skeletu u různých věkových kategorií. V neposlední řadě se může podílet i fakt, že u našeho souboru byly vstupní hodnoty BMD nejnížší v oblasti L-páteře. Literární zdroje uvádí, že výraznější nárůst BMD při terapii GH bývá pozorován u pacientů s nižšími vstupními hodnotami BMD (155;209;227).

Hodnoty whole-body BMD se dle literárních údajů ve většině pozorování při léčbě GH nemění. Některé práce určitý mírný nárůst hodnot whole-body BMC po dlouhodobé léčbě prokázaly (230;365).

Ad závěr č. 6/

U pacientů s COGHD docházelo k nárůstu kostní hmoty ve všech sledovaných oblastech, zatímco u pacientů s AOGHD byl jednoznačný nárůst patrný pouze v oblasti L-páteře.

Odlišně výrazný efekt terapie GH v různých lokalitách skeletu u těchto dvou skupin pacientů bychom mohli vysvětlit několika faktory: nižšími vstupními hodnotami BMD pacientů s COGHD ve všech sledovaných oblastech, větší udávanou reaktivitou pacientů s COGHD na terapii GH (jak je již uvedeno v bodě 4/), nižším věkem pacientů s COGHD, nižšími vstupními hladiny IGF-I pacientů s COGHD. Pacienti s AOGHD měli vstupní hodnoty BMD ve všech měřených oblastech normální s relativně nižšími v oblasti L-páteře.

Vzhledem k nízkému počtu pacientů v podskupině COGHD je nutné tyto závěry brát jako orientační.

Ad závěr č. 7 a 8/

Hodnoty celkové tukové hmoty našeho souboru v prvních třech letech klesaly, poté již byly stacionární. Podobný vývoj jsme zaznamenali i ve vývoji hodnot tuku centrálního.

Tendence k poklesu tukové hmoty je v souladu s literárními údaji, kde je též popisován pokles tukové hmoty, jak podkožní tak viscerální – a zdá se, že proporcionální (25;188;261;449). Jsou však i práce, které významný dlouhodobý pokles tukové hmoty při terapii GH nepotvrdily (19;261).

Doba přetrvávání pozitivního efektu terapie GH na tukovou tkáň není přesně známa. Výsledky studií hodnotících dlouhodobější vývoj tukové hmoty při terapii GH jsou nekonzistentní a odlišné u různých použitých metod měření (bioimpedance, DEXA, celkový draslík v těle) (101;261). Provádění dlouhodobých randomizovaných kontrolovaných studií je obtížné pro pozitivní krátkodobé efekty této terapie, které neumožní schválit randomizování do placebové skupiny. Možným ovlivňujícím faktorem bude postupný nárůst tukové hmoty (a BMI) u běžné populace vázaný na věk. Korelace změn tělesného složení a hladin IGF-I při substituci vycházejí značně nekonzistentně (226). Zdá se, že míra změn tělesného složení koreluje s vyšší podávané dávky GH (245;261). S vyšší dávkou však narůstá riziko vedlejších účinků terapie. Navíc, dávka GH, která je suboptimální pro jednoho pacienta, může vést k výskytu vedlejších účinků u druhého (123).

Hodnoty centrální tuku (Fat-Trunk) se u pacientů našeho souboru (i u jednotlivých podskupin) vyvíjely obdobným způsobem, jako hodnoty tuku celkového. To je v souladu s literárními údaji, které popisují proporcionální pokles viscerální a celkové tukové hmoty

(25;188;261;449). Bývá popisován pokles poměru pas/boky a tloušťky kožní řasy (306;336). Tyto parametry jsme u našeho souboru nehodnotili.

Ad závěr č. 9/

Ženy měly vyšší procentuální zastoupení tělesného tuku než muži. Nález většího procentuálního podílu tukové tkáně na tělesném složení u žen než u mužů je obecně známý fakt (157). U pacientů s GHD (u žen i u mužů) je popisováno zvýšené zastoupení tukové tkáně v celkovém tělesném složení oproti zdravým kontrolám – a to jak tuku podkožního tak viscerálního (17;46;205). Při léčbě GH pak dochází k poklesu tukové hmoty u obou pohlaví (149;204), v některých pracích jen přechodnému (postmenopauzální ženy) (261).

Během sledování jsme u našeho souboru pozorovali pokles tukové tkáně jak u mužů, tak u žen. Ve skupině mužů byl tento pokles rychlejší, výraznější a zdá se, že dlouhodobější. Větší rezpozivitu v úpravě tělesného složení při léčbě GH u mužů oproti ženám pozorovali též jiní autoři (86;228;230;245;401). Příčinou bude pravděpodobně odlišná souhra účinků gonadálních steroidů jednotlivých pohlaví s působením GH, kdy androgeny působí v periferní tkáni synergickým způsobem s GH, zatímco estrogenní efekt je v určitých ohledech spíše antagonistický (viz porovnání účinků terapie na vývoj BMD u obou pohlaví – závěr č. 3).

Obdobný vývoj jako u celkové tukové hmoty jsme ve skupinách mužů a žen zaznamenali i pro centrální tukovou hmotu (Fat-Trunk).

Ad závěr č. 10/

V našem souboru pacientů měly podskupiny s COGHD a AOGHD obdobné vstupní hodnoty celkového tělesného tuku. U obou skupin jsme pozorovali určitou tendenci k poklesu tukové hmoty v prvních letech sledování (i když pokles nedosáhl statistické významnosti ani u jedné z těchto skupin). Mezi oběma skupinami navzájem jsme též statisticky významné rozdíly nezjistili.

Teoreticky bychom mohli očekávat vyšší vstupní zastoupení tělesného tuku u podskupiny AOGHD oproti pacientům s COGHD. Udává se, že zatímco v dětství deficit růstového hormonu narušuje především normální vývoj objemu svaloviny a kostní hmoty, v dospělosti a zejm. ve vyšším věku vede spíše k „metabolickému syndromu“ s hromaděním tělesného tuku a inzulinové rezistenci (120;160;178;190). Navíc pacienti s AOGHD v našem souboru byli starší než pacienti s COGHD a s věkem bývá též spojen nárůst tukové hmoty a BMI. Příčinou této diskrepance bude pravděpodobně nízký počet probandů, zejména pak v podskupině s COGHD a přítomnost nemocných s hypotalamickou obezitou po léčbě kraniofaryngeomu ve skupině s COGHD.

Vývoj hodnot tukové hmoty v průběhu dalšího sledování byl u obou těchto podskupin našeho souboru přibližně stejný, bez průkazu významných rozdílů. Pozorování obdobného efektu terapie GH na obě skupiny pacientů (COGHD a AOGHD) je uváděno i v literatuře (26;245).

Obdobné vstupní hodnoty a jejich následný vývoj jako u celkové tukové hmoty jsme u těchto podskupin zaznamenali i pro centrální tukovou hmotu (Fat-Trunk).

Ad závěr č.11/

Hodnoty beztukové tělesné hmoty (LBM) během sledování narůstaly. Nejvýznamnější vzestup jsme zaznamenali v prvních 3 letech. V dalším období již byly hodnoty LBM stacionární či jen s pozvolným nárůstem.

Nárůst hodnot LBM u pacientů léčených GH je v souladu s literárními údaji (25;45;444;449). Nárůst LBM je popisován jak u žen, tak u mužů (149;204) a bývá stejně vyjádřený u pacientů s COGHD i s AOGHD (26;306). Některá pozorování udávají, že tento pozitivní efekt léčby na LBM je dlouhodobý (101;179).

Ad závěr č. 12/

Ženy měly nižší procentuální zastoupení LBM než muži. Tento nález je v souladu s odlišnostmi tělesného složení obou pohlaví. U obou pohlaví docházelo k nárůstu hodnot LBM. Rychlejší, výraznější a zdá se, že dlouhodobější nárůst jsme pozorovali ve skupině mužů.

Pozitivní vývoj LBM u obou pohlaví při léčbě GH odpovídá literárním údajům (149;204). Taktéž výraznější efekt této léčby ve skupině mužů je v souladu s literárně uváděnými nálezy většího nárůstu LBM, celotělového obsahu vody a nižší tukové hmoty u mužů oproti ženám (86;224).

Příčinou bude pravděpodobně, obdobně jako u změn tukové tkáně (viz závěr č. 9), odlišné působení gonadálních steroidů v součinnosti s GH a tím odlišná reaktivita na léčbu GH ve smyslu tělesného složení (tukové a beztukové hmoty) u obou pohlaví.

Ad závěr č. 13/

Vstupní průměrná hodnota LBM u naší podskupiny pacientů s COGHD byla mírně vyšší než u pacientů s AOGHD. Rozdíl však nebyl statisticky významný. Toto zjištění bylo určitým překvapením, jelikož se udává, že deficit růstového hormonu v dětství narušuje především vývoj objemu svaloviny a kostní hmoty, kdežto v dospělosti vede spíše k metabolickému syndromu (viz výše). Tudíž bychom očekávali nižší vstupní hodnoty LBM u pacientů s COGHD tak, jak je udáváno v literatuře (26;121;251). Tato diskrepance našeho zjištění oproti literárním údajům může být částečně modifikována tím, že tři z našich COGHD pacientů byli v dětství léčeni.

Významnějším faktorem je však fakt, že naši pacienti s COGHD byly mladší oproti pacientů s AOGHD (průměrný věk: 30 let resp. 44 let). Konečně významným činitelem zasahujícím do tohoto porovnání je pravděpodobně nízký počet pacientů s COGHD v našem souboru.

U obou těchto podskupin došlo v průběhu sledování k nárůstu hodnot LBM. Vývoj hodnot LBM byl u obou podskupin obdobný. Dle literárních údajů bychom očekávali výraznější efekt terapie GH na nárůst LBM u pacientů s COGHD oproti AOGHD (27;245). K tomu by mohl přispívat i fakt, že průměrný věk pacientů s COGHD byl nižší než průměrný věk pacientů s AOGHD (viz výše). V literatuře je popisován výraznější efekt na nárůst LBM a poměru LBM/tuková tkáň u mladších pacientů (224). Hodnoty LBM a jejich vývoj u pacientů s COGHD v našem souboru musíme ovšem hodnotit s vědomím jejich nízkého počtu, což se výrazněji projevuje od čtvrtého roku sledování.

Ad závěr č. 14/

V našem souboru jsme zjistili mírně vyšší hodnoty BMI u pacientů s AOGHD oproti pacientům s COGHD. Rozdíl ovšem nebyl statisticky významný. Nález vyššího BMI u našich pacientů s AOGHD lze očekávat jednak z důvodu jejich vyššího věku oproti pacientům s COGHD, jednak proto, že deficit GH se ve vyšším věku vede zejména k metabolickému syndromu s hromaděním tělesného tuku (27;120;160;178;190).

Během sledování se hodnoty tělesné váhy a BMI u pacientů našeho souboru měnily velmi málo - velmi pozvolna, statisticky nevýznamně, stoupaly. Vzhledem k pozorovanému nárůstu hodnot LBM a poklesu hodnot tukové hmoty jsme významnější změny BMI neočekávali. S obdobnými nálezy, tj. recipročního nárůstu LBM, poklesu tukové hmoty a výslednou stacionární tělesnou váhou, se setkáváme i v literatuře (188;449). Někteří autoři uvádí mírný nárůst BMI v čase u léčených pacientů i u zdravých kontrol. Lze zvažovat, jaký podíl na tomto pozvolném nárůstu BMI u GHD pacientů má nárůst BMI podmíněný narůstajícím věkem (101).

BMI, který je obecně považován za faktor ovlivňující kostní denzitu (275;421), se na BMD pacientů našeho souboru pravděpodobně významněji neuplatňoval.

#### Limitace této studie:

1/ Počet pacientů našeho souboru nebyl velký.

2/ Heterogenita souboru – tj. složení souboru z mužů x žen, COGHD x AOGHD. V našem sledování jsme se snažili tuto nehomogenitu souboru řešit jeho rozdělením na jednotlivé podskupiny, ty pak porovnat mezi sebou a získat údaje o odpovědi na léčbu GH u každé jednotlivé podskupiny. Cenou za toto rozdělení je však nízký počet pacientů v jednotlivých podskupinách.



Zejména podskupina pacientů s COGHD byla velmi malá. Závěry hodnotící tuto skupinu či ji porovnávající s ostatními chápeme pouze jako orientační.

3/ Nízký počet hodnocených pacientů je problémem i od 7. roku sledování (21 pacientů v celém souboru). Tento fakt nám znemožňuje přesnější hodnocení dlouhodobého efektu terapie GH, zejména pak v jednotlivých podskupinách separátně.

4/ V našem souboru hodnotíme vývoj sledovaných parametrů (BMD, tukové či beztukové hmoty) porovnáním oproti vstupním hodnotám, či mezi podskupinami navzájem. Zcela optimální by bylo porovnání se zdravou kontrolní skupinou. Randomizované porovnání s neléčenými kontrolami však není z etických důvodů možné.

### ***Odpovědi na cíle práce:***

Ad a/ V našem souboru pacientů jsme zjistili normální hodnoty kostní denzity. V oblasti L-páteře byly hodnoty BMD mírně podprůměrné. Po rozdělení základního souboru na podskupiny jsme zjistili snížené vstupní hodnoty BMD u skupiny pacientů s COGHD (ve srovnání se skupinou pacientů s AOGHD), mírně nižší vstupní hodnoty BMD měli i muži v oblasti L-páteře (oproti ženám). Rozdíly mezi jednotlivými podskupinami však nedosáhly statistické významnosti.

Ad b/ U našeho souboru pacientů jsme během prospektivního sledování pozorovali postupný nárůst hodnot BMD v čase. K nejvýraznějšímu nárůstu BMD docházelo v oblasti L-páteře, v oblasti proximálního femuru byl nárůst pouze malý a pozvolný, v oblasti whole-body byly hodnoty kostní hmoty v čase stacionární. Významný nárůst kostní hmoty jsme pozorovali po celou dobu trvání studie (tj. 8 let). Průměrný roční nárůst BMD u našeho souboru se pohyboval v oblasti L-páteře kolem 1% (v oblastech total femur a whole-body byl nárůst menší).

Zjistili jsme výraznější odpověď na terapii GH u mužů ve srovnání s ženami. V oblasti L-páteře nebyly rozdíly v nárůstu BMD mezi těmito skupinami ještě statisticky významné, v oblastech proximálního femuru a whole-body se již tyto skupiny navzájem významně lišily. Při porovnání skupin pacientů s COGHD a AOGHD navzájem byl výraznější nárůst BMD u skupiny COGHD v oblastech proximálního femuru a whole-body (v těchto oblastech byl nárůst BMD u skupiny AOGHD pouze velmi pozvolný či žádný). V oblasti L-páteře narůstala kostní hmota významně u obou skupin.

Ad c/ Substituční terapie GH vedla k významným změnám tělesného složení našeho souboru. Hodnoty celkového tělesného tuku klesaly. Tento pokles byl nejvýraznější v prvních třech letech sledování. Snížené hodnoty však přetrvávaly i v letech následujících. K poklesu hodnot celkové tukové hmoty došlo jak u mužů, tak u žen. Zdá se však, že ve skupině mužů je tento pokles

rychlejší, výraznější a dlouhodobější. Pacienti s COGHD a AOGHD měli obdobné vstupní hodnoty celkového tělesného tuku. U obou těchto skupin jsme pozorovali v prvních letech mírný, ale statisticky nevýznamný pokles. V dalších letech již byly hodnoty jejich celkové tukové hmoty stacionární. Hodnoty centrální tuku (Fat-Trunk) se u celého souboru (i u jednotlivých podskupin) vyvíjely obdobným způsobem jako hodnoty celkové tukové hmoty. Hodnoty beztukové tělesné hmoty (LBM) se u pacientů našeho souboru vyvíjely opačným způsobem k hodnotám tělesného tuku - docházelo k jejich nárůstu. Nejvýraznější nárůst LBM byl patrný v prvních letech sledování, ale i v dalších letech byly hodnoty LBM významně zvýšené. K nárůstu hodnot LBM došlo jak u mužů, tak u žen. Zdá se však, že ve skupině mužů je tento nárůst výraznější a dlouhodobější. Jak u pacientů s COGHD tak s AOGHD došlo při léčbě GH k vzestupu hodnot LBM. V našem souboru jsme výraznější rozdíly mezi těmito dvěma podskupinami nepozorovali. Hodnoty BMI se při léčbě GH v čase významně neměnily.

### ***Závěry pro praxi:***

Deficit růstového hormonu je klinicky dobře definovaný a rozpoznáný syndrom jak u dětí, tak u dospělých. Počátkem 90. let minulého století byl definován jako klinický syndrom zahrnující abnormální tělesné složení s nadbytkem tělesného tuku a snížením beztukové tělesné hmoty, redukovanou kostní hmotou a sníženou svalovou výkonností, nárůstem kardiovaskulárního rizika, psychickými změnami a zhoršenou kvalitou života. Jeho součástí je metabolický syndrom s nepříznivými změnami lipidového spektra, sníženou inzulinovou senzitivitou a prokoagulačním stavem. Výsledkem je zvýšená morbidita a mortalita těchto pacientů.

Možnost účinné léčby GHD byla poprvé demonstrována v r.1958. Od roku 1985 je k dispozici rekombinantní forma GH. Cílem substituční terapie růstovým hormonem je úprava tělesného složení, zachování kostní hmoty, normalizace metabolických, funkčních a psychologických abnormalit způsobených jeho deficitem, při minimálních vedlejších účincích této terapie. Doposud však nebyl stanoven zlatý standard monitorace účinku této léčby ani specifické markery tkáňové odpovědi na terapii GH. Sledují se parametry tělesného složení - antropometrické parametry jako tělesná váha, BMI, obvod pasu, tloušťka kožní řasy, DEXA vyšetření umožňuje měření tukové a beztukové tělesné hmoty, hodnoty kostní denzity. Z laboratorních ukazatelů je v současné době používána k monitoraci účinku GH hladina IGF-I. Dávka substituční terapie GH je cílena k dosažení normálních hladin IGF-I odpovídajících dané věkové kategorii, samozřejmě s ohledem na klinické nálezy a případný výskyt nežádoucích účinků. Z dalších laboratorních ukazatelů se pravidelně monitorují hodnoty glykémie a lipidového spektra.

Z námi provedeného 8-mi letého sledování pacientů léčených substituční terapií GH vyplývá příznivý a zdá se, že dlouhodobý efekt této terapie na kostní hmotu dospělých pacientů.

Obdobně pozitivním způsobem docházelo ke změnám tělesného složení, jak ve smyslu poklesu hodnot tělesného tuku, tak v nárůst beztukové tkáně. Během sledování jsme u našeho souboru nemocných nezaznamenali závažnější nežádoucí účinky terapie GH.

Pro hodnocení tělesného složení a zejména pak k porovnávání hodnot jednotlivých složek tělesného složení a jejich změn mezi různými skupinami pacientů považujeme za optimální používat jejich procentuální vyjádření oproti absolutnímu (v gramech tkáně, jak je uváděno v protokolu denzitometrického vyšetření). V literatuře není procentuální vyjádření hodnot tělesného složení standardně používáno.

## **ZÁVĚRY:**

### **Štítná žláza a kost**

a/ U pacientů na supresní terapii L-tyroxinem po operaci pro dobře diferencovaný karcinom štítné žlázy jsme nezjistili podstatné snížení hodnot kostní denzity ani zvýšené laboratorní markery metabolického kostního obratu.

b/ Neprokázali jsme negativní efekt substituční terapie L-tyroxinem na kostní denzitu ani na metabolický kostní obrat.

c/ Neprokázali jsme významnější rozdíly v hodnotách kostní denzity mezi pacienty na substituční a supresní terapii L-tyroxinem. Nižší kostní denzitu u pacientů na supresní terapii jsme prokázali jen u postmenopauzálních žen.

d/ U pacientů s trvalou pooperační hypoparatyreózou (léčenou vitamínem D a substitucí kalcia) jsme prokázali vyšší hodnoty kostní denzity oproti nemocným bez hypoparatyreózy v oblasti proximálního femuru.

e/ Neprokázali jsme, že by délka trvání supresní (resp. substituční) terapie měla negativní vliv na hodnoty kostní denzity.

### **Příštítná tělíska a kost**

a/ Nalezli jsme pozitivní korelaci mezi pooperačním nárůstem hodnot kostní denzity v oblasti L-páteře a proximálního femuru a těmito předoperačními parametry: velmi těsnou korelaci s markery metabolického kostního obratu (U-DPD/krea, sérovou ALP-K a OTC), méně těsnou korelaci se sérovou hladinou PICP a intaktního PTH, volnou až hraničně významnou korelaci s hladinou kalcémie a kalciurie.

b/ Nejpřínosnějšími prediktory pooperačního nárůstu kostní denzity jsou: pro oblast L-páteře – ALP-K, OTC a PTH, pro oblast total femur – ALP-K nebo U-DPD/krea a total femur BMD Z-skóre.

### **Růstový hormon a kost**

a/ U našeho souboru pacientů s deficitem růstového hormonu jsme zjistili normální hodnoty kostní denzity. Snížené hodnoty kostní denzity jsme prokázali u podskupiny pacientů s COGHD.

b/ Při substituční léčbě růstovým hormonem jsme pozorovali postupný nárůst hodnot kostní denzity v čase. Nárůst jsme pozorovali po celou dobu trvání studie (8 let) a byl nejvýraznější v oblasti bederní páteře. Výraznější nárůst jsme pozorovali u mužů oproti ženám a ve skupině pacientů s COGHD oproti pacientům s AOGHD.

c/ Substituční terapie růstový hormonem vede k významným změnám tělesného složení. Dochází k poklesu hodnot celkové i centrální tukové hmoty a nárůstu netukové tělesné hmoty. Hodnoty body mass indexu se během léčby významněji nemění.

## **Seznam tabulek:**

- Tab. 1.: Riziko fraktury u pacientů s hypofyzární insuficiencí (z Bex a Bouillon (49))
- Tab. 2.: Základní biochemický profil-sérum: referenční hodnoty
- Tab. 3. Základní biochemický profil-moč: referenční hodnoty
- Tab. 4.: Markery kostního obratu-sérum: referenční hodnoty
- Tab. 5.: Markery kostního obratu-moč: referenční hodnoty
- Tab. 6.: Hormonální profil-sérum: referenční hodnoty
- Tab. 7.: Základní charakteristiky souboru (suprese x substituce; průřezová studie)
- Tab. 8.: Porovnání BMD v Z-skóre – suprese x substituce
- Tab. 9.: Porovnání markerů kostního obratu – suprese x substituce
- Tab. 10.: Porovnání BMD v Z-skóre premenopauzálních žen – suprese x substituce
- Tab. 11.: Porovnání BMD v Z-skóre postmenopauzálních žen – suprese x substituce
- Tab. 12.: Porovnání BMD v Z-skóre pacientů na supresní terapii – bez hypoparatyreózy x s hypoparatyreózou
- Tab. 13.: Základní charakteristiky souboru nemocných po vyloučení pacientů s hypoparatyreózou (suprese x substituce)
- Tab. 14.: Porovnání BMD v Z-skóre po vyloučení pacientů s hypoparatyreózou – suprese x substituce
- Tab. 15.: Porovnání BMI – suprese x substituce
- Tab. 16.: Porovnání BMI u postmenopauzálních žen – suprese x substituce
- Tab. 17.: Porovnání BMI – pre- x postmenopauzální ženy
- Tab. 18.: Základní charakteristiky souboru (suprese x substituce; prospektivní studie)
- Tab. 19.: Průměrné roční změny BMD (v g/cm<sup>2</sup>) – suprese x substituce
- Tab. 20.: Průměrné roční změny BMD (v g/cm<sup>2</sup>) po vyloučení pacientů s hypoparatyreózou – suprese x substituce
- Tab. 21.: Základní vstupní charakteristiky souboru – primární hyperparatyreóza
- Tab. 22.: Korelace – předoperační parametry x změna BMD po operaci (Pearsonův test)
- Tab. 23.: Forward Stepwise Regression
- Tab. 24.: Backward Stepwise Regression
- Tab. 25.: Charakteristiky (ad a/) a výstupy (ad b/) jednotlivých studií – porovnání
- Tab. 26.: Základní vstupní charakteristiky souboru – substituce růstového hormonu
- Tab. 27.: Četnost výskytu poruch jednotlivých hormonálních os u základního souboru pacientů
- Tab. 28.: Vývoj hladin IGF-I – celý soubor
- Tab. 29.: Vstupní hodnoty BMD v Z-skóre – celý soubor
- Tab. 30.: Vstupní hodnoty BMD v Z-skóre – COGHD a AOGHD

Tab. 31.: Vstupní hodnoty BMD v Z-skóre – muži a ženy  
Tab. 32.: Vývoj hodnot BMD – celý soubor  
Tab. 33.: Vývoj hodnot BMD – ženy  
Tab. 34.: Vývoj hodnot BMD – muži  
Tab. 35.: Vývoj hodnot BMD – pacienti s COGHD  
Tab. 36.: Vývoj hodnot BMD – pacienti s AOGHD  
Tab. 37.: Vývoj hodnot Fat (vyjádřené v % tělesné hmoty) – celý soubor  
Tab. 38.: Vývoj hodnot Fat (vyjádřené v % tělesné hmoty) – ženy  
Tab. 39.: Vývoj hodnot Fat (vyjádřené v % tělesné hmoty) – muži  
Tab. 40.: Vývoj hodnot Fat (vyjádřené v % tělesné hmoty) – COGHD  
Tab. 41.: Vývoj hodnot Fat (vyjádřené v % tělesné hmoty) – AOGHD  
Tab. 42.: Vývoj hodnot Fat-Trunk – celý soubor  
Tab. 43.: Vývoj hodnot Fat-Trunk (vyjádřené v % tělesné hmoty) – ženy  
Tab. 44.: Vývoj hodnot Fat-Trunk (vyjádřené v % tělesné hmoty) – muži  
Tab. 45.: Vývoj hodnot Fat-Trunk (vyjádřené v % tělesné hmoty) – COGHD  
Tab. 46.: Vývoj hodnot Fat-Trunk (vyjádřené v % tělesné hmoty) – AOGHD  
Tab. 47.: Vývoj hodnot LBM (vyjádřené v % tělesné hmoty) – celý soubor  
Tab. 48.: Vývoj hodnot LBM (vyjádřené v % tělesné hmoty) – ženy  
Tab. 49.: Vývoj hodnot LBM (vyjádřené v % tělesné hmoty) – muži  
Tab. 50.: Vývoj hodnot LBM (vyjádřené v % tělesné hmoty) – COGHD  
Tab. 51.: Vývoj hodnot LBM (vyjádřené v % tělesné hmoty) – AOGHD  
Tab. 52.: Vývoj hodnot BMI – celý soubor  
Tab. 53.: Vývoj hodnot BMI – ženy  
Tab. 54.: Vývoj hodnot BMI – muži  
Tab. 55.: Vývoj hodnot BMI – COGHD  
Tab. 56.: Vývoj hodnot BMI – AOGHD

## Seznam grafů:

- Graf 1.: Bifázický model účinků GH na remodelaci kosti
- Graf 2.: Porovnání BMD v Z-skóre – suprese x substituce
- Graf 3.: Porovnání BMD v Z-skóre premenopauzálních žen – suprese x substituce
- Graf 4.: Porovnání BMD v Z-skóre postmenopauzálních žen – suprese x substituce
- Graf 5.: Porovnání BMD v Z-skóre pacientů na supresní terapii – bez hypoparatyreózy x s hypoparatyreózou
- Graf 6.: Porovnání BMD v Z-skóre po vyloučení pacientů s hypoparatyreózou – suprese x substituce
- Graf 7.: Závislost BMD L-páteře (Z-skóre) na délce suprese – suprimovaní pacienti (lineární regrese)
- Graf 8.: Závislost BMD total femur (Z-skóre) na délce suprese – suprimovaní pacienti (lineární regrese)
- Graf 9.: Závislost BMD L-páteře (Z-skóre) na délce suprese – suprimovaní pacienti bez hypoparatyreózy (lineární regrese)
- Graf 10.: Závislost BMD total femur (Z-skóre) na délce suprese – suprimovaní pacienti bez hypoparatyreózy (lineární regrese)
- Graf 11.: Závislost BMD L-páteře (Z-skóre) na délce substituce – substituovaní pacienti (lineární regrese)
- Graf 12.: Závislost BMD total femur (Z-skóre) na délce substituce – substituovaní pacienti (lineární regrese)
- Graf 13.: Průměrné roční změny BMD (v g/cm<sup>2</sup>) v oblasti **krčku** femuru – suprese x substituce
- Graf 14.: Průměrné roční změny BMD (v g/cm<sup>2</sup>) v oblasti **trochanter** – suprese x substituce
- Graf 15.: Průměrné roční změny BMD (v g/cm<sup>2</sup>) v oblasti **intertrochanter** – suprese x substituce
- Graf 16.: Průměrné roční změny BMD (v g/cm<sup>2</sup>) v oblasti **Ward** – suprese x substituce
- Graf 17.: Průměrné roční změny BMD (v g/cm<sup>2</sup>) v oblasti **total femur** – suprese x substituce
- Graf 18.: Průměrné roční změny BMD (v g/cm<sup>2</sup>) v oblasti **L-páteř** – suprese x substituce
- Graf 19.: Korelace předoperační OTC – pooperační změna BMD total femur (lineární regresní analýza)
- Graf 20.: Korelace předoperační ALP-K – pooperační změna BMD total femur (lineární regresní analýza)
- Graf 21.: Korelace předoperační PICP – pooperační změna BMD total femur (lineární regresní analýza)



- Graf 22.: Korelace předoperační U-DPD/krea – pooperační změna BMD total femur (lineární regresní analýza)
- Graf 23.: Korelace předoperační PTH – pooperační změna BMD total femur (lineární regresní analýza)
- Graf 24.: Korelace předoperační BMD total femur (Z-skóre) – pooperační změna BMD total femur (lineární regresní analýza)
- Graf 25.: Korelace předoperační OTC – pooperační změna BMD L-páteř (lineární regresní analýza)
- Graf 26.: Korelace předoperační ALP-K – pooperační změna BMD L-páteř (lineární regresní analýza)
- Graf 27.: Korelace předoperační PICP – pooperační změna BMD L-páteř (lineární regresní analýza)
- Graf 28.: Korelace předoperační U-DPD/krea – pooperační změna BMD L-páteř (lineární regresní analýza)
- Graf 29.: Korelace předoperační PTH – pooperační změna BMD L-páteř (lineární regresní analýza)
- Graf 30.: Korelace předoperační BMD Z-skóre L-páteř – pooperační změna BMD L-páteř (lineární regresní analýza)
- Graf 31.: Vývoj hladin IGF-I – celý soubor
- Graf 32.: Vývoj hladin IGF-I – COGHD (CA) x AOGHD (AA)
- Graf 33.: Vývoj hladin IGF-I – muži x ženy
- Graf 34.: Vývoj hodnot BMD v oblasti L-páteře – celý soubor
- Graf 35.: Vývoj hodnot BMD v oblasti total femur – celý soubor
- Graf 36.: Vývoj hodnot BMD v oblasti whole-body – celý soubor
- Graf 37.: Vývoj hodnot BMD v oblasti L-páteře – muži a ženy
- Graf 38.: Vývoj hodnot BMD v oblasti total femur – muži a ženy
- Graf 39.: Vývoj hodnot BMD v oblasti whole-body – muži a ženy
- Graf 40.: Vývoj hodnot BMD v oblasti L-páteře – COGHD (CA) a AOGHD (AA)
- Graf 41.: Vývoj hodnot BMD v oblasti total femur – COGHD (CA) a AOGHD (AA)
- Graf 42.: Vývoj hodnot BMD v oblasti whole-body – COGHD (CA) a AOGHD (AA)
- Graf 43.: Vývoj hodnot Fat (vyjádřené v % tělesné hmoty) – celý soubor
- Graf 44.: Vývoj hodnot Fat (vyjádřené v % tělesné hmoty) – muži a ženy
- Graf 45.: Vývoj hodnot Fat (vyjádřené v % tělesné hmoty) – COGHD (CA) a AOGHD (AA)
- Graf 46.: Vývoj hodnot Fat-Trunk (vyjádřené v % tělesné hmoty) – celý soubor
- Graf 47.: Vývoj hodnot Fat-Trunk (vyjádřené v % tělesné hmoty) – muži a ženy
- Graf 48.: Vývoj hodnot LBM (vyjádřené v % tělesné hmoty) – celý soubor

Graf 49.: Vývoj hodnot LBM (vyjádřené v % tělesné hmoty) – muži a ženy

Graf 50.: Vývoj hodnot LBM (vyjádřené v % tělesné hmoty) – COGHD (CA) a AOGHD (AA)

Graf 51.: Vývoj hodnot BMI – celý soubor

## Seznam použitých zkratek

ACTH	adrenokortikotropní hormon
ADH	antidiuretický hormon
ALP	alkalická fosfatáza
ALP-K	kostní frakce alkalické fosfatázy
AOGHD	deficit růstového hormonu vzniklý v dospělosti
BMC	bone mineral content (množství kostního minerálu)
BMD	bone mineral density (hustota kostního minerálu)
BMI	body mass index
BMP	bone morphogenetic protein
Ca	kalcium
Ca-I	ionizovaná frakce kalcia
COGHD	deficit růstového hormonu vzniklý v dětství
DEXA	dual energy X-ray absorptiometry (dvouenergiová rentgenová absorpciometrie)
DPD	deoxypyridinolin
FGF	fibroblast growth factor
FI, F-intert.	femur intertrochanter
FN, F-neck	femur neck
FSH	folikulostimulační hormon
FT, F-troch.	femur trochanter
FTo, F-total	femur total
fT3	volný trijodtyronin
fT4	volný tyroxin
FW, F-Ward	femur Ward
GH	růstový hormon
GHBP	protein vázající růstový hormon
GHD	deficit růstového hormonu
GHRH	hormon stimulující výdej růstového hormonu
HRT	hormonální substituční léčba
HYP	hydroxyprolin
IGFBP	vazebný protein pro inzulínu podobný růstový faktor
IGF-I	inzulínu podobný růstový faktor I
IL	interleukin

IL-6sR	solubilní receptor pro interleukin 6
LBM	beztuková tělesná hmota (mimo kostní hmotu)
LH	luteinizační hormon
MEN	mnohočetná endokrinní neoplazie
NTx	aminoterminální telopeptid kolagenu-I
OPG	osteoprotegerin
OTC	osteokalcin
P	fosfor
PDGF	platellet derived growth factor
PHPT	primární hyperparatyreóza
PICP	C-terminální propeptid prokolagenu typu I
QCT	kvantitativní počítačová tomografie
PTH	parathormon
RANK	receptor pro aktivaci nukleárního faktoru kappa
RANKL	ligand na receptor pro aktivaci nukleárního faktoru kappa
SD	směrodatná odchylka
TBG	tyroxin vázající globulin
TGF	transforming growth factor
TNF	tumor necrosis factor
TSH	tyreostimulační hormon
T-skóre	odchylka od normy pro mladé zdravé jedince v denzitometrii
T3	trijodtyronin
T4	tyroxin
U-Ca (U-Ca/krea)	močové odpady vápníku (močové odpady vápníku vztažené ku kreatininu)
U-DPD/krea	močové odpady deoxypyridinolinu vztažené k močovému kreatininu
U-P	močové odpady fosforu
Z-skóre, Zsk.	odchylka od průměrných hodnot osob stejného věku a pohlaví v denzitometrii

## **Literatura**

1. Diagnostic and therapeutic technology assessment (DATTA). Noninvasive electrical stimulation for nonunited bone fracture JAMA 1989; 261(6):917-9.
2. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. National Institutes of Health Consensus Development Conference. October 29-31, 1990 Consensus Statement 1990; 8(7):1-18.
3. NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement Ann Intern Med 1991; 114(7):593-7.
4. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group World Health Organ Tech Rep Ser 1994; 843:1-129.
5. Abdelhadi M, Nordenstrom J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(11):3845-51.
6. Abdul Shakoor SK, Shalet SM. Effects of GH replacement on metabolism and physical performance in GH deficient adults. J Endocrinol Invest 2003; 26(9):911-8.
7. Abe E, Marians RC, Yu W et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. Cell 2003; 115(2):151-62.
8. Abrahamsen B, Hangaard J, Horn HC et al. Evaluation of the optimum dose of growth hormone (GH) for restoring bone mass in adult-onset GH deficiency: results from two 12-month randomized studies. Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 57(2):273-81.
9. Adami S, Braga V, Squaranti R, Rossini M, Gatti D, Zamberlan N. Bone measurements in asymptomatic primary hyperparathyroidism. Bone 1998; 22(5):565-70.
10. Adams TE, Epa VC, Garrett TP, Ward CW. Structure and function of the type 1 insulin-like growth factor receptor. Cell Mol Life Sci 2000; 57(7):1050-93.
11. Adámek S, Vavřík J, Schutzner J, Broulík P, Belšan T. Otázka nutnosti a spolehlivosti předoperačních lokalizačních vyšetření u primární hyperparatyreózy. Sb Lek 2000; 101(4):289-95.
12. Ahmad AM, Hopkins MT, Fraser WD, Ooi CG, Durham BH, Vora JP. Parathyroid hormone secretory pattern, circulating activity, and effect on bone turnover in adult growth hormone deficiency. Bone 2003; 32(2):170-9.
13. Ahmad AM, Hopkins MT, Thomas J, Durham BH, Fraser WD, Vora JP. Parathyroid responsiveness to hypocalcemic and hypercalcemic stimuli in adult growth hormone deficiency after growth hormone replacement. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 286(6):E986-93.
14. Ahmad AM, Thomas J, Clewes A et al. Effects of growth hormone replacement on parathyroid hormone sensitivity and bone mineral metabolism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(6):2860-8.
15. Allendorf J, Kim L, Chabot J, DiGiorgi M, Spanknebel K, LoGerfo P. The impact of sestamibi scanning on the outcome of parathyroid surgery. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(7):3015-8.
16. Almqvist EG, Becker C, Bondeson AG, Bondeson L, Svensson J. Early parathyroidectomy increases bone mineral density in patients with mild primary hyperparathyroidism: a prospective and randomized study. Surgery 2004; 136(6):1281-8.
17. Amato G, Carella C, Fazio S et al. Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone (GH)-deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77(6):1671-6.
18. Amato G, Izzo G, La Montagna G, Bellastella A. Low dose recombinant human growth

- hormone normalizes bone metabolism and cortical bone density and improves trabecular bone density in growth hormone deficient adults without causing adverse effects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45(1):27-32.
19. Amato G, Mazziotti G, Di Somma C et al. Recombinant growth hormone (GH) therapy in GH-deficient adults: a long-term controlled study on daily versus thrice weekly injections. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10):3720-5.
  20. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8):3114-21.
  21. Amin S, Melton LJ, Atkinson E et al. IGFBP-2 and bone loss in aging women and men. *J Bone Miner Res* 23[Suppl], S80. 2008.
  22. Ammann P, Laib A, Bonjour JP, Meyer JM, Rueggsegger P, Rizzoli R. Dietary essential amino acid supplements increase bone strength by influencing bone mass and bone microarchitecture in ovariectomized adult rats fed an isocaloric low-protein diet. *J Bone Miner Res* 2002; 17(7):1264-72.
  23. Andreassen TT, Oxlund H. The influence of combined parathyroid hormone and growth hormone treatment on cortical bone in aged ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2000; 15(11):2266-75.
  24. Arwert LI, Roos JC, Lips P, Twisk JW, Manoliu RA, Drent ML. Effects of 10 years of growth hormone (GH) replacement therapy in adult GH-deficient men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(3):310-6.
  25. Attanasio AF, Bates PC, Ho KK et al. Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status--3-year results from the HypoCCS Database. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4):1600-6. Notes: CORPORATE NAME: Hypoptiuitary Control and Complications Study International Advisory Board.
  26. Attanasio AF, Howell S, Bates PC et al. Body composition, IGF-I and IGFBP-3 concentrations as outcome measures in severely GH-deficient (GHD) patients after childhood GH treatment: a comparison with adult onset GHD patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7):3368-72.
  27. Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM et al. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(1):82-8.
  28. Bachrach LK, Marcus R, Ott SM et al. Bone mineral, histomorphometry, and body composition in adults with growth hormone receptor deficiency. *J Bone Miner Res* 1998; 13(3):415-21.
  29. Balducci R, Toscano V, Pasquino AM et al. Bone turnover and bone mineral density in young adult patients with panhypopituitarism before and after long-term growth hormone therapy. *Eur J Endocrinol* 1995; 132(1):42-6.
  30. Ban Y, Taniyama M, Ban Y. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with Graves' disease in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12):4639-43.
  31. Baran DT, Faulkner KG, Genant HK, Miller PD, Pacifici R. Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry. *Calcif Tissue Int* 1997; 61(6):433-40.
  32. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Cupelli D, Saggese G. Dynamics of bone turnover in children with GH deficiency treated with GH until final height. *Eur J Endocrinol* 2000; 142(6):549-56.

33. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. Measurement of volumetric bone mineral density accurately determines degree of lumbar undermineralization in children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(9):3150-4.
34. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Lumbar bone mineral density at final height and prevalence of fractures in treated children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8):3624-31.
35. Bassett JH, O'Shea PJ, Sriskantharajah S et al. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. *Mol Endocrinol* 2007; 21(5):1095-107.
36. Bassett JH, Williams GR. The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14(8):356-64.
37. Bassett JH, Williams GR. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone. *Bone* 2008; 43(3):418-26.
38. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(3):1169-72.
39. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134(7):561-8. Notes: CORPORATE NAME: Study of Osteoporotic Fractures Research Group.
40. Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger B, Stone K. Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(9):2931-6.
41. Baum HB, Biller BM, Finkelstein JS et al. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125(11):883-90.
42. Baxter JD, Bondy PK. Hypercalcemia of thyrotoxicosis. *Ann Intern Med* 1966; 65(3):429-42.
43. Bergenfelz A, Lindergard B, Ahren B. Prediction of changes in bone density after operation for primary hyperparathyroidism. *Ann Chir Gynaecol* 1993; 82(4):245-9.
44. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature* 1986; 319(6053):516-8.
45. Beshyah SA, Freemantle C, Shahi M et al. Replacement treatment with biosynthetic human growth hormone in growth hormone-deficient hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42(1):73-84.
46. Beshyah SA, Freemantle C, Thomas E et al. Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42(2):179-89.
47. Beshyah SA, Kyd P, Thomas E, Fairney A, Johnston DG. The effects of prolonged growth hormone replacement on bone metabolism and bone mineral density in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42(3):249-54.
48. Bex M, Abs R, Maiter D, Beckers A, Lamberigts G, Bouillon R. The effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in adult-onset growth hormone deficiency: a 2-year open randomized controlled multicenter trial. *J Bone Miner Res* 2002; 17(6):1081-94.
49. Bex M, Bouillon R. Growth hormone and bone health. *Horm Res* 2003; 60 Suppl 3:80-6.
50. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006; 116(10):2571-9.
51. Biermasz NR, Hamdy NA, Janssen YJ, Roelfsema F. Additional beneficial effects of alendronate in growth hormone (GH)-deficient adults with osteoporosis receiving long-term

- recombinant human GH replacement therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7):3079-85.
52. Biermasz NR, Hamdy NA, Pereira AM, Romijn JA, Roelfsema F. Long-term skeletal effects of recombinant human growth hormone (rhGH) alone and rhGH combined with alendronate in GH-deficient adults: a seven-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(5):568-75.
  53. Bikle DD, Harris J, Halloran BP, Currier PA, Tanner S, Morey-Holton E. The molecular response of bone to growth hormone during skeletal unloading: regional differences. *Endocrinology* 1995; 136(5):2099-109.
  54. Bikle DD, Sakata T, Leary C et al. Insulin-like growth factor I is required for the anabolic actions of parathyroid hormone on mouse bone. *J Bone Miner Res* 2002; 17(9):1570-8.
  55. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. New York: Lippincott - Raven, 1996: 181-186.
  56. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. When to observe and when to operate. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29(3):465-78.
  57. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2):335-9. Notes: CORPORATE NAME: Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism.
  58. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12):5353-61.
  59. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004; 350(17):1746-51.
  60. Biller BM, Sesmilo G, Baum HB, Hayden D, Schoenfeld D, Klibanski A. Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH) administration: differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3):970-6.
  61. Binnerts A, Swart GR, Wilson JH et al. The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as on body composition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37(1):79-87.
  62. Boguszewski CL, Meister LH, Zaninelli DC, Radominski RB. One year of GH replacement therapy with a fixed low-dose regimen improves body composition, bone mineral density and lipid profile of GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(1):67-75.
  63. Boisclair YR, Rhoads RP, Ueki I, Wang J, Ooi GT. The acid-labile subunit (ALS) of the 150 kDa IGF-binding protein complex: an important but forgotten component of the circulating IGF system. *J Endocrinol* 2001; 170(1):63-70.
  64. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(5):1687-92.
  65. Bone HG. Who Needs Parathyroid Surgery? The Case for Parathyroidectomy in Nonclassical Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(7):2278-2282.
  66. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(3):555-63.



67. Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 1994; 4 Suppl 1:7-13.
68. Boonen S, Aerssens J, Broos P, Pelemans W, Dequeker J. Age-related bone loss and senile osteoporosis: evidence for both secondary hyperparathyroidism and skeletal growth factor deficiency in the elderly. *Aging (Milano)* 1995; 7(6):414-22.
69. Boonen S, Lesaffre E, Aerssens J, Pelemans W, Dequeker J, Bouillon R. Deficiency of the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis potentially involved in age-related alterations in body composition. *Gerontology* 1996; 42(6):330-8.
70. Bouillon R, Koledova E, Bezlepkina O et al. Bone status and fracture prevalence in Russian adults with childhood-onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10):4993-8.
71. Bouillon R, Muls E, De Moor P. Influence of thyroid function on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51(4):793-7.
72. Bravenboer N, Holzmann P, de Boer H, Blok GJ, Lips P. Histomorphometric analysis of bone mass and bone metabolism in growth hormone deficient adult men. *Bone* 1996; 18(6):551-7.
73. Bravenboer N, Holzmann P, de Boer H, Roos JC, van der Veen EA, Lips P. The effect of growth hormone (GH) on histomorphometric indices of bone structure and bone turnover in GH-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(6):1818-22.
74. Brixen K, Hansen TB, Hauge E et al. Growth hormone treatment in adults with adult-onset growth hormone deficiency increases iliac crest trabecular bone turnover: a 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2000; 15(2):293-300.
75. Brixen K, Nielsen HK, Mosekilde L, Flyvbjerg A. A short course of recombinant human growth hormone treatment stimulates osteoblasts and activates bone remodeling in normal human volunteers. *J Bone Miner Res* 1990; 5(6):609-18.
76. Broulík P, editor. *Osteoporóza (Osteoporóza, osteomalacie, osteodystrofie)*. Maxdorf, Praha, 1999.
77. Broulík P, editor. *Osteoporóza a její léčba*. Maxdorf, Praha, 2007.
78. Broulík PD, Stepan JJ, Hradec E, Marek J, Pacovsky V. Correlation between mass of parathyroid adenoma and biochemical indicators of bone turnover in patients with primary hyperparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol* 1986; 88(3):360-4.
79. Broulík P. Primární hyperparatyreóza. *Sb Lek* 1995; 96(4):353-7.
80. Broulík P. Diferenciální diagnostika hyperkalcémií. *Vnitr Lek* 2007; 53(7-8):826-30.
81. Brown EM. Extracellular Ca<sup>2+</sup> sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca<sup>2+</sup> and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev* 1991; 71(2):371-411.
82. Brown EM, Gamba G, Riccardi D et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366(6455):575-80.
83. Brown EM, Pollak M, Seidman CE et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med* 1995; 333(4):234-40.
84. Budayr AA, Halloran BP, King JC, Diep D, Nissenson RA, Strewler GJ. High levels of a parathyroid hormone-like protein in milk. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86(18):7183-5.
85. Bulow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordstrom CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46(1):75-81.

86. Burman P, Johansson AG, Siegbahn A, Vessby B, Karlsson FA. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2):550-5.
87. Campos-Pastor MM, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, Ruiz de Almodovar M, Jodar Gimeno E. Bone mass in females with different thyroid disorders: influence of menopausal status. *Bone Miner* 1993; 21(1):1-8.
88. Canalis E. Effect of insulinlike growth factor I on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. *J Clin Invest* 1980; 66(4):709-19.
89. Canalis E. Growth hormone, skeletal growth factors and osteoporosis. *Endocr Pract* 1995; 1(1):39-43.
90. Canalis E, Centrella M, McCarthy T. Effects of basic fibroblast growth factor on bone formation in vitro. *J Clin Invest* 1988; 81(5):1572-7.
91. Canalis E, McCarthy T, Centrella M. Isolation and characterization of insulin-like growth factor I (somatomedin-C) from cultures of fetal rat calvariae. *Endocrinology* 1988; 122(1):22-7.
92. Canalis E, Rydziel S, Delany AM, Varghese S, Jeffrey JJ. Insulin-like growth factors inhibit interstitial collagenase synthesis in bone cell cultures. *Endocrinology* 1995; 136(4):1348-54.
93. Cappelli C, Gandossi E, Agosti B et al. Long-term treatment of acromegaly with lanreotide: evidence of increased serum parathormone concentration. *Endocr J* 2004; 51(6):517-20.
94. Care AD, Abbas SK, Pickard DW et al. Stimulation of ovine placental transport of calcium and magnesium by mid-molecule fragments of human parathyroid hormone-related protein. *Exp Physiol* 1990; 75(4):605-8.
95. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2):382-95.
96. Centrella M, McCarthy TL, Canalis E. Transforming growth factor beta is a bifunctional regulator of replication and collagen synthesis in osteoblast-enriched cell cultures from fetal rat bone. *J Biol Chem* 1987; 262(6):2869-74.
97. Chase LR, Aurbach GD. Parathyroid function and the renal excretion of 3'5'-adenylic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1967; 58(2):518-25.
98. Chen HY, Chen WC, Hsu CD, Tsai FJ, Tsai CH, Li CW. Relation of BsmI vitamin D receptor gene polymorphism to bone mineral density and occurrence of osteoporosis in postmenopausal Chinese women in Taiwan. *Osteoporos Int* 2001; 12(12):1036-41.
99. Chen Q, Kaji H, Iu MF et al. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10):4655-8.
100. Chihara K, Sugimoto T. The action of GH/IGF-I/IGFBP in osteoblasts and osteoclasts. *Horm Res* 1997; 48 Suppl 5:45-9.
101. Chrisoulidou A, Beshyah SA, Rutherford O et al. Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10):3762-9.
102. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K et al. Primary hyperparathyroidism: short-term changes in bone remodeling and bone mineral density following parathyroidectomy. *Bone* 1999; 25(2):237-44.

103. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K et al. Primary hyperparathyroidism: whole-body bone mineral density in surgically treated Danish patients: a three-year follow-up study. *Bone* 1999; 25(5):597-602.
104. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K et al. Primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy on regional bone mineral density in Danish patients: a three-year follow-up study. *Bone* 1999; 25(5):589-95.
105. Christiansen P, Steiniche T, Mosekilde L, Hessev I, Melsen F. Primary hyperparathyroidism: changes in trabecular bone remodeling following surgical treatment--evaluated by histomorphometric methods. *Bone* 1990; 11(2):75-9.
106. Christiansen P, Steiniche T, Vesterby A, Mosekilde L, Hessev I, Melsen F. Primary hyperparathyroidism: iliac crest trabecular bone volume, structure, remodeling, and balance evaluated by histomorphometric methods. *Bone* 1992; 13(1):41-9.
107. Clark OH. How should patients with primary hyperparathyroidism be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7):3011-4.
108. Clark OH, Wilkes W, Siperstein AE, Duh QY. Diagnosis and management of asymptomatic hyperparathyroidism: safety, efficacy, and deficiencies in our knowledge. *J Bone Miner Res* 1991; 6 Suppl 2:S135-42; discussion 151-2.
109. Clark RG, Mortensen DL, Carlsson LM et al. Recombinant human growth hormone (GH)-binding protein enhances the growth-promoting activity of human GH in the rat. *Endocrinology* 1996; 137(10):4308-15.
110. Clemens TL, Chernausk SD. Genetic strategies for elucidating insulin-like growth factor action in bone. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14(3):195-9.
111. Coindre JM, David JP, Riviere L et al. Bone loss in hypothyroidism with hormone replacement. A histomorphometric study. *Arch Intern Med* 1986; 146(1):48-53.
112. Coiro V, Volpi R, Capretti L et al. Inhibition of growth hormone secretion in mild primary hyperparathyroidism. *Horm Res* 2004; 62(2):88-91.
113. Colin EM, Uitterlinden AG, Meurs JB et al. Interaction between vitamin D receptor genotype and estrogen receptor alpha genotype influences vertebral fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8):3777-84.
114. Colson A, Brooke AM, Walker D et al. Growth hormone deficiency and replacement in patients with treated Cushing's Disease, prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas: effects on body composition, glucose metabolism, lipid status and bone mineral density. *Horm Res* 2006; 66(6):257-67.
115. Cook DM, Ludlam WH, Cook MB. Route of estrogen administration helps to determine growth hormone (GH) replacement dose in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11):3956-60.
116. Copley JB, Hui SL, Leapman S, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Longitudinal study of bone mass in end-stage renal disease patients: effects of parathyroidectomy for renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res* 1993; 8(4):415-22.
117. Cox M, Haddad JG. Lymphoma, hypercalcemia, and the sunshine vitamin. *Ann Intern Med* 1994; 121(9):709-12.
118. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993; 341(8837):72-5.
119. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332(12):767-73.

120. Cuneo RC, Judd S, Wallace JD et al. The Australian Multicenter Trial of Growth Hormone (GH) Treatment in GH-Deficient Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(1):107-16.
121. Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Sonksen PH. Skeletal muscle performance in adults with growth hormone deficiency. *Horm Res* 1990; 33 Suppl 4:55-60.
122. Davidson P, Milne R, Chase D, Cooper C. Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(1):92-8.
123. de Boer H, Blok GJ, Popp-Snijders C, Stuurman L, Baxter RC, van der Veen E. Monitoring of growth hormone replacement therapy in adults, based on measurement of serum markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(4):1371-7.
124. de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995; 16(1):63-86.
125. de Boer H, Blok GJ, van Lingen A, Teule GJ, Lips P, van der Veen EA. Consequences of childhood-onset growth hormone deficiency for adult bone mass. *J Bone Miner Res* 1994; 9(8):1319-26.
126. De Rosa G, Testa A, Maussier ML, Calla C, Astazi P, Albanese C. A slightly suppressive dose of L-thyroxine does not affect bone turnover and bone mineral density in pre- and postmenopausal women with nontoxic goitre. *Horm Metab Res* 1995; 27(11):503-7.
127. Delany AM, Gabbitas BY, Canalis E. Cortisol downregulates osteoblast alpha 1 (I) procollagen mRNA by transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *J Cell Biochem* 1995; 57(3):488-94.
128. Delany AM, Pash JM, Canalis E. Cellular and clinical perspectives on skeletal insulin-like growth factor I. *J Cell Biochem* 1994; 55(3):328-33.
129. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19(1):1-18.
130. DeLuca HF. Vitamin D: revisited 1980. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 9(1):1-26.
131. Dempster DW, Muller R, Zhou H et al. Preserved three-dimensional cancellous bone structure in mild primary hyperparathyroidism. *Bone* 2007; 41(1):19-24.
132. Dempster DW, Parisien M, Silverberg SJ et al. On the mechanism of cancellous bone preservation in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5):1562-6.
133. Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(6):1184-8.
134. Diamond T, Vine J, Smart R, Butler P. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med* 1994; 120(1):8-11.
135. DiGirolamo DJ, Mavalli M, Wan C, Fan Y, Sperling MA, Clemens TL. Mice lacking the growth hormone receptor (GHR) in liver have normal skeletal growth and bone volume despite virtual absence of circulating IGF-1. *J Bone Miner Res* 23[Suppl], S100. 2008.
136. Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG et al. Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *JAMA* 1997; 277(15):1205-13.
137. Douchi T, Kuwahata R, Matsuo T, Uto H, Oki T, Nagata Y. Relative contribution of lean and fat mass component to bone mineral density in males. *J Bone Miner Metab* 2003; 21(1):17-21.

138. Drake WM, Coyte D, Camacho-Hubner C et al. Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(11):3913-9.
139. Drake WM, Rodriguez-Arno J, Weaver JU et al. The influence of gender on the short and long-term effects of growth hormone replacement on bone metabolism and bone mineral density in hypopituitary adults: a 5-year study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54(4):525-32.
140. Drbalová K, Herdová K, Pačesová P, Simon M. Subklinické tyreopatie. *Vnitr Lek* 2006; 52(10):963-8.
141. Duncan WE, Chang A, Solomon B, Wartofsky L. Influence of clinical characteristics and parameters associated with thyroid hormone therapy on the bone mineral density of women treated with thyroid hormone. *Thyroid* 1994; 4(2):183-90.
142. Eftekhari M, Asadollahi A, Beiki D et al. The long term effect of levothyroxine on bone mineral density in patients with well differentiated thyroid carcinoma after treatment. *Hell J Nucl Med* 2008; 11(3):160-3.
143. El-Hajj Fuleihan G. Hyperparathyroidism: time to reconsider current clinical decision paradigms? *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(9):3302-4.
144. Elvius M, Lagrelus A, Nygren A, Alveryd A, Christensson TA, Nordenstrom J. Seventeen year follow-up study of bone mass in patients with mild asymptomatic hyperparathyroidism some of whom were operated on. *Eur J Surg* 1995; 161(12):863-9.
145. Endres DB, Villanueva R, Sharp CF Jr, Singer FR. Immunochemiluminometric and immunoradiometric determinations of intact and total immunoreactive parathyrin: performance in the differential diagnosis of hypercalcemia and hypoparathyroidism. *Clin Chem* 1991; 37(2):162-8.
146. Engstrom BE, Karlsson FA, Wide L. Marked gender differences in ambulatory morning growth hormone values in young adults. *Clin Chem* 1998; 44(6 Pt 1):1289-95.
147. Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev* 1986; 7(4):379-408.
148. Ernst M, Froesch ER. Growth hormone dependent stimulation of osteoblast-like cells in serum-free cultures via local synthesis of insulin-like growth factor I. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 151(1):142-7.
149. Ezzat S, Fear S, Gaillard RC et al. Gender-specific responses of lean body composition and non-gender-specific cardiac function improvement after GH replacement in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6):2725-33.
150. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130(4):350-6.
151. Fallon MD, Perry HM 3rd, Bergfeld M, Droke D, Teitelbaum SL, Avioli LV. Exogenous hyperthyroidism with osteoporosis. *Arch Intern Med* 1983; 143(3):442-4.
152. Feldt-Rasmussen U, Wilton P, Jonsson P. Aspects of growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14 Suppl A:S51-8. Notes: CORPORATE NAME: KIMS Study Group CORPORATE NAME: KIMS International Board.
153. Ferguson JE 2nd, Gorman JV, Bruns DE et al. Abundant expression of parathyroid hormone-related protein in human amnion and its association with labor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(17):8384-8.

154. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(3):861-8.
155. Finkenstedt G, Gasser RW, Hofle G, Watfah C, Fridrich L. Effects of growth hormone (GH) replacement on bone metabolism and mineral density in adult onset of GH deficiency: results of a double-blind placebo-controlled study with open follow-up. *Eur J Endocrinol* 1997; 136(3):282-9.
156. Fiorelli G, Formigli L, Zecchi Orlandini S et al. Characterization and function of the receptor for IGF-I in human preosteoclastic cells. *Bone* 1996; 18(3):269-76.
157. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity. In: Kasper DL, Braunwaldm E., Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. USA: McGraw-Hill Companies, 2005: 422-429.
158. Florkowski CM, Brownlie BE, Elliot JR, Ayling EM, Turner JG. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for thyroid carcinoma. *N Z Med J* 1993; 106(966):443-4.
159. Foldes J, Tarjan G, Szathmari M, Varga F, Krasznai I, Horvath C. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39(5):521-7.
160. Franco C, Johannsson G, Bengtsson BA, Svensson J. Baseline characteristics and effects of growth hormone therapy over two years in younger and elderly adults with adult onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11):4408-14.
161. Franklyn J, Betteridge J, Holder R, Daykin J, Lilley J, Sheppard M. Bone mineral density in thyroxine treated females with or without a previous history of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41(4):425-32.
162. Franklyn JA, Betteridge J, Holder R, Sheppard MC. Effect of estrogen replacement therapy upon bone mineral density in thyroxine-treated postmenopausal women with a past history of thyrotoxicosis. *Thyroid* 1995; 5(5):359-63.
163. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998; 338(11):712-8.
164. Fu Q, Jilka RL, Manolagas SC, O'Brien CA. Parathyroid hormone stimulates receptor activator of NFkappa B ligand and inhibits osteoprotegerin expression via protein kinase A activation of cAMP-response element-binding protein. *J Biol Chem* 2002; 277(50):48868-75.
165. Fujiyama K, Kiriyaama T, Ito M et al. Suppressive doses of thyroxine do not accelerate age-related bone loss in late postmenopausal women. *Thyroid* 1995; 5(1):13-7.
166. Fujiyama K, Kiriyaama T, Ito M et al. Attenuation of postmenopausal high turnover bone loss in patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(7):2135-8.
167. Gabbitas B, Pash J, Canalis E. Regulation of insulin-like growth factor-II synthesis in bone cell cultures by skeletal growth factors. *Endocrinology* 1994; 135(1):284-9.
168. Garabedian M, Holick MF, Deluca HF, Boyle IT. Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1972; 69(7):1673-6.
169. Garton M, Martin J, Stewart A et al. Changes in bone mass and metabolism after Sumerly for primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42(5):493-500.
170. Garton M, Reid I, Loveridge N et al. Bone mineral density and metabolism in premenopausal women taking L-thyroxine replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41(6):747-55.

171. Gatford KL, Egan AR, Clarke IJ, Owens PC. Sexual dimorphism of the somatotrophic axis. *J Endocrinol* 1998; 157(3):373-89.
172. Genant HK, Engelke K, Fuerst T et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996; 11(6):707-30.
173. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1):581-5; discussion 586-7.
174. Ghigo E, Aimaretti G, Gianotti L, Bellone J, Arvat E, Camanni F. New approach to the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Eur J Endocrinol* 1996; 134(3):352-6.
175. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998; 19(6):717-97.
176. Gorres G, Kaim A, Otte A, Gotze M, Muller-Brand J. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(6):690-2.
177. Gotherstrom G, Bengtsson BA, Bosaeus I, Johannsson G, Svensson J. Ten-year GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2007; 156(1):55-64.
178. Gotherstrom G, Bengtsson BA, Sunnerhagen KS, Johannsson G, Svensson J. The effects of five-year growth hormone replacement therapy on muscle strength in elderly hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(1):105-13.
179. Gotherstrom G, Svensson J, Koranyi J et al. A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10):4657-65.
180. Grant DJ, McMurdo ME, Mole PA, Paterson CR, Davies RR. Suppressed TSH levels secondary to thyroxine replacement therapy are not associated with osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39(5):529-33.
181. Greenfield EM, Horowitz MC, Lavish SA. Stimulation by parathyroid hormone of interleukin-6 and leukemia inhibitory factor expression in osteoblasts is an immediate-early gene response induced by cAMP signal transduction. *J Biol Chem* 1996; 271(18):10984-9.
182. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 1999; 130(9):750-8.
183. Greenspan SL, Greenspan FS, Resnick NM, Block JE, Friedlander AL, Genant HK. Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving long-term L-thyroxine therapy. *Am J Med* 1991; 91(1):5-14.
184. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R. The relationship between serum TSH and bone mineral density in men and postmenopausal women: the Tromso study. *Thyroid* 2008; 18(11):1147-55.
185. Guo CY, Thomas WE, al-Dehaimi AW, Assiri AM, Eastell R. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(10):3487-91.
186. Guo CY, Weetman AP, Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46(3):301-7.

187. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(3):329-41.
188. Hana V, Silha JV, Justova V, Lacinova Z, Stepan JJ, Murphy LJ. The effects of GH replacement in adult GH-deficient patients: changes in body composition without concomitant changes in the adipokines and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(4):442-50.
189. Hanna FW, Pettit RJ, Ammari F, Evans WD, Sandeman D, Lazarus JH. Effect of replacement doses of thyroxine on bone mineral density. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48(2):229-34.
190. Hansen TK, Jorgensen JO, Christiansen JS. Body composition and circulating levels of insulin, insulin-like growth factor-binding protein-1 and growth hormone (GH)-binding protein affect the pharmacokinetics of GH in adults independently of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5):2185-93.
191. Harvey RD, McHardy KC, Reid IW et al. Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(6):1189-94.
192. Hase H, Ando T, Eldeiry L et al. TNFalpha mediates the skeletal effects of thyroid-stimulating hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(34):12849-54.
193. Hasse C, Sitter H, Bachmann S et al. How asymptomatic is asymptomatic primary hyperparathyroidism? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108(4):265-74.
194. Hawkins F, Escobar-Jimenez F, Jodar E, Campos MM, Lopez Alvarez MB, Martinez Diaz-Guerra G. Bone mineral density in hypoparathyroid women on LT4 suppressive therapy. Effect of calcium and 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> treatment. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2003; 3(1):71-6.
195. Hawkins F, Rigopoulou D, Papapietro K, Lopez MB. Spinal bone mass after long-term treatment with L-thyroxine in postmenopausal women with thyroid cancer and chronic lymphocytic thyroiditis. *Calcif Tissue Int* 1994; 54(1):16-9.
196. Heath H 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302(4):189-93.
197. Heath H 3rd, Odelberg S, Jackson CE et al. Clustered inactivating mutations and benign polymorphisms of the calcium receptor gene in familial benign hypocalciuric hypercalcemia suggest receptor functional domains. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(4):1312-7.
198. Heemstra KA, Hamdy NA, Romijn JA, Smit JW. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006; 16(6):583-91.
199. Heijckmann AC, Huijberts MS, Geusens P, de Vries J, Menheere PP, Wolffenbuttel BH. Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(1):23-9.
200. Hirsch PF, Lester GE, Talmage RV. Calcitonin, an enigmatic hormone: does it have a function? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2001; 1(4):299-305.
201. Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007;



- 157(6):695-700. Notes: CORPORATE NAME: 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants.
202. Hock JM, Centrella M, Canalis E. Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology* 1988; 122(1):254-60.
  203. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005; 26(5):688-703.
  204. Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J et al. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5):2048-56.
  205. Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Freund J, Ho KK. Adults with growth hormone deficiency have abnormal body composition but normal energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(1):72-7.
  206. Holmer H, Svensson J, Rylander L et al. Fracture incidence in GH-deficient patients on complete hormone replacement including GH. *J Bone Miner Res* 2007; 22(12):1842-50.
  207. Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, Adams JE, Shalet SM. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(3):669-74.
  208. Holmes SJ, Whitehouse RW, Economou G, O'Halloran DJ, Adams JE, Shalet SM. Further increase in forearm cortical bone mineral content after discontinuation of growth hormone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42(1):3-7.
  209. Holmes SJ, Whitehouse RW, Swindell R, Economou G, Adams JE, Shalet SM. Effect of growth hormone replacement on bone mass in adults with adult onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42(6):627-33.
  210. Hoogendoorn EH, den Heijer M, van Dijk AP, Hermus AR. Subclinical hyperthyroidism: to treat or not to treat? *Postgrad Med J* 2004; 80(945):394-8.
  211. Horowitz MC. Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects. *Science* 1993; 260(5108):626-7.
  212. Horst-Sikorska W, Ignaszak-Szczepaniak M, Marcinkowska M, Kaczmarek M, Stajgis M, Slomski R. Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms with bone mineral density in young women with Graves' disease. *Acta Biochim Pol* 2008; 55(2):371-80.
  213. Hou P, Sato T, Hofstetter W, Foged NT. Identification and characterization of the insulin-like growth factor I receptor in mature rabbit osteoclasts. *J Bone Miner Res* 1997; 12(4):534-40.
  214. Huang BK, Golden LA, Tarjan G, Madison LD, Stern PH. Insulin-like growth factor I production is essential for anabolic effects of thyroid hormone in osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2000; 15(2):188-97.
  215. Hurley DL, Tiegs RD, Wahner HW, Heath H 3rd. Axial and appendicular bone mineral density in patients with long-term deficiency or excess of calcitonin. *N Engl J Med* 1987; 317(9):537-41.
  216. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(5):1081-8.
  217. Janssen YJ, Hamdy NA, Frolich M, Roelfsema F. Skeletal effects of two years of treatment with low physiological doses of recombinant human growth hormone (GH) in patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(6):2143-8.

218. Jansson JO, Eden S, Isaksson O. Sexual dimorphism in the control of growth hormone secretion. *Endocr Rev* 1985; 6(2):128-50.
219. Jensen LT, Jorgensen JO, Risteli J, Christiansen JS, Lorenzen I. Type I and III procollagen propeptides in growth hormone-deficient patients: effects of increasing doses of GH. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 124(3):278-82.
220. Jodar E, Begona Lopez M, Garcia L, Rigopoulou D, Martinez G, Hawkins F. Bone changes in pre- and postmenopausal women with thyroid cancer on levothyroxine therapy: evolution of axial and appendicular bone mass. *Osteoporos Int* 1998; 8(4):311-6.
221. Jodar E, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, Quesada M, Luna JD, Olea N. Antiresorptive therapy in hyperthyroid patients: longitudinal changes in bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(6):1989-94.
222. Johannsson G. Treatment of growth hormone deficiency in adults. *Horm Res* 2009; 71 Suppl 1:116-22.
223. Johannsson G, Albertsson-Wikland K, Bengtsson BA. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(12):4516-24.
224. Johannsson G, Bjarnason R, Bramnert M et al. The individual responsiveness to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults is dependent on the level of GH-binding protein, body mass index, age, and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(4):1575-81.
225. Johannsson G, Gibney J, Wolthers T, Leung KC, Ho KK. Independent and combined effects of testosterone and growth hormone on extracellular water in hypopituitary men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7):3989-94.
226. Johannsson G, Rosen T, Bengtsson BA. Individualized dose titration of growth hormone (GH) during GH replacement in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47(5):571-81.
227. Johannsson G, Rosen T, Bosaeus I, Sjostrom L, Bengtsson BA. Two years of growth hormone (GH) treatment increases bone mineral content and density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(8):2865-73.
228. Johannsson AG. Gender difference in growth hormone response in adults. *J Endocrinol Invest* 1999; 22(5 Suppl):58-60.
229. Johannsson AG, Burman P, Westermark K, Ljunghall S. The bone mineral density in acquired growth hormone deficiency correlates with circulating levels of insulin-like growth factor I. *J Intern Med* 1992; 232(5):447-52.
230. Johannsson AG, Engstrom BE, Ljunghall S, Karlsson FA, Burman P. Gender differences in the effects of long term growth hormone (GH) treatment on bone in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(6):2002-7.
231. Johannsson AG, Lindh E, Blum WF, Kollerup G, Sorensen OH, Ljunghall S. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(1):44-8.
232. Johannsson JO, Fowelin J, Landin K, Lager I, Bengtsson BA. Growth hormone-deficient adults are insulin-resistant. *Metabolism* 1995; 44(9):1126-9.
233. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16(1):3-34.
234. Jorgensen JO, Moller J, Laursen T, Orskov H, Christiansen JS, Weeke J. Growth hormone administration stimulates energy expenditure and extrathyroidal conversion of thyroxine

- to triiodothyronine in a dose-dependent manner and suppresses circadian thyrotrophin levels: studies in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41(5):609-14.
235. Jorgensen JO, Norrelund H, Vahl N, Juul A, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Continuation of growth hormone therapy versus placebo in transition-phase patients with growth hormone deficiency: impact on body composition, insulin sensitivity, and thyroid function. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15 Suppl 5:1355-60.
  236. Joseph F, Ahmad AM, Ul-Haq M et al. Effects of growth hormone administration on bone mineral metabolism, PTH sensitivity and PTH secretory rhythm in postmenopausal women with established osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008; 23(5):721-9.
  237. Juul A, Bang P, Hertel NT et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(3):744-52.
  238. Juul A, Pedersen SA, Sorensen S et al. Growth hormone (GH) treatment increases serum insulin-like growth factor binding protein-3, bone isoenzyme alkaline phosphatase and forearm bone mineral content in young adults with GH deficiency of childhood onset. *Eur J Endocrinol* 1994; 131(1):41-9.
  239. Kaji H, Nomura R, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The usefulness of bone metabolic indices for the prediction of changes in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Horm Metab Res* 2006; 38(6):411-6.
  240. Kaji H, Yamauchi M, Nomura R, Sugimoto T. Improved peripheral cortical bone geometry after surgical treatment of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8):3045-50.
  241. Kann P, Piepkorn B, Schehler B et al. Effect of long-term treatment with GH on bone metabolism, bone mineral density and bone elasticity in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48(5):561-8.
  242. Karga H, Papapetrou PD, Korakovouni A, Papandroulaki F, Polymeris A, Pampouras G. Bone mineral density in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61(4):466-72.
  243. Kassem M, Mosekilde L, Eriksen EF. Growth hormone stimulates proliferation of normal human bone marrow stromal osteoblast precursor cells in vitro. *Growth Regul* 1994; 4(3):131-5.
  244. Kaufman JM, Taelman P, Vermeulen A, Vandeweghe M. Bone mineral status in growth hormone-deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(1):118-23.
  245. Kehely A, Bates PC, Frewer P et al. Short-term safety and efficacy of human GH replacement therapy in 595 adults with GH deficiency: a comparison of two dosage algorithms. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5):1974-9.
  246. Kenny AM, MacGillivray DC, Pilbeam CC, Crombie HD, Raisz LG. Fracture incidence in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1995; 118(1):109-14.
  247. Kim DJ, Khang YH, Koh JM, Shong YK, Kim GS. Low normal TSH levels are associated with low bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64(1):86-90.
  248. Kisakol G, Kaya A, Gonen S, Tunc R. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr J* 2003; 50(6):657-61.
  249. Klee GG, Hay ID. Role of thyrotrophin measurements in the diagnosis and management of thyroid disease. *Clin Lab Med* 1993; 13(3):673-82.
  250. Kleerekoper M, Avioli LV. Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis.

- In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. New York: Lippincott - Raven, 1996.
251. Koranyi J, Svensson J, Gotherstrom G, Sunnerhagen KS, Bengtsson B, Johannsson G. Baseline characteristics and the effects of five years of GH replacement therapy in adults with GH deficiency of childhood or adulthood onset: a comparative, prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10):4693-9.
  252. Kosowicz J, El Ali Z, Ziemnicka K, Sowinski J. Abnormalities in bone mineral density distribution and bone scintigraphy in patients with childhood onset hypopituitarism. *J Clin Densitom* 2007; 10(3):332-9.
  253. Kotzmann H, Riedl M, Bernecker P et al. Effect of long-term growth-hormone substitution therapy on bone mineral density and parameters of bone metabolism in adult patients with growth hormone deficiency. *Calcif Tissue Int* 1998; 62(1):40-6.
  254. Krolner B, Jorgensen JV, Nielsen SP. Spinal bone mineral content in myxoedema and thyrotoxicosis. Effects of thyroid hormone(s) and antithyroid treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 18(5):439-46.
  255. Krolner B, Pors Nielsen S. Bone mineral content of the lumbar spine in normal and osteoporotic women: cross-sectional and longitudinal studies. *Clin Sci (Lond)* 1982; 62(3):329-36.
  256. Kung AW, Lorentz T, Tam SC. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39(5):535-40.
  257. Kung AW, Yeung SS. Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: the effect of calcium and calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(3):1232-6.
  258. Lakatos P. Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone? *Calcif Tissue Int* 2003; 73(3):205-9.
  259. Lakatos P, Caplice MD, Khanna V, Stern PH. Thyroid hormones increase insulin-like growth factor I content in the medium of rat bone tissue. *J Bone Miner Res* 1993; 8(12):1475-81.
  260. Lancer SR, Bowser EN, Hargis GK. The effect of growth hormone on parathyroid function in rats. *Endocrinology* 1976; 98(5):1289-93.
  261. Landin-Wilhelmsen K, Nilsson A, Bosaeus I, Bengtsson BA. Growth hormone increases bone mineral content in postmenopausal osteoporosis: a randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18(3):393-405.
  262. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Bengtsson BA. Postmenopausal osteoporosis is more related to hormonal aberrations than to lifestyle factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51(4):387-94.
  263. Langdahl BL, Loft AG, Eriksen EF, Mosekilde L, Charles P. Bone mass, bone turnover and body composition in former hypothyroid patients receiving replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 1996; 134(6):702-9.
  264. Langdahl BL, Loft AG, Eriksen EF, Mosekilde L, Charles P. Bone mass, bone turnover, body composition, and calcium homeostasis in former hyperthyroid patients treated by combined medical therapy. *Thyroid* 1996; 6(3):161-8.
  265. Langdahl BL, Loft AG, Eriksen EF, Mosekilde L, Charles P. Bone mass, bone turnover, calcium homeostasis, and body composition in surgically and radioiodine-treated former hyperthyroid patients. *Thyroid* 1996; 6(3):169-75.

266. Larsson K, Ljunghall S, Krusemo UB, Naessen T, Lindh E, Persson I. The risk of hip fractures in patients with primary hyperparathyroidism: a population-based cohort study with a follow-up of 19 years. *J Intern Med* 1993; 234(6):585-93.
267. Law WM Jr, Heath H 3rd. Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia). Clinical and pathogenetic studies in 21 families. *Ann Intern Med* 1985; 102(4):511-9.
268. Laway BA, Goswami R, Singh N, Gupta N, Seith A. Pattern of bone mineral density in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64(4):405-9.
269. Lecomte P, Lecureuil N, Osorio-Salazar C, Lecureuil M, Valat C. Effects of suppressive doses of levothyroxine treatment on sex-hormone-binding globulin and bone metabolism. *Thyroid* 1995; 5(1):19-23.
270. Lehmann R, Wapniarz M, Kvasnicka HM, Baedeker S, Klein K, Allolio B. [Reproducibility of bone density measurements of the distal radius using a high resolution special scanner for peripheral quantitative computed tomography (Single Energy PQCT)]. *Radiologe* 1992; 32(4):177-81.
271. Lehmkje J, Bogner U, Felsenberg D, Peters H, Schleusener H. Determination of bone mineral density by quantitative computed tomography and single photon absorptiometry in subclinical hyperthyroidism: a risk of early osteopaenia in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36(5):511-7.
272. Leopaldi E, Paolino LA, Bevilacqua M et al. Prediction of bone mass gain by bone turnover parameters after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: neural network software statistical analysis. *Surgery* 2006; 139(6):827-32.
273. Lian JB, Coutts M, Canalis E. Studies of hormonal regulation of osteocalcin synthesis in cultured fetal rat calvariae. *J Biol Chem* 1985; 260(15):8706-10.
274. Libansky P, Adamek S, Broulik P, Pafko P, Pozniak J, Tvrdon J. Surgical contribution to the management of primary hyperparathyroidism. *Prague Med Rep* 2004; 105(3):270-8.
275. Lim S, Joung H, Shin CS et al. Body composition changes with age have gender-specific impacts on bone mineral density. *Bone* 2004; 35(3):792-8.
276. Lindquist O, Bengtsson C, Hansson T, Jonsson R. Changes in bone mineral content of the axial skeleton in relation to aging and the menopause. Results from a longitudinal population study of women in Gothenburg, Sweden. *Scand J Clin Lab Invest* 1983; 43(4):333-8.
277. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285(3):320-3.
278. Longobardi S, Di Rella F, Pivonello R et al. Effects of two years of growth hormone (GH) replacement therapy on bone metabolism and mineral density in childhood and adulthood onset GH deficient patients. *J Endocrinol Invest* 1999; 22(5):333-9.
279. Lowe H, McMahan DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8):3001-5.
280. Lumachi F, Ermani M, Basso SM et al. Short- and long-term changes in bone mineral density of the lumbar spine after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int* 2003; 73(1):44-8.

281. Maheshwari HG, Bouillon R, Nijs J, Oganov VS, Bakulin AV, Baumann G. The Impact of congenital, severe, untreated growth hormone (GH) deficiency on bone size and density in young adults: insights from genetic GH-releasing hormone receptor deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6):2614-8.
282. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993; 119(6):492-502.
283. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332(5):305-11.
284. Marcocci C, Golia F, Vignali E, Pinchera A. Skeletal integrity in men chronically treated with suppressive doses of L-thyroxine. *J Bone Miner Res* 1997; 12(1):72-7.
285. Marcus R. Skeletal effects of growth hormone and IGF-I in adults. *Endocrine* 1997; 7(1):53-5.
286. Marcus R. Recombinant human growth hormone as potential therapy for osteoporosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12(2):251-60.
287. Marcus R, Hoffman AR. Growth hormone as therapy for older men and women. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38:45-61.
288. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Evidence for a Generalized Target-Tissue Resistance to Parathyroid Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10):4641-4648.
289. Marx SJ. Familial hypocalciuric Hypercalcemia. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. New York: Lippincott - Raven, 1996.
290. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest* 1994; 93(2):799-808.
291. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S et al. Increased prevalence of radiological spinal deformities in adult patients with GH deficiency: influence of GH replacement therapy. *J Bone Miner Res* 2006; 21(4):520-8.
292. Mazziotti G, Bianchi A, Cimino V et al. Effect of gonadal status on bone mineral density and radiological spinal deformities in adult patients with growth hormone deficiency. *Pituitary* 2008; 11(1):55-61.
293. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Regulatory effects of insulin-like growth factors I and II on bone collagen synthesis in rat calvarial cultures. *Endocrinology* 1989; 124(1):301-9.
294. McDermott MT, Perloff JJ, Kidd GS. Effects of mild asymptomatic primary hyperparathyroidism on bone mass in women with and without estrogen replacement therapy. *J Bone Miner Res* 1994; 9(4):509-14.
295. McDermott MT, Perloff JJ, Kidd GS. A longitudinal assessment of bone loss in women with levothyroxine-suppressed benign thyroid disease and thyroid cancer. *Calcif Tissue Int* 1995; 56(6):521-5.
296. McSheehy PM, Chambers TJ. Osteoblastic cells mediate osteoclastic responsiveness to parathyroid hormone. *Endocrinology* 1986; 118(2):824-8.
297. Meier C, Beat M, Guglielmetti M, Christ-Crain M, Staub JJ, Kraenzlin M. Restoration of euthyroidism accelerates bone turnover in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2004; 15(3):209-16.

298. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Heath H 3rd. Risk of age-related fractures in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1992; 152(11):2269-73.
299. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1993; 8(10):1227-33.
300. Melton LJ 3rd, Crowson CS, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Relative contributions of bone density, bone turnover, and clinical risk factors to long-term fracture prediction. *J Bone Miner Res* 2003; 18(2):312-8.
301. Meltzer V, Weinreb S, Bellorin-Font E, Hruska KA. Parathyroid hormone stimulation of renal phosphoinositide metabolism is a cyclic nucleotide-independent effect. *Biochim Biophys Acta* 1982; 712(2):258-67.
302. Mirzaei S, Krotla G, Knoll P, Koriska K, Kohn H. Possible effect of calcitonin deficiency on bone mass after subtotal thyroidectomy. *Acta Med Austriaca* 1999; 26(1):29-31.
303. Mitlak BH, Daly M, Potts JT Jr, Schoenfeld D, Neer RM. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991; 6 Suppl 2:S103-10; discussion S121-4.
304. Mohan S, Jennings JC, Linkhart TA, Baylink DJ. Primary structure of human skeletal growth factor: homology with human insulin-like growth factor-II. *Biochim Biophys Acta* 1988; 966(1):44-55.
305. Moller J, Jorgensen JO, Moller N, Christiansen JS, Weeke J. Effects of growth hormone administration on fuel oxidation and thyroid function in normal man. *Metabolism* 1992; 41(7):728-31.
306. Monson JP. Long-term experience with GH replacement therapy: efficacy and safety. *Eur J Endocrinol* 2003; 148 Suppl 2:S9-14.
307. Morris MS. The association between serum thyroid-stimulating hormone in its reference range and bone status in postmenopausal American women. *Bone* 2007; 40(4):1128-34.
308. Mosekilde L, Christensen MS. Decreased parathyroid function in hyperthyroidism: interrelationships between serum parathyroid hormone, calcium-phosphorus metabolism and thyroid function. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977; 84(3):566-75.
309. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19(1):35-63.
310. Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41(4):421-4.
311. Mudde AH, Reijnders FJ, Kruseman AC. Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37(1):35-9.
312. Muller CG, Bayley TA, Harrison JE, Tsang R. Possible limited bone loss with suppressive thyroxine therapy is unlikely to have clinical relevance. *Thyroid* 1995; 5(2):81-7.
313. Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61(3):285-98.
314. Murray RD, Adams JE, Shalet SM. A densitometric and morphometric analysis of the skeleton in adults with varying degrees of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2):432-8.
315. Murray RD, Columb B, Adams JE, Shalet SM. Low bone mass is an infrequent feature of the adult growth hormone deficiency syndrome in middle-age adults and the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3):1124-30.

316. Mysliwiec J, Zbucki R, Winnicka MM et al. A crucial role of interleukin-6 in the pathogenesis of thyrotoxicosis-related disturbances of bone turnover in mice. *Horm Metab Res* 2007; 39(12):884-8.
317. Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, Yamaguchi T, Kobayashi A, Chihara K. Prediction of bone mass change after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(5):1901-7.
318. Nakchbandi IA, Lang R, Kinder B, Insogna KL. The role of the receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand/osteoprotegerin cytokine system in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(3):967-73.
319. Nelson DA, Simpson PM, Johnson CC, Barondess DA, Kleerekoper M. The accumulation of whole body skeletal mass in third- and fourth-grade children: effects of age, gender, ethnicity, and body composition. *Bone* 1997; 20(1):73-8.
320. Nguyen TT, Heath H 3rd, Bryant SC, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Fractures after thyroidectomy in men: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 1997; 12(7):1092-9.
321. Nielsen HK, Jorgensen JO, Brixen K, Christiansen JS. Serum osteocalcin and bone isoenzyme alkaline phosphatase in growth hormone-deficient patients: dose-response studies with biosynthetic human GH. *Calcif Tissue Int* 1991; 48(2):82-7.
322. Nikrodhanond AA, Ortiga-Carvalho TM, Shibusawa N et al. Dominant role of thyrotropin-releasing hormone in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *J Biol Chem* 2006; 281(8):5000-7.
323. Nilas L, Christiansen C. The pathophysiology of peri- and postmenopausal bone loss. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96(5):580-7.
324. Nilas L, Norgaard H, Podenphant J, Gotfredsen A, Christiansen C. Bone composition in the distal forearm. *Scand J Clin Lab Invest* 1987; 47(1):41-6.
325. Nilsson AG. Effects of growth hormone replacement therapy on bone markers and bone mineral density in growth hormone-deficient adults. *Horm Res* 2000; 54 Suppl 1:52-7.
326. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, Rastad J, Ekblom A. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe--nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. *J Bone Miner Res* 2002; 17 Suppl 2:N68-74.
327. Nomura R, Sugimoto T, Tsukamoto T et al. Marked and sustained increase in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism; a six-year longitudinal study with or without parathyroidectomy in a Japanese population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(3):335-42.
328. Nordenstrom E, Westerdahl J, Bergenfelz A. Recovery of bone mineral density in 126 patients after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2004; 28(5):502-7.
329. Norrelund H, Vahl N, Juul A et al. Continuation of growth hormone (GH) therapy in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: impact on insulin sensitivity and substrate metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(5):1912-7.
330. Nuti R, Martini G, Gennari C. Age-related changes of whole skeleton and body composition in healthy men. *Calcif Tissue Int* 1995; 57(5):336-9.
331. O'Brien CA, Jilka RL, Fu Q, Stewart S, Weinstein RS, Manolagas SC. IL-6 is not required for parathyroid hormone stimulation of RANKL expression, osteoclast formation, and bone loss in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289(5):E784-93.



332. O'Halloran DJ, Tsatsoulis A, Whitehouse RW, Holmes SJ, Adams JE, Shalet SM. Increased bone density after recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with isolated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(5):1344-8.
333. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Slootweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr Rev* 1998; 19(1):55-79.
334. Ohlsson C, Nilsson A, Isaksson OG, Lindahl A. Effect of growth hormone and insulin-like growth factor-I on DNA synthesis and matrix production in rat epiphyseal chondrocytes in monolayer culture. *J Endocrinol* 1992; 133(2):291-300.
335. Okazaki R. [Parathyroid and bone. Bone metabolism in hypoparathyroidism]. *Clin Calcium* 2007; 17(12):1852-7.
336. Olšovská V, Siprová H, Beránek M, Soska V. Vliv dlouhodobé substituční terapie růstovým hormonem na tělesné složení, kostní tkáň a některé metabolické parametry u dospělých osob s deficitem růstového hormonu. *Vnitr Lek* 2005; 51(12):1356-64.
337. Orloff JJ, Reddy D, de Papp AE, Yang KH, Soifer NE, Stewart AF. Parathyroid hormone-related protein as a prohormone: posttranslational processing and receptor interactions. *Endocr Rev* 1994; 15(1):40-60.
338. Owecki M, Michalak A, Nikisch E, Sowinski J. Prolonged ventricular repolarization measured by corrected QT interval (QTc) in subclinical hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 2006; 38(1):44-7.
339. Palicka V, Jabor A, Friedecky B, Zivny P. Selected markers of bone biochemistry. *Adv Clin Chem* 2000; 35:255-94.
340. Papadimitriou A, Papadimitriou DT, Papadopoulou A, Nicolaidou P, Fretzayas A. Low TSH levels are not associated with osteoporosis in childhood. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(2):221-3.
341. Parisien M, Mellish RW, Silverberg SJ et al. Maintenance of cancellous bone connectivity in primary hyperparathyroidism: trabecular strut analysis. *J Bone Miner Res* 1992; 7(8):913-9.
342. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E et al. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(4):930-8.
343. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment. *Br J Gen Pract* 1993; 43(368):107-9.
344. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1988; 259(21):3137-41.
345. Pinchera A. Subclinical thyroid disease: to treat or not to treat? *Thyroid* 2005; 15(1):1-2.
346. Pioli G, Pedrazzoni M, Palummeri E et al. Longitudinal study of bone loss after thyroidectomy and suppressive thyroxine therapy in premenopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126(3):238-42.
347. Pollak MR, Brown EM, Chou YH et al. Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993; 75(7):1297-303.
348. Poor G, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of hip fractures in elderly men. *J Bone Miner Res* 1995; 10(12):1900-7.

349. Popovic V, Leal A, Micic D et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet* 2000; 356(9236):1137-42.
350. Potts JT, Bringham FR, Gardella T, Nussbaum SR, Segre GV, Kronenberg HM. Parathyroid hormone: physiology, chemistry, biosynthesis, secretion, metabolism, and mode of action. In: Degroot LJ, editor. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 920-960.
351. Quan ML, Pasieka JL, Rorstad O. Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: a systematic overview of the literature. *J Surg Oncol* 2002; 79(1):62-9; discussion 69-70.
352. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18(8):901-3.
353. Rahim A, Holmes SJ, Adams JE, Shalet SM. Long-term change in the bone mineral density of adults with adult onset growth hormone (GH) deficiency in response to short or long-term GH replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48(4):463-9.
354. Ramos-Lopez E, Kurylowicz A, Bednarczuk T, Paunkovic J, Seidl C, Badenhop K. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with Graves' disease in German and Polish but not in Serbian patients. *Thyroid* 2005; 15(10):1125-30.
355. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11):5415-22.
356. Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, Parfitt AM. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(6):1294-8.
357. Reid IR, Plank LD, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(3):779-82.
358. Reutens AT, Veldhuis JD, Hoffman DM, Leung KC, Ho KK. A highly sensitive growth hormone (GH) enzyme-linked immunosorbent assay uncovers increased contribution of a tonic mode of GH secretion in adults with organic GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(4):1591-7.
359. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33(2):143-53.
360. Riggs BL, Melton LJ 3rd. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992; 327(9):620-7.
361. Riggs BL, Wahner HW, Melton LJ 3rd, Richelson LS, Judd HL, Offord KP. Rates of bone loss in the appendicular and axial skeletons of women. Evidence of substantial vertebral bone loss before menopause. *J Clin Invest* 1986; 77(5):1487-91.
362. Roschger P, Dempster DW, Zhou H et al. New observations on bone quality in mild primary hyperparathyroidism as determined by quantitative backscattered electron imaging. *J Bone Miner Res* 2007; 22(5):717-23.
363. Rosen HN, Moses AC, Garber J et al. Randomized trial of pamidronate in patients with thyroid cancer: bone density is not reduced by suppressive doses of thyroxine, but is increased by cyclic intravenous pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(7):2324-30.
364. Rosen HN, Moses AC, Gundberg C et al. Therapy with parenteral pamidronate prevents thyroid hormone-induced bone turnover in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(3):664-9.

365. Rosen T, Johannsson G, Bengtsson BA. Consequences of growth hormone deficiency in adults, and effects of growth hormone replacement therapy. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 399:21-4; discussion 25.
366. Rosen T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, Lappas G, Bengtsson BA. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997; 137(3):240-5.
367. Ross DS. Monitoring L-thyroxine therapy: lessons from the effects of L-thyroxine on bone density. *Am J Med* 1991; 91(1):1-4.
368. Ross DS. Bone density is not reduced during the short-term administration of levothyroxine to postmenopausal women with subclinical hypothyroidism: a randomized, prospective study. *Am J Med* 1993; 95(4):385-8.
369. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid* 1994; 4(3):319-26.
370. Ross DS, Neer RM, Ridgway EC, Daniels GH. Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine. *Am J Med* 1987; 82(6):1167-70.
371. Rota F, Savanelli MC, Tauchmanova L et al. Bone density and turnover in young adult patients with growth hormone deficiency after 2-year growth hormone replacement according with gender. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(2):94-102.
372. Rubin J, Ackert-Bicknell CL, Zhu L et al. IGF-I regulates osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in vitro and OPG in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9):4273-9.
373. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(9):3462-70.
374. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Costa S, Ceccarelli C. Bone mineral density in adolescent females treated with L-thyroxine: a longitudinal study. *Eur J Pediatr* 1996; 155(6):452-7.
375. Sajjjanont T, Rajchadara S, Sriassawaamorn N, Panichkul S. The comparative study of bone mineral density between premenopausal women receiving long term suppressive doses of levothyroxine for well-differentiated thyroid cancer with healthy premenopausal women. *J Med Assoc Thai* 2005; 88 Suppl 3:S71-6.
376. Sato K, Han DC, Fujii Y, Tsushima T, Shizume K. Thyroid hormone stimulates alkaline phosphatase activity in cultured rat osteoblastic cells (ROS 17/2.8) through 3,5,3'-triiodo-L-thyronine nuclear receptors. *Endocrinology* 1987; 120(5):1873-81.
377. Schmid C, Schlapfer I, Futo E et al. Triiodothyronine (T3) stimulates insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein (IGFBP)-2 production by rat osteoblasts in vitro. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126(5):467-73.
378. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. *JAMA* 1994; 271(16):1245-9.
379. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly men. *Arch Intern Med* 1995; 155(18):2005-7.
380. Seeman E. Periosteal bone formation--a neglected determinant of bone strength. *N Engl J Med* 2003; 349(4):320-3.
381. Selby PL, Peacock M. Ethinyl estradiol and norethindrone in the treatment of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1986; 314(23):1481-5.

382. Shalet SM, Shavrikova E, Cromer M et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: a 2-year randomized, controlled, dose-ranging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9):4124-9.
383. Siilin H, Rastad J, Ljunggren O, Lundgren E. Disturbances of calcium homeostasis consistent with mild primary hyperparathyroidism in premenopausal women and associated morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1):47-53.
384. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, Schmelzer HJ, Popovtzer MM. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 1986; 78(5):1296-301.
385. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11):5348-52.
386. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Horwitz MJ, Stewart AF. Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(7):2275-85.
387. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Horwitz MJ, Stewart AF. To Treat or Not To Treat: Conclusions from the NIH Consensus Conference. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(7):2275-2278.
388. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP et al. Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(3):723-8.
389. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP et al. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(3):729-34.
390. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(11):4007-12.
391. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 341(17):1249-55.
392. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1990; 89(3):327-34.
393. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89(2):309-19.
394. Simpson H, Savine R, Sonksen P et al. Growth hormone replacement therapy for adults: into the new millennium. *Growth Horm IGF Res* 2002; 12(1):1-33. Notes: CORPORATE NAME: GRS Council.
395. Sims NA, Clement-Lacroix P, Da Ponte F et al. Bone homeostasis in growth hormone receptor-null mice is restored by IGF-I but independent of Stat5. *J Clin Invest* 2000; 106(9):1095-103.
396. Slovik DM, Rosenthal DI, Doppelt SH et al. Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 1986; 1(4):377-81.
397. Solomon BL, Schaaf M, Smallridge RC. Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery. *Am J Med* 1994; 96(2):101-6.
398. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease. *Thyroid* 1993; 3(1):17-23.

399. Soreide JA, van Heerden JA, Grant CS, Yau Lo C, Schleck C, Ilstrup DM. Survival after surgical treatment for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1997; 122(6):1117-23.
400. Sosa JA, Powe NR, Levine MA, Udelsman R, Zeiger MA. Thresholds for Surgery and Surgical Outcomes for Patients with Primary Hyperparathyroidism: A National Survey of Endocrine Surgeons. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8):2658-2665.
401. Span JP, Pieters GF, Sweep FG, Hermus AR, Smals AG. Gender differences in rhGH-induced changes in body composition in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9):4161-5.
402. Sroga G, Vashishth D. Concentration of insuline-like growth factor (IGF-I) in human cortex bone is highly correlated with fracture toughness of the bone. *J Bone Miner Res* 23[Suppl], S21. 2008.
403. Strohbach CA, Rundle CH, Wergedal JE, Linkhart TA, Mohan S, Strong DD. Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-6 is a negative regulator of osteoblast differentiation and bone formation. *J Bone Miner Res* 23[Suppl], S169. 2008.
404. Sugimoto T, Nakaoka D, Nasu M, Kanzawa M, Sugishita T, Chihara K. Effect of recombinant human growth hormone in elderly osteoporotic women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51(6):715-24.
405. Sywak MS, Knowlton ST, Pasioka JL, Parsons LL, Jones J. Do the National Institutes of Health consensus guidelines for parathyroidectomy predict symptom severity and surgical outcome in patients with primary hyperparathyroidism? *Surgery* 2002; 132(6):1013-9; discussion 1019-20.
406. Taelman P, Kaufman JM, Janssens X, Vandecauter H, Vermeulen A. Reduced forearm bone mineral content and biochemical evidence of increased bone turnover in women with euthyroid goitre treated with thyroid hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33(1):107-17.
407. Tamura T, Udagawa N, Takahashi N et al. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(24):11924-8.
408. Tashjian AH Jr, Voelkel EF, Levine L, Goldhaber P. Evidence that the bone resorption-stimulating factor produced by mouse fibrosarcoma cells is prostaglandin E<sub>2</sub>. A new model for the hypercalcemia of cancer. *J Exp Med* 1972; 136(6):1329-43.
409. Tauchmanova L, Nuzzo V, Del Puente A et al. Reduced bone mass detected by bone quantitative ultrasonometry and DEXA in pre- and postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Maturitas* 2004; 48(3):299-306.
410. ter Maaten JC, de Boer H, Kamp O, Stuurman L, van der Veen EA. Long-term effects of growth hormone (GH) replacement in men with childhood-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(7):2373-80.
411. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(4):1060-5.
412. Thorsen K, Kristoffersson AO, Lorentzon RP. Changes in bone mass and serum markers of bone metabolism after parathyroidectomy. *Surgery* 1997; 122(5):882-7.
413. Toh SH, Brown PH. Bone mineral content in hypothyroid male patients with hormone replacement: a 3-year study. *J Bone Miner Res* 1990; 5(5):463-7.
414. Tollin SR. Course and outcome of pregnancy in a patient with mild, asymptomatic, primary hyperparathyroidism diagnosed before conception. *Am J Med Sci* 2000; 320(2):144-7.

415. Toogood AA. Growth hormone (GH) status and body composition in normal ageing and in elderly adults with GH deficiency. *Horm Res* 2003; 60(Suppl 1):105-11.
416. Toogood AA, Adams JE, O'Neill PA, Shalet SM. Elderly patients with adult-onset growth hormone deficiency are not osteopenic. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(5):1462-6.
417. Toogood AA, Jones J, O'Neill PA, Thorner MO, Shalet SM. The diagnosis of severe growth hormone deficiency in elderly patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48(5):569-76.
418. Toogood AA, Nass RM, Pezzoli SS, O'Neill PA, Thorner MO, Shalet SM. Preservation of growth hormone pulsatility despite pituitary pathology, surgery, and irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(7):2215-21.
419. Toogood AA, O'Neill PA, Shalet SM. Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(2):460-5.
420. Toogood AA, Shalet SM. Growth hormone replacement therapy in the elderly with hypothalamic-pituitary disease: a dose-finding study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(1):131-6.
421. Toth E, Ferenc V, Meszaros S, Csupor E, Horvath C. [Effects of body mass index on bone mineral density in men]. *Orv Hetil* 2005; 146(28):1489-93.
422. Tsai JA, Janson A, Bucht E et al. Weak evidence of thyrotropin receptors in primary cultures of human osteoblast-like cells. *Calcif Tissue Int* 2004; 74(5):486-91.
423. Turken SA, Cafferty M, Silverberg SJ et al. Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1989; 87(5):553-7.
424. Udagawa N, Takahashi N, Yasuda H et al. Osteoprotegerin produced by osteoblasts is an important regulator in osteoclast development and function. *Endocrinology* 2000; 141(9):3478-84.
425. Ueki I, Ooi GT, Tremblay ML, Hurst KR, Bach LA, Boisclair YR. Inactivation of the acid labile subunit gene in mice results in mild retardation of postnatal growth despite profound disruptions in the circulating insulin-like growth factor system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(12):6868-73.
426. Underwood LE, Attie KM, Baptista J. Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency: a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11):5273-80. Notes: CORPORATE NAME: Genentech Collaborative Study Group.
427. Urena P, Kong XF, Abou-Samra AB et al. Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues. *Endocrinology* 1993; 133(2):617-23.
428. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(12):4278-89.
429. Valimaki MJ, Salmela PI, Salmi J et al. Effects of 42 months of GH treatment on bone mineral density and bone turnover in GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol* 1999; 140(6):545-54.
430. Valk NK, Erdtsieck RJ, Algra D, Lamberts SW, Pols HA. Combined treatment of growth hormone and the bisphosphonate pamidronate, versus treatment with GH alone, in GH-deficient adults: the effects on renal phosphate handling, bone turnover and bone mineral mass. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(3):317-24.

431. Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med* 1999; 341(16):1206-16.
432. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(1):55-68.
433. Vandeweghe M, Taelman P, Kaufman JM. Short and long-term effects of growth hormone treatment on bone turnover and bone mineral content in adult growth hormone-deficient males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39(4):409-15.
434. Vestergaard P, Jorgensen JO, Hagen C et al. Fracture risk is increased in patients with GH deficiency or untreated prolactinomas--a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56(2):159-67.
435. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2000; 321(7261):598-602.
436. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid* 2002; 12(5):411-9.
437. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk--a meta-analysis. *Thyroid* 2003; 13(6):585-93.
438. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2003; 327(7414):530-4.
439. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated for hyperthyroidism. *Thyroid* 2000; 10(4):341-8.
440. Visser M, Kiel DP, Langlois J et al. Muscle mass and fat mass in relation to bone mineral density in very old men and women: the Framingham Heart Study. *Appl Radiat Isot* 1998; 49(5-6):745-7.
441. von Recklinghausen FD. Osteitis fibrosa or deformans, osteomalacia and osteoplastic carcinosis in their interrelationships. Berlin: George Reimer 1891;(1).
442. Wang L, Orhii PB, Banu J, Kalu DN. Effects of separate and combined therapy with growth hormone and parathyroid hormone on lumbar vertebral bone in aged ovariectomized osteopenic rats. *Bone* 2001; 28(2):202-7.
443. Weaver JU, Thaventhiran L, Noonan K et al. The effect of growth hormone replacement on cortisol metabolism and glucocorticoid sensitivity in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41(5):639-48.
444. Weiss V, Kršek M, Marek J, Štěpán J, Malík J. Celkové tělesné složení dospělých pacientů s deficitem růstového hormonu před a po jeho podávání. *Vnitr Lek* 2003; 49(8):650-5.
445. Wejda B, Hintze G, Katschinski B, Olbricht T, Benker G. Hip fractures and the thyroid: a case-control study. *J Intern Med* 1995; 237(3):241-7.
446. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21(1):171-7.
447. Whitehead HM, Boreham C, McIlrath EM et al. Growth hormone treatment of adults with growth hormone deficiency: results of a 13-month placebo controlled cross-over study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36(1):45-52.

448. Wilson RJ, Rao S, Ellis B, Kleerekoper M, Parfitt AM. Mild asymptomatic primary hyperparathyroidism is not a risk factor for vertebral fractures. *Ann Intern Med* 1988; 109(12):959-62.
449. Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, Ezzat S. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr Rev* 2006; 27(3):287-317.
450. Woods KA, Camacho-Hubner C, Bergman RN, Barter D, Clark AJ, Savage MO. Effects of insulin-like growth factor I (IGF-I) therapy on body composition and insulin resistance in IGF-I gene deletion. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(4):1407-11.
451. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 1996; 335(18):1363-7.
452. Wright NM, Papadea N, Wentz B, Hollis B, Willi S, Bell NH. Increased serum 1,25-dihydroxyvitamin D after growth hormone administration is not parathyroid hormone-mediated. *Calcif Tissue Int* 1997; 61(2):101-3.
453. Wu Y, Elis S, Sun H, Kawashima Y, Yakar S. Endocrine IGF-1 maintains linear growth in the total absence of tissue IGF-1. *J Bone Miner Res* 23[Suppl], SA184. 2008.
454. Wuster C, Abs R, Bengtsson BA et al. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2001; 16(2):398-405. Notes: CORPORATE NAME: KIMS Study Group and the KIMS International Board. Pharmacia & Upjohn International Metabolic Diabase.
455. Wuster C, Slenczka E, Ziegler R. [Increased prevalence of osteoporosis and arteriosclerosis in conventionally substituted anterior pituitary insufficiency: need for additional growth hormone substitution?]. *Klin Wochenschr* 1991; 69(16):769-73.
456. Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71(4):197-205.
457. Wysolmerski JJ, Broadus AE. Hypercalcemia of malignancy: the central role of parathyroid hormone-related protein. *Annu Rev Med* 1994; 45:189-200.
458. Wysolmerski JJ, McCaughern-Carucci JF, Daifotis AG, Broadus AE, Philbrick WM. Overexpression of parathyroid hormone-related protein or parathyroid hormone in transgenic mice impairs branching morphogenesis during mammary gland development. *Development* 1995; 121(11):3539-47.
459. Yakar S, Canalis E, Mejia W et al. Serum IGF-1 is a developmental determinant of bone size. *J Bone Miner Res* 23[Suppl], S169. 2008.
460. Yakar S, Liu JL, Stannard B et al. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(13):7324-9.
461. Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest* 2002; 110(6):771-81.
462. Yamaguchi DT, Hahn TJ, Iida-Klein A, Kleeman CR, Muallem S. Parathyroid hormone-activated calcium channels in an osteoblast-like clonal osteosarcoma cell line. cAMP-dependent and cAMP-independent calcium channels. *J Biol Chem* 1987; 262(16):7711-8.
463. Yamaguchi M, Ogata N, Shinoda Y et al. Insulin receptor substrate-1 is required for bone anabolic function of parathyroid hormone in mice. *Endocrinology* 2005; 146(6):2620-8.



464. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(7):3597-602.
465. Zaidik Z, Chalew SA, McCarter RJ Jr, Meistas M, Kowarski AA. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60(3):513-6.
466. Zaidi M, Inzerillo AM, Moonga BS, Bevis PJ, Huang CL. Forty years of calcitonin--where are we now? A tribute to the work of Iain Macintyre, FRS. *Bone* 2002; 30(5):655-63.
467. Zaidi M, Sun L, Davies TF, Abe E. Low TSH triggers bone loss: fact or fiction? *Thyroid* 2006; 16(11):1075-6.
468. Zamrazil V. Subklinické tyreopatie. *Vnitr Lek* 2007; 53(7-8):795-8.
469. Zhao G, Monier-Faugere MC, Langub MC et al. Targeted overexpression of insulin-like growth factor I to osteoblasts of transgenic mice: increased trabecular bone volume without increased osteoblast proliferation. *Endocrinology* 2000; 141(7):2674-82.
470. Zikan V, Stepan JJ. Diminished acute response of osteoclasts to calcium load in thyroidectomized patients. *Calcif Tissue Int* 2004; 74(4):377-81.
471. Zoehrer R, Dempster DW, Bilezikian JP et al. Bone quality determined by Fourier transform infrared imaging analysis in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(9):3484-9.
472. Zoidis E, Gosteli-Peter M, Ghirlanda-Keller C, Meinel L, Zapf J, Schmid C. IGF-I and GH stimulate Phex mRNA expression in lungs and bones and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) production in hypophysectomized rats. *Eur J Endocrinol* 2002; 146(1):97-105.
473. Štěpán J, editor. Osteoporóza v praxi. Triton, Praha, 1997.
474. Čáp J, Ryška A, editors. Aspirační cytologie štítné žlázy. Nukleus, Hradec Králové, 2003.