

TYREOTOXIKÓZA A KOST

MUDr. Yvona Hřčková¹, MUDr. Hana Šarapatková², Mgr. Jana Vrbková³, MUDr. Jarmila Indráková¹

¹I. interní klinika FN a LF UP Olomouc, ²Interní a endokrinologická ordinace Olomouc, ³Přírodovědecká fakulta UP Olomouc

Osteoporóza byla jako nemoc definována WHO (Světovou zdravotnickou organizací) v 1993, od té doby je jí věnována intenzivní pozornost. Výrazným způsobem narůstá také incidence tyreopatií. Je známo, že hormony štítné žlázy významným způsobem zasahují do kostního metabolismu a mohou svým vlivem být příčinou osteoporózy nebo přispívat k jejímu vzniku. Ve své práci jsme se zaměřily na ženy s tyreotoxikózou s cílem ověřit vliv nadměrné produkce hormonů štítné žlázy na parametry kostního metabolismu. Skupinu žen s hypertyreózou jsme srovnávaly s kontrolní skupinou zdravých žen bez tyreopatie, v úvahu jsme braly i status menopauzy. V naší práci jsme v souladu s literaturou prokázaly poškození skeletu i zvýšení kostního obrátu v době tyreotoxikózy s tím, že parametry se po dosažení remise upravily.

Interní Med. 2006; 5: 249–251

Úvod

Tyreoidální hormony mají nezastupitelnou úlohu ve vývoji kosti po dobu fetálního období, po dobu modelace v dětství a při remodelačních cyklech v dospělosti. Efekt tyreoidálních hormonů je realizován přímo (prostřednictvím RANKL) i nepřímo (prostřednictvím růstových hormonů, růstových faktorů, pohlavních hormonů, parathormonu, vitamínu D atd.). Hypertyreóza vede ke zvýšení kostní resorpce, poklesu BMD (preferenčně v oblasti kosti kortikální) a riziku vzniku fraktur. Ale i tak účinek tyreoidálních hormonů na kostní metabolický obrát není plně zodpovězen. Franklyn ve své studii zahrnující více jak 27 tisíc nemocných s tyreoidálním onemocněním zjistil, že zvýšené riziko osteoporózy mají pacientky s anamnézou hypertyreózy (14).

Cíl práce

Cílem naší práce bylo dokumentovat změny kostního metabolismu našich nemocných s hypertyreózou. Na našem souboru jsme chtěly ověřit starší i novější fakta u pacientek s hypertyreózou sledovaných v naší ambulanci. Tyto nemocné jsme srovnávaly se skupinou kontrolních žen bez tyreopatie. Pokusily jsme se také srovnat výsledky u nemocných v premenopauze a postmenopauze. Sledovaly jsme také ochotu pacientek ke spolupráci – a to s ohledem na event. dlouhodobou léčbu osteoporózy.

Charakteristika souboru

Do studie jsme zařadily 20 pacientek s hypertyreózou a 26 žen bez tyreopatie, oba soubory průměrného věku 55 let. Do studie byly zařazeny ženy tak, jak přicházely do ambulance. Byly rozděleny do skupiny s nově diagnostikovanou hypertyreózou a do kontrolní skupiny žen bez tyreopatie. V obou skupinách bylo možné rozdělení na skupinu žen v premenopauze a v postmenopauze.

V osobní anamnéze neměly ženy žádné závažné onemocnění. Neměly hypertenzní nemoc, neužívaly kortikoidy, antiepileptika, thiazidy, HRT (hormonální substituční terapie) a neužívaly léky na

léčbu osteoporózy. Šlo o nekuřačky s běžnou pohybovou aktivitou.

Materiál a metody

Skupiny žen s tyreotoxikózou i žen bez onemocnění štítné žlázy byly srovnatelné po stránce věku.

Skupinu žen s tyreotoxikózou tvořilo celkem 20 pacientek. Graves-Basedowova tyreotoxikóza byla diagnostikována u 6 pacientek, 14 mělo toxickou uzlovou strumu (autonomie štítné žlázy), z toho 1 měla toxický adenom.

Všechny byly léčeny tyreostatikem do dosažení eutyreózy – byl použit Carbimazol tbl. á 5 mg (carbimazolum) v iniciační dávce v průměru 32,5 mg denně po dobu 1 měsíce, celková doba terapie do dosažení eutyreózy trvala v průměru 3,5 měsíce. Po dosažení eutyreózy bylo provedeno definitivní řešení – v případě pacientek s toxickou uzlovou strumou byla provedena totální tyreoidectomie, u pacientky s toxickým adenomem chirurg provedl totální lobectomii, 1x byla provedena totální tyreoidectomie u pacientky s imunogenní tyreotoxikózou.

Mezi ženami s tyreotoxikózou bylo 10 žen v menopauze a 10 mělo pravidelný menstruační cyklus. Ve skupině kontrolních žen bez tyreotoxikózy mělo 11 žen pravidelný menstruační cyklus, 15 bylo v menopauze.

U každé ženy jsme hodnotily výšku, váhu, BMI, běžné laboratorní nálezy – sérové hodnoty cholesterolu, triglyceridů, jaterní testy (bilirubin ALT, AST, GMT, ALP), renální funkce (urea a kreatinin), glykemii, markery kostní resorpce (odpad kalcia moče/24 hod., koncentraci celkového a ionizovaného kalcia v séru, odpad deoxypyridinolinu a pyridinolinu moče/24 hod., tartarát rezistentní kyselá fosfatáza) a formace (sérová koncentrace osteokalcinu, odpad hydroxyprolinu v moči/24 hod., IGF1), hormonální vyšetření (parathormon, FSH, LH, estradiol, volný testosteron, SHBG, tyreoidální hormony).

Laboratorní odběry byly provedeny standardním způsobem na začátku sledování a v době remise tyreotoxikózy. Pacientky byly řádně ústně i písemně

poučeny o dietě i způsobu sběru moče za 24 hodin. Všechny pacientky podepsaly informovaný souhlas.

Období mezi vstupním odběrem v době diagnózy tyreotoxikózy a kontrolním vyšetřením po dosažení eutyreózy bylo v průměru 4,5 měsíce.

Také kontrolní skupina žen bez onemocnění štítné žlázy byla odebrána ve stejném časovém intervalu – tj. 4,5 měsíce.

U všech nemocných bylo provedeno denzitometrické vyšetření dvoufotonovou kostní denzitometrií s použitím přístroje LUNAR DPX-L standardním způsobem.

Byla hodnocena oblast bederní páteře L1-3, krček kosti stehenní a oblast Wardova trojúhelníku a velkého trochanteru.

Získané hodnoty jsem vyhodnotily statisticky v prostředí R (www.r-project.org). Kromě základních výpočtů popisné statistiky byl při porovnávání jednotlivých skupin použit Wilcoxonův párový nebo dvouvýběrový test.

Výsledky

Statistické analýze byl podroben soubor dat naměřených hodnot parametrů u celkem 20 pacientek s tyreotoxikózou a 26 pacientek z kontrolní skupiny. Měření všech parametrů, vyjma IGF I a denzitometrie (oboje zjišťováno jen před léčbou), bylo provedeno ve dvou časech: před léčbou a po léčbě. Dalším rozlišovacím ukazatelem u každé pacientky byl status menopauzy.

V našem souboru byly získány následující výsledky:

Pacientky s tyreotoxikózou při vstupním vyšetření měly na rozdíl od žen z kontrolní skupiny vyšší hladiny IGF I, tento rozdíl byl staticky významný na hladině významnosti 0,05.

Pacientky s floridní tyreotoxikózou se od kontrolní skupiny lišily statisticky významně na hladině významnosti 0,05 i v následujících parametrech – osteokalcin, alkalická fosfatáza, tartarát-rezistentní kyselá fosfatáza, hydroxyprolin, sérové kalcium, deoxypyrimidinol,

Tabulka 1. Analýza rozdílu mezi 1. a 2. odběrem ve skupinách KO x TX

TX						
Osteokalcin	Alkalická fosfatáza	Hydroxyprolin	Kalcium v moči	Kalcium celkové	Kalcium ionizované	Deoxypyridinolin
0,4666	0,2684	0,08195	0,4565	0,007179	0,004483	0,01718
Pyridinolin	Kys. fosfatáza	FSH	LH	TSH	FT3	FT4
0,0001678	0,05832	0,8408	0,615	6,104e-05	1,907e-06	1,907e-06
KO						
Osteokalcin	Alkalická fosfatáza	Hydroxyprolin	Kalcium v moči	Kalcium celkové	Kalcium ionizované	Deoxypyridinolin
0,002305	0,4195	0,1614	0,3104	0,2472	0,4649	0,4389
Pyridinolin	Kys. fosfatáza	FSH	LH	TSH	FT3	FT4
0,6634	0,8929	0,6997	0,297	0,3878	0,9205	0,671

pyridinolin – a to ve smyslu zvýšení hodnot oproti kontrolním ženám bez tyreopatie (tabulka 1).

Uvedené výsledky tedy svědčí o zvýšení kostního obratu u pacientek s floridní tyreotoxikózou.

Neprokázaly jsme mezi skupinami statisticky významný rozdíl v kalcii.

Statisticky jsme vyhodnocovaly event. rozdíly uvnitř skupiny žen s tyreotoxikózou podle stavu menopauzy, stejně jsme hledaly rozdíly ve skupině kontrolních žen bez tyreopatie podle stavu menopauzy – neprokázaly jsme statisticky významný rozdíl v hodnotách IGF I, osteokalcinu, alkalické fosfatázy, tartarát rezistentní fosfatázy, odpadu hydroxyprolinu, deoxypyrimidinolu a pyrimidinolu/24 hodin v moči, v koncentraci sérového kalcia.

Výsledky densitometrického vyšetření

Na základě provedeného densitometrického vyšetření jsme nenalezly statisticky významný rozdíl mezi skupinou žen s tyreotoxikózou a kontrolami, a to ani v T skóre ani v Z skóre (tabulka 2).

Statisticky významné rozdíly v hodnotách densitometrického vyšetření na hladině významnosti 0,05 jsme prokázaly mezi ženami s tyreotoxikózou po jejich rozdělení podle stavu menopauzy – a to snížení hodnot T skóre v oblasti bederní páteře L1-3, krčku stehenní kosti a v oblasti Wardova trojúhelníku u žen s tyreotoxikózou v postmenopauze (tabulka 3).

Diskuze

Je velmi těžké odhadnout výsledný efekt tyreoidálních hormonů na kostní tkáň, i interpretace klinických studií, které se tímto vztahem zabývají, je velmi složitá.

Provedené studie se od sebe liší řadou parametřů – použitými laboratorními metodami, technikami měření BMD, problémem je také heterogenita pacientů i proměnlivý průběh a charakter onemocnění štítné žlázy. Řada studií sleduje vliv substituční resp. supresní terapie na kostní metabolismus. Posouzení těchto studií je složité nejen tím, že došlo ke změně definice supresní a substituční dávky, ale také skutečností, že tyto pacienti jsou pod vlivem vyšších dávek tyreoidálních hormonů nesrovnatelně delší dobu

(např. pacienti léčení s diferencovanými karcinomy štítné žlázy), zatímco u nemocných s tyreotoxikózou se remise toxikózy dosahuje v řádu měsíců.

Velmi měnlivá je ovšem u nemocných s tyreotoxikózou doba do stanovení správné diagnózy a zahájení tyreostatické terapie.

Dalším významným problémem je i zařazení žen do jedné skupiny a také jejich rozdělení na pre- nebo postmenopauzální. Východiskem nejsou ani metaanalýzy velkých studií, neboť nejsou schopny postihnout všechny aspekty (věk, výchozí zdravotní stav pacienta a jeho změny v průběhu léčby, typ terapie aj.).

Můžeme říci, že vyšší riziko vzniku osteoporózy u žen s hypertyreózou existuje a je třeba považovat tyto ženy za rizikové z osteologického hlediska (5, 8, 11, 29, 30). Je prokázáno, že hormony štítné žlázy zvyšují kostní remodelaci (26).

U nemocných s tyreotoxikózou je třeba provádět velmi pečlivé sledování kostního metabolismu, vyšetřovat kostní denzitu a dbát na preventivní opatření (dostatečný přísun kalcia, pohybový režim, vitamín D), a především včas detekovat onemocnění štítné žlázy a toto onemocnění rychle a účinně léčit.

V naší práci jsme se na vlastní sestavě pacientek chtěly přesvědčit o vlivu zvýšené funkce štítné žlázy na kostní metabolismus.

Efekt hormonů štítné žlázy na kostní buňky může být částečně zprostředkovan stimulací IGF I. IGF I zvyšuje počet osteoblastů a stimuluje jejich diferenciaci a zvyšuje remodelaci kosti. Hormony štítné žlázy zvyšují produkci IGF-I (1, 3).

Zajímalo nás, jaká bude hladina IGF I v našem souboru nemocných s tyreotoxikózou. Porovnáním kontrolní skupiny pacientek a pacientek s tyreotoxikózou jsme prokázaly v souhlasu s literaturou statisticky významný rozdíl v hladině IGF I.

Hormony štítné žlázy přímo stimulují osteoblastickou sekreci ALP a osteokalcinu (1). Zvyšují kostní resorpci, což se projevuje zvýšeným vylučováním močového hydroxyprolinu a deoxypyridinolinu (1). V naší práci jsme prokázaly v souhlasu s literaturou (1, 3, 28) jednoznačný rozdíl ve srovnání nemocných s tyreotoxikózou a kontrolní skupinou v koncentraci celkového kalcia v séru (4, 17), odpadu deoxypyridinolinu a pyridinolinu v moči/24 hodin i v ostatních měřených parametrech.

Tabulka 2. Densitometrie – srovnání skupin TX a KO

	L1-L3	Krček	Wards	Troch.
T-score	0,9206	0,2986	0,3980	0,1259
Z-score	0,2925	0,2394	0,4174	0,1670

Tabulka 3. Densitometrie – srovnání skupin TX a KO podle stavu klimakteria

A. skupina TX0 x TX1 (p-value)				
	L1-L3	Krček	Wards	Troch.
T-score	0,01553	0,003598	0,003163	0,3527
Z-score	0,06954	0,5288	0,2799	0,5706
B. skupina KO0 x KO1 (p-value)				
	L1-L3	Krček	Wards	Troch.
T-score	0,7946	0,5186	1	0,3770
Z-score	0,5365	0,8651	0,9729	0,5304
C. skupina TX0 x KO0 (p-value)				
	L1-L3	Krček	Wards	Troch.
T-score	0,1831	0,02089	0,05563	0,06069
Z-score	0,09552	0,1527	0,2263	0,1527
D. skupina TX1 x KO1 (p-value)				
	L1-L3	Krček	Wards	Troch.
T-score	0,2544	0,2974	0,4256	0,7679
Z-score	0,6787	1	0,7679	0,8541

Naše výsledky tedy v souladu s literaturou prokazují zvýšení kostního obratu u pacientek s tyreotoxikózou.

V souladu s literárními údaji jsme dále prokázaly statisticky významný rozdíl při srovnání koncentrací celkového vápníku v séru mezi nemocnými s tyreotoxikózou ($2,571 \pm 0,13$) a kontrolami ($2,481 \pm 0,164$) (4, 26). V našem případě byly kalcemie vždy v mezích normy, v literatuře se popisují i hyperkalcemie, které jsou asymptomatické (3, 4). Tento nález je vysvětlován zvýšenou bioaktivitou i koncentrací parathormonu v séru, sníženou absorpcí vápníku ve střevě a sníženou hladinou $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (3, 18).

Změny v hladinách ionizovaného kalcia a odpadů kalcia v moči/24 hodin jsme neprokázaly.

Pokud byla srovnávána skupina tyreotoxikóz před léčbou a po léčbě, prokázaly jsme ve shodě s literaturou statisticky významný pokles hodnocených kostních markerů vlivem léčby.

Zajímaly nás také rozdíly ve skupinách žen s toxikózou podle statu menopauzy – neprokázaly jsme statisticky významné rozdíly co do parametrů hodnotících kostní obrat. Tyreotoxikóza působila na kost v obou skupinách žen stejně.

V některých pracích nebyla prokázána zásadní změna při hodnocení denzity kosti (3), jiné práce naopak změny BMD prokázaly (11). V našem souboru jsme došli k závěru, že se skupina TX a KO významně neliší ve všech měřených parametrech. Prokázaly jsme však statisticky významný rozdíl při srovnání TX a KO1 v postmenopauze. Tyto skupiny se významně lišily v T score pro L1-3, pro oblast krčku femoru a Wardova trojúhelníku. V ostatních parametrech byl tento rozdíl statisticky nevýznamný. Je prokázáno, že ženy s tyreotoxikózou v postmenopauze jsou náchylnější k frakturám, tedy je léčbou nutné co nejdůrazněji zasahovat právě v této skupině (16).

Skutečnost, že jsme ani my neprokázaly denzitometrické změny na kostře u žen s tyreotoxikózou v premenopauze, si vysvětlujeme tím, že doba trvání onemocnění není s ohledem na současné diagnostické možnosti a včasné zahájení dostupné terapie tak dlouhá, aby mohlo dojít ke změnám na kostech, které by byly detekovatelné denzitometricky (11).

Na základě naší zkušenosti proto doporučujeme zejména u postmenopauzálních pacientek s tyreotoxikózou sledovat markery kostního metabolismu. Výsledky naší práce ukazují na nutnost rychlého dosažení eutyreózy u těchto žen, neboť u eutyreózních nemocných jsme prokázaly statisticky významnou normalizaci ve sledovaných parametrech kostního obratu.

Podle našich zkušeností můžeme konstatovat, že spolupráce při diagnóze i léčbě je u pacientek s tyreotoxikózou bez ohledu na stav menopauzy velmi dobrá, špatné zkušenosti co do reprodukovatelnosti máme se stanoveními ve vzorcích moče za

24 hodin, ani podrobná a opakovaná instruktáž bez ohledu na intelektové schopnosti pacienta nemusí vést k žádoucímu výsledku.

Závěr

Na základě naší zkušenosti doporučujeme zejména u pacientek s tyreotoxikózou sledovat markery kostního metabolismu. Výsledky naší práce ukazují na nutnost rychlého dosažení eutyreózy zejména u žen v postmenopauze, neboť u eutyreózních nemocných jsme prokázaly statisticky významnou normalizaci ve sledovaných parametrech kostního obratu.

Podle našich zkušeností můžeme konstatovat, že spolupráce při diagnóze i léčbě je u pacientek s tyreotoxikózou bez ohledu na stav menopauzy velmi dobrá. Poněkud problematické se jeví hodnocení parametrů, které jsou závislé na správně provedeném sběru moče.

Provedená práce ukazuje, že změny v kostním obratu při onemocnění štítné žlázy přispívají ke zvýšenému riziku osteoporózy u žen v menopauze.

Vzhledem k tomu, že tyreotoxikóza prokazatelně vede ke zvýšení kostního obratu i u žen premenopauzálních, je nutno u této skupiny žen dosáhnout eutyreózy a tím i normalizace kostního obratu. Přesvědčování o nutnosti terapie i z osteologického aspektu je nutné zejména tam, kde se ženy dožadují opakované konzervativní terapie, i když nemá vyhlídky na dlouhodobý efekt, a při relapsech onemocnění otálejí s návštěvou lékaře a tím i zahájením terapie.

Je nutno na osteoporózu myslet, sledovat především rizikové skupiny populace, které ženy s tyreotoxikózou, a to i v anamnéze, bezpochyby představují.

Domníváme se, že důležitá z tohoto pohledu je mezioborová spolupráce, neboť osteoporóza je onemocněním, které má svůj dopad nejen na život jedince, ale i na jeho okolí a přináší značné, nejen zdravotní, ekonomické a sociální problémy.

MUDr. Yvona Hrková

I. interní klinika FN a LF UP
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: yvona.hrckova@fnol.cz

Literatura

1. Akalin A, Colak O, Alatas O, Efe B. Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 125–129.
2. Aubin JE. Osteoprotegerin and its ligand a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteopor. Int.* 2000; 11: 905–913.
3. Baqi L, Payer J. Tyreoidální hormony a kost. *Osteologický bulletin* 2003; 2, 8: 33–41.
4. Baxter JD, Bondy PK. Hypercalcaemia of thoracosis. *Ann Intern Med* 1966; 65: 429–442.
5. Bayer M, Blahoš J, Broulík P, et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy. *Osteologický bulletin*, 2003; 1, 8: 8–13.
6. Bernátová M, Kambarská Z, Havelka S. Hospitalizace pro fraktury proximálního femuru v České republice. *Osteologický bulletin*, 2002; 3, 7: 102–107.
7. Blahoš J. Léčba osteoporózy. *Postgraduální medicína*, 2/2002; 2: 211–215.
8. Blahoš J. Osteoporóza–diagnostika a léčba. *Interní medicína pro praxi*, 2000/10: 485–489.
9. Broulík P. Osteoporóza. Maxdorf Jesenius, Praha, 1999.
10. Broulík P. Příčiny a rizikové faktory osteoporózy. *Postgraduální medicína*, 4/2002; 2: 179–181.
11. Diamond T, Vine J, Smart R, Butler P. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med* 1994; 120: 8–11.
12. Džurík R, Štefíková K. Osteoporóza–současné možnosti její diagnostiky, prevence a terapie. *Slovakofarma revue VII*, 1, 1997; 2–6.
13. Feedman KB, Kaplan FS, Bilker WB, Strom BL, Lowe RA. Treatment of osteoporosis: are physicians missing an opportunity? *J Bone Point Surg Am* 2000; 82 – A: 1063–1070.
14. Franklin 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.
15. Greenspan FS, et al. Základní a klinická endokrinologie, 2003.
16. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 1999; 130: 750–758.
17. 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.
18. Hennemann G, Krenning EP. Thyroid and bone. *Thyroid International*, 6, 1998.
19. Hofbauer LC. Serum measurement of osteoprotegerin – clinical relevance and potential applications. *European Journal of Endocrinology* 2001; 145: 681–683.
20. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin /RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292: 490–495.
21. Horký K, et al. Lékařské repertorium. Galen 2003.
22. Isaia GC, Roggia C, Gola D, et al. Bone turnover in hyperthyroidism before and after thyrostatic management. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 727–731.
23. Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: result from the European prospective osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2001; 12: 85–90.
24. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001; 142: 5050–5055.
25. Kocián J. Osteoporóza a osteomalacie. Triton, Praha, 2. vydání, 1997.
26. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormone on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 35–63.
27. Neil G. Markers of bone metabolism. *J. Int. Fed. Clin.Chem.* 1997; 9: 3–15.
28. 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.
29. Palička V, Pohlídal A. Terapie osteoporózy. *Interní medicína pro praxi*, 8/2002: 381–385.
30. Payer J, jr, Killinger Z. Hormony a kost. *Osteologický bulletin*, 2001; 4, 6: 113–116.
31. Raisz LG, Shoukri KC. Pathogenesis of osteoporosis. In: Mundy GR, Martin TJ, eds. *Physiology and Pharmacology of Bone*. New York: Springer – Verlag, 1993; 299–323.
32. Rosen CJ, Adler RA. Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1531–1534.
33. Svačina S. *Medicina třetího tisíciletí*, 2000: 23–25.
34. Štěpán J, Payer J. Stratifikace léčby postmenopauzální osteoporózy. *Praktický lékař* 84, 2004; 9: 500–505.
35. Termine JD. Bone matrix proteins and the mineralization process. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 2nd ed. New York: Raven, 1993; 21–25.
36. Zamrazil V, Němec J. Základy diagnostiky a léčby nejdůležitějších onemocnění štítné žlázy. *Forum medicinae* 2000; 5–6: 44.
37. Zamrazil V, Holub V. *Endokrinologie*, 2002/2003., Vnitřní lékařství, III, IPVZ, Triton.