

Muskuloskeletálne zmeny pri hypotyreóze

Musculoskeletal changes in hypothyroidism

Michal Kyselovič², Michal Petričko¹, Martin Kužma¹, Peter Jackuliak¹, Zdenko Killinger¹, Juraj Payer¹

¹V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Urgentný príjem UNB, Nemocnica Sv. Cyrila a Metoda, Bratislava

✉ **doc. MUDr. Martin Kužma, PhD.** | martin.kuzma@fmed.uniba.sk | www.uniba.sk

Received | Doručené do redakcie | Doručeno do redakce 7. 7. 2021

Accepted | Prijaté po recenzii | Prijato po recenzii 16. 8. 2021

Abstrakt

Primárna hypotyreóza má významný vplyv na poruchy všetkých sústav, vrátane pohybového aparátu a celkového habitu človeka. Cieľom tohto článku je poukázať na hlavné patofyziologické zmeny v svalovom aparáte pri primárnej hypotyreóze, rozdiely v kompozícii tela u hypotyreózneho a eutyroidnej populácie. Príznaky vznikajúce deficitom tyreoidných hormónov sa označujú ako hypotyreózna myopatia. Tá býva komplikáciou pri nedostatočne kontrolovanej alebo neliečenej hypotyreóze. Častou manifestáciou je aj myoedém, na ktorý sa žiaľ v klinickej praxi často zabúda. Naopak výnimočne sa u pacientov vyskytuje generalizovaná svalová pseudohypertrofia, ktorá sa u dospelých označuje ako Hoffmannov syndróm a pri deťoch zas Kocher-Debré-Sémélaigne syndróm. Pri hypotyreóze dochádza aj k významnému úbytku svalovej hmoty a sily, pričom jej správou terapiou môžeme dosiahnuť takmer úplnú remisiu sarkopénie. Vo všeobecnosti sa ukazuje, že s výškou hladiny hormónu TSH u hypotyreózných pacientov stúpa aj množstvo tuku v tele, množstvo beztukovej hmoty klesá, spolu so svalovou silou. Pacienti s hypotyreózou majú celkovo vyšší obsah tuku v tele ako eutyroidná populácia. Tyroidálne hormóny sa uplatňujú aj pri vývoji a maturácii kostí, majú vplyv na metabolizmus vápnika a spolu s GH a PTH môžu prispievať k významným zmenám kostného obratu.

Kľúčové slová: Hoffmannov syndróm – Kocher-Debré-Sémélaigne syndróm – hypotyreózna myopatia – primárna hypotyreóza – sarkopénia

Abstract

Primary hypothyroidism has a significant impact on disorders of all organ systems, including the muscular system and body composition. The aim of this article is to describe main pathoanatomical and pathophysiological changes in the muscular system of patients with primary hypothyroidism and differences in body composition between hypothyroid and euthyroid population. Thyroid hormone deficiency symptoms are termed as hypothyroid myopathy. The emergence of these symptoms can be often caused by insufficient monitoring or lack of treatment of patients with hypothyroidism. Myoedema can be a common manifestation, but it is often forgotten in clinical practice. On the other hand, generalized muscular pseudohypertrophy, referred to as Hoffmann's syndrome in adults and Kocher-Debre-Semelaigne syndrome in children is rare. In hypothyroidism, there is also a significant loss of muscle mass and strength, however, with good management we can achieve almost complete remission of sarcopenia. In general, it has been shown that with the increased level of the TSH hormone in hypothyroid patients, the amount of fat in the body also increases. Moreover, the amount of fat-free mass decreases, along with muscle strength. Consequently, patients with hypothyroidism have higher body fat compared to the euthyroid population. Thyroid hormones are also involved in bone development and maturation, affect calcium metabolism and, together with GH and PTH, can contribute to significant changes in bone turnover.

Keywords: hypothyroid myopathy – myoedema – primary hypothyroidism – sarcopenia – skeletal changes

Úvod

Metabolizmus kostrových svalov a fenotypizácia svalových vlákien sú výrazne ovplyvňované hormónmi štítnej žľazy. Nie je preto prekvapujúce, že pri hypotyreózných stavoch dochádza k významným morfológickým a funkčným zmenám v tomto type tkaniva. Výskyt muskulárnych príznakov je pri hypotyreóze častý a rôzne štúdie odhadujú ich prítomnosť u 30–80 % prípadov [1]. Prítomnosť týchto príznakov je však iba zriedka izolovaná, zvyčajne sa vyskytujú spolu s ostatnými ťažkosťami a dotvárajú klinický obraz pacienta. Svalové príznaky vznikajúce následkom deficitu tyreoidných hormónov sa niekedy spoločne označujú ako hypotyreózu zapríčinená myopatia (resp. hypotyreózna myopatia), čo je syndróm podobný polymyozitíde [2].

Myopatia podmienená hypotyreózou

Pacienti s hypotyreózou pociťujú svalovú slabosť, stuhnutosť, kŕče, spomalenie šlachovo-okosticových reflexov, myalgie, parestézie a celkovú únavu [2]. Slabosť jednej alebo viacerých svalových skupín je prítomná u 38 % pacientov, čo je zrejme z výsledkov merania svalovej sily [3]. Ide o slabosť lokalizovanú predovšetkým v proximálnych svalových skupinách a je pre pacienta často obmedzujúca, pretože ide najmä o svaly zabezpečujúce motilitu v bedrovom kĺbe a svaly ramena. Z anamnestických údajov je možné zistiť problémy pri zdolávaní schodov či vstávaní z polohy v podrepe [4]. Spomalenie kontrakcie a relaxácie svalov sa prejavuje ako oneskorenie šlachovo-okosticových reflexov, ktoré je najlepšie pozorovateľné na Achilovej šľache. Niektorí pacienti majú dokonca ťažkosti s uvoľnením svalov po kontrakcii, napríklad po uchopení predmetu rukou [1]. Exacerbáciu týchto príznakov je možné vyprovokovať zvýšenou fyzickou námahou alebo aplikáciou chladu.

Myopatia sa vyvíja ako komplikácia nedostatočne kontrolovanej alebo neliečenej hypotyreózy. Vyskytuje sa u kongenitálnych, ale aj získaných foriem hypotyreózy a niekedy sa manifestuje aj ako jeden z príznakov subklinickej hypotyreózy. Príznaky sú významné pri ich rýchlom nástupe v prípade hypotyreózy po terapii rádiojódom alebo po tyreoidektómii. Ženy sú myopatiou postihované častejšie ako muži. Štúdie naznačujú, že rozsah veku, v akom sa syndróm vyskytuje, je 40–70 rokov [2,4]. Presná patogenéza myopatie vznikajúcej na základe hypotyreózy nebola doposiaľ zistená.

Porucha mitochondriálneho oxidačného metabolizmu sa považuje za pravdepodobnú príčinu svalových ťažkostí, čo je zrejme z nárastu pomeru anorganického fosfátu k ATP v pokojovom svale. U hypotyreózných pacientov je tiež významne znížený fosfokreatín v pracujúcom svale a súčasne viac klesá intracelulárne pH oproti kontrolným eutyreoidným subjektom. Premena rýchlych sva-

lových vlákien typu II na pomalé svalové vlákna typu I sa podieľa na zmene svalovej bioenergetiky. Svalovou biopsiou bol preukázaný prípad, v ktorom mal pacient so svalovými kŕčmi zníženú aktivitu alfa-glukozidázy. Po liečbe levotyroxínom príznaky vymizli a aktivita svalových enzýmov sa vrátila do normálu [3]. Elektromyogram môže mať normálny charakter, alebo môže vykazovať určité abnormality. Boli opísané polyfázické akčné potenciály, nadmerná dráždivosť, opakované výboje a nízkonapäťové krátkodobé potenciály motorických jednotiek. Doba reflexnej kontrakcie a relaxácie je predĺžená hlavne pre zmeny vo svalovej kontraktilitate. Krokom obmedzujúcim rýchlosť svalovej relaxácie je predovšetkým spätné vychytávanie vápnika sarkoplazmatickým retikulom. V kostrovom svale je tento proces závislý od vápnikovej ATPázy. Posledné štúdie naznačujú, že aktivita spomínanej ATPázy (SERCA-1) je pri hypotyreóze výrazne znížená a dôsledkom toho vzniká sprievodná dysfunkcia spätného vychytávania vápnika [3].

Myoedém

Myoedém je jedným zo znakov hypotyreoidnej myopatie, pričom častejšie sa vyskytuje v klinickom obraze primárnej ako sekundárnej hypotyreózy. Jeho incidencia sa v rámci primárnej hypotyreózy odhaduje v rozmedzí 30–80 % [5]. Myoedém je lokálna, tuhá svalová kontrakcia s krátkodobým trvaním. Kontrakcia svalstva je spôsobená lokálnym uvoľňovaním vápnika a jeho oneskoreným spätným vychytávaním do sarkoplazmatického retikula [6]. Ide o prechodný jav, jeho intenzita klesá s opakovaným vyvolávaním. Opuch dosiahne svoju maximálnu veľkosť po 1–2 sekundách a postupne ustupuje v priebehu približne 5–10 sekúnd. Sval následne nadobudne svoj normálny hladký obrys [7].

Tento klinický príznak zostáva často nepovšimnutý, pretože v súčasnej klinickej praxi sa na vyšetrenie myoedému zabúda. Autori Balachandran et al [5] sa domnievajú, že príčinou môže byť presvedčenie, že symptóm je nedostatočne senzitívny a nedostatočne špecifický pre toto ochorenie. Ak však má lekár podozrenie, že pacient trpí hypotyreózou, vyšetrenie myoedému má význam [7]. Ďalšou zaujímavosťou je, že myoedém vzniká okrem hypotyreózy aj za rôznych neurologických stavov. Tento príznak je prítomný tiež v podmienkach podvýživy, nedostatku vitamínov a mentálnej anorexie [5].

Hoffmanov syndróm a Kocher-Debré-Sémélaigne syndróm

Generalizovaná svalová pseudohypertrofia sprevádzaná svalovou únavou a spomalením pohybov sa výnimočne vyskytuje u niektorých pacientov s hypotyreózou. Jav je u dospelých označovaný ako Hoffmannov syndróm a ako Kocher-Debré-Sémélaigne syndróm u detí. U detí výskyt

Kocher-Debré-Sémelaigne syndrómu varíruje od veku 18 mesiacov až 10 rokov. Syndróm je typický prítomnosťou svalovej pseudohypertrofie a dlhotrvajúcej stredne ťažkej až ťažkej hypotyreózy [8]. Zväčšené svaly majú pevnú, pružnú povahu, svalová sila je znížená a svaly sú o niečo hypotonickéjšie v porovnaní so svalmi zdravých osôb [9]. Hoffmanov syndróm je pozorovaný u dospelých jedincov, väčšinou mužov s dlhotrvajúcou neliečenou hypotyreózou [10]. Pri tomto syndróme sa vyskytuje svalová pseudohypertrofia, svalová slabosť a spomalenie mentálnych a pohybových aktivít [11]. Charakteristické sú zvýšené svalové enzýmy, predovšetkým kreatínkináza.

Sarkopénia podmienená hypotyreózou

Pôvodne bola sarkopénia charakterizovaná ako strata svalovej hmoty podmienená starnutím. Počas starnutia progresívne klesá množstvo svalovej hmoty a dochádza k svalovej dysfunkcii. Starnutie je sprevádzané rôznymi komorbídnymi stavmi, ktoré môžu prispievať k rozvoju sarkopénie. O sarkopénii platí, že sa vyskytuje aj v súvislosti s mnohými chronickými chorobami vrátane endokrinných porúch, a to nielen u starších pacientov. Môže to byť príčina alebo následok základnej choroby. Z toho dôvodu bola sarkopénia predefinovaná ako strata funkcie svalov spojená so znížením množstva svalovej hmoty [12]. Rozlišovanie medzi sarkopéniou súvisiacou s vekom a sarkopéniou spôsobenou špecifickým ochorením je náročné z dôvodu častých a komplikovaných vzájomných vzťahov. V každom prípade, bez ohľadu na vek pacienta sarkopénia zvyšuje morbiditu a mortalitu v populácii [13].

Presný mechanizmus rozvoja sarkopénie nie úplne je jasný. Ochorenia štítnej žľazy vrátane hypotyreózy sú aj napriek tomu preukázateľne spojené s poklesom svalovej hmoty a svalovej sily [14]. Svalová prierezová plocha je znížená a vo svalových vláknach dochádza k poklesu produkcie ATP. Nadmerná expresia p43 zvyšuje oxidačný stres a znižuje obsah mitochondrií vo svaloch. Napriek dôkazom poukazujúcim na možný kauzálny vzťah medzi hypotyreózou a sarkopéniou je potrebné ďalšie skúmanie na pochopenie presného molekulárneho mechanizmu tejto asociácie [15]. Terapiou hypotyreózy je možné dosiahnuť takmer úplnú remisiu svalových príznakov sarkopénie [14]. Niektoré štúdie, ktoré skúmali súvislosť medzi hladinami hormónov štítnej žľazy a parametrami sarkopénie, preukazujú protichodné výsledky. Išlo však o súvis sarkopénie so subklinickou hypotyreózou, nie s hypotyreózou s plne vyvinutým klinickým obrazom [16].

Pre hodnotenie sarkopénie je potrebné objektívne meranie svalovej sily a svalovej hmoty. Existuje viacero metód, ktoré sa v súčasnosti využívajú pre toto antropometric-

ké vyšetrenie. Ide napríklad o meranie rýchlosti chôdze, meranie obvodu lýtky, bioimpedančnú analýzu, hodnotenie sily úchopu dynamometrom, DEXA a zobrazovacie metódy (výpočtová tomografia a magnetická rezonancia). Európska pracovná skupina pre sarkopéniu u starších ľudí (EWGSOP – European Working Group on Sarcopenia in Older People) navrhla nasledujúce diagnostické kritériá. Pre stanovenie diagnózy sarkopénie je potrebná prítomnosť 1. kritéria v kombinácii s prítomnosťou aspoň jedného z nasledujúcich dvoch ďalších kritérií [17]:

- prítomnosť zníženej svalovej hmoty hodnotenej indexom hmotnosti kostrového svalstva najviac 8,90 kg/m² (muži) a 6,37 kg/m² (ženy)
- znížená svalová sila hodnotená silou úchopu < 30 kg (muži) a < 20 kg (ženy)
- nízka fyzická výkonnosť hodnotená rýchlosťou chôdze najviac 0,8 m/s

Hypotyreóza a kompozícia tela

Hypotyreóza indukuje zníženie bazálneho metabolizmu, termogenézy, akumuláciu glykozaminoglykánov a znížený prietok obličkami, čo sú faktory vedúce k retencii vody. Prírastok hmotnosti je teda spôsobený hlavne zadržaním tekutín. Naproti tomu, niektoré štúdie zistili vyššiu prevalenciu hypotyreózy u obezých pacientov. To pravdepodobne prispelo k všeobecnému presvedčeniu, že obezita je priamo asociovaná s hypotyreózou. Americká tyreoidologická asociácia (ATA – American Thyroid Association) však poukázala, že pre dokázanie tejto spätosti absentujú jednoznačné dôkazy [18]. Štúdie, ktoré sa zaoberali kompozíciou tela hypotyreóznymi pacientmi a výsledky porovnávali s eutyroidnými osobami, zistili na základe bioimpedančných analýz zaujímavé informácie. Pacienti s dlhotrvajúcou hypotyreózou a rovnako aj pacienti v akútnom hypotyreóznom stave majú vyšší obsah telesného tuku ako zdravé osoby [19]. Aj experimentálne štúdie s využitím zvieracích subjektov, u ktorých bola indukovaná hypotyreóza, preukázali zvýšenie celkového obsahu tuku v tele. Pracuje sa s teóriou, že hypotyreóza znižuje lipogénu v pečeni a v bielom tukovom tkanive. Na druhej strane, súčasne dochádza aj k zníženiu lipolýzy v dôsledku zníženej citlivosti na katecholamíny a k zvýšenej citlivosti adipocytov na účinok inzulínu [20].

Termín beztuková hmota sa pri bioimpedančných analýzach používa často, ale všeobecný konsenzus ako definovať túto zložku neexistuje. Zvyčajne sa predpokladá, že pozostáva z bielkovín, štruktúrnych lipidov, vody, glykogénu a ďalších zložiek. Na prvý pohľad sa zdá, že množstvo beztukovej hmoty je u pacientov s hypotyreózou variabilné a neexistuje korelácia medzi hladinou TSH v sére a touto telovou zložkou. Štúdie naznačujú, že pacienti s hypotyreózou nemajú beztukovú hmotu signifi-

kantne zmenenú oproti eutyreóznym kontrolným subjektom. Množstvo beztukovej hmoty je pravdepodobne významne dependentné na stupni obezity a závislosť od závažnosti a trvania hypotyreózy je otázna [19].

Hormóny štítnej žľazy a kosť

Tyreoidálne hormóny majú nezastupiteľnú úlohu vo vývoji kosti počas fetálneho obdobia, v kostnej modulácii v detstve a pri remodelačných cykloch v dospelosti. Dostatočná koncentrácia hormónov štítnej žľazy je nevyhnutná pre normálny kostný vývoj. Hormóny štítnej žľazy sú nevyhnutné pre tvorbu a maturáciu kostných buniek, ich deficit v intrauterinnom období je spojený s neonatálnou retardáciou a spomalenou kostnou maturáciou. Hormóny štítnej žľazy zvyšujú kostnú remodeláciu, v nadbytku ako aj v úbytku ovplyvňujú hormonálnu reguláciu metabolizmu vápnika a prispievajú k úbytku kostnej hmoty [21]. Hypertyreóza urýchľuje kostný obrat a skracaje normálny cyklus remodelácie kosti, hypotyreóza má opačný efekt.

Úloha tyreoidálnych hormónov vo vývoji a maturácii kosti

Vývoj a maturácia kosti je komplexný jav, ktorý je výsledkom interakcie nutričných, genetických a hormonálnych faktorov. Zaznamenané zníženie rastu a vývoja kostí u zvierat s nedostatkom hormónov štítnej žľazy môže byť spôsobené rôznymi faktormi. Ide najmä o zníženie produkciu rastového hormónu, inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF1) a zlú výživu [22].

Hormóny štítnej žľazy a rastový hormón ukazujú vzájomne potencujúci sa efekt na vývoj a rast kosti u zvierat po hypofyzektómii. Samotné podávanie hormónov štítnej žľazy preukázalo len minimálny stimulačný efekt na rast a vývoj kosti [23]. Výraznejší stimulačný efekt bol zaznamenaný pri súčasnom podaní oboch hormónov. Hormóny štítnej žľazy a GH majú navzájom potencujúci sa efekt aj u ľudí.

Účinok hormónov štítnej žľazy na kostné bunky môže byť z časti sprostredkovaný stimuláciou produkcie IGF1. Koncentrácia IGF1 v sére je pri hypotyreóze znížená.

Hormóny štítnej žľazy priamym pôsobením na osteoblasty zvyšujú tvorbu mRNA pre IGF1, IGF1 a väzbového proteínu 2 pre IGF (IGFBP2). Normalizácia pôvodného, hypotyreózu zníženého počtu receptorov pre IGF1 v hypofýze u zvierat po substitučnej terapii hormónmi štítnej žľazy poukazuje na fakt, že hormóny štítnej žľazy sa podieľajú aj na regulácii počtu receptorov pre IGF1. U pacientov s hypotyreózu liečených L-tyroxínom je pozitívna korelácia medzi hodnotami voľného trijódtyronínu (fT3) a koncentráciou IGF1. Na kostných zmenách sa podieľa aj nedostatok pohlavných hormónov, ktorý je typický pre hypertyreózu.

Tyreoidálne hormóny a zmeny v metabolizme minerálov

Hormóny štítnej žľazy ovplyvňujú metabolizmus minerálov priamo aj nepriamo, a pôsobením na kostné bunky zvyšujú kostnú resorpciu s následnými sekundárnymi zmenami v metabolizme PTH, 1,25(OH)₂D a vápnika.

U pacientov s hypertyreózu boli zaznamenané abnormality v sérovej koncentrácii vápnika [24]. Viac než 50 % pacientov s hypertyreózu má zvýšené hladiny ionizovaného vápnika, mierny stupeň hyperkalcémie je vo väčšine prípadov bez symptómov. Bioaktivita a koncentrácia PTH v sére, sérová hladina 1,25-(OH)₂-D3 a intestinálna absorpcia vápnika bývajú znížené u pacientov s tyreotoxikózou, čo svedčí pre kostnú resorpciu indukovanú hormónmi štítnej žľazy a vysvetľuje výskyt hyperkalcémie. Hyperkalciúria je spoločný jav u pacientov s hypertyreózu, vyskytuje sa aj bez prítomnosti hyperkalcémie a normalizuje sa po terapii. Zvýšenie exkrécie vápnika močom sa zdá byť sekundárne v dôsledku supresie sekrecie PTH s následným znížením tubulárnej reabsorpcie vápnika obličkami.

Pri hypertyreóze zmeny v intestinálnej sekrecii, v črevnej cirkulácii žlče a zrýchlenie črevnej pasáže spolu so steatoreou vedú k zvýšenej strate vápnika stolicou. Konečným efektom zníženej intestinálnej absorpcie vápnika a zvýšenej fekálnej a močovej exkrécie vápnika u pacientov s tyreotoxikózou je negatívna bilancia vápnika.

Abnormality sérovej hladiny vápnika nie sú bežné pri hypotyreóze. Pacienti s hypotyreózu majú zníženú odpoveď na hypokalcémiu, pravdepodobne v dôsledku zníženej renálnej a kostnej citlivosti na PTH, keďže samotná sekrecia PTH je pri hypotyreóze zvýšená. Zvýšená hladina cirkulujúceho PTH spôsobuje zvýšenie hladiny 1,25-(OH)₂-D3, s následným zvýšením intestinálnej absorpcie vápnika. Pri hypotyreóze je vylučovanie vápnika močom a stolicou znížené. Zdá sa, že znížené uvoľňovanie vápnika z kosti zvyšuje bazálnu koncentráciu PTH [25].

Záver

Tyreoidálne hormóny majú významný vplyv na svalový aparát a kostné tkanivo. Uvedené poznatky sa dajú využiť pri skúmaní sarkopénie, osteopénie a osteoporózy pri poruchách funkcie štítnej žľazy, a vice versa pri odhaľovaní pacientov s tyreoidálnymi ochoreniami.

Literatúra

1. Shams N, Niaz F, Osmani M. Hoffman Syndrome; Rare Presentation of Hypothyroidism. J Liaquat Uni Med Health Sci 2013; 12(3): 214–217.
2. Anwar S, Gibofsky A. Musculoskeletal Manifestations of Thyroid Disease. Rheum Dis Clin North Am 2010; 36(4): 637–646. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2010.09.001>>.

3. Wiersinga WM, Feingold KR, Anawalt B. Adult Hypothyroidism. *Osteopathic Annals* 2014; 6:12–23. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285561>>.
4. Fariduddin MM, Bansal N. Hypothyroid Myopathy. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing; 2021. Dostupné z DOI: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30137798>>.
5. Balachandran K, Vignesh G, Mahesh DM et al. Reassessment of elicitation of myoedema in evaluation of overt hypothyroidism: A pilot study. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(Suppl 2): S356-S357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.104091>>.
6. Asirvatham AR, Balachandran K, Balasubramanian S et al. Myoedema in secondary hypothyroidism: An often unelicited clinical sign of hypothyroid myopathy. *BMJ Case Rep* 2019; 12(12): e232063. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-232063>>.
7. Vignesh G, Balachandran K, Kamalanathan S et al. Myoedema: A clinical pointer to hypothyroid myopathy. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(2): 352. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.109672>>.
8. Tullu MS, Udgirkar VS, Muranjan N et al. Kocher-Debre-Semelaigne Syndrome: Hypothyroidism with Muscle Pseudohypertrophy. *Indian J Pediatr* 2003; 70(8): 671–673. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF02724260>>.
9. Rajvanshi S, Philip R, Rai GK et al. Kocher-Debre-Semelaigne syndrome. *Thyroid Res Pract*, [serial online] 2012; 9: 53–55. Dostupné z WWW: <<https://www.thetrp.net/text.asp?2012/9/2/53/96047>>.
10. Sindoni A, Rodolico C, Pappalardo MA et al. Hypothyroid myopathy: A peculiar clinical presentation of thyroid failure. Review of the literature. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17(4): 499–519. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11154-016-9357-0>>.
11. Vasconcellos LF, Peixoto MC, Oliveira TN et al. Hoffman's syndrome: pseudohypertrophic myopathy as initial manifestation of hypothyroidism. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(3B): 851–854. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2003000500027>>.
12. Morley JE. Hormones and Sarcopenia. *Curr Pharm Des* 2017; 23(30): 4484–4492. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/1381612823666161123150032>>.
13. Borba VZ, Costa TL, Moreira CA et al. MECHANISMS OF ENDOCRINE DISEASE: Sarcopenia in endocrine and non-endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2019; 180(5): R185-R199. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-18-0937>>.
14. Szlejf C, Suemoto CK, Janovsky CC et al. Thyroid Function and Sarcopenia: Results from the ELSA-Brasil Study. *J Am Geriatr Soc* 2020; 68(7): 1545–1553. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jgs.16416>>.
15. Blaise FF, Oliveira TS, Cordeiro A et al. Thyroid Hormones Play Role in Sarcopenia and Myopathies. *Front Physiol* 2018; 9:560. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2018.00560>>.
16. Moon MK, Lee Yj, Choi SH et al. Subclinical hypothyroidism has little influences on muscle mass or strength in elderly people. *J Korean Med Sci* 2010; 25(8): 1176–1181. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2010.25.8.1176>>.
17. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39(4):412–423. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afq034>>.
18. Ríos-Prego M, Anibarro L, Sánchez-Sobrino P. Relationship between thyroid dysfunction and body weight: a not so evident paradigm. *Int J Gen Med* 2019; 12: 299–304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S206983>>.
19. Sánchez A, Carretto H, Ulla MR et al. Body composition of patients with primary hypothyroidism evaluated by dual-energy x-ray absorptiometry and its changes after treatment with levo-thyroxine. *Endocrinologist* 2004; 14(6): 321–327. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.ten.0000146570.51516.5b>>.
20. Seppel T, Kosel A, Schlaghecke R. Bioelectrical impedance assessment of body composition in thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 1997; 136(5): 493–498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1360493>>.
21. Duncan Bassett JH, O'Shea PJ, Sriskantharajah S et al. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. *Mol Endocrinol* 2007; 21(5): 1095–1107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/me.2007-0033>>.
22. Duncan Bassett JH, Williams GR. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocr Rev* 2016; 37(2): 135–187. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/er.2015-1106>>.
23. Abe E, Mariani RC, Yu W et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003; 115(2): 151–162. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00771-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00771-2)>.
24. El Hadidy M, Ghonaim M, Abd El Gawad S et al. Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men. *BMC Endocr Disord* 2011; 11:15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-11-15>>.
25. Begic-Karup S, Wagner B, Raber W et al. Serum calcium in thyroid disease. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113(1–2): 65–68.