

OSTEOPOROZA, UZROKOVANA POREMEĆAJEM LUČENJA HORMONA; MOGUĆNOSTI LEČENJA

Sažetak: Osteoporoza je veoma teška metabolička bolest, koju karakteriše smanjenje koštane supstancije, gubljenje strukture kosti sa povećanjem fragilnosti i posledičnim porastom rizika nastanka preloma. Brojni su razlozi nastanka i ispoljavanja osteoporoze, a jedan od njih su hormonske promene vezane za menopauzu tj. postmenopauzalna osteoporoza, ali i drugi hormonski poremećaji.

Osteoporoza je jedna od najčešćih bolesti starijih osoba: u toj populaciji se čvrstina kosti smanjuje do kritično niskog nivoa. Najmanja trauma do tada zdravu osobu pretvara u teškog bolesnika. U USA kod oko 1.6 miliona ljudi se dogode prelomi zbog osteoporoze, tokom godine, a za zbrinjavanje se potroši oko 14 biliona dolara. Lečenje osteoporoze je veoma skupo i nadmašuje cenu preventive. Nas tek očekuju studije o incidenciji, prevalenciji i socioekonomskom aspektu.

Klinički značaj osteoporoze je u riziku od proloma. Čvrstina kosti se gubi kod pripadnika oba pola, ali mnogo više kod žena i to uglavnom starijih žena (prelom vrata butne kosti, ručje i kompresivne frakture tela kičmenih pršljenova, sidna kost). Zašto žene? Brzo gube gustinu kosti posle menopauze, pad estrogena uzrokuje poremećaj remodelovanja kosti. Žene duže žive pa se osteoporoza u tom vremenu ispolji.

Osteoporoza se može sprečiti i može se zaustaviti dalji gubitak koštane supstancije. Međutim, masa i poremećaj strukture kosti se ne mogu normalizovati.

Prevenција osteoporoze je značajna na društvenom nivou, a ne samo za pojedinca. Menopauza je pravo vreme da se uradi racionalna dijagnostika osteoporoze. Oko 25–30% žena u postmenopauzi gubi više od 3% koštane supstancije godišnje (oni koji brzo gube koštanu supstanciju), dok 70–75% gubi manje od 3% godišnje (oni koji normalno gube čvrstinu kosti). Neophodno je sprovesti optimalno rano prepoznavanje osteoporoze.

Ključne reči: osteoporoza, hormonski poremećaji, optimalni screening

Summary: a very serious disease, characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue with increasing bone fragility enhanced bone and a consequent increase in fracture risk. There are many causes of osteoporosis but the most common by far is due to the decrease in the amount of bone which occurs after the menopause, the so called postmenopausal osteoporosis.

In the osteoporotic bone the cortical shell and the trabeculae become thinned, and the architecture of the cancellous bone is destroyed.

Osteoporosis is one of the most common diseases affecting the elderly part of the population, i.e. they have a potential risk of fracture because the bone mass has decreased to a critical low level. A minor trauma may thus move a person from being „healthy” to being a patient with serious osteoporosis. In the United States 1.6 million people will experience an osteoporotic fracture every year. In the US osteoporosis is estimated to cost about \$ 14 billion each year. That means that the osteoporosis is an extremely expensive disease.

The clinical significance of osteoporosis lies in fracture. Bone loss occurs in both sexes in later life but is much more marked in women. The majority of osteoporotic fractures occur in elderly women, mainly due to the increased longevity of the population (femur, wrist, pelvis). Why women? When a woman passes the menopause her estrogen production declines. This hormonal reduction results in an imbalance in the bone turnover. Women live longer than men and therefore exposed for longer periods with reduced bone density.

Osteoporosis may be prevented or treated, and further bone loss may be stopped, and the bone mass may even be increased to a small extent. However, the original bone mass and the disrupted architecture of the osteoporotic bone will never be normalized, and the patient will continue to be at increased risk of getting new osteoporotic fractures. Prevention of osteoporosis is therefore a very important issue for the society, and the patients. Time of

life where it is rational to perform diagnostic tests to establish the risk of osteoporosis is the menopause.

About 25–30% of all early postmenopausal women lose more than 3 per cent of bone mass per year („fast” bone losers), whereas 70–75% lose less than 3% per year („normal” bone losers). It is important to be able to identify the „fast bone losers” in order to institute preventive therapy in due time.

We can conclude that the optimal screening procedure is necessary to predict the future risk of developing osteoporosis.

Key words: Osteoporosis, hormone's disturbances, optimal screening

Osteoporoza je metabolička bolest kostiju, nastala smanjenjem gustine koštane supstancije i poremećajem strukture i čvrstine kosti (1,2). Najčešći je uzrok mikrofraktura i preloma kostiju, deformiteta i invaliditeta starijih osoba. Tokom godinu dana dogode se prelomi kostiju kod 1.2 miliona starijih osoba. Uvećava komorbiditet pa je stopa mortaliteta zbog komplikacija osteoporoze (*Pneumoniae*, *Thrombophlebitis*) veoma velika i kreće se od 10 do 20% u različitim starosnim grupama (3). Ispoljava se kao generalizovana i lokalizovano na deo skeleta („brojaničasta” osteoporoza). Lečenje posledica osteoporoze je socioekonomski problem. Podaci ukazuju da 15-25% starijih sa prelomom kuka zahteva institucionalno lečenje, tuđu pomoć i negu.

Osnov za očuvanje gustine koštane supstancije tokom života zavisi od postignutog maksimum čvrstine kosti u periodu adolescencije, od kvaliteta osteoidnog matriksa i uravnotežene ugradnje minerala, pre svih kalcijuma, u matriks kosti. Starosno zavisno smanjenje gustine koštane supstancije je osteopenija i dešava se u normalnom tj. uspešnom starenju.

Oko 80% kosti je trabekularna kost, a samo 20% kortikalna kost. Trabekularna kost je najizraženija u periodu od 25 do 30 godine (4), opada posle 30 godine kod muškaraca linearno (1-1.5%), a kod žena 5-10 godina posle menopauze, ubrzano čak i do 10% godišnje. Gubitkom trabekularne koštane mase kosti postaju porozne, krhke, lako lomljive. Fiziološkim, uspešnim starenjem, osobe muškog pola mogu da izgube 20-30% trabekularne kosti, međutim, žene i do 50%. Kortikalna kost je naizraženija u periodu od 35-40 godine života. Njena gustina se smanjuje linearno posle 40 godina života za oko 0.5-1% godišnje kod starijih pripadnika oba pola.

Tokom života, menja se čvrstina koštane supstancije (body mineral density, BMD). Merenje BMD je najbolji prediktor za moguće prelome kostiju zbog osteoporoze (5,6).

Smanjenje mineralne gustine kosti (BMD) za vrednost samo jedne standardne devijacije (SD) u odnosu na mladu grupu ispitanika, povećava 2.6 puta rizik za prelom kuka kod žena, a kada se uzmu u obzir i godine, rizik kod starijih žena raste sedmostruko. BMD se smanjuje sa godinama kod pripadnika oba pola, ali kod žena počinje ranije, i pre menopauze i ispoljava se brže nego kod starijih osoba muškog pola.

Kost je živo tkivo. U osteoidnom matriksu se nalaze osteociti, osteoklasti i osteoblasti. Osteoklasti su bogati lizozomima koji sadrže hidrolitičke enzime, neophodne za razgradnju kosti. Takođe su bogati mitohondrijama i molekulima adenoin trifosfata (ATP), neophodnim za intraćelijske procese. Osteoblasti luče protein matrikse, omogućavajući mineralizaciju kosti i diferencijaciju se u zrele osteocite.

Kod zdrave osobe dešava se stalan, uravnotežen proces remodelovanja kosti tj. stvaranje, razgradnja i ponovna obnova kosti. Pod dejstvom lokalnih i sistemskih činilaca osteoklasti započinju razgradnju kosti, povećavaju lakune u trabekularnoj kosti i Haverzovim kanalima u kortikalnoj kosti. Mononuklearne ćelije postavljaju cementnu supstanciju tj. vezivnu demarkaciju resorbovane i nove kosti. Prethodnici osteoblasta migriraju na površinu kosti i proces mineralizacije cementne supstancije tj. stvaranje nove kosti započinje.

Složeni proces remodelovanja kosti je stalan, regulisan sistemskim i lokalnim činiocima, ali nije uvek uravnotežen. Dominacija brojnih činilaca štetnog delovanja razaranja nad obnovom kosti i njihovo udruženo delovanje, rezultuje nastankom i ispoljavanjem osteoporoze.

Etiologija osteoporoze je multifaktorijalna, a hronično delovanje faktora rizika skraćuje vreme potrebno za nastanak osteoporoze.

Mediteranska studija o osteoporozi (MEDOS) definisala je grupu etioloških činilaca za nastanak i ispoljavanje osteoporoze. Opisali su da starija žena, bele rase, svetle puti, male telesne mase, gracilne građe, koja je kasnije dobila menarhu, koja nije bila fizički aktivna u mladosti, nije se izlagala suncu,

koja je rodila nekoliko dece i svako je dojila duže od 6 meseci, ima veći rizik da dobije osteoporozu. Ako hronično koristi neke lekove (antacide, antiepileptike koji smanjuju sintezu 25-OH vitamina D₃, heparin, metotreksat, i dr.) brže će oboleti od osteoporozе.

Osoba koja ima loše navike kao što su zloupotreba alkohola, kofeina, droga, nekretanje, sedanteran način života, imobilizacija, ponavljanje traume, višak telesne mase, ubrzavaju i nastanak i ispoljavanje osteoporozе. Čvrstina koštane supstancije može da se uveća i do 20% umerenim, doziranim godinama i opštem stanju osobe, prilagođenim vežbama.

Na nastanak i ispoljavanje osteoporozе značajno utiču i poremećaji oslobađanja i lučenja nekih hormona. Hormonske disfunkcije uzrokuju primarnu osteoporozu tip I ili postmenopauzalnu (andropauza), ali i tip II tzv. senilnu osteoporozu (smanjenje lučenja hormona rasta, povećano lučenje parathormona tokom starenja i sl).

Hormonska disfunkcija, u osnovi je sekundarne osteoporozе, koju karakteriše prethodno poznat uzrok nastanka i ispoljavanja osteoporozе, kao što je endogeno ili egzogeno povećanje koncentracija kortikosteroida u serumu, hiperparatireoidizam primarni, sekundarni i tercijerni, deficit kalcitonina, smanjeno lučenje hormona rasta, tireoidne disfunkcije i dr.

- a) Glikokortikoidni hormoni u većim koncentracijama: endogeno kada je uzrok difuzna hiperplazija *zonae fasciculate* ili adenom iste (*Morbus Cushing*) ili egzogeno, kada je primenjena kortikosteroidna terapija zbog postojeće bolesti npr. u reumatologiji, hematologiji i dr. Ovi razlozi dovode do osteoporozе inhibisanjem aktivnosti osteoblasta, antagonizovanjem delovanja αD3 vitamina i time smanjuju resorpciju kalcijuma u digestivnom traktu direktnim delovanjem na sluznicu, što ima za posledicu povećanje sinteze parathormona (PTH) i resorpciju koštane mase. Direktno resorptivno delovanje kortikosteroida na kosti nije pouzdano dokazano.
- b) Hipogonadizam, nedostatak androgena, deficit kalcijuma, smanjenje kalcitonina uzrok je povećane resorpcije kostiju i osteoporotičnih fraktura kod 20% starijih osoba muškog pola (7). Udruženo delovanja različitih etioloških činilaca (alkohol, nikotin, kofein, neki lekovi) doprinosi težini kliničke slike osteoporozе.
- c) Bolesti sa poremećenim radom štitaste žlezde, hipertireoza češće ali i primarna manifestna i subklinička hipotireoza, mogu ubrzati resorpciju koštane supstancije. Kod bolesnika sa hipertireozom veoma je aktivan metabolizam kolagena i iz kosti se, posle delovanja osteoklasta, oslobađaju peptidi vezivnog tkiva, slabeći osteoidni matriks kosti (8), srazmerno veličini supresije tireostimulišućeg hormona (TSH). Hipertireoza kod starije osobe uzrokuje brz metabolizam koštane supstancije i ograničeno reverzibilnu resorpciju kosti (9), što markeri resorpcije kosti deoxypiridinol (dPYP) u urinu i kolageni peptid (ICTP) tip I potvrđuju. Zapažen je deficit kalcitonina kod starijih osoba sa autoimunskim zapaljenjem tireoideje (10). Supstitucionarna terapija hormonima tireoideje, kao i subklinička hipertireoza, takođe ubrzavaju resorpciju kosti (11).
- d) Diabetes mellitus
Vaskularne promene i poremećeni oksidativni procesi supstrata u ćelijama, kao i metabolička acidoza mogu kod bolesnika sa šećernom bolešću uzrokovati poremećaj metabolizma kalcijuma.
- e) Parathormon (PTH), oslobođen i sintetisan u visku, stimuliše aktivnost i broj osteoklasta i osteoklastičnom resorpcijom kostiju oslobađanje kalcijuma iz kosti i prelazak kalcijuma u krv. Međutim, delovanjem na osteocite PTH akutno, brzo razara kost i uzrokuje hiperkalcemiju (S.1).
Koncentracija PTH se povećava sa starenjem, kao i osetljivost osteoklasta na rastući nivo PTH, pa je resorpcija koštane supstancije ubrzana. Parathormon utiče na koncentraciju kalcijuma u plazmi (hiperkalcemični hormon) i povećanjem tubularne resorpcije kalcijuma ali i indirektno - povećanjem vitamina D₃, a kasnije i povećanjem resorpcije kalcijuma u digestivnom traktu.
- f) Kalcitonin (CT), hormon svetlih, parafolikulskih ćelija tireoideje (hipokalcemični hormon) inhibira resorpciju kostiju (Sl.2). Sekretacija CT je stimulirana povećanom koncentracijom kalcijuma u krvi. Kod muškaraca je koncentracija CT u serumu veća nego kod starijih žena. Progresivno se smanjuje starenjem kod pripadnika oba pola. Mogući efekat na osteoblaste nije dovoljno objašnjen. Maksimalno hipokalcijemiskog delovanja se postiže za 3-7h od njegove primene. Istovremeno, snažan analgetički učinak kalcitonina (18-30 x jači od morfina) se

pripisuje povećanju koncentracije β -endorfina u cirkulaciji, inhibiciji sinteze prostaglandina E_2 interferiranjem sa prilikom kalcijuma, indirektnim lokalnim efektima u nervnom sistemu, direktnim delovanjem na CNS i doprinosom kateholamina i serotonina. Tokom starenja smanjuje se lučenje kalcitonina što doprinosi povećanju aktivnosti osteoklasta.

Brojni polipeptidi, sintetisani u različitim ćelijskim sistemima predstavljaju lokalne regulatore stvaranja, rasta i remodelovanja kostiju tj. imaju važnu ulogu u regulaciji homeostaze koštane supstancije.

Stvaranju kosti doprinose faktor rasta fibroblasta (FGF), faktori rasta (17), slični insulinu (IGF), faktor rasta izolovan iz trombocita (PDGF), beta2 makroglobulin, osteoinduktivni faktor i dr. kao i lokalni činioci kao što su prostaglandin E_2 , faktor rasta dobijen iz kostiju, limfokini (IL-1), tumor nekroznog faktora (TNF), proteini koštane supstancije (osteokalcin, osteonektin, morfogenetski protein kostiju (12), a značajan je uticaj i jona fosfata i fluorida, pored osnovnog doprinosa ukupnog i jonizovanog kalcijuma.

- g) Estrogeni (E_2) smanjuju resorpciju koštane supstancije. Na osteoblastima je dokazano postojanje estrogen (E_2) receptora. Nedostatak estrogena doprinosi ubrzanju osteoporozi i gubitku koštane supstancije posle menopauze. Rizik od fraktura je 53.7% manji kod žena koje su primale estrogene duže od 6 godina, kako je jedna retrospektivna analiza pokazala (13). Estrogena terapija zaustavlja gubitak koštane mase, štiti kost, sprečava ponavljane frakture.
- h) Nedostatak tzv. „renalnog hormona“, vitamina 1,25 (OH) D3 doprinosi bržem ispoljavanju osteoporoze. Mali broj sunčanih dana, tj. usporena početna fotosintetska reakcija na prethodnik vitamina D3, u koži starijih osoba, bolesti jetre ili bubrega, kada je onemogućena hidroksilacija ovog vitamina, bolesti pankreasa (alkoholizam; štetno delovanje lekova), kada usled nedostatka pankreasne lipaze egzokrinog dela pankreasa dolazi do gubitka vitamina D digestivnim traktom upornim steatorejama, značajno doprinose deficitu vitamina D3.

Histološke promene u kostima osobe sa osteoporozom

Izučavanja su pokazala da histološke promene u kostima individualno gradiraju od umerene, izražene i teške osteoporoze određujući kliničku sliku. Umerena osteoporoza podrazumeva smanjenje i istanjenje longitudinalnih i delom horizontalnih trabekula. Retke longitudinalne trabekule su uništene. Izražena osteoporoza je posledica uništenja brojnih longitudinalnih trabekula. Veoma težak stepen osteoporotičnih promena znači smanjenje volumena tela kičmenih pršljenova, neuspelo remodeliranje kosti, smanjenje intervertebralnog diskusa, nastanak deformiteta i bolnih osteofita.

Kompenzatorni mehanizmi, koji biomehantički štite kost od preloma, kao što su snaga mišića, tetivni pripoji, očuvana cirkulacija, energetski nivo oksidativnih metaboličkih procesa u tkivima, nisu dovoljno efikasni tako da je verovatnoća preloma velika, a i manja trauma može da izazove teške i često komplikovane frakture, u uslovima postojanja osteoporoze.

Klinička slika osteoporoze

Osteoporoza je dugo asimptomatska. Prvi simptom je akutni bol torakalne kičme, koji je odraz spontane frakture, ili samo mikrofraktura tela pršljena, a ispoljava se u već odmaklom procesu resorbovanja kosti. Primena analgetika je kratkotrajna i neefikasna pomoć, tako da bol torakalne kičme postaje hroničan. Bol je posledica kompresivne frakture tela pršljena, uznapredovale osteoporoze, postojećih mikrotrauma, lezija intervertebralnih diskova i nastalih deformiteta kosti (osteofiti). Tokom 10-15 godina posle menopauze ispoljava se kifoza torakalne kičme zbog osteoporoze, promena odnosa organa grudne duplje, potiskivanje sadržaja trbušne duplje, spuštanjem dijafragmom. Starija osoba ženskog pola smanjuje visinu tela, gubi lumbalnu lordozu i potiskivanjem dijafragme trbušni organi ispupče prednji trbušni zid.

Najteže su osteoporotične frakture vrata butne kosti i intertrohanterične frakture. U 40% bolesnika nastaju komplikacije posle preloma vrata butne kosti, deformiteti, invaliditet, a 25% starijih

žena zahteva stalnu institucionalnu negu i ne može da obavlja dnevne potrebe bez tuđe pomoći. Smrtnost posle preloma kuka je 20%.

Lečenje osteoporoze

Uslov terapijskog zaustavljanja dalje osteoporoze i lečenja je uklanjanje uzroka, tj. eliminacija hormonske disfunkcije, kad god je to moguće. Potvrđen adenom *glauddulae parathyreoideae* operativno se uklanja a zatim sprovodi dijagnostika i lečenje osteoporoze. Potvrđen funkcionalni tumor kore nadbubrega, takođe zahteva radikalno rešavanje pa tek zatim proveru stanja čvrstine kosti.

Savremena medicina ima nekoliko terapijskih mogućnosti.

Kalcitonin je pouzdan lek za lečenje osteoporoze, pre svega postmenopauzalne, bilo da se primenjuje intramuskularno ili nazalno, ali uvek sa vit D i suplementacijom kalcijuma (1500 mg na dan). Ispoljava brz analgetski efekat, zaustavlja osteoporozu i stimuliše depoziciju kostiju.

Kalcijum, sa vit C u dozi od 1.5 gr/dan, unosi se hranom i tabletama. Glavni nutricionisti izvori kalcijuma su mleko, mlad sir, obrano mleko, spanać, blitva, koprija, pirinač i sl. Unos kalcijuma je neophodan jer umanjuje gubitak kortikalne kosti.

Estrogeni, konjugovani sa gestagenima štite kost od osteoporoze dvojako: indirektno, jer inhibišu resorpciju kosti stimulisanjem sinteze kalcitonina, koji je najnižeg nivoa posle menopauze i direktno, preko estrogenih receptora koji su dokazani na ćelijama kosti. Hormonska supstituciona terapija estrogenima, sprovedena 5-10 godina perimenopauze i postmenopauzalno, doprinosi očuvanju čvrstine kosti, gotovo kao na premenopauzalnom nivou. Ovaj oblik lečenja nosi rizik za nastanak estrogen-zavisnih neoplazmi (karcinom dojke, endometrija), tromboembolije, pojava hipertenzivne reakcije, poremećaj funkcije jetre, nastanak bilijarnih kamenova, kod osoba sa dispozicijom, pa je oprez neophodan, indikaciono područje primene jasno određeno i zahteva saglasnost žene, koja svojom voljom prihvata savet za ovu terapiju.

Vitamin D ima povoljan direktan anabolički efekat na osteoblaste, doprinosi apsorpciji kalcijuma i njegovoj ugradnji, smanjuje oslobađanje postojećih i sintezu novih molekula parathormona, delovanjem u samim ćelijama paratireoidnih žlezda, preko stereospecifičnih, veoma osetljivih receptora za vitamin D. Moguće je da deluje i stimulacijom prostaglandina.

Bisfosfonati inhibišu resorpciju kosti u uslovima *in vivo* i *in vitro*. Primenjeni duže od 3 godine mogu ublažiti, ali ne i sprečiti osteoporozu. Ovoj grupi lekova pripadaju etidronat, aledronat i trihidroreparat-Fosamax. Doziranom primenom doprinose povećanju BMD (14).

Aledronat je aminobisfosfonat, otkriven 1993. godine. Zavisno od doze, bez platoa, bez sporednih efekata na mineralizaciju kostiju, biološki podjednako bez obzira na starost osobe, značajno povećava koštanu gustinu kičmenog stuba (6.2%) i kuka (4.7%). Ovaj lek smanjuje incidenciju preloma na svim delovima skeleta, usporava napredovanje deformiteta kičmenog stuba i gubitak telesne visine, posle 3 godine redovne primene doze od 10 mg/dan naste u stojećem stavu, 30 minuta pre jela (15 sa 1500 mg kalcijuma na dan i 400 IU vitamina D).

Ukoliko osoba ima bolest jednjaka, ne savetuje se primena bisfosfonata, već pamidronata (Aredia) u tročasovnoj infuziji (30 mg/500mL 0.87% aCl), svaka tri meseca tokom godine, sa godišnjom kontrolom gustine kosti (analiza T i Z score).

Zaključak: Osteoporoza je teška metabolička bolest kostiju. Njena incidencija i prevalencija rastu. Savremena medicinska doktrina ima za cilj pravovremeno prepoznavanje činioca rizika za nastanak osteoporoze, racionalnu i pouzdanu dijagnostiku, moguće oblike lečenja, uz podršku fizikalne rehabilitacije, i time sekundarnu prevenciju preloma, deformiteta i invaliditeta.

Sredstva, neophodna za lečenje daleko nadmašuju cenu lečenja.

Literatura

1. *Consensus Development Conference, Am J Med 1993; 94: 646-650.*
2. Francis RM. 1993. Bone aging, osteoporosis, osteomalacia. In/ Brocklehurst et al. Textbook of Gerontology and Geriatrics 4th ed. Churchill Livingstone 32/389-404.
3. Kanis JA, McCloskey EV., 1992. Epidemiology of vertebral osteoporosis. Bone 13 (Suppl 2)/ 1-10.

4. Peck WA, Riggs BL, Bell NH., 1987. Physicians Resource manual on Osteoporosis. Washington, DC. National Osteoporosis Foundation.
5. Cumming SR, Black DM, Rubin SM., 1989. Lifetime risk of hip, Colles or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. Arch Intern Med 149/2445-2448.
6. Cumming SR., 1993. Bone density at various sites for prediction of hip fracture. Lancet 341/72-75.
7. Kallepouris N, Harper KD, Gannon F., 1995. Severe osteoporosis in men. Ann Intern Med 123/452-460.
8. Cordes U., Hesch RD., 1995. Bone-specific collagen peptides in patients with hyperthyroidism. Osteologie 4/154-160.
9. Nagasaka S., Sugimoto H., Nakumura T., Kusaka I., Fujisawa G., Sakuma N., Tsuboi Y., Fukuda S., Honda K., Okada K., Ishikawa S., Saito T., 1997. Antithyroid therapy improves bone manifestations and bone metabolic markers in patients with Graves' thyrotoxicosis. Clin Endocrinol 42/215-221.
10. Hanna FWF., Pettit RJ., Ammari F., Evans WD., Sandeman D., Lazarus JH., 1998. Effect replacement doses of thyroxine on bone mineral density. Clin Endocrinol 48/229-234.
11. Borges MF., Abelin NMA., Menezes FOM., Dahi PLM., Toledo SPA., 1998. Calcitonin deficiency in early stages of chronic autoimmune thyroiditiss. Clin Endocrinol 49/69-75.
12. Bleicher MF. Osteoporosis. The place of Miacalcic Ed. Sandoz 1-86, 1993.
13. McCullogh RG., 1996. Bone measurement, physical activity and the aging skeleton. Can J Aging 151(1) 54-56.
14. Harris ST, Watts NB, Jackson RD., 1993. Four year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis three year of blinded therapy followed by one year of open therapy. Am J Med 95/ 557-567.
15. Bone HJ, Downs RW, Tucci JR, Harris TS, Weinstein RS, Licata AA, Mcclung MR, Kimmel DB, Gertz BJ, Hale E, Polvino WJ., 1997. Dose-response relationship for Aledronate treatment in osteoporotic elderly women. J Clin Metab 82/265-274.