

SEMMELWEIS EGYETEM
GYÓGYSZERTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

**A PARATHORMON HATÁSA A CSONTANYAGCSERÉRE
PRIMAER HYPERPARATHYREOSISBAN
ÉS MÁS MELLÉKPAJZSMIRIGY-BETEGSÉGEKBEN**

Doktori (Ph.D.) értekezés

DR. CSUPOR EMÓKE

Témavezető: Dr. Horváth Csaba, D.Sc.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
I. sz. Belgyógyászati Klinika

Budapest, 2005.

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

BEVEZETÉS

I. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

1. Az anyagcsere csontbetegségek
 - 1.1. A fiziológias csontanyagcsere
 - 1.2. A metabolikus osteopathiák jelentősége, a mellékpajzsmirigy betegségek helye a metabolikus osteopathiák rendszerében
 - 1.3. A metabolikus osteopathiák diagnosztikája
 - 1.3.1. Ásványi csonttömeg mérése fotonabszorpciós módszerekkel
 - 1.3.2. A csont kvantitatív ultrahangos (QUS) vizsgálata
 - 1.3.3. Radiológiai vizsgálatok
 - 1.3.4. Laboratóriumi vizsgálatok
 - 1.4. A betegség klinikai manifesztációi
 - 1.4.1. A klinikai csontbetegség
 - 1.4.2. A csonttörés
2. Parathormon szerepe a fiziológias csontanyagcserében
 - 2.1. A parathormon termelődése és szabályozása
 - 2.2. A parathormon celluláris szintű hatásai
 - 2.3. A parathormon hatása az extracelluláris calciumra
 - 2.4. A parathormon és a csontanyagcserében szerepet játszó hormonok kapcsolata
3. A mellékpajzsmirigy megbetegedései
 - 3.1. Hyperparathyreosis
 - 3.1.1. Primaer hyperparathyreosis
 - 3.1.2. Secundaer hyperparathyreosis
 - 3.1.3. Tertiaer hyperparathyreosis
 - 3.2. Hypoparathyreosis
 - 3.3. Parathormon resistantia syndromák
 - 3.3.1. Pseudohypoparathyreosis
 - 3.3.2. Pseudo-pseudohypoparathyreosis
 - 3.3.3. Pseudohypohyperparathyreosis

4. A primaer hyperparathyreosis

4.1.Epidemiológiai adatok

4.2.Felosztása, kóreredete

4.3.Klinikai manifesztációi

4.3.1. Asymptomaticus primaer hyperparathyreosis

4.3.2. Ossealis forma

4.3.3. Renalis forma

4.3.4. Gastrointestinalis forma

4.3.5. Cardiovascularis forma

4.3.6. Idegrendszeri forma

4.4.A betegség diagnosztikája

4.4.1. Laboratóriumi

4.4.2. Képalkotó diagnosztika

4.4.3. Csont denzitometria és kvantitatív csontultrahang

4.4.4. Hisztológiai vizsgálatok

4.5.A betegség leggyakoribb megjelenési formái

4.5.1. Recidív vesekövek jelenléte

4.5.2. Csonttörések növekvő gyakorisága

4.6.Therapia

4.6.1. Sebészeti kezelés

4.6.2. Gyógyszeres kezelés

5. Pseudohypoparathyreosis

5.1.Klinikai manifesztáció

5.2.Diagnosztika

5.2.1. Radiológiai eltérések

5.2.2. Laboratóriumi paraméterek vizsgálata

6. Pseudo-pseudohypoparathyreosis

6.1. Klinikai manifesztáció

6.1.1. Csont eltérések

6.1.2. Egyéb tünetek

6.2.Diagnosztika

6.2.1. Radiológiai eltérések

6.2.2. Laboratóriumi paraméterek vizsgálata

II. CÉLKITŰZÉSEK

7. Összefoglalás és célkitűzések. A parathormon hatása a csontanyagcserére primaer hyperparathyreosisban, pseudohypoparathyreosis Ia.-ban, pseudo-pseudohypoparathyreosisban

III. A VIZSGÁLATBAN RÉSZTVEVŐ BETEGEK ÉS ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

8. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

8.1. BETEGEK

8.2. MÓDSZEREK

- 8.2.1. Osteodenzitometria
- 8.2.2. Kvantitatív csontultrahang
- 8.2.3. Laboratóriumi eljárások
- 8.2.4. Csonttörések felmérése
- 8.2.5. Statisztikai számítások

IV. EREDMÉNYEK

9. A primaer hyperparathyreosis felismerésének hazai helyzete
10. A fokozott parathormon termelődés csonthatásait befolyásoló tényezők vizsgálata
 - 10.1. A életkor
 - 10.2. A nemi különbözőségek
 - 10.3. A betegség különféle klinikai manifesztációi
 - 10.4. Az extrém nagy parathormon-koncentráció
11. A mellékpajzsmirigy adenoma lokalizációi és a primaer hyperparathyreosis egyes klinikai megjelenési formái közötti kapcsolat keresése
12. A fokozott parathormon-termelődés csonthatásainak vizsgálata, összehasonlítása primaer és secundaer hyperparathyreosisban a hypercalciuriás recidív calcium-oxalat veseköves betegeknél
13. A fokozott parathormon-termelődés csonthatása parathormon resistantia syndromában: pseudohypoparathyreosis Ia-ban
14. A csont ásványianyag-tartalom pseudohypoparathyreosis Ia-ban és a pseudohypoparathyreosis Ia speciális, normocalcemiás fokozott parathormon-termelődéssel nem járó formájában: pseudo-pseudohypoparathyreosisban

TÁBLÁZATOK

ÁBRÁK

V. MEGBESZÉLÉS, KÖVETKEZTETÉSEK

VI. ÖSSZEFOGLALÁS, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

VII. SUMMARY AND NEW ESTABLISHMENTS

VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

IX. IRODALOM

X. KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AdSOS	amplitude-dependent speed of sound
AHO	Albright-féle hereditaer osteodystrophia
ATP	adenosin-triphospat
BMC	bone mineral content
BMD	bone mineral density
BUA	broadband ultrasound attenuation
CaBP	calcium-binding protein
CAMP	ciklikus adenosin-3', 5'-monophospat
CaSR	calcium-sensing receptor
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
GDP	guanosin-diphospat
GTP	guanosin-triphospat
PHP	pseudohypoparathyreosis
PHPT	primaer hyperparathyreosis
PKA	protein-kináz A
P-PHP	pseudo-pseudohypoparathyreosis
PTH	parathormon
PTHrP	parathyroid hormone-related protein
QUS	quantitative ultrasound
SOS	speed of sound
SPA	Single Photon Absorptiometry
SXA	Single X-ray Absorptiometry

BEVEZETÉS

Az élő szervezetnek szüksége van calciumra számos életfunkcióhoz. A szövetekhez a calcium a vérkeringésen keresztül jut el, ezért fontos a vér calciumkoncentrációjának szűk határok közti szabályozása. Ebben a szabályozásban a mellékpajzsmirigy által termelt parathormon (PTH) három effector szerv közvetítésével vesz részt: a vesével, a csonttal és a 1,25(OH)₂ D-vitaminon keresztül a bélrendszerrel. A calcium- és phosphoranyagcsere hormonális szabályozása az elmúlt években az endokrinológia egyik leggyorsabban fejlődő ágává vált. A 1970-es évektől fogva a technikák fejlődésével a szérumcalcium-meghatározás rutin módszerré vált, és így egyre több metabolikus csontbetegség hátterében igazolódott a parathormon regulált (secundaer) vagy autonóm (primaer, tertiaer) túltermelése, a hyperparathyreosis.

Munkám során a mellékpajzsmirigy megbetegedéseivel foglalkoztam. A fokozott PTH termelésnek a csont szerkezetére, az ásványi csonttömegre és a csonttörékenységre gyakorolt hatását kívántam megismerni a mellékpajzsmirigy autonóm és regulált túlműködésében; primaer és secundaer hyperparathyreosisban, valamint PTH resistantia syndromában: pseudohypoparathyreosis Ia.(PHP Ia)-ban. Lehetőségem volt a PHP Ia speciális formájában a pseudo-pseudohypoparathyreosis (P-PHP)-ben is megvizsgálni az ásványi csonttömeget, a csont minőséget és a csonttörékenységet, bár itt a PTH termelés már nem volt fokozott.

I. ELMÉLETI HÁTTÉR

1. Az anyagcsere csontbetegségek

Az anyagcsere csontbetegségek szisztémás megbetegedések. A betegség háttérében kóros anyagcsere folyamatok és a hormonrendszer megbetegedései állnak. A fiziológiás csontanyagcsere pontos ismerete szükséges ahhoz, hogy a kórosság felismerhető legyen.

1.1. A fiziológiás csontanyagcsere

A calciumionok sarkalatos szerepet játszanak az életfolyamatokban; nemcsak a csont formációban, az izom összehúzódásokban, a szekréciókban (exocytosis), de számos enzim co-faktorai, a membrán potenciált stabilizálják, és second messengerek is. A szervezet működéséhez szükséges calciumionok állandóságát, a calcium-anyagcsere alapját képezi a csont. A csontnak calciumraktár szerepe mellett ismert támasztó, védő funkciója, valamint a csontvelő benne helyezkedik el.

A csontszövet életünk folyamán nemcsak felépül, növekszik (modeling), hanem folyamatosan átépül, megújul (remodeling). A növekedés időszakában, a modeling során a csont a nemi jegyeknek megfelelően növeli alakját, méretét, ásványianyag tartalmát és vázszerkezetét. Fiziológiás körülmények között ebben a szakaszban több csont keletkezik, mint amennyi lebomlik. A növekedés időszakának lezáródása után a felnőttkorra jellemző a folyamatos csontmegújulás, átépülés (remodeling) veszi kezdetét. (108). A csont átépülésének dinamikáját a folyamatos csontbontás (resorptio) és csontépítés (formatio) biztosítja (16, 142). A szabályozó mechanizmusoknak köszönhetően a két folyamat egymással összekapcsolódik (coupling), az építés a bontással lépést tart, ezáltal a csonttömeg nem csökken (16).

A modeling és remodeling soksejtű, elemi egységekben zajlik (BMU, basic multicenter unit), a csontok belső és külső felszínén. A csontok külső felszíne a periostealis, míg a belsően az endocorticalis, a trabecularis, intracorticalis (Havers csatorna) felszínét értjük. A remodeling arra szolgál, hogy a csont életkor előrehaladtával bekövetkező fáradásos töréseit kivédje, és biztosítsa a csont rugalmas válaszát a külső hatásokra. A remodelinget a csontszövet sejtjes elemeinek működése, hormonális szabályozások, lokális citokinek (kémiai tényezők) összehangolt működése határozza meg. A csontanyagcserét csaknem valamennyi szisztémás hormon befolyásolja: a nemi, mellékvese, pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy, növekedési hormonok. A calcium-anyagcserét három, úgynevezett

calcitrop hormon (parathormon, calcitriol, calcitonin) összehangolt működése szabályozza. A parathormon calciumot mobilizál a csontból, a calcitonin ezzel ellentétben gátolja a csontbontást. A calcitriol optimális mennyisége az új csont mineralizációjának feltétele, túlzott koncentrációban viszont fokozza a csontbontást (201).

A fiziológias csontanyagcserében különböző sejtek vesznek részt. A csont resorptióban szerepet játszó osteoclastok és a csont formációt végrehajtó osteoblastok a csontvelő pluripotens őssejteinek differenciálódásaiból származnak. az osteoclast a haematopoeticus sejt vonal őssejtéből, az osteoblast a mesenchymalis őssejtekből. Az osteoclastok a sejt érési folyamata során elvesztik PTH, és D3-vitamin receptorukat, és ezek a hormonok az osteoblastokon megmaradt receptoraikon keresztül befolyásolják az osteoclast működését. Döntően a citokinek irányítják a csont sejt eleminek érését, működését. A lokális citokínkörnyezetért nagyrészt a csontvelő különböző sejt vonalaihoz tartozó prekurzor sejt, mononukleáris sejt, és maguk az osteoblastok, sőt újabb kutatások szerint az osteocyták is felelősek. Az osteoblastok érésére, működésére hatnak az alábbi citokinek: IGF1, TNF- α , TGF- β , IL-1, IL-6, IL-11 (IGF1 – insulinszerű növekedési factor, TNF – tumor necrosis factor, TGF – transforming growth factor, IL – interleukin). Az osteoclastokra pedig IL-6, IL-1, IL-11, G-CSF, TNF- α , IL-17 citokinek hatnak (G-CSF – granulocytá colony stimulating factor), valamint az osteoblast, mely sejt-sejt kontaktus létrehozása révén idézi elő az osteoclast érését. Ennek a sejt-sejt kontaktusnak a megvalósulását az osteoblast membránfehérje biztosítja (RANK-L), mely az osteoclast felszíni receptorára (RANK) kötődik, és serkenti az osteoclast érését. Ugyanakkor az osteoblast termel egy osteoclastogenezist gátló fehérjét is OPG-t (osteoprotegenin) is, mely egy solubilis RANK-receptor, és a RANK-L –hoz kötődve megakadályozza a RANK-L kapcsolódását a RANK-hoz, azaz gátolja az osteoclast fejlődését, érési folyamatát. A RANK-OPG-RANK-L rendszer a hormonokkal, citokinekkal együtt az osteoclastogenezist irányítja.

A remodeling első lépése, a csontresorptio osteoclastokhoz kötött, de a folyamatot az osteoblastok irányítják, az osteoblastból képződött érett osteocytáknak és a fedősejtnek a feladata a remodeling helyének kijelölése. A csontátépülés folyamatát mechanikai hatások, stimulusok befolyásolják. (108). Ezt a csontállományban ágyazott osteocyták érzékelik, és továbbítják az ingert az osteoblastokon keresztül az osteoclastokhoz. Az inger hatására az osteoclastok elindulnak a csontfelszín irányába és a szivacsos csontállomány trabecularis felszínén üreget (Howship-lacuna) vájnak, a corticalis csontban meg járatot (Havers-csatorna) fúrnak, amelyeket az osteoblastok csontlamellákkal töltenek fel. A folyamatot a szerves matrix mineralizációja követi, mely kezdetben gyors, majd lassú, teljes ideje 3-4 hónap. A remodeling során calcium szabadul fel és épül be a csontba, így a

calciumháztartás háttérét képezi. Míg a remodeling BMU-ban zajlik, az egész szervezetre vonatkoztatott csont kicserélődését, csont turnover-t a BMU-ban folyó remodeling sebessége, és időegység alatt működő BMU-k száma határozza meg (BMU – basic multicenter unit) (108).

1.2. A metabolikus osteopathiák jelentősége, a mellékpajzsmirigy betegségek helye a metabolikus osteopathiák rendszerében

A metabolikus csontbetegség a csont anyagcsere megbetegedéseinek gyűjtőneve. Ezekben a betegségekben csökken a csont szilárdságát biztosító ásványianyagtartalom is, ezért calcipeniás osteopathiának is nevezzük őket.

A calcipeniás osteopathia korunk társadalmát érintő népbetegség. A metabolikus csontbetegségek vagy a csontképződésben (formatio), vagy a csontbontásban (resorptio) okoznak zavart, csoportosításuk, felosztásuk is eszerint történik (1. táblázat). A leggyakrabban előforduló calcipeniás osteopathiák: az osteoporosis, a ostemalácia, és a hyperparathyreosis.

Az osteoporosis során a csonttömeg megfogy, de a csont szerves és szervetlen állományának aránya állandó marad. A csont mennyiségi és minőségi kóros változásai a csontot törékennyé teszik (176, 47, 51, 155, 198, 253). Az osteoporosis a fehérbőrű lakosság 7-10%-t érinti (221), ez közel 1 millió embert érint hazánkban.

Az osteomalacia során D-vitamin hiányában a csontszövet szerves állománya nem, vagy nem elegendő mértékben veszi fel az ásványi anyagokat, ezért a csont szerves és szervetlen alapállományának aránya megváltozik, a szerves alapállományból a szokásosnál több, az ásványi anyagokból kevesebb lesz (22 46, 96).

A metabolikus osteopathiák jelentős hányadát a mellékpajzsmirigy túlműködése során kialakult hyperparathyreosis képezi. A mellékpajzsmirigy túlműködés, lehet a szervezet homeostasisát szolgáló szabályozás működésének következménye, amely calcium dependens (secundær hyperparathyreosis), vagy a mellékpajzsmirigy működés autonóm zavara, amely calcium independens (primaer, tertiaer hyperparathyreosis) (212, 222). A mellékpajzsmirigy túlműködés során a csont resorptio fokozódik, a csont ásványianyag tartalom csökken, a csont szerkezete, minősége romlik, a csont törékenyebbé válik. Szemben az osteoporosisal, ahol a trabeculáris összeköttetések megszakadása a jellemző, a corticalis érintettség kevésbé, primaer hyperparathyreosisban a csont corticalis réteg vastagságának csökkenése a jellemző, a trabecularis érintettség kevésbé.

A fent említett három leggyakoribb metabolikus csontbetegség keveredése is gyakori. Az involutios osteoporosis és az öregkori osteomalacia keveredése (osteoporomalacia) az idős korra jellemző. A postmenopausában az osteoporosis keveredik a secundaer hyperparathyreosisal.

1.3. A betegség diagnosztikája

1.3.1. Ásványi csonttömeg mérése fotonabszorpciós módszerrel

A metabolikus csontbetegségekben az ásványi csonttömeg csökken. A betegség diagnosztikájában, követésében, valamint a bekövetkező törések előrejelzésében az ásványi csonttömeg mérésnek kulcsfontosságú jelentősége van. Erre a célra a legjobban elterjedt a fotonabszorpciós módszer. A módszer lényege: a fotonok a csontban annak ásványianyag tartalmával arányos mértékben nyelődnek el. A mindennapi gyakorlatban egyes foton (SPA, SXA), illetve kettős foton absorptiometriát (DEXA) használunk. Az axialis régiókban a lágyrészek különböző vastagsága miatt az egyes foton absorptiometria alkalmatlan a méréshez, így itt a kettős foton absorptiometriát alkalmazzuk, mely segítségével két különböző energiájú foton elnyelődése mérhető a lágyrészekben és a csontokban.

A mindennapi gyakorlatban nem mindegy, hogy melyik régióban mérjük a csont ásványianyag tartalmát, hiszen az egyes metabolikus betegségek különböző támadásponton keresztül hatnak a csontra.

Az SPA módszerrel a fotonok a radius diaphysisén 95-97%-ban, a distalis metaphysisen 60-80%-ban, míg az utradistalis végben 5-35% a corticalis csontban nyelődnek el, a fent említett sorrendet követve 3-5%-ban, 14-40%, 65-95%-ban pedig a trabecularis régióban.

Az axialis méréseknél a gerincnél a fotonok anteroposterior scan esetében 50%-ban, lateral scan-nél 90%-ban a corticalis régióban nyelődnek el. Ezen adatokból következik, hogy a trabecularis elnyelődés az előbbi esetben 50%-os, az utóbbiban 10%-os. A proximális femur vizsgálata során 60%-ban a corticalis és 40%-ban a trabecularis csontról nyerünk adatokat. A teljes test vizsgálata során 80%-ban a corticalis, és 20%-ban a trabecularis csont ásványianyag tartalma kerül megismerésre.

Sarokcsont denzitometriás vizsgálata hazánkban nem gyakori, de ha elvégeznénk a vizsgálatot, a mért adatok a trabecularis állomány 20%-ról, és corticalis állomány 15%-ról adnának információt. (250, 95, 97).

A denzitometriás adatokat az alábbi irányelvek szerint lehet értelmezni. A T-score minősítések a mért adatokat a populáció fiatalkori átlagértékéhez hasonlítja, és a különbséget ugyancsak a populáció szórásában adja meg. WHO munkacsoport az alábbi diagnosztikus kategóriáit ajánlotta: $-1,0$ felett normális a csont ásványianyag tartalma, $-2,5$ alatt kóros, míg $-1,0$ és $-2,5$ között pedig mérsékelten csökkent. A Z-score minősítések pedig a mért adatok a populáció azonos korú és nemű normális átlagértékéhez lettek viszonyítva, és a különbség ugyancsak a populáció szórásában lett megadva Z-score. A Z-score esetében kórosnak tekinthető a -2 alatti érték (114)

A csont mechanikai terhelhetőségét kétharmad részben a csont ásványanyag tartalma határozza meg (167, 172). Így még inkább érthető a csonttörés bekövetkeztének megítélésében a denzitometria fontossága. Osteoporosisban például a BMD $0,1 \text{ g/cm}^2$ értékkel történő csökkenése nőkben $60-70\%$ -kal, még férfiakban $30-40\%$ -kal növelte a csont törékenységet. Minden 1 SD (standard deviation, szórás) csökkenés a BMD értékben 2,6-szor nagyobb törési kockázatot jelent (36).

1.3.2. A csont kvantitatív ultrahangos (QUS) vizsgálata

A vizsgálat során az ultrahang, mint mechanikai hullám csonton áthalad és eközben megváltozik alakja, sebessége és veszít intenzitásából is. Ezen változások a csont mennyiségével és összetételével állnak kapcsolatban.

Az ultrahanghullám gyengülés exponenciálisan csökken a rétegvastagsággal, valamint függ az ultrahang frekvenciájától is. A csontvizsgálatban használt frekvencia tartományban ($0,1-1 \text{ MHz}$) a gyengülés logaritmus a frekvenciával lineáris, mégpedig más meredekséggel a csontban, mint egy referenciaként használt anyagban. A két anyagban mért gyengülés különbségét a frekvencia függvényében ábrázolva a regressió egyenes meredekségét a frekvenciafüggő ultrahang gyengülésnek (BUA, broadband ultrasound attenuation, frekvenciafüggő ultrahang-gyengülési együttható, dB/MHz) nevezik (128). A corticalis csontban az ultrahang az elnyelődés által gyengül, míg trabecularis csontban a hálózatos szerkezet miatt kialakult szóródás az energiavesztés oka. Az ultrahang gyengülését befolyásolja a csontban lévő ásványianyag mennyiség, a csont vastagsága és a csont anisotropiája (236, 75,125). A csont anisotropia, a trabecularis szerkezet azon tulajdonsága, hogy más és más képet mutat a tér különböző irányából. Glüer csont vizsgálatai során bizonyította, hogy a BMD mindhárom térirányból azonos értéket mutatott, addig a BUA-értékek különbözőeket. Tehát a BUA a densitástól független kapcsolatban áll a trabeculák orientációjával, elkülönültségével és összekötöttségével (75).

A csontban haladó ultrahang sebessége megváltozik a hullámterjedés módjától és a csontszövet elasztikus tulajdonságaitól függően. A hullámterjedés lehet longitudinális és keresztirányú, a csontszövet pedig összetett anyag, amelynek anisotropiája a mikroszerkezeti orientáltságon túl az elaszticitás változékonyságában is megnyilvánul. Az ultrahang sebessége (speed of sound, ultrahang sebesség, SOS, m/s) a transducer és a detektor közti távolság megtételéhez szükséges időből számítható ki. Az ultrahang sebességét a csontban befolyásolja a csont densitas, a trabecularis szerkezetben a gerendácskák elkülönültsége, a csontszövet rugalmassága, amelyet az elasticus modulus reprezentál (75, 26, 258). A kézujjak SOS mérésekor, ha egy meghatározott hullámértékhez kötődik a detektálás és ennek érkezésekor kerül sor a sebesség kiszámítására, úgy egy olyan sebesség adat áll rendelkezésre (amplitude-dependent speed of sound, amplitudó-dependens ultrahang sebesség, AdSOS), amely összetett információt hordoz, hiszen a hullámgyengülés befolyása is tükröződik benne.

A QUS mindkét paramétere kapcsolatban áll a csontdensitással. BUA a csont architektúrájára és a csonttömegre ad információt, a SOS a csont tömegre és elasticitásra (103). A BUA és SOS információ tartamának összevonását egyetlen paraméterben a „Stiffness”, vagy a „quantitative ultrasound index, QUI” tükrözi.

A QUS sokféle, rendszerint perifériás csontokon végezhető, mert ezek hozzáférhetőek a viszonylag kis energiájú mechanikai hullámok számára. Transzmissziós eljárással a sarokcsont, a patella, a kézujjak phalanxai a szokásos mérési helyek, longitudinális módszerrel a csövescsontok (tibia, ulna) corticalis rétege (127, 192, 133). A transzmissziós eljárások még azonos csonton sem ugyanazt az eredményt adják, mert a transducer detektorai különbözhet (mozgó, fix helyzetű), az ultrahang forrás és a detektor közti közvetítő anyag is változhat (127): (gél, víz). Gonelli és mtsai nevéhez fűződik annak megállapítása, hogy nem mindegy, hogy mely csonton végezzük a QUS méréseket. A kéz ujjain az AdSOS a corticalis csont mérési helyét jelenti, míg a sarokcsonton a BUA és SOS a trabecularis csontot (78).

1.3.3. Radiológiai vizsgálatok

A csontok vizsgálatára a legrégebben használt módszer a röntgenfotonok segítségével nyert kép volt. A hagyományos röntgen felvételeken az emberi szem nem képes megítélni a 30-40%-nál kisebb csontvesztés mértékét. Igaz, hogy az ásványi csonttömeg megítélésére napjainkban már denzitometriás vizsgálatokkal történik, mégis a radiológia nélkülözhetetlen a metabolikus csontbetegségek diagnosztikus tárházában. Az osteomalácia, a

hyperparathyreosis, Paget-kór, osteogenesis imperfecta, renalis osteodystrophia, hyperparathyreosis számos olyan radiológiai eltérést mutat, amely a klinikus differenciált diagnosztikus munkáját segíti.

A csigolyacsontok háti- és ágyéki deformitásainak kiegészítő radiológiai vizsgálata az osteoporosisban nélkülözhetetlen. A csigolyák röntgenmorphometriás vizsgálatai során, a csigolya deformitási index alkalmazásával a metabolikus csontanyagcsere betegségek szövődményeinek, a csigolya kompressziós deformitásainak, töréseinek felkutatása törté-
nik (94, 164, 235)

1.3.4. Laboratóriumi vizsgálatok

A metabolikus csontbetegségek elkülönítéséhez, a betegség súlyosságának megállapításá-
hoz, a therápia követéséhez nélkülözhetetlenek a laboratóriumi vizsgálatok.

A belgyógyászati rutinvizsgálatok körébe bekerülő szérumkalcium és szérumfoszfor meghatározás mérföldkövet jelentett a metabolikus csontbetegségek felismerésében. Az 1970-es években a rutinszerűvé vált szérumkalcium meghatározásával az asymptomaticus pHPT betegek felkutatása is lehetővé vált (249).

A rutin laboratóriumi vizsgálatok mellett a hormonvizsgálatok (mellékpajzsmirigy, pajzsmirigy, mellékvese, sexuál és növekedési hormonok, D-hormonok) is nélkülözhet-
lenné váltak a metabolikus csontbetegségek elkülönítésében (116, 232).

A csont folyamatos átépülése során (turnover) az osteoblastok, osteoclastok által ter-
melt, valamint a csontállomány elbomlásából származó anyagok kerülnek a vérbe és vize-
letbe. Ezen anyagok meghatározása lehetőséget ad a csont turnover-re való következtetésre.
A csontépítés napi betegellátásban elérhető markerei: a szérum teljes és csontspecifikus
alkalikus foszfatáz aktivitása, továbbá az osteocalcin. A csontbontás markerei: a kollagén
keresztkötések, illetve keresztkötés-tartalmú telopeptidek vizeletben és szérumban. Ez
utóbbiak alkalmasak arra is, hogy az emelkedett csontbontás esetén a therápia hatékonyságát
is mérjék.

1.4. A betegség klinikai manifesztációi

1.4.1. A klinikai csontbetegség

A beteg számára a csontbetegség a csont alakváltozásával, a fájdalom, a mozgáskorláto-
zottság vagy a törések megjelenésével kezdődik. Így érthető, hogy korunk egyik népbeteg-
sége, a calcipoenias osteopathia gyakran évekig tünetmentesen zajlik. Korcsoportok szerint

más, és más betegség veszélyezteti a betegeket. A csúcscsonttömeg elérése nemcsak társadalmi, gazdasági kérdés, hanem mikrokörnyezetre lebontva szülők, gyermekorvosok, védőnők, tanárok első lépése a metabolikus csontbetegségek primaer prevenciójára. A fiatal felnőttkort követően a középkorba átlépve csontpanaszok szempontjából még mindig többségében tünetmentes a felnőtt korosztály, de már más betegségek (felszívódási zavarok, gonadok dysfunctiók működése, hyperthyreosis, diabetes mellitus, Cushing-kór) jelenléte, vagy a gyógyszeres kezelések (anticonvulsiv, szisztémás szteroidok, anticoagulánsok) hívhatják fel a figyelmet a metabolikus csontbetegségekre kialakulására, jelenlétére. A középkor vége felé a csont, ízület, izomrendszer fájdalmi szükségessé teszik a panaszok hátterében rejlő betegségek felkutatását. A degeneratív csont és ízületi betegségek mellett, a calcipeniás osteopathia már jelen lehet. A veszélyeztetett korcsoportban az osteoporosis irányában végzett szűrővizsgálatok, valamint a megfelelő terapia bevezetése csökkentheti a metabolikus csontbetegségek előfordulását (45, 46). Az idősebb korosztálynál az osteoporosis jelenléte mellett a D-hypovitaminosis okozta klinikai tünetek még jobban fokozzák a calcipeniás osteopathia súlyos szövődményét, a csonttörés előfordulását.

1.4.2. A csonttörés

A metabolikus csontbetegségek egyik legsúlyosabb szövődménye a csonttörés, amely lehet micro- vagy macroméretű. A betegség folyamán a csontban olyan kóros változások zajlottak le (az ásványi anyagmennyiség csökkent, a szerkezet károsodott), amelyek alkalmatlanná tették a csont teherviselő funkcióját az erőbehatásra. A csont mechanikai teljesítőképességét, ellenállását az erőbehatásra a benne lévő anyag mennyisége, az anyag szerkezeti eloszlása, és az anyag minősége határozza meg. Az erőbehatás a csontban deformációt hoz létre: összenyomást, megnyúlást, görbülést, csavarodást. Ezzel szemben áll a csont szerves és szervetlen tömege, valamint a csont minősége által meghatározott merevség. Így háromféle deformáció jöhet létre. Az elasztikus deformáció során az erőbehatás és a csont merevsége lépést tart egymással, kapcsolatuk lineáris. Az erőhatás megszűnése után a csont eredeti alakja visszaáll. Az elasztikus-plasztikus deformációnál, már microfracturák keletkeznek, mivel az erőbehatásnál nagyobb mértékű a deformáció. A plasztikus deformáció során, pedig a csont merevsége összeomlik, a csont összetörik. Általában a törések kb. 50%-a valamilyen traumához köthető, 20%-a a mindennapi élettevékenység során alakul ki; hajlás, kapaszkodás, emelés(45) az estek 30%-ban a test súlyának teherviselése is elég a törés bekövetkeztére; csigolyák microfracturái (26). A csonttörés bekövetkezte tehát

számos belső és külső hatástól függ, és ezt a törési rizikó fogalma jól tükrözi, mely nem más, mint az erőbehatás és a csont teherviselő képességének hányadosa.

2. A parathormon szerepe a fiziológias csontanyagcserében

2.1 A parathormon termelődése és szabályozása

A szervezet sejtjeinek összehangolt működését a sejtek közötti hírközlés biztosítja, amelynek egyik formája az endokrin hírközlés. Az erre specializált sejtek hormonokat szintetizálnak és szekretálnak, majd a vérkeringésbe kerülve, a tőlük távolosó célsejtek működését szabályozzák. A hormonhatás specificitását a célsejt felszínén (plazma membrán), vagy belsejében található; cytoplasma vagy mag (intracelluláris) receptorok jelenléte határozza meg, melyeket az adott receptormolekulára specifikus hormon kötődése aktivál.

A parathormon (PTH), a mellékpajzsmirigy fősejtjeinek peptid hormonja. A mellékpajzsmirigy négy mirigyből álló endokrin szervünk, a pajzsmirigy mögött felül és alul helyezkedik el. A PTH bioszintézise complex folyamat. Génje a 11. kromoszómán helyezkedik el, és a 115 aminosavból álló fehérjét, a praeproPTH-t kódolja, amelyből az endoplasmaticus reticulumban leválasztódik a 23 tagú „pre”-aminosav szekvencia és vesiculáris transportot követően a Golgi-apparatusban a további 6 tagú „pro” rész is leválik, így alakul ki a végleges 84 aminosavat tartalmazó PTH (102). A PTH molekula biológiai aktivitása az N-terminális végén lévő, első 34 aminosavhoz kötött (9). Az intakt PTH 80%-a secretálódik a vérbe, 20 %-a fősejtekben a fragmentálódás után kerül a vérbe. PTH és fragmensei nem kötődnek szállító fehérjékhez a vérben, eliminációjuk rendkívül gyorsan a máj és a vese által történik.

A PTH képződése során tehát számos fragmens képződik (N-fragmensek, C-fragmensek), az utóbbi évek kutatásai egyre több biológiai hatást tulajdonítanak ezeknek a fragmenseknek (180, 251, 210, 259).

A PTH receptora G fehérjéhez kapcsolt plazmamembrán receptor. A G-fehérjéhez kapcsolt receptorok családjára jellemző, hogy polipeptidláncuk hét hidrofób transzmembrán hélixet tartalmaz. (102). A G fehérjéhez kapcsolt PTH plazmamembrán receptornak tulajdonsága, hogy a jelátviteli folyamat G-fehérjék közvetítésével aktiválódik. A G fehérjék nevüket a hozzájuk kötődő guanin-nukleotidokról (GTP, GDP) kapták. A jelátviteli folyamatban szereplő G-fehérjék három különböző (α , β , γ) alegységből felépülő heterotrimerek (85.). Nyugalmi állapotban a receptorhoz kapcsolódó G-fehérje α -alegysége GDP-t köt meg. A PTH kötés hatására a receptor aktiválódik, és ennek következtében

a G-fehérje konformációváltozása a GDP disszociációját eredményezi. A GDP helyére GTP kötődik, és az így aktivált G fehérje két részre α , és $\beta\gamma$ -alegységekre disszociál. A jelátviteli folyamatban mind az α , mind a $\beta\gamma$ alegységek egyaránt fontos szerepet játszanak, specifikus effektorokat aktiválnak, amelyek a hormonhatást közvetítik az intracelluláris tér felé. A G-fehérje aktív állapotát az α -alegység GTP-áz aktivitása határozza meg (85, 229). A G-fehérjék csoportosítása az α -alegység alapján történik. A PTH receptora Gs családba tartozik. A keletkezett cAMP biológiai hatásait PKA (protein-kináz A)aktiválásán keresztül fejti ki, és a célsejtben szigorúan meghatározott fehérjék foszforilációját eredményezi, amelyek a hatásos hormonválaszért felelősek.

A parathormon receptorok számos sejt felszínén fellelhetők a szervezetben és többfélék lehetnek. A csonton és a vesében a klasszikus hatásért felelős receptor: a PTH1R, amely nem csak a PTH, hanem a PTH-related peptide (PTHrP) receptora is. A receptor a PTH első 13 N-terminalis aminosavat köti meg. PTH1R receptor található még a májban, tüdőben, az érrendszerben is. A másik PTH receptor a PTH2R már nem közös PTHrP-vel, ez is N-terminális aminosavakat (34) köti meg, és a herében, hasnyálmirigyben, placentában, idegrendszerben található. A harmadik PTH receptor: a PTH3R a zebra halban található, kevésbé ismert, napjaink új kutatási területe (72). A PTH molekula C terminálisát megkötő receptor, C-PTHR, mind a vesében, és mind a csontban fellelhető. A PTH fragmensei PTH (7-84), PTH (39-84) kötődnek a receptorhoz, és gátolják az osteoclastok érését, és így a csont a resorpciót (145)

A parathormon szekréciójának közvetlen ingere a szérumban ionizált kalcium szintjének változása. Az ionizált kalcium mennyiségét befolyásolhatja a szérumban fehérje, a szérumban calcium-binding protein (CaBP) mennyisége, vér pH-ja, a szérumban foszfor mennyisége (30). A szérumban ionizált kalcium mennyiségi változásait a mellékpajzsmirigy fő sejtjein lévő calcium-sensing receptorok (CaSR) érzékelik. Brown és munkatársai 1993-ban tehén, majd Garrett és munkatársai 1995-ben humán mellékpajzsmirigyéből izolálták a CaSR-t (29, 70). Ilyen receptorok a szervezet más szerveiben is vannak: vesében, pajzsmirigyben, bélben, placentában, agyban, bőrben, szemlencsében, sőt a porcokon és a csontokon is (79). A CaSR szerepe nemcsak a calcium homeostasisában jelentős, hanem számos sejtfuncióban is részt vesz; az ion és víz transzportban, sejtek proliferációjában, a sejtek differenciálódásában és apoptózisában, valamint a PTHrP termelődését is regulálja (239) A CaSR membrán-receptor a G-proteinhez kapcsolt receptor családba tartozik. A receptor aktiválódása során, a receptor α - alegysége aktiválódik, és egyrészt gátlódik a cAMP képződés, csökken a sejt PTH szekréciója, másrészt stimulálódik a plazmamembránban található

phosphoinositidekre specifikus phospholipase C (PLC) enzim. Így a hydrolysis során képződött IP₃ (inositol 1,4,5-triphosphate) mennyisége nő, mely az endoplasmaticus reticulumra hatva, emeli az intracelluláris Ca-szintet, és így a PTH szekréciójának a gátlásához vezet. A hydrolysis során még diacylglycerol (DAG) is képződik, mely fokozza az enzim aktivitását (**1. ábra**). A PTH szekréciójának beállítási, érzékelési pontja („set point”-ja), ha a se ionizált Ca 1,3 mmol/l körül van, ha ez az érték 1,15 mmol/l-re esik, akkor a PTH szekréció maximális (185). CaSR az osteoblastok felszínén is jelen van. Primaer hyperparathyreosisban a CaSR szérumkalcium iránti érzékenységének a magasabb szintű beállításáról van szó.

2.2. A parathormon celluláris szintű hatásai

A PTH-nak a csont sejteire gyakorolt fiziológias hatása összetett. A parathormon a csont resorptiót fokozó hatásának végrehajtói az osteoclastok. A PTH közvetlenül csak a fiatal, még éretlen osteoclast sejteken hat, mert az érett osteoclastok elvesztik PTH receptorukat. A PTH segíti az osteoclastok differenciálódását. PTH receptorai vannak a mastocytáknak is, és PTH hatására a belőlük felszabaduló histamin az osteoclast praecursor sejtek szaporodásához, osteoclast irányú differenciálódásához vezet. Az már érett osteoclastok aktiválódása az osteoblastok által érvényesül, hiszen ekkor már csak az osteoblastnak vannak PTH receptorai (174). Az osteoblastokban a PTH a receptorára kötődve az OPG szekréciót csökkenti, az aktiválódott RANK-OPG-RANK-L rendszeren keresztül a RANK-L túlsúlyba kerül, és kötődik a RANK-hoz, mely az osteoclast felszínén van jelen, és fokozódik az osteoclast differenciálódás, nő az osteoclastok aktivitása, és megindul a csont resorptio. A BMU-k száma nő, gyorsul a remodeling, gyorsul a csont turnover. A csontépítés mértéke nem tud lépést tartani a csontbontással, így a csonttömeg megkisebbedik. A resorptio során a csontokból calcium szabadul fel. Újabb kutatások szerint közvetlenül az osteoblastokon és osteoclastokon is vannak CaSR-k, így a PTH hatásaként emelkedő szérumkalciumszint is befolyásolja ezen sejtek működését (79).

Az egészséges és a tumoros csontszövetben egyaránt jelen van a PTHrP (parathyroid hormone-related protein), amely a cytokinhez hasonlóan helyben gyakorol paracrin és autocrin hatást, modulálva a sejt funkcióját. Emellett a PTH-hoz hasonlóan ezen peptid is kötődik a PTH/PTHrP I. típusú receptorhoz és ha a PTHrP a keringésbe jut, hasonlóak a calcium metabolizmusra kifejtett hatásai.(239). Az elkülönítés alapja az, hogy a PTHrP okozta a hypercalcaemiában a szérum PTH szint alacsony.

A PTH a vese cortexében is hat, ahol a proximális, és distalis tubulusok találhatóak. A PTH gátolja a foszfat és a bicarbonat reabsorptióját mind proximalis, mind a distalis tubulus sejtjeiben. Az így kialakult hypophosphataemia aktiválja az 1α -hydroxylase enzimmet a proximális tubulus sejtjeiben. A PTH a vese distalis tubulusának sejtjeiben a calcium, magnesium reabsorptiót fokozza (190).

A PTH közvetett hatása a bélsejtekre az $1,25\text{-(OH)}_2$ D-vitaminon keresztül érvényesül, és háromféle mechanizmussal fokozza a calcium felszívódása a bél lumenéből. A felszívódáshoz Ca-BPs synthesise szükséges, mely $1,25\text{-(OH)}_2$ D-vitamin hatására fokozódik. Ca-BPs-hez kötött calcium keringésbe történő jutását az $1,25\text{-(OH)}_2$ D-vitamin transcellularis transporttal, cytosissal, valamint aktív Ca/Na pumpán keresztül fokozza.

2.3. A parathormon hatása az extracelluláris calciumra

A PTH legfontosabb biológiai szerepe az extracelluláris calciumszint szabályozása. A calciumhomeostasisban a PTH három effektor szervre hat: közvetlenül a csontra és a vesére, valamint közvetve a bélrendszerre. A csontból calcium és foszfor több lépcsőben mobilizálódik. Leggyorsabban a csontfelszín közelében lévő calciumraktár aktivizálódik, majd tartós PTH hatás esetén a csontsejtek működése is megváltozik, a csontállomány bomlik és belőle calcium, foszfor, kollagén metabolitok, valamint más csontalkotó molekulák is a keringésbe kerülnek. A vesében a PTH a distalis csatornában fokozza a calcium reabsorptiót. A PTH hatására a proximális tubulus sejtjeiben a D-vitamin aktiválódik és a foszfor-reabsorptios küszöbérték leszállításával phosphaturia alakul ki, valamint gátolódik a bicarbonát visszaszívódása is. A kialakult hypophosphataemia a D-vitamint aktiválódásának ingere. Az aktivált D-vitamin fokozza a bélből a calcium és foszfor felszívódását és a szérum-ion, szérumfoszfor-szint emelkedik. Az aktív D-vitamin a csontokból a calciumot és phosphort szabadít fel.

2.4. A parathormon és a csontanyagcserében szerepet játszó hormonok kapcsolata

A PTH termelődését, hatását a calcitrop hormonokon kívül más hormonok is befolyásolják, közülük a jelentősebbek: a sexual steroid, a glucocorticoid és növekedési hormonok. Calcitrop hormonok a PTH kívül a D-vitamin és a calcitonin. D-vitamin hatására nő a bélből a calcium- és foszforfelszívódás, a csontból fokozódik a calcium- és a foszformobilizálás, így a szérumcalcium-, szérumfoszfor-szint növekszik, és ezáltal a szérum PTH-t supprimálódik (12). Ugyanakkor a D-vitamin közvetlenül is hat a mellékpajzsmirigyre: egyrészt gátolja a pre-pro-PTH gén transcriptióját, és így csökkenti a PTH

hormon szintézisét, másrészt a D-vitamin befolyásolja a mellékpajzsmirigy CasR aktivációját (185).

A calcitonin a pajzsmirigy parafollicularis C-sejtjében termelődik. A calcitonin csökkenti a szérumkalcium szintet, azáltal, hogy növeli a vese kalciumkiválasztását, és gátolja a phosphor tubularis reabsorptióját, valamint az osteoclastok receptorához kapcsolódva, annak működését közvetlenül gátolja (242).

Az osteoclastok aktivációja PTH, az IL-1 (interleukin-1), a TNF- α (tumor necrosis factor) által nem közvetlenül történik, hanem az osteoblastokon keresztül. Az osteoblastokban nő a cytokin termelés; IL-6 (interleukin-6), a CSF (colony-stimulating factor), IL-11, az osteoclast differenciálást segítő factor termelődése, melyek aktiválják az osteoclastot (82, 131). A PTH-nak az érett osteoclastra kifejtett közvetlen hatása még nem ismert.

Az oestrogen modulálja a PTH okozta interleukin-6 (IL-6), inetrleukin-6 soluble receptor (IL-6sR) növekedést a szérumban, így a csont resorptiót csökkenti. Az utóbbi évek kutatásai kimutatták, hogy a PTH közvetlenül is hat a haemopoeticus blast sejtekre, amelyek a praecursorai az osteoclast sejteknek. A PTH-nak ezt az osteoclast érését serkentő hatását az oestrogen gátolja. (112). Postmenopausában az évek előrehaladtával nő a szérum PTH szint, valamint a csont érzékenyebb lesz a PTH okozta resorptió hatására (152)

A glycocorticoidok növelik a PTH szintet, a mellékpajzsmirigyekre kifejtett direkt hatáson keresztül, valamint a csontot érzékenyebbé teszik a PTH-ra, azáltal, hogy a PTH-receptorok száma nő az osteoblaston (203).

A GH (growth hormon) fokozza a bélben a calciumabsorptiót, valamint nő az IGF-I (somatmedin -C) termelődés, amely a csont formációban jelentős szerepet játszik. A GH hatására hypercalciuria és a phosorreabsorptio fokozódik, és a vesében stimulálódik a alpha-hydroxylase enzim, és több D-vitamin aktiválódik (126).

3. A mellékpajzsmirigy betegségei

3.1. Hyperparathyreosis

A mellékpajzsmirigy túlműködése nem egységes betegségcsoportot jelent. Primaer hyperparathyreosisban a PTH termelés autonóm, regulációtól függetlenül fokozott. Secundaer hyperparathyreosisban ép regulációs válaszként növekszik a PTH termelés a csökkent szérumkalcium szint miatt. Tertiaer hyperparathyreosisban PTH autonóm túlműködése secundaer hyperparathyreosist követően alakult ki.

3.1.1. Primaer hyperparathyreosis

Az autonóm fokozott PTH termelés hátterében a mellékpajzsmirigy adenomája, hyperplasiája és carcinomája állhat. Munkám jelentő részében a primaer hyperparathyreosisal foglalkoztam, így külön fejezetben részletezem a betegséget.

3.1.2. Secundaer hyperparathyreosis

Secundaer hyperparathyreosisban a fokozott PTH termelés oka olyan más betegség, amely a szérumcalcium csökkenésével jár. Ilyen a gastrointestinalis malabsorptio, a D-vitamin hiányállapot, a renalis hypercalciuria, a chronicus veseéltelenség. Secundaer hyperparathyreosisban a mellékpajzsmirigy fokozott működése a fősejtek hyperplasiájával jár, amely reversibilis.

3.1.3. Tertiaer hyperparathyreosis

A tertiaer hyperparathyreosisban a secundaer módon fokozott mellékpajzsmirigy működés autonómmá válik, amely során a mellékpajzsmirigyben a fősejtek hyperplasiája adenomává alakul. A tertiaer hyperparathyreosis uraemiás betegeknel és renalis hypercalciuriákban fordul elő.

3.2. Hypoparathyreosis

A hypoparathyreosis a parathormon biológiai hatásának hiányában keletkezett állapot, amely létrejöhet a PTH elégtelen termelődése, vagy a PTH hatástalansága miatt. A kórképre a hypocalcaemia okozta klinikai tünetek jellemzőek, amelyek az enyhe zsidbadástól a súlyos tetániás rohamokig változhatnak. A chronicus hypoparathyreosisra fogfejlődési zavarok, cataracta, száraz bőr, törékeny, gyér szőrzet, néha mentális retardációk a jellemzők.

A hypoparathyreosist okozhat a mellékpajzsmirigy fejlődésének zavara, a mellékpajzsmirigy destructiója, a mellékpajzsmirigy működés szabályozásának zavara. Hypoparathyreosist okoznak a parathormon resistentia syndromák is.

3.3. Parathormon resistentia syndromák

A PTH hatásával szemben a célszervek válaszképessége csökken, vagy hiányzik, a PTH receptor kóros volta miatt.

3.3.1. Pseudohypoparathyreosis

Pseudohypoparathyreosisban a hypoparathyreosisra jellemző klinikai kép alakul ki, amely társulhat csontfejlődési rendellenességekkel (Albrigh-féle hereditaer osteodystrophia). A laboratóriumi vizsgálat során a hypocalcaemia mellett fokozott PTH termelődés jellemző. A betegség részletezésére a későbbi fejezetekben kerül sor.

3.3.2. Pseudo-pseudohypoparathyreosis

Pseudo-pseudohypoparathyreosis a pseudohypoparathyreosis speciális formája kóros laboratóriumi eltérések nélkül, de a pseudohypoparathyreosisra jellemző csontfejlődési rendellenességek jelen vannak.

3.3.3. Pseudohypohyperparathyreosis

A kóros csontfejlődési eltérés, hypoparathyreosis klinikai tünete és laborképe mellett a csont osteitis fibrosa cystica típusos képe alakul ki.

4. A primaer hyperparathyreosis

4.1. Epidemiológiai adatok

A primaer hyperparathyreosis a harmadik leggyakoribb endokrinológiai betegség, a diabetes mellitus és a pajzsmirigy betegségek után (121). Az 1970-es években a rutinszerűvé vált szérumkalcium-meghatározással az asymptomaticus pHPT betegek felkutatása is lehetővé vált. Így ezekben az években csaknem ötszörösére növekedett a pHPT prevalenciája az előző évekhez képest. A 1990-es években a betegség incidenciája 20/100000 volt. (249). A betegség elsősorban az idősebb korosztályt érinti, és háromszor gyakrabban a nőket, mint a férfiakat. A betegség előfordulása 55-75 éves nők körében 21/1000, míg az átlagpopulációban 3/1000 (3). A prevalencia földrészenként, országonként is változik, míg Észak-Amerikában 1/1000, Svédországban 4,3/1000, Norvégiában 3/1000, Finnországban 21/1000. Az Amerikai Egyesült Államokban a betegség halálozási rátája: 0,3/1000000/év volt a fehér populációban, a fekete populációban pedig 0,4/1000000/év (159). A pHPT-nak nemcsak a prevalenciája változó, de földrészenként a klinikai tünetek megjelenése, a betegség súlyossága is változó lehet. Kínában a betegség megjelenése a fiatalabb korosztálynál észlelhető (átlag 37 év) és a klinikai tünetek sokkal súlyosabbak, mint az Amerikai Egyesült Államokban, vagy Európában (23).

4.2. Felosztása, kóreredete

Sporadikus kórkép

A sporadikus primaer hyperparathyreosis 55 éves átlagéletkorban fordul elő, elsősorban nőknél. A sporadikus hyperparathyreosis aetiologiája nem tisztázott, felmerült lehetséges okként a nyak besugárzása, és a hosszabb időtartamú lithium- kezelés okozza (13, 20, 260)

Familiáris halmozottság, megjelenés

A pHPT-nak 15-20%-a családi halmozódást mutat. MEN (multiplex endocrin neoplasia) I-ben előfordul amikor csak pHPT van jelen, ez az izolált familiáris hyperparathyreosis, valamint ennek speciális formája, mely állkapocstumorral jár (17). MEN I-ben elsődlegesen a mellékpajzsmirigy, hasnyálmirigy, hypophysis elülső lebenyének adnomája fordul elő. MEN I-ben a betegek 98%-ában a pHPT van jelen, 35%-ában a Zollinger-Ellison syndroma, 25%-ában prolactinoma, bár kisebb számban ugyan, de egyéb tumorok is előfordulnak (148, 149). A másik öröklött betegségben, a MEN II-ben a pHPT mellett a pajzsmirigy medullaris carcinomája, a betegek kétoldali pheochromocytomája is jelen van (206, 93). A pHPT ezekben az esetekben 70 év körül jelentkezik, és a betegek 70%-ban jelen van. A harmadik öröklött betegség a familiáris hypocalciriás hypercalcaemia (FHH) (29). A Jansen-syndroma az FHH egyik formája, amelyre a mérsékelt hypercalcaemia, hypercalciuria és a növekedési porcban lévő eltérések a jellemzők. A negyedik formája veleszületett súlyos hyperparathyreosis.

4.3. Klinikai manifesztációi

A PTH okozta kórélettani történések vezetnek az igen összetett és változatos klinikai kép megjelenéséhez. A klinikai tünetek gyakran nem izoláltan, hanem egymással többszörösen keveredve fordulnak elő.

4.3.1. Asymptomaticus pHPT

A klinikai tüneteket nem mutató asymptomaticus pHPT diagnosízára a rutin laboratóriumi vizsgálatok elvégzésekor kerül sor. Bilezikian és munkatársai szerint 2000-ben már a pHPT közel 80 %-asymptomaticus formában kerül felismerésre (24, 25). A betegek követeése, gondozása elengedhetetlen.

4.3.2. Ossealis forma

Korábban a pHPT-t csak azon esetekben ismerték fel, amelyekben megjelent néhány specifikus csonttünet (például: osteitis cystica fibrosa generalisata, morbus Recklinghausen).

Napjainkban a csont ásványianyag-tartalom csökkenése, a calcipeniás osteopathia megjelenése utalhat a fokozott PTH termelődés okozta csont resorptióra (118).

4.3.3. Renalis forma

PHPT-ben a klinikai kép renalis formája elsősorban a recidív calcium vesekövesség megjelenését jelenti, bár a nephrocalcinosis megléte és kreatinin clearance csökkenése is a vese érintettségére utal. Az anyagcsere végtermékei, továbbá a szervezet számára fölösleges ionok oldott állapotban a vizelettel ürülnek ki. A vizelet pH-ja, kémiai összetétele, a benne oldott anyagok koncentrációja megváltozhat és kristályos vegyületek csapódhatnak ki. A kőképződés alapja, ha az oldat túltelítetté válik a kőalkotók által, vagy a kristályosodást gátló vegyületek és ionok koncentrációja csökken. PHPT-ben a hypercalciuria, a hyperphosphaturia miatt a vizelet a calcium és phosphat által túltelítetté válik, valamint a vizelet pH változása (bicarbonat reabsorptiója csökken) és a kreatinin clearance csökkenése is kedvez a kőképződésnek. A képződött kövek calcium-oxalat, és calcium-phosphat. A nephrocalcinosisban a vese parenchymában van calcificatio. A nephrocalcinosis jelen lehet vesekövességgel vagy vesekövesség nélkül (190).

4.3.4. Gastrointestinalis forma

A hypercalcaemia fokozza a gyomorsav secretiót és gastrinszintet. A Mayo Klinika felmérése szerint acut pancreatits a pHPT-ben szenvedő betegek között 1,5%-ban fordul elő (34). Európai adatok az acut pancreatitis előfordulását pHPT-ben 3,2 %-ban határozzák meg (34). Több szerző számolt be arról, hogy terhes pHPT nőknél a harmadik trimeszterben acut pancreatitis alakul ki (123).

4.3.5. Cardiovascularis forma

PHPT-ban a cardiovascularis szövödmények három csoportra oszthatók: hypertoniára, cardiális abnormalitásokra és érkárosodásokra. A hypertonia, amely pHPT-ben kialakul, egyes szerzők szerint azzal magyarázható, hogy a PTH hatására a renin termelés fokozódik, más szerzők tanulmányai ezt az elméletet nem támasztják alá. (27). Cardialis abnormalitások alatt coronaria sclerosist, arrythmiákat (megrövidült QT intervallummiatt, supraventricularis, ventricularis ritmuszavarok AV-block), ventricularis hypertrophiát,

myocardialis calcificatiót értünk (17). Az érkárosodás miatt az endotheliális vasodilatatio abnormálissá válik, intima/media arány vastagszik. A mellékpajzsmirigy adenoma eltávolítását követően a cardiovascularis szövődmények csökkennek (182). Ezen felsorolt tényekből következik, hogy pHPT a cardiovascularis betegségek okozta halálozásban szerepet játszik (89).

4.3.6. Idegrendszeri forma

Wilhelm és munkatársai számoltak be arról, hogy 360 pHPT beteg közül 10%-nak major depressiója volt. A parathyroidectomia után a betegek 20% -a meggyógyult, de 80%-a további kezelésre szorult major depressio miatt (254). Az idősebb korosztály esetében, középsúlyos pHPT-ban, a 70 év felett gyakoriak a psychosisok, az extrém agitáltság (245). Gyakori a neuromuscularis gyengeség is a betegeknél, amely szintén nem tartozik a klaszikus pHPT klinikai tünetei közé (219).

4.4. A betegség diagnosztikája

A hyperparathyreosis primaer, secundaer, tertiaer formái a diagnosztikus eljárások fejlődésének következtében egyre gyakrabban kerülnek diagnosztizálásra. A hyperparathyreosis műtéttel gyógyítható. A sikeres műtét előfeltétele pedig a fokozott hormontermeléssel járó képlet megtalálása. A laboratóriumi diagnosztika mellett a képalkotó vizsgálatok rutinszerű alkalmazása nélkülözhetetlen.

4.4.1. Laboratóriumi diagnosztika

A szérum PTH meghatározását számos tényező nehezíti. A szérumban a PTH alacsony koncentrációban található, ennek oka, hogy az intakt parathormon féléletideje rövid (2-4 perc). A PTH molekula keletkezése és lebontása során számos fragmens képződik (aminoterminalis, karboxyterminális, és középrégiós fragmensek).

A PTH molekula nagy mérete miatt az immunológiai mérések során csak egy-egy régió meghatározására van lehetőség csak. A radioimmunoassay (RIA) egyetlen epitóp ellen irányul és a régebben így mért aminoterminalis intakt PTH mérések ma már nem használatosak, de a középrégiós, és karboxyterminális assay-eket még napjainkban használják a fragmensek meghatározására. Az immunoradiometrikus assay (IRMA) két epitóp ellen irányul, és napjainkban ezt a módszert használják az intakt PTH meghatározására (122, 145, 146, 215). Brossard és munkatársai, elsőként 1993-ban a PTH peptidek további vizsgálatára a „high-performance liquid chromatography”-t (HPLC) alkalmazták, és így

olyan PTH fragmensek is meghatározásra kerülhettek, mint a PTH (39-84), PTH (53-84), PTH (7-84) (107). A PTH fragmensek meghatározásának azért van jelentősége, mert egyre több fragmensről derül ki, hogy biológiai hatással rendelkezik (43, 76, 180, 252).

A szérumban PTH meghatározás nehézségeit fokozza, hogy a PTH termelődése diurnális és szezonális is. A délutáni órákban kezd emelkedni, és maximumát a hajnali órákban éri el, így 10-11 óra körül a legmegfelelőbb az időzítése a vérvételnek. A PTH szezonális változása az idősebb korosztálynál észlelhető leginkább. A téli hónapokban a szérumban 25-OHD-vitamin csökkenése miatt (legalacsonyabb februárban) a szérumban PTH emelkedik (legmagasabb márciusban), míg a nyári hónapokban a szérumban 25-OHD-vitamin emelkedése miatt (legmagasabb augusztusban) a szérumban PTH csökken (legalacsonyabb szeptember elején) (196). A kor előrehaladtával, a veseműködés csökkenésével, a súlygyarapodásával szintén változik, nő a szérumban PTH szint (177). A pHPT-ban a magas szérumban PTH mellett a magas szérumban kalcium és alacsony szérumban foszfor szint jellemző és a vizeletkalcium megnövekedett tartalma, valamint a tubularis foszfatreabsorpció (TRP) csökkenése.

4.4.2. Képképző eljárások

Az adenoma lokalizációjára alkalmazott képképző eljárások (ultrahang, szcintigráfia, mágneses rezonancia, computertomográfia) specificitása és sensitivitása változó (124, 39).

Ultrahang

A mellékpajzsmirigy felületközeleli elhelyezkedése miatt a gyakorlatban elsőként az ultrahangvizsgálatot alkalmazzák. A mellékpajzsmirigy adenomák szerkezete echoszegény, vékony echomentes sáv választja el a pajzsmirigytől, nagy részük homogén szolid képlet, bár 2 %-ban belső cystosus komponens is megfigyelhető. Az ultrahang vizsgálattal az adenomák, hyperplasiák, carcinomák differenciálása nehéz. Az ultrahang módszer szenzitivitása a mellékpajzsmirigy adenomák lokalizálására 70-80%, specificitása 92-96% (197, 246). Az ultrahang vizsgálat a preoperatív diagnosztika része, sőt segítségével percutan aspirációs biopsia is végezhető, bár az utóbbi időben intraoperatívan is alkalmazzák (246). A nehezen diagnosztizálható mellékpajzsmirigy adenomák, tumorok esetében endoscopy ultrahangot alkalmaznak (35).

Scintigraphia

A jóval egyszerűbb, olcsóbb, sugárterhelést nem okozó ultrahang vizsgálat mellett a scintigraphiás vizsgálatra is szükséges van. A mellékpajzsmirigy kétfajta scintigraphiás vizsgálata ismert, aszerint, hogy mi az alkalmazott radiofarmakon. A tallium-technécium szubtrakciós mellékpajzsmirigy scintigraphia lényege, hogy a ^{201}Tl -klorid és a pajzsmirigy scintigraphia kombinációja során a ^{201}Tl –mal készült felvételtől, mely a sejtdús szövetekben dúsul, levonódik pajzsmirigy scintigraphia a gamma kamera digitalizált felvételein. A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ jelzett perfúziós radiofarmakonok kombináció ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibit és $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin) alkalmazásakor nagyobb lesz a jó vérellátású képletekben a radiofarmakon koncentrációja. A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibit önmagában is elég az időfaktor függvényében a mellékpajzsmirigy adenoma kimutatására, mivel a korai és késői scintigraphiás felvételek összehasonlításából adódó különbség adja a mellékpajzsmirigy adenoma kimutatásának lehetőségét (differenciálkimosódási módszer) (5, 80, 256, 154)

Mágneses rezonancia (MR)

Az izotópmódszer eredménytelenségét követően kerül sor a vizsgálatra, de az MR vizsgálat csak az izotóp vizsgálati eredménnyel együtt alkalmazható a mellékpajzsmirigy adenoma kimutatására. Az ectopiás mellékpajzsmirigy adenoma kimutatására az MR vizsgálat alkalmas (132).

Computertomographia (CT)

Ectopiás mellékpajzsmirigy adenoma kimutatására használják az ultrahang és a mellékpajzsmirigy izotóp vizsgálatot követően.

Hagyományos radiológiai felvételek

A radiológiai csonttünetre jellemző a resorptio megjelenése. A subperiostealis resorptio a leggyakrabban a distalis phalanxok kontúrján látszik, mely felrostozódik „molyrágásszerűvé” alakul. Gyakori tünet a fogmeder lamina durájának eltűnése. A trabecularis csont resorptio a betegség előrehaladásával alakul ki. Ízületi deformitások is kialakulnak, részben a corticalis csont felszívódása során álízületek jönnek létre, amelynek radiológiai elváltozása is van, másrészt a hypercalcaemia következtében particularis calcinosis jön létre. A primaer hyperparathyreosis speciális eseteiben a csont többrekeszű cystosus felritkulását találjuk (az osteitis fibrosa cystica) (191).

4.4.3. Csontdenzitometria és kvantitatív csontultrahang

A denzitometriának különösen jelentős szerep jutott pHPT-ben. Nemcsak a betegségben a PTH csonthatását van módunk követni, hanem a műtét, a gyógyszeres kezelés hatásosságát is (32).

A PTH-nak a csont ásványianyag-tartalmát csökkentő hatása elsősorban a corticalis csontokon érvényesül, bár néhány szerző a szivacsos állomány érintettségéről is beszámolt (84, 91, 217). Minisola és munkatársai pHPT-ben a lumbalis csigolyák és az ultradistalis radius méréseit (Z-score) javasolják a PTH csont hatásainak követésére (163). Lumachi és munkatársai különösen a praemenopausás pHPT-os nőknél tartják fontosnak a lumbalis csigolyák densitásának vizsgálatát (1, 140, 230). Sudhaker és munkatársai a az alkar egyfotonos absorptiometriával történő corticalis csontmérést javasolják és az eredmény Z-score-ban történő megadását a mellékpajzsmirigy műtét sikerességének a követésére (231). A National Institutes of Health Consensus Development Conference az asymptomaticus pHPT betegek követésére a Z-score megadását javasolja, mind a corticalis, mind a trabecularis csontok mérési adatainál, és esetleges műtét indikálására (Z-score $<-2,0$) is. Ennek a Z-score-nak nem és etnikai specifitással kéne rendelkeznie, bár ez az adat még nem jelzi a törési rizikót. Így jelenleg az az álláspont, hogy a denzitometriás méréseket mindhárom régióban el kell végezni (combnyak, alkar harmadolópont, lumbalis gerinc), az eredményeket T-score-ban megadni, és ha van saját etnikai, nem szerinti adatbázis akkor ahhoz, ha nincs, akkor a fehér nők adatbázisához kell viszonyítani a mért értéket, mivel a csonttörési rizikójuk nekik a legmagasabb, és csipőtörési rizikójuk megegyezik a férfiakéval. A törési rizikót jelzi, ha bárhol a három mérési régió közül a T-score $-2,5$ alatt van. Bár igazán pHPT-ben nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű mérési adat, így egyelőre törési rizikó jelzésére ezt az útmutatót javasolják, különösen az asymptomaticus pHPT betegekre vonatkoztatva.

A kvantitatív computertomographia perifériás formája (distalis radius) pQCT előnye, hogy a trabecularis és corticalis csont külön vizsgálható, valamint a csont ásványianyag-tartalma mellett a csont geometriájáról, biomechanikájáról is információt kapunk. PHPT-ban mind a trabecularis, mind a corticalis állomány csökkent, a corticalis állomány csökkenése különbözött az egészséges kontrolloktól (53).

Ebben a fejezetben említeném meg a kvantitatív csont ultrahang (QUS) alkalmazását, mely pHPT-ben még nem rutinszerű, az eredményeik is kissé ellentmondásosak. Primaer hyperparathyreosisban Ingle és munkatársai QUS mérések során arra a megállapításra jutottak, hogy az AdSOS, az SOS nem alkalmas a betegség jellemzésére, míg a BUA igen

(103). A kéz proximális ujjperceinek distalis metaphysisén végzett QUS vizsgálat során a szokásosan mért ultrahangos paraméter: az AdSOS, mely a csont minőségére, szerkezetére, rugalmasságára, architecturájára vonatkozólag ad információt, nem mutatott különbséget az osteoporosis és a pHPT betegek méréseinél. A kéz proximális ujjperceinek distalis metaphysisén végzett QUS vizsgálata során lehetőség van még három más paraméter grafikus ábrázolására is: fast wave amplitude (FWA), signal dynamic (SDy), és bone transmission time (BTT). A három paraméter kombinálódik az ultrasound bone profile indexben (UBPI), melyek már képesek elkülöníteni az adott betegcsoportokban a más csontszerkezetet, és irányt mutatni a különböző fokú csonttörekenységre. (168). Camozzi és mktársai azt találták, hogy a postmenopazában lévő nőknél és a férfiaknál a QUS paraméterek alkalmasak, beleértve az AdSOS-t is, a pHPT betegség elkülönítésére más metabolikus csontbetegségektől (32).

4.4.4. Hisztológia

A primaer hyperparathyreosis 85%-ban soliter adenoma található, a maradék esetekben több mirigyre kiterjedő hyperfunctio a jellemző (hyperplasia, multiplex adenoma, és polyclonalis hyperfunctio), kevesebb, mint 1%-ban mellékpajzsmirigy carcinoma van jelen. A hisztológiai vizsgálat a PHP diagnosis igazolása. A mellékpajzsmirigy háromféle sejtet tartalmaz: a fősejtet, amely a PTH termelés aktív résztvevője, a „víztiszta” sejtet, amely az előbbi sejttől abban különbözik, hogy glycogénben gazdag, a harmadik sejttípust, az erősen acidophyl plasmájú sejtet, amelynek functiója még nem ismert, de számuk életkorral együtt nő. Primaer hyperparathyreosis háttérében a szövettani vizsgálat során adenomát, hyperplasiát és carcinomát találhatunk.

4.5. A betegség leggyakoribb megjelenési formái

4.5.1. Recidív vesekövesség jelenléte

PHPT-ban a betegek 40%-nak van veseköve (24). PHPT-ban a fokozott mértékben termelődött PTH a vese tubulusaira hatva a vizeletből a calciumabsorptiót jelentősen fokozza, a phosphat és a bicarbonát reabszoptióját csökkenti, valamint PTH hatásra jelentősen megnő az 1,25-(OH)₂ D-vitamin termelődése is, mely a táplálékkal felvett calcium fokozott felszívódását okozza a bélcsatornából. PHPT-ben a PTH-nak a közvetlen csonthatása során a nagymennyiségben felszabaduló calcium, valamint a bélből fokozott mértékben felszívódó calcium hypercalcaemiát és következményes hypercalciuriát okoz. A pHPT-ban a vesekő

képződés rizikó faktora a vizelet túltelített calcium-oxalat- és calcium-phosphat-tartama. A pHPT-ben nemcsak nephrolithiasis képződik, hanem nephrocalcinosis is keletkezhet.

4.5.2. Csonttörések növekvő gyakorisága

pHPT az átlagpopulációhoz viszonyítva a csigolya törések háromszor, az alkartörések kétszer, a medencetörések másfélszer, és az összes törések másfélszer gyakrabban fordultak elő (120).

Érdekes adat, bár a csont ásványianyag-tartalom csökkenés elsődlegesen a corticalis csontot érinti, mégis a törések többsége a trabecularis állományú csontokon van. A csigolyák, a medence, az alkar distalis része, ahol a törések jelen vannak (Colles-törések) trabecularis csontban gazdagabbak (59). A magyarázatok nem egyértelműek, van olyan elképzelés mely a PTH csont turnover fokozásával magyarázza a törés gyakoriságot a trabecularis állományba, hiszen a turnover fokozódása a trabecularis állományban mutatkozik elsősorban, és nem corticalis állományban. A csont szerkezete olyan mértékben megváltozik, hogy a törések előfordulásának gyakorisága nőhet (214, 69). Ezt erősíti az a tapasztalati tény is, hogy sikeres mellékpajzsmirigy műtét után a trabecularis állomány növekszik elsőként a műtött betegeknél (216, 195), és csak később a corticalis állomány (60, 40). Másik elképzelés szerint a csonttöréseknek a csont azon régiói vannak leginkább kitéve, ahol a trabecularis csontállomány van jelen (119).

4.6. Therapia

Minden klinikai tünettől járó pHPT-ben indokolt a parathyroidectomia. Az asymptomaticus pHPT-ban a műtét szükségességét a National Institute of Healths Consensus Development Conference ajánlásai szabályozzák (175). A műtét szükségességét indokolják: a szérumkalcium emelkedése $> 2,99$ mmol/l, a hypercalciuria fokozódása, a pHPT bizonyos tüneteinek jelenléte (vesekövesség, osteitis fibrosa cystica, neuromuscularis betegség), a corticalis csontok densitásának jelentős csökkenése (Z-score: -2 alatt), a csökkent kreatinin clearance (30%-os csökkenés, saját korosztályához viszonyítva), amelynek hátterében más betegség kizárható és az 50 év alatti életkor a (24).

4.6.1. Sebészeti kezelés

A sebészi beavatkozás 90-95%-ban gyors gyógyulást eredményez, a műtétet követően a szérumkalcium és PTH gyors csökkenése észlelhető (90). A régebbi kétoldali feltárás helyett, az új preoperatív lokalizációs eljárások fejlődésével egyoldali nyaki feltárás elegendő

volt a műtétek alkalmával (244). Az utóbbi években terjedt el a minimálisan invazív parathyroidectomia, melyen a kis metszésből történő endsocopos és videó asszisztált operációt értjük (223). Ultrahang vezérelt ablatio napjaink fejlődésben lévő beavatkozása pHPT-ban. A familiaris hypocalciuriás hypercalcaemiában, a subtotális paraidectomia után is fennmarad a hypercalcaemia (150).

4.6.2. Gyógyszeres kezelés

A pHPT, nem más, mint CaSR betegség. A mellékpajzsmirigy CaSR-nak magasabb szintű beállítása jellemző a betegségre, valamint a CaSR-nak száma is csökken, így sokkal magasabb szérumkálcium szint mellett supprimálódik csak a PTH termelése. A mindennapos orvosi gyakorlatban ún. calcimimeticus gyógyszerek alkalmazása pHPT-ben még nem terjedt el. E gyógyszereknek két típusát ismerjük az első esetben a gyógyszer a Ca^{2+} -ionnak megfelelően kötődik a mellékpajzsmirigy CaSR-hoz és gátolja a PTH secretiót. A másik esetben a gyógyszer modulálja a CaSR-t, növeli az érzékenységet az extracelluláris kalciumra. Az utóbbi gyógyszerek phenylalkylamin osztályba sorolhatóak. Jelenleg három ilyen gyógyszerrel szereztek már humán gyógyászati tapasztalatot (R)-N-(3-methoxy-(p-phenylethyl)-3-(2'-chlorophenyl)-1-propylamine hydrochloride, NPS R-568 és az ehhez hasonló chlormentes derivátja NPS R-467, valamint a második generációs típusa: AMG 073 (213, 44). Újabban szó esik a calcilyticus kezeléssel is, amely egy CaSR antagonisták kezelés, mely szétválasztja a CaSR-t és CaSR mediálta endogén PTH termelést (178). Az alkalmazott oestrogen kezelés során, nagyobb mennyiségben kell adni a középsúlyos pHPT betegeknek az oestrogent, mint hormonpótláskor. Az oestrogen kezelés hozzájárul, hogy korrigálja a biokémiai abnormalitást, de nem juttatja remisszióba a betegséget, megfékezi a PTH csonthatását. A bisphosphonat csont resorptio gátló, az osteoclastok működését gátló hatását használják ki pHPT-ben.

5. Pseudohypoparathyreosis

A pseudohypoparathyreosis (PHP) kórképét Albright 1942-ben írta le. Míg hypoparathyreosisban (HP) a PTH termelődésének csökkenése, vagy hiánya okozza a kórképet, addig pseudohypoparathyreosisban (PHP) a PTH termelődése fokozott, a PTH biológiai hatását a PTH receptor károsodása miatt nem tudja kifejteni, vagyis PTH resistentia syndroma alakul ki (28, 64,110).

Az értekezésemben a PHP betegekkel azért foglalkoztam, mert a fokozott PTH termelődés esete áll fenn és mégis a PTH hatás elmarad egyes szervekben, a szervezetben

pedig hypocalcaemia van jelen. A felsorolt körülmények miatt lehetett összehasonlító modelként alkalmazni a betegséget pHPT-hoz.

A PTH hatás elmaradásának oka, hogy aPTH receptor α alegységének aktiválódása csökken, vagy elmarad, ennek következménye, hogy az adenil-cikláz-, és protein-kináz-A-rendszer aktiválása is károsodik, és a célsejtben a szigorúan meghatározott fehérjék foszforilációja elmarad, mely a célsejt hatásos hormonválaszáért lenne felelős (6, 64).

Rendkívül ritka kórkép, az első epidemiológiai adatunk a PHP-ről 1990-es évekből származik, Japánból, ahol a PHP prevalenciáját 3,4/millió-nak találták. (174). Hazánkban az első betegről 1979-ben Balika és munkatársai számoltak be (14).

5.1. Klinikai manifesztációja

A kórképre a hypoparathyreosis mellett az Albright-féle hereditaer osteodystrophia (AHO) alacsony termet, kerek arc, obesitas, a metacarpusok, metatarsusok rövidülése miatti brachydactylia, subcután meszesedések, ritkán mentális retardatio – a jellemző. A hypoparathyreosisban a kialakult hypocalcaemia a neuromuscularis ingerlékenység fokozódását okozza, és a tetania syndroma kialakulásához is vezethet, emellett gyakoriak a psyches zavarok, a fogazat dentin és zománc hibái, a cataracta, a bőr, a haj rendellenességei, az agyalapi basalis ganglionok meszesedése, a szív elektrofiziológiai rendellenességei (238, 153, 101, 160, 49, 138, 113).

PHP-on belül két nagy csoportot különítünk el, aszerint, hogy PTH-infúzió hatására a vizeletben az egészségeseknél jelenlevő fokozott c-AMP- és foszfatürítés elmarad (PHP I), vagy csak a vizelet cAMP-ürítése emelkedik (PHP II). A PHP I-ben a károsodás az adenyl-cyclase rendszerben van, a PHP II-ben a protein-kináz-A rendszerben.

PHP I/a-ban AHO mellett a membrán receptor hibája, hormon resistentia (Gs membránfehérje alpha-alegységének aktivitása 50%-kal csökken) is jelen van. Több hormon hatását Gs fehérjéhez kapcsolt membrán receptoron keresztül fejti ki így nemcsak a PTH-ra (15, 19, 136, 189), hanem más hormonokra: TSH-ra, gonadotropinokra is van (139, 168), GHRH-ra (109), calcitoninra is (242) hormon resistentia alakul ki. Így a betegek egy része nemcsak tetania syndromában szenved, hanem hypothyreoticus, hypogonad és növekedésben jelentősen elmaradt.

PHP I/b-ben AHO hiányzik és a PTH hormonra csak a vese érzéketlen, bár az utóbbi időben elvétve találtak közepesen súlyos TSH resistentiát is (261). A PHP I/b alcsoport betegeinek a Gs fehérje alfa alegységének ép, a hormonresistentia csak a PTH recep-

torra lokalizálódik, oka maga a kóros PTH receptor. A betegeknél gyakran találunk hyperparathyreosisra jellemző csontelváltozást (137). Érdekes adat, hogy membránreceptor hiba okozta hormon resistenciát még nem találtak ACTH, vasopressin célsejtjeiben, ennek okát máig sem sikerült megfejtetni (248)

Az utóbbi években a PTH egyik fragmensének tulajdonítanak szerepet PHP-ban. A nagy mennyiségben képződött PTH (1-84) termelés mellett különböző PTH fragmens is képződik. PHP I-ben a PTH (7-84) fragmentje megváltoztatja a célszerv PTH-ra adott választ. Ezen betegeknél a PTH-nak csontra való hatása nem szenved károsodást, az osteoblastok válaszkészsége a PTH-ra normális (166, 104I), de a vesében a proximális tubulus resistenssé válik a PTH hormonra, míg a distalis tubulus nem. A PTH (7-84) fragmentje direkt módon megváltoztatja a PTH biológiai hatását a csontra és a vesére (87). In vitro igazolódott, PTH (7-84) fragmentje megváltoztatja a célszerv PTH-ra adott választ, úgy, hogy a PTH (7-84) fragmentum a PTH1 receptoron keresztül hatva, mely specifikus PTH-C fragmentumra, képes direkt antiresoptív hatást gyakorolni a csontra, vagyis az osteoclast differenciálódását gátolja (54).

PHP II-ben, a betegek száma csekély, AHO szintén nincs jelen a hypoparathyreosis mellett.

5.2. Diagnosztikája

A betegség diagnosisa a radiológiai és a laboratóriumi vizsgálatok elvégzésén alapszik.

5.2.1. Radiológiai eltérés

A radiológiai eltérések elsősorban a csontok elváltozásaira korlátozódnak, bár számos esetben ectopiás ossificatio is kiderül a vizsgálatok során. A metacarpusok és metatarsusok rövidülése a diagnosis felállításának kritériuma. A koponyacsont elvékonyodása a betegek egyharmadában észlelhető. Gyakori az exostosis az csontokon. A fogképzés is zavart szenved, melyet részben a klinikai vizsgálat, részben a radiológiai vizsgálat igazolt. A betegek több, mint 50%-ában csípőízületi eltérések is fennállnak: coxa vara, vagy coxa valgum. Gyakori jelenség a radius, a tibia, a fibula meghajlása is.

5.3.1. Laboratóriumi paraméterek vizsgálata

A PHP-ban a magas szérum PTH mellett hypocalcaemia a jellemző, melyet hyperphosphataemia kísér. A PHP I és II elkülönítésére a PTH infúzió hatására bekövetkező vizelet c-AMP-, és foszfatürítésének vizsgálata ad lehetőséget. Egészséges emberekben PTH-infúzió hatására a vizeletben emelkedik c-AMP és foszfatürítés, míg PHP I-ben mind c-AMP, és mind a foszfatürítés elmarad, PHP II-ben csak a vizelet cAMP-ürítése emelkedik.

6. Pseudo-pseudohypoparathyreosis

A P-PHP epidemiológiai adatai nem ismertek. Ennek magyarázta elsősorban az, hogy a betegségre kóros laboratóriumi paraméterek nem jellemzőek, a csont deformitások gyakran kismértékűek, valamint a ritkán előforduló betegség nincs az orvosi köztudatban.

A P-PHP-t aPHP Ia speciális formájának tartják. A P-PHP és a PHP Ia egy családon belül halmozottan jelentkezik, de nem azonos generációban manifesztálódik. Az öröklődés autosomális domináns, amelyet a nem jelenléte módosít. Az apa által történt örökítés esetén P-PHP, az anya által PHP Ia manifesztálódik (4, 50, 199). A genetikusok véleménye szerint mind P-PHP-ban mind PHP Ia-ban a GNAS1 gén (guanin nucleotidhoz kötődő alfa subunit 1 gene) inaktíváló mutációja jellemző. A Gs fehérje alfa-egységének elégtelen termelődéséért a 20. kromoszóma hosszú karján lévő 13. régió 2. sávjának (20q13.2) mutációja felelős (199). Ezzel a genetikai háttérrel volt magyarázható, hogy mi ugyan vizsgálatainkat PHP Ia betegekre terveztük, mégis a családszűrések alkalmával módunk volt P-PHPbetegket vizsgálni.

6.1. Klinikai manifesztációja

6.1.1. Csonteltérések

A csonteltérések P-PHP-ban hasonlóak, mint PHP-ban. Az Albright-féle hereditær osteodystrophia (AHO) mellett subcutan meszesedések csak ritkán fordulnak elő.

6.1.2. Egyéb tünetek

A fent említett látható csonteltérések mellett gyakoriak a pszichés zavarok depressiók előfordulása. A mentális retardációk ritkák, de a szellemi képesség mérsékelt csökkenése előfordul (255).

6.2. Diagnosztikája

A betegség diagnosisa a radiológiai és a laboratóriumi vizsgálatok elvégzésén alapszik.

6.2.1. Radiológiai eltérés

A radiológiai eltérések, hasonlóan a PHP-ben észleltekéhez, elsősorban a csontok elváltozásaira korlátozódnak. P-PHP-ban a metacarpusok és metatarsusok rövidülése a jellemző, amely megléte a diagnosis felállításának kritériuma is.

6.2.2. Laboratóriumi paraméterek vizsgálata

P-PHP-ban kóros laboratóriumi eltérés nem jellemző.

II. CÉLKITŰZÉSEK

7. Összefoglalás és célkitűzések

A parathormon hatása a csontanyagcserére primaer hyperparathyreosisban, pseudohypoparathyreosis Ia.-ban, pseudo-pseudohypoparathyreosisban

A fokozott PTH termelésnek jelentős szerepe van egyes calcium-anyagcsere betegségek kialakulásában (calcipeniás osteopathiák, hypercalciuriával járó calcium-oxalat vesekőbetegségek). A fokozott PTH termelést okozhatja a mellékpajzsmirigy szérumcalcium szinttől független, autonóm túlműködése (primaer hyperparathyreosis), a szérumcalcium szinttől függő, regulált túlműködése (secundaer hyperparathyreosis), valamint parathormon resistencia szindrómák is. Munkámban a fokozott PTH termelés csonthatásait kívántam vizsgálni. Vizsgálataim jelentős részét pHPT-ben szenvedő betegek körében végeztem, de lehetőségem adódott a vizsgálatokat secundaer hyperparathyreosisos betegeknél is elvégezni. A fokozott PTH termelés csonthatásának vizsgálatára lehetőségem volt PTH-resistentia szindrómában (pseudohypoparathyreosis Ia.-ban) is, bár az eddigi ismeretek, irodalmi adatok szerint a csonthatás vizsgálata megalapozatlannak tűnt.

A pHPT felismerésének hazai helyzete

A nemzetközi medicinában a pHPT a harmadik leggyakoribb endokrin betegség, a diabetes mellitus és hyperthyreosis mellett. Munkám során a pHPT betegek adatainak elemzése lehetővé tette, hogy a betegség felismerésének hazai helyzetét vizsgálhassam.

A pHPT betegekben a fokozott PTH termelődés csonthatásait befolyásoló tényezők

Az életkor. Az elmúlt évtizedekben a pHPT-t az orvosi gyakorlatban 60 év körüli nők betegségeként tartották számon. A modern medicina technikai eredményei lehetővé tették a betegség felderítését a fiatalabb életkorban is. Vizsgálni kívántam, hogy a PTH-nak a csont ásványianyag-tartalmára, a csont minőségére és a törékenységére gyakorolt hatását mennyiben befolyásolja az életkor.

A nemi különbségek. A pHPT elsősorban a nők betegsége. Vizsgálni kívántam, hogy vajon a PTH csonthatását mennyiben befolyásolja a nemi különbség.

A betegség különféle klinikai manifesztációi. A betegség klinikai képének megjelenése tükrözi a szerv érintettségét a betegségben. PHPT-ben a fokozott PTH termelés célszerve leggyakrabban a csont és a vese. Bár a pHPT klinikai megjelenési formái változatosak, mégis a két leggyakoribb klinikai manifesztáció a csont fájdalommal és a veseköves-

séggel járó forma. Alig van azonban ismeretünk arról, hogy milyen a PTH csonthatása a pHPT különböző klinikai manifesztációiban. Vizsgálni és összehasonlítani kívántuk a PTH csonthatásait pHPT leggyakoribb klinikai manifesztációiban.

Az extrém nagy PTH koncentráció. A mellékpajzsmirigy carcinomás betegek PTH termelése extrém nagy, csaknem 10-15 szerese a pHPT-ben mért értékekhez képest. Így a különböző mértékben fokozott PTH termelés okozta csonthatás vizsgálható, ha a mellékpajzsmirigy carcinomás betegekben és pHPT-os betegekben összehasonlítjuk a mért csont ásványianyag-tartalmat, a csontminőséget és a csonttörékenységet.

A mellékpajzsmirigy adenoma lokalizációjának és a betegség klinikai megjelenési formái közötti lehetséges összefüggés vizsgálata

A vizsgált pHPT betegek adatainak összegző elemzése során felmerült annak lehetősége, hogy kapcsolat lehetséges-e a mellékpajzsmirigy adenoma elhelyezkedése és a klinikai kép megjelenése között. A válasz megadásához szükséges rendszerező, elemző munkát terveztem elvégezni.

A PTH csonthatásának összehasonlító vizsgálata primaer vagy secundaer hyperparathyreosisban szenvedő calcium-oxalat veseköves betegeknél

pHPT-ben a betegek közel 40%-nak van recidív calcium-oxalat veseköve hypercalciuria mellett. Vizsgálni kívántuk két különböző aetiológiájú hypercalciuriás recidív calcium-oxalatos betegcsoport csontjainak ásványianyag-tartalmát, minőségét, a törékenységét és a törékenységet befolyásoló rizikótényezőit, a PTH termelés függvényében. A hypercalciuriás recidív calcium-oxalat vesekövesség kialakulásának oka az egyik betegcsoportban az autonóm módon fokozott PTH termelés volt (pHPT), amely hypercalcaemiát, és következményes hypercalciuriát okozott. A hypercalciuriás recidív calcium-oxalat vesekövesség kialakulásának oka a vizsgált betegek másik csoportjában a renalis hypercalciuria volt, amelyben a normocalcaemiát a másodlagosan emelkedettebb PTH termelés tudta csak biztosítani (secundaer hyperparathyreosis).

A fokozott PTH termelés esetleges csonthatása PTH resistencia syndromában: PHP Ia-ban

A PTH fokozott termelését PTH resistencia syndromában a PTH receptor hiba okozza. Az eddigi ismeretek szerint PHP Ia-ban a PTH célszervei (vese és csont) „némák” a PTH hatására. Az irodalmi adatok nem állnak rendelkezésre a fokozott PTH csonthatásainak vizsgálatáról. Elgondolkodtatott viszont az a tény, hogy PHP Ia-ban a betegek jelentős

latáról. Elgondolkodtatott viszont az a tény, hogy PHP Ia-ban a betegek jelentős száma csak fiatal felnőtt vagy felnőtt korban kerül diagnosis-ra. Így feltételeztem, hogy a fokozott PTH termelésnek PHP Ia-ban lehet csonthatása és ezt kívántam vizsgálni a PHP Ia-ban a betegeknél, valamint a kapott eredményeket összehasonlítani a szintén fokozott PTH termeléssel járó pHPT-ban szenvedő betegeknél vizsgált PTH csonthatásaival.

A csont ásványianyag-tartalmának vizsgálata PHP Ia-ban és a PHP Ia speciális, normocalcemiás, fokozott PTH termeléssel nem járó formájában: P-PHP-ban

Egy családon belül halmozottan jelentkezik a PHP Ia és ennek speciális formája a P-PHP, ahol a PTH termelés nem fokozott, és normocalcaemia van jelen, de az AHO csont deformitások mindkét betegcsoportra jellemzőek. A családtagok szűrése során lehetőség nyílt a PTH termelés csonthatásának összehasonlítására PHP Ia-ban és P-PHP-ban.

III. A VIZSGÁLATBAN RÉSZTVEVŐ BETEGEK ÉS ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

8. Betegek és módszerek

8.1. Betegek

Betegeink a Semmelweis Egyetem I.sz. Belgyógyászati Klinika osteológia-endokrinológiai szakrendelésére az ország és Budapest területéről, valamint a Budavári Önkormányzat Egészségügyi Szolgálat lokális osteoporosis centrumának endokrin szakrendelésére a házi-orvos praxisokból beutalt betegek köréből kerültek ki. A betegek adatainak részletes ismertetését az eredmények fejezetben taglalom.

8.2. Diagnosztikus módszerek

8.2.1. Osteodenzitometria

A csontok ásványianyag tartalmának meghatározására Semmelweis Orvostudományi Egyetem I.sz. Belgyógyászati Klinika Osteodenzitometriás Laboratóriumában került sor. Az ásványi csontsűrűséget (bone mineral density, BMD; gr/cm²), vagyis a sugárirányba eső csontfelszínre számított ásványianyag tartalmat, a lumbalis II-IV csigolyán, és a combnyakon kétfotonos absorptiometriával (DEXA) mértük. XR-26 (Norland, Fort Atkinson, WI, USA, megbízhatósági hiba gerincen: 0,90%, bal combnyakon: 1,3%), valamint DPX-L készülékkel határoztuk meg (Lunar, Madison, WI, USA, megbízhatósági hiba gerincen: 0,67%, bal combnyakon: 0,39%) az ásványi csonttömeget. Az alkar denzitometriás mérését a nem-domináns oldali radius alsó harmadolópontján (középső és alsóharmad határvonal) végeztük el I-123 sugárforrással működő NK-364 (Gamma, Budapest, Magyarország, megbízhatósági hiba: 2,1%) egyfotonos absorptiometerrel (SPA), és mértük az ásványi csonttömeget (bone mineral content, BMC, gr/cm). A BMD, BMC lelet minősítésére a készülék automatikusan szolgáltatja a Z-score (a mért adat a populáció azonos korú és nemű normális átlagértékéhez lett viszonyítva, a különbség a populáció szórásában megadva) és T-score értéket (a mért adatot a populáció fiatalkori átlagértékéhez hasonlítva, a különbség a populáció szórásában megadva). Diagnosztikus kritériumnak a WHO által kidolgozott határértékeket használtuk: normál densitást a T-score: $-1,0$ feletti érték jelentette, csökkent ásványianyag-tartalmat (osteopenia) a T-score: $-1,0$ és $-2,5$ kö-

zötti értéke, míg kóros értékről T-score : $-2,5$ alatti érték esetében beszéltünk (98, 99, 100, 115).

8.2.2. Kvantitatív csontultrahang

A csont szerkezetét és rugalmasságát tükröző kvantitatív ultrahangos (quantitative ultrasound, QUS) méréseket a sarokcsonton DTU-ONE (Osteometer, Hörsholm, Denmark, megbízhatósági hiba SOS esetén 1,28%, BUA esetén 0,11%) és a kéz proximális ujjperceken DBM Sonic BP (IGEA, Olaszország, AdSOS megbízhatósági hiba: 1,2%) sonométerekkel végeztük el. A sarokcsonton a QUS vizsgálat során két értéket mértünk: a sarokcsonton áthaladó ultrahang sebességet (speed of sound, SOS, mértékegysége: m/s), valamint a széles spektrumú ultrahangnyaláb gyengülését (broadband ultrasound attenuation, BUA, mértékegysége: dB/MHz). A kéz ujjain az amplitudo- függő ultrahang sebességet (amplitude-dependent speed of sound, AdSOS, mértékegysége: m/s) mértük. A QUS vizsgálat során a sarokcsonton BUA T-score : $-1,5$ alatti értéke, míg AdSOS esetében a T-score: $-2,0$ alatti értéke jelentett kórosat a hazai ajánlások alapján is (89, 69)

8.2.3. Laboratóriumi eljárások

A parathormon (PTH) meghatározására az intakt molekulára érzékeny elektrokemilumineszcens immunoassay (ECLIA) módszert (Roche, Elecsys) használtuk. A szérum 25-OHD3 vitamin meghatározása kétféle módszerrel történt: újabban fluoreszcens nagy nyomású lipidkromatográfiával (HPLC), (Bio-Rad, München, Németország), korábban RIA módszerrel. A szérum dehidroepiandroszteron-szulfát (DHEA-S) vizsgálata poliklonális ellenanyagot használó, trícium alapú RIA módszerrel történt (232). Pajzsmirigy stimuláló hormont (TSH) mikroparticularis immunoassay-vel Abbott készülékkel határoztuk meg. Az osteocalcin meghatározásához a N-MID Osteocalcin ECLIA kitted (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) használtuk, valamint a szérum I. típusú kollagén C-terminalis keresztkötés tartalmú telopeptid (β -CTx) meghatározására pedig a β -CrossLaps CalSet immunoassay-t (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). A mérések elvégzése Elecsys 2010 (Hitachi, Japan) segítségével történt. Az alapvető laboratóriumi paramétereket EKT-CHEM 750 XRC típusú laborautomata segítségével mértük. A szérumkalciumot, és vizeletkalciumot kolorimetriával, a szérumfoszfort ammónium-molibdát reakcióval, az alkalikus foszfátot P-nitrophenyl-phosphat reakcióval, a szérum- és vizeletkreatinint módosított Jeffé-reakcióval mértük. A vizelettel történő calciumürítést kalcium/kreatinin hányadossal fejeztük ki.

8.2.4. Csonttörések felmérése

A betegek adatainak elemzésénél az életük során bekövetkezett összes olyan csonttörés feldolgozásra került, amelyek orvosilag dokumentáltak voltak (radiológiai lelet, orthopédiai vagy traumatológiai szakvélemény) és klinikai tünetekkel is jártak. A csonttörések számát és a törést szenvedett betegek számát is elemeztük

8.2.5. Statisztikai számítások

A vizsgálati adatok bemutatásánál a mintaszámot (n), az adatok átlagértékét, a szórást (standard deviation, SD) és a középérték szórását (standard error, SE) adtuk meg. Az elemzésekben kétmintás t-próbát, varianciaanalízist, Mann–Whitney-tesztet, Chi-négyzet próbát, Pearson-féle korreláció elemzést, lineárisregressio- és Odds-ratio-számítást alkalmaztunk SPSS version 10,0 (Chicago, IL) számítógépes statisztikai program segítségével. A tesztek szignifikanciaszintje $p < 0,05$ érték volt.

IV. EREDMÉNYEK

9. A primaer hyperparathyreosis felismerésének hazai helyzete

136 pHPT beteget: 97 postmenopausás nőt, életkor (átlag \pm SD): $66,43 \pm 8,6$ év, 23 fertilis korban lévő nőt, életkor: $39,44 \pm 12,3$ év, és 16 férfit, életkor: $65,3 \pm 9,72$ év vizsgáltunk. A betegek alapadatait a **2. táblázat** mutatja be.

A vizsgált pHPT betegek közül csak 5 fertilis korú betegnek volt asymptomaticus hyperparathyreosis, míg 131 betegnél már a betegség különböző klinikai manifesztációját észleltük. A klinikai kép megjelenése a három betegcsoportban különbözött. Postmenopausás nőknél leggyakrabban a csontfájdalom ($n = 76/97$), a csonttörés ($n = 29/97$) és a magas vérnyomás ($n = 53/97$), a férfiaknál a gastrointestinalis ulcus betegség ($n = 8/16$), vesekövesség ($n = 8/16$) és a hypertonia ($n = 10/16$) fordult elő. Fertilis korban lévő nőknél a vesekövesség dominált ($n = 17/23$), és 4 veseköves betegnek a hypertóniája volt. A primaer hyperparathyreosis egyéb klinikai tünetei depressio ($10/136$), pancreatitis ($4/136$), volt jelen (**3. táblázat**). A pHPT-os betegek anamnesisében a malignus daganatos betegség ($n = 23/136$) gyakori volt, (ebből 8 colorectalis cc, 7 emlő cc, 3 nasopharyngeális cc, 1 adrenalis cc, 1 thyreoidea cc, 2 cervix cc, 1 cerebellum daganat). Más endokrin betegség előfordulása is gyakori volt: a diabetes mellitus ($n = 16/136$), hyperthyreosis ($n = 15/136$). MEN syndroma: 6 betegnél volt, 2 betegnél MEN-2A és 4 betegnél MEN-1. A vizsgálataink időtartamában sem tumor recidíva, sem kóros pajzsmirigyműködés nem volt igazolható.

10. A fokozott parathormon-termelés csonthatásait befolyásoló tényezők vizsgálata

10.1. Az életkor

Az életkor előrehaladtának befolyásoló hatását pHPT-ben a fertilis és a postmenopausás nők vizsgálatainál tudtuk felmérni.

97 postmenopausás nőt (életkor \pm SD: $66,43 \pm 8,6$ év), 23 fertilis korban lévő nőt, (életkor: $39,44 \pm 12,3$ év) vizsgáltunk. Az alapadatokat **2. táblázatban** tüntettük fel. A postmenopausás nők ásványi csonttömege (átlag \pm SE) kórosan alacsony volt a radiuson (T-score: $-4,42 \pm 0,24$) és a L2–4 csigolyákon (T-score: $-2,9 \pm 0,18$), mérsékelten alacsony a femuron (T-score: $-2,34 \pm 0,14$). A fertilis korban lévő nőknél közel egyforma mértékű mérsékelt csont ásványianyag-csökkenést találtunk a radiuson (T-score: $-1,66 \pm 0,44$), a femuron (T-score: $-1,65 \pm 0,41$) és a L2–4 csigolyákon (T-score: $-1,64 \pm 0,19$).

Különbség mutatkozott a radiuson mért ásványianyag-tartalom között pHPT-ban a nők között T-score alapján történt összehasonlításakor (**2-3-4. ábrák**).

A csont ultrahangos paraméterek közül (átlag \pm SE) a sarokcsonton kóros értéket mértünk (BUA) pHPT-ban a postmenopausás nőknél (T-score: $-2,67 \pm 0,61$), de SOS értéke nem mutatott kórosat (T-score: $-0,47 \pm 0,12$). A kéz ujjain mért érték (AdSOS) postmenopausás nőknél (T-score: $-3,84 \pm 0,69$) szintén alacsony volt. Fertilis nőknél a mért csont ultrahangos paraméterek nem érték el a kóros értéket sem a sarokcsonton (BUA T-score: $-1,4 \pm 0,85$, SOS T-score: $-0,47 \pm 0,13$), sem a kéz ujjain (AdSOS T-score: $-1,6 \pm 0,2$) (**5. ábra**). Különbség volt az Ad SOS értékben a postmenopausás nők és fertilis nők között

A csonttörés a postmenopausás nőknél a betegek közel 1/3-ban fordult elő ($n = 29/97$), míg fertilis korban lévő nőknél közel 1/10-ben ($n = 2/23$) -ban volt jelen. Postmenopausában gyakori volt a többszörös csonttörés előfordulása. Az 1 főre jutó törések száma négyszerese volt postmenopausában, mint fertilis korban. A törések döntően csukló törések, és perifériás törések voltak postmenopausában (**4. táblázat**).

A csontanyagcserére utaló laboratóriumi paraméterek tükrözték a pHPT jellemzőit, de különbség a két csoport között nem mutatkozott. (**5. táblázat**)

10.2. A nemi különbségek

A férfiak és a nők adatainak összehasonlításakor lehetőségünk volt külön elemeznünk a két nemből mért densitasadatokat. A férfiak vizsgálatakor (életkor, átlag \pm SD: $65,3 \pm 9,72$ év) az eredményeket 97 postmenopausás nő, (életkor: $66,43 \pm 8,6$ év) és 23 fertilis korban nő (életkor: $39,44 \pm 12,3$ év) vizsgálati adataihoz viszonyítottuk. A betegek alapadatait a **2. táblázatban** tüntettük fel.

Megmértük a csont ásványianyag-tartalmát (átlag \pm SE) mindhárom csoportban. A vizsgálata során a férfiak esetében a radiuson (T-score: $-3,19 \pm 0,33$), és femuron (T-score: $-3,62 \pm 0,41$) kórosan alacsony értéket mértünk, míg a L2-4 csigolyákon (T-score: $1,9 \pm 0,41$) mérsékelten alacsony értéket. A férfiaknál a radius és combnyak ásványianyag-tartalma különbözött a fertilis korban mért értéktől, de hasonló volt a postmenopausában mért értékekhez (**2, 3, 4 ábra**).

A csont ultrahangos paraméterek közül (átlag \pm SE) a sarokcsonton kóros értéket mértünk (BUA) pHPT-ban a postmenopausás nőknél (T-score: $-2,67 \pm 0,61$) és a férfiaknál (T-score: $-2,32 \pm 0,51$). A kéz ujjain mért érték (AdSOS) mind a férfiaknál (T-score: $-3,729 \pm 0,71$), mind a postmenopausás nőknél (T-score: $-3,84 \pm 0,69$) alacsony volt. SOS

sem a postmenopausában (T-score: $-0,475 \pm 0,12$), sem a férfiaknál (T-score: $-0,40 \pm 0,13$) nem volt kóros. Fertilis nőknél a mért csont ultrahangos paraméterek nem érték el a kóros értéket sem a sarokcsonton (BUA T-score: $-1,4 \pm 0,85$, SOS T-score: $-0,47 \pm 0,13$), sem a kéz ujjain (AdSOS T-score: $-1,61 \pm 0,2$) (**5. ábra**).

A csontanyagcserére utaló laboratóriumi paraméterek tükrözték a pHPT jellemzőit, de a három csoport között különbség nem mutatkozott (**5. táblázat**).

A csonttöréssel rendelkező betegek aránya hasonló volt férfiaknál ($n = 1/16$) és fertilis korban lévő nőknél ($n = 2/23$), míg postmenopausás nőknél jelentősen emelkedett volt ($n = 29/97$) (**4. táblázat**). Miközben a BMD T-score tekintetében a férfiak adatai olyanok, mint a postmenopausás nőké, a törési adataik viszont a fertilis, fiatal nőkével egyeznek meg. Az 1 főre jutó törések száma közel nyolcszorosa postmenopausásban, mint fertilis korban lévő nőknél, valamint a férfiaknál. A törések döntően csukló törések, és perifériás törések voltak postmenopausában, a két másik csoportban a kis törésszám miatt ilyen következtetést levonni nem tudunk (**4. táblázat**).

10.3. A betegség különféle klinikai manifesztációi

PHPT klinikai manifesztációi közül a vesekövesség jelenlétével foglalkoztam részletesen és eszerint csoportosítottam betegeinket. A 116 primer hyperparathyreosisos nőbeteg több, mint a felének (63/116) recidiváló calcium veseköve volt. 94 postmenopausás nő további vizsgálatra került aszerint, hogy közülük veseköve 46 betegnek volt (életkor, átlag \pm SD: $64,2 \pm 8,9$ év), 48 nőnek nem volt veseköve (életkor: $68,7 \pm 8$ év) és 22 fertilis korban lévő nő közül 17 betegnek volt veseköves (életkor: $37,1 \pm 6,9$) és 5 betegnek nem volt veseköve (életkor: $45,6 \pm 4,8$ év). Mind a fertilis, mind a postmenopausás veseköves nők fiatalabbak voltak, mint a pHPT-os nem vesekövesek.

A csont ásványianyag-csökkenése az összes vizsgált betegen igazolható volt. A csont ásványianyag-tartalom (átlag \pm SE) a fertilis veseköves nőknél a L2–4 csigolyákon volt a legkisebb (T-score: $-1,575 \pm 0,42$), addig a fertilis nem veseköves nőknél a radiuson (T-score: $-2,78 \pm 0,21$). Postmenopausában a radiuson volt legalacsonyabb a densitas a veseköves (T-score: $-4,32 \pm 0,34$) és nem veseköves csoportban (T-score: $-4,54 \pm 0,36$) (**6. ábra**). A fertilis korban lévő nőknél: a nem veseköves csoportban bár statisztikailag nem igazoltan, de tendenciózusan alacsonyabb densitást mértünk a különböző régiókban, a nem veseköves csoporthoz képest, ez a postmenopausás csoportban nem igazolódott (**7. ábra**).

A laboratóriumi paraméterek vizsgálatánál a szérumban a PTH szint alacsonyabb volt a pHPT-ban a veseköves csoportban mind postmenopausában, mind fertiliben lévő nőknél, mind postmenopausában a nem veseköves csoporthoz viszonyítva. A TSH szérumszintje a normál határértéken belül szintén kisebb volt a veseköves csoportokban. Sajnos, a normális TSH érték ismeretében a perifériás hormonszintek nem kerültek meghatározásra (**6, 7 táblázat**).

A postmenopausás veseköves nők között kevesebb volt a töréssel rendelkezők száma (12/46), mint a nem veseköveseknél (17/48). A törések jelentős hányada csukló törés és perifériás törés volt postmenopausás nem veseköves betegeknél (**8. táblázat**). Az 1 főre számított törések száma kétszeres volt postmenopausás nem veseköves csoportban (**9. táblázat**). A fertiliben lévő veseköves nők között a csonttörés ritkábban fordult elő (1/17), mint a nem veseköveseknél (1/5).

10.4. Az extrém nagy parathormon-koncentrációt

9 mellékpajzsmirigy carcinomás beteg vizsgálatára kerülhetett sor. A vizsgált pHPT betegek 6,6%-ban igazolódott mellékpajzsmirigy carcinoma, ez hatszor gyakoribb előfordulást jelentett, mint az irodalomban ismert mellékpajzsmirigy carcinoma előfordulási aránya. A betegeknél a carcinoma sebészeti műtét során hisztológiai vizsgálattal igazolódott. A carcinomás betegek csak nők voltak és postmenopausában lévő nők. A carcinomás betegeket elkülönítve vizsgáltuk a 136 pHPT betegtől. A 9 mellékpajzsmirigy carcinomás nőbeteghez (életkor \pm SD: $65,89 \pm 4,68$ év) kor és nem szerint 9 mellékpajzsmirigy adenomás (átlagéletkor: $66,22 \pm 5,07$ év) pHPT-s beteget illesztettünk. A betegek alapadatait a **10. táblázat** mutatja be. A két betegcsoportban a klinikai kép manifesztációja között nem volt különbség (**11. táblázat**).

A PTH termelése (átlag \pm SE) a pHPT-os mellékpajzsmirigy carcinomás betegek esetében (se PTH: $1529,8 \pm 170,5$) több mintegy tizenegyszerese volt az adenomás betegekének (se PTH: $135,9 \pm 15,9$), és a carcinomásoknál magasabb volt a szérumban a kalcium és alkalikus foszfor szintje is (**12. táblázat**).

A csont ásványianyag-tartalom mindhárom régióban kórosan alacsony volt mindkét betegcsoportban. A csont ásványi tömege (átlag \pm SE) a carcinomás betegek minden csontján kisebb volt az adenomásokénál, e különbség azonban csak az alkaron (T-score: $-7,08 \pm 0,43$ versus $-3,21 \pm 0,72$) volt kifejezett. A különbség kis mértékben a combnyak Z-scorban is mutatkozott: carcinomás betegeknél alacsonyabb (Z-score: $-2,28 \pm 0,36$) értéket mértünk az adenomás betegekhöz képest (Z-score: $-1,09 \pm 0,35$) (**8. ábra**).

A csont ultrahangos paraméterek közül (átlag \pm SE) a carcinomás betegeknél a sarokcsonton a BUA (T-score. $-3,23 \pm 0,36$) alacsonyabb volt, mint a nem carcinomás betegeknél a BUA (T-score: $-1,99 \pm 0,36$). A kézujjakon mért AdSOS (T-score: $-4,28 \pm 0,9$) alacsonyabb volt ugyan, mint az adenomás betegeknél AdSOS (T-score: $-3,63 \pm 0,6$), de ez statisztikailag csak tendenciosus különbséget mutatott ($p = 0,07$) (**9. ábra**). A sarokcsonton mért SOS tekintetében az extrém magas PTH szint a malignus betegeknél nem okozott hátrányt az adenomával szemben.

A csonttörések előfordulása mindkét csoportban hasonló volt, carcinomásokban ($n = 4/9$), adenomásokban ($n = 3/9$) (**11. táblázat**).

11. A mellékpajzsmirigy adenoma lokalizációi és a primaer hyperparathyreosis egyes klinikai megjelenési formái közötti kapcsolat keresése

91 pHPT diagnosissal 1995-2000 között műtetre kerülő beteg (10 férfi, 81 nő, átlagéletkoruk: 61,9 év, 20–70 év) adatait tudtuk csak retrospektíven (betegek kórlapjai, műtéti leírás, postoperatív hisztológia) kiértékelni. Csak azoknak a betegeknél az adatai kerülhettek bele elemzésünkbe, akiknél a műtéti leírás pontosan meghatározta az adenoma elhelyezkedését a mellékpajzsmirigyekben, valamint részletes hisztológiai vizsgálat is rendelkezésünkre állt. A diagnosis felállításának alapja: az autonóm hypercalcaemia (magas szérumkalcium- és PTH-koncentrációt mértünk az éhgyomri vérmintából), és a postoperatív hisztológiai vizsgálat volt. A laboratóriumi vizsgálatok a sebészeti beavatkozást megelőzően, 3 héten belül történtek, valamint 6 héttel a műtétet követően. A mellékpajzsmirigy betegség pontos lokalizációjának megállapítására a sebészeti beavatkozás adott lehetőséget. Egy beteget mellékpajzsmirigy carcinoma miatt kizártunk a vizsgálatból.

Ahhoz, hogy az adenoma lokalizációja és a vesekövesség megjelenése közötti kapcsolatot vizsgáljuk, a vesekövesség jelenléte szempontjából két csoportra osztottuk a pHPT betegeket: 55 betegnek volt veseköve, 35 betegnek nem volt. Vesekövesnek tekintettünk minden olyan beteget, akinek kórtörténetben kétoldali, vagy egyoldali vesekő szerepelt, vagy a hasi ultrahang vizsgálat során, klinikai tünetet nem okozó, „néma” vesekő igazolódott. A mellékpajzsmirigy betegség lokalizációjának alapja a sebészeti beavatkozás volt, valamint a postoperatív hisztológiai vizsgálat, bár minden betegnél a műtéti beavatkozás előtt képalkotó vizsgálatok is megtörténtek, nyaki ultrahang minden betegnél ($n = 91/91$), mellékpajzsmirigy izotóp vizsgálat csak 64 betegnél történt.

A preoperatív laboratóriumi eredményekben a veseköves és nem veseköves betegcsoportban különbséget nem találtunk (**13. táblázat**). Bár a szérum PTH szintben ugyan (átlag \pm SD) jelentős különbség mutatkozott a veseköves ($186,5 \pm 196$ pg/ml) és

(átlag \pm SD) jelentős különbség mutatkozott a veseköves ($186,5 \pm 196$ pg/ml) és nem veseköves csoportban ($312,79 \pm 379$ pg/ml), de ez statisztikai számítások elvégzése során nem volt szignifikáns ($p = 0,06$). A sikeres műtétet a műtét előtt 3 héttel és műtét után 6 héttel végzett laboratóriumi vizsgálatok eredményei igazolták. A sikeres sebészeti beavatkozást követően csökkent a szérum össz-, és ionizált kalcium, a PTH koncentráció, emelkedett a szérumfoszfor szintje (**14. táblázat**).

A műtét a primaer hyperparathyreosis diagnózisát és az adenoma pontos helyét is igazolta. Az műtétet követő hisztológiai vizsgálat során 84 esetben adenomát, 6 esetben hyperplasiát találtunk. A sebészeti beavatkozás során talált adenomák lokalizációját az **10. ábra** foglalja össze. Az 55 veseköves pHPT betegből 50 betegnek (91%), ($\text{Chi}^2 = 67,5$, $p < 0,00001$ -összehasonlítva a nem vesekövesek 0-értékével) az adenoma a bal alsó mellékpajzsmirigyben volt. 2 betegnél az adenoma (3,6%) a bal felső mellékpajzsmirigyben helyezkedett el, míg 3 betegnél (5,4%) multiplex hyperplasiát mutattunk ki. Egy veseköves beteg másodszor is meg kellett operálni a parathyroidea adenoma eltávolítása céljából. A nem veseköves betegek ($n = 35$) esetében 24 betegnek ($\text{Ch}^2 = 43,9$, $p < 0,0001$). az adenomája a jobb alsó mirigyben volt, míg 3-3 betegnek (8,6-8,6%) a bal és a jobb felső mellékpajzsmirigyben. 3 nem veseköves betegnél (8,6%) multiplex hyperplasiát találtunk, 2 betegnél (5,6%) ektópiás lokalizációban volt az adenoma (**10. ábra**).

12. A fokozott parathormon-termelődés csonthatásainak vizsgálata és összehasonlítása primaer és secundaer hyperparathyreosisban a hypercalciuriás recidív calcium-oxalat veseköves betegeknél

Vizsgálatunk, keresztmetszeti elemzés, amelyben 68 hypercalcaemiás, recidív, calcium-oxalat veseköves, hypercalciuriás primaer hyperparathyreosisos (pHPT, életkor, átlag \pm SD: $55,13 \pm 1,7$ év, $n = 10$ férfi, $n = 58$ nő) beteghez kor és nem szerint 68 normocalcaemiás, recidív, calcium-oxalat veseköves, renalis hypercalciuriás secundaer hyperparathyreosisos beteget (nonpHPT, életkor: $54,9 \pm 1,6$ év, $n = 10$ férfi, $n = 58$ nő) illesztettünk. A renalis hypercalciuria diagnózisának alapja volt, ha calciumszegény (200 mg/nap) diéta mellett is változatlan mértékben jelen van a hypercalciuria és a szérumkalcium szint normál tartományban volt, a szérum PTH szint pedig a normális tartomány felső felében, vagy ennél nagyobb volt. A vizelet minták, gyűjtött vizeletből és több alkalommal kerültek meghatározásra. Mindkét csoporton belül külön is megvizsgáltuk a csonttöréssel, és csonttöréssel nem rendelkező betegeket.

A betegek antropometrikus adatait, továbbá a calcium-anyagcsere alapvető laboratóriumi eredményeit a **(15. táblázat)** mutatjuk be. A pHPT betegek csontturnovere fokozottabb, valamint a vizelettel ürített calcium mennyisége is nagyobb volt, mint a normocalcaemiás, bár hypercalciuriás csoportban.

A csont ásványianyag-tartalma mind a pHPT és mind a nonPHPT csoportban csökkent volt (T-score). A pHPT-ban a L2-4 régió, az alkar densitasa (T-score) és combnyaké (Z-score) alacsonyabb volt, mint a nonPHPT-ban **(11. ábra)**. A sarokcsonton SOS értéke nem volt kóros, míg BUA értéke kisebb volt, de különbség a két csoport között nem volt. A kézujjakon mért AdSOS mindkét csoportban kórosan kis értéket mutatott **(12. ábra)**. A törések száma ($n = 19$) azonos volt, a törést szenvedett betegek száma sem különbözött (15/68 vs 11/68, Chi^2 próba, $p = 0,38$). PHPT-ben 4 radius, 2 combnyak, 1 csigolya és 12 egyéb törés volt. NonPHPT-ben 5 radius, 1 combnyak, 1 csigolyatörés és 12 egyéb törés volt. Egyéb törések alatt a borda, boka, kézfej, lábfej töréseit értjük.

A nonPHPT-ban a törött betegek szérumának natrium tartalma ($143,64 \text{ mmol/l} \pm 0,72$) és vizeletének calciumtartalma felülmúlta (ca/kreatinin: $0,74 \pm 0,77$) a nem törött betegeket (szérumnatrium: $141,17 \text{ mmol/l} \pm 0,34$, $p = 0,003$, ca/kreatinin: $0,61 \pm 0,05$, $p = 0,033$) **(16. táblázat)**. A töröttek a combnyak densitasa (T-, Z-score), sarokcsonton mért BUA (Z-score) kisebbnek bizonyult **(13., 14. ábra)**. A pHPT-ban a törött és nem törött betegeknél nem különböztek a vizsgált paraméterek, csak az életkorban (törött: $63,6 \pm 2,38$ év, nem törött $53,5 \pm 1,93$ év, $p = 0,022$.) **(17. táblázat)**. PHPT-ben nem volt különbség sem csont ásványianyag-tartalomban, sem a kvantitatív ultrahangos paraméterekben a törött és nem törött betegek között **(15, 16. ábra)**.

Ezután a törésért felelősnek vélt tényezők kockázati szerepét vizsgáltam. A törési rizikóelemzés (Odds-ratio) eredményei **18. táblázatban** láthatók. A rizikóelemzésbe mindazon paramétereket bevontuk, amelyek különbséget vagy tendenciát mutattak a törött és nem törött betegek között (vizelet kalcium/kreatinin, szérumnatrium, -osteocalcin, - β -CrossLaps, femur T és Z-score, BUA Z-score, T-score, életkor). A nonPHPT-ban a sarokcsont BUA 1 szórásnyi csökkenése csaknem kétszeresére, a femur densitas 1 SD csökkenése 3,9 szeresére, a szérumnátrium 1 SD növekedése ($2,68 \text{ mmol/l}$) közel felével növelte a törési rizikót. PHPT-ban az életkor fokozta törékenységet, évente mintegy 8%-kal.

13. A fokozott parathormon-termelődés csonthatása parathormon resistencia szindrómában: pseudohypoparathyreosis Ia-ban

9 pseudohypoparathyreosisos Ia beteghez (5 nő, 4 férfi) 9 nem operált primer hyperparathyreosisos, és 9 egészséges személyt kor és nem szerint illesztettem. A pseudohypoparathyreosisos Ia betegek már kivizsgálva, és a kezelés beállítását követően érkeztek (napi 1000–1500 mg calciumpótlás, és döntően aktív D-vitamin 0,5-1,0 µg) osteológiai ambulanciánkra. Ezen betegek közül 7 esetben az alapbetegség miatt kialakult hypothyreosis, kiegészítő terapiát tett szükségessé (50-100 µg thyroxin).

Az antropometrikus értékeket elemezve megállapítható, hogy a betegek testmagassága PHP Ia-ban elmaradt a pHPT és egészséges csoporthoz képest (**19. táblázat**). A vizsgált betegcsoportokban az átlagéletkor 34 év (PHP I/a, pHPT, egészséges kontroll) körül volt (**19. táblázat**).

A betegcsoportban 3 testvérpár volt. Alacsony termetűek és túlsúlyosak voltak. A 9 beteg közül 8-nak anamnesisében epekövesség szerepelt, a legkorábbi cholecystectomy 14 évesen történt. Ectopias calcificatio 7 betegnél volt, 2 betegnél műtét is szükségessé vált emiatt. A kézen, és lábon a metacarpusok, metatarsusok rövidülése miatt döntően a III-IV. kéz-, és lábujjak rövidebbek voltak. Velezületett csípőízületi luxatio, subluxatio 5 esetben fordult elő, amelyből 2 műtéti megoldásra is szorult, de a vizsgálatnál már maradványtünet nem mutatott. 3 betegnek volt radius törése az anamnesisben. 7 betegnél volt olyan depressio, amely antidepressans kezelést is szükségessé tett. Szellemileg 2 beteg retardált volt. 7 betegnek volt kezelt hypothyreosisa, egyéb endokrin betegség nem igazolódott. Nephrolithiasis nem fordult elő, de nephrocalcinosisa 3 betegnek volt.

PHP Ia-ban a csont ásványianyag-tartalom nem mutatott különbséget, a pHPT-os betegcsoporthoz képest, de az egészségesekhez viszonyítva mindkét csoportban alacsonyabb volt. PHP Ia-ban a combnyakon mérsékelt, de az alkaron majdnem a kóros szintet elérő ásványianyag-tartalom csökkenés volt észlelhető (**17. ábra**).

A PHP Ia-ban a QUS értékek közül a sarokcsonton a BUA, valamint a kéz ujjain az AdSOS értéke alacsonyabb volt az egészségesekhez képest, de a pHPT-os betegek értékeihez képest hasonló (**18. ábra**).

Minden csoportban megmértük és feltüntettük a calcium-anyagcsere néhány alapvető laboratóriumi paraméterét, ismételten megemlítem, hogy PHP Ia-ban betegeink már kezelték voltak, amely már tükröződött a labor paraméterek eredményeiben is (**20. táblázat**).

Radiológiai vizsgálataink során, a PHP Ia-ban, mind a kézfejen, mind a lábfejen mindegyik betegnél igazolódott a metatarsusok, metacarpusok jelentős, vagy mérsékelt rövidülése. Az ectopiás calcificatio részben ultrahang, részben radiológiai felvétel segítségével igazolódott 7 betegnél. A basalis ganglionok calcificatiója 3 betegnél fordult elő. Hasi ultrahang vizsgálat során 3 betegnél volt nephrocalcinosis, 6 betegnek cholecystectomy utáni állapot, 2 betegnek pedig cholelithiasis igazolódott.

A PHP Ia betegeknél 3 betegnek volt csonttörése (radius törés). Csonttörés sem az egészséges kontroll csoportban, sem a a pHPT-os betegeknél nem volt

14. A csont ásványianyag tartalom pseudohypoparathyreosis Ia-ban és a pseudohypoparathyreosis Ia speciális, normocalcemiás, fokozott parathormon-termeléssel nem járó formájában: pseudo-pseudohypoparathyreosisban

10 P-PHP beteghez (9 nő, 1 férfi) kor és nem szerint szeretnénk volna 10 PHP Ia beteget választani, de erre lehetőség a kis betegszám miatt nem volt. Így az összehasonlíthatóság alapját a korban és nemben a P-PHP-hoz mellérendelt 10 nem operált pHPT beteg és 10 egészséges egyén képezte (**21. táblázat**). A pHPT betegek mellérendelésének alapját az adta, hogy P-PHP-t PHP Ia normocalcaemiás formájának tartják, és PHP Ia betegek adatainak, eredményeinek összehasonlítása is pHPT és egészséges egyénekhez történt.

P-PHP-ban a betegek kezén, és lábán a metacarpusok, metatarsusok rövidülése miatt döntően a III-IV. kéz-, és lábujjak rövidebbnek voltak. A 10 P-PHP-os beteg közül 3 beteg a PHP Ia rokonai közül került ki családszűrés kapcsán.

P-PHP-ben a csont ásványianyag-tartalma a vizsgált összes régióból csak az alkaron mutatkozott a diagnosztikus kritériumok szerinti osteopeniának, bár ez nem különbözött az egészséges kontrolloktól. A pHPT csoporthoz hasonlítva a P-PHP betegeket, a csont ásványianyag tartalomban különbség volt, a combnyakon, a pHPT-os betegeknél osteopeniát találtunk (**19. ábra**). P-PHP-ben a QUS paraméterek a sarokcsonton (BUA, SOS) bár nem voltak kórosak, de az SOS kisebb értéket mutatott, mint az egészségeseknél és pHPT-os betegeknél. A kézujjakon kórosan alacsony eredményt kaptunk, amely különbözött mind az egészségeseknél, mind a pHPT-nél mért értékektől (**20. ábra**).

Radiológiai vizsgálataink során, P-PHP-ban mind a kézfejen, mind a lábfejen mindegyik betegnél igazolódott a metatarsusok, metacarpusok jelentős, vagy mérsékelt rövidül. Hasi ultrahang vizsgálat során 2 betegnek volt cholelithiasis

Minden csoportban megmértük és feltüntettük a calcium-anyagcsere néhány alapvető laboratóriumi paraméterét (**22. táblázat**)

P-PHP-ban két betegnél volt csonttörés (radius törés, és kézujjak törése). Csonttörés sem az egészséges kontroll csoportban, sem a a pHPT-os betegeknél nem volt.

TÁBLÁZATOK

1. táblázat A calcipeniás osteopathiák főbb formái

I. Csökkent csúcs-csonttömeg	1. genetikus okból	pl. osteogenesis imperfecta Turner-syndroma
	2. hormonális okból	pl. hypogonadismus GH-hiány
	3. környezeti okból	pl. calciumhiányos táplálkozás mozgáshiány
II. Fokozott csontvesztés	1. involutiós osteoporosis	– élettani csontvesztés – postmenopausas osteoporosis – senilis osteoporosis
	2. endocrinopathiák	– hyperparathyreosis – hyperthyreosis – hypogonadismus – Cushing-kór – diabetes mellitus – egyéb (hyperprolactinaemia, akromegalia stb.)
	3. más szervek chronikus betegségeihez társuló	pl. máj vese gyomor
	4. tumoros	pl. myeloma metastasisos csontbetegség
	5. gyógyszeres	pl. heparin pajzsmirigy hormonok
III. Elégtelen csontképzés	1. hiányállapotok	– osteomalacia – egyéb (malnutritio, maldigestio, malabsorptio)
	2. gyógyszeres	pl. glucocorticoidok anticonvulsansok
IV. A fentiek változatos kombinációi		pl. osteoporomalacia
V. Nem tisztázott		pl. juvenilis osteoporosis terhességi osteopathia

2. táblázat A primer hyperparathyreosisos betegek alapadatai

	Eset- szám (n)	Kor (év) átlag ± SD	Testmagasság (m) átlag ± SD	Testsúly (kg) átlag ± SD	BMI (kg/m²) átlag ± SD
Postmenopausás nők	97	66,43 ± 8,68	1,59 ± 0,08	64,68 ± 13,26	25,6 ± 4,62
Fertilis nők	23	39,44 ± 12,31	1,62 ± 0,06	66,2 ± 14,79	25,39 ± 5,29
Férfiak	16	65,313 ± 9,72	1,68 ± 0,09	72,78 ± 15,67	23,33 ± 4,48
Összesen	136	61,9 ± 13,68	1,60 ± 0,08	65,9 ± 13,92	25,59 ± 4,67

3. táblázat A primaer hyperparathyreosis klinikai tüneteinek előfordulása

	Nephrolith. előfordulása (n)	Csontfájdalom (n)	Csonttörött betegek (n)	Hypertonia előfordulása (n)	Egyéb klinikai manifesztációk (n)
Postmenopausás nők n = 97	46	76	29	53	25 D = 8 U = 15 P=2
Fertilis nők n = 23	17	0	2	4	4 D = 1 U = 2 P = 1
Férfiak n = 16	8	0	1	10	10 D = 1 U = 8 P=1
Összesen n = 136	71	76	32	67	39 D = 10 U = 25 P = 4

D = depressio

U = ulcus ventriculi + duodeni

P = pancreatitis

Asymptomaticus pHPT n = 5/136

4. táblázat Csonttörések előfordulása pHPT-ben

	Csonttörött betegek (n)	Törések (n)	Csukló (n)	Csigolya (n)	Combnyak (n)	Egyéb (n)	1 főre jutó törések (n)
Postmenopausás nők n = 97	29	65	17	79	9	32	0,67
Fertilis nők n = 23	2	2	0	0	0	2	0,08
Férfiak n = 16	1	1	1	0	0	0	0,06
Összesen n = 136	32	68	18	79	9	34	0,5

5. táblázat Laboratóriumi paraméterek primaer hyperparthyreosisban

Átlag ± SE	Postmeno- pauzas nők n = 97	Fertilis nők n = 23	Férfiak n = 16	Normálérték
PTH (pg/ml)	186,105 ± 19,62	145,125 ± 15,42	130,127 ± 15,67	10–65
se Ca (mmol/l)	2,987 ± 0,03	3,021 ± 0,01	2,877 ± 0,12	2,25–2,61
se P (mmol/l)	0,801 ± 0,02	0,726 ± 0,04	0,702 ± 0,05	0,85–1,45
Se ionizált Ca (mmol/l)	1,484 ± 0,02	1,529 ± 0,05	1,482 ± 0,07	1,05–1,25
se alk. Phosp (IU/l)	288,022 ± 17,09	271,556 ± 48,4	223,273 ± 41,83	90–290
se összfehérje A/G	0,621 ± 0,01	0,614 ± 0,01	0,670 ± 0,02	0,58–0,68
se kreatinin (µmol/l)	90,692 ± 1,93	85,3 ± 2,03	100,750 ± 5,64	44–106
vizelet Ca/kreat	0,654 ± 0,08	1,007 ± 0,03	0,690 ± 0,05	0,395–0,438
25-OH D-vitamin (nmol/l)	88,329 ± 14,36	93,33 ± 16,5	101,06 ± 10,29	60–180
OC (ng/ml)	35,133 ± 4,97	27,4 ± 4,32	22,738 ± 4,65	5,5–10,2
se Mg (mmol/l)	0,813 ± 0,02	0,888 ± 0,04	0,752 ± 0,03	0,7–1,03
DHEA-S (µmol/l)	2,311 ± 0,2	3,517 ± 0,17	2,700 ± 0,29	0,6–8
TSH (mIU/l)	1,377 ± 0,45	1,723 ± 0,44	1,125 ± 0,14	0,49–4,67

6. táblázat Laboratóriumi paraméterek összehasonlítása postmenopausas veseköves és nem veseköves primaer hyperparathyreosisos nőbetegeknél (*p < 0,05)

Átlag ± SE	Veseköves átlag ± SE n = 46	Nem veseköves átlag ± SE n = 48	Normálérték
PTH	160,279* ±19.84	198,752* ±33.014	10-65 ng/ml
Se Ca	3,04* ±0.064	2,92* ±0.043	2,25-2,61 mmol/l
se P	0,78 ±0.025	0,824 ±0.025	0,85-1,45 mmol/l
Se ionizált Ca	1,515 ±0.032	1,452 ±0.031	1,05-1,25 mmol/l
se alk. Phosp	263,395 ±24.196	310,578 ±24.95	90-290 mmol/l
se összfehérje A/G	0,621 ±0,012	0,621 ±0,007	0,58-0,625
se kreatinin	90,795 ±2.476	91,46 ±3.035	44-106 umol/l
vizelet Ca/kreat.	0,906 ±0.122	0,779 ±0.109	0,11-0,73
25-OH-D-vitamin	88,592 +15.90	93,33 +27.21	60-180 nmol/l
OC	35,18 ±5.542	35,04 ±9.99	12-41 ng/ml
se Mg	0,822 ±0.015	0,796 ±0.038	0,70-1,03 mmol/l
TSH	1,34* +0.072	1,433* +0.195	0,49-4,67 mIU/l

7. táblázat Laboratóriumi paraméterek összehasonlítása fertilis korban lévő veseköves és nem veseköves primaer hyperparathyreosisos nőbetegeknél (*p < 0,05)

Átlag ± SE	Veseköves n = 17	Nem veseköves n = 5	Normálérték
PTH	132,8* ±14,09	231,400* ±44,4	10-65 pg/ml
se Ca	2,967 ±0,078	3,184 ±0,369	2,25-2,61 mmol/l
se P	0,713 ±0,049	0,764 ±0,0,103	0,85-1,45 mmol/l
Se ionizált Ca	1,478 ±0,04	1,672 ±0,1589	1,05-1,25 mmol/l
se alk. phosp.	230,786 ±34,388	414,250 ±182,331	90-290 mmol/l
se összfehérje A/G	0,623 ±0,01	0,593 ±0,023	0,58-0,625
se kreatinin	84,40 ±1,802	88 ±6,496	44-106 umol/l
vizelet Ca/kreat	1,07 ±0,212	0,73 ±0,11	0,11-0,73
25-OH-D-vitamin	78,714 ±17,51	144,50 ±0,5	60-180 nmol/l
OC	27,143 ±8,32	28,21 ±4,31	12-41 ng/ml
se Mg	0,893 ±0,05	0,87 ±0,094	0,70-1,03 mmol/l
TSH	1,2* ±0,105	4,55* ±2,35	0,49-4,67 mIU/l

8.táblázat A csonttörések előfordulása

Betegek	Törött betegek száma (n)	Törések száma (n)	Egy főre jutó törések száma (n)
Postmenopausas nem köves n = 48, 100%	17 35,24%	46	2,7
Postmenopausas köves n = 46, 100%	12 26,09%	18	1,2
Fertilis nem köves n = 5, 100%	1 20%	1	0,2
Fertilis köves n = 17, 100%	1 9,1%	1	0,07

9. táblázat A csonttörések lokalizációi

Betegek	Törések száma (n)	Csukló	Csigolya	Csípőtáji	Egyéb
Postmenopausas nem köves n = 48, 100%	46	15	6	5	20
Postmenopausas köves n = 46, 100%	18	5	1	3	9
Fertilis nem köves n = 5, 100%	1	0	0	0	1
Fertilis köves n = 17, 100%	1	0	0	0	1

10. táblázat A mellékpajzsmirigy-carcinomás. és mellékpajzsmirigy-adenomás betegek alapadatainak összehasonlítása

Átlag ± SE	Életkor (év)	Testsúly (kg)	Testmagasság (m)	BMI (kg/m ²)
PHPT (cc) n = 9 nő	65,89 ±4,68	60,8 ±3,72	1,53 ±0,03	25,84 ±1,609
PHPT (adenoma) n = 9 nő	66,22 ±5,07	61,44 ±2,28	1,56 ±0,02	24,99 ±0,68
P	0,796	0,863	0,436	0,863

11. táblázat A mellékpajzsmirigy- carcinomás és mellékpajzsmirigy-adenomás betegek klinikai képének összehasonlítása

	Törött betegek	Vese-köves betegek	Emésztő-szervi betegek	Depressziós betegek	Csontfájdalom	Dagantos betegek
PHPT (cc) n = 9 nő	4 radius-törés 3 + 1 ujj	5	2	0	4	5
PHPT (adenoma) n = 9 nő	3 radius-törés 3	3	1	0	5	4
P	0,629	0,343	0,527		0,637	0,637

12. táblázat A mellékpajzsmirigy-carcinomás (n = 9) és mellékpajzsmirigy-adenomás (n = 9) betegek laboratóriumi paramétereinek összehasonlítása

átlag ± SE	PTH	Se Ca	Se io- nos Ca	Se P	Se ALP	kreati- nin
PHPT (cc)	1529,78 ± 170,48	3,54 ± 0,244	1,661 ± 0,879	0,825 ± 0,07	1274,9 ± 428,8	104,44 ± 10,65
PHPT (adenoma)	135,98 ± 15,87	2,88 ± 0,09	1,418 ± 0,04	0,842 ± 0,067	262,33 ± 50,56	90,78 ± 5,26
p	0,000	0,019	0,091	0,931	0,006	0,546

átlag ± SE	Se Mg	Víz Ca/kre- -atinin	Se K	Se Na	Se alb	25-OH- D- vitamin	TSH
PHPT (cc)	0,796 ± 0,06	0,97 ± 0,21	4,34 ± 0,169	141 ± 0,95	45,38 ± 1,49	98,42 ± 21,54	1,38 ± 0,50
PHPT (adenoma)	0,86 ± 0,015	0,33 ± 0,09	4,4 ± 0,165	140,17 ± 0,95	44 ± 1,01	122 ± 10,57	1,51 ± 0,347
p	0,8	0,667	0,628	0,628	0,481	0,33	0,194

13. táblázat PHPT-ben a veseköves és nem veseköves betegek alapadatainak és biokémiai paramétereinek összehasonlítása

Paraméterek	Nem veseköves betegek (n = 35) átlag ± SD	Veseköves betegek (n = 55) átlag ± SD	Normálérték
Életkor (év)	65,40 ± 11,4	59,6 ± 14,1	
Súly (kg)	65,14 ± 14,9	64,79 ± 15	
Magasság (m)	1,56 ± 0,08	1,59 ± 0,09	
Body mass index = BMI (kg/m ²)	25,59 ± 4,32	23,65 ± 4,54	
Parathormon	312,79 ± 379	186,5 ± 196	10–65 pg/ml
Szérumkalcium	3,05 ± 0,45	3,01 ± 0,31	2.25–2.61 mmol/l
Szérum ionizált kalcium	1,55 ± 0,25	1,53 ± 0,18	1.05–1.25 mmol/l
Szérum phosphor	0,79 ± 0,17	0,73 ± 0,16	0.85–1.45 mmol/l
Szérum alkalikus phosphatase	508,9 ± 309,94	262,7 ± 129,98	90–290 U/l
Szérum összfehérje	73 ± 9	72 ± 11	60–80 g/l
Szérum kreatinin	95,7 ± 12,4	91,58 ± 16,93	44–106 μmol/l
Vizelet kalcium/kreatinin	0,99 ± 0,25	1,06 ± 0,45	0,11–0,73
25-hydroxy-cholecalciferol	21,5 ± 0,02	24,5 ± 1,31	13-47 ng/ml

14. táblázat Biokémiai paraméterek 6 héttel a műtét után

Paraméterek	Nem veseköves betegek átlag ± SD n = 35	Veseköves betegek átlag ± SD n = 55
Parathormon	76,2 ± 39,78	57,45±35,3
Szérumkalcium	2,21 ± 0,18	2,36± 0,16
Szérum ionizált kalcium	1,1 ± 0,09	1,15 ± 0,13
Szérum phosphor	0,93 ± 0,17	0,97 ± 0,21
Szérum alkalikus phosphatase	301,9 ± 184,68	251,7 ± 136,6
Szérum összfehérje	71,1 ± 8	70 ± 9
Szérum kreatinin	95,7 ± 12,4	92,46 ± 20,38

15. táblázat A pHPT és nonpHPT veseköves betegek alapadatai és laboratóriumi paramé-
terei

	PHPT	NonpHPT	P *p < 0,05	Normál- érték
Kor (év ± SE)	55,13 ± 1,72	54,96 ± 1,66	0,922	
Testsúly (kg ± SD)	64,89 ± 12,07	64,2 ± 11,18	0,636	
Testmagasság (m ± SD)	1,62 ± 0,08	1,61 ± 0,09	0,787	
BMI (kg/m ² ± SD)	24,86 ± 3,91	24,86 ± 3,87	0,955	
Kövek (db ± SD)	4,07 ± 1,02	14,53 ± 1,81	0*	
Időtartam (év ± SD)	6,03 ± 0,74	15,21 ± 1,07	0*	
A kőképződés üteme (db/év ± SD)	0,99 ± 0,25	1,06 ± 0,12	0,117	
PTH (pg/ml ± SE)	143,57 ± 7,8	41,8 ± 1,66	0,0*	10–65
Se Ca (mmol/l ± SE)	2,95 ± 0,03	2,41 ± 0,01	0,0*	2,25–2,61
Se ion Ca (mmol/l ± SE)	1,48 ± 0,02	1,15 ± 0,01	0,0*	1,05–1,25
Se P (mmol/l ± SE)	0,75 ± 0,02	0,99 ± 0,02	0,0*	0,85–1,45
Se alkalikus-phoszfatase (IU/l ± SE)	237,05 ± 13,84	192,61 ± 9,59	0,006*	90–290
Se kreatinin (μmol/l ± SE)	87,64 ± 1,38	84,10 ± 1,54	0,08*	44–106
Se Mg (mmol/l ± SE)	0,83 ± 0,01	0,84 ± 0,002	0,628	0,7–1,03
Víz Ca/kreat (± SE)	0,879 ± 0,06	,643 ± 0,03	0,001*	0,395–0,438
24 órás vizelet Ca-ürítés (± SE mmol/24 ó)	9,12 ± 0,77	6,47 ± 0,35	0,002*	2,5–6,25
24 órás vizelet P-ürítés (± SE mmol/24 ó)	26,55 ± 1,07	21,7 ± 0,88	0,001*	22–48
Se K (mmol/l ± SE)	4,41 ± 0,05	4,2 ± 0,05	0,004*	3,5–5,0
Se Na (mmol/l ± SE)	140,9 ± 0,51	141,69 ± 0,33	0,192	135–148
Se húgysav (μmol/l ± SE)	299,51 ± 14,01	248,17 ± 7,32	0,003*	148–357
Se albumin (g/l ± SE)	46,05 ± 0,55	47,21 ± 0,59	0,157	35–50
Se összfehérje (g/l ± SE)	74,88 ± 0,73	75,19 ± 0,619	0,85	60–80
OC (ng/ml ± SE)	30,66 ± 4,2	14,72 ± 1,44	0,001*	5,5–10,2
25-OH-D-vit.-1 (nmol/l ± SE)	133,27 ± 7,84	118,19 ± 8,29	0,304	60–180
25-OH-D-vit.-2 (ng/ml ± SE)	44,05 ± 3,57	39,53 ± 3,53	0,367	20–60
TSH (mIU/l ± SE)	1,29 ± 0,09	1,33 ± 0,12	0,918	0,49–4,67
Beta-Ccross-laps (ng/ml ± SE)	697,0 ± 102,4	425,92 ± 102,09	0,181	0–280
DHEA-S (Umol/l ± SE)	3,14 ± 0,60	4,37 ± 0,50	0,199	0,6–8

16. táblázat Veseköves törött, nem törött nonpHPT betegek alapadatai és laboratóriumi paraméterei

	Törött	Nem törött	P *p < 0,05
Kor (év ± SE)	52,33 ± 3,61	55,7 ± 1,87	0,34
Testsúly (kg ± SD)	61,9 ± 3,94	64,86 ± 1,57	0,367
Testmagasság (m ± SD)	1,61 ± 0,02	1,61 ± 0,01	0,987
BMI (kg/m ² ± SD)	23,86 ± 1,23	24,96 ± 0,51	0,987
Kövek (db ± SD)	13,87 ± 4,08	14,73 ± 0,11	0,28
Időtartam (év ± SD)			0,226
A kőképződés üteme (db/év ± SD)	0,81 ± 0,37	1,0 ± 0,05	0,93
PTH (pg/ml ± SE)	35,39 ± 4,76	43,72 ± 2,74	0,134
Se Ca (mmol/l ± SE)	2,4 ± 0,03	2,41 ± 0,01	0,923
Se ion Ca-65 (mmol/l ± SE)	1,17 ± 0,02	1,15 ± 0,01	0,58
Se P (mmol/l ± SE)	0,94 ± 0,05	1 ± 0,02	0,124
Se alk.phosph. (IU/l ± SE)	186,07 ± 16,32	194 ± 11,4	0,804
Se kreatinin (Umol/l ± SE)	84,27 ± 4,12	84,06 ± 1,56	0,841
Se Mg (mmol/l ± SE)	0,87 ± 0,01	0,83 ± 0,03	0,462
Víz Ca/kreat (± SE)	0,74 ± 0,07	0,61 ± 0,05	0,033*
24 órás vizelet Ca-ürítés (mmol/24 ó ± SE)	7,11 ± 0,81	6,32 ± 0,39	0,426
24 órás vizelet P-ürítés (mmol/24 ó)	22,48 ± 3,46	21,6 ± 0,84	0,707
Se K (mmol/l ± SE)	4,42 ± 0,1	4,19 ± 0,05	0,068
Se Na (mmol/l ± SE)	143,64 ± 0,72	141,17 ± 0,34	0,003*
Se húgysav (μmol/l ± SE)	251,36 ± 14,32	247,25 ± 8,57	0,81
Se albumin (g/l ± SE)	46,64 ± 1,55	47,35 ± 0,65	0,736
Se összfehérje (g/l ± SE)	73,95 ± 1,62	75,5 ± 0,66	0,52
OC (ng/ml ± SE)	11,43 ± 2,1	15,6 ± 1,74	0,447
25-OH-D-vit.-1 (nmol/l ± SE)	120,9 ± 8,89	120,9 ± 8,89	0,42
25-OH-D-vit.-2 (ng/ml ± SE)	42,8 ± 1,2	38,5 ± 4,6	0,865
TSH (mIU/l ± SE)	1,61 ± 0,4	1,26 ± 0,11	0,561
DHEA-S (μmol/l ± SE)	5,7 ± 1,05	4 ± 0,56	0,197

17. táblázat Veseköves törött, nem törött pHPT betegek alapadatai és laboratóriumi paramétere

	Törött	Nem törött	P *p < 0,05
Kor (év ± SE)	63,64 ± 2,38	53,46 ± 1,93	0,022*
Testsúly (kg ± SD)	65,91 ± 14,51	64,69 ± 10,94	0,966
Testmagasság (m ± SD)	1,58 ± 0,09	1,62 ± 0,09	0,317
BMI (kg/m ² ± SD)	26,12 ± 3,54	26,12 ± 3,54	0,21
Kövek (db ± SD)	7,27 ± 4,32	3,45 ± 6,6	0,386
Időtartam (év ± SD)	7 ± 1,55	5,83 ± 6,1	0,36
Kőképződés üteme (db/év ± SD)	1,98 ± 1,47	0,79 ± 0,58	0,437
PTH (pg/ml ± SE)	146,64 ± 15,08	146,64 ± 15,08	058
Se Ca (mmol/l ± SE)	2,94 ± 0,07	2,95 ± 0,03	0,973
Se ion Ca-65 (mmol/l ± SE)	1,45 ± 0,04	1,49 ± 0,02	0,606
Se P (mmol/l ± SE)	0,75 ± 0,07	0,75 ± 0,02	0,946
Se alk. phosph. (IU/l ± SE)	245 ± 47,46	235,4 ± 13,79	0,388
Se kreatinin (μmol/l ± SE)	85 ± 3,82	88,19 ± 1,48	0,533
Se Mg (mmol/l ± SE)	0,84 ± 0,02	0,83 ± 0,01	0,268
Víz Ca/kreatinin (± SE)	0,83 ± 0,01	0,9 ± 0,07	0,422
24 órás vizelet Ca-ürítés (mmol/24 ó ± SE)	7,83 ± 1,4	9,54 ± 0,89	0,302
24 órás vizelet P-ürítés (mmol/24 ó ± SE)	29,44 ± 2,99	25,95 ± 1,13	0,266
Se K (mmol/l ± SE)	4,27 ± 0,15	4,44 ± 0,05	0,348
Se Na (mmol/l ± SE)	140,22 ± 0,83	141,04 ± 0,59	0,545
Se húgysav (μmol/l ± SE)	354,6 ± 48,7	292,95 ± 14,46	0,142
Se albumin (g/l ± SE)	45,56 ± 1,91	46,13 ± 0,57	0,561
Se összfehérje (g/l ± SE)	74,56 ± 2,58	74,94 ± 0,75	0,936
OC (ng/ml ± SE)	27,48 ± 8,2	31,38 ± 4,9	0,662
25-OH-D-vit.-1 (nmol/l ± SE)	102 ± 8,12	135,5 ± 8,08	0,165
25-OH-D-vit.-2 (ng/ml ± SE)	40,27 ± 5,44	45,95 ± 4,76	0,796
TSH (mIU/l ± SE)	1,46 ± 0,13	1,28 ± 0,11	0,150
DHEA-S (μmol/l ± SE)	1,8 ± 0,11	3,26 ± 0,65	0,663

18. táblázat Törési rizikó számítása nonpHPT és pHPT betegeken

Betegek	Eredmények	Sig.	Exp(B)	95% C.I. Lower	95% C.I. Upper
NonpHPT	Se Na	0,01	1,404	1,084	1,817
NonpHPT	Femur Zsc*	0,05	3,95	1,52	10,31
NonpHPT	BUA Zsc*	0,035	1,96	1,05	3,66
pHPT	Kor	0,035	1,081	1,005	1,162

*negatív szám

19. táblázat Antropometrikus adatok összehasonlítása PHP-ban, pHPT-ban és egészséges kontrollokban

Dg. (n)	Életkor ± SE (év)	Testsúly ± SE (kg)	Testmagasság ± SE (m)	BMI ± SE (kg/m ²)
PHP (9)	34,2 ± 5,43	55,44 ± 4,92*	1,47 ± 0,025*,**	25,62 ± 2,33
pHPT (9)	34,57 ± 6,3	61,29 ± 3,8***	1,65 ± 0,048**	23,46 ± 1,52 ***
Egészséges kontroll (9)	34,0 ± 5,33	80,0 ± 4,42 *,***	1,705 ± 0,027*	25,31 ± 1,29 ***

* = p < 0,05 (PHP–Egészséges)

** = p < 0,05 (PHP–pHPT)

*** = p < 0,05 (pHPT–Egészséges)

20. táblázat Laboratóriumi paraméterek PHP-ban, pHPT-ban és egészséges kontrollokban

mean ± SD	Se Ca	Se P	Se Mg	Se alk. foszfatáz	Se kreat.
PHP	2,13 ± 0,24	1,44 ± 0,10	0,82 ± 0,08	217,5 ± 28,9	85,13 ± 7,5
pHPT	3,03 ± 0,253	0,76 ± 1,03	0,859 ± 0,06	298,5 ± 55,6	86,14 ± 4,06
Egészséges	2,38 ± 0,08	1,13 ± 0,21	0,857 ± 0,104	253,6 ± 49,9	75,5 ± 13,43
Normál- érték	2,25–2,61 mmol/l	0,85–1,45 mmol/l	0,7–1,3 mmol/l	90–290 IU/l	44–106 μmol/

mean ± SD	Se összfeh.	Víz Ca/kreat.	PTH	25-OH-D-3-vit.	TSH
PHP	80,13 ± 1,31	0,03 ± 0,01	250,5 ± 168,6	175,7 ± 57,7	2,47 ± 1,9
pHPT	77,9 ± 3,95	0,822 ± 0,189	124,86 ± 35,7	135,0 ± 12,81	1,182 ± 0,217
Egészséges	73,5 ± 4,81	0,58 ± 0,137	37,88 ± 8,9	138,17 ± 13,72	1,36 ± 0,36
Normál- érték	60–80 g/l	0,11–0,73	10–65 pg/ml	60–180 nmol/l	0,49–4,67 mIU/l

21. táblázat Antropometrikus adatok összehasonlítása PPHP-ban, pHPT-ban és egészséges kontrollokban

Dg (n)	Életkor ± SE (év)	Testsúly ± SE (kg)	Testmag. ± SE (m)	BMI ± SE (kg/m ²)
PPHP (10)	41,6 ± 5,22	59,7 ± 3,28	1,526 ± 0,014*, **	25,68 ± 1,47
pHPT (10)	43,3 ± 5,4	61,39 ± 3,13	1,622 ± 0,002**	22,55 ± 1,102
Egészséges kontroll (10)	42,6 ± 4,75	70,10 ± 3,75	1,662 ± 0,022*	27,44 ± 1,33

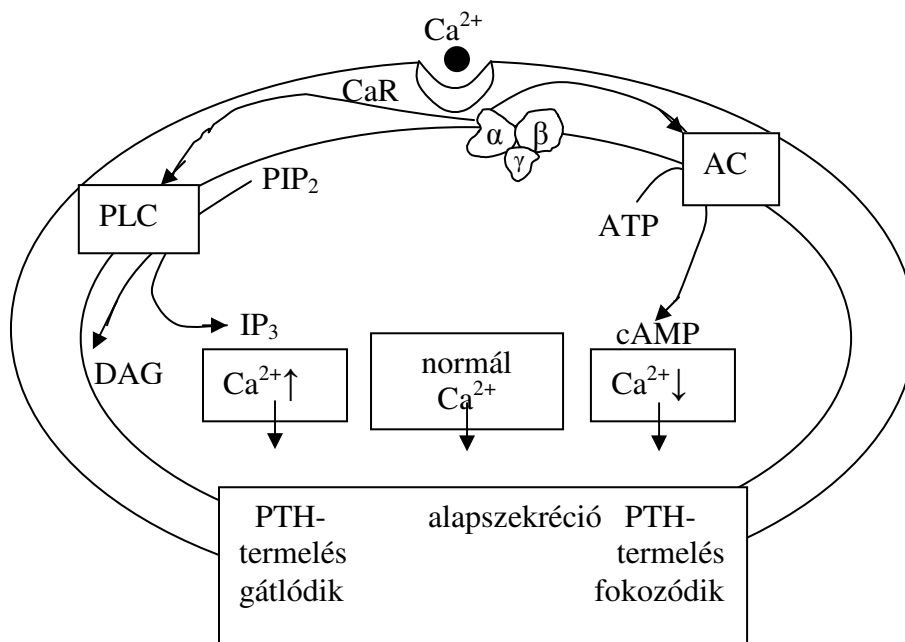
* = p<0,05 (PPHP- Egészséges), ** = p<0,05 (PPHP- pHPT), *** = p<0,05 (pHPT-Egészséges)

22. táblázat Laboratóriumi paraméterek P-PHP-ban, pPHT-ban és egészséges kontrollokban

mean ± SD	Se Ca	Se P	Se Mg	Se alk.- foszfatáz	Se kreatinin
P-PHP	2,334 ± 0,035	1,139 ± 0,147	0,811± 0,07	271 ± 20,61	79,3 ± 9,6
pPHT	3,04 ± 0,235	0,637±0,06	0,74 ± 0,25	304,42 ± 84,9	83,11 ± 7,89
Egészséges	2,43 ± 0,07	1,06±0,11	0,76 ± 0,06	175,1 ± 27,2	84,56 ± 6,6
Nor- málér- ték	2,25–2,61 mmol/l	0,85–1,45 mmol/l	0,7–1,3 mmol/l	90–290 IU/l	44–106µmol/l

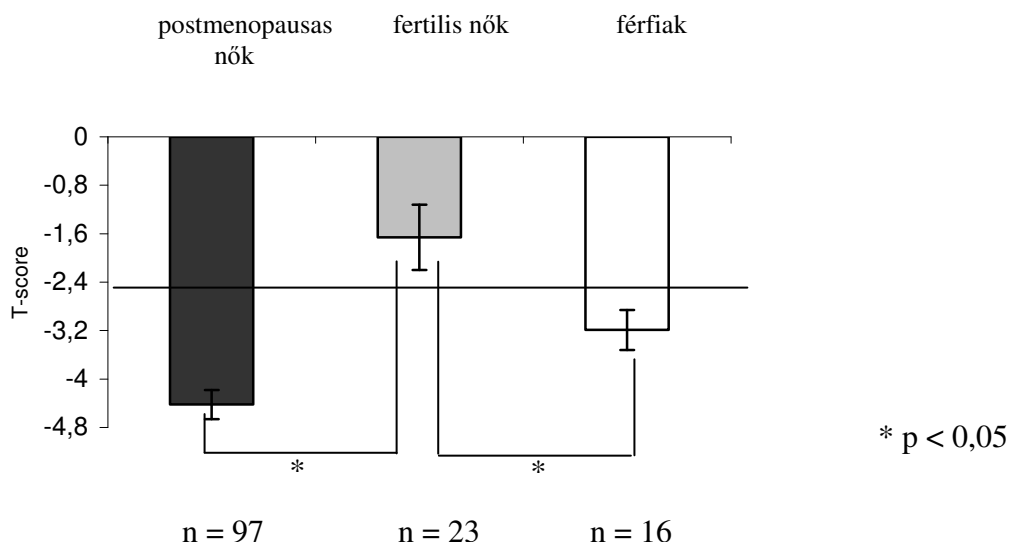
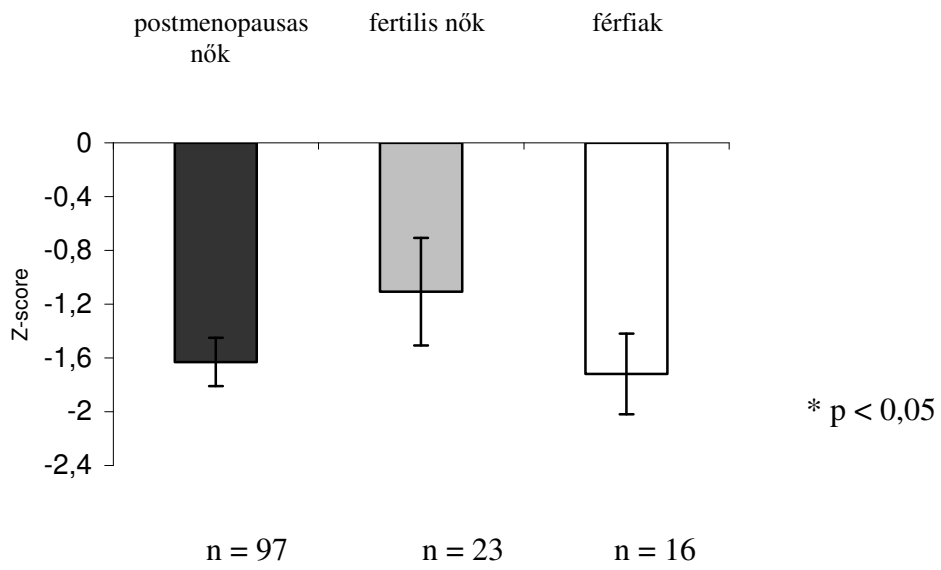
mean ± SD	Se összfeh.	Víz Ca/kreat.	PTH	25-OH-D-3- vitamin	TSH
P-PHP	76,2 ± 7,19	0,456 ± 0,07	49,9 ± 4,82	141,5 ± 15,5	1,94 ± 0,735
pPHT	76,22 ± 4,41	0,952 ± 0,246	178 ± 4,74	148 ± 18,4	1,8 ± 0,91
Egészséges	79,22 ± 2,17	0,39 ± 0,141	30,2 ± 5,57	131,67 ± 13,5	1,289 ± 0,56
Nor- málér- ték	60–80 g/l	0,11–0,73	10–65 pg/ml	60–180 nmol/l	0,49–4,67 mIU/l

1. ábra A calciumsensor receptor működése

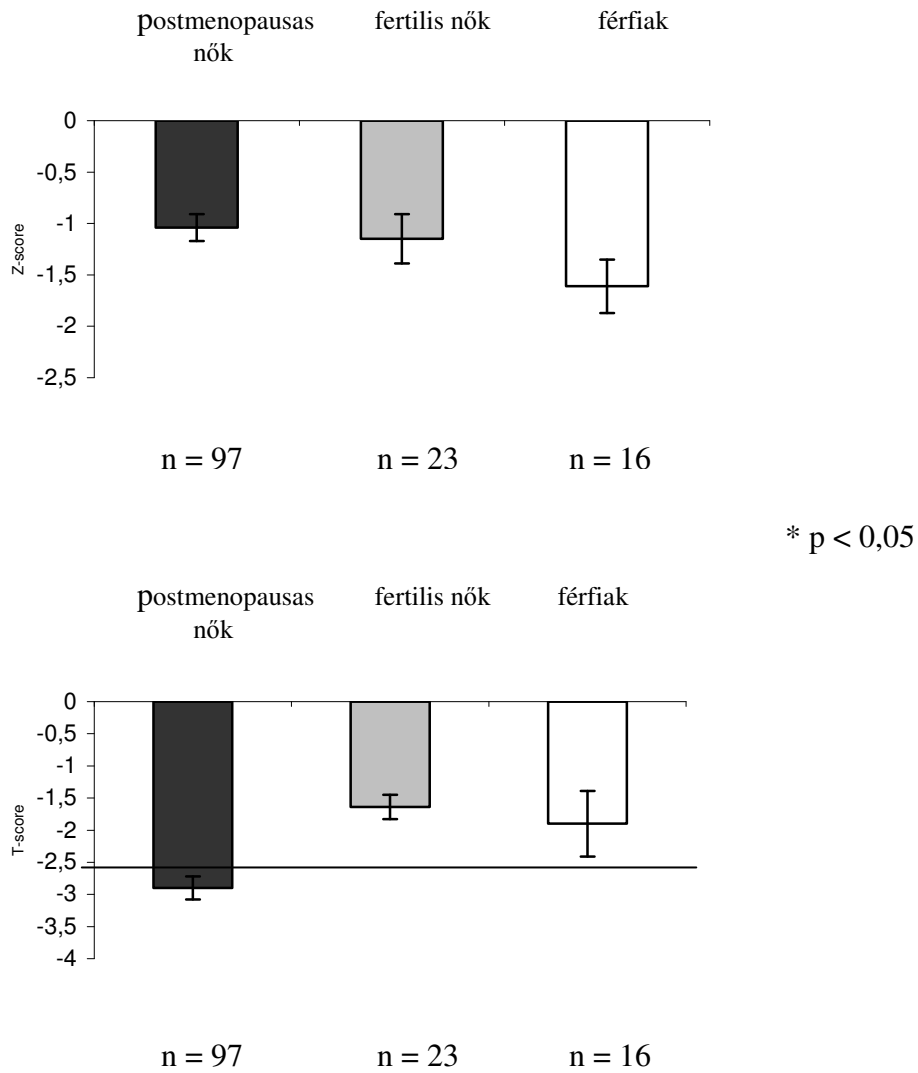


CaR = calciumreceptor
 PLC = phospholipase-C
 PIP_2 (IP_2) = phosphatidyl-inositol-4,5- bisphosphate
 DAG = diacyl-glycerol
 IP_3 = inositol-1,4,5-triphosphate
 AC = adenilate-cyclase
 ATP = adenosil-triphosphate
 cAMP = cyclicus adenosil-monophospate
 PTH = parathormon

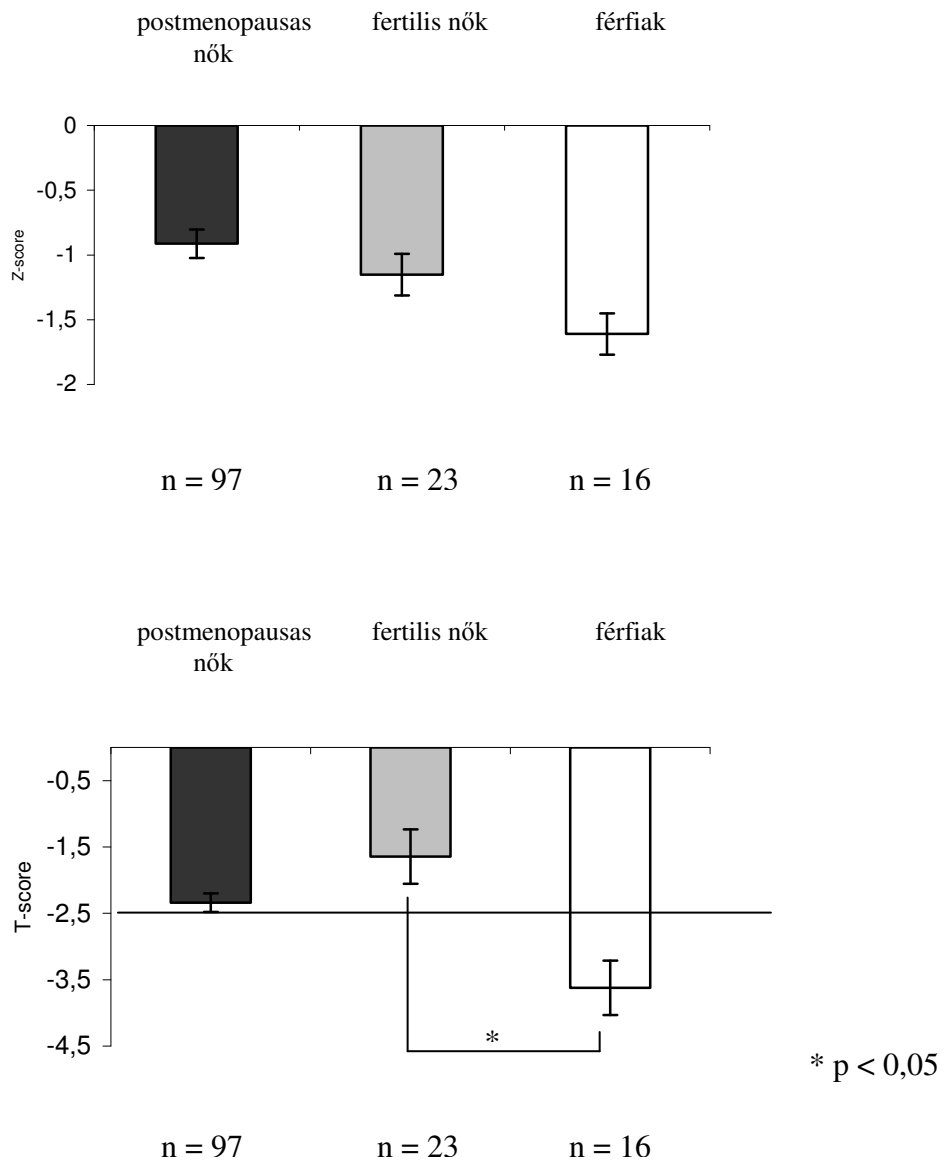
2. ábra A csont ásványianyag-tartalma a radiuson pHPT-ban (átlag \pm SE)



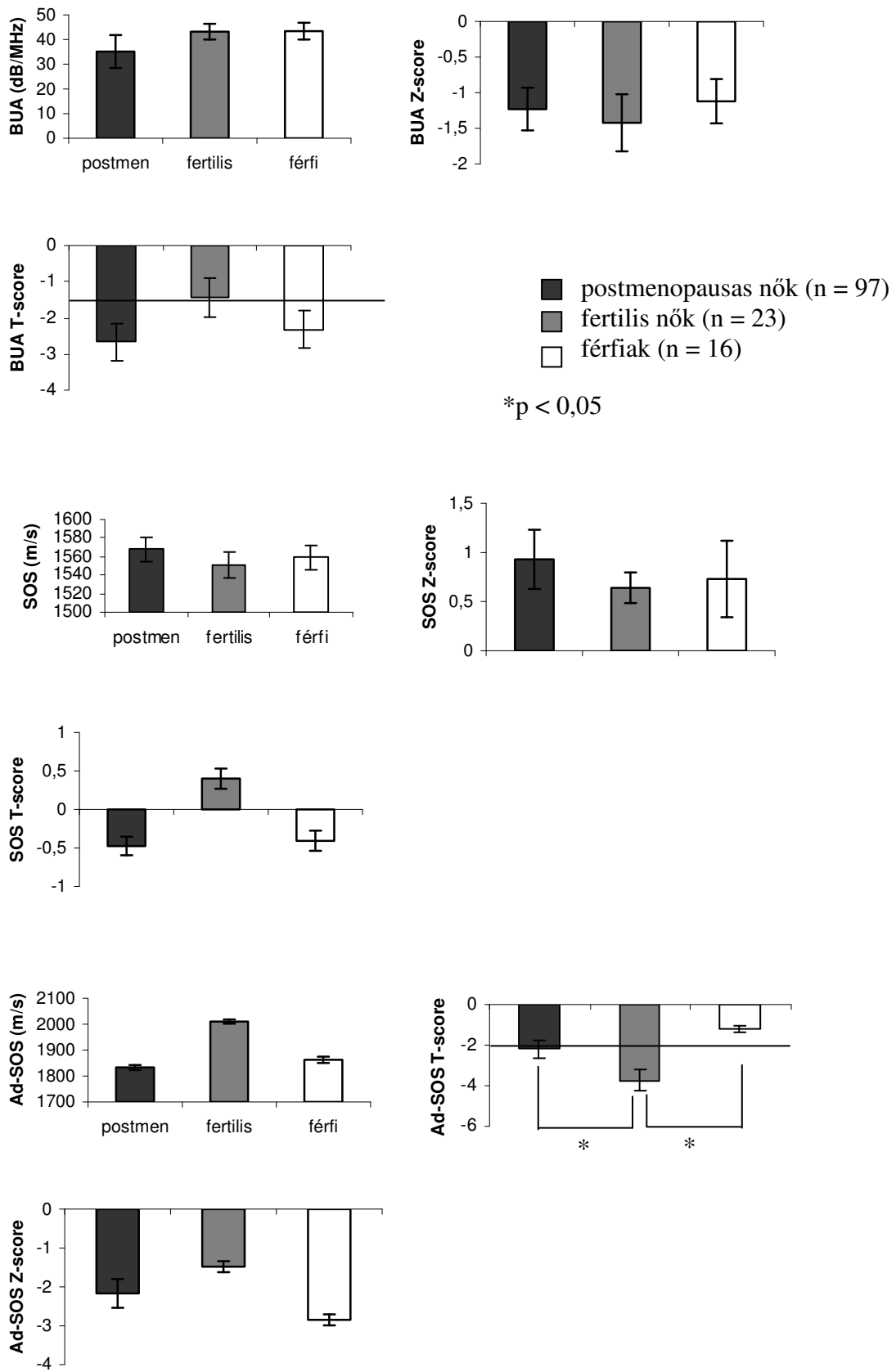
3. ábra A csont ásványianyag-tartalma a L2–L4 csigolyákon pHPT-ban (átlag ± SE)



4. ábra A csont ásványianyag-tartalma combnyakon pHPT-ban (átlag \pm SE)

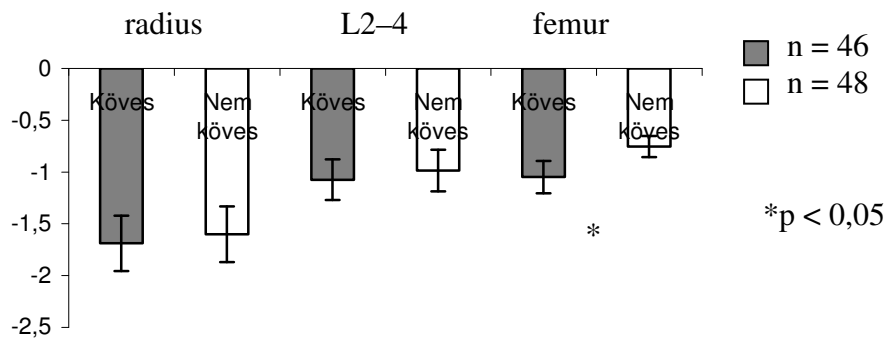


5. ábra A csont ultrahangos vizsgálatának paramétereit pHPT-ben postmenopausas nőknél, fertilis nőknél és férfiaknál (átlag ± SE)

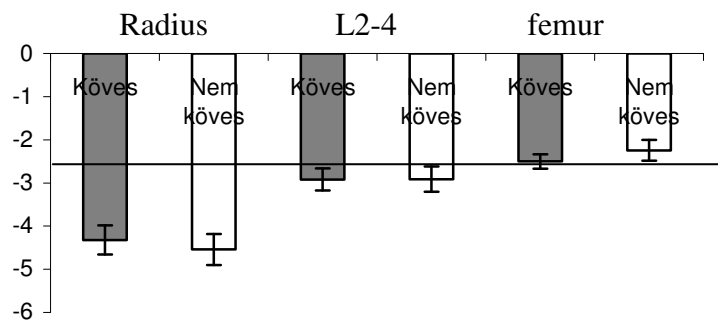


6. ábra Ásványi csonttömeg mérése a radiuson, a L2–4 csigolyán és a femuron postmenopausas primaer hyperparathyreosisos veseköves és nem veseköves betegeknél (átlag ± SE)

Z-score

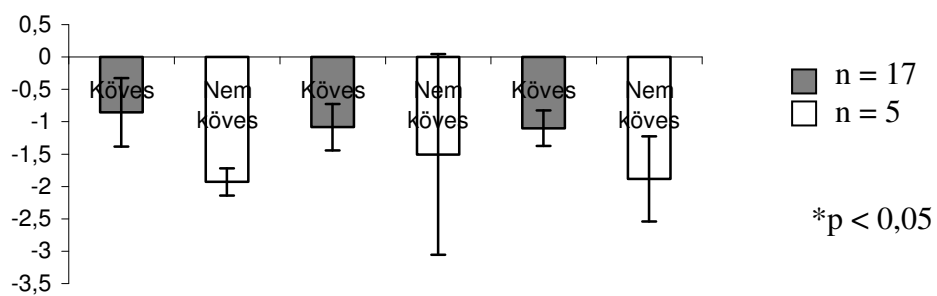


T-score

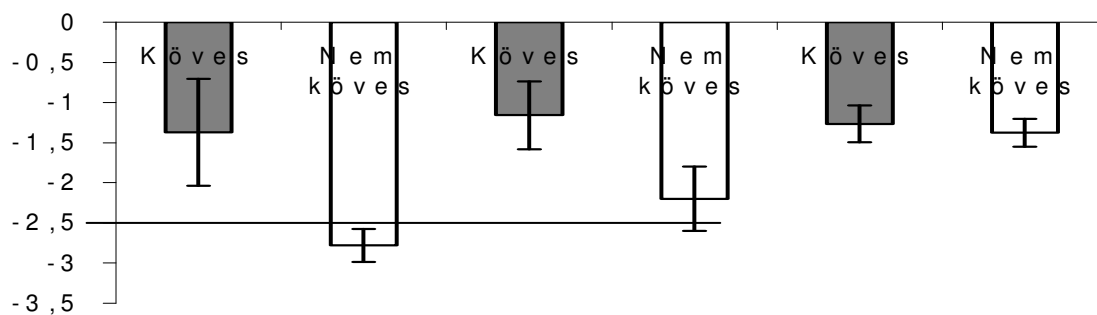


7. ábra Ásványi csonttömeg mérése a radiuson, a L2–4 csigolyán és a femuron fertilis primaer hyperparathyreosisos veseköves és nem veseköves nőknél (átlag ± SE)

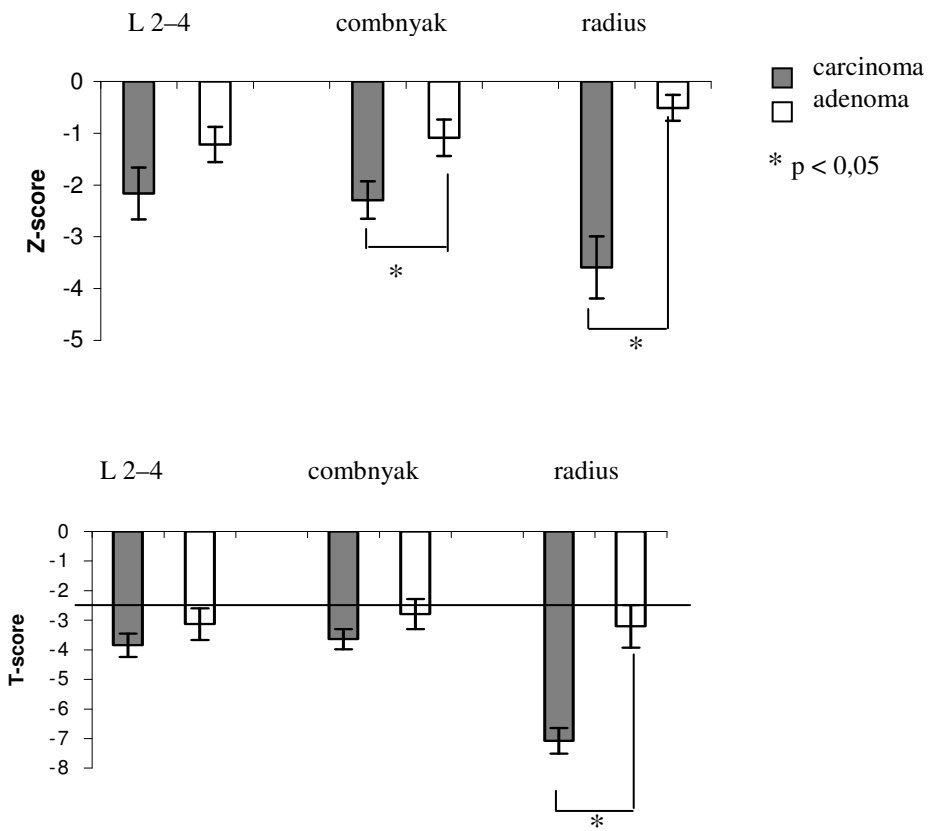
Z-score



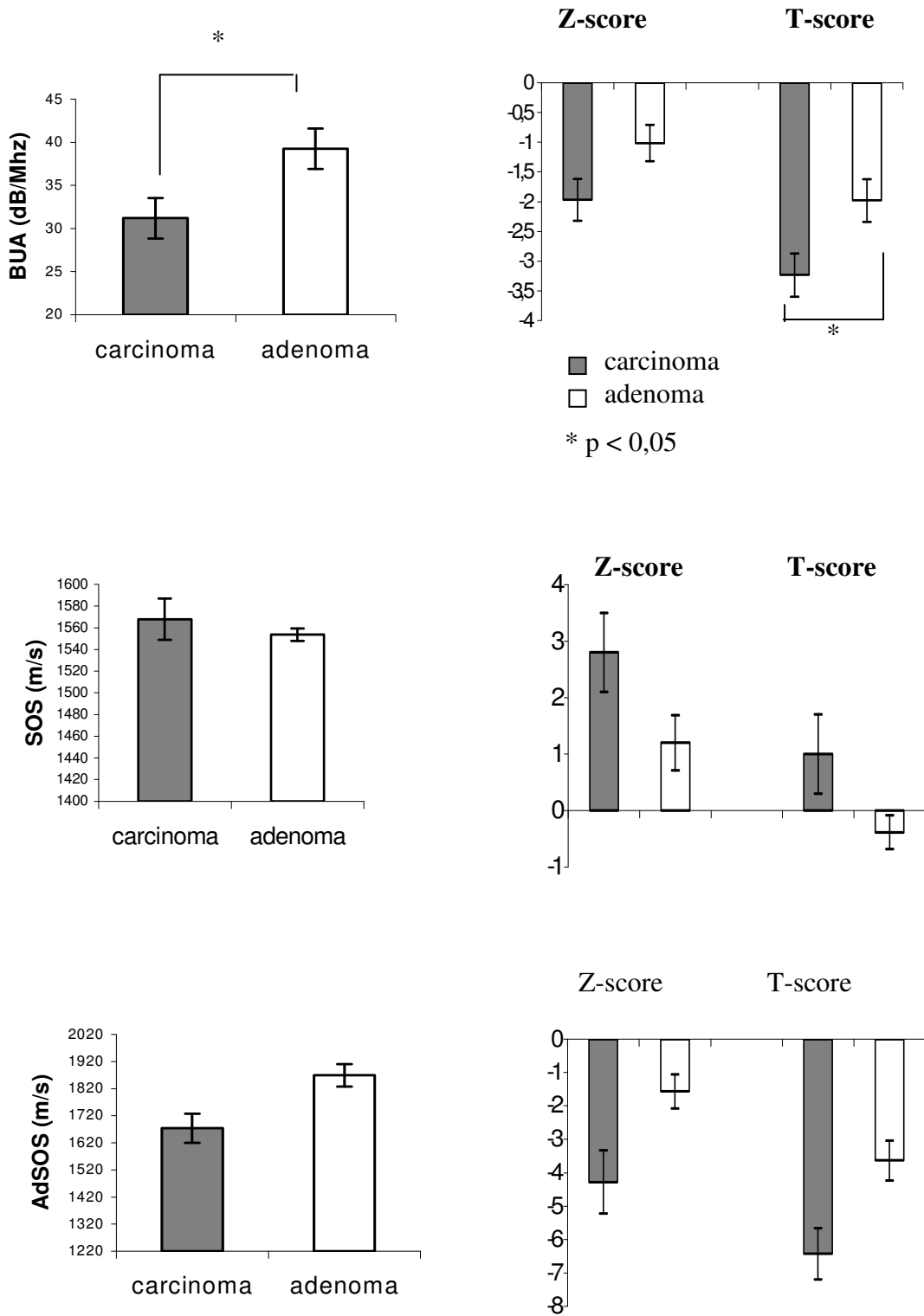
T-score



8. ábra Mellékpajzsmirigy-carcinomás és -adenomás pHPT-betegek csont- ásványianyag-tartalmának összehasonlítása (átlag \pm SE)

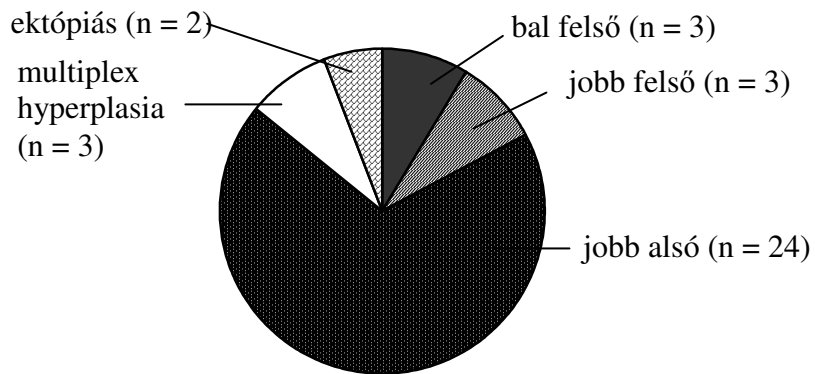


9. ábra Mellékpajzsmirigy-carcinomás és -adenomás pHPT-betegek kvantitatív csontultra-
 rahangos paraméterei (átlag \pm SE)

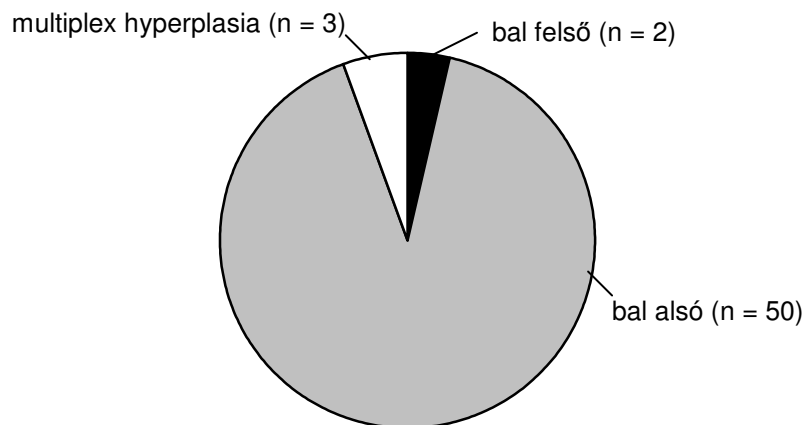


10. ábra Mellékpajzsmirigy-adenomák lokalizációi nem veseköves és veseköves betegekben

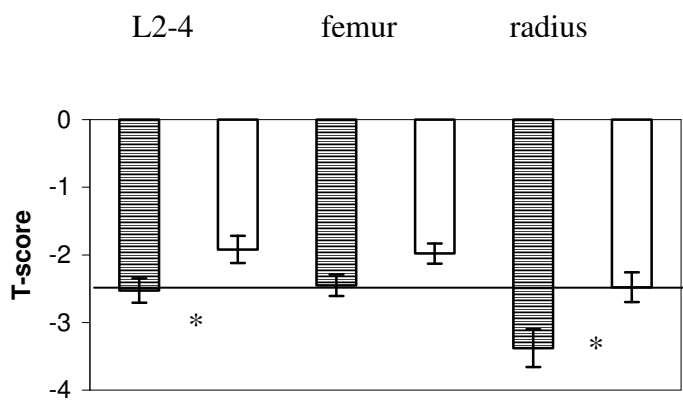
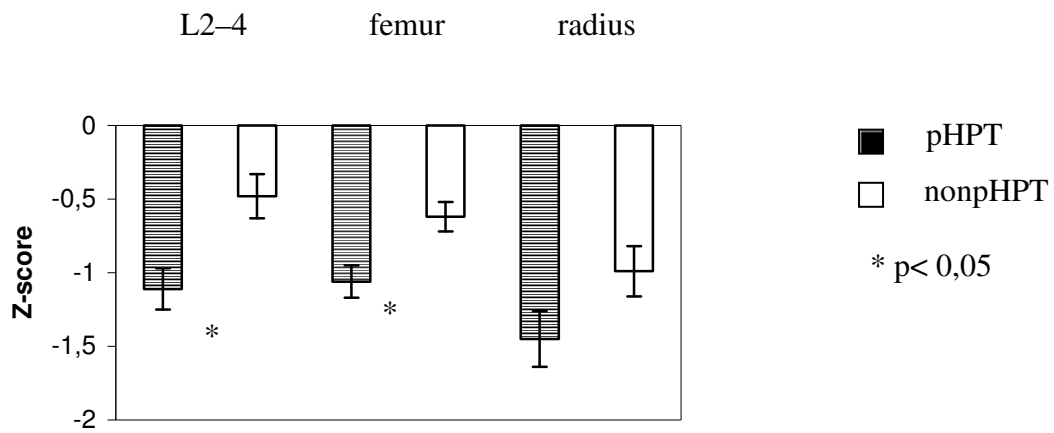
nem veseköves, pHPT-betegek adenomájának lokalizációja (n = 35)



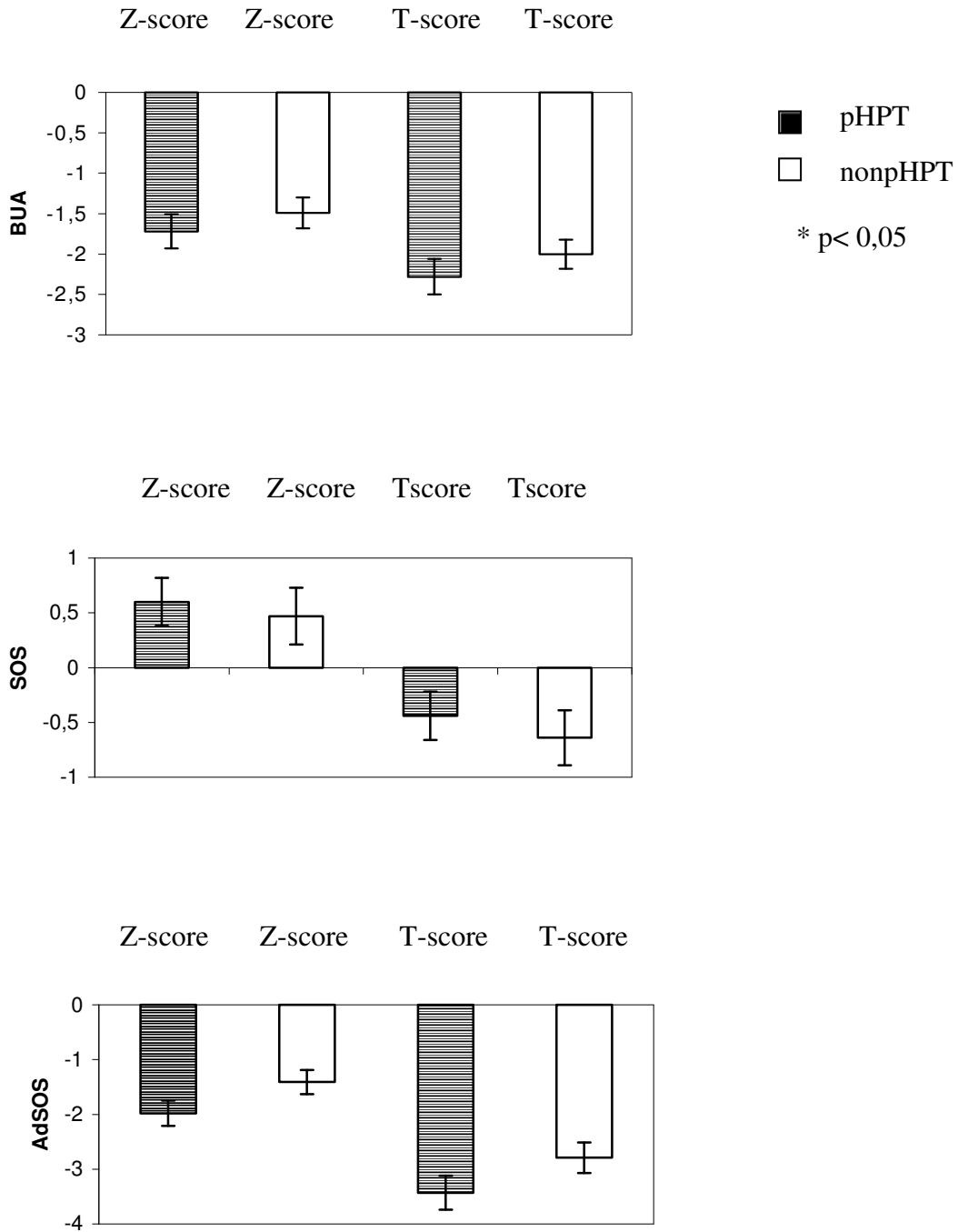
veseköves pHPT-betegek adenomájának lokalizációja (n = 55)



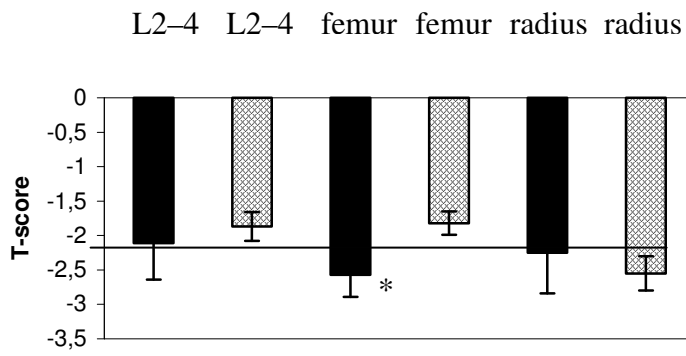
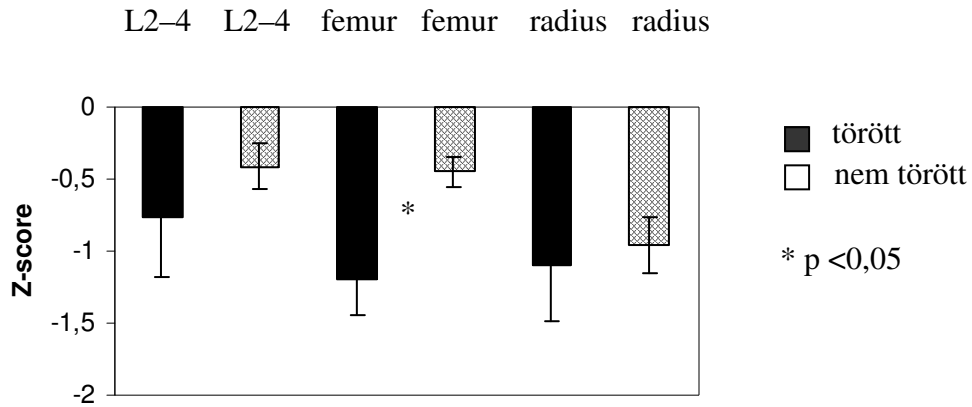
11. ábra A csont ásványianyag-tartalmának összehasonlítása pHPT és nonpHPT veseköves betegekben (átlag \pm SE)



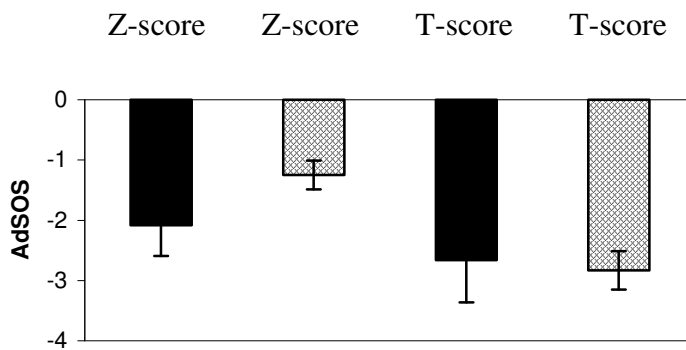
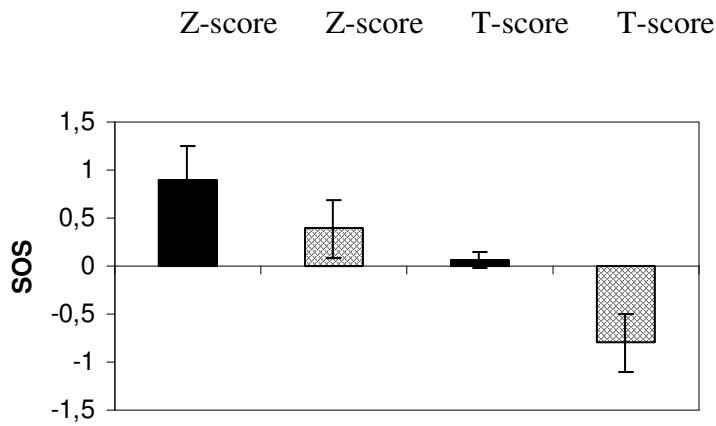
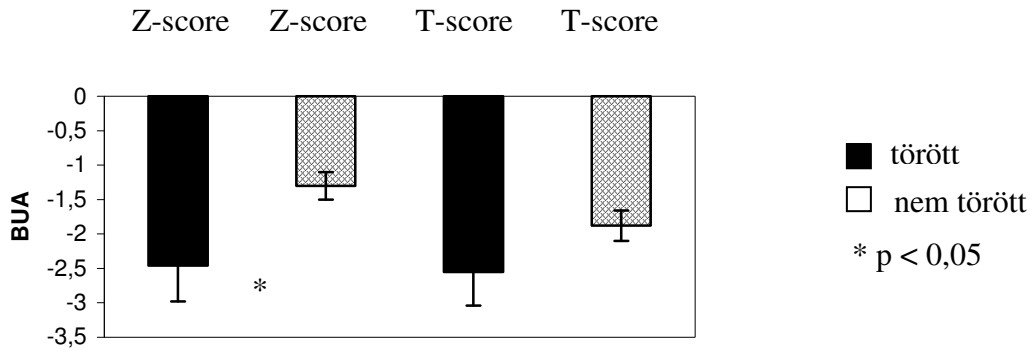
12. ábra A csontultrahangos paraméterek összehasonlítása pHPT és nonpHPT veseköves betegeken a sarokcsonton (DTU) és a kéz ujjain (DBM) (átlag \pm SE)



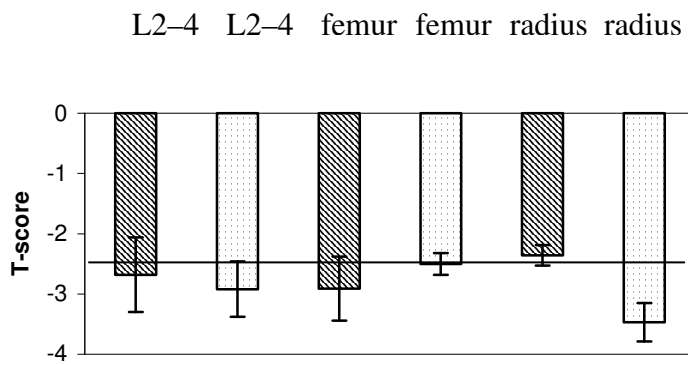
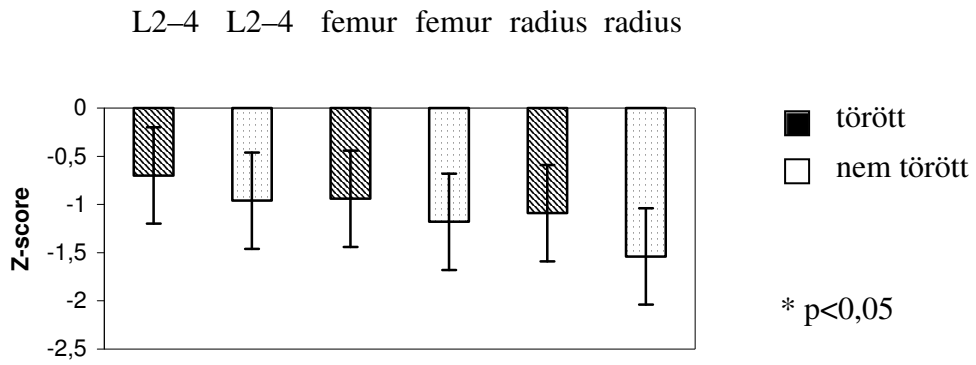
13. ábra A csont ásványianyag-tartalmának összehasonlítása törést szenvedett és nem törött nonpHPT veseköves betegeken (átlag \pm SE)



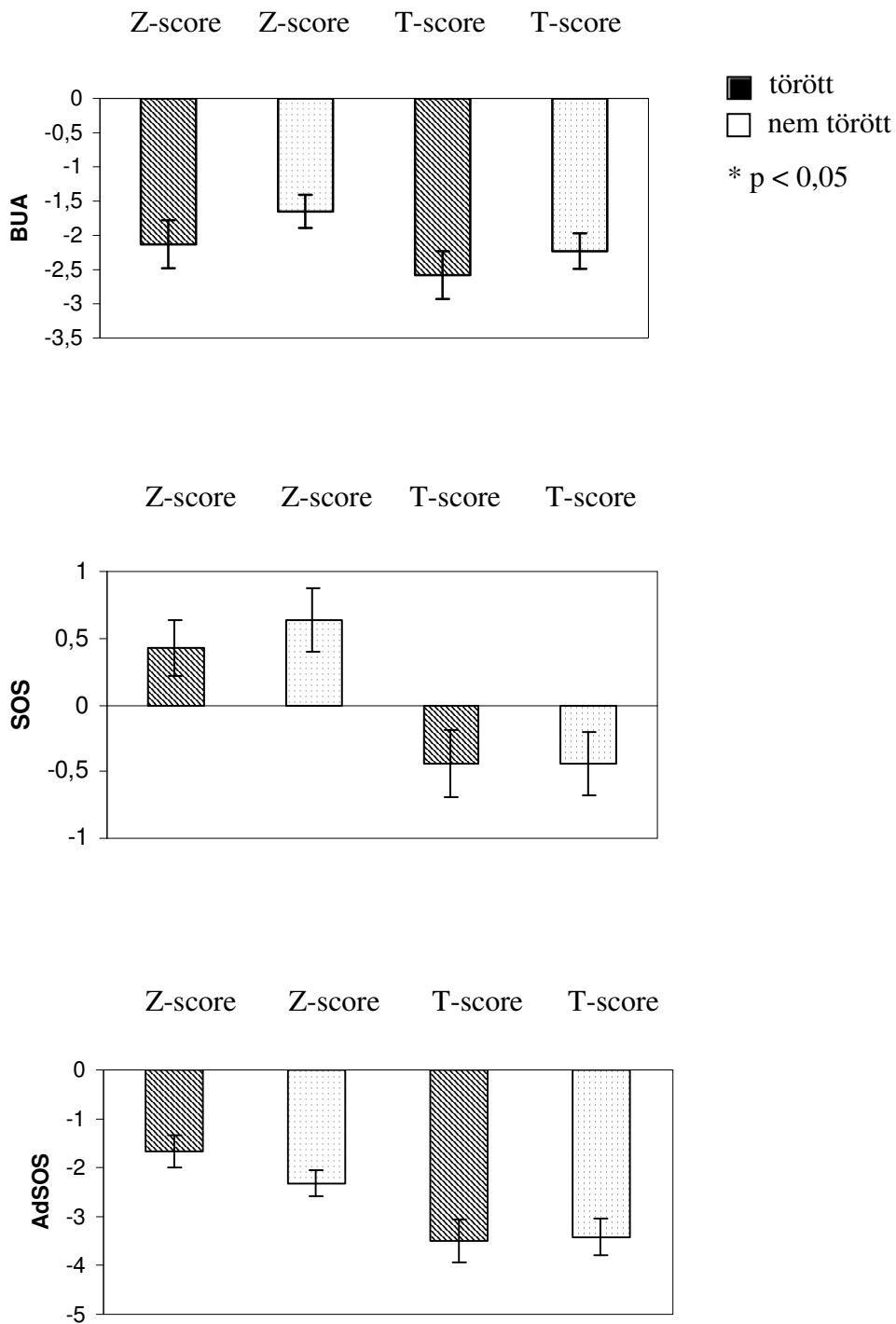
14. ábra A csont ultrahangos paramétereinek összehasonlítása nonpHPT törést szenvedett és nem törött veseköves betegeken a sarokcsonton (DTU) és a kéz ujjain (DBM) (átlag \pm SE)



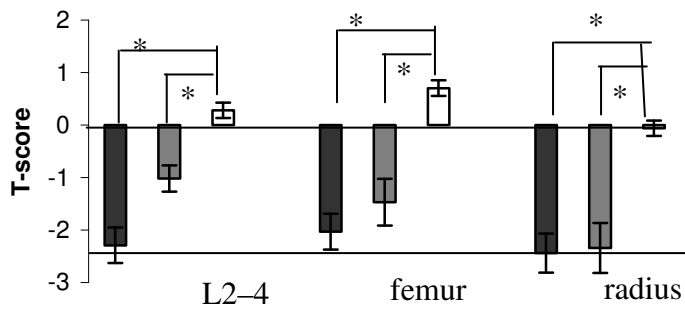
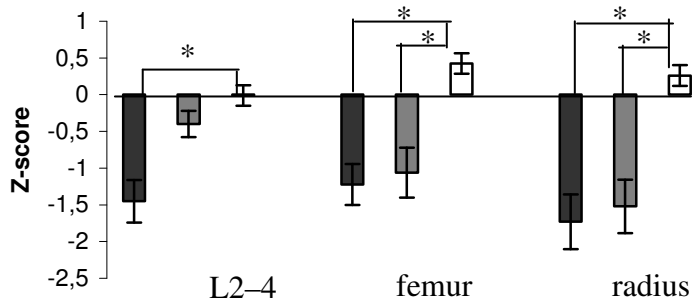
15. ábra A csont ásványianyag-tartalmának összehasonlítása törést szenvedett és nem törött pHPT veseköves betegeken (átlag \pm SE)



16. ábra A csont ultrahangos paramétereinek összehasonlítása pHPT törést szenvedett és nem törött veseköves betegeken a sarokcsonton (DTU) és a kéz ujjain (DBM) (átlag \pm SE)



17. ábra A csont ásványianyag-tartalmának meghatározása a lumbalis gerincen (L2–4), a combnyakon (femur) és a radiuson PHP-ban, pHPT-ban és egészségeseken (átlag ± SE)



■ Primaer hyperparathyreosis

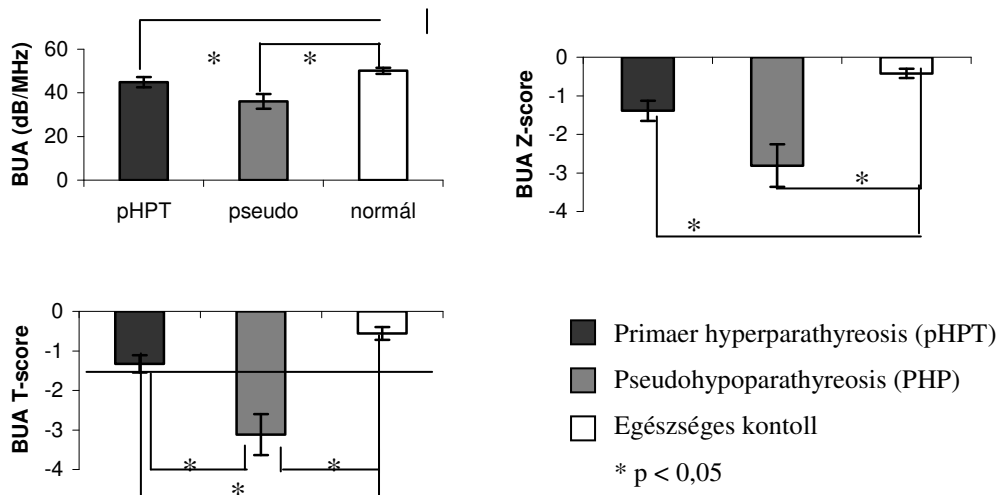
■ Pseudohypoparathyreosis

□ Egészséges kontroll

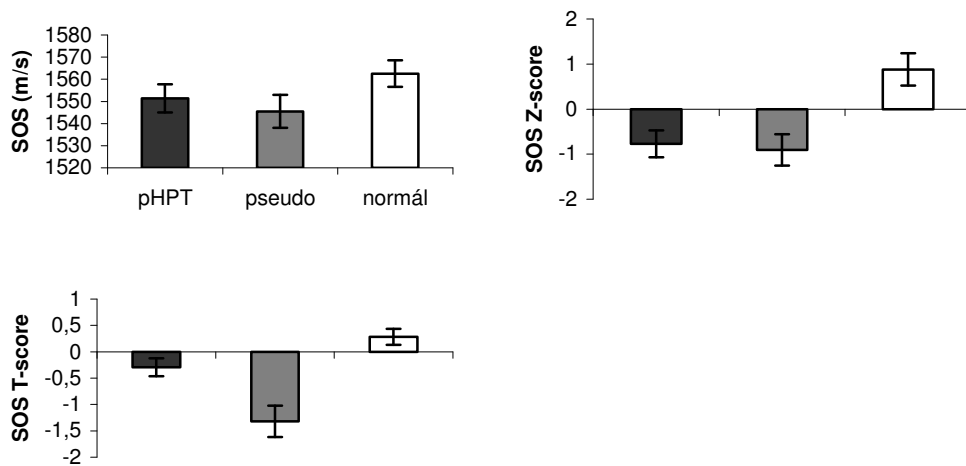
* $p < 0,05$

18. ábra Kvantitatív csontultrahang-vizsgálat eredményei (átlag ± SE)

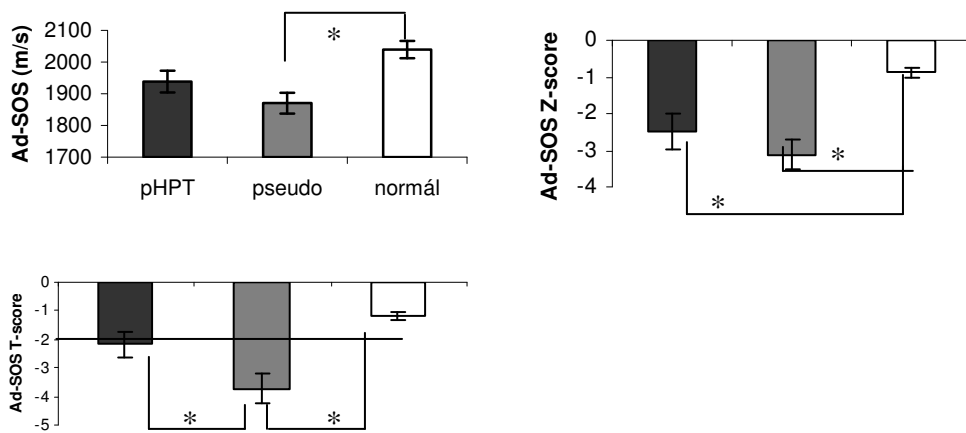
Sarokcsonton



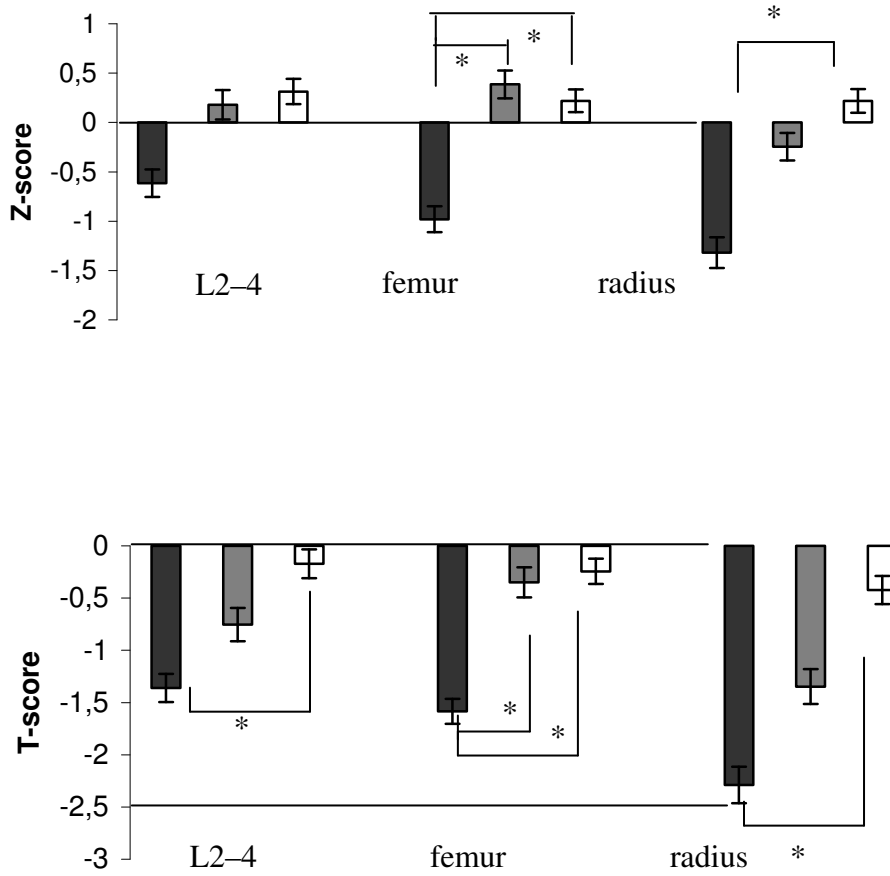
Sarokcsonton



Kézujjakon



19. ábra A csont ásványianyag-tartalmának meghatározása a lumbalis gerincen (L2–4), combnyakon (femur) és radiuson P-PHP-ban, pHPT-ban, egészségeseken (átlag ± SE)



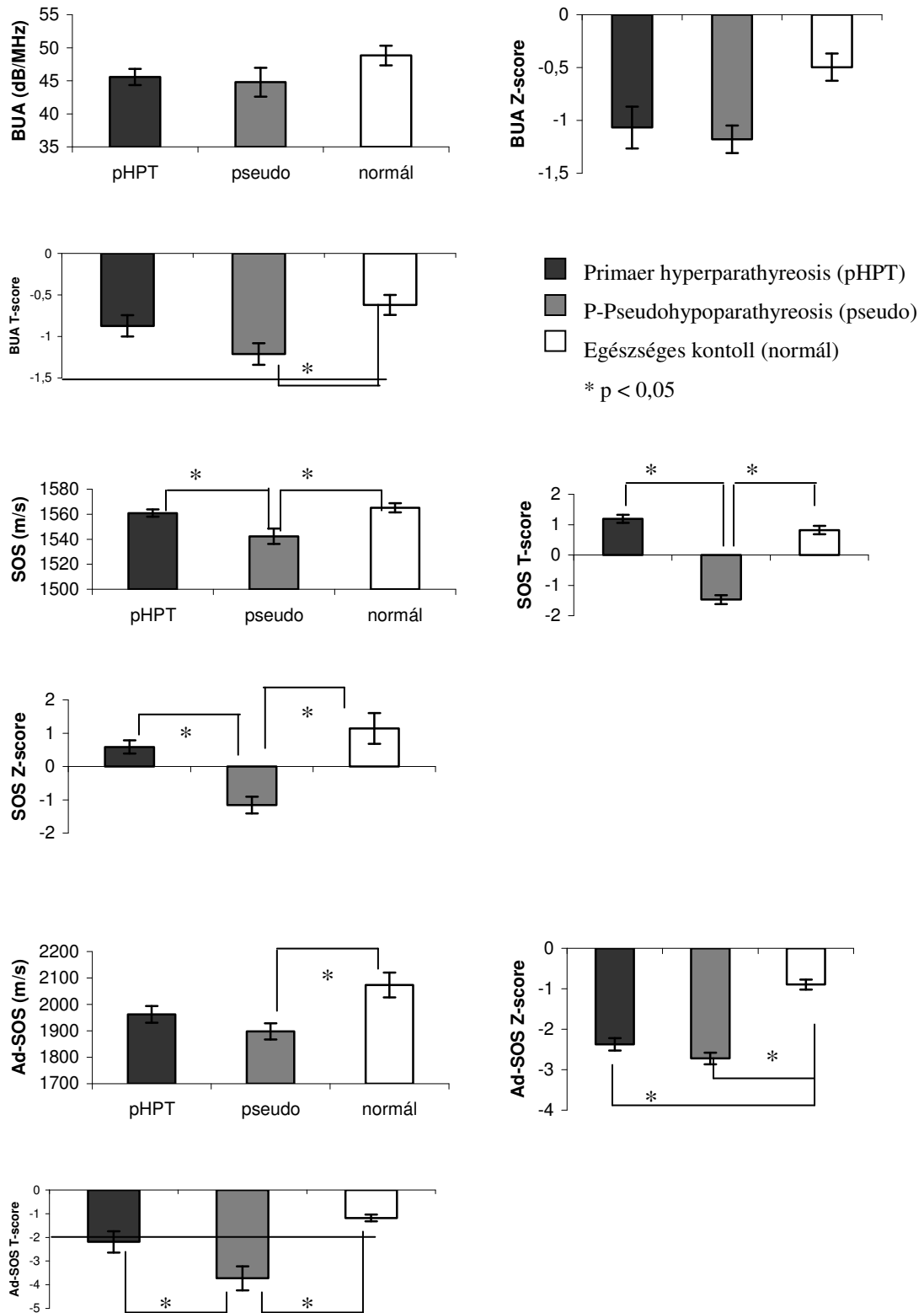
■ Primaer hyperparathyreosis

■ P-Pseudohypoparathyreosis

□ Egészséges kontroll

* $p < 0,05$

20.ábra Kvantitatív csontultrahang vizsgálat eredményei P-PHP-ban, pHPT-ban, egészségesekben (átlag \pm SE)



V. MEGBESZÉLÉS, KÖVETKEZTETÉSEK

A calcipeniás osteopathiát leggyakrabban az osteoporosis és osteomalacia mellett a mellékpajzsmirigy túlműködése során kialakult hyperparathyreosis okoz. A mellékpajzsmirigy túlműködés lehet a szervezet homeostasisát szolgáló szabályozás működésének következménye, amely calcium dependens (secundær hyperparathyreosis), vagy a mellékpajzsmirigy működés autonóm zavara, amely calcium independens (primaer, tertiær hyperparathyreosis).

Az 1970 években a metodikák fejlődésével lehetőség nyílt a szérumcalcium rutinszerű meghatározására és így a calcipeniás osteopathiák jelentős hányadát okozó mellékpajzsmirigy túlműködés diagnosztizálására is. Az 1970 évektől tartjuk számon a primaer hyperparathyreosist a harmadik leggyakoribb endokrin betegségként a diabetes mellitus és hyperthyreosis mellett (25).

A pHPT hazai helyzetéről kevés információ áll rendelkezésünkre. Bár munkám célkitűzése nem a pHPT hazai helyzetének felmérése volt, de az endokrin ambulanciára pHPT diagnosissal beutalt betegek adatainak feldolgozása során megállapíthattam, hogy a szérumcalcium meghatározás még mindig nem tartozik a betegek vizsgálatakor a rutinfeladatok közé. Míg 2000-ben, USA-ban a pHPT 80%-a véletlen folytán, a rutin laboratóriumi vizsgálatok elvégzését követően, klinikai panaszok hiánya mellett került diagnosztra, addig az általunk vizsgált 136 pHPT betegből csupán 5 beteg volt asymptoticus (25). A szérumcalcium meghatározás rutinszerű bevezetésével USA-ban és Európa több országában a pHPT nem a 60 évesek korosztályának betegsége lett, hanem inkább az 50 éveseké, addig az általunk vizsgált betegek átlagéletkora 62 év volt (25, 13, 20, 3). Sajnos megállapítható, hogy a hazai medicina által felismert pHPT késői fázisban kerül diagnosztizálásra.

A pHPT klinikai manifesztációinak gyakorisága földrészenként változhat (3, 24, 159). A fokozott PTH termelés következményei elsődlegesen a célszerveket: a vesét és csontot érintik, így érthető, hogy a klinikai kép manifesztációi is elsődlegesen a mozgásszervi panaszokban: a csontfájdalmakban, csonttörésekben, valamint a vesekövek megjelenésében mutatkoznak. Vizsgálataink során azt találtam, hogy a nemek közötti különbség is befolyásolja a klinikai kép alakulását.

A fertilis korban lévő pHPT betegek háromnegyedének recidív calcium-oxalat veseköve volt, egynegyedük pedig asymptoticus volt. A csontfájdalmak, a csont jelentős érintettségének hiányát talán megmagyarázhatja az oestrogen védőhatása, amely a PTH okozta csont resorptiót gátolja. Az oestrogen csökkenti a szérumban a PTH okozta csont

resorptiót fokozó interleukin-6 (IL-6) emelkedését, valamint a haemopoeticus blast sejtek osteoclast praecursor sejtekké való érését (110). A kor előrehaladtával postmenopausás betegeinknél a csont érintettsége gyakorivá vált, háromnegyedének csontfájdalma volt, és egyharmadának csonttörése is. Oestrogen hiányában az évek előrehaladtával még egészséges nőknél is a növekvő szérumszintű PTH szint egy PTH-hatásra érzékenyebbé vált csonttal találkozhat az oestrogen csontvédő hatásának elmaradása miatt és ez még hatványozottabban mutatkozik pHPT-ban (152).

A vizsgált 60 év körüli férfiak egyik felében recidiváló calcium-oxalat vesekövesség volt jelen, a másik felében gastrointestinalis fekélybetegség. A férfi nem önmagában is hajlamosító tényező a vesekövességre és emésztőszervi megbetegedésekre a rizikótényezők megléte esetén (34, 71, 77, 190, 224).

A cardiovascularis betegségek közül a hypertonia postmenopausában és férfiaknál a betegek több, mint felében jelen volt, fertilis korban ez a szám a betegek csak egyhatodát jelentette. A hypertonia gyakori előfordulását pHPT-ben részben a szérumszintű renin emelkedettségével, részben önmagában a hypercalcaemia vérnyomást emelő hatásával magyarázzák (25, 173). A depressiónak 10%-os előfordulási aránya a fertilis, postmenopausás és férfiak betegcsoportjában megegyezett az irodalmi adatokkal (239). A 6 MEN szindrómás betegen kívül (2 beteg MEN-2A, 4 beteg MEN-1) gyakori volt az endokrin betegségek jelenléte (diabetes mellitus, hyperthyreosis), valamint a rosszindulatú daganatos betegségek előfordulása is. PHPT-ben a diabetes mellitus halmozottságát magyarázhatja, hogy a intracelluláris calcium szerepet játszik az insulin szekréció mechanizmusában a Ca-ATP-áz enzimén keresztül. Az intracelluláris calcium emelkedettség gátolja az insulin szekréciót. A béta sejtek felszínén is van calcium-sensing receptor, CaSR. A CaSR receptor mutációival rendelkező betegségeknel számos esetben inzulinresistentia alakul ki (228). Sianesi és munkatársai szintén észlelték a pHPT és a hyperthyreosis társulását, de a jelenség aetiológiájára magyarázatot nem tudtak adni (211). A daganatok gyakoribb előfordulását Michels és munkatársai azzal a jelenséggel magyarázták, hogy a PTH hypersecretiója miatt kialakult hypercalcaemia önmagában is onkogén (165). Vizsgálataink során betegeinknél előforduló malignus betegségek többségét a colon carcinoma okozta. A jelenség aktualitását jelzi, hogy I. Belklinikánkon külön munkacsoport foglalkozik a colon carcinoma és a calcium-anyagcsere összefüggéseivel (226, 227).

A PTH-nak dominálónan corticalis vagy trabecularis csontot érintő hatásáról még napjainkban is vita folyik (84, 91, 217). A kérdést a pQCT vizsgálat sem segítette eddig tisztázni annak ellenére, hogy a vizsgálat alkalmas a trabecularis és a corticalis csont kü-

lön-külön vizsgálatára. Ez részben azért is lehetséges, mert a pQCT csak a perifériás csontot vizsgálja (53).

Vizsgálataim alapgondolata éppen ezért az volt, hogy a fokozott PTH termelés csonthatásait vizsgáljam elsődlegesen pHPT-ben, valamint különböző aetiológiájú emelkedett PTH termeléssel járó betegségekben.

A PTH-nak a corticalis csontállományt kórosan csökkentő hatását nemcsak a postmenopausás nőknél, hanem a férfiaknál is észleltem, sőt nem volt különbség a két csoport között. Ez az eredmény különösen elgondolkodtató akkor, ha a corticalis csontképzés részleteit végiggondoljuk. A corticalis csont vastagságát 75%-ban a periostealis appozíció és 25%-ban endostealis csontbontás határozza meg (18). Az utóbbi mindkét nemből az életkor előrehaladtával közel azonos, dekádonként 7–8%, ezzel szemben férfiaknál a periostealis csontképzés sokkal nagyobb ütemű 2,5%/10 év, míg nőknél 1%/10 év. Ez a periostealis csontképzés kompenzálni képes a nettó csontvesztést (204). Férfiaknál a periostealis csontképzés azért nagyobb, mint nőknél, mert a periostealis csontképzés nem áll le pubertással, hanem egész életük során folyik (193, 207). A fentiekből következően pHPT-ben a férfiaknál azt várnánk, hogy a csontok corticalis érintettsége csak mérsékelt legyen szemben a valós eredményekkel, amelyek a corticalis csontállomány jelentős csökkenésére utalnak. Összefoglalva a fokozott PTH termelés férfiaknál a corticalis csontállomány jelentős csökkenését okozza, amelynek oka lehet egyrészt a PTH-nak periostealis csontképzést károsító hatása, másrészt a fokozott PTH hatásra a férfiak corticalis csontjai sokkal érzékenyebben reagálnak, azaz a csont resorptio fokozottabb, mint amivel a periostealis csontképzés lépést tudna tartani. Férfiaknál a corticalis csont kóros csökkenése a corticalis csontállományt 60%-ban és a trabecularist 40%-ban képviselő proximális femur csont ásványianyag-tartalmának vizsgálatokor is megfigyelhetővé vált. (97, 250).

Postmenopausás nőknél a corticalis csontban mért kórosan alacsony érték tükrözi a PTH csonthatás védelmi gátjának hiányát, az oestrogen hiányt (193, 207). Az involúciós osteoporosisban az életkori csontvesztés a csukló területén is megmutatkozik, és nagyobb mértékben, mint a férfiaknál. A corticalis csonttömeg fogyás 50 éves korig férfiaknál és nőknél egyenlő mértékű (évi 0,1%), ezt követően férfiakban az ásványianyag-csökkenés valamivel kisebb (0,6%/év), nőknél valamivel nagyobb mértékben (1,3-1,5%) felgyorsul (21). Az általunk talált eredmények arra engednek következtetni, hogy a férfiak, a nőkéhez nem különböző, jelentős corticalis csontvesztésével a nőkéhez nagyobb ütemű periostealis csontképzésük nem tud lépést tartani pHPT-ben.

Fertilis korban lévő nőknél a csont corticalis csökkenése nem jelentős, és a corticalis és trabecularis csontok érintettsége közel azonos. Ez az eredmény felveti azt a gondolatot, hogy fertilis korban, a PTH csonthatása az oestrogen védelem miatt mind a corticalis, mind a trabecularis csonton hasonlóan érvényesül. A kor előrehaladtával, az oestrogen csökkenésével postmenopausában a fentiek megváltoznak.

A PTH a trabecularis csontokra úgy hat, hogy csak a trabecularis csont vastagságát csökkenti, de a hálózatuk megszakítását nem okozza. (61). Az általunk vizsgált postmenopausális nők és a férfiak már olyan életkorban voltak, hogy a PTH hatását a trabecularis csontokra az involutio módosította. A trabecularis csont változása involutióban az egészségesekben is különbözik, a nőkben más, mint a férfiakban.

A trabecularis csont mennyisége egészséges férfiakban a 60 éves kor után kezd csökkenni jelentősebb mértékben, a nőknél ez már 60 éves kor előtt megkezdődik (37, 41, 42). Az involutiós változás a férfi csontok mikroarchitektúrájában a trabeculák vékonyodását jelenti, nem pedig hálózatuk megszakadását, szemben a nőknél észlelt trabeculák megszakadásával, a trabeculák számbeli csökkenésével (52). Mivel férfiakban a trabeculák közti összeköttetés megmarad, a csontfelszín csökkenése kevésbé kifejezettebb, a trabecularis csontvesztés ezért elhúzódóbb (10). A PTH-nak a trabeculákra való hatása hasonlóságot mutat a férfi osteoporosisal.

A pHPT-ban, postmenopausában a trabecularis csontállományt tükröző lumbalis gerincen mért alacsonyabb densitas értékek, a férfiakéhoz képest azzal magyarázhatóak, hogy az oestrogen hiány okozta involutiós csont elváltozások súlyosbították PTH csonthatása. Ez az eredmény tehát nem jelenti azt, hogy a PTH önmagában a trabecularis csontokat jobban károsítja nőknél, mint férfiaknál, hanem az involutiós osteoporosis okozta kóros csont ásványianyag csökkenésre supponálódik a fokozott PTH csonthatása.

Férfiaknál az involutiós osteoporosisból adódóan egy jobb trabecularis ásványi csontállomány mellett alakultak ki a PTH csonttömeget csökkentő csonthatásai és ezt a mért értékek is mutatják. Fertilis korban a PTH trabecularis csonthatása nem különbözött a corticalis hatástól.

Munkám során a továbbiakban céлом volt az extrém magas PTH csonthatásainak elemzése. A mellékpajzsmirigy carcinomás betegekhez kor nem és nem szerint illesztett mellékpajzsmirigy adenomás betegek vizsgálatakor az involutiós osteoporosis okozta csonteltérések kizárhatóvá váltak. Az extrém magas PTH hatására a nagyfokú ásványi csonttömeg csökkenés elsődlegesen a corticalis csontokon jelentkezett, de ezzel a csonttömeg fokozódása nem tartott lépést. Ugyanezt a jelenséget tapasztaltuk egy mérsékel-

ten emelkedett PTH termelés mellett is, a férfi pHPT betegeknél a corticalis csont ásványianyag-tartalom csökkenése szintén nem okozott csonttörékenységek fokozódást, de a postmenopausás nőknél ez nem volt elmondható.

A csont ásványianyag-tartalmának csökkenése magában hordozza annak veszélyét, hogy a csonttörések gyakoribbá váljanak, de csont mechanikai terhelhetőségét csak kétharmad részben határozza meg az ásványianyag-tartalom. Így a törékenység megítélésére a densitasvizsgálat önmagában nem elegendő. (172, 167). Napjaink pathophysiologiai kutatásának köszönhetően világossá vált, hogy az ásványianyag-csökkenés mellett a csontszövet mikroarchitecturájának károsodása és a csontminőség romlása a csontok törékenységének a fokozódásához vezetnek. A kiegészítő csontultrahang vizsgálat segítségével pontosabb képet kapunk betegeink csonttörésre való esendőségéről.

Törés lényege az, hogy erőbehatásra a csont nem tud eleget tenni a teherviselő funkciónak, a szerkezetében és minőségében meggyengült csont nem tud ellenállni az erőbehatásnak, és a károsodás mértékétől függően kisebb vagy nagyobb trauma hatására öszszerozpan, eltörik (176). A csontot érő erőhatás a csontban összenyomást, megnyúlást, görbülést, csavarodást, tehát deformációt kelt.(237) Ezzel szemben áll a csont szerves és szervetlen tömege, valamint minősége által meghatározott merevsége. Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a csonttörékenységek megítélésére a densitasvizsgálat önmagában nem elegendő.

A kiegészítő ultrahang vizsgálat segítségével pontosabb képet kapunk betegeink csonttörésre való esendőségéről. A kvantitatív csont ultrahang (QUS) vizsgálatokat attól függően, hogy mely régióban végezzük el, információt kaphatunk a corticalis és trabecularis csontok rugalmasságáról, szerkezetéről, minőségéről, architecturájáról és csont ásványi tömegéről. Az ultrahang vizsgálat során nem mindegy, hogy hol és mit mérünk. A csontban haladó ultrahang sebesség (speed of sound, ultrahang sebesség, SOS, m/s) a csont densitasáról, a trabecularis szerkezetben a gerendácskák elkülönültségéről, a csontszövet rugalmasságáról ad információt (26, 75, 258). A csontban az ultrahang gyengülését (BUA, broadband ultrasound attenuation, frekvenciafüggő ultrahang-gyengülési együttható, dB/MHz), befolyásolja a csont ásványianyag mennyisége, a csont vastagsága és a csont anisotropiája, architecturája (75, 236, 125). A kézujjak egy meghatározott hullámértékhez kötött SOS mérésekor (amplitude-dependent speed of sound, amplitúdó-dependens ultrahang sebesség, AdSOS) összetett információt hordozó paramétert kapunk, amely a csont elasticitása mellett a csont szerkezetére is utal (78). A kéz ujjain az AdSOS, a corticalis csont mérési helyét jelenti, míg a sarokcsonton a BUA és SOS a trabecularis csontot (78).

Az elvégzett QUS vizsgálatok alapján, SOS-t értékelve, pHPT-ban mind a mérsékelt, mind az extrém mértékben fokozott PTH termelés a csont elasticitását, rugalmasságát nem károsította sem nőben, sem férfiban. A extrém magas PTH hatásnál a BUA csökkenése leginkább a csont ásványianyag-tartalom csökkenésével magyarázható. AdSOS alacsonyabb értéke inkább a csont minőségi változására utal, és nem a rugalmassági tényezőkre. Postmenopausás nőknél a csonttörések száma növekedett, de különbség a csontultrahangos paraméterek között nem volt, ha a férfiakhoz viszonyítottuk, akiknek csonttörésük alacsony volt. A csonttörékenység fokozódása pHPT-ben nem volt összefüggésbe hozható sem a csont ásványianyag-tartalom csökkenéssel, sem a csont minőségi változásával. Eredményeinket összevetettük a pHPT betegek törési adatait összegző két nagy vizsgálat-tal, amelyekre a 1990-es években került sor. Rochesterben 407 asymptomaticus pHPT betegnek (77%-uk konzervatíván volt kezelve) 28 évi követés után (1965-1992) vizsgálták törési adatait (119). Dániában 674 olyan pHPT beteg került vizsgálatra és követésre 18 éven át (1979-1997), akik mellékpajzsmirigy műtéten esetek át. (241). A két tanulmányból megállapítható volt az a tény, hogy a pHPT betegek törékenyebbek, még akkor is, ha a mellékpajzsmirigy adenoma eltávolítása megtörtént. A törés gyakorisága mindkét csoportban közel egyforma volt, az átlagpopulációhoz viszonyítva a csigolyatörések háromszor, az alkartörések kétszer, a medencetörések másfélszer, és az összes törések másfélszer gyakrabban fordultak elő. Eredményeink egybecsengenek a nagy nemzetközi tanulmányokkal, hiszen betegeinknél a csonttörékenység fokozódását észleltük mi is. Ez a fokozott csonttörékenység viszont nem volt összefüggésbe betegeinknél a csont ásványianyag-tartalom csökkenésével, a csont minőségének romlásával, de az idősebb kor, a női nem jelenléte fokozta a csonttörékenységet.

A fokozott PTH hatással számolnunk kell nemcsak a csontokon, hanem a vesén is, amelynek eredményeként hypercalciuria jön létre és recidív calcium-oxalat vesekövek képződnek. PHPT-ben a hypercalciuria úgy jön létre, hogy PTH többlet következtében a calcium tubularis reabsorptiója megnövekszik, a filtrált calciumtöbblet mintegy „túlnő” ezen (255). A vizelettel ürített calcium forrása részben a csont, részben az ételből absorbeált többletcalcium, a vesében stimulált 1,25-dihidroxi-kolecalciferol-képződés eredményeként. Több szerző véleménye, hogy pHPT-ben azon betegeknél alakul ki első-sorban veseköves forma, akiknél már eredendően volt idopathicus hypercalciuria (62, 66). A pHPT klinikai manifesztációi közül a recidív calcium-oxalat veseköves betegeknél a nem veseköves betegekkal történő összehasonlításakor megállapítottam, hogy sem a corticalis, sem a trabecularis csont ásványianyag tartalom között nem volt különbség.

A vesekővel nem rendelkező betegek postmenopausában és fertilis korban az idősebbek voltak és csontjaik jobban törtek, az egy főre eső töréseik száma több volt.

A recidív calcium-oxalatos hypercalciuriás veseköves betegeknél a vesekövességet kiváltó aetiológiai tényező különböző lehet. A hypercalciuria oka ritkábban a vékonybélben folyó calciumfelszívódás fokozódása, a növekvő szérumcalcium a PTH termelést suppressálja, és a nagyobb calciuria csupán a szérumcalcium állandósága érdekében alakul ki (absorptív hypercalciuria). A hypercalciuria másik típusában a vese tubularis calciumreabsorptiójának zavara mutatható ki, a szérumcalcium normál szinten tartása részben az endogén calciumraktár (csont) mobilizálásával, részben az exogén calcium felvételének fokozásával valósul meg, amelyet a mellékpajzsmirigy kissé fokozott vagy normál működése kísér (renalis hypercalciuria) (97).

Jelen munkámban a renalis hypercalciuriás recidív calcium-oxalatos veseköves betegek kiválasztására került sor, hiszen ezeknél secundaer hyperparathyreosis állt fenn, amely biztosítja a normocalcaemiát. Így vizsgálhattam és összehasonlíthattam a PTH csonthatását nemcsak a mellékpajzsmirigy autonóm működés okozta hypercalcaemiás hypercalciuriás recidív calcium-oxalatos veseköves betegeknél, hanem normocalcaemiás, a szervezet calcium homeostasisát szolgáló szabályozó működésének következményeként kialakult secundaer hyperparathyreosisban is.

A hypercalcaemiával járó csoportban a pHPT-ban, a magasabb szérum PTH szint a corticalis és a trabecularis csontokon jobban csökkentette a csont ásványianyag-tartalmát, mint a normocalcaemiával járó renalis hypercalciuriában csoportban, azaz secundaer hyperparathyreosisban. A magasabb szérum PTH fokozta a csont ásványianyag-tartalom csökkenést, de nem okozott különbséget sem a csont minőségében, sem a csonttörések gyakoriságának előfordulásában a primaer és secundaer hyperparathyreosisban. Visszaköszönő megállapítás ez, hiszen pHPT-ban a mérsékelt és extrém módon fokozott PTH termelődés mellett, a fokozott PTH-nak a csont minőségére és a csonttörékenység fokozására nem volt jelentős hatása. A nonpHPT betegekhez viszonyítva nagyobb csont turnover-t találtunk pHPT veseköves betegeknél, ami a fokozott PTH közvetlen csonthatásaival magyarázható Osteoporosisban a nagyobb csontturnover elismert törési rizikófaktor (179), az általunk vizsgált pHPT veseköves betegeknél azonban ez nem igazolódott.

A csonttörékenység rizikóelemzése során elsőként volt módunk megállapítani, hogy a hypercalciuriás, recidív calcium-oxalatos veseköves betegeknél pHPT-ban a csonttörés rizikótényezője csak az életkor előrehaladta volt, míg non pHPT-ben, azaz secundaer hyperparathyreosisban pedig a szérumnatrium emelkedése, combnyak densitas csökkenés,

valamint a BUA csökkenése. A csonttörékenység fokozódása és a csont ultrahangos paraméterek, a csont ásványianyag-tartalom csökkenése közötti kapcsolat ismert (119, 158) a szérumnatrium-szint emelkedésének lehetséges szerepe a csonttörékenységben újszerű. A vese natrium transportját számos faktor regulálja, a natriumnak vizeletben történő emelkedése a calcium-oxalat vesekőképződés rizikófaktora lehet (81). A natrium és a csontanyagcsere kapcsolata még nem tisztázott. A táplálékkal bevitt magasabb natriumtartalomnak csont ásványianyag-csökkenést okozó hatása van, melyről irodalmi adatok számolnak be (31, 86, 106). Vesekövességben, calcium tartalmú vesekövek esetén, a magas NaCl (16 g/nap) bevitel rizikófaktora a csont ásványianyag-tartalom csökkenésének (33, 147). A natrium közvetlen csont hatásának mechanizmusa nem ismert, lehetséges, hogy csak közvetett csont hatásról van szó, azaz a fokozott natriumbevitel hypercalciuriát okoz, átmenetileg csökkentve a szérumcalcium szintet, és a calcium mobilizálása a csontból, csökkenti az ásványi csonttömeget. A fenti adatok felvetik annak lehetőségét, hogy a magasabb szérumnatriumnak szerepe lehet a csonttörések fokozásában is.

A hypercalciuriás recidív calcium-oxalatos veseköves betegek elemzésénél kiderült, hogy a veseköves betegeknek nem kell pHPT-ben szenvedniük ahhoz, hogy a csont ásványianyag-tartalma kórosan alacsony legyen a corticalis csonton, valamint a corticalis csont szerkezetében, minőségében bekövetkezzen a romlás is, valamint a csonttörések gyakori volta. Egy olyan népbetegségnél, ahol a fejlett országokban a betegség incidenciája 0,1–0,3%, prevalenciája 4–10% a betegség aetiologiai szempontból elkülönített veseköves betegek csontvizsgálatára kevés próbálkozás történt (65, 194). Nagy nemzetközi tanulmányok vizsgálatai ismertek ugyan arról, hogy a veseköves betegek ásványi csonttömege kisebb és körükben a csonttörés gyakoribb (129, 157) A tanulmányok imponálóan nagyszámú betegről készültek, viszont vegyes beteganyagot (kezelt és kezeletlen betegek) vizsgáltak, nem véve figyelembe a kövek összetételét, a kőprofilaxis céljából alkalmazott diétát és gyógyszereket. További korlátot jelentethet, hogy e vizsgálatokban a csonttörések felkutatása a beteg által kitöltött kérdőív alapján történt. A vesekövek több, mint 70 %-a calcium-oxalat-kő, amely többnyire ismételt és mindkét oldalon jelentkezi és ezeknek veseköveknek csupán 7%-ban igazolható primaer hyperparathyreosis (156, 249).

Munkám során egy homogén beteganyagon végzett csonttörés elemzés rámutatott arra, hogy a csonttörés rizikója más és más, attól függően, hogy a vesekövesség kialakulásában mely tényezők vesznek részt. Ez a megállapítás adja a magyarázatot azokra az ellentétes eredményekre az irodalomban, amelyek a veseköves betegek csont ásványianyag-

tartalmára, töréseire vonatkoznak, hiszen a vizsgálatok nagy, de nem homogén beteganyagban történtek (105, 130, 157, 225, 234).

Kutatásom oldalága volt a műtött pHPT veseköves betegeknél a bal alsó mellékpajzsmirigyben elhelyezkedő adenoma és a vesekövesség megjelenése közötti lehetséges kapcsolat keresése. Irodalmi adatot nem találtunk eddig arra vonatkozólag, hogy munkacsoportok összehasonlították volna, vagy kapcsolatot kerestek volna az adenoma lokalizációja és a pHPT veseköves, és nem veseköves klinikai képének manifesztációja között. Bár az endokrinológia más területén; a sympathoadrenalis rendszerben hasonló jelenség már ismert, pl. a catecholamin elválasztása függ a daganat elhelyezkedésétől. Pheocromocytomában főleg adrenalin termelődik a chromaffin sejtekben, a paraganglionokban pedig noradrenalin. A eredményeink alapján elsőként vethetjük fel azt a gondolatot, hogy az adenomák lokalizációja befolyásolja a pHPT veseköves és nem veseköves formát.

Munkánkban az adenomák műtét által igazolt lokalizációja hasonló megoszlást mutatott a más szerzők által publikált adatokéval (134). Az adenomák többsége az alsó mellékpajzsmirigyekben helyezkedett el (154, 243, 256).

Próbáltunk magyarázatot keresni eredményeinkre, és fontolóra vettük az alábbi lehetőségeket: különbség lehet a két alsó mellékpajzsmirigy vérellátásban, az embrionális fejlődésében, hormontermelésében, melyek képesek meghatározni az adenomák lokalizációjától függő pHPT klinikai manifesztációjának különbözőségét.

A mellékpajzsmirigyek vérellátásában olyan különbséget, mely megmagyarázná a klinikai kép manifesztációját, nem találtunk (48, 183). Sőt, a mellékpajzsmirigy adenomáinak és az egészséges mellékpajzsmirigynek hasonló a vérellátásuk (8)

A mellékpajzsmirigyek az embrionális fejlődés során a harmadik és negyedik garattasakból képződnek. A harmadik garattasakból származó mellékpajzsmirigyek lefelé vándorolnak a thymussal és lejjebb helyezkednek el, mint a negyedik garattasakból származó mirigyek. Ez megmagyarázza, hogy miért vannak a harmadik garattasakból származó mellékpajzsmirigyek lejjebb a negyedik garattasakból származókhöz képest. (56, 141, 209). Itt nincs különbség a két alsó mellékpajzsmirigy embrionális fejlődésében.

A PTH, a 115 aminosavból álló fehérjét, a preproPTH-ból képződik A hormon bioszintézise complex folyamat. A hormon képződésekor, valamint szekréciójakor is számos, sokféle PTH fragmens képződik. N-fragmens (aminosav regio, N-terminalis), közép fragmens és C-fragmens (carboxy regio, C-terminalis). Számos biológiailag aktív fragmens képződik (38, 92, 151, 187, 209, 251). A kapott eredményeink alapján nem tudjuk kizárni

annak a lehetőségét, hogy a pHPT különböző klinikai manifesztációját az adenomákban különböző mennyiségben és minőségben jelenlévő biológiailag aktív PTH fragmensek okozzák. Egy másik elképzelésünk, hogy egy másfajta PTH is termelődik az adenomákban, mely a klinikai kép különbözőségét okozza. Jelen metodika, melyet a PTH meghatározásra használunk, kizárólag az intact PTH-t mutatja ki (202).

Összefoglalva: ez a tanulmány az első, amely rámutat arra, hogy az adenoma lokalizációja befolyásolhatja a pHPT klinikai manifesztációját. Lehetséges, hogy ennek okozója a különböző biológiailag aktív fragmensek képződése az adenomákban, vagy merészebb feltevésel; többfajta biológiailag aktív PTH is létezhet. Munkánk klinikai jelentőségét a későbbiekben talán majd az adja, hogy azoknál a veseköves pHPT pácienseknél, akiknél a diagnosztikai eljárásokkal nem találták meg a mellékpajzsmirigy adenomát, a műtét során az adenomát első lépésben a bal alsó mellékpajzsmirigyben ajánlatos keresni.

A fokozott PTH termelés specialis esete a PTH resistentia syndroma, amely a mellékpajzsmirigy szabályozás szempontjából secundaer hyperparathyreosisnak felel meg.

A PTH hatását akkor tudja csak kifejezni, ha a célszervek hormon receptorára lekötődve, jelátviteli folyamatokat indít el, melynek hatására a sejt működése megváltozik. PHP-ban ez a folyamat károsodott. A PTH receptora G-fehérjéhez kapcsolt plazmamembrán receptor. PTH hatására a Gs- α , aktiválódik és az adenil-cikláz, protein-kináz A enzim rendszer aktiválása útján fejti ki biológiai hatását, célszerv fehérjék foszforilációját eredményezve (28, 85, 200, 229). A célszerv PTH receptor károsodása következtében a Gs- α aktivitása csökken, vagy elmarad. Így hypoparathyreosisnak megfelelő klinikai kép mellett az Albright féle hereditaer osteodystrophia (AHO)-tünetcsoport is jelen van: alacsony termet, kerek arc, obesitas, a metcarpusok, metatarsusok rövidülése miatti brachydactilia, subcutan meszesedések, ritkán mentalis retardatio (6, 14). PHP Ia alcsoportjában az AHO mellett a membrán receptor hibája kiterjedtebb, így nemcsak a PTH-ra (19), hanem más hormonokra: TSH-ra, gonadotropinokra is van (139, 143), GHRH-ra (109). Évtizedek teltek el és a PHP Ia-ban PTH csonthatásának in vivo vizsgálatára nem került sor, mert a PHP Ia-ban értelmetlennek tűnt.

Jelen vizsgálatunk során, elsőként igazoltuk, hogy PHP Ia betegeknél a PTH-nak van csonthatása és a corticalis csontokon mért ásványianyag-tartalom nem különbözött a pHPT betegekéétől. A csont minősége is hasonló volt, mint PHPT-ben. A következő érvekkel támasztanánk alá eredményeinket:

A kórosan magas PTH hatására, pHPT-ben is elsődlegesen a corticalis csont ásványianyag-tartalma csökken (68).

Lehetne a csökkent ásványianyag-tartalmat azzal is magyarázni, hogy a PTH hiánya miatt nem tudott megfelelő csúcs-csonttömeg kialakulni, hiszen a PTH-nak fontos szerepe van a csontfejlődésében, növekedésében (61). Ezt azonban megcáfolják azok az eredmények, amelyek hypoparathyreosisos betegek csont ásványianyag-tartalmának vizsgálata során igazolódtak. 1990-ben Orr és munkatársai, 1993-ban Abugassa és munkatársai, 1995-ben Fujiyama, 1999-ben Duan és munkatársa számoltak be arról, hogy a hypoparathyreosisos betegeknél a csont ásványianyag-tartalom magasabb, mint az egészséges kontroll csoportoké. Összefoglalva: a parathormon biológiai hatásának elmaradása nem okoz csökkent ásványianyag-tartalmat, sőt növeli a csont ásványianyag-tartalmát (2, 67, 73, 188).

Ugyanakkor, 1988-ban Mizunassi és munkacsoportja psudohypoparathyreosis Ia-ban is rendkívül felfokozott remodellinget talált, PTH-ra „válaszképtelen” csontban (187).

1996-ban Ish-Shalom S. és munkatársai in vitro körülmények között igazolták, hogy PHP Ia-ban szenvedő betegeknél cAMP termelődés mérhető PTH hatásra a PHP Ia betegekből származó OBL (osteoblast-like) sejtjeiben (166).

PHP Ia betegek vizsgálata során családszűrést is végeztünk és P-PHP betegeket találtunk. A P-PHP-t a PHP Ia normocalcaemiás formájának tartják. P-PHP-ban a csont ásványianyag tartalom mérsékelt csökkenését találtuk az alkaron, így elképzelhető mégis, hogy bár statisztikailag igazolható különbség nem volt az egészségesekéhez képest - PTH hatás okozza. Ezt támasztja alá a szérum PTH szint normál, felső határában lévő érték, nem kóros szérum D-(OH)₃-vitamin-szint mellett.

P-PHP-ben, PHP Ia-ban QUS paraméterek kórosak voltak. P-PHP-ban a betegek kezűjain mért QUS paraméterek a mérsékelt densitas eltérése mellett, jóval kifejezettebb eltérést mutattak. PHP Ia-ban pHPT csoporthoz viszonyítva is hasonló eredményre jutottunk. A QUS paraméterek elemzése a csont mennyiség változásán túl a csont szerkezetéről, minőségéről, rugalmasságáról is információt ad.

Csonttörések csak P-PHP és PHP Ia-ban fordultak elő, ahol a csont minősége, rugalmassága, szerkezete kórossá vált. A csonttörések előfordulása a kóros densitas értékekkel nem volt kapcsolatba hozható. A rosszabb szerkezetű, minőségű csont kialakulásában szerepet játszhat a kezűjákat érintő fejlődési rendellenesség (metacarpusok rövidülése) jelenléte is. A sarokcsont elvégzett QUS vizsgálat hasonló következtetésre ad lehetőséget.

VI. ÖSSZEFOGLALÁS, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁS

Munkám során a mellékpajzsmirigy túlműködés okozta fokozott PTH termelés csonthatásait vizsgáltam a mellékpajzsmirigy működés autonóm zavarában, primaer hyperparathyreosisban és a szervezet homeostasisát szolgáló szabályozó működésének következményeként kialakult secundaer hyperparathyreosisban (renalis hypercaliuriás calcium-oxalat veseköves betegeknél és PTH resistentia syndromában (pseudohypoparathyreosis Ia.-ban).

1. Primaer hyperparathyreosisban szenvedő, már klinikai tünetekkel rendelkező betegeknél a kor és a nemi különbözőség befolyásolta a PTH hatását a csont ásványianyagtartalmára, a szerkezetére, minőségére, a törékenységre, sőt a betegség klinikai manifesztációinak előfordulására is.

2. A parathormon a legnagyobb mértékben a corticalis csontok ásványianyagtartalmát csökkentette, amely a mellékpajzsmirigy carcinoma kapcsán extrém mértékben fokozott. PTH csonthatásánál is igazolódott.

3. A csont minőségi, szerkezeti változásait tükröző QUS vizsgálatok rámutattak, hogy a csontok rugalmassági tényezője nem tehető felelőssé a fokozott csonttörékenységet még az extrém magas PTH termelés mellett sem.

4. PHPT-ban a csont törékenységeért az életkor tehető felelőssé, a csonttörések gyakoriságát a csont szerkezeti, minőségi változásai, a csont ásványianyag-tartalom csökkenései csak részben magyarázták.

5. A pHPT vizsgált klinikai kép manifesztációiban (veseköves és nem veseköves forma) a csonttömeg hasonló mértékben csökkent, így számottevő eltérést a betegség különböző klinikai képe nem okozott.

6. A pHPT klinikai manifesztációi (vesekövesség jelenléte) összefügghetnek a mellékpajzsmirigyben az adenoma elhelyezkedésével

7. Secundaer hyperparathyreosisban, az általunk vizsgált renalis hypercalciuriás recidív calcium-oxalat veseköves betegeknél a corticalis csont ásványianyag-tartalom kórosan alacsony volt.

8. A secundaer hyperparathyreosist összehasonlítva pHPT-hoz a szérum PTH szint közötti különbség csak az ásványi csonttömegben tükröződött és nem volt felelőssé tehető sem a csonttörékenységeért, sem a csont szerkezeti és minőségi változásáért.

9. A törési rizikótényezők alakulását a fokozott mellékpajzsmirigy működést létrehozó betegségek aetiológiája befolyásolja. A törések rizikótényezői különböznek

secundaer hyperparathyreosisban és pHPT-ban. Secundaer hyperparathyreosisban, a renalis hypercalciuriás recidív calcium-oxalatos veseköves betegeknél a csonttörés rizikó-tényezői: szérumnátrium emelkedése, az ásványi csonttömeg csökkenése a combnyakon, valamint a csont szerkezetében bekövetkezett romlás.

10. A PTH resistantia syndromában, PHP Ia-ban a PTH-ra válaszképtelen csontra gondolva a csont ásványianyag tartalmának mérésére eddig még nem került sor. Jelen vizsgálatunk során igazoltuk, hogy PHP Ia betegeknél a fokozott PTH termelésnek van csontkárosító hatása. A corticalis csonttömeg csökkenés mértéke, a csont minőségére, szerkezetére utaló paraméterek csökkenése megegyezett a pHPT betegekével.

11. A PHP Ia specialis, normocalcaemiás formájában: P-PHP-ban a corticalis csont ásványianyag tartalom mérsékelt csökkenése mellett a csonttörés gyakori volt, amely inkább csont minőségi paramétereinek romlásával, az öröklött csont deformitásokkal voltak magyarázhatóak, mint a csonttömeg csökkenéssel.

12. Munkám során megállapíthattam, bár nem tartozott kutatási témámhoz, hogy a hazai medicina által felismert pHPT betegek késői fázisban kerülnek diagnosztizálásra. A betegség asymptomaticus formájának felismerése Magyarországon messze elmarad az európai, amerikai átlagtól

VII. SUMMARY AND NEW ESTABLISHMENTS

I investigated the skeletal effects of oversecreted PTH in autonomous parathyroid hyperfunction (primary hyperparathyroidism) and in secondary hyperparathyroidism, developed due to the regulated homeostatic functions (calcium oxalate kidney stone formers with renal hypercalciuria), furthermore in PTH resistance syndrome (pseudohypoparathyroidism type Ia). My new establishments to conclude the results are as follows:

1. In symptomatic patients with primary hyperparathyroidism age and gender influenced the effect of PTH on bone mineral density, bone architecture, bone quality and fracture risk, moreover on clinical manifestation.

2. The parathyroid hormone decrease bone mass especially in cortical bones. This skeletal effect was proven by extremely high PTH production in parathyroid carcinoma patients.

3. The investigated QUS parameters, which reflect the change of bone quality and architecture, pointed out that bone elasticity module is not considered to be responsible for increased fracture risk, even in extremely high PTH production.

4. Age is a principally responsible factor for bone fractures in pHPT patients. The frequent bone fractures in pHPT are partially explained by bone architecture, bone quality and decreased bone mineral density.

5. Bone mass similarly decreased in the investigated clinical manifestations of pHPT (patients with kidney stones or without kidney stones), therefore the clinical form did not show considerable differences.

6. The clinical manifestation of pHPT (kidney stones) may connect to the location of parathyroid adenoma.

7. In secondary hyperparathyroidism in the case of our renal hypercalciuric patients with recurrently developed calcium oxalate kidney stones cortical bone mass was pathologically decreased.

8. The difference in PTH level between patients with secondary hyperparathyroidism and pHPT was revealed only in bone mineral density and it was not considered responsible for bone fragility and architectural and quality changes.

9. Fracture risk is determined by the aetiology of increased function of parathyroid glands. Fracture risk is different between secondary hyperparathyroidism and pHPT. In secondary hyperparathyroidism with renal hypercalciuria and recurrently developed

calcium oxalate kidney stones the risk factors for fracture are: increased serum sodium, decreased bone mass at femoral neck, destroyed bone architecture.

10. In PTH resistance syndrome, PHP Ia, the bone was considered to be unable to response to PTH. Therefore, bone mass measurements had not been performed before. Our results showed that the increased PTH production in PHP Ia had skeletal effects. The decrease of cortical bone mass, bone architecture and quality in PHP Ia did not differ from pHPT.

11. In P-PHP, which is a special, normocalcemic form of PHP Ia, moderately decreased cortical bone mass was accompanied by high fracture rate. The high fracture rate may be explained by decreased bone quality and hereditary bone deformities rather than decreased bone quantity.

12. Though it was beyond the scope of my investigations, my findings showed that pHPT is diagnosed very late in Hungary. The diagnosis of pHPT among asymptotic patients lags far behind the European and American data.

VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni Horváth Csaba professzor úrnak, témavezetőmnek szakmai és emberi segítségét. Az elmúlt évek alatt munkacsoportjában olyan légkörben dolgozhattam, ahol megerősítést kaptam abban, hogy a tisztességes munka érték, a másik emberrel való törődés természetes. Részesem lehettem témavezetőm példaértékű iskolateremtésének az osteodenzitometria és a kvantitatív csontultrahang területét felölelő osteológiában.

Szűcs János professzor úrnak hálás vagyok jószágáért, pártfogásáért és bölcs tanácsaiért.

Szőke Éva professzor asszonynak, a Doktori Iskola igazgatójának és Magyar Kálmán akadémikus úrnak köszönöm a lehetőséget, hogy résztvehettem abban a programban, amely jelen dolgozatom megírásához vezetett.

Hálával és szeretettel gondolok volt tanárainra, akik olyan alapokat adtak, amelyekre eddigi pályafutásom alatt mindig építhettem. Gergely Péter professzor úrnál tudományos diákkörös tagként kezdtem a tudománnyal ismerkedni. Farsang Csaba professzor úr éveken keresztül gyakorlatvezetőm volt, medikusként tőle tanultam, hogy a tudomány, a tudás gyakorló orvosnál emberség nélkül nem sokat ér. Endokrinológiai szemléletű gondolkodást, amely jelen munkámban is sokat segített Goth Miklós, Szabolcs István, Szilágyi Géza professzor uraktól és dr. Kovács László főorvos úrtól tanultam.

Dr. Salamon Ferenc igazgató úr kezdő orvosként bátorított az új dolgokhoz vezető első lépések megtételéhez, dr. Kovách Gergely akkor még főorvosi intelme, az alapos munkára való törekvés a mai napig vezérel. Köszönöm tanításukat.

Szakmai segítségnyújtását köszönöm dr. Győri Gabriella főorvosnőnek, dr. Iván Gabriella főorvosnőnek, Perner Ferenc professzor úrnak, dr. Horányi János adjunktus úrnak.

Vargha Péternek az adatok statisztikai feldolgozásában nyújtott segítségét, dr. Csörgő Tibornak és dr. Sáringer Attilának angol közleményeim nyelvi lektorálását köszönöm.

„Sorstársaim”, Ph.D hallgató társaim, dr. Ferencz Viktória, dr. Mészáros Szilvia, dr. Tóth Edit szakmai segítsége, gondoskodása sokat jelentett, és lelkesítő szavaik nem egyszer átsegítettek a nehéz pillanatokon. Az eltelt évek alatt barátaim lettek.

Az osteodenzitometriás munkacsoport többi munkatársainak: Arany Zoltánnának, Gálné Szántó Erikának, Geréné Csordás Ildikónak, Horváth Verának nem felejttem el, hogy befogadtak, mellettem álltak, szeretettel segítettek.

Munkatársam Árendás Mónika hűséges, áldozatos munkája éveken keresztül biztos, nyugodt háttérrel teremtett ahhoz, hogy tudományos munkát végezhessenek. Köszönettel tartozom neki.

Helyettesítő kollegáim, dr. Keltai Vera, dr. Tokodi Györgyi és dr. Bruckner Piroska segítségével nélkül nem tudtam volna vállalt kötelezettségeimet teljesíteni. Köszönöm dr. Kovách Gergely igazgató úrnak, a lehetőséget, hogy munkám mellett tudományos tevékenységet folytathattam.

I. sz. Belgyógyászati Klinika és a Budavári Önkormányzat Egészségügyi Szolgálat dolgozóinak is szeretném megköszönni a segítségüket.

Köszönöm barátaimnak, Baksay Hedvignek, Barabás Teréziának, Oláh Zsuzsának megkülönböztetett figyelmüket, Balla Évának, hogy fogta kezemet a számítógép rejtelmek elsajátításakor.

Családom megértő támogatása nélkül nem tudtam volna tudományos munkát végezni. Férjemnek köszönhetem, hogy elkezdhettem ezt a munkát, gyermekeim belém helyezett bizalma átlendített nehezebb periódusaimon, és ebben az édesapámtól tanult kitartás, édesanyám töretlen lelkesedése, testvérem reális szemlélete is segített.

IX. IRODALOM

1. Abe Y, Ejima E, Fujiyama K et al. Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism induces positive uncoupling and increases bone mineral density in cancellous bones. *Clin Endocrinol* 2000; 52:203-209.
2. Abugassa S, Nordenstrom J, Eriksson S et al. Bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1617-1621.
3. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (suppl 2):18-23.
4. Ahrens W, Hiort O, Staedt T et al. Analysis of the GNAS1 gene in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4630-4634.
5. Aigner RM, Fueger GF, Nicoletti R. Parathyroid scintigraphy: comparison of technetium 99m methoxyisobutylisonitrile and technetium-99 m tetrofosmin studies. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:693-696.
6. Albright F. Pseudohypoparathyroidism an example of „Seabright-Bantam syndrome” *Endocrinology* 1942; 30:922.
7. Alhava EM, Juuti M, Karjalainen P. Bone mineral density in patients with urolithiasis. A preliminary report. *Scand J Urol Nephrol* 1976; 10:154-156.
8. Ander S, Johansson K, Smeds S. Blood supply and parathyroid hormone secretion in pathological parathyroid glands. *World J Surg* 1996; 20:598-601.
9. Arnaud CD, Kolb FO. The calciotropic hormones and metabolic bone disease. In: Greenspan F: *Basic and clinical endocrinology*. Appleton & Lange, Norwalk, California 1991, pp.247-323.
10. Aron JE, Makins NB, Sagreiya K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin Orthop rel Res* 1987; 215:260-271.
11. Asplin JR, Bauer KA, Kinder J. et al. Bone mineral density and urine calcium excretion among subject with and without nephrolithiasis. *Kidney Int* 2003; 63(2): 662-669.
12. Aurbach GD, Marx SJ, Spiegel AM. Parathyroid hormone, calcitonin, and the calciferols. In *Textbook of Endocrinology*. Wilson JD and Foster DW, WB Saunders Company, Philadelphia, 1992. ch 27. pp 1397-1477.
13. Awad SS, Miskulin J, Thompson N. Parathyroid adenomas versus four-gland hyperplasia as the cause of primary hyperparathyroidism in patients with prolonged lithium therapy.. *World J Surg*. 2003; 24:486-488.

14. Balika Z, Tornóczy, Péntek Z. Pseudo-pseudohypoparathyroidismus Orv Hetil 1979; 120:1943-1947.
15. Bar DGD, Stirling HF, Darling JAB. Evolution of pseudohypoparathyroidism: an informative family study. Arch Dis Child 1994; 70:337-339.
16. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In Favus M (ed): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Raven Press, New York, 1993, pp. 3-10.
17. Barletta G, De Feo ML, De Bene R et al. Cardiovascular effects of parathyroid hormone: A study in healthy subjects and normotensive patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:1815-1821.
18. Bass S, Delmas PD, Pearce G et al. The differing tempo of growth in bone size, mass and density in girls is region-specific. J Clin Invest 1999; 104:795-804.
19. Bastepe M, Juppner H. Pseudohypoparathyroidism. New insights into an old disease. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29:569-589.
20. Bendz H, Sjodin I, Toss G et al. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy – cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. J Intern Med 1996; 240:357-365.
21. Bernstein GK, Fonnebo V, Tollan A et al. Forearm bone mineral density by age in 7620 men and women: the Tromso study, a population-based study. Am J Epidemiol 2001; 153:465-473.
22. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T. High prevalence of vitamin D deficiency among free-living postmenopausal women in Northern Italy. J Bone Miner Res 1997; 12:521-528.
23. Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism in women: tale of two cities-New York and Beijing. Int J Fertil Womens Med 2000; 45:158-165.
24. Bilezikian JP, Potts JT, Fuleihan GE. et al. Summary statement from a Workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. J Bone Miner Res 2002; 17 (Suppl.2.):2-12.
25. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. Rev Endocrin Metab Dis 2000; 1:237-245.
26. Bouxsein ML, Radloff SE, Hayes WC. Quantitative ultrasound of the calcaneus reflects trabecular bone strength, modulus, and morphology. J Bone Miner Res 1995; 10(S1):175.
27. Bradley EL III, Wells JO. Primary hyperparathyroidism and hypertension. 1983; 49:569-570.

28. Breslau NA. Pseudohypoparathyroidism current concepts. *Am J Med Scil* 1989; 298:130-140.
29. Brown EM, Gamba G, Riccardi D et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366:575-580.
30. Brown EM, Pollák M, Herbert SC. The extracellular calcium-sensing receptor: its role in health and disease. *Annu Rev Med* 1998; 49:15-29.
31. Burger H, Grobbee DE, Drueke T. Osteoporosis and salt intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10(1), 46-53.
32. Camozzi V, Lumachi F, Mantero F, et al. Phalangeal quantitative ultrasound technology and dual energy X-ray densitometry in patients with primary hyperparathyroidism: influence of sex and menopausal status. *Osteoporos Int.* 2003; 14:602-608.
33. Cappuccio FP, Kalaitzidis R., Duneclift S et al. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism. *J Nephrol* 2000; 13(3):169-177.
34. Carnaille B, Oudar C, Pattou F. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism. Forty cases. *Aust NZ J Surg* 1998; 68: 117-119.
35. Catargi B, Raymond JM, Lafarge-Gense V. et al. Localization of parathyroid tumors using endoscopic ultrasonography in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:688-692.
36. Caudarella R, Vescini F, Buffa A et al. Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors. *Journal of Nephrology*, 2003, 16(2), 260-266.
37. Chavassieux PM, Meunier PJ. Histomorphometric approach of bone loss in men. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:209-213.
38. Chen Z, Xu P, Barbier JR, Willick G, Ni F. Solution structure of the osteogenic 1-31 fragment of human parathyroid hormone. *Biochemistry* 2000; 39:12766-12777.
39. Chou FF, Wang PW, Sheen-Chen SM. Preoperative localisation of parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. *Eur J Surg* 1997; 163:889-8995.
40. 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; 25:589-595.
41. Clarke BL, Ebeling PR, Jones JD et al. Changes in quantitative bone histomorphometry in aging healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2264-2270.

42. Clarke BL, Ebeling PR, Jones JD et al Predictors of bone mineral density in aging healthy men varies by skeletal site. *Calcif Tissue Int* 2002; 70:137-145.
43. Coen G, Bonucci E, Ballanti P et al. PTH 1-84 and PTH „7-84” in the noninvasive diagnosis of renal bone disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:348-354.
44. Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with novel calcimimetic agent 1998; 83:1083-1088.
45. Cooper C, Campion G, Melton LJ III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int* 1992; 2:185-289.
46. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985; 7:178-208.
47. Cummings SR. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *New Engl J Med* 1998; 339:733-738.
48. D' Angelo A, Calo L, Cantaro S. Calcitropic hormones and nephrolithiasis. *Miner Electrol Metab* 1997; 23: 269-272.
49. Daty RL, Fernandez AD, Levine MA et al. Olfactory dysfunction in typ I pseudohypoparathyroidism from G alpha protein deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:247-250.
50. De Beur SMJ, O'Connell JR, Peila R et al. The pseudohypoparathyroidism type 1b locus is linked to region including GNAS1 at 20q13.3. *J Bone Miner Res* 2003; 18:424-433.
51. Delmas P, Froster M. European Union challenges member states to fight the Silent Epidemic of Osteoporosis. *Eurohealth* 1998; 4:1-3.
52. Diamond TH, Tornley SW, Sekel R et al. Hip fracture in elderly men: prognostic fracture and outcomes. *Med J aust* 1997; 167:412-415.
53. Di-Leo C, Bestetti A, Bastagli A et al. Geometry and bone mass in primary hyperparathyroidism assessed by peripheral Computed tomography (pQCT). *Radiol Med* 2003; 105:171-179.
54. Divieti P, John MR, Juppner H. Human PTH (7-84) inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology* 2002; 143:171-176.
55. Divieti P, John MR, Juppner H, et al. Humán PTH (7-84) inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology* 2002; 143:171-176.

56. Dong-ming S, Ellis S, Napier A, Lee K, Manley NR. Hoxa 3 and Pax1 regulate epithelial cell death and proliferation during thymus and parathyroid organogenesis. *Dev Biol* 2001; 236:316-329.
57. Doty RL, Fernandez AD, Levine MA, Moses A, Mckeown D. Olfactory dysfunction in type I pseudohypoparathyroidism: dissociation from G alpha protein deficiency *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:247-250.
58. Duan Y, De-Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:718-22.
59. Eastell R, Wahner HW, O'Fallon WR. Unequal decrease in bone density of lumbar spine and ultradistal radius in Colles' and vertebral fracture syndromes. *J Clin Invest* 1989; 83:168-174.
60. Elvius M, Lagrelius A, Nygren A et al. Seventeen years follow-up study of bone mass in patients with mild asymptomatic hyperparathyroidism some of whom were operated on. *Eur J Surg* 1996; 161:863-869.
61. Eriksen EF. Primary hyperparathyroidism: lessons from bone histomorphometry. *J Bone Miner Res* 2002; 17(suppl 2): 95-97.
62. Farias ML, Delgado A.G, Rosenthal D et al. The cause of maintained hypercalciuria after the surgical cure of primary hyperparathyroidism is defect in renal calcium reabsorption. *J Endocrinol Invest* 1996; 19(1):12-20.
63. Fischer JA, Egert F, Werder E, Barn W. An inherited mutation associated with functional deficiency of the alpha subunit of the guanine nucleotide-binding protein Gs in pseudo- and pseudopseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:935-938.
64. Fischer JA, Egert F, Werder E, Born W. An inherited mutation associated with functional deficiency of the alpha-subunit of the guanine nucleotide-binding protein Gs in pseudo- and pseudopseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:935-938.
65. Fraioli SA. A. Epidemiology of nephrolithiasis. *Nephron* 1999; Suppl 1: 26-30.
66. Froekjaer V, Mollerup C.L. Primary hyperparathyroidism: renal calcium excretion in patients with and without renal stones before and after parathyroidectomy. *World J Surg.* 2002, 26, 532-535.

67. Fujiyama K, Kiriya T, Ito M et al. Attenuation of postmenopausal high turnover bone loss in patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2135-2138.
68. Fuliehan GE, Moore F Jr, Leboff MS et al: Longitudinal changes in bone density in hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 1999; 2:153-162.
69. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1531-1538.
70. Garrett JE, Capuano IV, Hammerland LG et al. Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs. *J Biol Chem* 1995; 270:12919-12925.
71. Gault MH, Chafe L. Relationship of frequency, age, sex, stone weight and composition in 15,624 stones: comparison of results for 1980 to 1983 and 1995 to 1998. *J Urol* 2000; 164(2), 302-307.
72. Gensure RC, Ponugoti BG, Gunes Y et al. Identification and characterization of twoparathyroid hormone-like molecules in Zebrafish. *Endocrinology* 2004; 145:1634-1639.
73. Germain-Lee EL, Groman J, Crane JL et al: Growth hormone Deficiency in pseudohypoparathyroidism type 1a: another manifestation of multihormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4059-4069.
74. Ghazal A, Bataille P, Solar M.C et al. A. Bone involment in idiopathic calcium lithiasis. *Nephrologie* 1995; 16(5), 351-369.
75. Glüer CC, Wu CY, Goldstein SA et al. Three quantitative ultrasound parameters reflect bone structure. *Calcif Tissue* 1994; 55, 46-52.
76. Godber IM, Parker CR, Lawson N et al. Comparison of intact and „whole molecule” parathyroid hormone assays in patients with histologically confirmed post-renal transplant osteodystrophy. *Ann Clin Biochem* 2002; 39:314-317.
77. Goldfarb DS, Parks JH, Coe FL. Renal stone disease in older adults. *Clin Geriatr Med* 1998; 14(2), 367-381.
78. Gonelli S, Montagnani A, Cepollaro C et al. Quantitativ ultrasound and bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism before and after surgical treatment. *Osteoporos Int* 2000; 11:255-260.
79. Goodman WG. Calcium-sensing receptor. *Seminars in Nephrology* 2004; 24:1-14.

80. Goss JC, Landerholm R. A changing experience with primary hyperparathyroidism at Group Health Cooperative, Seattle. *American Journal of Surgery* 2001; 181:445-448.
81. Greger R. Physiology of renal sodium transport. *Am J Med Sci* 2000; 319(1): 51-59.
82. Grey AB, Mitnick MA, Masiukiewicz U. et al. A role for interleukin-6 in parathyroid hormone-induced bone resorption in vivo. *Endocrinology* 1999; 140:4683-4690.
83. Grey AB, Stapleton JP, Evans M.C, et al. Accelerated bone loss in post-menopausal women with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1996; 44: 697-702.
84. Guo C, Thomas WEG, Al-Dehaimi L. et al. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3487-3491.
85. Hamm HE: The many faces of G protein signaling. *J Biol Chem* 1998; 273:669-672.
86. Harrington M, Cashman KD. High salt intake appears to increase bone resorption in postmenopausal women but high potassium intake ameliorates this adverse effect. *Nutr Rev* 2003; 61,179-183.
87. Hatakeyama Y, Mizunashi K, Furakawa Y, et al. Plasma levels of parathyroid hormone (1-84) whole molecule and parathyroid hormone (7-84)-like fragments in pseudohypoparathyroidism Type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2250-2255.
88. Hatakeyama Y, Mizunashi K, Furukawa Y et al. Plasma levels of parathyroid hormone (1-84) whole molecule and parathyroid hormone (7-84)-like fragments in pseudoparathyroidism type I. *J Clin Endocrinol Metab*; 2003; 88:2250-2255.
89. Hedback G, Oden A. Increased risk of death from PHPT- An update- *Eur J Clin Invest* 1998; 28:271-276.
90. Heerden JA, Grant CS. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: an institutional perspective. *World J. Surg* 1991; 15:688-692.
91. Hesp R, Tellez M, Davidson L. et al. Trabecular and cortical bone in the radii of women with parathyroid adenoma: A greater trabecular deficit, with a preliminary assessment of recovery after parathyroidectomy. *Bone Miner* 1987; 2:301-310.
92. Hirasawa T, Nakamura T, Mizushima A et al. Adverse effects of an active fragment of parathyroid hormone on rat hippocampal organotypic cultures. *Brit J Pharmacol* 2000; 129:21-28.
93. Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasias. *Annu Rev Physiol* 2000; 62:377-411.
94. Horváth Cs, Kollin É, Holló I és mtsa. Ajánlás az osteoporosi és anyagcsere-csontbetegségek diagnosztikájára (A Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társa-

- ság módszertani ajánlása az Osteoporosis Centrumok részére). *Orv Hetil* 1996; 137:2333-2338.
95. Horváth Cs, Lakatos P, Marton I és mtsa. Ajánlás az osteoporosis és más metabolikus csontbetegségek diagnosztikájára 2004-ben. *Ca és Csont* 2004; 6:78-88.
 96. Horváth Cs, Novothny Gy, Mészáros Sz és mtsa. A D-vitamin-hiány szerepe a gondozóintézetben ápolott betegek osteopeniájában. *Ca és Csont* 1998; 1:10-16.
 97. Horváth Cs. Osteodensitometria In: Lakatos P (szerk) A kalcium-háztartás és a csontszövet anyagcsere betegségei, *Medicina*, Budapest, 1998; 208-226.
 98. Horváth Cs, Balogh Á., Bors K és mtsai. Ajánlás az osteoporosis és anyagcserecsontbetegségek diagnosztikájára. *Ca és Csont* 1999; 2(4), 135-143.
 99. Horváth Cs, Balogh Á, Forgács I és mtsa. A MOOT Osteodenzitometria munkacsoportjának ajánlása a fotonabszorpciós csontvizsgálat leletére. *Ca és Csont* 1999; 2, 25-27.
 100. Horváth, Cs. Az osteodensitometria néhány módszertani és fogalmi problémájáról. *LAM* 1995; 5: 996-1000.
 101. Huang TC, Cecchin FC, Mahoney P, Portman MA. Corrected QT interval (QTc) prolongation and syncope associated with pseudohypoparathyroidism and hypocalcaemia. *Journal of Pediatric* 2000; 136(3):404-407.
 102. Hunyadi L. A hormonok és celluláris hatásaik. Leővey András: A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve. *Medicina Könyvkiadó Rt, Győr*, 2001; 20-50.
 103. Ingle BM, Thomas WEG, Eastell R. Differential effects of primary hyperparathyroidism on ultrasound properties of bone. *Osteoporos Int* 2002; 13:572-578.
 104. Ish-Shalom S, Rao LG, Levine MA, et al. Normal parathyroid hormone responsiveness of bone-derived cells from a patient with pseudohypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1996; 11:8-14.
 105. Jaeger P, Lippuner K, Casez JP et al. Low bone mass in idiopathic renal stone formers: magnitude and significance. *J Bone Miner Res* 1994; 9(10):1525-1532.
 106. Jones G, Beard T, Parameswaran V et al. A population-based study of the relationship between salt intake, bone resorption and bone mass. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51(8):561-565.
 107. Juppert H, Potts JT. Immunoassays for the detection of parathyroid hormone *J Bone Miner Res* 2002; 17(suppl 2):81-86.

108. Kadlecsek Sz, Lakatos P. A csontanyagcsere sejtszintű szabályozása. *Ca és Csont* 2001; 4:54-60.
109. Kaji M, Umeda K, Ashida M et al. A case of pseudohypoparathyroidism type Ia complicated with growth hormone deficiency: recovery of growth hormone secretion after vitamin D therapy. *Eur J Pediatr* 2001; 160:679-681.
110. Kanatani M, Sugimoto T, Kaji H et al. Skeletal responsiveness to parathyroid hormone in pseudohypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 144:263-269.
111. Kanatani M, Sugimoto T, Kaji H et al. Skeletal responsiveness to parathyroid hormone in pseudohypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 144:263-269.
112. Kanatani M, Sugimoto T, Takahashi Y et al. Estrogen via the estrogen receptor blocks cAMP-mediated parathyroid hormone (PTH)-stimulated osteoclast formation. *J Bone Miner Res* 1998; 13:854-862.
113. Kanda T, Nagashima T, Oda M et al. Clinical vignette pseudopseudohypoparathyroidism with recurrent polyneuropathy : an autopsy report with special reference to the peripheral nervous system. *J Neurol Sci* 1991; 103:42-44.
114. Kanis JA:and the WHO StudyGroup. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of WHO report. *Osteoporosis Int* 1994; 4:368.
115. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assesment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359:1929-1936.
116. Kasperk CH, Walkly GK, Hierl T et al. Gonadal and adrenal androgenes are potent regulators of human bone cell metabolism in vitro. *J Bone Min Res* 1997; 12:464-474.
117. Kassem M, Kruse TA, Wong FK et al. Familial isolated hyperparathyroidism as a variant of multiple endocrine neoplasia type 1 in a large Danish pedigree. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:165-168.
118. KhanAA, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism. pathophysiology and impact on bone. *CMAJ* 2000; 163(2): 184-191.
119. Khosla S, Melton III JM, Wermers R et al. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1700-1707.
120. Khosla S, Melton JIII. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Min Res* 2002; 17suppl 2:103-107.
121. Kleman CR, Norris K, Coburn JW. Is the clinical expression of primary hyperparathyroidism a function of the long-term vitamin D status of the patient? *Min Electrolyte Metab* 1987; 13:305-310.

122. Koller H, Zitt E, Staudacher G et al. Variable parathyroid hormone(1-84)/carboxylterminal PTH ratios detected by 4 novel parathyroid hormone assays. *Clin Nephrol* 2004; 61:337-343.
123. Kondo Y, Nagai H, Kasahara K, Kanazawa K. Primary hyperparathyroidism and acute pancreatitis during pregnancy. *Int J Pancreatol* 1998; 24:43-47.
124. Koslin DB, Adams P, Everts E, Cohen J. Preoperative evaluation of patients with primary hyperparathyroidism: role of high-resolution ultrasound. *Laryngoscope* 1997; 107:1249-1253.
125. Kotzki PO, Buyck D, Hans D et al. Influence of fat on ultrasound measurements of the calcaneus. *Calcif Tissue Int* 1994; 54:91-95.
126. Lakatos P: A kalciumháztartás és a csontszövet anyagcsere-betegségei *Medicina Könyvkiadó RT, Budapest, 1999. 2.7. dr. Horváth Cs. Somatotrop hormon 118-119.*
127. Langton CM, Ali AV, Riggs CM et al. A contact method for the assessment of ultrasonic velocity and broadband attenuation in cortical and cancellous bone. *Clin Phys Physiol Metab* 1990; 11:243-249.
128. Langton CM, Palmer SB, Porter RW. The measurement of broadband ultrasound attenuation in cancellous bone. *Eng Med* 1984; 13:89-91.
129. Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M et al. Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Bone Min Res* 2001; 16(10): 1893-1898.
130. Lauderdale DS, Thisted RA., Wen M. et al. Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Bone Min Res* 2001; 16(10): 1893-1898.
131. Leder ZL, Smith MR, Fallon MA et al. Effects of gonadal steroid suppression on skeletal sensitivity to parathyroid hormone in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:511-516.
132. Lee VS, Spritzer CE, Coleman RE et al. The complementary roles of fast spin-echo MR imaging and double phase ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy for localization of hyperfunctioning parathyroid glands. *AJR* 1996; 167:1552-1562.
133. Lehmann R, Wapniarz M, Kvasnicka HM et al: Velocity of ultrasound at the patella: influence age, menopause, and estrogen replacement therapy. *Osteoporosis Int* 1993; 3:308-313.
134. Lesser T, Bartel M. Primary hyperparathyroidism. Pathogenesis-diagnosis-therapy. *Zbl Chir* 1992; 117:41-49.

135. Levin MA, Jap TS, Hung W. Infantile hypothyroidism in two sibs: an unusual presentation of pseudohypoparathyroidism type Ia J Pediatr 1985; 107:919-922.
136. Levin MA, Jap TS, Mauseth RS et al. Activity of the stimulatory guanine nucleotide-binding protein Is reduced in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism and pseudo-pseudohypoparathyroidism; biochemical, endocrine, and genetic analysis of Albright's hereditary osteodystrophy in six kindreds. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62:497-502.
137. Levin MA. Pseudohypoparathyroidism: from bedside to bench and back. (Clinical review). Bone Miner Res 1999; 14:1255-1260.
138. Lucky AW, Tsang R. Clinical vignette pseudopseudohypoparathyroidism, presenting with osteoma cutis. J Bone Miner Res 1997; 12:995.
139. Lui J, Erlichman B, Weinstein LS. The stimulatory G protein (alpha)-subunit Gs(alpha) is imprinted in human thyroid glands: implications for thyroid function in pseudohypoparathyroidism types 1A and 1B. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:4336-4343.
140. Lumachi F, Ermani M, Bosso SM et al. Short-and long term changes in bone mineral density of the lumbar spine after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. Calcif Tissue Int 2003; 73:44-48.
141. Manley NR, Capecchi MR. Hox group 3 paralogs regulate the development and migration of the thymus, thyroid and parathyroid glands Dev Biol 1998; 195:1-15.
142. Manolagas Sc, Jilka Rl. Mechanism of disease. Bone marrow, cytokines and bone remodeling: emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. N Eng J Med 1995; 332:305-311.
143. Mantovani G, Ballare E, Giammanova E et al. The G-salpha gene: predominant maternal origin of transcription in human thyroid gland and gonads. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:4736-4740.
144. Marangella M, Vitale C, Bagnis C. et al. A. Idiopathic calcium nephrolithiasis. Nephron 1999; 81 Suppl 1, 38-44.
145. Martin KJ, Akhtar I, González E. Parathyroid hormone: New assay. new receptors. Seminars in Nephrology 2004; 24:1-11.
146. Martin KJ, González EA Th evolution of assays for parathyroid hormone. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001; 10:569-574.

147. Martini L.A., Cuppari L, Colugnati FA. Et al. High sodium chloride intake is associated with low bone density in calcium stone-forming patients. *Clin Nephrol* 2000; 54(2), 85-93.
148. Marx SJ, Spiegel aM, Skarulis MC et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 1998; 129:484-494.
149. Marx SJ. Medical progress: hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *The N Eng J Med* 2000; 343:1863-1875.
150. Marx SJ. Contrasting paradigms for hereditary hyperfunction of endocrine cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3001-3009.
151. Marx UC, Adermann K, Bayer P, Frossmann WG, Rosch P. Solution structures of human parathyroid hormone fragments hPTH(1-34) and hPTH(1-39) and bovine parathyroid hormone fragment bPTH(1-37). *Biochem Bioph Res Co* 2000; 267:213-220.
152. Masiukiewicz US, Mitnick MA, Grey AB. et al. Estrogen modulates parathyroid hormone-induced interleukin-6 production in vivo and in vitro. *Endocrinology* 2000; 141:2526-2531.
153. Matsumoto K, Matsuda T, Hukuda S. Osteoma cutis associated with disordered ossification of the clavicle. *Clin Orthop* 1989; 246:106-110.
154. Mellièrè D, Berrahal D, Perlemuter L, Hindie E, Simon D. Primary hyperparathyroidism. Relationships of symptoms to age, sex, calcemia, anatomical lesions and weight of the glands. *Presse Med* 1995; 24:1889-1993.
155. Melton III LJ et al. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7:1005-1010.
156. Melton III LJ. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (suppl 2):12-17.
157. Melton III LJ, Crowson CS, Khosla S et al. Fracture risk among patients with urolithiasis: A population-based cohort study. *Kidney Int* 1998; 53, 459-464.
158. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM. et al. Risk of age-related fractures in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch. Intern. Med.*, 1992; 152, 2269-2274.
159. Melton, L. J.: Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991; 6(suppl 2):25-30.
160. Meo R, Bilo L, Oretice G, Cirillo S, Striano. Fahr syndrome with and without hypoparathyroidism *Acta Neurologica* 1986; 8:267-273.

161. Michels KB, Xue F, Brandt L et al. Hyperparathyroidism and subsequent incidence of breast cancer. *Int J Cancer* 2004; 110:449-451.
162. Miller PD, Bilezikian JP: Bone densitometry in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002; 17:98-102.
163. Minisola S, Ross R, Romagnoli E et al. Trabecular bone mineral density in primary hyperparathyroidism: relationship to clinical presentation and biomarkers of skeletal turnover. *Bone Miner* 1993; 20:113-123.
164. Minne HW, Leidig C, Wuster CUR. A newly developed spine deformity index (SD) to quantitate vertebral crush fractures in patients with osteoporosis. *Bone Miner* 1988; 5:59-67.
165. Misael da Silva AM, dos Reis LM, Pereira R.C et al. Bone involvement in idiopathic hypercalciuria. *Clin Nephrol* 2002; 5(3):183-191.
166. Mizunashi K, Sohn HY, Furukawa Y. Effects of active vitamin D3 and parathyroid hormone on the serum osteocalcin in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *J Clin Invest* 1988; 82:861-865.
167. Moro M, Hecker AT, Bouxsein ML et al. Failure load of thoracic vertebrae correlates with lumbar bone mineral density measure by DXA. *Calcif Tissue Int* 1995; 56:206-209.
168. Montagnani A, Gonelli S, Cepollaro C et al. Graphic trace analysis of ultrasound at the phalanges may differentiate between subject with primary hyperparathyroidism and with osteoporosis: a Pilot Study. *Osteoporos Int* 2000; 13:222-227.
169. Moore KL, Persaud TVN. *The developing human (clinically oriented embryology)* by W.B. Saunders Company, 2000, Fifth edition.
170. Murat B, Harald J. Editorial: pseudohypoparathyroidism and mechanisms of resistance toward multiple hormones: molecular evidence to clinical presentation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4055-4058.
171. Murat B, Harald J. Editorial: pseudohypoparathyroidism and mechanisms of resistance toward multiple hormones: molecular evidence to clinical presentation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4055-4058.
172. Myers E, Sebeny EA, Hecker AT et al. Correlation between photon absorption properties and failure load of distal radius in vitro. *Calcif Tissue Int* 1991; 49:292-297.
173. Nakamura M, Kuroda H, Narita K et al. Parathyroid hormone induces a rapid increase in the number of active osteoclasts by releasing histamine from mast cells. *Life Sciences* 1996; 58:1861-1868.

174. Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A et al. *Journal of Epidemiology* 2000; 10:29-33.
175. National Institute of Healths. Consensus development conference statement on primary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner Res* 1991; 6:9-13.
176. National Institute of Healths. Consensus development panel 2000. Osteoporosis, prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285:785-795.
177. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA et al. The effects of age and other variables on serum parathyroid hormone in postmenopausal women attending an osteoporosis center. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1646-1649.
178. Nemeth EF, Del Mar EG, Heaton WL et al. Calcilytic compounds: Potent and selective Ca²⁺ receptor antagonists that stimulate secretion of parathyroid hormone. *J Pharm Exp Ther* 2001; 299:323-331.
179. Nguyen TV, Eisman JA, KellyPJ et al. Risk factor for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 255-263.
180. Nguyen-Yamamoto L, Rousseau L, Brossard JH et al. Origin of parathyroid hormone (pTH) fragments detected by intact-PTH assays. 2002; 147:123-131.
181. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Preventio Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001; 285:785-795.
182. Nillson IL, AbergJ, Rastad J et al. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy. *Surgery* 1999; 126:1049-1055.
183. Nobori M, Saiki S, Tanaka N et al. Blood supply of parathyroid gland from the superior thyroid artery. *Surgery* 1994; 115: 417-423.
184. Nordenström E, Westerdahl J, Lindergard B. Multifactorial risk profile for bone fractures in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2002; 26:1463-1467.
185. Nussey S, Whitehead. *Endocrinology (An integrated approach)*. BIOS Scientific Publishers Ltd Oxford, UK, 2001. pp.171-214.
186. Obara T, Okamoto T, Kanbe M et al. Functioning parathyroid carcinoma: clinicopathologic features and rational treatment. *Semin Surg Oncol*1997; 13:134-141.
187. Onyja JE, Miles RR, Yang X et al. In vivo demonstration that human parathyroid hormone 1-38 inhibits the expression of osteoprotegerin in bone with the kinetics of an immediate early gene. *J Bone Miner Res* 2000; 15:863-871.

188. Orr WB, Harris R, Holdaway IM et al: High peripheral and axial bone densities in postmenopausal women with untreated hypoparathyroidism. *Postgrad Med J* 1990; 66:1061-1063.
189. Pattern JL, Levine MA. Immunochemical analysis of the alpha-subunit of the stimulatory G-protein of adenylyl cyclase in patients with Albright's hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1208-1215.
190. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res* 2002; 17(suppl.2):87-94.
191. Polat P, Kantarci M, Alper F et al. The spectrum of radiographic findings in primary hyperparathyroidism. *Clin Imaging* 2002; 26:197-205.
192. Poór Gy: *Doktori értekezés, MTA. Budapest, 1999.*
193. Raisz LG, Seeman E. Causes of age-related bone loss and bone fragility: an alternative view. *J Bone Miner Res* 2000; 16:1948-1952.
194. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *Journal of Nephrology* 2000; Suppl 3:45-50.
195. Rao D, Phillips ER, Divine GW. Randomized controlled trial of surgery vs. no-surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: final report. *J Bone Miner Res* 2000; 15:164-166.
196. Rapuri PB, Kinyamu HK, Gallagher JC et al. Seasonal changes in calciotropic hormones, bone markers, and bone mineral density in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2024-2032.
197. Reading CC, Charboneau JW, James EM, et al. High resolution parathyroid sonography. *AJR* 1982; 139:539-546.
198. Riggs BL, Melton LJ III, O'Fallon WM. Drug therapy for vertebral fractures in osteoporosis: Evidence that decreases in bone turnover and increases in bone mass both determine antifracture efficacy. *Bone* 1996; 18:197-201.
199. Ringel A, Schwindinger WF, Levin MA. Clinical implications of genetic defects in G proteins: the molecular basis of McCune-Albright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:171-184.
200. Ringel MD, Schwindinger WF, Levin MA. Clinical implications of genetic defects in G proteins: the molecular basis of McCune-Albright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:171-184.

201. Roodman GD, Ibbotson KJ, MacDonald BR et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ causes formation of multinucleated cells with several osteoclast characteristics in cultures of primate marrow. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:8213-8217.
202. Roth HJ. Elecsys parathyroid hormone (PTH) not detecting large PTH fragment hPTH (7-84). *Clinical Laboratory* 2000; 46:295-299.
203. Rubin MR, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:4033-4041.
204. Ruff CB, Hayes WC. Sex differences in accelerated remodeling of femur and tibia. *J Orthop Res* 1988; 6:886-896.
205. Scheinman SJ. Nephrolithiasis. *Seminars in Nephrology* 1999; 19(4): 381-388.
206. Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brochet R et al. Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia 2 A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:487-91.
207. Seeman E. During aging, men lose less bone than women because they gain more periosteal bone, not because they resorb less endosteal bone. *Calcif tissue Int* 2001; 69:205-208.
208. Shane E. Parathyroid carcinoma. Clinical review. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86:485-492.
209. Shimizu M, Potts JT, Gardella TJ. Minimization of parathyroid hormone. Novel amino-terminal parathyroid hormone fragments with enhanced potency in activating the type-1 parathyroid hormone receptor. *J Biol Chem* 2000; 275:21836-21843.
210. Shimoyama M, Ogino K, Uchida K et al. Fragment-specific actions of parathyroid hormone in isolated perfused rat hearts. *Calcif Tissue Int.* 2001;69:88-93.
211. Sianesi M, Del Rio P, Arcuri M et al. Hyperparathyroidism associated with thyroid pathology. *Am J Surg.* 2003; 185:58-60.
212. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: still evolving. *J Bone Miner Res* 1997; 12:856-863.
213. Silverberg SJ, Bone HG, Marriott TB et al. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1997; 337:1506-1510.
214. Silverberg SJ, Deftos LJ, Kim T et al. Bone alkaline phosphatase in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 624.

215. Silverberg SJ, Gao PBI, LoGerfo P et al. Clinical utility of an immunoradiometric assay for parathyroid hormone (1-84) in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4725-4730.
216. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP et al. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:729-734.
217. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: A new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4007-4012.
218. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with and without parathyroid surgery. *N Eng J Medicine* 1999; 341:1249-1255.
219. Silverberg SJ. Non-classical target organs in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002; 17 (Suppl):117-125.
220. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz, L., et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 283-291.
221. Siris ES. Identification and fractures outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. Results from the National Osteoporosis risk Assessment. *JAMA* 2001; 286:2815-2822.
222. Slatopolsky E, Finch J, Clay P. A novel mechanism for skeletal resistance in uraemia. *Kidney Int* 2000; 58:753-761.
223. Smith PC, Rinkes IH, van-Dalen A et al. Direct, minimally invasive adnectomy for primary hyperparathyroidism. An alternative to conventional neck exploration? *Ann.Surg.* 2000; 231:559-565.
224. Soucie JM, Coates RJ, McClellan W et al. Relation between geographic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. *Am J Epidemiol* 1996; 143(5): 487-495.
225. Sowers, MR, Jannausch M, Wood C et al. Prevalence of renal stones in a population based study of dietary calcium, oxalate, and medication exposures. *Am J Epidemiol* 1998; 147:914-920.
226. Speer G, Lakatos P. D vitamin és kalcium szerepe a tumorigenesis gátlásában. *Ca és Csont* 2000; 3:53-56.
227. Speer G, Dworak O, Cseh K et al. Vitamin D receptor gen Bsm1 polymorphism correlates with the erbB-2/HER-2 expression in human rectal cancer. *Oncology* 2000; 58:242-247.

228. Speer G, Tamás Gy, Kerényi Zs és mktársai: Kalcium –anyagcsere és diabetes mellitus: a D-vitamin és a kalcium szerepe a diabetes pathomechanizmusában, valamint a diabetes és az osteoporosis kapcsolata. *Diabetologia Hungarica* 2002; 10:181-187.
229. Sprang SR. G protein mechanism: insight from structural analysis. *Annu Rev Biochem* 1997; 66:639-678.
230. Steiniche T, Christiansen P et al. Primary hyperparathyroidism: bone structure, balance, and remodelling, before and 3 years after surgical treatment. *Bone* 2000; 26:535-543.
231. Sudhaker R, Wallace E, Antonelli RF et al. Forarm bone density in primary hyperparathyroidism: long-term follow-up with and without parathyroidectomy. *Clinical Endocrinology* 2003; 58:348-354.
232. Szathmari M, Szucs J, Fehér T, Hollo J Dehydroepiandrosterone sulphate and bone mineral density. *Osteoporos Int.* 1994; 4(2):84-88.
233. Szilágyi G, Szabolcs I, Góth M és mtsai. Pseudohypoparathyreosis különböző formái egy családon belül *Orvosi Hetilap* 1985; 126:641-644.
234. Tasca, A, Cacciola A, Ferrarese P et al. Bone alterations in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urology* 2002; 59(6):865-869.
235. Tóth E, Horváth Cs: Férfiak csigolyakompresszióval járó osteoporosisa. *Ca és Csont* 1998; 1:56-61.
236. Tovakoli MB, Evans JA. Dependence of the velocity and attenuation of ultrasound in bone on the mineral content. *Phys Med Biol* 1991; 36:1529-1537.
237. Turner cH, Burr DB. Basic biomechanical measurments of bone: a tutorial. *Bone* 1993; 14:560-595.
238. Trüeb RM, Panizzon RG, Burg G. Cutaneus ossification in Albright's hereditary osteodystrophy. *Dermatology*1993; 186:205-209.
239. VanHouten J, Dann P, McGeoch G et al. The calcium-sensing recsptor regulates mammary gland parathyroid hormone-related protein production and calcium transport. *J Clin Invest* 2004; 113:598-608.
240. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with primary hyperparathyroidism: nationwide follow-up study of 1201 patients. *Word J Surg* 2003; 27: 343-349.
241. Vestergarard P, Mosekilde L. Fractures in patients with primary hyperparathyroidism: nationwide follw-up study of 1201 patients. *World J Surg* 2003; 27: 343-349.

242. Vlaeminck-Guillem V, D'Herbomez M, Pigny P et al. Pseudohypoparathyroidism I/a and hypercalcitoninemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3091-3096.
243. Walgenbach S, Junginger T. Result of bilateral surgical technique in primary hyperparathyroidism. *Zbl Chir* 2001; 126:254-260.
244. Wang CA. Invited Commentary: Lucas RJ, Welsh RJ, Glover JL: Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Ann. Surg.* 1990; 125:985.
245. Watson LC, Marx CE. New onset of neuropsychiatric symptoms in the elderly: possible primary hyperparathyroidism. *Psychosomatics.* 2002; 43:413-417.
246. Weiss SL, Peeelman SB, Bushnell DL. Medical imaging of the parathyroid glands. *Am J Physiol Imaging* 1986; 1:154-166.
247. Wenstein LS. Editorial: the stimulatory G protein α subunit gene: mutations and imprinting lead to complex phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4622-4626.
248. Wenstein LS: Editorial: the stimulatory G protein α subunit gene: mutations and imprinting lead to complex phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4622-4626.
249. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ et al. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med* 1997; 126:433-440.
250. Whitehouse RW: Methods for measuring bone mass. *Curr Imaging* 1991; 3:213-220
251. Whitfield J, Bird RP, Morley P. et al. The effects of parathyroid hormone fragments on bone formation and their lack of effects on the initiation of colon carcinogenesis in rats as indicated by preneoplastic aberrant crypt formation. *Cancer Lett.* 2003; 28:107-113.
252. Whitfield JF, Morley P, Willick GE, Isaacs RJ, MacLean S, Ross V, Barbier JR, Divieti P, Bringhurst FR. Lactam formation increases receptor binding, adenylyl cyclase stimulation and bone growth stimulation by human parathyroid hormone (hPTH) (1-28)NH₂. *J Bone Miner Res* 2000; 15:964-970.
253. WHO Study Group Report: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO, Geneva, 1994.
254. Wilhelm SM, Lee J, Prinz RA: Major depression due to primary hyperparathyroidism: a frequent and correctable disorder. *Am. Surg.* 2004; 70:179-180.
255. Williams I: Textbook of Endocrinology. Wilson JD és Foster DW által kiadva , 8. kiadás, 1992., WB Saunders Company (USA), Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols., 1397-1477

256. Williams JG, Wheeler MH, Aston Jpet al. The relationship between adenoma weight and intact (1-84) parathyroid hormone level in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 1992; 163:301-304.
257. Wishart J, Horowitz M, Need A et al.. Relationship between forearm and vertebral mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Arch.Intern Med* 1990; 150:1329-1331.
258. Wu C, Glüer CC, Fuerst T et al. Ultrasound characterization of bone demineralization. *J Bone Miner Res* 1995; 10(S1):374.
259. Yamashita H, Gao P, Cantor T et al. Large carboxy-terminal parathyroid hormone (PTH) fragment with a relatively longer half-life than 1-84 PTH is secreted directly from the parathyroid gland in humans. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149:301-306.
260. Yasudo I. Molecular pathogenesis of tumorigenesis in sporadic parathyroid adenomas. *J Bone Miner Metab* 2002; 20:190-195.
261. Zheng H, Radeva G, MCCann JA et al: G(alpha)s transcripts are biallelically expressed in the human kidney cortex: implications for pseudohypoparathyroidism type 1b. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4627-4629.

X. KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

Az értekezés témájához kapcsolódó saját közlemények

1. **Csupor E**, Győri G, Lakatos P, Major A, Horváth Cs. Családfakutatás és csontanyagcsere vizsgálatok pseudo-pseudohypoparathyreosisban. *Ca és Csont* 1999; 3:92-99.
2. **Csupor E**, Szűcs J, Mészáros Sz, Lakatos P, Tóth E, Horváth Cs. A csont ásványianyag-tartalom vizsgálata primaer hyperparathyreosis renalis formájában *LAM* 2003; 13(2):134-138.
3. **Csupor E**, Tóth E, Mészáros Sz, Ferencz V, Szűcs J, Lakatos P, Horányi J, Perner F, Horváth Cs. Befolyásolja-e a mellékpajzsmirigy adenoma elhelyezkedése a primer hyperparathyreosis veseköves vagy nem veseköves klinikai formáinak megjelenését? *Ca és Csont* 2003; 6:13-17.
4. **Csupor E**, Győri G, Lakatos P, Major A, Horváth Cs. Findings of radiology in pseudo-pseudohypoparathyroidism, (case report). (közlésre benyújtva- *European Radiology*)
5. Ferencz V, Bors K, Mészáros Sz, Bereczki J, **Csupor E**, Gujás M, Horváth K, Korányi A, Lakatos P, Magdics M, Rápolthy I, Szekeres L, Torma O, Tóth E, Valkai T, Horváth C. A rövid távú kalcium- és D-vitaminpótlás hatása a posztmenopauzában lévő osteopeniás vagy osteoporosisos nőkre, a D-vitamin-ellátottság függvényében *Ca és Csont* 2004; 6:148-156.
6. Ferencz V, **Csupor E**, Tóth E, Mészáros Sz, Bors K, Lakatos P, Horváth C. Calcium and vitamin D supplementation decreases bone turnover in elderly women with osteoporosis and osteopenia after 4 week treatment. *European Journal of Clinical Nutrition* (közlésre benyújtva, 2004)
7. E Toth, **E Csupor**, Sz Mészáros, V Ferencz, L Németh, E McCloskey, Cs Horvath. The effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mineral density in idiopathic male osteoporosis without vertebral fractures- An open label study. *Bone* 2004. (közlésre leadva, elfogadva) **IF:3,572**
8. **Csupor E**, Tóth E, Mészáros Sz, Ferencz V, Szűcs J, Lakatos P, Horányi J, Perner F, Horváth Cs. Is there any connection between the presence of kidney stones in primary hyperparathyroidism and the location of an underlying adenoma? *Experimental and Endocrinology& Diabetes* 2004 (közlésre leadva és elfogadva) **IF: 1,956**
9. **Csupor E**, Szabolcs I, Goth M, Ferencz V, Iván G, Kovács L, Tóth E, Mészáros Sz, Horváth Cs. Pseudohypoparathyreosis I/a, Pseudo-pseudohypoparathyreosis és primaer

hyperparathyreosisos betegek ásványi csonttömegének és kvantitativ csontultrahangos paramétereinek összehasonlítása. 2004 Ca és Csont (közlésre leadva és elfogadva)

10. Csupor E, Ferencz V, Szűcs J, Lakatos P, Mészáros Sz, Vargha P, Horváth Cs. A csonttörékenység vizsgálata veseköves betegekben. 2004 Orvosi Hetilap (közlésre leadva és elfogadva)

11. E. Csupor, E Tóth, V Ferencz, Sz Mészáros, Csaba Horváth. Bone metabolism in patients with calcium oxalate kidney stones in relation to parathyroid function. 2004 (közlésre előkészítve Urological Research) **IF: 1,103**

12. Csupor E, Szűcs J, Mészáros Sz, Tóth E, Horváth Cs. Study of the mineral content of bones in the renal form of primary hyperparathyroidism. 2004 (közlésre leadva-Scandinavian Journal of Urology and Nephrology)

13. Tóth E, Csupor E, Mészáros Sz, Ferencz V, Németh L, Varga P, Horváth Cs. A kalcitoninorr spray csonttömegre kifejtett hatásának vizsgálata az idiopathiás férfi osteoporosis csigolyadeformitással nem járó formájában. Ca és Csont 2004; 6(2):44-50.

14. E Csupor, I Szabolcs, V Ferencz, G Ivan, M Goth, L Kovács, G Győri, E Tóth, Sz. Meszaros, Cs Horvath. Comparison of osteodensitometric and quantitative ultrasound parameters among patients suffering from pseudo-pseudohypoparathyroidism, pseudohypoparathyroidism type Ia. and primary hyperparathyroidism. 2004 (közlésre leadva- Endocrine)

Az értekezés témakörében megjelent idézhető előadáskivonatok

1. Csupor E, Góth M. MEN II/A késői felismerése. Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság Kongresszusa, Előadáskivonatok 1997;33.

4. Csupor E, Győri G, Lakatos P, Major A, Horváth Cs. Csontanyagcsere és ásványianyag-sűrűség vizsgálata pseudo-pseudohypoparathyreosisban. Ca és Csont 1998;2 (suppl.2):S8.

5. Csupor E, Soós P, Bash L, Vargha P, Horváth Cs. A sarokcsont kvantitativ ultrahangos jellemzőinek összefüggése a talp nyomási terhelésével. Ca és Csont 1998;2 (suppl.2):S21.

6. Csupor E, Szűcs J, Mészáros Sz, Horváth Cs. A primer hyperparathyreosis klinikai formáinak összefüggése a csonttömeggel és a csont törékenységével. Ca és Csont 2000;3 (suppl.1):S10.

7. Csupor E, Szűcs J, Mészáros Sz, Horváth Cs. Csont ásványianyag-tartalom és törésgyakoriság a primer hyperparathyreosis különféle klinikai formáiban. Magyar Belorvosi Archivum 2000;3 (suppl.1):S67-68.

8. Tóth E, Mészáros S, Szatmári M, **Csupor E**, Horváth Cs. Férfiak D-vitamin-hormon-szintjének alakulása az életkor függvényében. *Ca és Csont* 2001;4(suppl.1):S17.
9. **Csupor E**, Szűcs J, Mészáros Sz, Horváth Cs. A csont ásványianyag tartalom és törésgyakoriság a primer hyperparathyreosis különféle klinikai formáiban Ph.D.Tudományos Napok, Előadáskivonatok 2001;42.
10. **Csupor E**, Szűcs J, Mészáros Sz, Lakatos P, Ferencz V, Tóth E, Horányi J, Perner F, Horváth Cs. Összefügg-e a primer hyperparathyreosis vesekővel járó és vesekővel nem járó formáinak klinikai manifesztációja az adenoma lokalizációjával? *Ca és Csont* 2002;5(suppl.1):S14-15.
11. Tóth E, Mészáros Sz, **Csupor E**, Ferencz V, Vargha P, Horváth Cs. Az idiopathiás férfi osteoporosis kalcitoninkezelése. *Ca és Csont* 2002;5(suppl.1):S18.
12. E Tóth, S Mészáros, V Ferencz, **E Csupor**, K Bors, EV McCloskey, C Horvath. Nasal calcitonin increases spinal bone density in male osteoporosis without vertebral deformity. *Journal of Bone and Mineral Research* 2002;17 (Suppl. 1):SA372. **IF:6,329**
13. **Csupor E**, Szűcs J, Mészáros Sz, Lakatos P, Ferencz V, Tóth E, Horváth Cs. A csont ásványanyag-tartalmának vizsgálata primer hyperparathyreosisban. *Ca és Csont* 2002;5(suppl.1):S33.
14. **Csupor E**, Szűcs J, Tóth E, Mészáros Sz, Ferencz V, Lakatos P, McCloskey E V, Horváth Cs. Bone mass or bone quality is the major determinanant of farctures in primary hyperparathyroidism? *Calcif Tissue Int*2002;4:S272. **IF:2,053**
15. **Csupor E**, Szűcs J, Mészáros Sz, Tóth E, Lakatos P, Ferencz V, Horváth Cs. A primer hyperparathyreosis köves és nem köves formájának összehasonlítása posztmenopauzában, illetve ferilis korban lévő nőbetegeknél. *Ca és Csont* 2003; 6 (suppl. 1):S45.
16. **Csupor E**, Szűcs J, Mészáros Sz, Tóth E, Lakatos P, Ferencz V, Horváth Cs. A primer hyperparathyreosisban szenvedő fertilis, illetve posztmenopauzában lévő nők, valamint férfiak csontanyagcsere paramétereinek és a töréseik előfordulásának összehasonlítása. *Ca és Csont* 2003;6 (Suppl 1):S1-S36.
17. Tóth E, **Csupor E**. Mészáros Sz., Németh L., Horváth Cs. Hároméves kalcitoninterápia hatása a csonttömegre és a törékenységre idiopathias férfi osteoporosisban. *Ca és Csont* 2003; 6 (Suppl1): S1-S36.
18. **E Csupor**, E Toth, V Ferencz, J Szűcs, P Lakatos, J Horányi, F Perner, EV McCloskey, C Horvath. Does the location of parathyroid adenoma influence kidney stone formation in primary hyperparathyroidism? *Journal of Bone and Mineral Research* 2003; 18 (suppl. 2):M406. **IF:6,329**

19. Ferencz V, Bors K, Meszros S, **Csupor E**, Toth E, Lakatos P, Horvath C. Calcium supplementation fails to reduce bone turnover in elderly women with osteoporosis or osteopenia with vitamin D insufficiency. International osteoporosis foundation, World Congress on Osteoporosis 2004, P357MO, Osteoporosis International 15;(suppl 1):S96.

IF:3,72

20. **Csupor E**, Ferencz V, Mészáros Sz, Tóth E, Horváth Cs. Kalcium-oxalát tartalmú vesekövességben szenvedő betegek csontanyagcseréjének vizsgálata a mellékpajzsmirigy működés függvényében. Ca és Csont 2004;7 (suppl.1):S16.

21. Tóth E, Ferencz V, **Csupor E**, Mészáros Sz, Horváth Cs. Az életkor és a testtömeg hatása egészséges férfiak csonttömegére. Ca és Csont 2004;7 (suppl.1):S13.

22. **Csupor E**, Ferencz V, Mészáros Sz, Tóth E, Horváth Cs. Kalcium-oxalát tartalmú vesekövességben szenvedő betegek csontanyagcseréjének vizsgálata a mellékpajzsmirigy működés függvényében. Magyar Belorvosi Archivum 2004;57(suppl.2):S49.

Egyéb az értekezés témájához nem közvetlenül kapcsolódó idézhető előadáskivonatok

1. **Csupor E**. Horváth Cs, Vissy B. Számítógépes program osteoporosis centrumok adatainak feldolgozására és elemzésére. Magyar Osteoporosis és Osteoarhológiai Társaság Kongresszusa, Előadáskivonatok 1997;42.

2. **Csupor E**. Horváth Cs, Vargha P. Az osteoporosis egy újabb rizikófaktora. Magyar Osteoporosis és Osteoarhológiai Társaság Kongresszusa, Előadáskivonatok 1997;48.

3. **Csupor E**. A sarokcsont BUA és SOS függ a talp mechanikai terhelésétől. Magyar Osteoporosis és Osteoarhológiai Társaság (MOOT) Densitometria Munkacsoport és Nemzetközi Klinikai Densitometria Társaság (ISCD) III. Budapest Szimpózium, Előadáskivonatok 1999;16.

4. Horváth Cs, Mészáros Sz, Ferencz V, Tóth E, **Csupor E**, Bors K, Hosszú É, Holló I. A sarokcsonton mért ultrahangsebesség denzitástól független változása az életkorral. Ca és Csont 2000;3 (suppl.1):S13.

5. Hosszú É, Ferencz V, Mészáros Sz, **Csupor E**, Tóth E, Bors K, McCloskey E V, Horváth Cs. Age-related decrease in bone ultrasonometry in density-adjusted women. Osteoporosis Int 2000; 11 (suppl. 2):S124.

IF: 3,724

6. **Csupor E**, Soos P, Basch L, Vargha P, Mészáros Sz, Horváth Cs. BUA and SOS value of the calcaneus in elderly women depends on mechanical load of the sole. Osteoporosis Int 2000;11 (suppl.2):S117-118.

IF: 3,724

7. Mészáros Sz, **Csupor E**, Hosszú É, Bors K, Tóth E, Horváth Cs. Evaluation of heel densitometry by Pixi for the diagnosis of osteoporosis in patients with and without non-spine fractures. *Osteoporosis Int* 2000;11(suppl.2):S142. **IF: 3,724**
8. Mészáros Sz, Tóth E, **Csupor E**, Terlizzi F, McCloskey E V, and Horváth Cs. A multicenter study for the evaluation of phalangeal quantitative ultrasound technique in Hungary. *ESSR 8 th Annual Meeting* 2001;54:A083.
9. Mészáros Sz, Tóth E, **Csupor E**, Ferencz V, Horváth Cs. A csontminőség vizsgálata csigolyadeformitással rendelkező férfiaknál Ca és Csont 2001;4(suppl.1):S22.
10. **Csupor E**. Mészáros Sz, Tóth E, Vargha P., Horváth Cs. Valóban védelmet jelent-e a súlyfelesleg az osteoporosis ellen? *Ca és Csont* 2001;4(suppl.1):S21.
11. **Csupor E**. A háziorvoslás bekapcsolása az osteoporosis ellátásba. *Osteoporosis Rehabilitáció Országos Munkacsoportjának V. Kongresszusa*, 2001.
12. **Csupor E**. A családorvos szerepe az osteoporosis ellátásban. *Országos Alapellátási Kongresszus* 2001.
13. Mészáros Sz, Ferencz V, Bors K, **Csupor E**, Tóth E, Horváth Cs. A kvantitatív ultrahangos paraméterek és a csontdenzitás kapcsolata a csonttöréssel. *Ca és Csont* 2002;5(suppl.1):S24-25.
14. Ferencz V, Mészáros Sz, Tóth E, **Csupor E**, Terlizzi F, McCloskey, Horváth Cs. A multicenter study for the evaluation of phalangeal quantitative ultrasound technique in Hungary. *Calcif Tissue Int*2002;4:S279 **IF:2,053**
15. **Csupor E**, Tóth E, Mészáros Sz, Ferencz V, Lakatos P, Horváth Cs. Valóban védelmet jelent-e az obesitas az osteoporosisos csonttörés ellen? *Magyar Arteriosclerosis Társaság XIV. Kongresszusa*, Sopron 2002.