

ВОЗМОЖНОСТИ МАРКЁРА КОСТНОГО ОБМЕНА – ОСТЕОКАЛЬЦИНА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА И ВТОРИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Ж. Е. БЕЛАЯ¹, Л. Я. РОЖИНСКАЯ^{2*}, Г. А. МЕЛЬНИЧЕНКО³, А. В. ИЛЬИН⁴, Н. В. ДРАГУНОВА⁵, Г. С. КОЛЕСНИКОВА⁶, С. А. БУТРОВА⁷, Е. А. ТРОШИНА⁸

ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России (директор академик РАН и РАМН, профессор И.И. Дедов), Москва

¹ старший научный сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий, к.м.н.

² зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий, д.м.н., профессор

³ зам. директора ФГУ ЭНЦ, директор Института клинической эндокринологии, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН

⁴ зав. лабораторией биохимии и гормонального анализа

⁵ аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий

⁶ главный научный сотрудник лаборатории гормонального анализа, д.б.н.

⁷ ведущий научный сотрудник отделения терапии, к.м.н.

⁸ зав. отделением терапии, д.м.н., профессор

Цель: оценить возможности маркёра костеобразования – остеокальцина (ОК) для диагностики эндогенного гиперкортицизма.

Материалы и методы: В проспективной части работы ОК исследовался методом электрохемилюминисцентного иммуноанализа (ЭХЛА) на автоматизированном анализаторе Cobas e601 (Хоффман Ля Рош) у пациентов с ожирением (n=106), направленных для исключения эндогенного гиперкортицизма. В ретроспективной части оценивались возможности остеокальцина для диагностики вторичного остеопороза среди больных с постменопаузальным остеопорозом (ПМО) и эндогенным гиперкортицизмом (n=106). Пациентам с подозрением на эндогенный гиперкортицизм проводилось исследование уровня свободного кортизола в слюне в 23.00, малая проба с дексаметазоном (МПД). Тестом, подтверждающим генез эндогенного гиперкортицизма, было гистологическое исследование опухоли гипофиза, надпочечника или АКГГ-продуцирующего образования после хирургического лечения или данных аутопсии.

Кривые операционных характеристик использовались для оценки и сравнения диагностических возможностей ОК. Точка разделения выбиралась с учётом максимальной суммы чувствительности и специфичности.

Результаты: Среди 106 пациентов с ожирением (средний возраст 38±14 лет; ИМТ= 36±7 кг/м²) эндогенный гиперкортицизм был подтверждён у 42 пациентов. Точка разделения – уровень ОК 8,3 нг/мл: чувствительность 73,8% (95%CI 58,9-84,7%), специфичность 96,9% (89,3-99,1%); прогностическая ценность положительного результата теста 23,6 (95%CI 5,9-93,5), прогностическая ценность отрицательного результата теста 0,27 (0,16-0,45), отношение правдоподобия для положительного результата теста 87,4 (18,2-418,7). Площадь под кривой операционной характеристики теста (ОК) – 0,859 (95%CI 0,773-0,945), что для данной категории пациентов имело меньшую диагностическую ценность по сравнению со свободным кортизолом в слюне и МПД (p<0,01).

В ретроспективной части исследования среди больных с остеопорозом у 67 пациенток был подтверждён ПМО (-2,5 T-критерий и/или наличие низкотравматичных переломов) и у 39 пациентов вторичный остеопороз на фоне эндогенного гиперкортицизма (хуже чем -2,0 Z-или T-критерий и/или наличие низкотравматичных переломов). У всех пациентов с эндогенным гиперкортицизмом было нарушение менструального цикла, 11 из них были старше 45 лет. Уровень ОК был статистически значимо ниже у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом по сравнению с ПМО. Диагностические возможности ОК для вторичного остеопороза: площадь под кривой операционной характеристики – 0,957 (95%CI 0,912-1,00). Точка разделения уровень ОК – 8,3 нг/мл чувствительность – 87,2% (95%CI 73,3-94,4), специфичность – 98,5% (95%CI 92,1-99,7%), прогностическая ценность положительного результата теста 59,2 (95%CI 8,4-416,3), прогностическая ценность отрицательного результата теста – 0,13 (0,057-0,295), отношение правдоподобия для положительного результата теста 455,6 (51,2-4055,9). Среди пациентов с эндогенным гиперкортицизмом старше 45 лет (n=11) точка разделения 8,3 нг/мл позволила добиться чувствительности 90,9% (95%CI 62,2-98,4%), специфичности – 98,5% (95%CI 92,1-99,7%).

Вывод: исследование ОК может быть рекомендовано для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением как дополнительный тест, а также для диагностики вторичного остеопороза, развившегося вследствие эндогенного гиперкортицизма.

Ключевые слова: остеокальцин, маркёры костного обмена, эндогенный гиперкортицизм, ожирение, остеопороз



Маркёры костного обмена отражают динамические процессы разрушения и образования костной ткани. В течение цикла костного ремоделирования активные клетки синтезируют белки или высвобождают продукты деградации, которые могут быть измерены в сыворотке крови или моче как маркёры костеобразования или костного разрушения [1]. Проспективные исследования показали прямую зависимость уровня маркёров костного обмена и потери минеральной плотности кости (МПК), измеренной рентгеновской остеоденситометрией (DXA) у женщин в постменопаузе [2, 3]. Кроме того, высокие уровни маркёров костного обмена (преимущественно резорбции) является независимым фактором риска переломов у нелечённых женщин в постменопаузе [4, 5]. Однако в клинической практике маркёры костного обмена можно использовать только для оценки эффективности лечения антирезорбтивным или анаболическим препаратом и приверженности больного к терапии [6, 7, 8, 9]. Исследование маркёров костного обмена не может быть рекомендовано для диагностики первичного остеопороза у индивидуального пациента, а также весьма сомнительно использовать маркёры костного обмена для выбора терапии. [10, 11]. Вместе с тем, многие исследователи показали ста-

статически значимое снижение остеокальцина у пациентов, получающих глюкокортикоидную терапию [12, 13], и среди больных с эндогенным гиперкортицизмом [14,15,16,17].

Цель нашего исследования изучить возможности остеокальцина для диагностики эндогенного гиперкортицизма в клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:

Работа состояла из двух частей:

1. В проспективной части работы исследовался остеокальцин для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. Диагностические возможности определения остеокальцина сравнивались с определением свободного кортизола в слюне.

2. В ретроспективной части работы оценивались возможности остеокальцина для диагностики вторичного остеопороза на фоне эндогенного гиперкортицизма.

Для проспективной части работы включались пациенты, которые были направлены в ФГУ ЭНЦ после осмотра специалистами в регионах для исключения эндогенного гиперкортицизма, а также самостоятельно обращались с целью

* rozh@endocrincentr.ru

исключить эндокринный генез ожирения за период с января 2010 года по январь 2011 гг.

Критерии исключения: беременность, работа в ночное время, кровоточивость дёсен, приём глюкокортикоидных гормонов, острые инфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний, тяжёлые соматические заболевания (почечная и печёночная недостаточность, терминальные состояния, острые периоды инсульта и инфаркта, ранее диагностированные злокачественные новообразования), тяжёлые психические расстройства, злоупотребление алкоголем (установленный диагноз хронический алкоголизм или употребление крепких алкогольных напитков ежедневно).

Забор крови для определения уровня остеокальцина производился утром в интервале времени 8.30-9.30 натощак. Образцы сыворотки в порядке поступления направлялись на электрохемилюминисцентный иммуноанализ (ЭХЛА) на автоматическом анализаторе Cobas e 601 фирмы Хоффманн-Ла Рош (диагностический набор N-Mid osteocalcin кат № 12149133 122).

Забор слюны производился самостоятельно пациентами с ожирением в 23.00 с применением специальной системы для сбора слюны Salivette Sarstedt. Полученный образец слюны в порядке поступления направлялся на ЭХЛА на автоматическом анализаторе Cobas e 601 фирмы Хоффманн-Ла Рош, (диагностический набор Cortisol кат. № 11875116 122).

В ходе проспективной части работы пациентам проводилась малая проба с дексаметазоном (МПД) по стандартному протоколу: в 23.00 (после сбора слюны) пациент принимал дексаметазон 1 мг, следующим утром между 8-9.00 часами проводился забор крови на кортизол [18]. Современными клиническими рекомендациями для выявления эндогенного гиперкортицизма рекомендована точка разделения выше 50 нмоль/л после проведения МДП [18], и этот критерий принят нами в работе Кортизол в сыворотке крови исследовался методом ЭХЛА на автоматическом анализаторе фирмы Cobas e 601 Хоффманн-Ла Рош (диагностический набор Cortisol кат. № 11875116 122).

Пациенты, у которых уровень кортизола в слюне превышал ранее предложенную минимальную точку разделения 4,5 нмоль/л [19] и/или с отрицательным результатом МПД подвергались дальнейшему обследованию. Необходимые исследования назначались индивидуально, но, как правило, включали оценку уровня свободного кортизола в моче, исследований уровня АКТГ, по показаниям проведение мультиспиральной компьютерной томографии надпочечников и/или магнитнорезонансной томографии головного мозга, а также проведение фармакологических проб. Диагноз конкретной формы эндогенного гиперкортицизма устанавливался на основании топической локализации опухоли и гистологического подтверждения после проведения хирургического вмешательства или данных аутопсии.

Для ретроспективной части работы были отобраны пациенты с подтверждённым диагнозом эндогенный гиперкортицизм и наличием остеопороза (снижение МПК ниже -2,0 SD по Т или Z- критериям и/или низкотравматичные переломы, подтверждённые рентгенологически) и женщины, обратившиеся в ФГУ ЭНЦ по поводу остеопороза, у которых был подтверждён диагноз постменопаузальный остеопороз (ПМО) (снижение МПК до -2,5 по Т критерию и/или низкотравматичные переломы, подтверждённые рентгенологически).

Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции проводилась на рентгеновском аппарате Axiom Icons R200 "Siemens".

Рентгеновская остеоденситометрия (DXA) выполнялась на аппарате «Prodigy» GE (Lunar).

Статистический анализ:

Демографические и антропометрические характеристики пациентов, а также результаты лабораторных исследований представлены в виде медианы (Me) и интерквартильно-

го размах (Q25-Q75). Независимые переменные сравнивались с использованием критерия Манна-Уитни. Поиск точек разделения и расчёт их чувствительности и специфичности проводился на основании построения кривой операционных характеристик (ROC-анализ). В качестве оптимальной точки разделения использовался уровень остеокальцина в сыворотке крови, которому соответствовала максимальная сумма чувствительности и специфичности метода, рассчитанная по данным ROC-анализа отдельно для выявления эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением, а также выявления пациентов с вторичным остеопорозом вследствие эндогенного гиперкортицизмом. Для сравнения качества диагностических тестов сравнивались площади под кривыми операционных характеристик.

Для анализа данных использовался статистический пакет SPSS 16.0 и MedCalc.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В проспективной части работы уровень остеокальцина был исследован у 106 пациентов с ожирением (медиана возраста (Q25-Q75) 39 (26-49) лет; ИМТ 35 (31-41) кг/м²), среди которых у 42 больных был подтверждён эндогенный гиперкортицизм. Данные о пациентах сведены в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристики пациентов, включенных в исследование

	Эндогенный гиперкортицизм медиана (Q25-Q75)	Алиментарно-конституциональное ожирение медиана (Q25-Q75)	p
Количество человек	42	64	
Пол Ж:М (%)	34 (81%):8 (19%)	45(70%):19(30%)	
Возраст (лет)	37 (24-51)	39 (29-48)	0,61
ИМТ (кг/м ²)	31,5 (28-37)	37 (34-42)	<0,01
Остеокальцин (нг/мл)	6,5 (4,1-10,2)	16,5 (13,2-23,3)	<0,01
Кортизол в слюне в 23.00 (нмоль/л)	23,3 (16,0-43,8)	3,1 (2,0-4,4)	<0,01

Таким образом, пациенты с ожирением на фоне эндогенного гиперкортицизма статистически значимо не отличались по возрасту от больных с алиментарно-конституциональным ожирением, однако были худее. Уровень остеокальцина у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом статистически значимо ниже, а свободный кортизол в слюне выше, по сравнению с алиментарно-конституциональным ожирением.

Точка разделения- уровень остеокальцина – 8,3 нг/мл (максимальная сумма чувствительности и специфичности) демонстрирует чувствительность 73,8% (95%ДИ 58,9-84,7%), специфичность 96,9% (89,3-99,1%); прогностическая ценность положительного результата 23,6 (95%CI 5,9-93,5), прогностическая ценность отрицательного результата 0,27 (95%ДИ 0,16-0,45), отношение правдоподобия для -положительного результата теста 87,4 (95%ДИ18,2-418,7). Предложенная ранее точка разделения 12,9 нг/мл [20] демонстрирует лучшую чувствительность – 81,0%, но значительно уступает по специфичности – 78,1%.

При анализе диагностических возможностей различных исследований площади под кривыми операционных характеристик составили: 0,859 (95% ДИ 0,773-0,945) для остеокальцина; 0,961 (95% ДИ 0,928-0,994) для свободного кортизола в слюне в 23.00 и 0,977 (95% ДИ 0,954-1,0) для малой пробы с дексаметазоном. Исследование остеокальцина оказалось статистически значимо менее информативным

методом для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением по сравнению с исследованием свободного кортизола в слюне в 23.00 ($p=0,015$) и МПД ($p=0,003$), которые между собой не отличались ($p=0,316$). Кривые операционных характеристик для остеокальцина и свободного кортизола в слюне представлены на Рисунке 1.

Ретроспективно остеокальцин исследовался для диагностики вторичного остеопороза, развившегося вследствие эндогенного гиперкортицизма. Уровень остеокальцина измерялся у 67 женщин (возраст 69 (61-73); ИМТ 24,2 (20,8-27,1)) с постменопаузальным остеопорозом без лечения (Т-критерий в шейке бедра -2,4 (-2,8 – -1,8), в L1-L4 -2,9 (-3,7 – -2,5), у 35 (51,5%) человек уже были низкотравматичные переломы. Пациенты с вторичным остеопорозом на фоне эндогенного гиперкортицизма ($n=38$, в том числе 4 мужчины) в целом были моложе 33,5 (24,5-45) и с большим ИМТ 29,7 (26,0-32,3), у женщин наблюдалась вторичная аменорея. Остеопороз протекал тяжелее: низкотравматичные переломы наблюдались у 26 (68%) человек при сравнительно небольшом снижении МПК Z-критерий в шейке бедра -1,2 (-2,1- -0,8) и в L1-L4 -2,5 (-3,0 – -1,45). Остеокальцин был статистически значимо ниже у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом (4,6 (3,2-7,2)) по сравнению с ПМО 23,2 (16,5-29,4) $p<0,01$. При анализе диагностических возможностей остеокальцина площадь под кривой операционной характеристики составила -0,957 (95%CI 0,912-1,00) (Рисунок 2.) Оптимальная точка разделения 8,3 нг/мл продемонстрировала чувствительность – 87,2% (95%ДИ 73,3-94,4), специфичность – 98,5% (95%CI 92,1-99,7%), прогностическая ценность положительного результата 59,2 (95%CI 8,4-416,3), прогностическая ценность отрицательного результата – 0,13 (0,057-0,295), отношение правдоподобия для положительного результата теста 455,6 (51,2-4055,9). Среди пациентов с эндогенным гиперкортицизмом старше 45 лет ($n=11$ возраст 51 (46-54); ИМТ 30,8 (27,5-33,2); Т-критерий шейка бедра – 1,6 (-1,9- -1,45); L1-L4 -1,85 (-2,2- -0,15); низкотравматичные переломы у 9 человек (81,8%)), исследование остеокальцина также показало хорошую возможность метода: площадь под кривой операционной характеристики – 0,924 (0,784-1,064). Точка разделения 8,3 нг/мл позволила добиться чувствительности 90,9% (95%ДИ 62,2-98,4%), специфичности – 98,5% (95%ДИ 92,1-99,7%) среди старшей возрастной категории.

Обсуждение результатов

Остеокальцин – наиболее часто встречающийся неколагенный белок костной ткани [21], выделяемый остеобла-

стом во время синтеза остеоида. Точная функция остеокальцина неизвестна, наиболее вероятно молекула играет роль в минерализации остеоида. Вновь синтезируемый остеокальцин встраивается в костный матрикс и лишь небольшое его количество выделяется в циркуляцию, отражая позднюю стадию костеобразования. В ряде работ показана сильная корреляционная связь между уровнем остеокальцина в сыворотке крови и активностью костеобразования, полученного при гистоморфометрии кости и исследованиях кинетики кальция [22, 23]. Остеокальцин быстро разрушается *in vivo* и *in vitro* и в циркуляции присутствует как интактная молекула, так и фрагмент 1-43 аминокислоты [24].

Концентрация остеокальцина зависит от времени суток и достигает максимума в 4.00 утра, но не зависит от употребляемых продуктов питания накануне, а также не требует забора крови натощак [25]. Концентрация остеокальцина уменьшается при замораживании образцов и при гемолизе крови [26, 27]. Применение автоматизированного электрохемилюминисцентного иммуноанализа позволяет выполнять исследование в рутинной практике в режиме реального времени без предварительного замораживания образцов сыворотки. Кроме того, метод ЭХЛА с наборами компании Roche Diagnostic позволяют оценить не только интактный остеокальцин, но и N-терминальный фрагмент, который быстро образуется при деградации остеокальцина *in vitro*. В целом, данный метод кажется оптимальным для исследования диагностических возможностей остеокальцина в клинической практике.

Остеокальцин для диагностики эндогенного гиперкортицизма впервые был исследован у 151 пациента, среди которых гиперкортицизм подтвердился у 23 человек, остальные пациенты: ($n=18$) страдали субклиническим гиперкортицизмом, гормонально-неактивной аденомой надпочечника ($n=40$) и были здоровыми людьми с нормальным ИМТ ($n=70$) [20]. По данным этого исследования остеокальцин лишь немного уступал измерению свободного кортизола в слюне и крови в 24.00, а также малой пробе с дексаметазоном (площадь под кривыми операционных характеристик – 0,979 (слюна), 0,993 (МПД), 0,922 (остеокальцин)). Однако метод исследовался для выявления пациентов с активным гиперкортицизмом среди здоровых людей с нормальной ИМТ, в том числе и у больных с инсидентальными надпочечников без нарушения эндокринной функции [20]. В нашем исследовании включались пациенты с ожирением, т.е. в состоянии функционального гиперкортицизма и соответственно диагностические возможности метода были несколько хуже. На большей выборке пациентов исследование остеокальци-

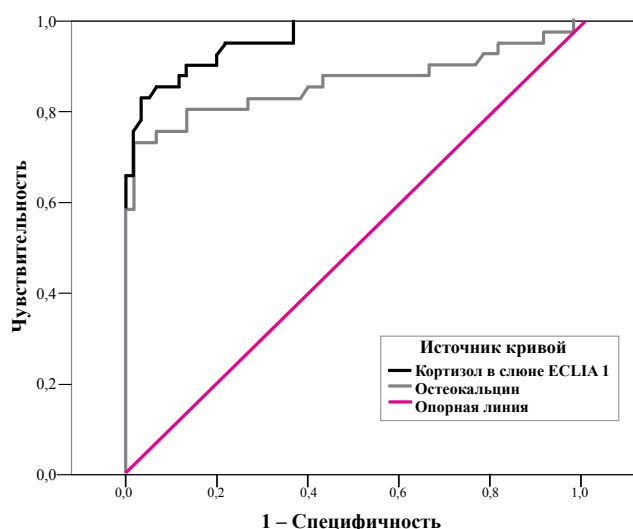


Рис. 1 Кривые ROC

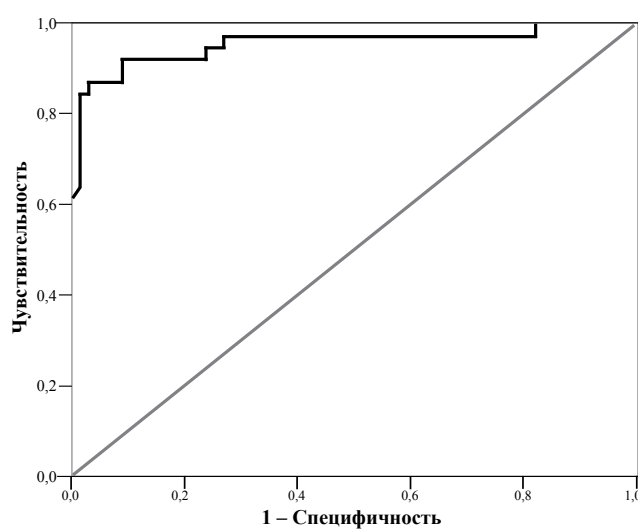


Рис. 2. ROC кривая

на обладает меньшей информативностью для выявления эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением по сравнению с традиционным определением свободного кортизола в слюне и МПД. Тем не менее, в сомнительных случаях определение низкого уровня остеокальцина может помочь в установлении диагноза гиперкортицизма

Вместе с тем, остеокальцин оказался перспективным маркером для диагностики вторичного остеопороза на фоне эндогенного гиперкортицизма. Эта часть работы имеет ограничения, т.к. проводилась ретроспективно и лишь 11 пациентов с эндогенным гиперкортицизмом можно отнести к старшей возрастной группе. По данным литературы, вторичный остеопороз, в том числе у молодых пациентов, в основном связан с высоким уровнем костного обмена (при манифестном и субклиническом тиреотоксикозе, гиперпаратиреозе) [12, 28, 29] и только стероидный остеопороз характеризуется низким уровнем остеокальцина. Определение остеокальцина ниже 8,3 нг/мл может помочь в установлении причины остеопороза у пациентов со стертой картиной гиперкортицизма.

Таким образом, подавление остеокальцина чрезвычайно специфично для пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. У пациентов с ожирением, в условиях функционального гиперкортицизма, остеокальцин оказался хорошим диагностическим тестом, но всё же хуже, чем исследование свободного кортизола в слюне в 23.00 и МПД. Остеокальцин может оказаться полезным диагностическим тестом при первичном обращении по поводу остеопороза и низкотравматичных переломов.

ВЫВОДЫ

1. Исследование остеокальцина методом ЭХЛА на автоматизированном анализаторе Cobas e601 Хоффманн Ля Рош может быть рекомендовано для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением в качестве дополнительного теста в сомнительных случаях

2. Определение остеокальцина может быть целесообразно для установления причины вторичного остеопороза: его уровень ниже 8,3 нг/мл у нелеченных пациентов свидетельствует о гиперкортицизме. Проспективное исследование среди пациентов с различной этиологией остеопороза позволит уточнить диагностические возможности метода.

Финансирование: Работа поддержана грантом Президента для молодых учёных № МК-6978.2010

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Brown JP, Albert C, Nassar BA, Adachi JD, Davison KS, Dooley KC, Don-Wauchope A, Douville P, et.al.// *Clinical Biochemistry*, 2009, Vol. 42, pp. 929-942
- Vasikaran SD. Utility of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in management of osteoporosis.// *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2008, Vol. 45, pp. 221-258
- Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J.: The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the international Osteoporosis Foundation.// *Osteoporosis International*, 2000, Vol. 11 suppl 6, s2-s17
- Johnell O, Oden A, De Laet C, Garnero P, Delmas PD, Kanis JA.: Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability.// *Osteoporosis International*, 2002, Vol. 13, pp. 523-526
- Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD.: Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study.// *J. Bone Miner Res*, 2005, Vol. 20, pp. 1813-1819
- Sarkar S, Reginster JY, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD.: Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk.// *J. Bone Miner. Res*, 2004, Vol. 19, pp. 394-401
- Dobnig H, Sipos A, Jiang Y, et.al.: Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy.// *J. Clin Endocrinol Metab*, 2005, Vol. 90, pp. 3970-3977
- Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial.// *J. Clin Endocrinol Metab*, 2004, Vol. 89, pp. 1117-1123
- Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, et.al.: Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J. Clin Endocrinol Metab*, 2007, Vol. 92, pp. 1296-1304
- Reginster JY, Collette J, Neuprez A, Zegels B, Deroisy R, Bruyere O.: Role of biochemical markers of bone turnover as prognostic indicator of successful osteoporosis therapy.// *J. Bone*, 2008, Vol. 42, pp. 832-836
- Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, Grauer A.: Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risendronate.// *J. Bone Miner Res.*, 2004, Vol. 19, pp. 323-329
- Lukert BP, Higgins JC, Stoskopf MM.: Serum osteocalcin is increased in patients with hyperthyroidism and decreased in patients receiving glucocorticoids.// *J. Clin Endocrinol Metab*, 1986, Vol. 62, pp. 1056-1058
- Barahona MJ, Sucunza N, Resmini E, Fernandez-Real JM, Ricart W, Moreno-Navarrete JM, Puig T, Wagner AM, Rodriguez-Espinosa J, Farrerons J, Webb SM.: Deleterious effects of glucocorticoid replacement on bone in women after long-term remission of Cushing's syndrome.// *J. Bone Miner Res*, 2009, Vol. 24, pp. 1841-1846
- Рожинская Л.Я. «Остеопенический синдром при заболеваниях эндокринной системы и постменопаузальный остеопороз: патогенетические аспекты, диагностика и лечение». Диссертация докторская, Москва, 2002г.
- Sartorio A, Conti A, Ferrario S, Passini E, Re T, Ambrosi B.: Serum bone Gla protein and carboxyterminal cross-linked telopeptide of type I collagen in patients with Cushing's syndrome.// *Postgrad Med J.*, 1996, Vol. 72, pp. 419-422
- Szappanos A, Toke J, Lippai D, Patocs A, Igaz P, Szucs N, Futo L, Glaz E, Racz K, Toth M.: Bone turnover in patients with endogenous Cushing's syndrome before and after successful treatment.// *Osteoporosis International*, 2010, Vol. 21, pp. 637-645
- Kristo C, Jemtland R, Ueland T, Godang K, Bollerslev J.: Restoration of the coupling process and normalization of bone mass following successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long-term study.// *Eur J. Endocrinology*, 2008, Vol. 154, pp. 109-118
- Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM.: The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline.// *J. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008, Vol. 93, pp. 1526-1540
- Beko G, Varga I, Glaz E, Sereg M, Feldman K, Toth M, Racz K, Patocs A.: Cutoff values of midnight salivary cortisol for the diagnosis of overt hypercortisolism are highly influenced by methods.// *Clin Chim Acta*, 2010, Vol. 411, pp. 364-367
- Sereg M, Toke J, Patocs A, Varga I, Igaz P, Szucs N, Horanyi J, Pusztai P, Czirkas J, Glaz E, Racz K, Toth M.: Diagnostic performance of salivary cortisol and serum osteocalcin measurements in patients with overt and subclinical Cushing's syndrome.// *Steroids*, 2011, Vol. 76, pp. 38-42
- Lee AJ, Hodges S, Eastell R.: Measurement of osteocalcin.// *Ann Clin Biochem*, 2000, Vol. 37 (Pt 4), pp. 432-446
- Delmas PD, Malaval L, Arlot ME, Meunier PJ.: Serum bone Gla-protein compared to bone histomorphometry in endocrine diseases.// *Bone*, 1985, Vol. 6, pp.339-341
- Charles P, Poser JW, Mosekilde L, Jensen FT.: Estimation of bone turnover evaluated by ⁴⁷Ca-kinetics. Efficiency of serum bone gammacarboxyglutamic acid-containing protein, serum alkaline phosphatase, and urinary hydroxyproline excretion.// *J. Clin Invest*, 1985, Vol. 76, pp. 2254-2258
- Delmas PD, Christiancen C, Mann KG, Price PA.: Bone Gla protein (osteocalcin) assay standardization report.// *J. Bone Miner Res*, 1990, Vol. 5, pp. 5-11
- Schlemmer A, Hassager C.: Acute fasting diminishes the circadian rhythm of biochemical markers of bone resorption.// *European J. Endocrinology*, 1999, Vol. 140, pp. 332-337
- Gundberg CM, Wilson PS, Gallop PM, Parfitt AM.: Determination of osteocalcin in human serum: results with two kits compared with those by a well-characterized assay.// *Clin Chem*, 1985, Vol. 31, pp. 1720-1730
- Diaz Diego EM, Guerrero R, de la Piedra C.: Six osteocalcin assays compared.// *Clin Chem*, 1994, Vol. 40, pp. 2071-2077
- Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Фадеев В.В., Алексеева Т.М., Дорофеева О.К., Попова В.Г., Сазонова Н.И., Чернова Т.О., Колесникова Г.С., Ильин А.В. «Минеральная плотность костной ткани и показатели костного метаболизма у женщин в менопаузе с субклиническим тиреотоксикозом различного генеза».// *Ж. Остеопороз и остеопатии*, 2006 № 1 стр. 13-17
- Дедов И.И., Рожинская Л.Я. Мокрышева Н.Г., Васильева Т.О. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза. // *Ж.. Остеопороз и остеопатии*. 2010; 1: 13–18.