

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



Změny kostní hmoty u vybraných endokrinních chorob

MUDr. Tomáš Vašátko

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ

Hradec Králové

2009

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu vnitřní lékařství na katedře interních oborů Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Student: MUDr. Tomáš Vašátko
II. interní klinika LF UK a FN, Sokolská 581, Hradec Králové

Školitel: Prof. MUDr. Jan Čáp, CSc.
II. interní klinika LF UK a FN, Sokolská 581, Hradec Králové

Oponenti: Prof. MUDr. Václav Hána, CSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.
Endokrinologický ústav, Praha

Prostor pro doplnění místa konání a termínu obhajoby (6 cm k následujícímu textu) – doplní studijní odd.

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Jméno, příjmení, tituly
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu

OBSAH

Souhrn	4
Část 1: Tyreopatie a kostní metabolismus	6
Úvod do problematiky	6
Cíle disertační práce	6
Metodika	6
Výsledky – průřezová studie	7
Výsledky – prospektivní studie	9
Diskuse	9
Závěry – odpovědi na cíle práce	11
Část 2: Příštítná tělíska a kostní metabolismus	13
Úvod do problematiky	13
Cíle disertační práce	13
Metodika	13
Výsledky	14
Diskuse	15
Závěry – odpovědi na cíle práce	17
Část 3: Růstový hormon a kostní metabolismus	18
Úvod do problematiky	18
Cíle disertační práce	18
Metodika	18
Výsledky	19
Diskuse	25
Závěry – odpovědi na cíle práce	28
Seznam vybrané literatury	29
Přehled publikační činnosti autora	31

Souhrn

Osteoporóza skeletu je závažný společensko-medicínský problém. Ve vyspělých evropských státech jí trpí kolem 6% obyvatel. Etiologicky se jedná o multifaktoriální onemocnění. Endokrinopatie hrají ve vzniku osteoporózy významnou roli. V této práci jsme se zaměřili na vztah tří vybraných endokrinopatií ke kostnímu metabolismu.

Cíle práce: Ad 1/ Posoudit vliv dlouhodobé terapie tyreoidálními hormony (substituční a supresní dávkou) na kostní hmotu a kostní metabolismus.

Ad 2/ U pacientů s mírnou primární hyperparatyreózou posoudit možnosti predikce vývoje kostní hmoty po operačním řešení.

Ad 3/ U pacientů s deficitem růstového hormonu posoudit změny kostní hmoty, kostního metabolismus a tělesného složení při substituční terapii růstovým hormonem.

Soubor a metodika: Ad 1/ a) Průřezová část studie - 76 pacientů na supresní terapii L-tyroxinem, 34 pacientů na substituční terapii. U obou skupin jsme vyšetřili markery kostního obratu a hodnoty kostní hmoty. Zhodnotili jsme, jak se tato terapeutická schémata odráží na kostním metabolismu a provedli jsme porovnání obou skupin navzájem. b) V druhé prospektivní části jsme pak sledovali vývoj kostní hmoty pacientů obou skupin v čase (5let).

Ad 2/ Retrospektivní průřezová studie - 54 pacientů s primární hyperparatyreózou. Vyšetřili jsme markery kostního obratu a hodnoty kostní hmoty před a jeden rok po úspěšném operačním řešení onemocnění. Roční průměrné změny kostní denzity jsme korelovali s předoperačními parametry.

Ad 3/ Prospektivní sledování (8 let) – u 32 pacientů s deficitem růstového hormonu jsme v ročních intervalech hodnotili vývoj hodnot kostní denzity a tělesného složení (tukové a beztukové hmoty) při substituční terapii růstovým hormonem.

Výsledky: Ad 1/ U nemocných na substituční i supresní terapii L-tyroxinem jsme zjistili normální hodnoty kostní denzity. 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, rozdíl byl na hranici statistické významnosti. U postmenopauzálních žen na supresní terapii byla kostní hmota statisticky významně nižší oproti stejným ženám na substituční terapii a to predominantně v oblasti proximálního femuru. Nebyl signifikantní rozdíl v hladinách markerů kostního obratu mezi skupinami na supresní a substituční terapii. 5-ti letá supresní terapie nevedla u našeho souboru k významnému úbytku kostní hmoty oproti nemocným na substituční terapii.

Ad 2/ Pooperační nárůst kostní denzity v oblasti proximálního femuru i bederní páteře velmi těsně koreloval s hodnotami kostního obratu. Korelace se sérovou hladinou parathormonu byla méně těsná, se sérovým vápníkem a odpady vápníku v moči byla volná, či již nevýznamná.

Ad 3/ Hodnoty kostní hmoty při substituční terapii růstovým hormonem v průběhu sledování narůstaly. Hodnoty tělesného tuku (jak celkového, tak centrálního) během prvních let sledování klesaly, v následujících letech již byly stacionární. Paralelně hodnoty beztukové tělesné hmoty během prvních let narostly, v dalším sledování již byly stacionární.

Závěry: Ad 1/ Dlouhodobá substituční terapie L-tyroxinem nemá negativní vliv na kostní hmotu. Supresní terapie zejména u postmenopauzálních žen představuje určité riziko poklesu kostní hmoty. Ad 2/ Máme k dispozici ukazatele předpovídající míru nárůstu kostní hmoty po operačním řešení primární hyperparatyreózy. Ad 3/ Substituční terapie růstovým hormonem má příznivý a zdá se, že dlouhodobý efekt na kostní hmotu dospělých pacientů. Pozitivním způsobem též ovlivňuje jejich tělesné složení. Délka přetrvávání tohoto efektu je předmětem dalšího zkoumání.

Summary

Osteoporosis is a serious social and medical problem. About 6% people suffer from osteoporosis in European countries. As for aetiology it is a multi-factorial disease. Endocrinopathies play an important role in its development. We focused on three specific endocrinopathies with relation to bone metabolism in our study.

Goal of the study: 1/ To evaluate the influence of long term thyroid hormone therapy (substitution and suppressive dose) on bone mass and bone metabolism.

2/ To evaluate the possibility of prediction of bone mass increase after the operation in patients with mild primary hyperparathyroidism.

3/ To evaluate changes of bone mass, bone metabolism and body composition in patients with growth hormone deficiency treated with growth hormone substitution.

Patients and methods: 1/ a) First - cross sectional part of the study – 76 patients on suppressive dose of L-thyroxine therapy, 34 patients on substitution therapy. We examined bone markers and bone mass in each group. We evaluated how each of the two doses of therapy influences the bone metabolism and we compared the groups with each other. b) In second - prospective part of the study - we observed the changes of bone mass in the course of the time (5 years) in each group.

2/ Retrospective cross-sectional study - 54 patients with primary hyperparathyroidism. We examined the bone markers and bone mass before and one year after the successful operation. We correlated average change of bone density one year after the operation with preoperative parameters.

3/ Prospective study (8 years) – 32 patients with growth hormone insufficiency. We annually evaluated the influence of growth hormone substitution therapy on bone mass and body composition (fat and lean body mass).

Results: 1/ We observed normal bone density in patients on substitution and suppressive L-thyroxine therapy. We did not find out significant differences in bone density of L-spine between groups of patients on suppressive or substitution therapy. The bone density of proximal femur was lower in the suppressive therapy group, the difference was at the border of statistical significance. Bone density was significantly lower in postmenopausal women on suppressive therapy in comparison with women on substitution therapy, predominantly in proximal femur. There was no significant difference in levels of bone markers between the suppressive and substitution groups. 5-year suppressive therapy did not lead to significant decline of bone mass in comparison with substitution therapy.

2/ The increase of bone density in proximal femur and L-spine correlated strongly with bone markers. The correlation with parathormone level was less strong, with serum and urine calcium it was weak or insignificant.

3/ Bone density increased in the period of the growth hormone substitution therapy. Body fat (total or trunk) decreased during the first years, with stable levels afterwards. Lean bone mass increased during the first years, with stable levels afterwards.

Conclusion: 1/ The long-term substitution therapy has no negative influence on bone mass. However, suppressive therapy brings about some risk of bone mass loss, especially in postmenopausal women.

2/ There exist predictors of bone mass increase after operation for primary hyperparathyroidism.

3/ We proved positive and probably long-lasting effect of growth hormone substitution therapy on bone mass in adult patients. We proved positive effect on body composition as well. The period in which this effect will persist is the matter of further studies.

Část 1: Tyreopatie a kostní metabolismus

Úvod do problematiky

Z hlediska kostního metabolismu mají klinický význam zejména tyreopatie spojené s nadprodukcí hormonů štítné žlázy – hypertyreózou. Hormony štítné žlázy zrychlují kostní remodelaci. Dochází ke zkrácení remodelačního cyklu na základě zkrácené periody osteoformace. Toto rozpřažení znamená 10% čistou kostní ztrátu každý remodelační cyklus. Krom snížení kostní hmoty dochází ke zvýšení markerů kostního obratu. Více jsou tyto nálezy vyjádřeny u žen. Je prokázáno zvýšené riziko fraktur oproti pacientům, kteří nikdy nebyli tyreotoxičtí. Na otázku klinického významu subklinické hypertyreózy pro kostní metabolismus nejsou názory jednotné (12). Porovnávají se účinky na kostní metabolismus z hlediska dávky (substituční x supresní terapie) či z hlediska menstruačního statutu u žen (pre x post-menopauza). U mužů většina prováděných studií významný negativní efekt supresní terapie L-tyroxinem na kostní hmotu neprokázala (16).

Cíle disertační práce

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 terapií na skelet
- d/ posoudit vliv pooperační hypoparatyreózy na kostní denzitu
- e/ v prospektivním sledování posoudit vývoj kostní denzity pacientů na supresní a substituční terapii

Metodika

V první – průřezové části studie jsme z kohorty pacientů naší endokrinologické poradny vybrali dvě skupiny. První skupinu tvořili pacienti po operaci štítné žlázy pro dobře diferencovaný karcinom štítné žlázy na dlouhodobé 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 (léčení vit. D a substitucí vápníku) vyskytující se v obou skupinách. U těchto dvou skupin jsme provedli základní klinické vyšetření, laboratorní odběry s vyšetřením hladiny vápníku a fosforu v krvi a v moči, hormonů štítné žlázy, markerů kostního obratu (sérové alkalické fosfatázy-kostní frakce /ALP-K/, osteokalcinu /OTC/, prokolagenu /PICP/, močového deoxypyridinolinu /DPD/ vztaženého ke kreatininu) a denzitometrické vyšetření se zjištěním hodnot kostní denzity (oblasti L-páteře a proximálního femuru). Získaná data jsme zpracovali s cílem obě skupiny porovnat a zjistit, zdali a pokud ano tak jakým způsobem se různá terapeutická schémata odráží na kostním metabolismu pacientů.

V druhé – prospektivní části jsme navázali na první, průřezovou studii. Zařazené pacienty jsme sledovali v dalším 5-ti letém období a hodnotili vývoj kostní hmoty v čase. Nutno uvést, že z kohorty pacientů na supresní terapii byla pacientům s významnou osteoporózou (T-skóre pod -3.0) nasazena specifická antiresorpční terapie a tudíž museli být z prospektivního sledování vyřazeni.

Kostní hmotu byla měřena metodou DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry). Byly měřeny tyto oblasti: L-páteř (L1-4) – předozadní projekce, proximální femur (krček femuru, trochanter, intertrochanter, total, Wardův trojúhelník) – předozadní projekce. Vyšetření proximálního femuru bylo prováděno na nedominantní končetině. Byla hodnocena kostní denzita (BMD) v gramech na jednotku plochy (cm²). 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. V průběhu prospektivní části studie došlo ke změně těchto normativních hodnot - z původních normativních křivek dodaných firmou Hologic na normativní křivky dle databáze NHANES. S ohledem na tuto skutečnost jsme v prospektivním sledování nepoužívali ke srovnání

kostní denzity obou skupin BMD vyjádřené v Z-skóre, ale porovnávali jsme průměrnou roční změnu absolutních hodnot kostní denzity (v g/cm²) jednotlivých měřených oblastí.

Statistická analýza byla provedena pomocí statistického programu Sigmastat 3.

Tab. 1.: Základní charakteristiky souboru (suprese x substituce; průřezová studie)

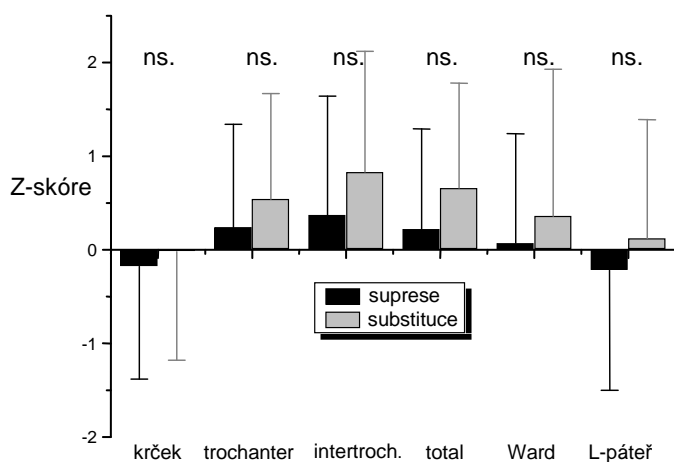
	Suprese	Substituce	Rozdíl (p)
Počet	76	34	
Věk (let) průměr	51	52	n.s.
Délka léčby (let) průměr	8.2	7.7	n.s.
Muži : ženy	16 : 60	2 : 32	p = 0.01
Ženy pre-(resp.HRT) : post-menopauzální	28 : 32	18 : 14	n.s.
BMI	27.6	26.8	n.s.
Hladina FT4 (pmol/l) medián	29.9	23.1	p < 0.001
Hladina TSH (mIU/l) průměr/SD/medián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

Tab. 2.: Základní charakteristiky souboru (suprese x substituce; 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 - průřezová studie

Graf 1.: Porovnání BMD v Z-skóre – suprese x substituce (celý soubor)



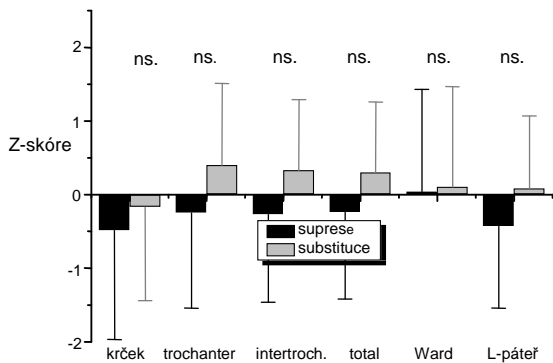
Při porovnání kostní denzity obou měřených oblastí (L-páteře a proximálního femuru) mezi skupinou na supresní terapii L-tyroxinem a skupinou na substituční terapii nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl, přestože by graf mohl budít dojem vyšších hodnot BMD u pacientů substituovaných. Hraniční, i když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

Tab. 3.: Porovnání markerů kostního obratu – suprese x substituce (celý soubor)

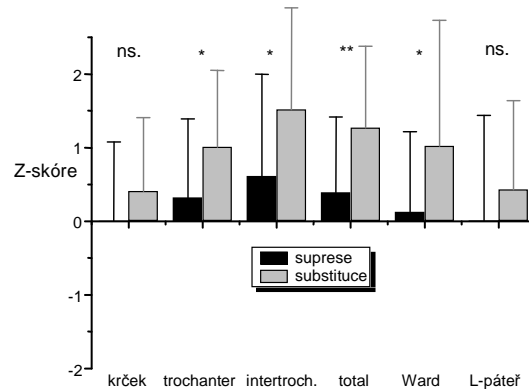
		Ca	U-Ca/krea	OTC	ALP-K	PICP	U-DPD/krea
Skupina: suprese	Průměr	2.28	0.28	15.30	0.37	110.73	6.58
	SD	0.10	0.22	7.53	0.10	53.83	2.76
	Medián	2.26	0.21	14.2	0.32	98.35	5.87
Skupina: substituce	Průměr	2.24	0.25	15.00	0.29	120.05	7.73
	SD	0.10	0.21	7.86	0.12	51.23	3.64
	Medián	2.25	0.20	12.25	0.28	112	6.31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

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. V těchto skupinách jsme provedli porovnání pacientek na supresní terapii oproti pacientkám na substituční terapii.

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

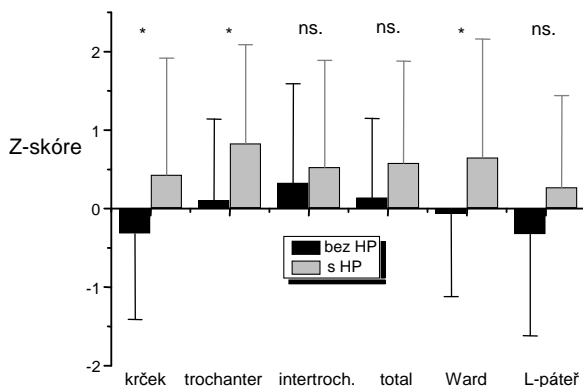


Graf 3.: Porovnání BMD v Z-skóre postmenopauzálních žen – suprese x substituce



Jelikož hypoparatyreóza významným způsobem zasahuje do kalcio-fosfátového metabolismu, rozdělili jsme skupinu pacientů s karcinomem na supresní terapii na 2 skupiny – bez hypoparatyreózy a s hypoparatyreózou. Obě skupiny jsme pak porovnali z hlediska rozdílů BMD.

Graf 4.: Porovnání BMD v Z-skóre pacientů na supresní terapii - bez hypoparatyreózy x s hypoparatyreózou



V dalším kroku jsme se u pacientů na supresní a substituční terapii pokusili zjistit, má-li doba terapie negativní vliv na jejich kostní hmotu. V testu lineární regrese jsme tuto závislost ani u jedné skupiny neprokázali.

Jedním z faktorů ovlivňujících kostní denzitu je i BMI (44). Doplnili jsme proto ještě porovnání BMI mezi jednotlivými podskupinami.

Tab. 4.: Celý soubor - suprese x substituce

Tab. 5.: Postmenop.ženy - suprese x substituce

BMI	Počet	Průměr	SD	T-test(p)	BMI	Počet	Průměr	SD	T-test(p)
Suprese	76	27.56	5.27	0.49	Suprese	32	29.83	4.52	0.53
Substituce	34	26.78	5.94		Substituce	14	28.84	5.66	

Tab. 6.: 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	

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.

Výsledky - prospektivní studie

Tab. 7.: Průměrné roční změny BMD (v g/cm²) – 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

Neprokázali jsme statisticky významné rozdíly v průměrné roční změně kostní hmoty (v g/cm²) mezi pacienty na supresní a substituční terapii a to ani po vyloučení pacientů s hypoparatyreózou. 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. 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.

Diskuse

U našich pacientů na supresní terapii L-tyroxinem pro karcinom štítné žlázy jsme zjistili normální hodnoty kostní denzity. Snížené hodnoty kostní denzity jsou zjišťovány u pacientů s klinicky manifestní hypertyreózou. 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 (42). Na druhou stranu existuje řada prací, které sníženou denzitu u těchto pacientů nepotvrdily (12). Studie jsou však často heterogenní a navzájem často obtížně porovnatelné. Možné faktory, které se mohou podílet na nálezu 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 (16). 2/ nadváha – je známo, že hodnoty BMI pozitivně korelují s hodnotami BMD (44). Pacienti na supresní terapii v našem souboru měli zvýšené hodnoty BMI a to zejména pacientky postmenopauzální, které jsou supresivní terapií L-tyroxinem nejvíce ohroženy. Nadváha zde může působit jako „kompenzatorní“ faktor úbytku BMD a nadhodnocovat její hodnoty. 3/ přítomnost pacientů s hypoparatyreózou – u těchto pacientů je pozorována zvýšená kostní hmota (viz níže).

Normální kostní hmota byla i u pacientů na substituční terapii L-tyroxinem. 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 (19).

Při porovnání skupiny se supresí TSH oproti té s normální hladinou TSH bychom teoreticky mohli očekávat nález nižší BMD u suprimované skupiny. 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.

Literární údaje hodnotící markery kostního obratu u pacientů se subklinickou hypertyreózou jsou nesourodé (21). 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).

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 supresivní terapií L-tyroxinem (14). V našem souboru jsme v podskupině postmenopauzálních žen statisticky významný pokles zaznamenali a to v oblasti proximálního femuru (vyjma krčku femuru).

Z hlediska lokality skeletu bývá u zvýšené funkce štítné žlázy popisováno výraznější postižení oblastí s převahou kosti kortikální oproti trabekulární (39). 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. Odlišné postižení jednotlivých oblastí skeletu nebylo prokázáno ani v meta-analýze 13-ti studií Faber a spol. (13).

Vyšší kostní hmota u nemocných s hypoparatyreózou je popisována i literárně zejména v oblasti L-páteře, případně proximálního femuru (37). 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 v našem souboru je však malá na širší zobecnění nálezů.

Absenci korelace mezi délkou supresní (resp. substituční) terapie a změnami kostní denzity odpovídají nálezy normální kostní hmoty (vyjádřené v Z-skóre) u pacientů našeho souboru. V testu korelační analýzy v průřezové části studie 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 (41). V 5-ti letém prospektivním sledování jsme neprokázali statisticky významný pokles kostní hmoty suprimovaných pacientů oproti substituovaným (a to ani po vyloučení pacientů s hypoparatyreózou). 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.

Hodnoty kostní denzity (vyjádřené v Z-skóre) obou porovnávaných skupin (suprese/substituce) a podskupin (pre- /postmenopauzální ženy) se významnějším způsobem nelišily od zdravé populace. Hodnoty kostní denzity u substituovaných postmenopauzálních žen byly dokonce mírně zvýšené. 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. Významným faktorem ovlivňujícím výsledky prospektivního sledování je fakt, že pacienti s významnou osteoporózou (T skóre pod -3.0) byli ze sledování vyřazeni (byla nasazena specifická antiporotická terapie).

Závěry – 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 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 (pre- a postmenopauzální ženy).

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 ($p=0.06$). Nebyl signifikantní rozdíl v hladinách markerů kostního obratu mezi skupinami na supresní a substituční terapii. Po rozdělení souboru na jednotlivé podskupiny dle pohlaví a žen dle menstruačního statusu jsme zjistili významněji nižší kostní hmotu u postmenopauzálních žen, predominantně v oblasti proximálního femuru. 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.

Část 2: Příštítná tělíska a kostní metabolismus

Úvod do problematiky

Pokles hodnot kostní hmoty u pacientů s klinicky manifestní primární hyperparatyreózou (PHPT) je pravidlem. V případě asymptomatické formy onemocnění již tento nálezní pravidlem není. Vedou se polemiky o dalším vývoji onemocnění v čase a o optimálním terapeutickém postupu - operační versus konzervativní. 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 (1) doporučena kritéria pro indikaci chirurgického řešení – viz disertační práce str. 33. Ukázalo se však, že asi u 25% pacientů s asymptomatickou PHPT dojde v čase k progresi jednoho nebo více ukazatelů těchto kritérií. Nejčastěji jde o nárůst kalcémie a kalcieurie či pokles kostní denzity. Po operačním řešení PHPT dochází k nárůstu kostní hmoty. Z tohoto důvodu se pátrá po indikátorech, kteří by naznačili, jak velký nárůst BMD můžeme u pacienta po operaci očekávat a pomohli by v rozhodování, jaký postup (operace x konzervativní) zvolit. Byla provedena řada studií zabývajících se touto problematikou, jejich výsledky však často nejsou konzistentní z důvodu porovnávání různých ukazatelů s různými oblastmi zájmu.

Cíle disertační práce

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 nejpříznivější z prediktorů nárůstu kostní denzity po operaci pro jednotlivé oblasti

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/cm²) 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 denzitometrické vyšetření jsou popsány v části o štítné žláze. Statistické zpracování bylo provedeno metodikou Sigmastat – Pearsonův test, regresní analýza.

Tab. 8.: 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/cm²) 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%).

Tab. 9.: Korelace - předoperační parametry x změna BMD (g/cm²) po operaci (Pearson. 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 ⁻¹¹	10 ⁻⁵	0.02	0.06	10 ⁻⁸
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 ⁻⁵	10 ⁻⁹	10 ⁻⁷	0.015	0.03	10 ⁻¹⁰

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

Zjistili jsme, že markery kostního obratu blízce korelují sami se sebou navzájem. Z důvodu této kolinearitity 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.

Tab. 10.: Forward Stepwise Regression

Přidané proměnné	RSqr	ΔRSqr
L-páteř		
ALP-K	0.704	0.704
OTC	0.775	0.0708
PTH	0.850	0.0746
total femur		
U-DPD/krea	0.627	0.627
BMD total femur Z-skóre	0.702	0.0755

(RSqr = koeficient determinace; ΔRSqr = 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. 11.: Backward Stepwise Regression

Odstraněné proměnné	RSqr	ΔRSqr
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	0.850	-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	0.741	-0.014

(RSqr = koeficient determinace; ΔRSqr = 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.

Diskuse

U našeho souboru nemocných s PHPT jsme zjistili mírně podprůměrné hodnoty kostní denzity a zvýšené laboratorní markery kostního obratu. To je v souladu s literárními údaji o symptomatické i asymptomatické formě onemocnění (7). Nemocní našeho souboru podstoupili úspěšnou operační terapii. 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 (27). Nárůst kostní hmoty je pozorován jak u pacientů se symptomatickou, tak u pacientů s asymptomatickou formou onemocnění. Stejně jako u našeho souboru bývá popisován výraznější pooperační nárůst kostní hmoty v oblasti kosti trabekulární, méně výrazný v oblasti kosti kortikální (2).

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. Jako nejpřínosnější se pro jednotlivé oblasti zdají tyto kombinace: 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.

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

Nejčastěji se setkáváme s porovnáváním pooperačního vývoje kostní hmoty s:

1/ předoperačními hodnotami markerů kostního obratu. V pracích Nakaoka a spol. (33) a Christiansen a spol. (7) 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 (33) a prox. femuru (7). V jiných pracích byla pozorována pozitivní korelace těchto markerů se změnou v oblasti proximálního femuru, ale již méně přesvědčivě (kromě DPD) v oblasti páteře (26). Christiansen a spol.(9) 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 (35).

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) (7;33). Almqvist a spol. (2) zjistili, že předoperační BMD v oblasti proximálního femuru negativně koreluje s pooperačním nárůstem v téže oblasti. Pro oblast L-páteře ovšem obdobnou korelaci nepotvrdili. V práci Christiansen a spol. (8) (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 proximálního 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 (15), BMD L-páteře (33) a předloktí (26). V jiných pracích naopak korelace předoperační hladiny PTH s pooperační změnou BMD prokázány nebyly - pro předloktí (33), L-páteř (26), pro žádnou sledovanou oblast (L-páteř, prox. femur, předloktí) (7).

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 (2;7;8). Naopak Nakaoka a spol. (33) nezjistili rozdíl v nárůstu BMD (předloktí či páteře) po operaci mezi skupinami rozdělenými dle kalcémie (nad a pod 3 mmol).

Přehled studií zabývajících se touto problematikou - jejich základní charakteristiky, vstupní kritéria a výstupy - viz disertační práce tab.25 (a,b) str. 92-93.

Závěry – odpovědi na cíle práce

- 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.
- 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%.

Ad a/ 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, 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. Tyto prediktory nám signalizují, u kterých pacientů můžeme po operaci očekávat výraznější nárůst kostní denzity a u kterých bude tento nárůst pouze mírný. Hodnoty BMD ve sledovaných oblastech naměřené před operací s pooperačním vývojem BMD jak v oblasti páteře, tak v oblasti proximálního femuru statisticky významně nekorelovaly.

Ad b/ Nejprínosnějšími 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 Z-skóre. Tyto kombinace prediktorů pro každou oblast 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.

Část 3: Růstový hormon a kostní metabolismus

Úvod do problematiky

Mezi projevy deficitu růstového hormonu (GH) patří mimo jiné: centrální obezita s kumulací podkožního a viscerálního tuku zejm. v oblasti břicha, snížení svalové hmoty, osteoporóza a zvýšené riziko fraktur. Substituce GH u dospělých je při těžkém deficitu (GH po stimulaci méně než 3 ng/ml) uznanou a z pojištění hrazenou indikací. Tato terapie může významným způsobem eliminovat či alespoň redukovat nežádoucí metabolické následky způsobené GH deficitem. Terapie růstovým hormonem vede k zvýšení původně zpomaleného kostní obratu (25), nárůstu BMD, ke změnám tělesného složení – zejména poklesu tukové tělesné hmoty a nárůstu hmoty beztukové. Dlouhodobé příznivé účinky této terapie se ověřují.

Cíle disertační práce

Posoudit změny kostní hmoty, kostního metabolismu a tělesného složení u pacientů léčených substituční terapií 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 tkáň

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 byl potvrzen závažný deficit GH a stanovena doba jeho vzniku (deficit vzniklý v dětství - COGHD a deficit vzniklý v dospělosti - AOGHD). Dále byl stanoven počet deficitních hormonálních os a v pozitivním případě, pokud tak již nebylo, nasazena substituční terapie. 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 inzulínovým testem, s odpovědí na hypoglykémii menší než 3 ug/l) + deficit ještě jedné hormonální osy. V případě pacientů s již prokázaným COGHD bylo kritériem k zařazení pozitivní retestování inzulínovým 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. 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/cm²) 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 hmotnosti – celková tuková hmota (Fat), centrální tuková hmota (Fat-trunk), beztuková tělesná hmota (LBM). U všech pacientů byly též počítány hodnoty BMI.

Metodika provádění odběru krve, laboratorní diagnostiky a denzitometrické vyšetření skeletu jsou popsány v části o štítné žláze. Metodika statistického zpracování je popsána v části o štítné žláze.

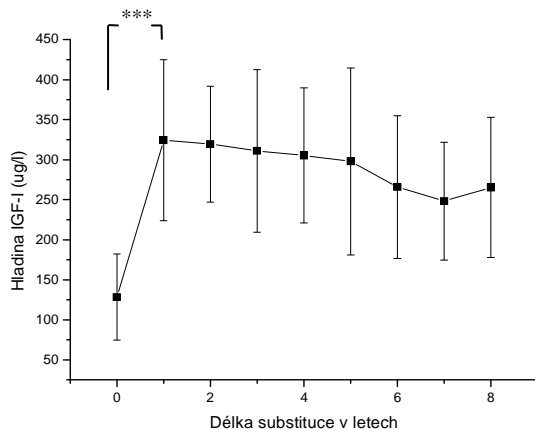
Tab. 12.: Základní vstupní charakteristiky souboru - substituce růstového hormonu

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 léčení) / 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	

Ve 3 případech byl 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. Ve většině případů byl příčinou onemocnění adenom hypofýzy (22 případů).

Výsledky

Graf 5.: 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).

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) a průběh odpovídal křivce jako u celého souboru.

Hladiny IGF-I se mezi skupinami mužů a žen navzájem statisticky významně nelišily a to ani na počátku sledování, ani během dalších kontrol (T-test). Křivka vývoje hladin IGF-I u těchto skupin odpovídala vývoji hladin u celého souboru.

Tab. 13.: 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. 14.: 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

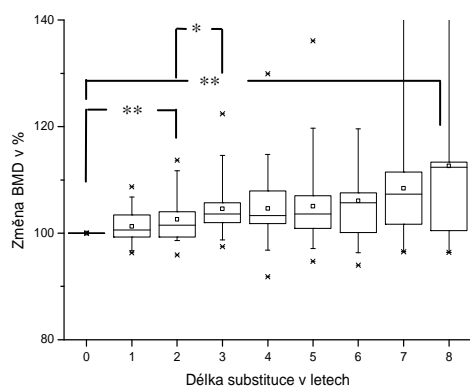
Tab. 15.: Vstupní hodnoty BMD v Z-skóre – muži a ženy

	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

Nezjistili jsme statisticky významné rozdíly ve vstupních hodnotách BMD mezi jednotlivými skupinami (COGHD x AOGHD, muži x ženy) (T-test, Mann-Whitney). (Pozn. u mužů nebylo v době studie stanovováno Z-skóre v oblasti whole-body)

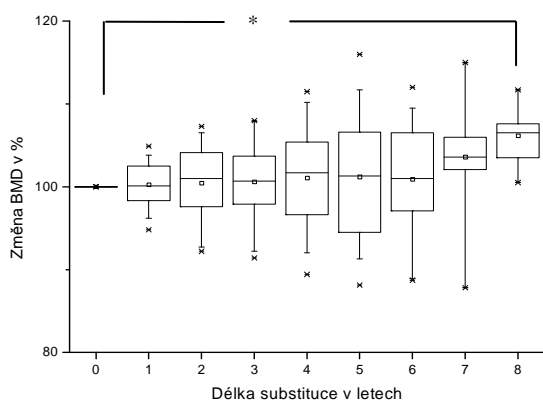
Změny BMD při léčbě GH

Graf 6.: Vývoj hodnot BMD v oblasti **L-páteře - celý soubor**



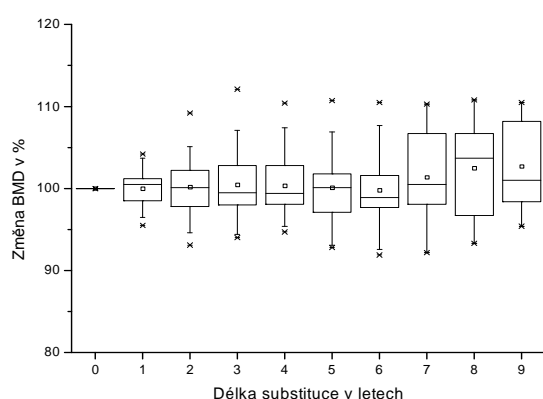
Zjistili jsme statisticky významný nárůst BMD v druhém roce oproti vstupním hodnotám. Tento významný nárůst oproti vstupním hodnotám trval po celou dobu sledování. K výraznému nárůstu došlo též ve třetím roce oproti druhému (párový T-test).

Graf 7.: 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-Wallis, párové porovnávání, Dunnova metoda).

Graf 8.: Vývoj hodnot BMD v oblasti **whole-body** - celý soubor



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

Vývoj hodnot BMD u jednotlivých podskupin

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 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).

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 prvním a čtvrtém roce oproti počátku (párový T-test).

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

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

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

Vývoj hodnot BMD v oblasti **L-páteře – COGHD x AOGHD**:

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-Wallis).

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

Vývoj hodnot BMD v oblasti **total femur** – COGHD x AOGHD:

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 jsme zjistili statisticky významné rozdíly ve druhém, čtvrtém, pátém a šestém roce (T-test, Man-Whitney).

Vývoj hodnot BMD v oblasti **whole-body** - COGHD x AOGHD:

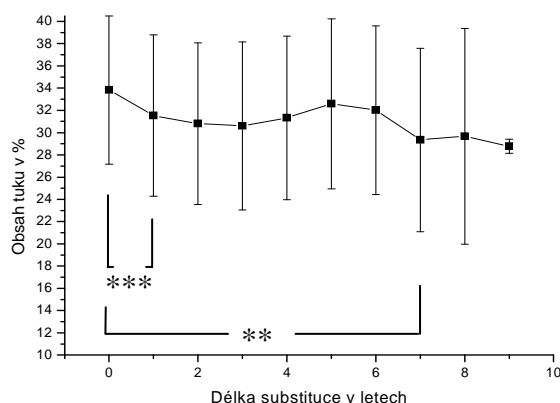
Při posuzování nárůstu hodnot BMD u pacientů s COGHD v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný rozdíl v šestém a sedmém roce oproti počátku (párový T-test).

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 jsme zjistili statisticky významné rozdíly ve druhém, třetím, čtvrtém, šestém a sedmém roce (T-test).

Změny tělesného složení při léčbě GH

Graf 9.: 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).

Vývoj hodnot **FAT** u jednotlivých podskupin

Vývoj hodnot **Fat** (vyjádřené v % tělesné hmoty) – muži x 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 byl dle předpokladu statisticky významný (Kruskal-Wallis, párové porovnávání, Dunnova metoda).

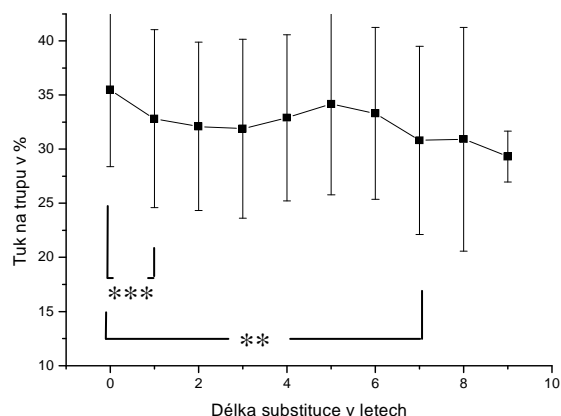
Vývoj hodnot **Fat** (vyjádřené v % tělesné hmoty) – COGHD x AOGHD:

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).

Graf 10.: 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).

Vývoj hodnot **Fat-Trunk** u jednotlivých podskupin

Vývoj hodnot **Fat-Trunk** (vyjádřené v % tělesné hmoty) - muži x 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).

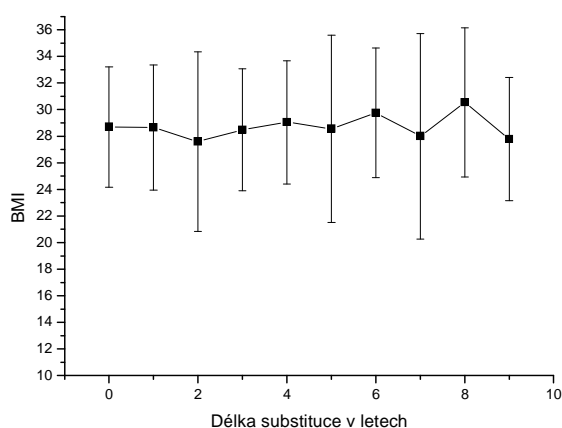
Při sledování poklesu hodnot centrálního tělesného tuku u žen v jednotlivých letech jsme zjistili statisticky významný rozdíl ve třetím roce oproti vstupním hodnotám (párový T-test).

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

Vývoj hodnot **Fat-Trunk** (vyjádřené v % tělesné hmoty) – COGHD x AOGHD:

Při posuzování vývoje hodnot centrálního tělesného tuku u pacientů s COGHD a AOGHD byl průběh křivek jejich hodnot obdobný jako u tuku celkového. Stejně jako u celkového tělesného tuku jsme nezjistili statisticky významné rozdíly ve vývoji hodnot centrálního tělesného tuku v průběhu sledování jak v rámci jednotlivých skupin, tak mezi skupinami navzájem.

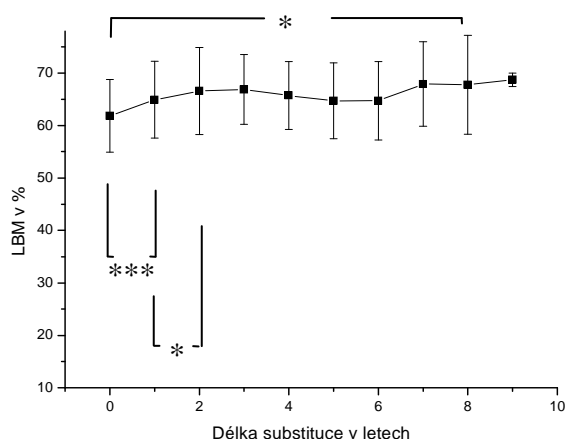
Graf 11.: Vývoj hodnot **BMI** - celý soubor



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

Při hodnocení vývoje hodnot BMI v čase u jednotlivých podskupin (muži x ženy, resp. COGHD x AOGHD) během sledování jsme neprokázali statisticky významné změny. Ani při porovnání jednotlivých podskupin navzájem jsme nezjistili statisticky významné rozdíly.

Graf 12.: 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).

Vývoj hodnot LBM u jednotlivých podskupin

Vývoj hodnot **LBM (vyjádřené v % tělesné hmoty)** – muži x 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).

Vývoj hodnot LBM (vyjádřené v % tělesné hmoty) - COGHD x AOGHD:

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).

Diskuse

Vstupní hodnoty kostní denzity (vyjádřené v Z-skóre) byly u našeho základního souboru normální, či mírně podprůměrné. 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 (10). Tito pacienti nedosahují obvyklé vrcholové kostní hmoty „peak bone mass“ (jejíž je GH/IGF-I hlavním determinantem (43)) 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 (43). Na nižší kostní denzitu se u těchto pacientů podílí i menší velikost kosti. Z toho důvodu je plošná BMD (v g/cm²) více snížená než volumetrická (v g/cm³). K hodnocení významnosti změn u naší skupiny s COGHD je však tato skupina příliš malá.

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 (40), ale její snížení již není pravidlem jako u pacientů s COGHD, obzvláště s narůstajícím věkem (32). 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 inzulínové rezistenci (28). Ve většině případů snížené kostní hmoty se jedná o dospělé s COGHD (10) 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. (32), 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.

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 (29). Jsou však práce, které pozorovaly nižší BMD v oblasti L-páteře (vyjádřenou v Z-skóre) oproti krčku femuru (38). Faktorem podílejícím se na této diskrepanci může být věk našich pacientů. Zdá se, že s narůstajícím věkem rychleji klesá procentuální zastoupení pacientů s postižením kosti kortikální oproti procentuálnímu zastoupení pacientů s postižením kosti trabekulární (32).

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 stacionární, bez průkazu statisticky významného nárůstu. Určitý nárůst hodnot kostní denzity při dlouhodobějším sledování popisuje většina autorů (17;30).

Z hlediska doby trvání růstu BMD se literární údaje liší. Jsou práce, které popisují období nárůstu trvajícím 60 měsíců s následným plateau (30), ale i takové, které pozorovaly růst BMD až 10 let (17). 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). Což je méně než udávají některé literární zdroje, které popisují dvou i více procentní roční nárůst (25). 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 (32). 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.

K nárůstu hodnot BMD v oblasti L-páteře docházelo jak u mužů, tak u žen. Rozdíl mezi těmito skupinami nedosáhl statistické významnosti. V oblastech proximálního femuru a whole-body byly rozdíly mezi pohlavími již významné. 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 (40). Obecně je literárně uváděn větší efekt substituční terapie GH u mužů než u žen (6). I další studie pozorovaly nižší nárůst BMD (či dokonce jenom její stabilizaci) u žen oproti mužům (18). Vysvětlení je pravděpodobně v odlišném efektu gonadálních steroidů u obou pohlaví v součinnosti s účinky GH. Ženy užívající estrogení léčbu musí k dosažení stejné hladiny IGF-I a obdobného terapeutického efektu jako u mužů dostávat vyšší dávky substituce (40). 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 (40). Testosteron pravděpodobně potencuje účinek IGF-I a antinatriuretický účinek GH (22). 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 změny tělesného složení. Udává se, že LBM je významným determinantem BMD u mužů (11) a tuková hmota hraje podstatnou roli v BMD u žen (45). Je popsána korelace mezi nárůstem LBM a kostní hmotou při léčbě GH u dětí (34).

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 a profit z léčby bývá i v dalším období výraznější (28). Pacienti s COGHD mívají též nižší vstupní hodnoty kostní denzity. Právě u takovýchto pacientů bývá pozorován výraznější efekt léčby GH (24). 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 vstupní průměrné hladině IGF-I celému souboru. Dalším činitelem, který se spolupodílel na větší terapeutické odpovědi této skupiny byl nižší věk.

Z hlediska lokality skeletu jsme nejvýraznější nárůst BMD při terapii GH pozorovali v oblasti L-páteře. V oblastech proximálního femuru a whole-body byl nárůst BMD pouze mírný, v případě žen žádný. 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 (36), resp. v oblasti proximálního předloktí v porovnání s distálním předloktím (3). Naopak jiní autoři pozorovali výraznější nárůst v oblasti kortikální kosti - krčku femuru - oproti L-páteři (25). Bravenboer a spol. (5) z výsledků histomorfometrických vyšetření zjistil významný nárůst „cortical thickness“ 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, je možno 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 (32). V neposlední řadě se může podílet i fakt, že u našeho souboru

byly vstupní hodnoty BMD nejnižší v oblasti L-páteře. Literární zdroje uvádí, že výraznější nárůst BMD při terapii GH bývá pozorován u pacientů s nižšími vstupními hodnotami BMD (24). 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 (25).

Hodnoty celkového tělesného tuku u našeho souboru během prvních třech let terapie klesaly. V dalších letech byly již stacionární bez statisticky významných změn. Tendence k poklesu tukové hmoty je v souladu s literárními údaji (30). Jsou však i práce, které významný dlouhodobý pokles tukové hmoty při terapii GH nepotvrdily (30). 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..) (30). Korelace změn tělesného složení a hladin IGF-I při substituci vycházejí značně nekonzistentně (23). Zdá se, že míra změn tělesného složení koreluje s výší podávané dávky GH (30). S vyšší dávkou však narůstá riziko vedlejších účinků terapie.

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 viscerálního a celkové tukové hmoty (30).

Nález většího procentuálního podílu tukové tkáně na tělesném složení u žen než u mužů je obecně známý fakt. 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 podkožního tak viscerálního tuku (4). Při léčbě GH pak dochází k poklesu tukové hmoty u obou pohlaví (20), v některých pracích jen přechodnému (postmenopauzální ženy) (30). U našeho souboru jsme 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 (25). Obdobný vývoj jako u celkové tukové hmoty jsme ve skupinách mužů a žen zaznamenali i pro centrální tukovou hmotu (Fat-Trunk).

Hodnoty LBM pacientů našeho souboru během sledování narůstaly. To je v souladu s nálezy jiných autorů (46). Nárůst LBM je popisován jak u žen, tak u mužů (20) a bývá stejně vyjádřený u pacientů s COGHD i s AOGHD (31). Některá pozorování udávají, že tento pozitivní efekt léčby na LBM je dlouhodobý (18). V našem souboru jsme nejvýznamnější vzestup LBM zaznamenali v prvních třech letech. V dalším období již byly hodnoty LBM stacionární či jen s pozvolným nárůstem.

Nález nižšího procentuálního zastoupení LBM u žen oproti mužům je v souladu s odlišnostmi tělesného složení obou pohlaví. U obou pohlaví docházelo k nárůstu hodnot LBM. Pozitivní vývoj LBM u obou pohlaví při léčbě GH odpovídá literárním údajům (20). 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 (6).

Závěry – odpovědi na cíle práce

Ad a/ V našem souboru pacientů jsme zjistili normální hodnoty kostní denzity. V oblasti L-páteře byly hodnoty BMI 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.

Seznam vybrané literatury

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. Garton M, Martin J, Stewart A et al. Changes in bone mass and metabolism after surgery for primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42(5):493-500.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Johansson 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Monson JP. Long-term experience with GH replacement therapy: efficacy and safety. *Eur J Endocrinol* 2003; 148 Suppl 2:S9-14.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Słotweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr Rev* 1998; 19(1):55-79.
37. Okazaki R. [Parathyroid and bone. Bone metabolism in hypoparathyroidism]. *Clin Calcium* 2007; 17(12):1852-7.
38. Olšovská V, Siprova 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.
39. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid* 1994; 4(3):319-26.

40. 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.
41. Sajjnanont 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Weiss V, Kršek M, Marek J, Štěpán J, Malík J. Celkové tělesné složení dospělých pacientů s deficitem růstového hormonu před a po jeho podávání. *Vnitř Lek* 2003; 49(8):650-5.

Přehled publikační činnosti autora

Původní články a statě ve sbornících

- 1/ T.Vašátko, Z.Nožička, E.Pintérová, Z.Hrnčíř: Hemoch-Schonleinova purpura u dospělé nemocné s mesangioproliferativní glomerulonefritidou. *Lék. Zprávy, LF UK HK*, 42, 1997, 5-6, 143-150
- 2/ Vašátko, T., Čáp, J., Ryška, A., Kohout, A.: Spontánní nekróza adenomu příštítného tělíska. *Vnitřní lékařství*: 10, ročník 50, 2004, 781-785
- 3/ B.Juraskova, C.Andrys, I.Holmerova, D.Solichova, D.Hrnciarikova, H.Vankova, T.Vasatko, J.Krejsek: Transforming growth factor beta and soluble endoglin in the healthy senior and in Alzheimer's disease patients. *Journal of Nutrition, Health and Aging* – přijato k publikaci. IF – 1,475

Přehledové články

- 1/ Vašátko, T.: Mléko naše tělo potřebuje od kolébky až do stáří. *Deníky Bohemia*, 19.11.1999
- 2/ T.Vašátko, J.Čáp: Asymptomatická primární hyperparatyreóza-operovat, či neoperovat? *Diabetologie metabolismus endokrinologie výživa*: 9, 1, 2006, 34-39
- 3/ M.Brndiar, S.Filip, J.Kačerovský, J.Stulík, L.Jebavý, J.M.Horáček, T.Vašátko: Možnosti včasné detekce nefrotoxicity při léčbě cyklofosfamidem. *Vojenské zdravotnické listy*, ročník LXXVII, 2008, č.2, 37-42

Abstrakta

- 1/ T.Vašátko, Z.Nožička, E.Pintérová, Z.Hrnčíř: Hemoch-Schonleinova purpura u dospělé nemocné s mesangioproliferativní glomerulonefritidou. *Česká revmatologie*, 2/6, 1998
- 2/ J.Čáp, P.Řehořková, P.Živný, T.Vašátko, V.Palička: Vliv dlouhodobé supresní léčby tyreoidálními hormony na skeletu. *Diabetologie metabolismus endokrinologie výživa*: 2 (Suppl.1), 30, 1999
- 3/ Čáp, J., Řehořková, P., Živný, P., Vašátko, T., Palička, V.: Ovlivnění skeletu dlouhodobou supresní léčbou tyreoidálními hormony. *Pokroky v klinické biochemii - IV.Celostátní sjezd české společnosti klinické biochemie s mezinárodní účastí, Hradec Králové 1999*, S 124
- 4/ V.Palička, P.Řehořková, P.Živný, T.Vašátko, J.Čáp: Bone mineral density in patients on longstanding treatment with suppressive doses of thyroxin. *Abstrakt. Osteoporosis International*, 2000, 11, (Suppl.2) S79
- 5/ Vašátko, T., Čáp, J., Řehořková, P., Živný, P., Palička, V.: Změna kostní hmoty po chirurgické léčbě primární hyperparatyreózy. *Abstrakta – 5.Kongres slovenských a českých osteologů, Žilina, 7.-9.listopadu 2002*
- 6/ T.Vašátko, J.Čáp, A.Ryška, A.Kohout: Spontánní nekróza adenomu příštítného tělíska. *Sborník abstrakt – Postgraduální kurz v endokrinologii-Novinky v terapii, Hradec Králové 28.-30.11.2002*
- 7/ T.Vašátko, J.Čáp: Prospektivní sledování změn tělesného složení a kostní hmoty u pacientů léčených růstovým hormonem. *Diabetologie metabolismus endokrinologie výživa*: 6, (Suppl. 2), 49, 2003

- 8/ T.Vašátko, J.Čáp: Prospektivní sledování změn tělesného složení a kostní hmoty u pacientů léčených růstovým hormonem. XXII. Dny mladých internistů, Olomouc 29.-30.5.2003, 88
- 9/ T.Vašátko, J.Čáp, A.Ryška, A.Jebavá: Neobvyklá koincidence nádorů nadledviny a štítné žlázy se skeletálními projevy. Sborník abstrakt 2.Hradeckého Postgraduálního Kurzu v Endokrinologii 2004, 93-94
- 10/ T.Vašátko, J.Čáp: Prospektivní sledování kostní hmoty u nemocných léčených supresní dávkou tyroxinu. Sborník abstrakt, XXVIII. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Olomouc 20.-22.10.2005, 171
- 11/ T.Vašátko, J.Čáp: Prospektivní sledování kostní hmoty u nemocných léčených supresní dávkou tyroxinu. Abstrakta. Diabetologie metabolismus endokrinologie výživa: 8, 4, 2005, 203
- 12/ T.Vašátko, J.Čáp: Orbitopatie kombinované etiologie u pacienta s GB toxikózou. Sborník abstrakt, 3.hradecký postgraduální kurz v endokrinologii, Hradec Králové, 18.-20.5.2006, 114-115
- 13/ V.Hána, J.Čáp, T.Vašátko, J.Štěpán: Long-term growth hormone (GH) replacement in GH deficient adults - favourable effect on bone and body composition. Abstract Book, 8th European Congress of Endocrinology, Glasgow, UK, 1.-5.4.2006. Abstrakt P39.
- 14/ T.Vašátko: Multifokální sporadický asymptomatický feochromocytom – kazuistika. Abstrakta. Diabetologie metabolismus endokrinologie výživa: 9, 3, 2006, 143
- 15/ T.Vašátko, J.Čáp: Rodina s výskytem Von Hippel-Lindauovy choroby – kazuistika. Sborník abstract, IV.hradecký postgraduální kurz v endokrinologii, Hradec Králové, 15.-17.5.2008, 91-92
- 16/ Gabalec F., Ceeová V., Vašátko T., Ryška A., Čáp J.: Má opakování tenko-jehlové aspirační cytologie význam? XXXI. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Štrbské pleso, Slovensko, 2.-4.10.2008. Sborník abstrakt.
- 17/ Vašátko T., Čáp J.: Možnosti predikce vývoje kostní hmoty po úspěšné operaci adenomu příštítného tělíska. XXXI. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Štrbské pleso, Slovensko, 2.-4.10.2008. Sborník abstrakt.

Přednášky na odborných setkáních

- 1/ T.Vašátko, Z.Nožička, E.Pintérová, Z.Hrnčář: Hemoch-Schonleinova purpura u dospělé nemocné s mesangioproliferativní glomerulonefritidou. X.Bohdanečské revmatologické dny, Lázně Bohdaneč, 10.-12.12.1997
- 2/ Vašátko, T., Čáp, J., Řehořková, P., Živný, P., Palička, V.: Vliv dlouhodobé supresní léčby thyreoidálními hormony na skelet. Společný seminář 1. a 2. interní kliniky a katedry, obor endokrinologie, Hradec Králové, 9.2.2000
- 3/ Vašátko, T., Čáp, J., Řehořková, P., Živný, P., Palička, V.: Změna kostní hmoty po chirurgické léčbě primární hyperparatyreózy. 5.Kongres slovenských a českých osteolůgův, Žilina, Slovensko, 7.-9.listopadu 2002
- 4/ T.Vašátko, J.Čáp, A.Ryška, A.Kohout: Spontánní nekróza adenomu příštítného tělíska. Postgraduální kurz v endokrinologii-Novinky v terapii, Hradec Králové, 28.-30.11.2002
- 5/ T.Vašátko, J.Čáp: Prospektivní sledování změn tělesného složení a kostní hmoty u pacientů léčených růstovým hormonem. XXII. Dny mladých internistů, Olomouc, 29.-30.5.2003, 88
- 6/ T.Vašátko, J.Čáp: Prospektivní sledování změn tělesného složení a kostní hmoty u pacientů léčených růstovým hormonem. XXVI. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí v Liberci, Liberec, 2.-4.10.2003
- 7/ T.Vašátko, J.Čáp, A.Ryška, A.Jebavá: Neobvyklá koincidence nádorů nadledviny a štítné žlázy se skeletálními projevy. 2.Hradecký postgraduální kurzu v endokrinologii, Hradec Králové, 20-22.5.2004
- 8/ T.Vašátko, J.Čáp: Prospektivní sledování kostní hmoty u nemocných léčených supresní dávkou tyroxinu – 2.symposium mladých odborníků v diabetologii, endokrinologii a metabolismu, Praha, 14.10.2005
- 9/ T.Vašátko, J.Čáp: Prospektivní sledování kostní hmoty u nemocných léčených supresní dávkou tyroxinu. XXVIII. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Olomouc, 20.-22.10.2005
- 10/ T.Vašátko, J.Čáp: Orbitopatie kombinované etiologie u pacienta s GB toxikózou. 3.hradecký postgraduální kurz v endokrinologii, Hradec Králové, 18.-20.5.2006
- 11/ T.Vašátko: Multifokální sporadický asymptomatický feochromocytom – kazuistika. 29.endokrinologické dny, Ružomberok, Slovensko, 21.-23.9.2006
- 12/ T.Vašátko, J.Čáp: Rodina s výskytem Von Hippel-Lindauovy choroby - kazuistika, IV.hradecký postgraduální kurz v endokrinologii, Hradec Králové, 15.-17.5.2008
- 13/ Gabalec F., Ceeová V., Vašátko T., Ryška A., Čáp J.: Má opakování tenko-jehlové aspirační cytologie význam? XXXI. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Štrbské pleso, Slovensko, 2.-4.10.2008
- 14/ Vašátko T., Čáp J.: Možnosti predikce vývoje kostní hmoty po úspěšné operaci adenomu příštítného tělíska. XXXI. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Štrbské pleso, Slovensko, 2.-4.10.2008

