

OSTEOPOROSIS PADA HIPERTIROIDISME

Desi Salwani

Abstract. Osteoporosis didefinisikan sebagai pengurangan masa dan kekuatan tulang sehingga meningkatkan risiko fraktur. Di Amerika Serikat, terjadi pada 1 dari 2 wanita usia lebih dari 50 tahun dan meningkat sejalan dengan bertambahnya usia, mengakibatkan fraktur, meningkatkan morbiditas serta mortalitas. Hipertiroidisme mencetuskan *bone turnover* dan mempersingkat siklus remodelling tulang normal dan lebih sering merusak tulang kortikal (hip dan forearm) dibanding tulang trabekular (spine). Hipertiroidisme berkaitan dengan remodelling tulang, menurunnya densitas tulang, osteoporosis dan meningkatnya kejadian fraktur. Konsentrasi hormon tiroid yang tinggi dalam jangka waktu lama meningkatkan risiko osteoporosis dan risiko fraktur. Perubahan metabolisme tulang berkaitan dengan keseimbangan kalsium negatif, hiperkalsiuria dan kadang-kadang hiperkalsemia. Penanganan terhadap hipertiroidisme akan mengembalikan densitas tulang. (JKS 2013; 3: 179-186)

Kata kunci : Osteoporosis, Hipertiroidisme

Abstract. Osteoporosis is defined as low bone mass density that increase fracture risk. In US, Osteoporosis affecting approximately 1 of 2 old women and increase fracture risk, morbidity and mortality. Hypertiroidisme causes bone turnover and stimulates bone remodelling cycle, cortical (hip and forearm) than trabecular (spine). Hypertiroidisme was associated with bone remodelling, reduced bone density, osteoporosis and could increase fracture risk. High concentration of thyroid hormone causes osteoporosis and increase fracture risk. Changes in bone metabolism are associated with negative calcium balance, hypercalciuria and, rarely, hypercalcemia Management of hypertiroidisme affects bone density. (JKS 2013; 3: 179-186)

Key word : Osteoporosis, hyperthyroidisme

Pendahuluan

Kaitan antara hormon tiroid dan tulang pertama diketahui tahun 1890, saat Von Recklinghausen melaporkan kasus hipertiroidisme disertai fraktur multipel.¹⁻³ Di Amerika Serikat, terjadi pada 1 dari 2 wanita usia lebih dari 50 tahun dan meningkat sejalan dengan bertambahnya usia, mengakibatkan fraktur, meningkatkan morbiditas serta mortalitas.¹

Osteoporosis terbagi menjadi 2 kelompok, yaitu osteoporosis primer disebabkan oleh kelainan metabolisme pada tulang dan osteoporosis sekunder. Osteoporosis primer terbagi menjadi tipe 1 dikenal osteoporosis post menopause dan tipe 2 dikenal osteoporosis senilis.^{1,2}

Osteoporosis sekunder dapat ditimbulkan oleh berbagai sebab seperti penyakit metabolik, kelainan genetik, obata-obatan serta adanya gangguan nutrisi. Salah satunya disebabkan oleh hipertiroidisme. Berbagai sebab osteoporosis dapat dilihat pada Tabel 1.¹

Tabel 1 Penyebab sekunder osteoporosis¹

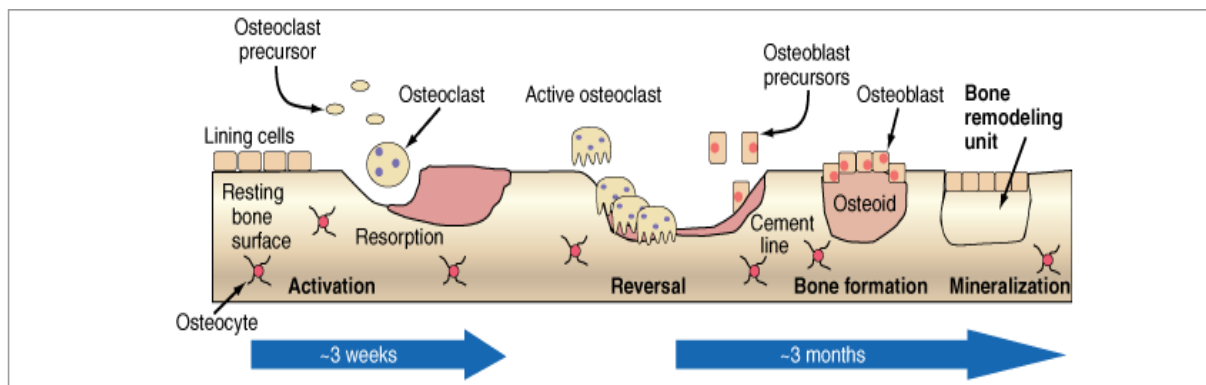
Endocrin atau metabolik	Obat-obatan
Acromegali Anoreksia nervosa athletic amenorrhea Diabetes mellitus Hemochromatosis Hyperadrenokorticisme Hyperparathyroidisme Hyperprolaktinemia Thyrotoksicosis	Cyclosporine Excess thyroid hormone Glucokortikoids GnRH agonist Methotrexate Phenobarbital Phenothiazine Phenitoin Heparin
Kelainan Collagen/Genetik	Nutrisi
Sindroma Ehler-Danlos Glycogen storage disease Homocystinuria Hypophosphatasia Sindroma Marfan Osteogenesis Imperfecta	Alcohol Defisiensi Calcium Penyakit Hati Kronik Operasi Gaster Sindroma Malabsorpsi Defisiensi Vitamin D

Proses Modelling dan Remodelling

Terdapat 3 sel yang terlibat dalam metabolisme tulang yaitu osteoblas, osteosit dan osteoklas. Osteoblas berasal dari prekursor mesenkim yang bertanggung jawab terhadap pembentukan tulang, sekresi kolagen dan osteoid, merupakan matriks tulang nonmineralisasi. Deposisi dan presipitasi kalsium dan fosfat menyebabkan terbentuknya kristal hidroksi apatit sehingga terbentuk sistem *harves* yang kokoh. Osteoklas merupakan sel yang mengabsorpsi tulang, terutama matriks mineralisasi.^{5,6}

Aktivitas selular pada proses *modelling* dan *remodelling* akan menentukan

komposisi materi dan struktur dari tulang. *Modelling* tulang terjadi dengan cara deposisi tulang baru tanpa didahului proses resorpsi, sedangkan proses *remodelling* ditandai oleh adanya resorpsi tulang yang diikuti formasi tulang. Tujuan proses *modelling* dan *remodelling* pada masa pertumbuhan adalah mencapai puncak kekuatan tulang, selanjutnya *modelling* tulang masih terus terjadi untuk meningkatkan ukuran tulang dan *remodelling* untuk mempertahankan kekuatan tulang melalui pembersihan retakan mikro dan diganti oleh tulang yang baru.^{5,6}

Gambar 1 Proses modelling dan remodelling⁹

Remodelling dimulai pada permukaan tulang yang biasanya dilapisi oleh lapisan tipis matriks yang tidak termineralisasi dan *lining cell*. *Lining cell* ini memberikan respon terhadap stimulus (hormon, sitokin) yang mengawali *remodelling*. Selanjutnya terjadi stimulasi diferensiasi osteoklas, yang kemudian mulai melakukan resorpsi tulang. Proses stimulasi osteoklas ini perlu interaksi dengan osteoblas. *Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand* (RANKL) diekspresi dan disekresi oleh sel-sel prekursor osteoblas yang selanjutnya berikatan dengan RANKL yang diekspresi oleh osteoklas sehingga merangsang diferensiasi dan aktivasi osteoklas. Osteoblas juga mensekresi *osteoprotegerin* (OPG) yang berikatan dengan RANKL sehingga menghambat interaksi RANKL. Setelah fase resorpsi, osteoblas akan mengisi lakuna bekas resorpsi dengan matriks tulang. Pada kondisi normal proses resorpsi dan formasi pada *remodelling* ini seimbang. Bila terjadi keseimbangan negatif *basic multicellular unit* (BMU) yang diakibatkan oleh peningkatan resorpsi tulang, penurunan formasi tulang atau keduanya, *high remodelling rate* mengakibatkan penipisan trabekula, lubang-lubang dalam trabekula, penipisan kortikal dan porosis.^{6,7,8}

Reseptor Tiroid pada *growth plate* dan Tulang

Hormon tiroid disintesis sebagai tiroksin (T4) di kelenjar tiroid. Pro-hormon dikonversi menjadi hormon aktif triioditironin (T3).⁹ Pemberian TSH dosis kecil mampu mempengaruhi *remodelling* tulang melalui hambatan diferensiasi osteoklas dan mengaktivasi diferensiasi osteoblas.¹⁰

Reseptor hormon tiroid (TR) sebagai reseptor inti yang berperan sebagai faktor transkripsi. T3 berikatan dengan TR. TR β -2 terdapat di hipotalamus dan mengatur sintesis tiotropin (*tiroid-stimulating hormone* (TSH)). TR α -1, TR α -2 dan TR β -1 terdistribusi secara luas diseluruh tubuh. Terdapat pula isoform yang tidak aktif

seperti TR α -3, TR Δ α -1 dan TR Δ α -2. Reseptor hormon tiroid berkompetisi reseptor asam retinoid dan reseptor vitamin D.⁹

Pada tulang, TR α -2 dan TR β -1 dapat diidentifikasi di kondrosit proliferasi dan cadangan, osteoblas dan sumsum tulang dan pada *lining sel*.⁹

Reseptor TSH (TSHr) merupakan protein membran yang mengatur transkripsi melalui *second messengers* seperti *cyclic adenosine monophosphate* dan seperti yang terdapat pada prekursor osteoblas dan osteoklas, osteoblas normal dan lining sel osteosarkoma.⁹

Resistensi terhadap hormon tiroid terdapat pada autosom dominan yang diekspresikan akibat disfungsi TR β dan menyebabkan fenotip yang bervariasi, bergantung pada mutasi yang spesifik. Disfungsi TR β menyebabkan gangguan umpan balik terhadap hipotalamus, menyebabkan peningkatan konsentrasi hormon tiroid dan peningkatan TSH.⁹

T3 terbukti berfungsi untuk mengatur proliferasi kondrosit, memacu diferensiasi terminal dan induksi mineralisasi dan angiogenesis. Hormon tiroid menstimulasi produksi kolagen tipe II, tipe X dan alkaline fosfatase (ALP), yang merupakan petanda mineralisasi tulang. Terbukti adanya deiodinasi perifer di *growth plate* dan sepertinya disebabkan oleh *tiroksin deiodonase D2*.⁹

Hormon tiroid memiliki efek langsung terhadap *growth plate kondrosit*, dimediasi oleh TR, secara tidak langsung melibatkan *growth factor* dan sitokin, seperti *insulin like growth factor* (IGF)-1, interleukin (IL)-6 dan IL-8.⁹

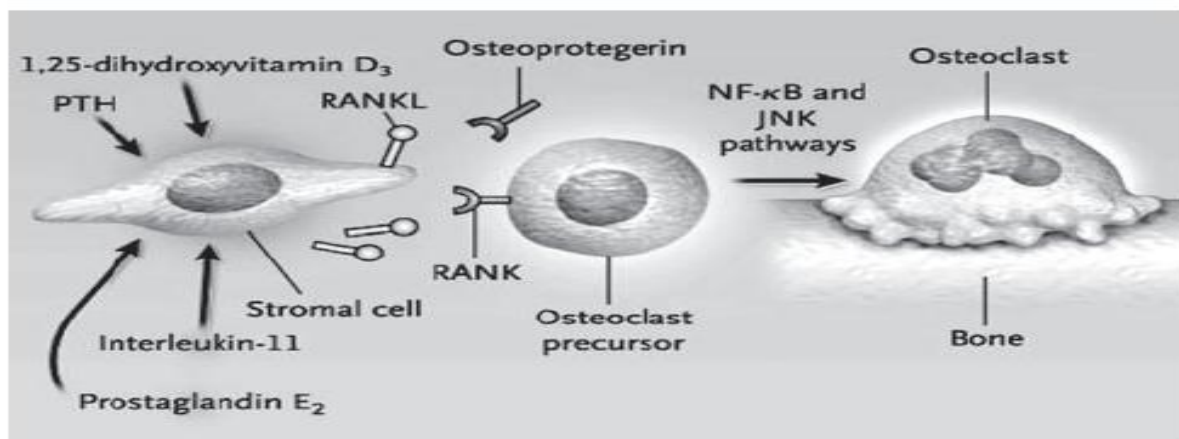
Hormon paratiroid (PTH) menstimulasi osteoklas untuk melepaskan kalsium dan fosfat dari tulang sehingga meningkatkan resorpsi tulang. Vitamin D mempengaruhi absorpsi kalsium di saluran cerna.¹¹ Penelitian yang melibatkan 33 pasien tirotoksikosis, menunjukkan peningkatan PTH dan menurun setelah mendapat terapi antitiroid.¹²

PPAR- γ berperan sebagai inhibitor. Aktivitas PPAR- γ menghambat diferensiasi terminal T3-terinduksi, menurunkan transkripsi TR α -1, menurunkan produksi ALP tulang dan kolagen tipe X serta memicu apoptosis.⁹

Remodeling Tulang dan Hormon Tiroid

Hormon tiroid secara langsung menstimulasi osteoblas. Aktivitas osteoklas dipacu oleh hormon tiroid bila ada

osteoblas. Stimulasi dimediasi oleh sitokin. Bukti-bukti menunjukkan bahwa signaling terbebas dari RANK-L. Terapi dengan β -selective thyroid agonist GC-1 (merupakan analog sintesis yang selektif berikatan dan mengaktifasi fungsi TR β -1 melalui TR α -1) tidak mempengaruhi densitas tulang pada tikus dibandingkan tikus-tikus yang diberi T3, diduga suatu efek predominan oleh TR α reseptor pada tulang.⁹



Gambar 2 RANKL/RANK/OPG sistem dan pembentukan osteoklas⁹

Pada hipertiroidisme, fase resorpsi dan formasi dipersingkat. Kedalamam resorpsi normal, namun *completed wall thickness* pada akhir tiap siklus memendek, memicu hilangnya ketebalan tulang pada tiap siklus.⁹

Hormon tiroid langsung mempengaruhi proses *bone turnover*. Berbagai sitokin dan *growth factor* terlibat, termasuk IL-6, IL-8, prostaglandin E2 dan IGF-1 dan *insuline-like growth factor binding protein (IGFBP)*-2 dan -4, *osteocalcin (OC)*, *matrix metalloproteinase (mmp)* 13, *matrix metalloproteinase 9* dan ALP.⁹ Terjadi peningkatan konsentrasi IL-6 dan IL-8 pada tirotoksikosis, namun IL-1 beta, IL 11 dan TNF- α tetap normal. Saat pasien kembali eutiroid IL-6 dan IL-8 kembali normal. IL 6 berperan untuk mengatur proliferasi osteoklas dan IL-8 terdapat pada osteoklas.¹³

Gangguan fungsi tiroid mempengaruhi metabolisme mineral. Pada pasien dengan

hipertiroid terjadi peningkatan asupan kalsium namun absorpsi berkurang serta meningkatnya kehilangan kalsium melalui feses dan kulit sehingga memicu keseimbangan yang negatif. Menurunnya konsentrasi 1,25-OH vitamin D pada hipertiroidisme berperan dalam berkurang absorpsi kalsium.⁹

TSH berperan sebagai penghambat *bone turnover*. Pada kultur sel TSH menghambat pembentukan, resorpsi dan survival dari osteoklas. Efek TSH tidak melibatkan RANK-L atau M-CSF tetapi menghambat *tumor necrosis factor (TNF)*- α . TSH juga menekan aktivitas osteoblas, menghambat ekspresi *vascular endothelial growth factor*, meregulasi fungsi osteoklas dan osteoblas melalui mekanisme independen serta menstimulasi produksi D2 pada kultur osteoblas.¹⁴ TSH yang rendah meningkatkan risiko fraktur hip dan vertebra, namun peningkatan hormon tiroid

pada TSH normal tidak mempengaruhi risiko fraktur.¹⁴

Penyakit Tiroid dan Fraktur

Hipertiroidisme yang tidak diterapi menimbulkan osteoporosis berat dan fraktur patologis, namun risiko fraktur jangka lama pada pasien hipertiroidisme yang telah diterapi masih kurang data dan

sejumlah penelitian telah dilakukan.⁹ Pada penelitian terhadap 7209 pasien hipertiroidisme yang telah diobati dengan radioiodin menunjukkan peningkatan kematian terkait fraktur, paling sering fraktur femur.⁹

Penelitian retrospektif pada 864 pasien hipertiroidisme menunjukkan terjadinya peningkatan risiko fraktur spontan.⁹

Tabel 2 Abnormalitas remodeling kelainan di tulang akibat metabolik dan inflamasi

	Resorpsi Tulang	Formasi Tulang
Osteoporosis	↑↑	↑
Glucocorticoid osteoporosis	↑	↓↓
Hyperparathyroidisme	↑↑	↑↑
Hyperthyroidisme	↑↑	↑↑
Penyakit Paget	↑↑	↑↑
Inflamasi	↑↑	↓
Osteopetrosis	↓↓	↑
Immobilisasi	↓	↓↓

Diagnosis

Kecurigaan terhadap osteoporosis bila terdapat patah tulang akibat trauma yang ringan, tubuh semakin pendek, kifosis

dorsal bertambah, nyeri tulang atau secara kebetulan dijumpai kelainan tulang yang khas serta keluhan baal.^{2,7,15}

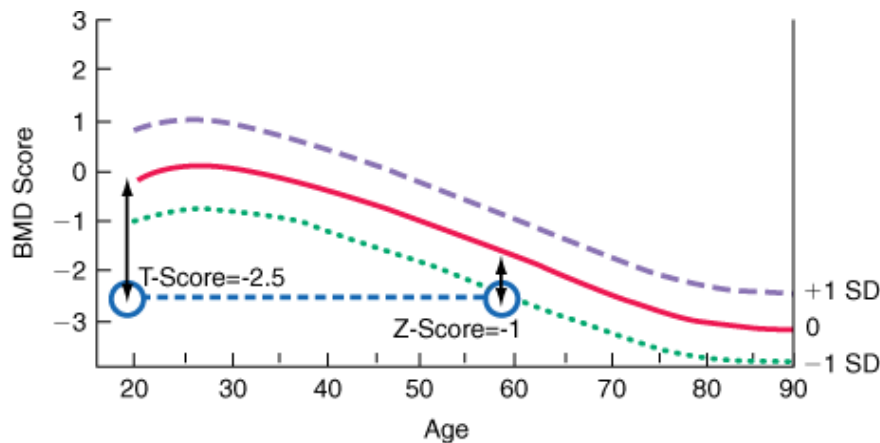
Tabel 3 Penanda Biokimia metabolisme tulang

Formasi Tulang	Resorpsi Tulang
Bone-specific alkaline phosphatase serum	Urin and serum cross-linked N-telopeptide
osteocalcin serum	Urin and serum cross-linked C-telopeptide
propeptide of type I procollagen serum	

Penanda *bone turnover* digunakan untuk mengetahui perubahan metabolisme pada hipertiroid dan terapi hormon tiroid. *Osteocalcin serum* (OC) dan *bone-specific alkaline phosphatase* (B-ALP) dihasilkan oleh osteoblas dan menggambarkan pembentukan tulang. Penanda lain seperti : *tartrate-resistant acid phosphatase*, hidroksiprolin urin, deoksipiridinolin urin (Pyr), N terminal dan C-terminal telopeptida kolagen tipe I serum, N-terminal telopeptida kolagen tipe I crosslink dari urin dan C-terminal telopeptida urin.^{9,16} Penanda *bone turnover* akan meningkat pada hipertiroid. Penanda yang berkaitan dengan pembentukan tulang seperti B-ALP, osteocalcin dan

osteoprotegerin akan tetap tinggi lebih lama dibandingkan penanda berkaitan dengan resorpsi tulang.^{9,17} Pyr merupakan petanda yang sensitif terhadap perubahan metabolisme tulang pada hipertiroidisme.¹⁶ *Calcium bone index* (CaBi) juga menurun pada tirotoksikosis.¹⁸

Bone densitrometry (BMD) bermanfaat mengukur densitas tulang seperti *dual energy x-ray absorptometry* (DXA), *single x-ray absorptometry* (SXA), *Quantitative computed tomografi* (QCT) dan *Quantitative ultrasound* (QUS). DXA sering digunakan karena biaya murah, radiasi lebih sedikit dan akurat. QCT digunakan untuk mengukur BMD spinal.^{15,19}



Gambar 3 Z and T score

Pada hipertiroidisme penurunan masa tulang umumnya pada axial skeleton. Penyembuhan yang terjadi hanya parsial walaupun pasien telah eutiroid selama 7,5 bulan.²⁰ Penelitian potong lintang berskala kecil di Argentina melibatkan 24 pasien penyakit Grave yang dilakukan DXA dan QUS, belum mendapat obat antitiroid, menunjukkan kehilangan tulang yang sama baik pada tulang kompak maupun trabekular.²¹

Tatalaksana

Kapan memulai terapi? *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) dan *North American Menopause Society* (NAMS) merekomendasi bila DXA sentral didapat T-score -2,5 atau kurang, namun *National Osteoporosis Foundation* (NOF) merekomendasikan pengobatan bila T-score -2.0 atau kurang. Apabila dijumpai satu atau lebih faktor risiko fraktur, termasuk riwayat fraktur atau fraktur vertebra dari gambaran radiologis, NOF merekomendasikan terapi bila T-score -1.5 atau kurang.^{19,22,23}

Tatalaksana meliputi latihan dan rehabilitasi sehingga otot akan kuat dan tidak mudah jatuh. Pada pasien yang belum mengalami osteoporosis sifat latihan berupa pembebanan tulang, namun pada pasien yang sudah osteoporosis latihan tanpa beban.²

Sejumlah agen telah diteliti mampu mencegah osteoporosis pada hipertiroidisme. Beberapa penelitian menunjukkan perbaikan densitas tulang pada penggunaan bifosfonat oral, risendronat, alendronat dan pamidronat parenteral. Penelitian pada tikus yang hipertiroid, diberi bifosfonat menunjukkan perbaikan densitas tulang. Penelitian lain pada wanita menopause menunjukkan perbaikan densitas tulang setelah diberikan *estrogen replacement*. Kalsitonin menunjukkan perbaikan densitas tulang pada suatu penelitian namun pada penelitian lain pemberian kalsitonin kombinasi dengan karbimazol tidak menunjukkan perbaikan densitas tulang.⁹

Tabel 4 Skrining dan tatalaksana berdasarkan risiko osteoporosis dan risiko fraktur²²

Clinical Risk (From Table 2)	Order First DEXA? ^a	Reassess Risk	Repeat DEXA? ^a	Management Based on DEXA ^b		
				T-score < -2	T-score -2 to -1	T-score > -1
Extremely high	Yes	1 y	Consider in 1 y	Treat	Treat	Consider preventive therapy ^c
High	Yes	1 y	If prior T > -1, wait at least 3-5 y	Treat	Consider preventive therapy ^c	Lifestyle ^d
Moderate	Consider	1-2 y	If prior T ≤ -1, wait at least 2 y	Treat	Lifestyle ^d	Lifestyle ^d
All others	No	1-2 y				

Pengobatan hipertiroidisme dengan karbimazol menunjukkan peningkatan densitas tulang setelah observasi selama 3-6 bulan, terutama calcaneus (meningkat 12 %), forearm (1,5 %). Setelah 3 tahun densitas tulang kalkaneus meningkat 33 % dan forearm 31 %. Penelitian ini menunjukkan tidak ada kaitan antara densitas tulang dan keparahan hipertiroidisme.²⁴ Pada anak-anak dengan hipertiroidisme dengan osteopenia, masa tulang akan kembali normal setelah 1-2 tahun mendapat karbimazol.¹² Keberhasilan terapi tidak hanya mengembalikan *bone turnover* juga memperbaiki mineralisasi tulang.²⁵ Penelitian lain yang melibatkan 50 pasien tirotoksikosis dengan keluhan nyeri tulang dan peningkatan alkalin fosfatase, BMD dengan DXA terdapat osteopenia 16 % dan osteoporosis 60 %. Setelah tiroidektomi atau pemberian iodine radioaktif, didapat peningkatan masa tulang di lumbal. Peningkatan masa tulang pada laki-laki lebih besar, hal ini menunjukkan osteoporosis pada wanita harus ditangani secara lebih agresif.²⁵

Penelitian meta analisa suplemen kalsium dan 1,25-(OH)₂ vitamin D menunjukkan manfaat pada pasien hipertiroidisme.⁹

Penanganan suatu fraktur bergantung pada jenis frakturnya. Mengurangi risiko jatuh mampu mengurangi risiko fraktur dikemudian hari. Penanganan terhadap osteoporosis lebih ditujukan terhadap pengurangan risiko fraktur melalui peningkatan densitas dan kekuatan tulang. Hal ini dapat dicapai melalui asupan kalsium dan vitamin D yang adekuat, *weight bearing exercise* secara teratur, kurangi konsumsi alkohol dan rokok.¹²

Daftar Pustaka

1. Lawrence G.R. *Physiology and Pathophysiology of Bone Remodeling*. Clinical chemistry. 1999;45:1353-1358.
2. Setiyohadi. B. *Diagnosis dan Penatalaksanaan Osteoporosis*. Dalam Temu Ilmiah Reumatologi 2009.2009:117-121.
3. Greenspan SL, Francis. *The Effect of Thyroid Hormone on Skeletal Integrity*. Annals of Internal Medicine. 1999;130:750-758.
4. Djokomoeljanto. *Kelenjar Tiroid, Hipotiroidisme dan Hipertiroidisme* dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Editor Aru W Sudoyo, Setiyohaadi, B. Alwi, I. Marcellius S, Siti S. 2006; edisi IV : 1955-1965.
5. Sarko J. *Bone and Mineral Metabolism*. Emerg Med Clin. 2005;23:703-721.
6. Becker C. *Pathophysiology and Clinical Manifestations of Osteoporosis. The best of Clinical Corner Stone*. 2006;8:19-27.
7. Harrisons internal Medicine Osteoporosis. McGraw-Hill Companies. 348.
8. Sumariyono. *Mekanisme Fragilitas Skeletal Pada Osteoporosis*. Dalam Temu Ilmiah Reumatologi 2009.2009:128a-d .
9. Wexler JA, Sharretts J. Thyroid dan bone. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2007;36:673-705.
10. Latif R, Morshed S A, Zaidi M, Davies TF. *The Thyroid-Stimulating Hormone Receptor : Impact of Thyroid Stimulating Hormone and Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibodies on Multimerization, cleavage and Signaling*. Encrinology Metabolic Clinic of North America. 2009;38:319-341.
11. Sarko J. *Bone and Mineral Metabolism*. Emerg Med Clin. 2005;23:703-721.
12. Pantazi H, Papapetrou P. *Changes in Parameters of Bone and Mineral*

- Metabolism during Therapy for Hyperthyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000;85: 1099-1106.
13. Siddiqi A, Monson P, Wood F, Besser M, Burrin JM. *Serum cytokones in Thyrotoxicosis*. Joral of Clinical Endocrine and Metabolism. 1999;84:435-439.
14. Bauer D C, Ettinger B, Nevit M C, stone KL. *Risk for Fracture in women with Low Serum Levels of Thyroid-Stimulating Hormone*. Ann Intern Med. 2001;134:561-568.
15. Jeanette E.C. *Osteoporosis Part : Evaluation & assesment*. American Family Physicians. 2001;63:897-904.
16. Faber J, Galloe MA. *Changes in Bone Mass During Prolonged Subclinical Hyperthyroidism Due to l-thyroxine Treatment: a meta-analysis*. European Journal of Endocrinology.1994;130:350-356
17. Siddiqi A, Burrin J M, Noonan K, James I, Wood, Price, Monson Jp. *A Longitudinal Study of Markers of Bone Turnover in Graves' Disease and Their Value in Predicting Bone Mineral Density*. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:753-759.
18. Bayley A T, Harrison J, McNeill, Mernagh JR. *Effect of Thurotoxicosis and its treatment on Bone Mineral and Muscle Mass*. J Clin End Metab. 1980;50:916-922.
19. Kenneth S, DeMieri PJ. *Disorder of Bone Mineral Metabolism*. Clinis in Family Practice. 2002;4:525-565.
20. Jódar E, Muñoz-Torres M, Escobar-Jiménez F, Quesada-Charneco M, Lund del Castillo JD. *Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of aetiology and menopause*. Clin Endocrinol. 1997; 47(3):279-85.
21. Kenneth S, DeMieri PJ. *Disorder of Bone Mineral Metabolism*. Clinis in Family Practice. 2002;4:525-565
22. Hochberg M X. *Recomendations for Measurement of Bone Mineral Density and Identifying persons to be treted for Osteoporosis*. Rheumatic Disease Clinicsof North America. 2006;32:681-689.
23. Lash RW, Nicolson JM, Velez L, Harrison RV, McCort J. *Diagnosis and Management of Osteoporosis*. Primary care the clinic. 2009;36:181-198.
24. Linde J, Friss, JH. *Oseoporosis in Hyperthyroidism Estimated by Photon Absorptiometry*. Acta Endocrinologica, 91:437-448.
25. Udayakumar N, Chandrasekaran M, Rasheed M H, Suresh R V, Sivaprakash S. *Evaluation of bone mineral density in Thyrotoxicosis*. Singapore Med J. 2006; 47(11):947
- Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment*. J Clin End Metab.1994;78: 955-959.