

Tyreoidálne hormóny a kosť

L. BAQI, J. PAYER, Z. KILLINGER

I. interná klinika LF UK a FN, Bratislava

SÚHRN

Baqi L., Payer J., Killinger Z.: **Tyreoidálne hormóny a kosť.**

Tyreoidálne hormóny majú nezastupiteľnú úlohu vo vývoji kosti počas fetálneho obdobia, v kostnej modulácii v detstve a pri remodelačných cykloch v dospelosti. Normálna koncentrácia hormónov štítnej žľazy je nevyhnutná pre normálny kostný vývoj. Hormóny štítnej žľazy sú nevyhnutné pre tvorbu a maturáciu kostných buniek, ich deficit v intrauterinnom období je spojený s neonatálnou retardáciou a spomalenou kostnou maturáciou. Hormóny štítnej žľazy zvyšujú kostnú remodeláciu, v nadbytku ovplyvňujú hormonálnu reguláciu metabolizmu vápnika a prispievajú k úbytku kostnej hmoty. Hypertyreóza urýchľuje kostný obrat a skracuje normálny cyklus remodelácie kosti. Tyreoidálne hormóny majú väčší vplyv na kortikálnu kosť než na trabekulárnu kosť. Cieľom nášho príspevku je podať prehľad vývoja tejto problematiky a na základe výsledkov literárnych údajov porovnať charakter morfológických a morfokinetických kostných zmien, porúch kalcio-fosfátového metabolizmu a hodnotenie rizika zlomenín pri rôznych ochoreniach štítnej žľazy.

Kľúčové slova: tyreoidálne hormóny – tyroxín – hypertyreóza – denzita kostného minerálu – osteoporóza.

SUMMARY

Baqi L., Payer J., Killinger Z.: **Thyroid hormones and bone.**

Thyroid hormones have a crucial role in development of bones during fetal period, bone modulation in childhood and in remodelling cycles in adult hood. Sufficient exposure to thyroid hormones is necessary for normal skeletal development. Thyroid hormone is necessary for the recruitment and maturation of bone cells. Deficiency of thyroid hormones production in utero and in the neonate retards growth and delays skeletal maturation. The presence of thyroid hormone increases bone remodelling. Excess thyroid hormone alters the hormonal regulation of calcium metabolism and can contribute to bone loss. Hyperthyroidism accelerates bone turnover and shortens the normal bone remodelling cycle. Thyroid hormone seems to be more affecting to cortical bone than to trabecular bone. The aim of our article is to give an idea about the developments of this issue and on the basis of results of available literature data to compare the characters of morphological and morphokinetic bone changes, disorders of Ca-P metabolism, and to evaluate the risk of fractures in different thyroid gland disorders.

Keywords: thyroid hormones – thyroxine – hyperthyroidism – bone mineral density – osteoporosis.

Osteologický bulletin 2003;8(2):33–43

Adresa: MUDr. Lahim Baqi, I. interná klinika FN a LFUK, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, tel.: +421-90395430, +421-2-57290414, +421-2-52964098, fax: +421-2-57290673, e-mail: lahimbaci@hotmail.com

Došlo do redakcie: 6. 2. 2003

Úvod

Ochorenia štítnej žľazy patria medzi najčastejšie endokrinné choroby a tvoria približne 2/3 endokrinných ochorení. Štatistické údaje zo Spojených štátov ukazujú, že viac než 10 % žien vo veku nad 65 rokov je liečených tyreoidálnymi hormónmi [1]. Osteoporóza postihuje takmer 50 % žien vo veku nad 50 rokov a predpokladá sa, že tento trend bude pokračovať s rastúcim vekom populácie [2]. Veľkú časť pacientov so sekundárnou osteoporózou tvoria práve pacienti s ochoreniami endokrinného systému. Prevalencia týchto dvoch problémov nás núti snažiť sa porozumieť účinkom tyreoidálnych hormónov na kostné tkanivo.

Na tému vzťahu hormónov štítnej žľazy a kostného tkaniva upozorňoval už von Recklinghausen v 90-tych rokoch minulého storočia, keď zaznamenal výskyt viacnásobných fraktúr u pacienta s hypertyreózou [3]. Ale až rozvoj neinvazívnych diagnostických techník merania denzity kostného minerálu (BMD) a dostupnosť supersenzitívnych imunoradiometrických metód (IRMA) na stanovenie tyreotropného hormónu (TSH) však viedlo k lepšiemu pochopeniu dôsledkov nadmernej a nekontrolovanej liečby tyreoidálnymi hormónmi na pokles BMD. Napriek tomu následky tejto liečby na kosť sa veľmi nebrali do úvahy až do konca 80-tych rokov, kedy bola zaznamenaná redukcia BMD predlaktia u premenopauzálnych žien, ktoré užívali supresívne dávky L-tyroxínu [4].

Za posledných 10 rokov došlo k celej rade nových poznatkov o vzťahu tyreoidálnych hormónov a kosti a objavilo sa viacero prác, ktoré sa pokúšali vysvetliť účinok tyreoidálnych hormónov na kostné tkanivo.

Tyreoidálne hormóny pri vývoji a maturácii kosti

Vývoj a maturácia kosti je komplexný jav, ktorý je výsledkom interakcie nutričných, genetických a hormonálnych faktorov. Znamenané zníženie rastu a vývoja kostí u zvierat s nedostatkom hormónov štítnej žľazy môže byť spôsobené rôznymi faktormi, najmä ide o zníženie produkciu rastového hormónu (GH), inzulínu podobného rastového faktora-1 (IGF-I) a zlú výživu.

Hormóny štítnej žľazy a GH ukazujú vzájomný potenciujúci efekt na vývoj a rast kostí u zvierat po hypofyzektómii [5]. U týchto zvierat samotné podávanie hormónov štítnej žľazy preukázalo len minimálny stimulačný efekt na rast a vývoj kostí [6]. Výraznejší stimulačný efekt bol zaznamenaný pri súčasnom podaní oboch hormónov [7]. Hormóny štítnej žľazy a GH majú navzájom potenciujúci stimulačný efekt na vývoj a rast kostí u zvierat [6], ako aj u ľudí [7].

Efekt hormónov štítnej žľazy na kostné bunky môže byť sčasti sprostredkovaný stimuláciou produkcie IGF-I. IGF-I zvyšuje počet osteoblastov, stimuluje diferenciáciu osteoblastov a zvyšuje remo-

deláciu kostí. Koncentrácia IGF-I v sére bola pri hypotyreóze znížená [8].

Hormóny štítnej žľazy priamym pôsobením na osteoblasty zvyšujú tvorbu mRNA pre IGF-I, IGF-I a väzbového proteínu 2 pre IGF (IGFBP-2) [9]. Normalizácia pôvodného, hypotyreózou zníženého počtu receptorov pre IGF-I v hypofýze u zvierat po substitučnej terapii hormónov štítnej žľazy poukazuje na fakt, že hormóny štítnej žľazy sa podieľajú aj na regulácii počtu receptorov pre IGF-I. U pacientov s hypotyreózou liečených L-tyroxínom, je pozitívna korelácia medzi hodnotami voľného trijódtyronínu (fT3) a koncentráciou IGF-I [8].

Na kostných zmenách sa podieľa aj nedostatok pohlavných hormónov, ktorý je typický pre hypertyreózu [10].

Tyreoidálne hormóny a metabolizmus minerálov

Metabolizmus minerálov je kontrolovaný interakciou parathormónu (PTH) a vitamínu 1,25 (OH)₂D. Tieto hormóny účinkujú systémovo, spolu s rastovými faktormi a lokálne pôsobiaceimi cytokínmi regulujú aktivitu kostných buniek, kostnú remodeláciu a metabolizmus vápnika. Hormóny štítnej žľazy ovplyvňujú metabolizmus minerálov, priamym i nepriamym pôsobením na kostné bunky zvyšujú kostnú resorpciu s následnými sekundárnymi zmenami v metabolizme PTH, 1,25(OH)₂D a vápnika. Zmeny v metabolizme minerálov, indukované nadbytkom hormónov štítnej žľazy sú potenciálne rizikové faktory pre pokles kostnej hmoty s následným zvýšením rizika fraktúr.

Abnormality v sérovej koncentrácii vápnika boli zaznamenané u pacientov s hypertyreózou [11]. Viac než 50 % pacientov s hypertyreózou má zvýšené hladiny ionizovaného vápnika, mierny stupeň hyperkalciémie je vo väčšine prípadov bez symptómov. Bioaktivita a koncentrácia PTH v sére [12], sérová hladina 1,25(OH)₂D [13] a intestinálna absorpcia vápnika [14] bývajú znížené u pacientov s tyreotoxikózou, čo svedčí pre kostnú resorpciu indukovanú hormónmi štítnej žľazy a vysvetľuje výskyt hyperkalciémie.

Hyperkalciúria je spoločný jav u pacientov s hypertyreózou, vyskytuje sa dokonca aj bez prítomnosti hyperkalciémie a normalizuje sa po terapii [11]. Zvýšenie exkrécie vápnika močom sa zdá byť sekundárne v dôsledku supresie sekrécie PTH s následným znížením tubulárnej reabsorpcie vápnika obličkami.

Pri tyreotoxikóze býva aj zvýšené vylučovanie vápnika stolicou. Zmeny v intestinálnej sekrécii, v črevnej cirkulácii žľče a zrýchlenie črevnej pasáže spolu so steatoreou vedú k zvýšenej strate vápnika stolicou. Konečným efektom zníženej intestinálnej absorpcie vápnika a zvýšenej fekálnej a močovej exkrécie vápnika u pacientov s tyreotoxikózou je negatívna bilancia vápnika.

Abnormality sérovej hladiny vápnika nie sú bežné pri hypotyreóze. Pacienti s hypotyreózou majú zníženú odpoveď na hypokalciémiu, pravdepodobne v dôsledku zníženej renálnej a kostnej citlivosti na PTH, keďže samotná sekrécia PTH je pri hypotyreóze zvýšená [15]. Zvýšená hladina cirkulujúceho PTH spôsobuje zvýšenie hladiny 1,25(OH)₂D [16], s následným zvýšením intestinálnej absorpcie vápnika [17]. Pri hypotyreóze je vylučovanie vápnika močom a stolicou znížené. Zdá sa, že znížené uvoľňovanie vápnika z kosti zvyšuje bazálnu koncentráciu PTH [15].

Tyreoidálne hormóny a kostný metabolizmus

Endogénne alebo iatrogénne podmienený nadbytok hormónov štítnej žľazy spôsobuje úbytok kostnej hmoty u ľudí i experimentálnych zvierat [18]. Hormóny štítnej žľazy zvyšujú remodeláciu kosti [19]. Pri zvýšenej hladine hormónov štítnej žľazy je aktivita osteoblastov a osteoklastov zvýšená, predovšetkým je zvýšená aktivita osteoklastov s následným úbytkom kostnej hmoty. Hormóny štítnej žľazy stimulujú kostnú resorpciu in vivo [20], v orgánových

kultúrach [21] a v izolovaných bunkových systémoch s obsahom osteoblastov a osteoklastov [22].

Hormóny štítnej žľazy stimulujú osteoklastickú kostnú resorpciu prostredníctvom osteoblastov, ktoré obsahujú špecifické receptory pre hormóny štítnej žľazy, prítomnosť ktorých je potrebná na zvýšenie kostnej resorpcie [22]. Špecifické reakcie kostných buniek na trijódtyronín (T3) sú ovplyvnené rôznymi typmi génov receptora a osteoblastickými fenotypovými expresiami. T3 stimuluje proliferáciu osteoblastov. Jeho účinok na osteoklasty, ako aj iné stimulačné činitele je pravdepodobne nepriamy, prostredníctvom osteoblastov a cytokínov [23,24]. Priame pôsobenie T3 na osteoklasty je však stále zvažované, v osteoklastoch sa doteraz nenašiel cieľový gén, ktorý by bol exprimovaný pôsobením T3.

Predpokladá sa, že T3 účinkuje v kostnom tkanive aj nepriamo cez GH a IGF-I, stimuluje syntézu GH v hypofýze, a to tak, že komplex T3-tyreoidálny receptor sa viaže priamo na gén pre GH a reguluje jeho expresiu. Podobne bol preukázaný aj vzostup syntézy IGF-I pôsobením T3. Pre priame pôsobenie T3 na kostné bunky však svedčí dôkaz expresie TR receptorov v osteoblastoch a chondrocytoch. Hormóny štítnej žľazy pôsobia na kosť pravdepodobne oboma mechanizmami, priamym a nepriamym. V primárnych osteoblastických bunkách T3 indukuje expresiu mRNA pre ligand aktivátora receptora nukleárneho faktora kappa B (RANKL), ktorý je kľúčovou molekulou v osteoklastickej formácii. T3, ako aj tyroxín (T4) týmto posilňujú osteoklastickú formáciu indukovanou 1,25(OH)₂D₃ [25]. Napriek tomu nie je celkom jasné, či T3 pôsobí v priebehu vývoja kosti len na jednu populačnú radu chondrocytov, z ktorých sa diferencujú ďalšie bunky, alebo či pôsobí súčasne a nezávisle na už diferencované osteoklasty a osteoblasty.

Hormóny štítnej žľazy regulujú a zvyšujú rýchlosť génovej transkripcie osteoklastických a osteoblastických markerov, predovšetkým v apendikulárnej kosti [24,26,27], o tom svedčí zvýšenie transkripcie mRNA pre tartarát rezistentnú kyslú fosfatázu (osteoklastický marker), mRNA alkalické fosfatázy (osteoblastický marker) a histonu H4 mRNA (marker bunkovej proliferácie) v oblasti femuru u zvierat liečených hormónmi štítnej žľazy, čo koreluje so zníženou BMD v tejto oblasti.

Hormóny štítnej žľazy priamo stimulujú osteoblastickú produkciu alkalické fosfatázy (ALP-b), osteokalcínu (BGP), a IGF-I [9,24,27]. Tyreotoxikóza je spojená s ich zvýšením. Napriek zvýšenej osteoblastickej aktivite nemôže zvýšená osteoformácia kompenzovať nárast osteoresorpcie indukovanej hormónmi štítnej žľazy. Zvýšená kostná resorpcia je sprevádzaná zvýšenou exkréciou vápnika, hydroxyprolínu, pyridinolínu a deoxypyridinolínu močom [19,28–30]. Hladiny týchto markerov kostného obratu korelujú s hladinami hormónov štítnej žľazy v krvi [31,32].

Na druhej strane, sérová aktivita ALP a BGP sú znížené u pacientov s hypotyreózou a exkrécia hydroxyprolínu močom je u týchto pacientov znížená napriek zvýšenej koncentrácii PTH [33].

Pri tyreotoxikóze sa nemineralizovaná povrchová oblasť kostného matrixu (osteoid) zväčší. Zvýšenie kostného obratu je charakterizované zvýšením počtu osteoklastov, prevalenciou resorpčných lokalít, resorpčných a formačných povrchov. Na rozdiel od normálneho remodelačného cyklu kostí, ktorý trvá približne 200 dní, u pacientov s hypertyreózou je tento cyklus skrátený najmä v dôsledku skrátenia fázy kostnej formácie, čo vedie k prevahe osteoresorpčných zmien a k zníženiu efektivity v nahrádzaní resorbovanej kosti [19] s následným stenčením mineralizovaného osteoidu. Hoci je účinok hormónov štítnej žľazy prítomný u trabekulárnej aj kortikálnej kosti, výraznejší je v kosti kortikálnej.

Existuje aj niekoľko prác [34–36], ktoré skúmajú vzťah polymorfizmu receptora vitamínu D (VDR) ku kostnej hmote u pacientov s hypertyreózou a poukazujú na istú súvislosť medzi určitými genotypmi VDR (Bsm I, Fok I) a vysokým rizikom úbytku BMD u pacientov s hypertyreózou.

Zmeny kostnej hmoty a riziko fraktúr pri ochoreniach štítnej žľazy:

Osteoporóza a hypertyreóza

Hlavnými príčinami hypertyreózy sú Graves-Basedowova choroba, toxická viacuzľová struma a toxická jednouzľová struma (toxický adenóm). Celková prevalencia hypertyreózy u žien je 2,7 %, a zvyšuje sa vekom [37]. Kongenitálna hypertyreóza je veľmi vzácné ochorenie, spôsobené transplacentárnym prenosom stimulujúcich protilátok proti TSH receptoru (TRAK) od matky s tyreotoxikózou Graves-Basedowoveho typu. U týchto detí sa stretávame so zníženou pôrodnou hmotnosťou, mikrocefaliou, synostózami lebečných švov a predčasnou zrelou fontanel. Kostný vek je urýchlený a BMD býva znížená. Rovnako u tyreotoxikózy získanej v detskom veku nachádzame urýchlenie kostného veku a zrýchlenie výškového rastu. V dospelosti dochádza pri tyreotoxikóze k zvýšeniu kostného obratu, pritom býva zvýšená hladina BGP, zvýšené vylučovanie pyridinolínu a deoxypyridinolínu v moči, zvyšuje sa hladina ALP-b, PICIP (karboxyterminálny propeptid prokolagenu I. typu) a PINP (aminoterminálny propeptid prokolagenu I. typu) v sére. U niektorých pacientov možno zaznamenať zvýšenú kostnú prestavbu, ktorá však nemusí mať vplyv na výsledok kostnej denzity. U starších pacientiek dochádza pri hypertyreóze ku zníženiu BMD, a stúpa tak riziko vzniku fraktúr krčku femuru a stavcov. Treba si uvedomiť, že u postmenopauzálnych žien s tyreotoxikózou v anamnéze, pretrvávajú riziko vzniku osteoporózy ešte dlhú dobu po liečení a ukľudnení toxikózy.

Prospektívne štúdie poukazujú na zvýšenie rizika fraktúr proximálneho femuru u pacientov s hypertyreózou v anamnéze s relatívnym rizikom (RR 1,8) [38], kontrolné štúdie zvýšenie tohoto rizika potvrdzujú u pacientov s aktuálnou hypertyreózou (RR 2,5) [39], iné retrospektívne štúdie poukazujú na významne vysoké riziko fraktúr (IRR 1,26–2,29) u pacientov s hypertyreózou v čase stanovenia diagnózy a na pokles tohoto rizika po liečbe (RR 0,66) [40].

V literárnych údajoch je rozpor ohľadne kostných zmien pri hypertyreóze. Diamond a spol. [41] zistili zníženie BMD lumbálnej chrbtice u žien s Graves-Basedowovou hypertyreózou a väčšina štúdií pokles BMD potvrdzuje [42–47].

Napriek tomu sú známe aj štúdie, ktoré významný pokles BMD pri hypertyreóze nezaznamenali [48,49].

Niektoré štúdie poukazujú na zvýšenie BMD a pokles rizika fraktúr u žien ako aj u mužov po adekvátnej medikamentózne aj chirurgickej antityreoidálnej liečbe [40,50–53].

V súčasnosti sa pri liečbe hypertyreózy postupuje tak, aby sa pacient dostal do eutyreoidného stavu, čo je definované hladinami TSH v normálnom rozsahu, pri meraní supersenzitívnymi metódami (IRMA). Pri dostupnosti supersenzitívnych metód merania TSH IRMA-tretej generácie a vďaka pravidelným screeningom sa hypertyreóza identifikuje a lieči v začiatkových fázach, preto v budúcnosti môžeme očakávať menší výskyt kostných komplikácií tyreotoxikózy.

Na základe dnešných poznatkov sa odporúča merať BMD, predovšetkým u postmenopauzálnych žien s anamnézou hypertyreózy [54], ktoré sú z osteologického hľadiska rizikové.

Kostné zmeny pri exogénnej a endogénnej supresii TSH

Metabolizmus kosti je samozrejme ovplyvnený i tyreoidálnymi hormónmi exogénneho pôvodu. Otázkou je, či pri podávaní substitučnej, alebo supresívnej dávky hormónov štítnej žľazy je pacient vystavený zvýšenému riziku vzniku osteoporózy. Predpokladá sa, že v premenopauze, pokiaľ sa pri liečbe hormónmi štítnej žľazy hladina TSH pohybuje vo fyziologickom rozmedzí, alebo je len mierne suprimovaná a hladina voľného tyroxínu (fT4) nie je zvýšená, nedochádza ku vzniku osteoporózy. V centre pozornosti stoja najmä postmenopauzálné ženy, ktoré užívajú supresívnu dávku tyreoidálnych hormónov, t.j. hladina TSH je znížená pod fyziologickou normou a hladina fT4 zvýšená. Takáto terapia sa používa

u pacientov s karcinómom štítnej žľazy a niekedy pri liečbe autoimunitných tyreoidít.

Exogénne podávanie supresívnych dávok L-tyroxínu na potlačenie TSH sa často používa za účelom zamedziť progresii alebo rekurencii karcinómu štítnej žľazy [55]. Kompletná supresia TSH je obvyčajne definovaná koncentráciou TSH < 0,1 µU/ml [56], niektorí autori považujú za kompletnú supresiu TSH < 0,01 µU/ml. Denná dávka L-tyroxínu, ktorá je potrebná na zabezpečenie tejto supresie, je približne 2,2 µg/kg telesnej hmotnosti [57]. Čiastočná supresia TSH podávaním tyreoidálnych hormónov (známa ako exogénna subklinická hypertyreóza) sa často používa na inhibíciu rastu benígnych tyreoidálnych nodulov a strúm. Za týmto účelom sa podáva L-tyroxín v dávke, ktorá udržiava koncentráciu TSH tesne pod normou t.j. v rozmedzí 0,2–0,5 µU/ml. Čiastočná endogénna supresia TSH pri tzv. endogénnej subklinickej hypertyreóze (normálne hladiny fT4 a fT3 a mierne potlačená hladina TSH) [58] býva dôsledkom funkčných nodulov, nodózných strúm, Graves-Basedowovej choroby, ale aj subakútnej tyreoiditídy.

Bolo publikovaných viacero prác, z ktorých niektoré preukázali a iné naopak nepreukázali zvýšené riziko osteoporózy u pre- a postmenopauzálnych žien liečených supresívnymi dávkami hormónov štítnej žľazy (tabuľka 1) a napriek rozličným charakterom a podmienkam supresie TSH (kompletná exogénna supresia, čiastočná exogénna supresia a čiastočná endogénna supresia), mnoho štúdií týchto pacientov spája do jednej skupiny.

Vo vzťahu menopauzy a supresie TSH, názory o kostných zmenách u premenopauzálnych žien a výsledky rôznych štúdií sú kontroverzné (tabuľka 1). Niektoré prierezové krátkodobé (cross-sectional) štúdie nezaznamenali negatívny signifikantný efekt [59–68], iné štúdie poukazujú na pokles kostnej denzity [4,69–73]. Podobné kontroverzné výsledky existujú aj v retrospektívnych a prospektívnych štúdiách [60,74–78], napriek tomu sa zdá, že vyššie dávky L-tyroxínu sú spojené so zvýšenou stratou BMD [65,75,76,79]. V niektorých metaanalýzach však nebol zaznamenaný významný pokles BMD v premenopauze [80–82].

Nepriaznivé kostné zmeny boli popísané aj u postmenopauzálnych žien, ktoré užívajú tyreoidálne hormóny v supresívnej dávke [63,69,70,83–85] (tabuľka 1). Iné štúdie výrazný nepriaznivý efekt nezaznamenali [45,59–62,66,68,77,86,87]. Jedna metaanalýza [82] nezaznamenala významný pokles BMD po jednoročnej supresívnej terapii. Iná metaanalýza [80] ukazuje na rozdielny pokles BMD od 5 % do 9 % v rôznych lokalitách u 409 postmenopauzálnych žien po 9,6 rokov trvajúcej supresívnej liečbe. Iná metaanalýza ukázala pokles BMD o 0,91 % ročne u postmenopauzálnych žien so zníženou hladinou TSH [81]. Longitudinálna štúdia u žien po menopauze, ktoré užívali supresívne dávky L-tyroxínu a zároveň vápnik, kalcitonín alebo placebo, poukázala na pokles BMD v oblasti stavcov a proximálneho femuru len u placebovej skupiny [88].

Hormonálna substitučná terapia (HRT) zvyšuje BMD u postmenopauzálnych žien, ktoré užívajú tyreoidálne hormóny v supresívnej dávke [53,83,89].

Kostné zmeny pri čiastočnej exogénnej supresii TSH sú rôzne. Niektoré práce poukazujú na nepriaznivý vplyv tejto supresie na BMD, hlavne u postmenopauzálnych žien [71,72].

Napriek rozporom v literárnych údajoch a výsledkoch rôznych prác, interpretáciou týchto prác možno skonštatovať, že v súvislosti s menopauzou vyššie riziko vzniku osteoporózy majú obe skupiny pacientiek a to v pre- a postmenopauze, ktoré sú liečené vysokými dávkami tyreoidálnych hormónov za účelom kompletnej supresie TSH (napr. pri karcinóme štítnej žľazy). Z tohto dôvodu je nutné obe skupiny považovať z osteologického hľadiska za rizikové, avšak pre absenciu veľkých „evidence based“ štúdií a presných kritérií delenia súborov nemôžeme presne odhadnúť, do akej miery je supresívna terapia TSH na kostné tkanivo riziková. Napriek tomu u týchto pacientiek sa zdá byť potrebné vyšetrovať BMD.

Tabulka 1
Kostné zmeny pri supresii TSH

Štúdiá (Literatúra)	Design štúdie	Charakteristika pacientov	Kon- trolná skup.	Status menopauzy	Počet pacient. n	Priemer. doba terapie, r	Technika merania BMD	Zmeraná oblasť skeletu	Zmeny BMD
Ross et al. [4]	Prierezová- krátkodobá	Hashimotova hypotyreóza, struma, noduly, karcinóm štítnej žľazy	áno	Premenopauza	28	> 5	SPA	Predlaktie	−4 %
					12	> 10		Predlaktie	−9 %
Paul et al. [73]	Prierezová- krátkodobá	Toxická jednouzlová struma	áno	Premenopauza	31	9,6	DPA	Chrbtica Krčok femuru Trochanter	NS −12 % −10,1 %
Stall et al. [85]	Longitudinálna	Hashimotova hypotyreóza, Gravesová choroba	áno	Postmenopauza	10	2	DPA	Chrbtica Krčok femuru Predlaktie	−2,9 % NS NS
Ribot et al. [87]	Prierezová- krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	nie	Postmenopauza	28	6	DPA	Chrbtica	NS
Taelman et al. [70]	Prierezová- krátkodobá	Struma	áno	Postmenopauza Premenopauza	36 24	5,8 10	SPA	Predlaktie Predlaktie	−5 % −20 %
Diamond et al. [69]	Prierezová- krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	áno	Premenopauza	14	11	SPA DPA	Predlaktie Chrbtica Krčok femuru	NS NS −11 %
				Postmenopauza	10	6	SPA DPA	Predlaktie	−11 %
								Chrbtica	−15 %
								Krčok femuru	−23 %
Adlin et al. [45]	Prierezová- krátkodobá	Hashimotova hypotyreóza, struma, noduly	áno	Postmenopauza	11	15,1	DPA	Chrbtica Krčok femuru Trochanter Wardov trojuholník	NS NS NS NS
Franklyn et al. [61]	Prierezová- krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	áno	Premenopauza	18	8	DXA	Chrbtica	NS
				Postmenopauza	26			Krčok	NS
								femuru	NS
								Trochanter Wardov trojuholník	NS
Pioli et al. [75]	Longitudinálna	Struma, karcinóm štítnej žľazy	áno	Premenopauza	14	1–3	SPA DPA	Predlaktie Chrbtica	NS −2,6 %/r
Lehmke et al. [63]	Prierezová- krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	áno	Premenopauza	25	5	SPA QCT	Predlaktie Kalkaneus Chrbtica	NS NS +12,4 %
				Postmenopauza	16			Predlaktie Kalkaneus Chrbtica	−15 % −22 % NS
Mudde et al. [71]	Prierezová- krátkodobá	Struma	áno	Premenopauza Postmenopauza	16 17	Sine	SPA	Predlaktie Predlaktie	Znížená Znížená
Grant et al. [86]	Prierezová- krátkodobá	Hypotyreóza	áno	Postmenopauza	44	12.6	SPA	Predlaktie	NS
Kung et al. [84]	Prierezová- krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	áno	Postmenopauza	34	12.2	DXA	Chrbtica Krčok femuru Trochanter Wardov trojuholník	−18,3 % −12,1 % −13,1 % −12,1 %

Tabuľka 1 – pokračovanie
Kostné zmeny pri supresii TSH

Štúdia (Literatúra)	Design štúdie	Charakteristika pacientov	Kon- trolná skup.	Status menopauzy	Počet pacient. n	Priemer. doba terapie, r	Technika merania BMD	Zmeraná oblasť skeletu	Zmeny BMD
Foldes et al. [72]	Prierezová- krátkodobá	Subklinická hypertyreóza	áno	Premenopauza	13	Sine	DXA DXA SPA	Chrbtica Krčok femuru Predlaktie	NS NS NS NS
				Postmenopauza	24		DXA DXA SPA	Chrbtica Krčok femuru Predlaktie	Znížená Znížená Znížená Znížená
		Toxický adenóm	áno	Premenopauza	6	Sine	DXA DXA SPA	Chrbtica Krčok femuru Predlaktie	Znížená Znížená Znížená Znížená
				Postmenopauza	16		DXA DXA SPA	Chrbtica Krčok femuru Predlaktie	Znížená Znížená Znížená Znížená
	Prierezová- krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	nie	Premenopauza	20	9	DXA	Chrbtica Krčok	NS NS
				Postmenopauza	18			femuru	NS
Giannini et al. [62]	Prierezová- krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	áno	Premenopauza Postmenopauza	12 13	8 9	DXA	Chrbtica	NS
Marcocci et al. [64]	Prierezová- krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy, struma	áno	Premenopauza	47	10	DXA	Chrbtica Proximálny femur Cele telo	NS NS NS
Garton et al. [65]	Prierezová- krátkodobá	Autoimunitná tyreoiditída	áno	Premenopauza	20	4	DXA	Chrbtica Krčok femuru Trochanter Wardov trojuholník	NS NS NS NS NS
Schneider et al. [83]	Prierezová- krátkodobá	Hypertyreóza alebo hypotyreóza v anamnéze	áno	Postmenopauza	120	20,4	SPA DXA	Predlaktia Proximálny femur Chrbtica	-7,3 % -7,8 % -5,3 %
Hawkins et al. [103]	Prierezová- krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	áno	Postmenopauza	21	6,2	DXA	Chrbtica	NS
Muller et al. [60]	Prierezová- krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy, struma	áno	Premenopauza	23	11	DXA	Chrbtica Krčok	NS NS
				Postmenopauza	27			femuru	NS
De Rosa et al. [67]	Prierezová- krátkodobá	Struma	áno	Premenopauza	25	1,1	DXA	Chrbtica Krčok femuru Trochanter Wardov trojuholník	NS NS NS NS NS
				Postmenopauza	25	3,5			
McDermott et al. [76]	Longitudinálna	Karcinóm štítnej žľazy, struma, noduly	áno	Premenopauza Postmenopauza	24 44	2,9–5,4	SPA DPA	Predlaktie Chrbtica Krčok femuru	Znížená Znížená Znížená Znížená
Kung AW, Yeung SS. [88]	Longitudinálna	Karcinóm štítnej žľazy	nie	Postmenopauza	15	2	DXA	Chrbtica Krčok femuru Trochanter Wardov trojuholník	-5 % -6,7 % -4,7 % -8,8 %

Tabuľka 1 – koniec
Kostné zmeny pri supresii TSH

Štúdia (Literatúra)	Design štúdie	Charakteristika pacientov	Kon- trolná skup.	Status menopauzy	Počet pacient. n	Priemer. doba terapie, r	Technika merania BMD	Zmeraná oblasť skeletu	Zmeny BMD
Gorres et al. [66]	Prierezová- krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	nie	Premenopauza Postmenopauza	15 32	6 11	DXA	Chrbtica Celý femur Trochanter	NS NS NS
Rosen et al. [74]	Longitudinálna	Karcinóm štítnej žľazy	áno	Premenopauza Postmenopauza	17 2	2	DXA	Predlaktie Chrbtica Proximálny femur Cele telo	NS NS NS NS NS
Lopez et al. [77]	Longitudinálna	Karcinóm štítnej žľazy	áno	Premenopauza Postmenopauza	43 53	3,6	DXA	Chrbtica Krčok femuru	NS NS
Sijanovic et al. [78]	Longitudinálna	Karcinóm štítnej žľazy	nie	Premenopauza	19	10	DXA SPA	Chrbtica Krčok femuru Distálny radius	NS NS Znížená
Baldini et al. [68]	Prierezová- krátkodobá	Benígna nodózna struma	áno	Premenopauza Postmenopauza	36 53	2	DXA	Celé telo	NS

P > 0,05: nesignifikantné (NS), DXA: dvojenergetická röntgenová absorpciometria, SPA: jednofotónová absorpciometria, DPA: dvojfotónová absorpciometria

Tabuľka 2:
Kostné zmeny pri substitučnej liečbe tyreoidálnymi hormónmi

Štúdia (Literatúra)	Design štúdie	Charakteristika pacientov	Kon- trolná skup.	Status menopauzy	Počet pacient. n	Priemer. doba terapie, r	Technika merania BMD	Zmeraná oblasť skeletu	Zmeny BMD
Ribot et al. [87]	Prierezová- krátkodobá	Nodózna struma	nie	Postmenopauza	21	5,5	DPA	Chrbtica	NS
Greenspan et al. [99]	Prierezová- krátkodobá	Hypothyreóza alebo hypertyreóza v anamnéze, karcinóm štítnej žľazy	nie	Premenopauza Postmenopauza	28 15	12 15	DPA DPA QCT DPA DPA QCT	Proximálny femur Chrbtica Chrbtica Proximálny femur Chrbtica Chrbtica	-5,1 % NS -6,7 % -6,2 % NS NS
Kung AW, Pun KK. [100]	Prierezová- krátkodobá	Hashimotova hypothyreóza	áno	Premenopauza	26	7,5	DXA	Chrbtica Krčok femuru Cele telo Trochanter Wardov trojuholník	NS -5,7 % NS -7,0 % -10,6 %
Ross [98]	Longitudinálna	Hypothyreóza	áno	Postmenopauza	17	1,2	SPA DXA	Predlaktie Chrbtica	NS NS
Grant et al. [86]	Prierezová- krátkodobá	Hypothyreóza	áno	Postmenopauza	34	10,3	SPA	Predlaktie	NS
Campos- Pastor et al. [43]	Prierezová- krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy hypothyreóza alebo hypertyreóza v anamnéze, struma	áno	Premenopauza Postmenopauza	15 9	0,7–15	DXA	Chrbtica Wardov trojuholník Krčok femuru Chrbtica Wardov trojuholník Krčok femuru	NS NS NS Znížená Znížená NS

Tabuľka 2 – pokračovanie
Kostné zmeny pri substitučnej liečbe tyreoidálnymi hormónmi

Štúdia (Literatúra)	Design štúdie	Charakteristika pacientov	Kon- trolná skup.	Status menopauzy	Počet pacient. n	Priemer. doba terapie, r	Technika merania BMD	Zmeraná oblasť skeletu	Zmeny BMD
Duncan et al. [44]	Prierezová- krátkodobá	Hashimotova hypotyreóza, hypertyreóza v anamnéze, noduly, karcinóm štítnej žľazy	nie	Premenopauza Postmenopauza	195	9	DPA	Chrbtica Krčok femuru Wardov trojuholník Trochanter Predlaktie	NS NS NS NS NS NS
	Longitudinálna		nie	Premenopauza Postmenopauza	64	2–3	DPA	Chrbtica Krčok femuru Wardov trojuholník Trochanter Predlaktie	NS NS NS NS NS Znížená
Garton et al. [65]	Prierezová- krátkodobá	Autoimunitná tyreoiditída	Ano	Premenopauza	20	4	DXA	Chrbtica Krčok femuru Trochanter Wardov trojuholník	–8 % NS –6 % NS
Schneider et al. [83]	Prierezová- krátkodobá	Hypertyreóza alebo hypotyreóza v anamnéze	áno	Postmenopauza	74	20,4	DXA	Predlaktie Proximálny femur Chrbtica	NS NS
Hawkins et al. [103]	Prierezová- krátkodobá	Zápal štítnej žľazy	áno	Postmenopauza	10	9	DXA	Chrbtica	NS
Franklyn et al. [102]	Prierezová- krátkodobá	Hypertyreóza v anamnéze	áno	Premenopauza	27	5,8	DXA	Chrbtica Krčok femuru Trochanter Wardov trojuholník	NS NS NS NS NS
		Hypertyreóza v anamnéze	áno	Postmenopauza	60	9,8	DXA	Chrbtica Krčok femuru Trochanter Wardov trojuholník	NS –5,6 % NS –3,9 % NS
		Hypotyreóza v anamnéze	áno	Postmenopauza	22	5,9	DXA	Chrbtica Krčok femuru Trochanter Wardov trojuholník	NS NS NS NS NS

P > 0,05: nesignifikantné (NS), DXA: dvojeenergetická röntgenová absorpciometria, SPA: jednofotónová absorpciometria, DPA: dvojfotónová absorpciometria, QCT: kvantitatívna počítačová tomografia

Pri čiastočnej supresii TSH, metaanalýzy zahŕňajú len malé a heterogénne štúdie a výsledky sú nedostatočné, ale vo všeobecnosti sa odporúča vyšetrovať BMD pri čiastočnej supresii TSH najmä u postmenopauzálnych žien, a pretože tyreoidálne hormóny majú väčší vplyv na kortikálnu kosť, odporúča sa vyšetrovať BMD predovšetkým kosti s prevažne kortikálnou štruktúrou [90].

V klinickej praxi je potrebné vždy monitorovať terapiu tyreoidálnymi hormónmi sledovaním hladiny TSH (IRMA) a fT4. Indikáciu supresívnej terapie je vždy dôležité posudzovať s prihliadnutím k riziku osteoporózy. Neexistuje však žiadna štúdia, ktorá by presne určila obdobie, kedy treba merať BMD u pacientov so supresívnou liečbou tyreoidálnymi hormónmi. Podľa štandardných

smerníc prevencie osteoporózy, BMD má byť vyšetrená od jedného do dvoch rokov od začiatku supresívnej liečby tyreoidálnymi hormónmi [90,91]. U žien po menopauze je potrebné zvážiť aj podávanie estrogénov (HRT), alebo iných antiresorpčných liekov spolu s vápnikom, vitamínom D a cvičením.

Kostné zmeny pri hypotyreóze a substitučnej liečbe tyreoidálnymi hormónmi

U novorodencov s kongenitálnou hypotyreózou sa stretávame často s nezrelosťou skeletu, ktorá sa však v priebehu jedného až dvoch rokov pri adekvátnej substitučnej terapii upraví. V priebehu prvých týždňov je oneskorený rast so vznikom relatívnej makroce-

Tabuľka 3
Algoritmus sledovania kostného nálezu u ochorení štítnej žľazy

Stav (klinická diagnóza)	Postup (z hľadiska poruchy štítnej žľazy)	Postup (z hľadiska kostných zmien)
Hypertyreóza (Graves-Basedowova choroba, toxická jednuzlová alebo toxická multinodózná struma) Supresia TSH <i>a – Kompletná supresia</i> (terapia vysokorizikového karcinómu štítnej žľazy) <i>b – Subklinická hypertyreóza – exogénna</i> (terapia multinodózne strumy alebo solitárnych uzlov) <i>c – Subklinická hypertyreóza – endogénna</i> (subakútna tyreoditída, jednuzlová alebo multinodózná struma) Adekvátna substitučná terapia TH (sledovaná hypotyreóza)	Cieľiť a dosiahnuť eutyreózu Supresia hladiny TSH na < 0,1 µU/ml Znížiť hladiny TSH na 0,2-0,5 µU/ml Obnoviť eutyreózu Liečiť a dosiahnuť eutyreózu	Merať BMD, predovšetkým oblasť proximálneho femuru u žien v pre- a postmenopauze Merať BMD, predovšetkým oblasť proximálneho femuru u žien v pre- a postmenopauze Merať BMD, predovšetkým oblasť proximálneho femuru v postmenopauze Merať BMD, predovšetkým oblasť proximálneho femuru v postmenopauze Štandardný postup pre normálnu populáciu predovšetkým v premenopauze V postmenopauze???

falie. Pre hypotyreózu získanú v detskom veku je typické spomalenie rastu a oneskorenie kostnej zrelosti. U dospelých pacientov s hypotyreózou sa znižuje diferenciácia kostných buniek a zároveň aj aktivita osteoklastov a osteoblastov. Zdá sa však, že tieto zmeny nemajú významnú klinickú relevanciu.

Substitučná liečba hormónmi štítnej žľazy sa definuje ako exogénna dávka L-tyroxínu, ktorá udržiava hodnoty TSH v normálnom rozmedzí (0,5–5 µU/ml) a pri použití supersenzitívnych metód IRMA až na 0,1 µU/ml. Doporučená denná dávka L-tyroxínu na dosiahnutie tejto hodnoty je u novorodencov a dojčiat v súčasnej dobe 10–15 µg/kg telesnej hmotnosti [92–95], pre mladé osoby 1,7 µg/kg telesnej hmotnosti a okolo 1,0 µg/kg telesnej hmotnosti pre staršie osoby [96], pričom dávky treba individualizovať za účelom prevencie vzniku iatrogénnej hypertyreózy.

Otázka kostných zmien pri hypotyreóze a substitučnej liečbe tyreoidálnymi hormónmi je diskutabilná. Veľké retrospektívne štúdie [40] poukazujú na signifikantne vysoké riziko fraktúr u pacientov s hypotyreózou v čase stanovenia diagnózy, ako aj po liečbe (IRR 2,17–2,35). Iné štúdie [97] zaznamenali signifikantne vysoké riziko fraktúr predlaktia len u pacientov po menopauze (RR 1,8, 95 % CI: 1–3,2). Ross [98] negatívne kostné zmeny u postmenopauzálnych žien pri adekvátnej substitučnej liečbe a sledovanej hypotyreóze nezaznamenával.

U premenopauzálnych žien, niektoré štúdie poukazujú na pokles BMD [65,99,100], iné štúdie žiadne zmeny BMD nezaznamenali [43–45] (tabuľka 2). Metaanalýza niekoľkých starších štúdií (41 krátkodobých prierezových štúdií) [80] poukazuje na pokles BMD v oblasti proximálneho femuru a stavcov, pričom pokles BMD v oblasti proximálneho femuru bol výraznejší, ale je veľmi pravdepodobné, že v týchto štúdiách boli zaradení pacienti liečení vysokou dávkou tyreoidálnych hormónov [70,73]. U adolescentných dievčat užívajúcich tyreoidálne hormóny v substitučných dávkach pre autoimunitnú tyreoiditídu neboli zaznamenané negatívne zmeny v BMD [101].

Jednou z najčastejších fraktúr v starobe je fraktúra proximálneho femuru. Prospektívne štúdie ukázali, že substitučná liečba tyreoidálnymi hormónmi nemá vplyv na fraktúry krčka femuru u starších žien [23,38,39]. U postmenopauzálnych žien negatívne zmeny BMD následkom substitučnej liečby hormónmi štítnej žľazy neboli preukázané vo viacerých štúdiách [44,83,86,87,99,102,103].

Väčšina autorov [54,98] predpokladá, že adekvátna substitučná liečba tyreoidálnymi hormónmi nemá klinický signifikantný negatívny vplyv na kostnú densitu, a to najmä u pacientov pred menopauzou. V súčasnosti pacienti s touto terapiou sú z osteologického hľadiska považovaní za príslušníkov normálnej populácie.

Problémy v interpretácii klinických štúdií

Hoci efekt tyreoidálnych hormónov na kostné tkanivo nie je zložitý odhadnúť, interpretácia klinických štúdií je zložitá. Tieto zložité závery vychádzajú zo zmien v type terapie, zmien v definovaní „supresie“ a „substitúcie“, z problémov v prevedení štúdií, z rozdielu v používanej technike merania BMD, spojenia heterogénnych pacientov a problémov s premenlivým priebehom a charakterom ochorení štítnej žľazy. Chýbajú veľké, randomizované a dobre definované štúdie, ktoré by modernými metódami (DXA) sledovali BMD u homogénnych skupín pacientov s ochoreniami štítnej žľazy.

Používané dávky L-tyroxínu za účelom supresie TSH, alebo substitúcie za posledných 15 rokov značne poklesli [104,105]. Pred rokom 1984 substitučná dávka hormónov štítnej žľazy predstavovala 50–300 µg/d [104], dnes je to 50–150 µg/d [106]. Rovnako podávané dávky tyreoidálnych hormónov pri supresii TSH obsahovali až dvojnásobok dnešných dávok [105,106]. K celkovej redukcii používaných dávok tyreoidálnych hormónov prispelo zlepšenie štandardizácie obsahu hormónu v tyroxínových tabletkách a citlivejšie metódy merania TSH. Pred rokom 1984 boli preparáty štandardizované len obsahom jódu a obsah hormónu značne kolísal. V roku 1984 sa začalo monitorovanie obsahu L-tyroxínu v tabletkách presnejšou vysokotlakovou chromatografiou. Pred desiatimi rokmi boli pri liečbe ochorení štítnej žľazy používané zmesi T3 a T4, pričom množstvo T3 v tyroxínových preparátoch môže byť rôzne vysoké, čo vedie k značnému zvýšeniu resorpcie kosti [107].

Rozličné formy prevedenia štúdií viedli k rozličným a pochybným výsledkom. Mnoho štúdií je menšieho rozsahu, krátkodobé prierezové (cross-sectional) štúdie nemôžu vysvetliť rozdiely, ktoré vznikajú v dôsledku toho, že pacienti a kontrolná skupina nie sú dostatočne porovnateľní. Zdrojom zmätkov je tiež zaradenie mužov a žien do jednej skupiny, ako aj žien pred a po menopauze do jednej skupiny. Metaanalýzy, ktoré obsahujú veľa pacientov, tiež poskytujú nespoľahlivé výsledky, pretože nevysvetľujú zmeny dávok, typ terapie alebo zmeny zdravotného stavu pacientov.

Používaná technika pri meraní BMD je ďalšia skutočnosť, pre ktorú nie je možné presne porovnať výsledky, a pretože tyreoidálne hormóny majú väčší vplyv na kortikálne než na trabekulárne kosti, práce skúmajúce oblasti bohaté na kortikálnu kosť ukazujú väčší efekt ako štúdie, ktoré skúmajú oblasti trabekulárnych kostí.

Záver

Exponenciálny nárast komplikácií osteoporózy nás núti zaujať razantnejší prístup v prevencii a terapii tohoto epidemiologicky závažného ochorenia. Plošný screening obyvateľstva, ktorý by defi-

noval rizikové skupiny, nie je z ekonomických dôvodov možný. Kým prevencii a liečbe primárnej osteoporózy sa v posledných rokoch venuje stále viac pozornosti, údaje o patogenéze, diagnostike a možnostiach liečby sekundárnej osteoporózy sú podstatne zriedkavejšie. Ide pritom o veľkú skupinu pacientov, u ktorých sa liečba kostných zmien nezriedka diametrálne odlišuje od liečby primárnej osteoporózy.

Napriek rozporom v literárnych údajoch niet pochýb o tom, že hypertyreóza môže nepriaznivo ovplyvniť kostnú hmotu s následným vznikom fraktúr proximálneho femuru a všeobecne sa odporúča zmerať BMD (preferenčne oblasť krčka femuru) u všetkých pacientiek s hypertyreózou v súčasnosti i v anamnéze, a to nezávisle od menopauzy. Pri supresii TSH sa zdá, že vyššie riziko vzniku osteoporózy majú najmä pacientky v postmenopauze, ktoré sú zároveň liečené vysokými dávkami tyreoidálnych hormónov (kompletná supresívna liečba pri karcinóme štítnej žľazy) a ženy s anamnézou hypertyreózy. Adekvátna substitučná terapia tyreoidálnymi hormónmi nemá negatívny efekt na kostné tkanivo, a to najmä u pacientov v premenopauze (tabuľka 3). Z týchto dôvodov je nutné rôzne skupiny pacientov s ochoreniami štítnej žľazy považovať z osteologického hľadiska za rizikové, a zvážiť potrebu vyšetřovať BMD, forsirovať a zahájiť preventívne opatrenia (primeraný prísun kalcia, pohybový režim, vitamín D, hormonálna substitúcia -HRT, podľa potreby aj iná antiresorpčná liečba).

Zoznam použitých skratiek:

ALP	alkalická fosfatáza
ALP-b	kostná frakcia alkalické fosfatázy
BGP	osteokalcín
BMD	denzita kostného minerálu
DXA	dvojenergetická röntgenová absorpciometria
GH	rastový hormón
H4-mRNA	histon H4- mRNA
HRT	hormonálna replenčná terapia (estrogénmi, progesterónom)
IGF(I)	inzulínu podobný rastový faktor 1
IGFBP2	väzbový proteín 2 pre IGF
IRMA	supersenzitívna imunoradiometrická metóda
PICP	karboxyterminálny propeptid prokolagénu I. typu
PINP	aminoterminálny propeptid prokolagénu I. typu
PTH	parathormón
TSH	tyreotropný hormón
VDR	receptor pre vitamín D

Literatúra

- Sawin CT, Geller A, Hershman JM, et al. The aging thyroid. The use of thyroid hormone in older persons. JAMA 1989;261:2653-5.
- Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. Am J Med 1997;103:3-8.
- von Recklinghausen FD. Die Fibrose oder deformierende Ostitis, die Osteomalazie und die osteoplastische Carzinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. In: Festschrift Rudolph Virchow. Berlin: Reiner, 1891:20-89.
- Ross DS, Neer RM, Ridgway EC, et al. 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;82:1167-70.
- Dieguez C, Jordan V, Harris P, Foord S et al. Growth hormone responses to growth hormone-releasing factor 1-29 in euthyroid, hypothyroid, and hyperthyroid rats. J Endocrinol 1986;109:53-56.
- Thorngren KG, Hansson LI. Effect of thyroxine and growth hormone on longitudinal bone growth in the hypophysectomized rat. Acta Endocrinol 1973;74:24-40.
- Harada Y, Okada Y, Hikita T et al. Comparison of growth acceleration of pituitary dwarfs treated with anabolic steroid and thyroid hormone with normal growth spurt. Acta Endocrinol 1973;74:237-249.
- Valcavi R, Dieguez C, Preece M, Taylor A, Portioli I, Scanlon MF. Effect of thyroxine replacement therapy on plasma insulin-like growth factor I levels and growth hormone responses to growth hormone releasing factor in hypothyroid patients. Clin Endocrinol 1998;27:85-90.
- Schmid C, Schlapfer I, Futo E, Waldvogel M 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 1992;126:467-473.
- Payer J, Killinger Z. Osteoporóza pri endokrinných ochoreniach. In: Spustová V. Osteoporóza. Bratislava: SAP, 1998:99-104.
- Baxter JD, Bondy PK. Hypercalcemia of thyrotoxicosis. Ann Intern Med 1966;65:429-442.
- Fallon MD, Perry HMI, Bergfeld M, Droke D, Avioli LV, Teitelbaum SL. Exogenous hyperthyroidism with osteoporosis. Arch Intern Med 1983;143:442-444.
- Jstrup B, Mosekilde L, Melsen F et al. Serum levels of vitamin D metabolism and bone remodeling in hyperthyroidism. Metab Clin Exp 1982;31:126-132.
- Haldimann B, Kaptein EM, Singer FR, Nicoloff JT et al. Intestinal calcium absorption in patients with hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1980;51:995-997.
- Bouillon R, De Moor P. Parathyroid function in patients with hyper and hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1974;38:999-1004.
- 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;51:793-797.
- Lekkerkerker JFF, Doorenbos H. The influence of thyroid hormone on calcium absorption from the gut in relation to urinary calcium excretion. Acta Endocrinol 1973;73:672-680.
- Yamamoto M, Markatos A, Seedor JG, Masarachia P et al. The effects of the amino bisphosphonate alendronate on thyroid hormone-induced osteopenia in rats. Calcif Tissue Int 1993;53:278-282.
- Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormone on bone and mineral metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am 1990;19:35-63.
- DeMenis E, DeRin G, Roiter I, Legovini P, Foscolo G, Conte N. Bone turnover in overt and subclinical hyperthyroidism due to autonomous thyroid hormone. Horm Res 1992;37:217-220.
- Kawaguchi H, Pilbeam CC, Woodiel FN, Raisz LG. Comparison of the effects of 3,5,3-triiodothyroacetic acid and triiodothyronine on bone resorption in cultured fetal rat long bones and neonatal mouse calvariae. J Bone Miner Res 1994;9:247-253.
- Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson GC. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. Endocrinology 1994;134:169-176.
- Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Prevalence of fracture in postmenopausal women with thyroid disease. Thyroid 1993;3:17-23.
- Akalin A, Colak O, Alatas O, Efe B. Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. Clin Endocrinol 2002;57:125-9.
- Miura M, Tanaka K, Komatsu Y, Suda M et al. A Novel Interaction between Thyroid Hormones and 1,25(OH)(2) D(3) in Osteoclast Formation. Biochem Biophys Res Commun 2002;291:987-94.
- Onghiphadhanakul B, Jenis LG, Braverman LE, Alex S, Stein GS, Lian JB, Baran DT. Etidronate inhibits the thyroid hormone-induced bone loss in rats assessed by bone mineral density and messenger ribonucleic acid markers of osteoblast and osteoclast function. Endocrinology 1993;133:2502-2207.
- Jodar E, Martinez-Diaz-Guerra G, Azriel S, Hawkins F. Bone mineral density in male patients with L-thyroxine suppressive therapy and Graves disease. Calcif Tissue Int 2001;69:84-7.
- Harvey RD, McHardy KC, Ried 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;72:1189-1194.
- Krakerauer JC, Kleerekoper M. Borderline low serum thyrotropin level is correlated with increased fasting urinary hydroxyproline excretion. Arch Intern Med 1992;152:360-364.
- Garnero P, Vassy V, Bertholin A et al. Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:955-959.
- Okawa M, Kushida K, Takahashi M, Ohishi T, Hoshino H, Suzuki M, Ogihara H, Ishigaki G, Inoue T. Bone turnover and cortical bone mineral density in the distal radius in patients with hyperthyroidism being treated with antithyroid drugs for various periods of time. Clin Endocrinol 1999;50:171-176.
- Sabuncu T, Aksoy N, Arkan E et al. Early changes in parameters of bone mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Res 2001;27:203-13.
- Brixen K, Nielsen HK, Eriksen EF, Charles P, Mosekilde L. Efficacy of wheat germ lectin-precipitated alkaline phosphatase in serum as an estimator of bone mineralization rate: Comparison to serum total alkaline phosphatase and serum bone gla-protein. Calcif Tissue Int 1989;44:93-98.
- Obermayer-Pietsch BM, Fruhauf GE, Chararas K et al. Association of the vitamin D receptor genotype BB with low bone density in hyperthyroidism. J Bone Miner Res 2000;15:1950-5.
- Ban Y, Ban Y, Taniyama M, Katagiri T. Vitamin D receptor initiation codon polymorphism in Japanese patients with Graves' disease. Thyroid 2000;10:475-80.
- Leger J, Tourrel C, Ruiz JC, Czernichow P, Garabedian M. Vitamin D receptor genotype and bone mineral density in Caucasian children with congenital hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13:599-603.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid disease. In: Guide to Clinical Preventive Services. 2d ed. Baltimore: Williams Wilkins, 1996:209-18.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995;332:767-73.
- Wejda B, Hintze G, Katschinski B, Olbricht T, Benker G. Hip fractures and the thyroid: a case - control study. J Intern Med 1995;237:241-7.

40. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid* 2002;12:411–9.
41. Diamond T, Vine J, Smart R, Butler P. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med* 1994;120:8–11.
42. Grant DJ, McMurdo ME, Mole PA, Paterson CR. Is previous hyperthyroidism still a risk factor for osteoporosis in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:339–45.
43. Campos-Pastor MM, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F et al. Bone mass in females with different thyroid disorders: influence of menopausal status. *Bone Miner* 1993;21:1–8.
44. 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;4:183–90.
45. Adlin EV, Maurer AH, Marks AD, Channick BJ. Bone mineral density in post-menopausal women treated with L-thyroxine. *Am J Med* 1991;90:360–6.
46. Lee MS, Kim SY, Lee MC et al. Negative correlation between the change in bone mineral density and serum osteocalcin in patients with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:766–70.
47. Ben-Shlomo A, Hagag P, Evans S, Weiss M. Early postmenopausal bone loss in hyperthyroidism. *Maturitas* 2001;39:19–27.
48. 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;6:161–8.
49. 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;6:169–75.
50. Isaia GC, Roggia C, Gola D et al. Bone turnover in hyperthyroidism before and after thyrostatic management. *J Endocrinol Invest* 2000;23:727–31.
51. 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;18:439–46.
52. Rosen CJ, Adler RA. Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1531–4.
53. 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;5:359–63.
54. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 1999;130:750–758.
55. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 1996;156:2165–72.
56. Klee GG, Hay ID. Role of thyrotropin measurements in the diagnosis and management of thyroid disease. *Clin Lab Med* 1993;13:673–82.
57. Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash C et al. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:344–50.
58. Ross DS. Subclinical thyrotoxicosis. In: Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar. The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:1016–20.
59. 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;106:443–4.
60. Muller CG, Bayley TA, Harrison JE, Tsang R. Possible limited bone loss with suppressive thyroxine therapy is unlikely to have clinical relevance. *Thyroid* 1995;5:81–7.
61. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 1992;340:9–13.
62. Giannini S, Nobile M, Sartori L, Binotto P et al. Bone density and mineral metabolism in thyroidectomized patients treated with long term L-thyroxine. *Clin Sci (Colch)* 1994;87:593–7.
63. Lehmknecht 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;36:511–7.
64. Marcocci C, Golia F, Bruno-Bossio G, Vignali E, Pinchera A. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:818–23.
65. Garton M, Reid I, Loveridge N, Robins S, Murchison L, Beckett G et al. Bone mineral density and metabolism in premenopausal women taking L-thyroxine replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:747–55.
66. 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;23:690–2.
67. 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;27:503–7.
68. Baldini M, Gallazzi M, Orsatti A et al. Treatment of benign nodular goitre with mildly suppressive doses of L-thyroxine: effects on bone mineral density and on nodule size. *J Intern Med* 2002;251:407–14.
69. 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* 1990;72:1184–8.
70. 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;33:107–17.
71. Mudde AH, Reijnders FJ, Kruseman AC. Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:35–9.
72. 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;39:521–7.
73. 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;259:3137–41.
74. Rosen HN, Moses AC, Garber J, Ross DS, Lee SL, Ferguson L 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;83:2324–30.
75. Pioli G, Pedrazzoni M, Palummeri E, Sianesi M, Del Frate R, Vescovi PP et al. Longitudinal study of bone loss after thyroidectomy and suppressive thyroxine therapy in premenopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;126:238–42.
76. 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;56:521–5.
77. Lopez Alvarez MB, Hawkins F, Rigopoulou D et al. The risk factors and mineral density in women on long term levothyroxine treatment. *Med Clin Barc* 1999;112:85–9.
78. Sijanovic S, Karner I. Bone loss in premenopausal women on long-term suppressive therapy with thyroid hormone. *Medicine Women's Health* 2001;6:3.
79. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC et al. Risk for Fracture in Women with Low Serum Levels of Thyroid-Stimulating Hormone. *Ann Intern Med* 2001;134:561–568.
80. 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;81:4278–89.
81. Faber J, Gallo AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994;130:350–6.
82. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3881–5.
83. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. *JAMA* 1994;271:1245–9.
84. Kung AW, Lorentz T, Tam SC. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:535–40.
85. Stall GM, Harris S, Sokol LJ, Dawson-Hughes B. Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1990;113:265–9.
86. Grant DJ, McMurdo ME, Mole PA et al. Suppressed TSH levels secondary to thyroxine replacement therapy are not associated with osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:529–33.
87. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:143–53.
88. 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;81:1232–6.
89. Stepan JJ, Limanova Z. Biochemical assessment of bone loss in patients on long-term thyroid hormone treatment. *Bone Miner* 1992;17:377–388.
90. Department of Health and Human Services, Health Care Financing Administration. Medicare program; Medicare coverage of and payments for bone mass measurements-HCFA. Interim final rule with comment period. *Fed Regist* 1998;63:34321.
91. Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, D.C.: National Osteoporosis Foundation, 1998:1–38.
92. Campos SP, Sandberg DE et al. Outcome of lower L-thyroxine dose for treatment of congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr* 1995;34:514–20.
93. Ehrlich R. Thyroxine dose for congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr* 1995;34:521–522.
94. Van Vliet G. Treatment of congenital hypothyroidism. *Lancet* 2001;358:86–7.
95. Van Vliet G. Neonatal hypothyroidism. *Thyroid* 1999;9:79–84.
96. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA* 1995;273:808–12.
97. Vestergaard P, Weeke J, Hoeck HC et al. Fractures in patients with primary idiopathic hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:335–40.
98. 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;95:385–8.
99. Greenspan SL, Greenspan FS, Resnick NM, Block JE et al. Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving long-term L-thyroxine therapy. *Am J Med* 1991;91:5–14.

100. Kung AW, Pun KK. Bone mineral density in premenopausal women receiving long-term physiological doses of levothyroxine. *JAMA* 1991;265:2688–91.
101. 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;155:452–7.
102. Franklyn J, Betteridge J, Holder R, Daykin J et al. Bone mineral density in thyroxine treated females with or without a previous history of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:425–32.
103. 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;54:16–9.
104. Werner SC. Hypothyroidism, treatment, In: Werner SC, Ingbar SH, eds. *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 4th ed. Hagerstown, M.D, Harper Row, 1978:965–70.
105. Werner SC. Nontoxic goiter and thyroid cancer: modalities of medical therapy. In: Werner SC, Ingbar SH, eds. *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 4th ed. Hagerstown, M.D.: Harper Row, 1978:525–7.
106. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993;119:492–502.
107. Rosen HN, Moses AC, Gundberg C, Kung VT et al. Therapy with parenteral pamidronate prevents thyroid hormone-induced bone turnover in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:664–9.