

갑상선기능항진증에서 ^{99m}Tc -MDP 24시간 정체율과 Osteocalcin

원자력병원 내과

염 광 섭 · 이 진 오 · 강 태 응

핵의학과

홍 성 운 · 임 상 무

= Abstract =

24hr Whole-Body Retention of ^{99m}Tc -Methylene Diphosphonate and Osteocalcin in patients with Hyperthyroidism

Kwang Seop Yeoum, M.D., Jin Oh Lee, M.D. and Tae Woong Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Korea Cancer Hospital, Seoul, Korea

Sang Moo Lim, M.D. and Sung Woon Hong, M.D.

Department of Nuclear Medicine

The development of histomorphometric and histodynamic investigations has permitted the description of a specific and complex osteopathy in hyperthyroidism.

The increased bone turnover rate in hyperthyroid patients may be accompanied by a considerable bone loss. These features are associated with both increased osteoclastic bone resorption and increased osteoblastic bone formation, with an accelerated calcification rate. Conventional biochemical markers of bone metabolism, i.e. serum calcium and alkaline phosphatase and urinary hydroxyproline and calcium are normal in most patients with hyperthyroidism.

However, the correlation between serum BGP and serum concentration of thyroid hormon suggests that serum BGP may be a sensitive marker of increased bone formation due to the hypersecretion of thyroid hormones.

Any increase in bone turnover, whether focal or diffuse, will result in an increase in ^{99m}Tc -methylenediphosphonate uptake (MDP). The measurement of this uptake in hyperthyroid patients by bone provides a sensitive and objective means of quantifying skeletal metabolism.

Using a standard shadow-shield whole-body monitor and radioimmunoassay kit, we have measured whole-body retention of ^{99m}Tc -MDP up to 24hr and concentration of serum Osteocalcin in 20 patients with hyperthyroidism and in 42 normals.

The results were as follows;

1) The average of serum Osteocalcin level in 42 patients with normals was $9.90 \pm 4.87(\text{ng/ml})$ and in 20 patients with hyperthyroidism was $19.54 \pm 5.7(\text{ng/ml})$. Both the averages of serum Osteocalcin and 24hr ^{99m}Tc -MDP uptakes in hyperthyroid patients were higher than those in normals.

2) ^{99m}Tc -MDP uptakes in skeletal system increased in proportion to normal ageing after 40 yrs old in 42 patients with normals. The average of ^{99m}Tc -MDP uptakes in hyperthyroid patients were higher than those in normals without related ageing.

3) A significant relationships between the^{99m}Tc-MDP uptakes and serum Osteocalcin level were performed ($r=0.55$, $y=17.58+6.7x$).

From the above results we concluded that the measurement of serum Osteocalcin and 24hr ^{99m}Tc-MDP uptakes can be used for evaluation of bone turnover as a specific marker in hyperthyroid patients.

서 론

골 조송증의 원인에는 골교체율이 높은 경우와 낮은 경우가 있으며, 전자의 대표적인 예가 갑상선기능 항진증이며¹⁻³⁾, 골교체율의 측정은 치료방침의 선택에 중요하다. 갑상선기능항진증 환자에서 골의 장애는 드물지만⁴⁾, 최근 조직형태계측학(histomorphometrics) 및 조직역동학(histodynamics) 등의 발달로 특이하고 복잡한 골질환의 기술이 가능케 되어^{1,5)}, 골장애가 있음이 밝혀지고 있다.

Adams등의 보고에 의하면⁶⁾ 갑상선기능항진증에서 골의 교체율은 증가하게 되고 뒤이어 골의 손실을 초래한다고 하였다. 생화학의 발달로 갑상선기능항진증 환자에서 골대사장애에서의 검사중, noninvasive method로써 혈청의 alkaline phosphatase와 소변내 hydroxyproline등으로 골의 대사성변화의 정도를 평가할 수 있지만 그 특이도 및 민감도가 떨어진다⁶⁾. 최근 혈청 Osteocalcin의 농도가 다양한 대사성 골질환을 가진 환자의 골교체율에 민감한 지표로써 사용되고 있고⁷⁾, 또한 골의 교체율이 증가함에 따라 ^{99m}Tc-MDP를 정맥주사 하였을때 골격계내에 ^{99m}Tc-MDP의 정체율도 증가한다는 M.L. Smith등의 보고가 있었다⁸⁾.

이에, 연구자들은 1989년 10월부터 1990년 4월까지 본원의 핵의학과에 내원했던 갑상선기능항진증 환자와 euthyroid 상태의 정상인 대조군을 대상으로 하여 각각 갑상선호르몬 및 ^{99m}Tc-MDP의 24시간 정체율과 혈청 Osteocalcin의 양을 측정하여 상호관계를 분석하여 그 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

저자들은 1989년 10월부터 1990년 4월까지 원자력 병원 핵의학과에 입원 했었거나, 핵의학과 외래를 통하여

Table 1. Analysis of Age Distribution of Normal and DTG

Age \ No. of Patients	Euthyroid	Hyperthyroidism
20 - 30 (Age)	4	6
31 - 40	5	4
41 - 50	19	5
51 - 60	10	3
61 -	4	2
Total	42	20

내원하였던 사람들로써 신장기능이 정상인, 갑상선기능 항진증 환자 20명과 정상인 42명을 대조군으로 하여, 갑상선 호르몬 및 ^{99m}Tc-MDP의 24시간 정체율과 혈청 Osteocalcin의 양을 측정하였다. 환자의 성별은 모두 여자였으며, 연령분포는 표와 같다(Table 1).

2. 방 법

1) 혈청 Osteocalcin의 측정 방법

Human osteocalcin radioimmunoassay kit (Company ORIS Industry, U.S.A.)인 OSTK-PR을 사용하여 측정하였다.

2) 골격계내의 ^{99m}Tc-MDP 24시간 정체율 측정방법

^{99m}Tc-MDP 15mCi를 정맥내 주사한 후 즉시 Siemens사의 Pin-hole collimeter와 BASICAM gamma camera 및 CDA사의 microdelta computer system을 사용하여 전신영상을 얻고 주변 방사능(background)을 제거한 방사능을 주사된 방사능으로 하고 24시간 뒤에 같은 방법으로 방사능을 측정하여 Decay correction을 사용하여 다음과 같은 공식으로 ^{99m}Tc-MDP 24시간 정체율을 산출하였다.

$${}^{99m}\text{Tc-MDP 24hr retention rate} = \frac{\text{24hr activity}}{\text{injected activity}} \times 100$$

결 과

1. 골격계내의 ^{99m}Tc-MDP 24시간 정체율과 혈청 Osteocalcin

저자들은 정상인 대조군과 갑상선기능항진증 환자에서 혈청내의 Osteocalcin의 양을 구해본 결과 42예의 정상인에서는 그 평균값이 9.90±4.87(ng/ml)이었고, 20

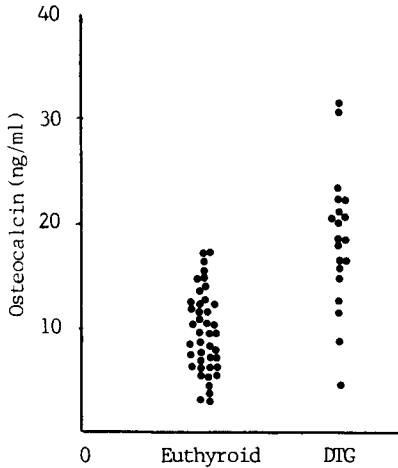


Fig. 1. Serum Osteocalcin Levels for Normal and DTG.

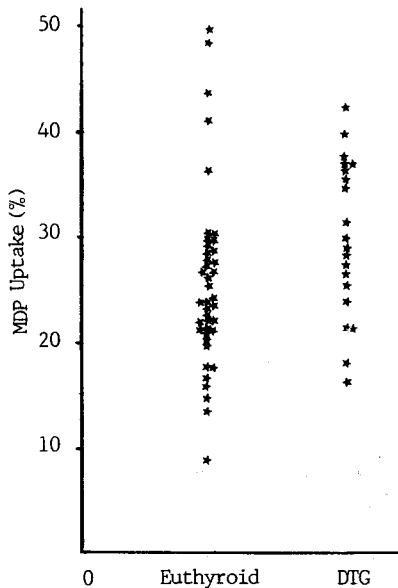


Fig. 2. 24hr ^{99m}Tc-MDP uptake for Normal and DTG.

예의 갑상선 기능항진증에서는 그 평균값이 19.54±5.7(ng/ml)로 증가하였다(Fig. 1). 또한 생체내 ^{99m}Tc-MDP의 24시간 정체율은 정상인 대조군에서는 그 평균치가 24.5±3.2(%)이었고 갑상선 기능항진증에서는 31.8±2.4(%)로 정상보다 높은 정체율을 보였다(Fig. 2). 결과적으로, 갑상선 기능항진증에서 Osteocalcin의 양과 ^{99m}Tc-MDP의 정체율이 모두 증가하는 양상을 나타내었다.

2. 연령에 따른 ^{99m}Tc-MDP 24시간 정체율

정상인과 갑상선기능항진증 환자에서 각각 연령증가에 따른 ^{99m}Tc-MDP 24시간 정체율은 정상대조군의 경우 40대 중반이후 연령증가에 따라 증가하는 정상관계를 나타내었고 갑상선 기능항진증에서는 연령증가와 상관없이 정상치와 비교하여 전체적으로 비교적 높은 정체율을 나타내었다(Fig. 3).

3. ^{99m}Tc-MDP 24시간 정체율과 혈청 Osteocalcin의 상호 관계

정상인과 갑상선 기능항진증에서 각각 ^{99m}Tc-MDP 24시간 정체율과 혈청 Osteocalcin의 양을 구하고, 가로축을 혈청 Osteocalcin의 양으로 하고 세로축을 ^{99m}Tc-MDP의 24시간 정체율로 하여 그 상관관계를 나타내어 보았다(Fig. 4).

그 결과 모두에서 혈청 Osteocalcin의 양이 높게 측정될수록 ^{99m}Tc-MDP의 24시간 정체율도 증가하는 유의한 비례적인 상관관계를 얻을 수 있었고($r=0.55$) 그 비례식은 $y=17.58+0.7x$ 이었다.

고 안

Osteocalcin (Serum bone γ -Carboxyglutamic acid-containing protein or sBGP)은 다양한 대사성 골 질환을 가진 환자의 골 교체율에 민감하고 특이한 지표이며⁹⁾, 실제적으로, hydroxyapatite에 높은 친화력이 있는 주요 비교원질성 골기질단백질이며¹⁰⁾, 17~21~24의 위치에서 Vitamin K dependent aminoacid γ -Carboxyglutamic acid (GLA)의 세개의 residues를 포함하는 49개의 핵산들(5800 daltons)로 구성되어 있다^{11,12)}.

이런 Osteocalcin은 골아세포들에서 생성되어서^{13,14)},

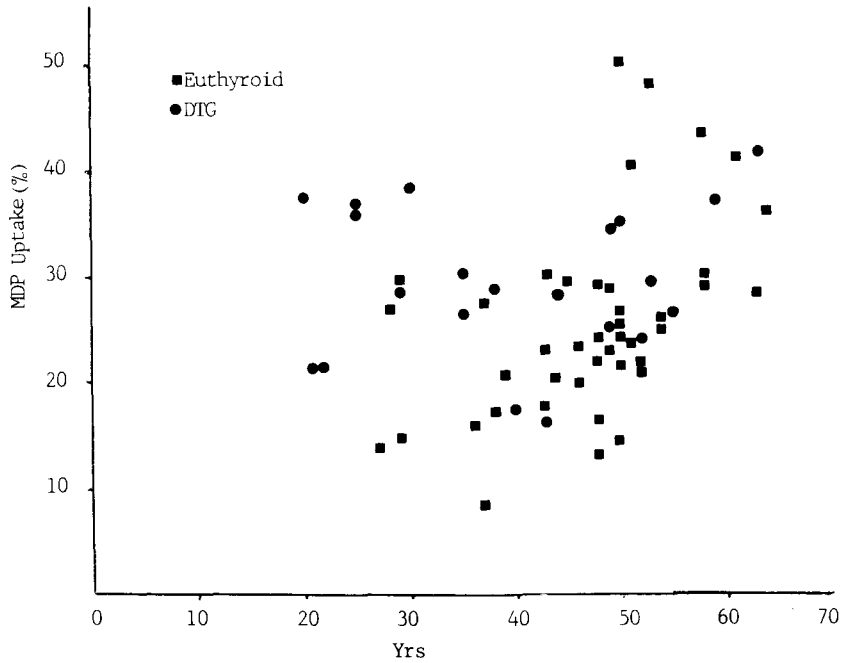


Fig. 3. Age-Related Changes in 24hr ^{99m}Tc-MDP uptake in Normal and DTG.

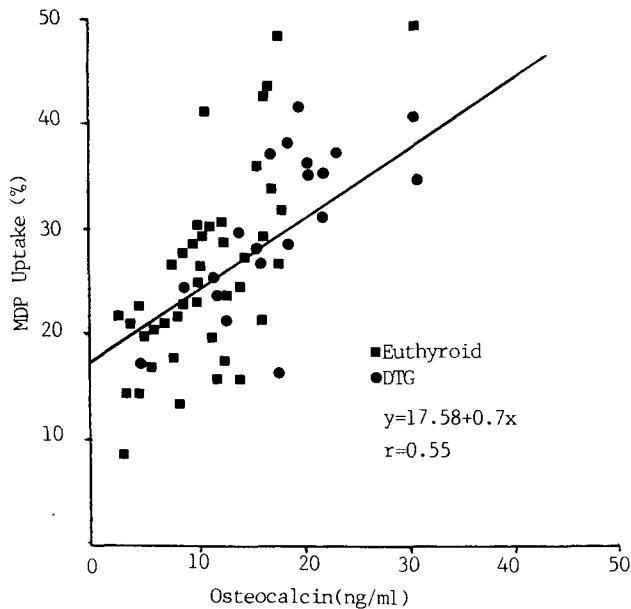


Fig. 4. Correlation between 24hr ^{99m}Tc-MDP uptake and Serum Osteocalcin Levels.

혈중내를 순환하게 되며, radioimmunoassay로 그 측정이 가능하다¹⁵⁾. Osteocalcin의 정상적인 혈중농도는 대략 6.7 ± 1.6 (ng/ml)정도이며, Osteocalcin이 골의

교체율이 증가하게 되는 대표적인 질환인 갑상선 기능항진증과 같은 질환에서 높은 혈중농도를 나타내게 되고¹⁶⁾ 실제로 이와 같은 환자에서 장골능의 생검시 파골 세포성

골흡수와 골아세포성 골형성이 증가되어 있음을 알 수 있고 골피(bone mass)의 소실을 초래하게 되며^{2,16,17)}, 그 정도는 neutron activation analysis에 의해서 측정할 수 있다¹⁸⁾. 갑상선 기능항진증 외에도 원발성 부갑상선 기능항진증 및 골의 Paget's병, 신성 골 이영양증(Renal Osteodystrophy)과 같은 질환에서 그 혈중농도는 증가된다^{19~21)}. 반대로 골의 교체율이 떨어지게 되는 hyporemodeling의 경우 즉, 부갑상선 기능저하증^{19,22)} 및 악성종양의 골의 원격전이로 인한 고 칼슘혈증의 환자들이나²³⁾, 장기간동안 부신피질호르몬으로 치료를 받아온 환자에서는²⁴⁾ 그 혈중농도는 떨어지게 된다.

갑상선 기능항진증 환자에서 장골의 생검에 의한 histomorphometry에서 trabecular bone의 용적이 감소하고 cortical porosity가 증가함을 알 수가 있는데 이것은 가속화된 석회화 속도와 함께 파골성 골흡수와 조골성 골생성이 증가함을 나타내며 생화학적 지표로써 대부분 환자에서 혈청칼슘치나 alkaline phosphatase, 및 소변내 칼슘등은 정상이며, Osteocalcin은 골흡수보다 골생성의 지표로써, 골교체율의 객관적인 지표로 사용될 수 있으며, 갑상선 기능항진증의 치료후 갑상선 호르몬이 정상치로 떨어져도 혈청 Osteocalcin의 농도는 가속화된 골 교체율로 인해 치료시작후 16주 이후에 정상치로 떨어지게되며 이것은 Osteocalcin이 갑상선 기능항진증과 같은 질환에서 골대사의 민감한 지표임을 입증할 수 있다²⁵⁾.

대사성 골 질환(metabolic bone disease)의 진단적 가치로써 제한된 역할을 담당해온 골주사의 이용은 최근 약리방사선(radiopharmaceutical)의 정확한 정량분석의 발달과 함께 늘어나고 있는 추세이다²⁶⁾. 분자생물학의 발달로 골흡수와 형성의 remodeling에 관계하는 골 개조기구에 있어서 파골세포의 분화, 활성화 및 골흡수, 이어서 일어나는 조골세포의 분화, 활성화, 골형성의 세포연쇄작용에 대하여 많은 사실이 밝혀졌다. 조골세포와 파골세포는 서로 영향을 주면서 골형성과 흡수 간의 동적 평형을 유지하고 있는데, 이것은 Basic multicellular unit of bone turnover (BMU)라고 불리는 일련의 작용계에 의한 것으로^{27,28)}, humoral 또는 국소적 자극에 뒤따르는 파골세포의 출현에서 시작되어, 작은 흡수굴(Resorption pit)을 형성하여 골흡수가 시작되면, 파골세포는 다른 곳으로 이동하여 가고 cement line이 퇴적되는 active reversal phase를 거쳐, 활성화된

cuboidal 조골세포가 나타나서 석회화되지 않은 유기질을(matrix, osteoid)을 생산하고, 이에 뒤따라 석회화가 이루어진다^{29,30)}. 이와같이 새로운 유골(osteoid)이 석회화되는 과정에 ^{99m}Tc-MDP가 침착되는 것이 알려져 있어, 골형성과정의 석회화 속도의 지표로 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

특히 골격계의 ^{99m}Tc-MDP정체율은 골형성 및 골흡수의 골교체율과 밀접한 관련을 갖고 있으며, 환자의 혈청내 creatinine치가 정상일 경우 ^{99m}Tc-MDP의 체내 정체율의 정량분석은 국소 또는 전신의 골격대사정도의 측정에 도움을 주며 골교체율의 민감한 지표가 될 수 있으며, 미만성 대사성 골 질환의 monitoring 및 detecting에 유용하게 이용될 수 있다. 뼈에 섭취되지 않은 가능성이 신장을 통하여 배설됨이 24시간 전신 정체율 또는 24시간 배설율로 골교체율의 역 상관관계의 지표로 이용되며^{31,32)}, ^{99m}Tc-MDP정체율은 정상인에서 뇨중 creatinine 배설과 역 상관관계가 있으며, 골조종증 환자에서 높게 관찰되고 calcium이나 vitamine D로 치료한 후 감소하는 것이 보고되어 있다³³⁾.

특히, rat tibia에서 골수를 제거한 후 골 재생과정에서 ^{99m}Tc-MDP가 섭취되는 것이 알려져, 골 형성의 석회화 과정을 나타내는 것임이 밝혀졌다³⁴⁾. Fogelman등의 보고에 의하면, ^{99m}Tc-MDP의 골격계내의 24시간 전신정체율을 평균산출한 결과를 보면, 11명의 신성 골 이영양증에서 88.6%, 10명의 Paget's병에서 56.9%, 7명의 골 연화증에서 40.7%, 5명의 원발성 부갑상선 기능항진증에서 50.7%, 4명의 골 조종증에서 21.2%, 12명의 정상인에서는 19.2%의 정체율을 보고하고 있다³⁰⁾. 이는 골 교체율이 증가하는 골 대사성 질환에서 ^{99m}Tc-MDP의 정체율이 증가함을 시사하며, 뇌하수체에서 분비되는 성장호르몬의 생성과 분비에 영향을 주는 갑상선호르몬이 증가하게 되는 갑상선 기능항진증에서도 역시 골 교체율이 증가하게 되고⁶⁾, 이에 따라 ^{99m}Tc-MDP의 정체율도 증가할 것이라고 생각된다.

본 연구결과에서도 갑상선 기능항진증에서 ^{99m}Tc-MDP의 24시간 정체율의 평균치는 31.8±2.4(%)로써 정상군의 평균치인 24.5±3.2(%)보다 높게 측정되었으며, 정상인에서 ^{99m}Tc-MDP의 정체율이 몇예에서 높게 측정된 것은 ^{99m}Tc-MDP가 신장을 통해 배설되는 과정에서 방광내에 소변이 저류되어 나타난 technical error라고 사료된다.

그리고 한 보고에 의하면 건강한 남, 여 250명을 대상으로 하여 연령증가에 따른 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 의 24시간 정체율을 구하였는데, 여자의 경우에서 약 45세에서 50세 후의 폐경기 후에 골의 손실에 따른 정체율이 증가하게 되고 남자의 경우에서도 마찬가지로 연령증가에 따라 정체율이 증가한다고 하였다⁸⁾.

본 연구에서도 42예의 정상군과 20예의 갑상선 기능항진증에서 연령에 따른 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 24시간 정체율의 변화를 살펴 본 결과, 정상군에서 40대 중반이후로 연령증가에 따라 정체율도 증가하였으며, 갑상선 기능항진증에서도 정상치와 비교하여 높은 정체율을 나타내었다. 또한, 갑상선 기능항진증과 정상인 대조군에서 각각 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 의 24시간 정체율과 혈청 Osteocalcin의 양을 측정하여 본 결과, 상호간의 유의한 비례적 상관관계가 있음을 알 수가 있었다. 따라서 갑상선 기능항진증과 같은 골 대사성 질환에서 골 교체율의 정도를 평가하는 좋은 지표로서 혈청 Osteocalcin의 농도가 사용될 수 있으며, 이 방법이 비경제적이거나 지연될 경우 다른 방법으로 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 의 24시간 정체율을 구함으로써 혈청 Osteocalcin의 측정과 함께 골 교체율의 좋은 지표로 사용될 수 있으리라 생각된다.

결 론

저자들은 20예의 갑상선 기능항진증 환자와 42예의 정상인 대조군을 대상으로 하여 각각 혈청 Osteocalcin의 양과 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 24시간 정체율을 산출해보고, $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 24시간 정체율과 연령증가와의 상관관계를 구하였으며 혈청 Osteocalcin의 양과 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 24시간 정체율과의 상관관계를 구하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 혈청 Osteocalcin의 양은 42예의 정상인에서는 그 평균치가 $9.90 \pm 4.87(\text{ng/ml})$ 이었고 20예의 갑상선 기능항진증에서는 그 평균치가 $19.54 \pm 5.7(\text{ng/ml})$ 이었다. 또한, $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 24시간 정체율은 42예의 정상인에서는 그 평균치가 $24.5 \pm 3.2(\%)$ 이었고 20예의 갑상선 기능항진증에서는 $31.8 \pm 2.4(\%)$ 이었다. 갑상선 기능항진증에서 혈청 Osteocalcin의 양과 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 24시간 정체율이 정상인 대조군보다 각각 더 높은 수치를 나타내었다.

2) 42예의 정상인에서 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 24시간 정체율은

40대중반 이후 연령증가에 따라 증가하는 비례적 상관관계를 나타내었고 갑상선 기능항진증에서는 연령증가와 상관없이 정상치와 비교하여 전체적으로 높은 정체율을 나타내었다.

3) 정상군과 갑상선 기능항진증에서 각각 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 24시간 정체율과 혈청 Osteocalcin의 양을 구하고 혈청 Osteocalcin의 양에 따른 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 24시간 정체율과의 상관관계를 분석한 결과, $y=17.58+0.7 \times (r=0.55)$ 의 비례적인 관계를 나타내었다.

이상의 결과에 따라 갑상선 기능항진증과 같은 골 대사성 질환에서 골 교체율 정도를 평가하는데 좋은 지표로서 혈청 Osteocalcin 농도를 측정하는 방법과 함께 손쉽고 경제적인 방법으로 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 24시간 정체율의 측정을 사용할 수 있을 것으로 생각된다. 그리고 ^{99m}Tc 는 그 반감기가 짧아서 갑상선 기능항진증과 같은 질환에서 병의 치료정도 및 진행상태를 평가하기 위한 정기적 검사방법으로 사용하기에는 불충분하므로 향후 이에 적합한 동위원소의 연구가 추가로 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Meunier PJ, Bianchi GS, Edouard CM, Bernard JC, et al: *Bony manifestations of thyrotoxicosis. Orthoped Clin North Am* 3:745, 1972
- 2) Mosekilde L, Melsen F: *A tetracyclin-based histomorphometric evaluation of bone resorption and bone turnover in hyperthyroidism and hyperparathyroidism. Acta Endocrinol (Copenh)* 204:97-106, 1978
- 3) Adams PH, Jowsey J, Kelly PJ, Riggs BL, Kinney VP, Jones JD: *Effects of hyperthyroidism on bone and mineral metabolism in men. QJ Med* 36:1, 1967
- 4) Ryckewart A, Bordier P, Miravet L, et al: *L osteose thyroïdienne. Semin Hop Paris* 4:222, 1968
- 5) Bordier P, Miravet L, et al: *Bone changes in adult patients with abnormal thyroid functions. Proc R Soc Med* 60:1131, 1947
- 6) Bijlsma JWJ, Duursma SA, et al: *Thyroid function and bone turnover. Acta Endocrinol (Copenh)* 104:42, 1983
- 7) Price PA, Williamson MK, Lathringer JW: *Origin of the vitamine K-dependent bone protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. J Biol Chem* 256:12760, 1981

- 8) M.L. Smith: *Quantitative ^{99m}Tc-Diphosphonate uptake measurements.* *J Nucl Med* 16:238, 1986
- 9) Delmas PD, Deniaux B, et al: *Bone-Gla-Protein in hyperparathyroidism and malignant hypercalcemia.* *J Clin. Invest* 77:965, 1986
- 10) Price PA, Poser JW, et al: *Primary structure of the γ -carboxyglutamic acid-containing protein from bovine bone.* *Proc Natl Acad Sci USA* 73:3374, 1976
- 11) Hauschka PV, Lian JB, Gallop PM: *Direct identification of the calcium-binding amino acid, γ -carboxyglutamate, in mineralized tissue.* *Proc Natl Acad Sci USA* 72:3925, 1975
- 12) Price PA, Wetekam W, et al: *Characterization of a gamma-carboxyglutamic acid-containing protein from bone.* *Proc Natl Acad Sci USA* 73:1447, 1976
- 13) Lian JB, Friedman PA: *The vitamin K-dependent synthesis of γ -carboxyglutamic acid by bone microsomes.* *J Biol Chem* 253:6623, 1978
- 14) Nishimoto SK, Price PA: *Secretion of the vitamin K-dependent protein of bone by rat osteosarcoma cells: evidence for an intracellular precursor.* *J Biol Chem* 255:6579, 1980
- 15) Price PA, Nishimoto SK: *Radioimmunoassay for the vitamin K-dependent protein of bone and its discovery in plasma.* *Proc Natl Acad Sci USA* 77:2234, 1980
- 16) Riggs, B.L., P.J. Kelly, et al: *Skeletal alterations in hyperparathyroidism: determination of bone formation, resorption and morphologic changes by microradiography.* *J Clin Endocrinol Metab* 25:777-782, 1971
- 17) Byers, P.D., R. Smith: *Quantitative histology of bone in hyperparathyroidism: its relation to clinical features. X-ray and biochemistry.* *Q.J. Med* 40:471-480, 1971
- 18) Bayley TA, Harrison JE, et al: *Effect of thyrotoxicosis and its treatment on bone mineral and muscle mass.* *J Clin Endocrinol Metab* 50:916, 1980
- 19) Price PA, Parthemore. JG, Deftos LJ: *New biochemical marker for bone metabolism: measurement by radioimmunoassay of bone GLA protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease.* *J Clin Invest* 66:878, 1980
- 20) Slovik DM, Gundberg CM, et al: *Clinical evaluation of bone turnover by serum osteocalcin measurements of a hospital setting.* *J Clin Endocrinol Metab* 59: 228, 1984
- 21) Gundberg CM, Lian JB, et al: *Urinary γ -carboxyglutamic acid and serum Osteocalcin as bone markers: studies in osteoporosis and paget's disease.* *J Clin Endocrinol Metab* 57:1221, 1983
- 22) Delmas PD, Wahner HW, Manne KG, et al: *Assessment of bone turnover in post menopausal osteoporosis by measurement of serum bone GLA protein.* *J Lab Clin Med* 102:470, 1983
- 23) Delmas PD, B. Demiaux, et al: *Serum bone gamma carboxyglutamic acid-containing protein in primary hyperparathyroidism and in malignant hypercalcemia.* *J. Clin. Invest* 77:985, 1986
- 24) Dempster DW, Arlot MA, Meunier PJ: *Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid induced osteoporosis.* *Calcif Tissue Int* 35:410, 1983
- 25) Dominique R, Garrel, et al: *Serum bone GLA protein: A marker of bone turnover in hyperthyroidism.* *J Clin Endocrinol Metab* 62:1052-1055, 1985
- 26) Ignac Fogelman, Rodney G. Bessant, et al: *The use of whole-body retention of ^{99m}Tc-Diphosphonate in the diagnosis of metabolic bone disease.* *J Nucl Med* 19:270, 1978
- 27) Frost HM: *The pathomechanics of osteoporoses.* *Clin Orthop* 200:198, 1985
- 28) Parfitt AM: *The cellular basis of bone remodeling: The quantum concept re-examined in the light of recent advances in the cell biology of bone.* *Calcif Tissue Int* 36:537, 1984
- 29) Chamber TJ: *The pathobiology of the osteoclast.* *J Clin Pathol* 38:241, 1985
- 30) Rodan GA, Matin TJ: *Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption-a hypothesis.* *Calcif Tissue Int* 33:349, 1981
- 31) Caniggia A, Vattimo A: *Kinetics of ^{99m}Tc-MDP in normal subjects and pathological condition: a simplex index of bone metabolism.* *Clin Tissue Int* 30:5, 1980
- 32) Tomsen K, Nilas L, Mogensen T, et al: *Determination of bone turnover by urinary excretion of ^{99m}Tc-MDP.* *Eur J Nucl Med* 12:342, 1986
- 33) Davie MWJ, Britton JM, Haddaway M, et al: *^{99m}Tc-MDP retention in osteoporosis: Relationship to other indices of bone cell activity and response to calcium and vitamin D therapy.* *Eur J Nucl Med* 13:462, 1987
- 34) Chisin R, Gatiz D, Ulmansky M, et al: *^{99m}Tc-MDP uptake and histological changes during rat bone marrow regeneration.* *Nucl Med Biol* 15:549, 1988