

A csont ásványianyag-tartalmának vizsgálata primer hyperparathyreosis renalis formájában

Csupor Emőke, Szűcs János, Mészáros Szilvia, Lakatos Péter, Tóth Edit, Horváth Csaba

BEVEZETÉS – A primer hyperparathyreosis leg-többször vesekő vagy calcipeniás osteopathia formájában jelentkezik. A szerzők megvizsgálták a csont érintettségét (az ásványianyag-tartalom változását és a törések gyakoriságát) a primer hyperparathyreosis renalis formájában.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK – A vizsgált 37 beteg (4 férfi, 33 nő) átlagéletkora 57 év (26–81 év) volt. A szerzők denzitométerrel mérték a csont ásványianyag-tartalmát a radius alsó harmadában, a combnyakon és a lumbalis csigolyákon. Emellett vizsgálták a törések előfordulását a kórelőzményben, valamint a hyperparathyreosisra jellemző biokémiai paramétereket (szérum: parathormonszint, kalciumszint, foszforszint, alkalikusfoszfatáz-aktivitás; vizelet: kalcium/kreatinin).

EREDMÉNYEK – A csont ásványianyag-tartalma csupán hat esetben volt normális; 10 esetben osteopeniát, 21 betegnél osteoporosisnak megfelelő mértékben csökkent denzitást mérünk. Öt betegnél fordultak elő csonttörések. A törést szenvedett és törést nem szenvedett betegek között a csontdenzitás és a biokémiai paraméterek tekintetében különbség nem állt fenn. **KÖVETKEZTETÉS** – A primer hyperparathyreosis renalis formájában akkor is csökken a csont ásványi tömege, ha a klinikai képben csontbetegség nem szerepel. A csontdenzitometria elvégzése ezért minden hyperparathyreosisos betegnél ajánlható.

vesekövek, hyperparathyreosis, csontásványianyag-tartalom, csonttörések

BONE MINERAL DENSITY IN THE RENAL FORM OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

INTRODUCTION – The most frequent manifestations of primary hyperparathyroidism are renal stones or calcipenic osteopathy. The aim of authors was to examine how bones are affected (change of bone mineral density and frequency of fractures) in the renal form of primary hyperparathyroidism.

METHODS – Mean age of the patients was 57 years (26–81 years), (4 men, 33 women). Bone mineral density was measured in the lower third of the radius, femoral neck and lumbar 2-4 vertebrae by densitometers. Moreover, occurrence of fractures and biochemical parameters characteristic for hyperparathyroidism (serum parathyroid hormone levels, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, urinary calcium/creatinine) were examined.

RESULTS – Bone mineral density was normal in 6 cases, osteopenic in 10 patients and 21 patients had osteoporosis. Altogether five patients had fractures. Bone mineral density and biochemical parameters were not different in patients with or without fractures.

CONCLUSIONS – Bone mineral density decreases in renal form of primary hyperparathyroidism even if there is no bone disease in the clinical picture. Therefore, bone mineral density measurement is advisable for every patient with hyperparathyroidism.

renal stones, hyperparathyroidism, bone density, fractures

dr. Csupor Emőke (levelező szerző/correspondence): Budavári Önkormányzat Egészségügyi Szolgálat/ The Health Service of Budavári Local Authorities, Budapest, H-1122 Budapest, Maros utca 16/B;
dr. Szűcs János, dr. Mészáros Szilvia, dr. Lakatos Péter, dr. Horváth Csaba: Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika/1st Department of Medicine, Semmelweis University, Budapest;
dr. Tóth Edit: Flór Ferenc Kórház, Reumatológia és Fizioterápiás Osztály/Department of Rheumatology, County Hospital Flór Ferenc, Kistarcsa

Érkezett: 2002. szeptember 10.

Elfogadva: 2003. január 8.

A vesekő gyakori betegség; incidenciája 0,1–0,3%, prevalenciája 4–10% a fejlett országokban. Az esetek 7%-ában a vesekövesség oka primer hyperparathyreosis (1, 2). A primer hyperparathyreosisban szenvedő betegek közel kétharmadának van veseköve, míg egyharmaduk csontbetegségben

szenved; olykor a két klinikai megjelenési forma együtt is előfordul. Keveset tudunk arról, hogy a primer hyperparathyreosisban az egyik vezető klinikai manifesztáció esetében fennáll-e a másik szerv – tünetmentes – érintettsége is vagy sem. Munkánk során arra kerestünk választ, hogy a primer hyperparathyreosis

renalis formájában kimutatható-e a csontok megbetegedése.

Az anyagcsere-csontbetegségek közös lényege, hogy csökken a csontszilárdságot elsősorban biztosító ásványi tömeg (3, 4). Az ásványi csonttömeg változása osteodenzitometriával pontosan követhető (5, 6). Az anyagcsere-csontbetegségek fő klinikai megnyilvánulása a csonttörés. Ezért a vesekőbetegek csontállapotát a csonttörések számával és a csontok ásványianyag-tartalmával jellemeztük.

Betegek és módszerek

Harminchét beteget (33 nő, 4 férfi) vizsgáltunk (átlag-életkoruk: 57 év, 26–81 év), akiknél a primer hyperparathyreosis renalis formája igazolódott. A betegek vesekő okozta panaszai miatt kerültek urológiai osztályra, csontpanaszuk nem volt. Harminckét betegnek (75,7%) kétoldali, recidiváló kalcium-oxalát köve volt, míg hét esetben (24,3%) egyoldali kalciumkő miatt kezdődött a vizsgálat. Vesekövességük átlagosan 4,2 (2–10) éve állt fenn, a kőképződés üteme: 0,86 (0,12–2,5) kő/év.

Az ásványi csonttömeget három különböző régióban mértük: a lumbalis gerinc II-III-IV. csigolyáján és a bal combnyakon az ásványi csontsűrűséget (bone mineral density, BMD, g/cm²) kétfotonos abszorpciometriás (DEXA) módszerrel határoztuk meg, XR-26 (Norland, USA) vagy DPX-L (Lunar, USA) készülékkel. A radius alsó harmadoló pontjának ásványianyag-tartalmát (bone mineral content, BMC, g/cm) egyesfoton-abszorpciós módszerrel (NK-364, Gamma, Budapest) mértük. Az eredményeket az azonos korú és nemű normális átlagértékhez (Z-score), illetve az egészséges fiatalok átlaggörbéjének legmagasabb pontjához (T-score) hasonlítottuk; a különbséget a normálértékek szórásában fejeztük ki. A Z-score esetében kórosnak tekintettük a -2 alatti értéket. A T-score minősítésekor a WHO munkacsoportjának világszerte elfogadott ajánlása (7–9) alapján felállított diagnosztikus kategóriákat használtuk: T-score > -1,0 esetében normálisnak tekintettük a csont ásványianyag-tartalmát, míg T-score < -2,5 értéknél osteoporosist állapítottunk meg. A -1,0 és -2,5 közé eső T-score-értékek osteopeniának feleltek meg. Négy betegnél a bal combnyakon csípőprotézis-műtét vagy csonttörés miatt nem végeztünk denzitometriás vizsgálatot.

Az éhgyomri vérminta szérumból meghatároztuk a kalcium-, az ionizáltkalcium- és a foszforszintet, a kreatinin- és az alkalikusfoszfátáz-értéket, az összfehérje- és az albuminkoncentrációt, a reggeli első vizeletben kalcium-, foszfor- és kreatininszintet mértünk, majd kalcium/kreatinin hányadost számoltunk (10–13). A kalcium-anyagcsere alapvető paramétereit rutin laboratóriumi módszerekkel vizsgáltuk: a szérumkalciumot és vizeletkalciumot komplexometriával, a szérumfoszfort ammónium-molibdenát reakcióval, az alkalikus foszfátáz P-nitrofenil-foszfat reakcióval, a szérum- és vizeletkreatinint módosított Jaffé-reakció-

val, EKT-CHEM 750 XRC típusú laborautomata segítségével mértük. A parathormon (PTH) meghatározására az intakt molekulára érzékeny elektrokemilumineszcens immunoesszé (ECLIA) módszert (Roche, Elecsys) használtuk. A csonttörések felkutatására kérdőívés módszert alkalmaztunk.

A kapott adatok statisztikai feldolgozását számítógépes programmal (SPSS) végeztük. Az adatok átlagértéke mellett a 95%-os megbízhatósági határt, egyes esetekben a szórást tüntettük fel. A csoportok közti különbség összehasonlítására Student-féle kétmintás t-próbát használtunk.

Eredmények

A betegek alapadatait [életkor, testsúly, testmagasság, testtömegindex (BMI), kőtartam (a vesekő verifikálásától eltelt idő), kőütem (a vesekőképződés gyakorisága)] az 1. táblázatban összegeztük, a hyperparathyreosis diagnózisát alátámasztó laboratóriumi eredményeket pedig a 2. táblázatban mutatjuk be. A korábban csonttörést szenvedett és törést nem szenvedett betegek ezen adatai között nem észleltünk különbséget.

A denzitometria minősített eredményeit a 3. táblázat foglalja össze. Az azonos nemű és korú egészségesekhez képest (Z-score) a gerincen hét (20%), a combnyakon hét (20%), az alkaron pedig nyolc (22%) esetben észleltünk kóros értékeket. A vesekövességben is szenvedő hyperparathyreosisos betegek csoportja egészében is jóval kisebb denzitásértékeket mértünk. E különbség mindhárom csontvázrégióban megmutatkozott, mintegy 1,2 szórásnyi mértékben ($p < 0,05$) (3. táblázat).

A denzitásértékek a WHO-kategóriák alapján a radiuson és a gerincen osteoporosist, míg a combnyakon osteopeniát igazoltak (3. táblázat). A T-score alapján a 37 beteg közül 32-nél (83%) minősítettük csökkentnek a csont ásványianyag-tartalmát: közülük 22 betegnél (56%) osteoporosist, 10 betegnél (27%) osteopeniát állapítottunk meg. A csont ásványianyag-tartalma mindössze hat esetben (17%) bizonyult normálisnak.

Csonttörést öt betegnél találtunk, közülük kettő személynél két törés fordult elő. A törések lokalizációját a 4. táblázatban tüntettük fel. A korábban már törést szenvedett és a törést nem szenvedett betegek csontdenzitásában egyik mérési helyen sem észleltünk különbséget (1, 2. ábra).

Megbeszélés

Napjainkban a vesekövesség népbetegségnek számít. Leggyakrabban kalcium-oxalát kövek képződnek, amelyek recidívára hajlamosak, és a kórkép hátterében a kalcium-anyagcsere zavarai húzódnak meg. Az esetek 7%-ában a vesekövesség oka primer hyperparathyreosis (1, 14–16). A primer hyperparathyreosisban szenvedő betegek több mint 40%-ánál igazoltak vesekövet (15).

A mellékpajzsmirigy által termelt parathormon

1. TÁBLÁZAT

A primer hyperparathyreosis renalis formájában szenvedő betegek alapadatai

	Törést nem szenvedettek átlag± SD	Törést elszenvedettek átlag± SD	Összesen átlag±SD
Nem	n=28 nő n=4 férfi	n=5 nő n=0 férfi	n= 33 nő n= 4 férfi
Életkor (év)	55,5±16,7	67,3±10,7	57,7±16,7
Testsúly (kg)	64,8±14,3	70,3±16,8	65,8±14,7
Testmagasság (m)	1,593±0,08	1,591±0,08	1,592±0,08
Testtömegindex (BMI) (ttkg/m ²)	25,6±5,8	27,52±4,82	26,0±5,6
A veseköves rohamok száma	3,3±1,2	3,7±1,5	3,4±3,6
Kórtartam (év)	4,3±2,2	3,8±0,9	4,2±2,1
A vesekőképződés üteme (db/év)	0,84±0,59	0,94±0,49	0,86±0,59

2. TÁBLÁZAT

A primer hyperparathyreosis renalis formájában szenvedő betegeinknél végzett biokémiai vizsgálatok

Vizsgálatok	Csonttörés nélküli betegek átlag (95% CI) n=32	Csonttörést szenvedett betegek átlag (95% CI) n=5	Összesen átlag (95% CI) n=37	Normálérték
Szérumkalcium	3,05 (2,91–3,19)	3,32 (2,44–4,20)	3,11 (2,92–3,30)	2,25–2,61 mmol/l
Szérum- ionizáltkalcium	1,53 (1,43–1,62)	1,56 (1,45–1,67)	1,53 (1,46–1,61)	1,05–1,25 mmol/l
Szérumfoszfát	0,73 (0,65–0,81)	0,73 (0,57–0,89)	0,73 (0,67–0,79)	0,85–1,45 mmol/l
Szérum- alkalikusfoszfátáz	283,70 (207,61–359,75)	360,20 (66,3–786,71)	301,09 (212,17–390,00)	90–290 U/l
Szérumösszfehérje	76,30 (72,60–79,99)	77,75 (64,48–91,02)	76,54 (73,25–79,84)	60–80 g/l
Szérumalbumin	47,10 (44,52–49,67)	48 (36,02–59,98)	47,25 (44,84–49,66)	35–50 g/l
Szérumkreatinin	96,70 (87,06–106,34)	94,50 (71,48–117,52)	96,19 (87,92–104,47)	44–106 μmol/l
Vizelet kalcium/ kreatinin	0,84 (0,13–1,55)	0,82 (0,11–1,53)	0,84 (0,164–1,52)	0,11–0,73
Parathormon	169,13 (83,50–254,77)	427,83 (271,82–1127,48)	236,62 (77,92–395,32)	10–65 pg/ml

CI= megbízhatósági intervallum

3. TÁBLÁZAT

A csont ásványianyag-tartalma pimer hyperparathyreosis renalis formájában (T-score és Z-score alapján)

Testrész	Z-score átlag (95% CI)	T-score átlag (95% CI)
Lumbalis gerinc (L2-4) (n=37)	-1,21 (-1,6 – -0,79)*	-2,67 (-3,43 – -1,90)
Femurnyak (n=33)	-1,14 (-1,52 – -0,77)*	-2,18 (-2,78 – -1,58)
Radius (n=37)	-1,30 (-1,92 – -0,69)*	-3,36 (-4,43 – -2,29)

**p* < 0,05

kulcsszerepet játszik az extracelluláris kalciumionszint szabályozásában. Támadáspontja a kalcium-homeosztázis mindhárom effektor szervét érinti: a csontból mobilizálja a kalciumot, a distális vesetubulusban fo-

kozza annak reabszorpcióját, emellett serkenti a D-vitamin renalis aktivációját, ez pedig a kalcium enterális felszívódását mozdítja elő (17). Így a parathormon fokozott termelődése hypercalcaemiához vezet, amely számos szerv működésében okoz zavarokat. A hypercalcaemia a fokozott glomerularis filtráció révén hypercalciuriát és emiatt vesekövek képződését eredményezi (18–34). A mellékpajzsmirigy-túlműködés klinikuma sokarcú. A betegek többségénél a vesekőképződés (renalis forma), míg egy kisebb részénél a csonteltérések (ossealis forma) okoznak klinikai panaszt; más szervek megbetegedése jóval ritkábban kerül előtérbe (35). Bár a nephrolithiasis és a metabolikus osteopathia ritkán egyazon betegnél is előfordul, joggal kérdezhajuk: vajon mi okozza a klinikai manifesztáció ilyen éles szétválását?

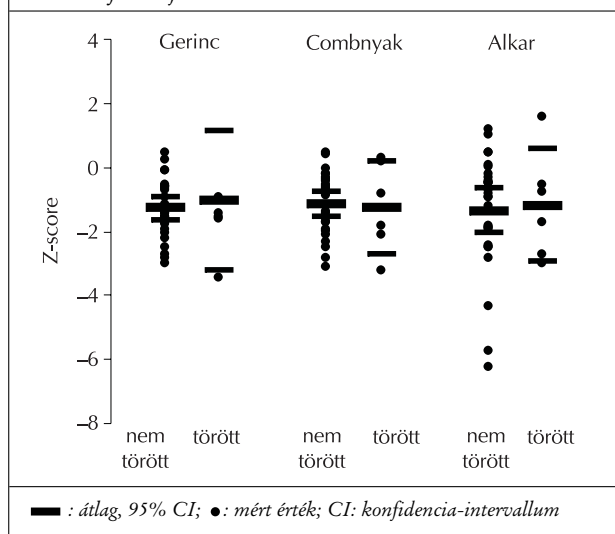
A primer hyperparathyreosis renalis formájában szenvedő betegeknél a csontpanaszok hiánya miatt a

4. TÁBLÁZAT

A csonttörések helye és száma	
A törések helye	A törések száma
Femur	1
Csigolyák	1
Radius	3
Egyéb	2
Összesen	7

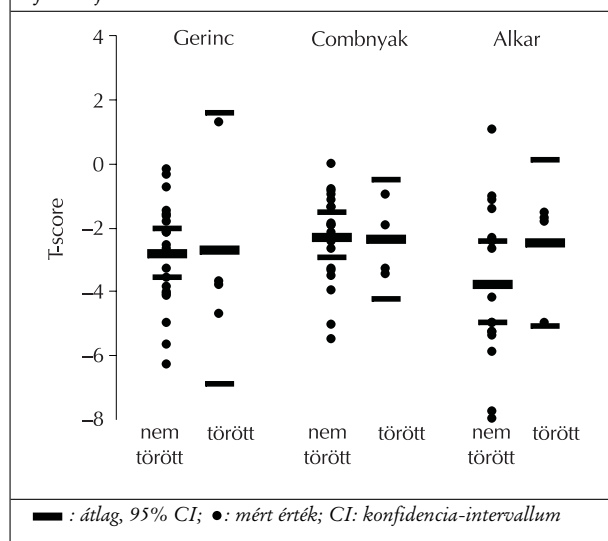
1. ÁBRA

A csont ásványianyag-tartalmának összehasonlítása a Z-score-értékek alapján, a törést szenvedett és törést nem szenvedett betegeknél, a primer hyperparathyreosis renalis formájában



2. ÁBRA

A csont ásványianyag-tartalmának összehasonlítása a T-score alapján, a törést szenvedett és törést nem szenvedett betegeknél, a primer hyperparathyreosis renalis formájában



csontok érintettségére nem gondolnánk, de a betegek denzitometriás vizsgálata során megállapítottuk, hogy a klinikai képet uraló vesekövesség mellett ebben az állapotban is jelentősen csökkent a csont ásványianyag-tartalma. Adatainkat nagyobb nemzetközi és hazai vizsgálatok átlagpopulációra vonatkozó adataival (36–38) összevetve, úgy tűnik, hogy a primer hyperparathyreosis renalis formájában 4–7-szer gyakrabban fordul elő osteoporosis, mint a vegyes populációban. Az 57 éves átlagéletkorú betegeink ásványi csonttömege olyan mértékben csökkent, mint ami a két évtizeddel idősebb, involúciós osteoporosisban szenvedő betegek esetén megszokott. Minthogy a csökkent denzitás a csonttörés legfőbb rizikófaktora (39–41), az ilyen betegek sorsát a kövesség mellett tehát a későbbi osteoporosis is veszélyeztetheti.

Mindezek alapján azt gondolhattuk, hogy a betegeknél mért csökkent csontdenzitás egyidejűleg a csonttörés gyakori előfordulását is jelenti; ennek ellenére vizsgált betegeinknél alig találtuk nagyobbnak a csonttörés előfordulásának gyakoriságát, mint amit – az ennél nagyobb csonttömegű – átlagpopulációra vonatkozóan mások publikáltak (38). Osteoporosisos betegeknél elfogadott tapasztalat, hogy a BMD egyszerűségi csökkenése megkétszerezi a törési frekvenciát (41). Vajon mi okozhatja, hogy a nephrolithiasisban is szenvedő

hyperparathyreosisos betegeknél – erősen csökkent csontdenzitásuk dacára – alig fordul elő gyakrabban fractura, mint az egészséges népesség tagjainál? Ennek egyik oka az lehet, hogy a vesekőbetegek zömmel fiatal vagy középkorú emberek, köztük a valóban idősök aránya csekély (vizsgált betegeinknél 17%). Azonban feltételezzük azt is, hogy a PTH-többlet hatására létrejövő, egyébként jelentős mértékű csontvesztés nem teljesen azonos módon keletkezik, mint az involúciós osteoporosisban fellépő csontvesztés. Mind az egyes csont régiók közti eloszlásban, mind a trabecularis és corticalis állomány érintettségének mértékében, de talán több más vonatkozásban is különbségek állhatnak fenn. A metabolikus oszteológia egyik új hangsúlya napjainkban, hogy a törés bekövetkezéséért a denzitás mellett legalább egyharmad részben a csont speciális szerkezete és anyagi minősége is felelős (42, 43). A BMD-t mutató adataink e két utóbbi csonttulajdonságról nem tájékoztatnak, de az osteoporosisban nyert összefüggések alapján feltételezhető, hogy hyperparathyreosisban is fontos tényező a csontszerkezet és -minőség. Amennyiben ezek vonatkozásában kisebb mértékű a károsodás, mint a denzitás csökkenésével összefüggésben, úgy ez magyarázatul szolgálhat arra, hogy primer hyperparathyreosisban miért kevésbé gyakoriak a törések. Hipotézisünket további vizsgálatokkal kívánjuk ellenőrizni, amelyben hasonló betegek csontszerkezetéről és -minőségéről nyerünk adatokat.

Arra a kérdésre, hogy primer hyperparathyreosisban az elsősorban érintett két szerv közül az egyik domináló klinikai betegség esetén a betegség a má-

A metabolikus oszteológiában az egyik új megállapítás, hogy a törés bekövetkezéséért a denzitás mellett a csont speciális szerkezete és minősége is felelős.

sik szövet is károsítja-e, válaszunk részleges igen: a renalis formában igazoltuk a csontok érintettségét, méghozzá közel hasonló mértékben, mint ami a betegség ossealis formájában szokványos. Nem tudjuk azonban, hogy ilyen mértékű denzitáscsökkenés miért nem jár klinikailag is megnyilvánuló csontbetegséggel,

csontpanaszokkal és a csonttörés nagyobb gyakoriságával. A kérdés ellentétes értelemben is felvethető: vajon mi védi meg az ossealis formában manifesztálódó hyperparathyreosis esetén a betegeket a vesekőképződéstől? Erről jelen vizsgálataink nem tájékoztatnak.

IRODALOM

- Melton LJ. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991;6(suppl2):25-30.
- 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 Int Med* 1997;126:433-40.
- Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
- Baran DT, Faulkner KG, Genant HK, et al. Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilisation of bone densitometry. *Calcif Tissue Int* 1997;61:433-40.
- Patel R, Blake G, Rymer J, Fogelman I. Long-term precision of DXA scanning assessed over seven years in forty postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2000;11:68-75.
- Eastell R. Assessment of bone density and bone loss. *Osteoporosis Int* 1996;6(Suppl2):3-5.
- Horváth Cs. Az oszteodenzitometria néhány módszertani és fogalmi problémájáról. *Lege Artis Med* 1995;5:996-1000.
- Horváth Cs, Balogh A, Bors K, Forgács S, Lakatos P. Ajánlás az osteoporosis és anyagcsere-csontbetegségek diagnosztikájára. *Ca és Csont* 1999;2(4):135-43.
- Horváth Cs, Balogh Á, Forgács I, Horváth K, Korányi A, Lányi É, et al. A MOOT Osteodenzitometria Munkacsoportjának ajánlása a fotonabszorpciós csontvizsgálat leletére. *Ca és Csont* 1999;2:25-7.
- Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hessev I, Melsen F, Heickendorff L, et al. Primary hyperparathyroidism: short term changes in bone remodelling and bone mineral density following parathyroidectomy. *Bone* 1999;25:237-44.
- Ross PD, Kress BC, Parson RE, Wasnich RD, Armour KA, Mizrahi IA. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. *Osteoporosis Int* 2000;11:76-82.
- Irvin GL, Carneiro DM. Management changes in primary hyperparathyroidism. *JAMA* 2000;284:934-7.
- Lakatos P, et al. Examining calcium content of urine: normal values of urine calcium/creatinin ratio in Hungary. Multicentric study. *Orv Hetilap* 1997;22:1405-9.
- D' Angelo A, Lodetti MG, Giannini S, Castrignano R, Awady M, Malvasi L. Hyperparathyroidism: cause or consequence of recurrent calcium nephrolithiasis? *Miner Electrolyte Metab* 1992;18:359-64.
- Alvarez-Arroyo MV, Traba ML, Rapado A, De La Piedra C. Role of citric acid in primary hyperparathyroidism with renal lithiasis. *Urol Res* 1992;20:88-90.
- Soreide JA, Heerden JA, Grant CS, Lo CY, Ilstrup DM. Characteristics of patients surgically treated for primary hyperparathyroidism with and without renal stones. *Surgery* 1996;120:1033-8.
- Khan A, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *Can Med Assoc J* 2000;163:184-7.
- 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.
- Gardin JP, Houillier P, Borenstein P, Paillard M. Should the parathyroid function be evaluated in a patient with calcium kidney stones? If so, when and why? *Nephrologie* 1991;12:71-7.
- Schaefer F. Pulsativ parathyroid hormon secretion in health and disease. *Journal Article* 2000;227:225-39.
- Mitlak BH, Daly M, Potts JT Jr, Schoenfeld D, Neer RM. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991;6:103-10.
- Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, Bona KH. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure. *Hypertension* 2000;35:1154-9.
- Schluter KD, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res* 1998;37:34-41.
- Nussdorfer GG, Bahcelioglu M, Neri G, Malendowicz LK. Secretin, glucagon, gastric inhibitory polypeptide, parathyroid hormone, and related peptides in the regulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Peptides* 2000;21:309-24.
- Rumenapf G, Schwill PO, Erben RG, Schreiber M, Berge B, Fries W, et al. Gastric fundectomy in the rat: effects on mineral and bone metabolism, with emphasis on the gastrin-calcitonin-parathyroid hormone-vitamin D axis. *Calcif Tissue Int* 1998;63:433-41.
- Soreide JA, Heerden JA, Grant CS, Lo CY, Ilstrup DM. Characteristics of patients surgically treated for primary hyperparathyroidism with and without renal stones. *Surgery* 1996;120:1033-8.
- Menisola S, Rosso R, Romagnoli E, Pacitti MT, Scarnecchia L, et al. Trabecular bone mineral density in primary hyperparathyroidism: relationship to clinical presentation and biomarkers of skeletal turnover. *Bone-Miner* 1993;20:113-23.
- Kanzawa M, Sugimoto T, Kobayashi A, Chihara K. Association between parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor gene polymorphism and the extent of bone mass reduction in primary hyperparathyroidism. *Hormone Metabolic Research* 2000;32:355-9.
- Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Chirtiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2000;321:598-602.
- Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hessev I, Melsen F, Heickendorff L, et al. Primary hyperparathyroidism: short term changes in bone remodeling and bone mineral density following parathyroidectomy. *Bone* 1999;25:237-44.
- Johnston CC Jr, Slemenda CW. Pathogenesis of osteoporosis. *Bone* 1995;17:19-22.
- Steiniche T, Christiansen P, Vesterby A, Ullerup R, Hessev I, Mosekilde LE, et al. Primary hyperparathyroidism: bone structure, balance, and remodeling before and 3 years after surgical. *Bone* 2000;26:535-43.
- Grey A, Mitnick MA, Masiukiewicz U, Sun BH, Rudikoff S, Jilka RL, et al. A role for interleukin-6 in parathyroid hormone induced bone resorption in vivo. *Endocrinology* 1999;140:4683-90.
- Haden ST, Brown EM, Hurwitz S, Scott J, El Hajj, Fuleihan G. The effect of age and gender on parathyroid hormone dynamics. *Clin Endocrinol Oxf* 2000;52:329-38.
- Horváth Cs, Stauder A, Takács I, Kollin É, Szűcs J, Holló I. A primer hyperparathyreosis tüneti képe az I. Belklinika 10 éves beteganyagában. *Magyar Belorv Arch* 1991;44:111-6.
- Horváth Cs, Lakatos P, Vargha P, Berecky János, Kudlák K, Seregély K, et al. Alkar-denzitometriás vizsgálatok 60 123 betegen. *Ca és Csont* 1998;1:15-9.
- Melton LJ III. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995;10:175-7.
- Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. *JAMA* 2001;286:2815-22.
- Sanders KM, Seeman E, Ugoni AM, Pasco JA, Martin TJ, Skoric B, et al. Age- and gender-specific rate of fractures in Australia: a population-based study. *Osteoporosis Int* 1999;10:240-7.
- Melton LJ, Amadio PC, Crowson CS, Falton W. Long term trends in hip fracture prevalence. The influence of hip fracture incidence and survival. *Osteoporosis Int* 1998;8:68-74.
- Melton LJ, Amadio PC, Crowson CS, et al. Long term trends in the incidence of distal forearm fractures. *Osteoporosis Int* 1998;8:341-8.
- Monta R, Yamamoto I, Yuu I. Quantitative ultrasound for the assessment of bone status. *Osteoporosis Int* 1997;7:128-34.
- Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA. Broadband ultrasound attenuation predict fractures strongly and independently of densitometry in older women. *Arch Intern Med* 1997;157:629-34.