

OSTEOPOROZA U BOLESTI ŠTITASTE ŽLEZDE

*Jana Ilić, Branka Kovačev,
Ljiljana Todorović-Đilas*

S a ž e t a k: Osteoporozna predstavlja najčešću metaboličku bolest kosti, naročito kod žena u postmenopauznom periodu života. Hipertireoidizam se kao oboljenje karakteriše dominacijom kataboličkih procesa nad anabolnim pri čemu dolazi do skraćenja procesa remodeliranja a time i redukcije mase kosti i pojave osteoporoze. Subklinički hipertireoidizam se najčešće javlja kod starijih osoba sa multinodularnom strumom ili ređe Gravesovom bolešću. Simptomatska bolest kosti nije karakteristična za subklinički hipertireoidizam, ali ovaj poremećaj ima negativan efekat na koštani denzitet i faktor je rizika za osteoporozu. Subklinički hipertireoidizam kao posledica terapije tireoidnim hormonima takođe dovodi do smanjenja denziteta kosti, ali nema dokaza o češćim frakturama kosti. Primena L tiroksina kao supresivne terapije malignih tumora štitaste žlezde dovodi do redukcije mase kosti i pojave osteoporoze. Nasuprot tome, primarni hipotireoidizam dovodi do produženja remodeliranja kosti i povećanja mase mineralizovane kosti. S obzirom da hipertireoidizam dovodi do redukcije mase kosti neophodno je težiti što ranijem postizanju eutireoznog stanja, a u hipotireoidiznih bolesnika izbeći pojavu jatrogenog hipertireoidizma. Kod bolesnika lečenih od malignih tumora štitaste žlezde koji su na supresivnoj terapiji L-tiroksinom uvesti zaštitne mere i eventualnu medicinsku prevenciju osteoporoze.

K l j u č n e r e č i: osteoporozna, hipertireoidizam.

A b s t r a c t: Osteoporosis presents the most frequent metabolic bone disease, especially in postmenopausal women. What characterizes hyperthyroidism as a disease is the domination of catabolic process over anabolic ones which causes the reduction of remodeling process, and thus the reduction of bone mass and the occurrence of osteoporosis. Subclinical hyperthyroidism is the most frequent in older persons with multinodular goitre or less frequent in those with Graves disease. Symptomatic bone disease is not characteristic for subclinical hyperthyroidism, however this disorder has a negative effect on bone density and it is a risk factor for osteoporosis. Subclinical hyperthyroidism, as a result of therapy with thyroid hormones also causes the reduction of bone density, but there is no evidence of more frequent bone fractures. The use of L-thyroxine as a suppressive therapy of malignant tumors of the thyroid gland causes the reduction of bone density and the occurrence of osteoporosis. On the other hand, primary hypothyroidism causes the prolongation of bone remode-

Mr. sc. med. Jana Ilić internista endokrinolog
Medicinski centar „Veljko Vlahović” Vrbas
Telefon 798-608 lokal 334
Telefaks (021)706-576

ling and the increase of bone mineral mass. Considering that hyperthyroidism causes the reduction of bone density it is required to achieve euthyroidism as early as possible, and to avoid the occurrence of iatrogenesis hyperthyroidism in hypothyroid patients. Preventive measures and eventual medical prevention of osteoporosis should be taken in patients treated for malignant tumours of the thyroid gland that are receiving L-thyroxine suppressive therapy.

Key words: osteoporosis, hyperthyroidism.

Osteoporoza predstavlja sistemsko oboljenje skeleta čija je karakteristika smanjenje mase kosti i istovremeno smanjenje kvaliteta kosti prouzrokovano promenama u mikroarhitektonici koštanog tkiva (1). Dakle, radi se o poremećaju i kvantiteta i kvaliteta koštanog tkiva što ima za posledicu sklonost ka frakturama.

Osteoporoza u okviru bolesti štitaste žlezde povezana je sa njenom povećanom funkcijom.

Hipertireoidizam predstavlja jednu od najčešćih endokrinopatija i kao oboljenje karakteristično je po ubrzanom metabolizmu sa dominacijom katabolizma nad anabolnim procesima. Zbog toga spada u endokrinopatije u okviru kojih se može pojaviti povećana sklonost ka osteoporozi kao jednoj od kliničkih manifestacija.

Neželjeni efekti hipertireoidizma na skelet poznati su još iz vremena pre otkrića njegovog uspešnog lečenja. Jedan od prvih izveštaja o hipertireoidnoj bolesti kosti potiče iz 1891. godine kada je von Recklinghausen opisao „worm eaten” izgled dugih kostiju u mladih žena koje su umrle od hipertireoidizma. Uvođenjem antitireoidne terapije i terapije sa radioaktivnim jodom 1940. godine klinički ispoljena bolest kosti u hipertireoidizmu je postala ređa.

Zahvaljujući uvođenju denzitometrije, kao osetljive i precizne metode, u proteklih trideset godina ustanovljena je redukcija mase kosti u okviru hipertireoidizma.

Tireoidni hormoni direktno stimulišu resorpciju kosti u kulturi organa. Ovaj efekat možda omogućavaju T3 receptori koji su ustanovljeni na ćelijskim membranama osteoblasta miša i čoveka (2) i u osteoklastima poreklom iz osteoklastoma. Na taj način tireoidni hormoni mogu da uticu na metabolizam kosti i kalcijuma ili direktnim delovanjem na osteoklaste ili delovanjem na osteoblaste koji su medijatori osteoklastične resorpcije kosti (3). Povećana koncentracija interleukin-6 (IL-6) u hipertireoznih bolesnika takođe može imati ulogu u nastanku redukcije mase kosti (4). IL-6 stimuliše produkciju osteoklasta i može biti efektor delovanja parathormona (PTH) na kost.

Hipertireoidizam je udružen sa ubrzanjem remodeliranja kosti, smanjenim denzitetom, osteoporozom i povećanom incidencom fraktura. Promene u denzitetu kosti mogu, a ne moraju biti reverzibilne sa lečenjem osnovnog oboljenja. Ove promene su udružene sa negativnim bilansom kalcijuma, hiperkalciurijom i retko hiperkalcemijom.

Proces remodeliranja kosti počinje „aktivacijom”. Ovaj proces može da bude iniciran ili lokalnim promenama kao što su mehanička sila ili mikrofraktura ili sistemskim hormonima ili lokalnim faktorima koji utiču na celokupnu reorganizaciju

kostiju (5). Aktivacija je inicirana efektima na ćelije vrste osteoblasta, iako je verovatno da ove respozorne ćelije nisu potpuno diferencirani osteoblasti, već pre prekurzor ćelije u koštanoj srži ili ćelije koje oblažu površinu ćelije. Ove ćelije imaju receptore za faktore za koje je rečeno da utiču na resorpciju kostiju. Faktori koji stimulišu resorpciju kostiju mogu da menjaju izgled površine molekule, pa se tako različito nazivaju, faktor diferencijacije osteoklasta (ODF), osteoprotegerin ligand (OPGL), trans ili rank ligand (6). Osteoblast ne samo da gradi ovaj ligand već takođe stvara i osteoprotegerin (OPG) koji može da se veže za OPGL i blokira interakciju između responzer ćelija i osteoklast prekurzora. Receptor molekul na osteoklast prekurzorima sa kojima responzeri ćelije imaju interakciju je verovatno oblik RANK-a. Na površini osteoblast prekurzora su molekuli (OPGL, ODF, TRANS ili RANK). Ovi molekuli uzajamo deluju sa RANK-om na površini osteoklast prekurzora i aktiviraju osteoklaste. PTH, PGE2, IL-1 i 1,25-D imaju pozitivan efekat na OPGL i rezultiraju povećanom aktivacijom osteoklasta, odnosno resorpcijom kosti. Osteoblasti takodje pravi osteoprotegerin koji može da se veže za OPGL i blokira interakciju prekurzora osteoblasta i osteoklasta. PTH, PGE2, IL-1 i 1,25-D imaju negativan efekat na produkciju OPG a rezultat je povećana resorpcija kosti.

Osteoblast prekurzori proizvode histiocit stimulišući faktor (M-CSF) koji deluje na drugi način da aktivira osteoklaste. Izgleda da su oba tipa osteoblast-osteoklast interakcije neophodna za aktiviranje ciklusa remodeliranja kosti. Interakcija između RANK i OPGL je neophodna ali nije dovoljna za informaciju o aktivnim funkcionalnim osteoklastima. Bar jedan od tih drugih faktora, histiocit stimulišući faktor (M-CSF ili CSF1) kojeg mogu da proizvode osteoblasti takođe je važan u osteoklastogenezi. M-CSF igra ulogu u inicijalnoj replikaciji i aktiviranju osteoklast prekurzora, kao i u kasnijim fazama diferencijacije i fuzije što dovodi do potpunog aktiviranja osteoklasta (7). Posle osteoklastične resorpcije, javlja se tzv. „obrnuta” faza remodeliranja, tokom koje su prisutne mononuklearne ćelije na površini kosti. Funkcija ovih ćelija nije razumljiva, međutim, mononuklearne ćelije mogu da budu uključene u dalju degradaciju matriksa, u formiranju takozvane „cementne obloge”, koja je prisutna između stare i nove kosti, ili signaliziranju osteoblastima da migriraju i da se diferenciraju, da bi započelo formiranje nove kosti na mestu resorpcije.

U normalnoj sekvenci remodeliranja osteoklastična resorpcija je stimulirana nesrazmerno više od osteoblastične remineralizacije. Postoji biohemijski dokaz značajnog viška resorpcije kosti (slobodan piridinolin) u odnosu na formiranje (osteokalcin) kod pacijenata sa hipertireoidizmom (8). Kao rezultat toga, normalno trajanje ciklusa koji iznosi 200 dana prepolovljeno je i svaki ciklus ima 9,6% gubitka mineralizovane kosti. Suprotno tome, u hipotireoidizmu dužina ciklusa iznosi 700 dana sa 17% porasta mase mineralizovane kosti po jednom ciklusu. Intenzitet redukcije mase kosti u većini studija sa hipertireoznim bolesnicima iznosi 10-20%.

Histomorfometrija kriste ilijake pokazuje značajne razlike u efektima tireoidnih hormona na trabekularnu i kortikalnu kost (9). Redukcija trabekularne kosti iznosi

samo 2,7%. Površina osteoklastične resorpcije kortikalne kosti povećana je za 40% a za 32% se povećava poroznost kortikalne kosti.

Biohemijski markeri

U formiranju nove kosti, i razgradnji ili resorpciji stare, komponente nekolagenog matriksa kosti se takodje oslobađaju iz ćelija u cirkulatorni sistem te njihovo merenje može da obezbedi „prozor” za kliničku procenu procesa resorpcije i formiranja kosti. Biohemijski markeri se mogu podeliti u dve grupe: markeri resorpcije kosti (acidna fosfataza otporna na tartarat, slobodan piridinolin i deoksipiridinolin, N ili C telopeptid tip I kolagen ukrštene veze u krvi, odnos kalcijuma i kreatinina, hidrokso-prolin, glikozidi hidroksilizina, piridinolin i deoksipiridinolin i N i C telopeptid kolagena tipa I u urinu) i markeri formiranja kosti (ukupna ili koštano specifična alkalna fosfataza, osteokalcin i prokolagen I C i N terminalni ekstenzioni peptidi).

Biohemijski markeri koštanog i mineralnog metabolizma su izmenjeni u hipertireoidizmu. Serumska koncentracija alkalne fosfataze i osteokalcina povećane su u hipertireoidizmu. Ona može ostati povišena mesecima nakon terapije, uglavnom kao posledica povećane aktivnosti osteoblasta (10). Urinarna ekskrecija piridinium cross-linksa poreklom iz koštanog kolagena povećana je i pada na normalu kratko nakon terapije (11).

Uticaj hipertireoidizma na metabolizam minerala

Povećano oslobađanja kalcijuma u cirkulaciji kao posledica povećanja koštane resorpcije utiče na metabolizam minerala dovodeći do negativnog bilansa kalcijuma u hipertireoznih bolesnika. Hiperkalcemija suprimira sekreciju parthormona (PTH) dovodeći do hiperkalciurije. Ona sprečava hiperkalcemiju, ali dovodi do negativnog bilansa kalcijuma. Smanjena koncentracija serumskog PTH smanjuje konverziju 25 OHD (kalcidiol) u 1,25 OH₂D (kalcitriol) (12). Smanjenje produkcije kalcitriola dopunjeno je i povećanjem metabolizma kalcitriola izazvanog hipertireoidizmom. Smanjena koncentracija kalcitriola smanjuje intestinalnu apsorpciju kalcijuma (i fosfora) što dovodi do fekalnog gubitka kalcijuma. Malapsorpcija kalcijuma može biti dodatno pogoršana zbog steatoreje i povećanog crevnog motiliteta.

Simptomatska bolest kosti

Starije studije ukazuju na pojavu simptomatske bolesti kosti udružene sa smanjenim koštanom denzitetom u okviru hipertireoidizma.

Bernandes M sa saradnicima (13) su dobili rezultate ispitivanja koji su pokazali da hipertireoidizam signifikantno redukuje denzitet kosti lumbalne kičme i proksi-

malnog dela femura pri čemu dolazi do povećanja parametara resorpcije kosti i opadanja nivoa osteokalcina. Ove žene su imale povišen turnover kosti nasuprot eutireoidiznim ženama.

Isaia GC sa saradnicima (14) u svom radu su došli su do zaključka da hipertireoidizam dovodi, na osnovu praćenja markera formiranja i resorpcije kosti, do povećanja turnovera kosti i time do smanjenja mineralnog denziteta kosti.

Ben –Shlomo A sa saradnicima (15) u svojoj studiji su posmatrali efekat hipertireoidizma na denzitet kosti kod žena nakon menopauze. Ustanovljeno je da efekat hipertireoidizma na denzitet kosti posebno zapažen na početku postmenopauzalnog perioda žene i da je uglavnom na kortikalnim kostima.

Ilić J (16) u svom radu je prikazala uticaj hipertireoidizma na redukciju mase kosti kod žena u generativnom periodu života. Dobijeni rezultati su potvrdili da hipertireoidizam dovodi do redukcije mase kosti. Parametri denziteta kosti kod hipertireoznih žena su bile signifikantno nižih vrednosti u odnosu na kontrolnu grupu (brzina zvučnog signala BUA: $63,25 \pm 12,17$; $69,73 \pm 10,02$ dB/MHz, slabljenje zvučnog signala SOS: $1523,90 \pm 24,47$; $1540,19 \pm 26,59$ m/s kvantitativni ultrasonografski indeks/ čvrstina QUI/STIFF $79,78 \pm 13,95$; $89,09 \pm 13,99$ %). Parametri denziteta kosti posmatrani su u odnosu na trajanje hipertireoznog stanja (do 1 godine, od 1 do 3 godine, 3 i više godina). Parametar BUA iznosio je $74,35 \pm 7,61$ u prvoj grupi, $60,41 \pm 11,41$ u drugoj i $63,36 \pm 13,12$ u trećoj grupi. Parametar SOS iznosio je $1553 \pm 16,20$ u prvoj grupi, $1519,77 \pm 22,5$ u drugoj i $1518,74 \pm 23,50$ u trećoj. Parametar QUI STIFF iznosio je $96,5 \pm 4,55$ u prvoj, $76,94 \pm 12,55$ u drugoj i $77,64 \pm 14,64$ u trećoj grupi. Ustanovljeno je da vrednosti parametara denziteta kosti opadaju sa trajanjem hipertireoznog stanja pri čemu je to najviše izraženo kada se upoređuje trajanje bolesti do 1 godine sa trajanjem bolesti od 1-3 godine. Produžavanjem trajanja hipertireoidizma negativni trend pomenutih faktora se ublažava što bi se moglo pripisati eventualnim kompenzatornim mehanizmima u okviru kompleksne regulacije metabolizma kosti.

Hipertireoidizam može smatrati jednog od uzroka sekundarne osteoporoze i svakako jednim od faktora rizika involutivne osteoporoze nastale u kasnijoj životnoj dobi. Iz ove činjenice proistekao bi zaključak da je sklonost ka frakturama u osoba sa hipertireoidizmom veća nego u zdravih osoba što bi se moglo odraziti nepovoljno na incidencu fraktura kuka, pršljenskih tela i podlaktice u opštoj populaciji s obzirom na učestalost hipertireoidizma uopšte.

Nodozna struma sa subkliničkim hipertireoidizmom

Bolesnici sa subkliničkim hipertireoidizmom imaju normalnu koncentraciju slobodnog tiroksina (FT4) i slobodnog trijodtironina (FT3), ali subnormalne koncentracije tireostimulirajućeg hormona (TSH). Subklinički hipertireoidizam najčešće se ja-

vlja u starijih bolesnika sa multinodularnom strumom ili ređe blagom Gravesovom bolešću. Simptomatska bolest kosti nije karakteristična za subklinički hipertireoidizam., ali ovaj poremećaj ima negativan efekat na koštani denzitet i faktor je rizika za osteoporozu. Smanjen koštani denzitet podlaktice koji negativno koreliše sa serumskim nivoom FT4 ustanovljen je u žena sa nodularnom strumom i subkliničkim hipertireoidizmom (17).

Subklinički hipertireoidizam kao posledica egzogene terapije tireoidnim hormonima

Mnogi bolesnici lečeni tiroksinom imaju subklinički hipertireoidizam i neki od njih imaju povećanu resorpciju kosti i smanjen denzitet. Nema dokaza o češćim frakturama u ovih bolesnika.

Stall GM i saradnici (18) su u svojoj studiji od 10 bolesnika sa subkliničkim hipertireoidizmom koji je nastao kao posledica terapije L-tiroksinom pokazali statistički značajan gubitak mase kosti na lumbalnom delu kičme.

Primena L-tiroksina kao supresivne terapije kod operisanih i zračenih malignih tumora štitaste žlezde u cilju postizanja subkliničkog hipertireoidizma može da dovede do redukcije mase kosti i pojave osteoporoze. Diamond T sa saradnicima (19) u svom radu dobio iste rezultate.

Nove studije potrebne su da se bolje definiše stepen TSH supresije neophodan da se postigne željeni cilj sa T4 supresivnom terapijom. Mnogi autori preporučuju da bolesnici sa tireoidnim karcinomom imaju vrlo niske koncentracije TSH (ispod 0,01mU l) u cilju bolje kontrole osnovnog oboljenja. U takvim okolnostima često je potrebna intervencija u cilju zaštite koštanog tkiva primenom antiresorptivne terapije.

Denzitet kosti u primarnom hipotireoidizmu

Sam hipotireoidizam je udružen sa povećanim koštanim denzitetom osim ako je udružen sa nekim stepenom hipogonadizma (npr. u hiperprolaktinemiji) kada ovaj zaštitni efekat može izostati. Tokom ranog perioda lečenja hipotireodizma može se očekivati smanjenje denziteta kosti kao rezultat povećanja remodeliranja i osteoklastne resorpcije koja se vremenom vraća u «stedy state» uslove.

Vestergaard P sa saradnicima (20) u svojoj studiji je pokazao da primena T4 kod hipotireoznih bolesnika koja u prve dve godine od uvođenja u terapiju dovodi do povećanja resorpcione površine kosti povećava rizik od fraktura kosti.

Lečenje subkliničkog hipotireoidizma sa T4 nije pokazalo redukciju denziteta kosti ako je optimalna supstitucija.

Prevenција i lečenje redukovanog koštanog denziteta u hipertireoidizmu

S obzirom na to da uticaj hipertireoidizma na masu kosti neophodno ga je pravovremeno dijagnostikovati, samim tim i lečiti sa ciljem što ranijeg uspostavljanja euti-reoznog stanja. Time se postiglo vraćanje intenziteta metaboličke aktivnosti kosti na normalan nivo. Pri tome ne treba zanemariti aktuelnu životnu dob bolesnica odnosno blizinu menopause i preegzostentnu masu kosti. To praktično znači da, ukoliko se radi o sasvim mladim ženama koje su daleko od perioda menopauze, zaštita od negativnog uticaja na masu kosti može podrazumevati samo lečenje hipertireoidizma kao osnovnog oboljenja. Međutim, ukoliko se radi od hipertireoznim ženama koje su pri kraju svog generativnog perioda života, lečenja samo hipertireoidizma nije dovoljna zaštita te bi se moglo savetovati i uvođenje pomoćnih terapijskih sredstava kao što je aktivni D vitamin ili u pojedinim slučajevima uvođenje klasične terapije osteoporozе. U cilju što boljeg tretiranja eventualnih koštanih promena u hipertireoidizmu na početku i tokom terapije osnovnog oboljenja potrebno je meriti denzitet kosti i kontrolisati metaboličke parametre.

Postoji nekoliko mera koje mogu prevenirati gubitak koštanog denziteta:

- primena inhibitora koštane resorpcije – bisf fonati ili kalcitonin;
- titriranje supresivne terapije da se postigne minimalna subnormalna serumska koncentracija TSH (između 0,1 i 0,5 mU L);
- primena kalcijuma i vitamina D;
- estrogenska supstituciona terapija u žena u menopauzi.

Lečenje inhibitorima resorpcije kosti može biti korisno u bolesnika sa kontinuiranim gubljenjem mase kosti i koji su relativno rezistentni na terapiju osnovnog oboljenja. Rosen sa saradnicima (21) u svojoj studiji je ustanovio da pamidronat smanjuje tireoidnim hormonima izazvano povećanje parametara koštanog turnovera.

Primena kalcitonina kao prirodnog antiresorbera kosti može biti od koristi. Kalcitonin smanjuje urinarnu ekskreciju hidroksiprolina i serumskog kalcijuma u bolesnika sa ispoljenim hipertireoidizmom. Intranazalni kalcitonin u kombinaciji sa kalcijumom nije dao veće rezultate u odnosu na denzitet kosti.

Adekvatan unos kalcijuma ishranom važan je da smanji negativan efekat tireoidnih hormona na kost. Kung sa saradnicima (22) je prikazao u studiji sa 46 postmenopauznih žena na supresivnoj terapiji T4 da one koje su uzimale placebo imale su 5-8% redukcije denziteta kosti tokom perioda od 2 godine dok su one koje su dobijale 1000mg kalcijuma dnevno koštani gubitak bio nemerljiv.

Estrogenska supstituciona terapija pokazala se efikasnom kada je data uz terapiju tireoidnim hormonima. Kod razmatranja eventualnog uvođenja hormonske supstitucione terapije u bolesnica sa hipertireoidizmom treba uzeti u obzir doktrinarnе principe koji se odnose na ovu terapiju.

Zaključak

Hipertireoidizam dovodi do smanjenja kvantitativnih parametara mase kosti ali takođe i do smanjenja kvaliteta koštanog tkiva. Posledica ovakvog efekta hipertireoidizma bilo bi povećanje frakturnog rizika odnosno povećana sklonost hipertireoznih bolesnika ka prelomima kosti. S obzirom na to da je kod hipertireoznih bolesnika neophodno težiti što ranijem postizanju eutireoznog stanja, u hipotireoznih bolesnika izbeći pojavu jatrogenog hipertireoidizma, odnosno insistirati na optimalnoj supstituciji, a kod bolesnika operisanih od malignih tumora štitaste žlezde na supresivnoj terapiji levo-tiroksinom uvesti zaštitne mere i eventualnu medicinsku prevenciju osteoporoze.

Literatura

1. Kovačev B : Uticaj menopauze na pojavu osteoporoze i mesto HST u njenom lečenju. Konsenzus: Hormonska susptituciona terapija u menopauzi, Beograd, Srpsko lekarsko društvo Ginekološko-akušerska sekcija, 1996; 24-32.
2. Abu EO, Horner A, Kusec VT, Compston J, The localization of androgen receptors in human bone. J Clin Endocrinol Metab, 1997; 82 (10): 3493-7.
3. Britto J M, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson GC. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption Endocrinology, 1994; 134:169.
4. Lakatos P, Foldes J, Nagy Z, Takacs I, Speer G, Horvath C, Mohan S, Baylink DJ, Stern PH: Serum insulin-like growth factor-I insulin like growth factor binding proteins, and bone mineral content in hyperthyroidism. Thyroid, 2000, 10: 417-423.
5. Frost M : On our age-related bone-loss: insinhts from a new paradigm. J Bone Miner. Res., 1997;12(10): 1539-46.
6. Matsuzaki K, Udagawa N, Takahashi K, Yamaguchi K, et al.: Osteoclast differentiation faktor (ODF) induces osteoklast-like cell formation in human peripheral blood mononuclear cell cultures. Biochem.Biophys.Res. Commun., 1998; 246: 199-204.
7. Biskobing DM, Fan X, Rubin J: Characterization of MCSF-induced proliferation and subsequent osteoclast formation in murine marrow culture. J Bone Miner. Res., 1995; 10: 1025-32.
8. Garnero P, Delmas D: Biochemical markers of bone turnover:applications for osteoporosis, Enocrinol, Metab.Clin.N. Am. 1998; 303-307.
9. Meunier PJ, S-Bianchi GG, Edouard CM et all. Bony manifestations of thyrotoxicosis Orthop Clin North Am 1972; 3-8.

10. Garrel DR, Delmas PD, Malaval L, Tournaire J. Serum bone Gla protein : A marker of bone turnover in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62-67.
11. MacLeod JM, Mchardy KC, Harvey RD et al.:The early effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism on biochemical indices of bone turnover. *Clin Endocrinol*, 1993, 38-41.
12. Jastrup B, Mosekilde L, Melsen F et al. Serum levels of vitamin D metabolites and bone remodeling in hyperthyroidism. *Metabolism* 1982 31- 35.
13. Bernardes M. et al. Thyroid and bone metabolism. *Osteoporosis International*, 2002, vol 13; suppl. 1, 317-318.
14. Isaia GC, Roggia C, Gola D, Stefano MD, Gallone G, Aimo G, Ardisson P, Mussetta M. Bone turnover in hyperthyroidism before and thyrostatic management. *J Endocrinol Invest*, 2000, 23; 727-31.
15. Ben-Shlomo A, Hagag P, Evans S, Weiss M. Early postmenopausal bone loss in hyperthyroidism, *Maturitas* 2001, 39; 19-27.
16. Ilić J.: Uticaj hipertireoidizma na masu kosti žena u generativnom periodu života; Odbranjena magistarska teza, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 2003.
17. Mudde AH, Reijnders FJL, Niewenhuijzen Kruseman AC: Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre *Clin Endocrinol* 1992;37-40.
18. Stall GM, Harris S, Sokoll Lj, Dawson Hughes B: Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L thyroxine. *Ann Intern Med* 1990;113-117.
19. Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: Suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone density measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72-75.
20. Vestergaard P, Weeke J, Hoeh HC, et al. Fracture in patients with primary idiopathic hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10-14.
21. Rosen H, Moses A, Garber J et al Randomized trial of pamidronate in patients with thyroid cancer. Bone density is not reduced by suppressive doses of thyroxine, but is increased by cyclic intravenous pamidronate *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83-86.
22. Kung AWC, Yeung SSC Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: The effect of calcium and calcitonin . *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81-86.