

dárnu príčinu osteoporózy. U všetkých pacientov je dôležité vylúčiť sekundárnu osteoporózu, pretože manažment ochorenia sa môže líšiť (1). Najčastejšie endokrinné ochorenia spojené s osteoporózou sú: osteoporóza vyvolaná glukokortikoidmi, hypertyreóza, hypogonadizmus, hyperparatyreóza, diabetes mellitus, deficit rastového hormonu a akromegália. V tomto prehľade sú uvedené posledné dva stavy a ich vplyv na kosť, najmä kostnú mikroarchitektúru.

## Deficit rastového hormonu u dospelých

RH pôsobí na cieľové tkanivá priamo alebo prostredníctvom inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1), ktorý je produkovaný väčšinou hepatocytmi. Liečba rastovým hormónom u dospelých s deficitom RH zvyšuje kostnú minerálnu hustotu (BMD) a pravdepodobne znižuje riziko osteoporotických zlomenín (6-14). Chýba však jasné vysvetlenie osteopénie vyvolanej deficitom RH, účinkov tohto nedostatku na kvalitu/architektúru kostí a ako môže liečba RH ovplyvniť BMD a kostnú architektúru (15). RH stimuluje lineárny rast kostí prostredníctvom komplexných hormonálnych interakcií a aktivuje epifyzové prechondrocyty. RH prostredníctvom receptorového aktivátora jadrového faktora-kappaB (RANK), jeho ligandu (RANK-L) a osteoprotegerínového systému stimuluje produkciu osteoprotegerínu a jeho akumuláciu v kostnej matrici. IGF-1 a RH ovplyvňujú reguláciu prestavby kostí počas celého života. Anabolické účinky RH sú dôležité na dosiahnutie maximálnej kostnej hmoty a na dosiahnutie vhodnej mikroarchitektúry trabekulárnej kosti počas neskorej adolescencie a ranej dospelosti, ktorá ovplyvňuje riziko zlomenín počas života. Predchádzajúce štúdie preukazujú pozitívny účinok substitúcie RH na BMD, markery kostného obratu a riziko zlomenín (7, 9-11, 16-22). V našej predchádzajúcej multicentrickej prospektívnej štúdií (23) u 147 dospelých (priemerný vek 35 rokov) s deficitom RH počas 24-mesačnej substitučnej liečby rekombinantným ľudským RH (rhGH) sa hodnotil účinok rhGH na markery kostného obratu, BMD a TBS. Počas celej liečby boli hladiny IGF-1 v referenčnom rozsahu. Kostné markery sa významne zvýšili po 2 rokoch liečby. Nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel v markeroch kostného obratu medzi pohlaviami a nástupom GHD. Významné zvýšenie BMD bedrovej chrbtice (L-chrbtica) bolo pozorované v 24. mesiaci liečby (0,88 g/cm<sup>2</sup> vs. 1,02 g/cm<sup>2</sup>; zvýšenie o 14 %, p<0,0001). Toto zvýšenie bolo signifikantne vyššie u mužov v porovnaní so ženami (+15 % u mužov vs. 10 % u žien, p=0,037). U mužských pacientov sa zaznamenal počiatočný pokles BMD. Celková BMD stehennej kosti (TF) po 2 rokoch vzrástla o 6,7 % (0,86 g/cm<sup>2</sup> vs. 0,93, p=0,05) (pozri obrázok 2). Skenovanie BMD lumbálnej chrbtice sa analyzovalo v podskupine (N=32, 19 mužov, 15 AO-GHD) pacientov, aby sa získal TBS. Po dvoch rokoch liečby rhGH sa pozoroval nárast o 4 % (p=0,02).

Predpokladá sa, že existuje potenciálny vzťah nedostatku vitamínu D s deficitom RH a je známe, že IGF-1 stimuluje renálnu 1 $\alpha$ -hydroxylázu a môže týmto mechanizmom ovplyvňovať kostný metabolizmus (24). Túto skutočnosť podporuje analýza detí s rachitídou, u ktorých sa po liečbe vitamínom D výrazne zvýšil sérový IGF-1 (25, 26). Asociácie medzi hladinami 25(OH)D a IGF-1 boli nájdené u zdravých jedincov (27, 28) a pacientov s aktívnou akromegáliou (29). V jednej retrospektívnej analýze (30) sa zistilo, že jedinci s deficitom RH s hladinami 25(OH)D pod

15 ng/ml majú významne nižšie hladiny IGF-1 ako tí, ktorých 25(OH)D bolo nad 15 ng/ml. Vzhľadom na to je pravdepodobné, že vitamín D ovplyvňuje kostnú odpoveď na substitúciu rhGH. Naša ďalšia štúdia (31) s 57 pacientmi s AO-GHD (29 mužov/28 žien, priemerný vek 34,4 rokov) liečených rhGH počas 24 mesiacov ukázala potenciálne priaznivé účinky dostatočných hladín 25(OH)D3 na mikroarchitektúru kostí, meranej pomocou TBS. Všetci pacienti dostávali rhGH v štandardnom IGF 1-normalizujúcom rhGH substitučnom režime a boli rozdelení podľa hladín 25(OH)D do dvoch skupín s limitom definovaným ako 50. percentil v každom časovom bode sledovania. 25(OH)D3 sa merali na začiatku a v 12. a 24. mesiaci liečby. Hladina 25(OH)D3 v sére bola hodnotená chromatografickým stanovením na jednoduchom izokratickom HPLC systéme s UV detekciou. Aby sa predišlo zjavnému nedostatku vitamínu D a nežiaducemu účinku sekundárnej hyperparatyreózy, pacienti s nedostatkom vitamínu D na začiatku, definovaným ako hladina cirkulujúceho 25(OH)D < 50 nmol/l, dostávali cholekalciferol 800 IU a vápnik 1000 mg denne podľa odporúčania Medzinárodnej spoločnosti pre osteoporózu (IOF).

V celej populácii štúdie po 24 mesiacoch hradenia RH sa LS BMD zvýšila o 7,6 % a TH BMD sa zvýšila o 4,5 % (obe p < 0,05), nebol pozorovaný žiadny významný vplyv na TBS. Medzi TH nebol žiadny rozdiel. Podľa hladiny 25(OH)D nebol žiadny rozdiel medzi TH a LS BMD zmenou po 24 mesiacoch. Pozoroval sa však významný rozdiel v zmene TBS oproti východiskovej hodnote na základe stavu vitamínu D. Subjekty nad 50. percentilom 25(OH)D mali zvýšenie TBS o +1,39 $\pm$ 3,6 % (priemerná hodnota TBS 1,37 $\pm$ 0,13) v porovnaní s poklesom TBS o -1,36 $\pm$ 5,6 % (priemerná TBS 1,29 $\pm$ 0,15) u subjektov, ktorých 25(OH)D bolo pod 50. percentilom (p<0,05). Obmedzením práce je nevyužitie takzvaná stratégia „treat to target“ na suplementáciu vitamínu D. Je pravdepodobné, že napriek poskytovaniu bežne odporúčanej dennej dávky cholekalciferolu mnohí z našich účastníkov s nedostatkom vitamínu D pravdepodobne nedosiahli optimálne hladiny 25(OH)D. Je možné, že skupina s nízkym obsahom 25(OH)D mala nedostatok vitamínu D napriek suplementácii, čo viedlo k poklesu TBS napriek dennej suplementácii. Avšak rozdielny účinok RH na TBS bol pozorovaný so zvýšením TBS iba v kohorte s 25(OH)D nad 50. percentilom. Preto je možné, že optimálny účinok liečby RH na zlepšenie kvality kostí, reprezentovaný TBS, sa u dospelých s GHD dosiahne len u tých, ktorí majú dostatočné hladiny 25(OH)D. Na vyriešenie tohto problému sú potrebné ďalšie štúdie.

## Akromegália

Na rozdiel od deficitu RH nie je prekvapujúce, že v minulosti sa predpokladali pozitívne účinky hypersekrécie RH na kosť (32-34). Neskôr, niekoľko štúdií zistilo zvýšenú prevalenciu asymptomatických zlomenín stavcov u pacientov s akromegáliou, bez ohľadu na kostnú minerálnu BMD alebo aktivitu ochorenia (35-37). Pacienti s akromegáliou majú zvýšené markery kostného obratu (38-40), ale BMD nemusí adekvátne odhadnúť riziko zlomeniny (41). Niekoľko kvantitatívnych štúdií počítačovej tomografie u pacientov s akromegáliou zistilo v porovnaní so zdravými kontrolami horšie parametre trabekulárnej kosti, ako vyššia separácia trabekulárnej kosti, znížený počet trabekulárnej kosti a objem kosti na objem tkaniva (42). Tieto závery podporujú štúdie s tzv.