



تأثیر داروهای قلبی - عروقی بر استخوان

دکتر سید محسن مرتضویان^۱، دکتر زهرا حسینیان^۲

۱. دستیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد ۲. دستیار نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

■ مقدمه

بازسازی استخوان یک روند فیزیولوژیک است که از دو عملکرد که پیوسته در حال تعادل می‌باشند، تشکیل شده است: تشکیل استخوان جدید توسط استئوبلاست‌ها و تحلیل استخوان قدیمی توسط استئوکلاست‌ها. داروهایی که برای درمان بیماری‌های قلبی و عروقی تجویز می‌شوند می‌توانند اثرات مفید یا مضر بر استخوان داشته باشند. شواهد موجود نشان می‌دهد که نیترات‌ها اثرات مفیدی بر استخوان دارند، در حالی که مدارک کمی برای اثبات اثرات مفید مسددهای بتا، مدرهای تیازیدی و استاتین‌ها وجود دارد. برخلاف آن، برخی داروها مانند مدرهای موثر بر قوس هنله می‌توانند

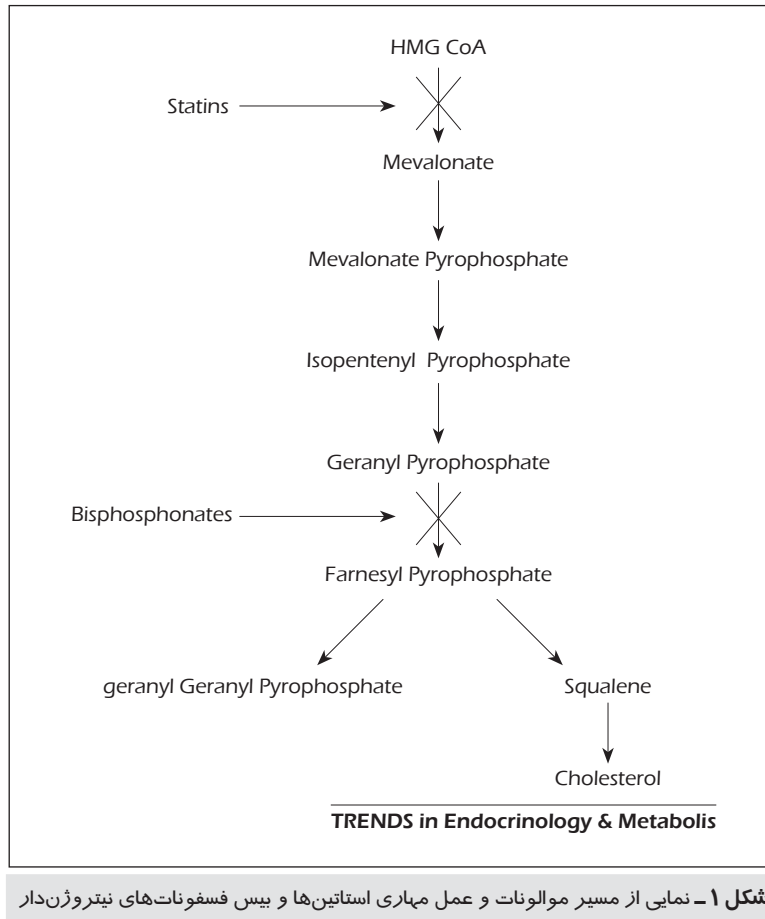
اثرات نامطلوبی بر استخوان بگذارند اما در مورد اثرات سوء داروهایی مانند وارفارین شواهد موجود برای نتیجه‌گیری کافی نمی‌باشد. بررسی‌های آزمایشگاهی نشان داده که سیستم عصبی سمپاتیک بر روی تراکم سلول‌ها و بافت‌های استخوان اثر گذار است. هم‌چنین توصیف مکانیسم عمل بیس فسفونات‌ها بر استخوان نقش کلیدی مسیر مولونات را بر بقا و فعالیت استئوکلاست‌ها برجسته‌تر کرد. اکنون می‌دانند که نیتریک اکسید نیز در روند بازسازی استخوان نقش دارد. این مسیرها اهداف معقولی برای کشف داروهای جدید موثر بر استخوان می‌باشند. داروهای موثر بر قلب و عروق زیادی وجود دارد که با این مسیرها و دیگر

مسیرهای فیزیولوژیک مهم بر سلامت استخوان (مانند تشکیل بافت استخوان و تنظیم کلسیم کلیوی) در تعامل هستند. نقطه پایانی و کلیدی در مطالعات مربوط به سلامت استخوان میزان خطر شکستگی استخوان می‌باشد. شاخص دگرگونی استخوان، می‌تواند بازتابی از تحلیل (کاتابولیسم) و تشکیل (آنابولیسم) استخوان باشد. اگر دارویی هیچ اثری بر دگرگونی^۱ استخوان نداشته باشد به‌طور معمول، بدین معنی است که هیچ اثری بر افزایش خطر شکستگی ندارد.

■ داروهای دارای اثرات مفید بر استخوان استاتین‌ها

استاتین‌ها مهارکننده‌های آنزیم HMG-CoA ردوکتاز (یک آنزیم کلیدی در مسیر ساخت کلسترول) هستند. نقش استاتین‌ها در متابولیسم استخوان برای اولین بار در سال ۱۹۹۹ پیشنهاد شد. تیمار استئوبلاست‌ها با استاتین‌ها باعث افزایش بیان پروتیین ۲ مورفوژنیک استخوان^۲ (BMP-2) گردید، در حالی که تیمار با موآلونات (یک فراورده پایین دست در مسیر سنتز کلسترول) باعث ایجاد اثرات معکوسی شد، بنابراین پیشنهاد گردید که این اثرات در نتیجه مهار آنزیم HMG-CoA ردوکتاز بوده است. هم‌چنین استاتین‌ها تشکیل استخوان جدید و BMP-2 را در موش به‌طور معنی‌داری افزایش می‌دهند. بیس فسفونات‌های حاوی نیتروژن اثرات مشابهی روی مسیر سنتز کلسترول دارند و آنزیم سنتتاز پیروفسفات فارتزیل^۳ را مهار می‌کنند (شکل ۱). مطالعات بعدی نمایانگر افزایش تمایز در استئوبلاست‌ها و کاهش تمایز استئوکلاست‌ها

در محیط *in vitro* بود. اگرچه مطالعات بر روی حیوان این اثر را کمتر نشان داده، بر اساس پایگاه داده پردازی انگلستان و اداره ثبت پزشکی نیوجرسی و روتردام، مصرف استاتین‌ها با کاهش خطر شکستگی در زنان و مردان همراه بوده است. نتایج یک بررسی جامع در سال ۲۰۰۷ نشان داد که استاتین‌ها اثر مثبت کمی بر BMD^۴ مفصل ران دارند اما هیچ اثری بر BMD ستون مهره‌ها نداشتند. برخی مطالعات مشاهده‌ای و آزمایشگاهی پیشنهاد می‌کنند که اثرات مفید بر استخوان تنها با استاتین‌های محلول در چربی (سیمواستاتین، لووستاتین، فلووستاتین و آتوروستاتین) و نه استاتین‌های محلول در آب مانند پرواستاتین می‌باشد. به‌طور کلی، مکانیسم بیولوژیک اثر استاتین‌ها بر استخوان قابل قبول می‌باشد و مطالعات *in vitro* افزایش در تمایز استئوبلاست‌ها و تشکیل استخوان را اثبات کرده اما مطالعات بالینی تصادفی اثرات آن را بر BMD ستون مهره‌ها و مفصل ران تایید نکرد که شاید به علت سطح خونی بسیار پایین در مقادیر مصرف مرسوم استاتین‌ها و در نتیجه، متابولیسم عبور اول کبدی بالا باشد، در حالی که مشکلی برای اثر پایین آورنده کلسترول در این مقدار مصرف نمی‌باشد زیرا کبد یک عضو هدف است. در یک مطالعه بر حیوانی که استاتین به‌صورت پیچ پوستی دارورسانی شده بود، افزایش در تشکیل استخوان را نشان داد اما در انسان تاکنون در این رابطه هیچ مطالعه‌ای گزارش نشده است. بنابراین، در حال حاضر شواهد کافی برای توصیه استفاده استاتین‌ها برای درمان استئوپروز وجود ندارد.



شکل ۱ - نمایی از مسیر موالونات و عمل مهارکننده استاتین‌ها و بیس فسفونات‌های نیتروژن‌دار

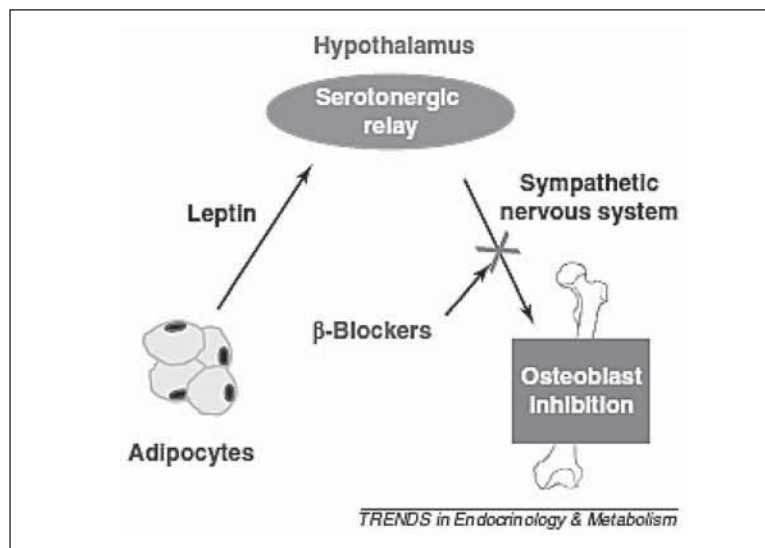
□ مسددهای بتا

مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که بازسازی استخوان تا حدی تحت کنترل سیستم عصبی سمپاتیک می‌باشد. اهمیت سیستم عصبی سمپاتیک در تنظیم دگرگونی‌های استخوان در سال‌های اخیر با تشریح پیام‌رسانی لپتین در سیستم عصبی مرکزی مورد توجه قرار گرفته است. وجود گیرنده‌های β_2

بر استئوبلاست‌ها ثابت شده است. بتا آگونیست‌ها بیان $RANKL^5$ را تحریک (و در نتیجه باعث استئوکلاستوژنز) می‌گردند. مطالعات حیوانی اثرات متفاوتی از آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌ها بر روی تشکیل و تحلیل استخوان نشان داده که شاید بازتابی از مدل‌های متفاوت استفاده شده باشد. مقدار مصرف پایین پروپرانولول باعث ممانعت از

BMI مفصل ران شوند اما این افزایش بعد از تعدیل متغیرهایی مانند وزن بدن، سیگار کشیدن و مصرف استروژن همیشه معنی دار نیستند. تنها مطالعه انجام شده مسددهای بتا بر روی دگرگونی استخوان از اثرات آنابولیک آن حمایت نمی کند. استئوکلستین^۶ (Udpa) و داکسی پیریدینولین^۷ (ALP) از مسددهای بتا کاهش می یابند اما PNP^۷ و ALP^۸ استخوان و CTX-1^۹ تغییری نمی کنند. کاملاً واضح است که سیستم عصبی سمپاتیک در تنظیم جرم استخوان مهم است. توانایی مسددهای بتا برای تعدیل عملکرد سلولی و کاهش شیوع شکستگی در انسان هنوز ثابت نشده و مدارک کافی برای مطرح کردن مسددهای بتا برای درمان استئوپروز کافی نیست (شکل ۲).

تحلیل استخوان در رت از طریق حفاظت از تعداد و ضخامت تراکولار و جلوگیری از افزایش قشر متخلخل می باشد. مطالعات انسانی مشاهده ای و موردی شاهدهی از پایگاه داده پردازی استرالیا و انگلستان، هلند و دانمارک کاهش خطر شکستگی را در مصرف کنندگان مسددهای بتا نشان می دهد اما مطالعات شکستگی استئوپروز آمریکا این اثر را به طور معنی داری نشان نداده است. هم چنین در یک بررسی جامع از کارآزمایی های بالینی درباره شیوع شکستگی ناشی از مسددهای بتاها به کار رفته در نارسایی قلبی، هیچ تفاوت معنی داری را در بیماران انتخاب شده به صورت تصادفی بین مصرف کنندگان دارونما و کارودیلول نشان نداد. مسددهای بتا تا ۲ درصد ممکن است به طور کمی باعث افزایش



شکل ۲ - پیام رسانی هیپوتالاموس و ترشح لپتین در کنترل سمپاتیک و دگرگونی استخوان و نقش مسددهای بتا در ممانعت از مهار استئوبلاست و افزایش جرم استخوان

وجود نداشت. این مطالعه، تغییرات BMD در مردان درمان شده با هیدروکلرتیازید در مقایسه با دارونما تغییر معنی‌داری را نشان نداد. افزایش بیکربنات سرم در افراد درمان شده با تیازیدها می‌تواند اثرات سودمندی بر روی اسکلت داشته باشد، زیرا قلبیایی شدن ملایم می‌تواند اثرات مفیدی در افراد سالمند بر جای گذارد. تاکنون هیچ کارآزمایی بالینی درباره تیازیدها و استئوپروز انجام نگرفته است. بنابراین تعیین مقدار تغییرات ایجاد شده در BMD و دگرگونی استخوان و تفسیر این تغییرات در کاهش خطر شکستگی به‌صورت آینده‌نگر مشکل است.

□ نیتراها

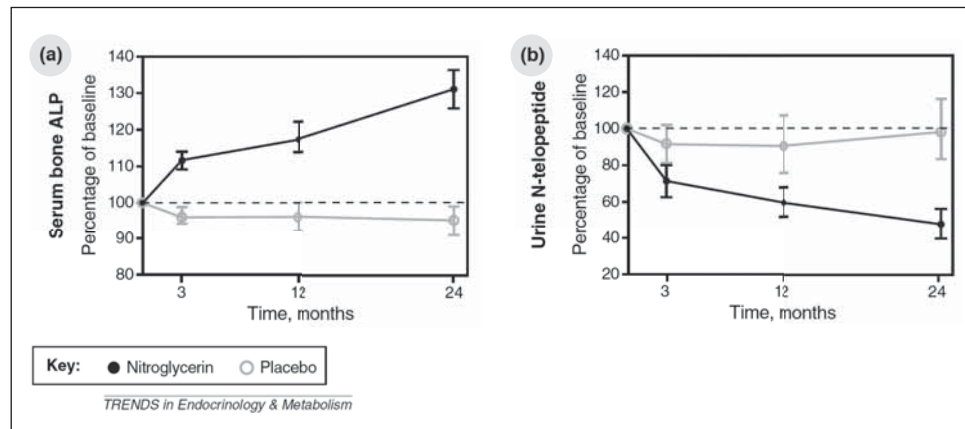
نیتریک اکسید برای اولین بار به‌عنوان میانجی درون‌زا و شل‌کننده عروق وابسته به اندوتلیوم مطرح شد. از آن زمان به بعد به‌عنوان یک میانجی مهم در اندام‌های مختلف بدن شناخته شد. نیتراهای ارگانیک اگزوزن عروق محیطی و عروق کرونری را گشاد می‌کنند و به‌عنوان درمان‌آئین‌مزن و ایسکمی‌میوکارد حاد و نارسایی قلبی استفاده می‌شود. در حال حاضر مدارک خوبی وجود دارد که نیتریک اکسید می‌تواند فعالیت سلول‌های استخوانی را تنظیم کند. بنابراین پژوهشگران برای قابلیت درمان استئوپروز آن علاقه‌مند شده‌اند. به نظر می‌رسد که اثر نیتریک اکسید بر روی سلول‌های استخوان دو مرحله‌ای است: ترشح غلظت پایین نیتریک اکسید که احتمال دارد به علت میانجی‌های التهابی باشد که به وسیله سیتوکین‌ها تحریک شده‌اند و در جذب استخوان نقش دارند اما غلظت بالای آن فعالیت استئوکلاست و استئوکلاستوژن را مهار می‌کند و

□ تیازیدها

مدره‌های تیازیدی به‌طور گسترده در درمان فشار خون استفاده می‌شوند، بازجذب سدیم را کاهش داده و بازجذب کلسیم را افزایش می‌دهند، که منجر به تعادل مثبت کلسیم می‌شود و انتظار می‌رود اثرات مثبتی بر BMD داشته باشند. مطالعات مشاهده‌ای پیشنهاد می‌کند که استفاده از تیازیدها باعث کاهش خطر شکستگی در زنان و مردان سالمند می‌شوند. اثرات حفاظتی شاید تنها بعد از استفاده طولانی مشاهده گردند و بعد از قطع مصرف تیازیدها باقی نمانند. مقادیر مصرف پایین‌تر تیازیدها در قرص‌های ترکیبی (با متیل‌دوپا، رزپین، تریامترن و اسپیرنونولاکتون) ممکن است اثر محافظتی نداشته باشد. در همه مطالعه‌های مشاهده‌ای ارتباط معنی‌داری بین تیازیدها و شکستگی وجود ندارند. برخی (اما نه همه مطالعه‌ها) مشاهده‌ای پیشنهاد می‌کنند که BMD در مصرف‌کنندگان مدره‌های تیازیدی بالاتر از کسانی است که این داروها را مصرف نمی‌کنند. بعد از ۴ سال درمان با ۵۰ میلی‌گرم روزانه هیدروکلرتیازید، در زنان سالم یائسه دارای BMD بالاتری (در حدود ۱ درصد) در مقایسه با گروه دارونما در همه استخوان پا و بازو بودند اما تفاوت معنی‌داری در مهره‌های کمر و مفصل ران مشاهده نشد. در مطالعه دیگر زنان و مردان سالم مسن با مقادیر مصرف ۱۲/۵ و ۲۵ میلی‌گرم روزانه هیدروکلرتیازید طی ۳ سال درمان شدند. بعد از این مدت، زنان درمان شده با ۲۵ میلی‌گرم در مفصل ران و ستون مهره‌ها آن‌ها BMD بالاتری نسبت به دارونما داشتند اما ارتباط معنی‌داری در زنان با مقدار مصرف ۱۲/۵ میلی‌گرم

دارو در آنژین پایدار به گونه‌ای طراحی می‌گردد که روزانه چند ساعتی نیترات داده نمی‌شود. اگرچه امکان دارد که سلول‌های استخوان آستانه تحمل متفاوتی نسبت به سلول‌های عضلات صاف عروق داشته باشند. سه کارآزمایی بالینی در ارتباط با نیترات‌های ارگانیک و استخوان انجام گرفته است. ایزوسور باید منونیترات خوراکی (ISMN) به صورت ۵ یا ۲۰ میلی‌گرم روزانه برای ۱۲ هفته، $U\text{-NTX}^{10}$ (با ۳۶ و ۴۵ درصد به ترتیب) کاهش داده است. ALP استخوان را به ترتیب با ۱۶ و ۲۳ درصد در خانم‌های یائسه که BMD طبیعی یا استئوپنی داشته‌اند، افزایش داده است. در یک مطالعه ۲۲/۵ میلی‌گرم روزانه پیچ پوستی نیتروگلیسرین بر زنان یائسه هیچ اثر درمانی بر روی BMD بعد از سه سال نشان داده نشد که شاید مقدار مصرف دریافتی کافی

شاید باعث آپوپتوز زودرس استئوکلاست‌های اولیه می‌شود. اثرات نیتریک اکسید بر استئوبلاست‌ها کمتر شناخته شده اما پیام‌رسانی نیتریک اکسید نشان می‌دهد که در بلوغ استئوبلاست‌ها و فعالیت استروژن بر استئوبلاست‌ها مهم می‌باشد. نیترات‌های ارگانیک در مدل‌های حیوانی در برابر تحلیل استخوان ناشی از کمبود استروژن و افزایش گلوکوکورتیکوئید اثر محافظتی دارد. اگرچه استفاده‌کنندگان متناوب نیترات‌ها (زیربانی در موارد نیاز) در مقایسه با کسانی که به‌طور مداوم نیترات مصرف می‌کنند (خوراکی، پوستی یا روزانه) خطر شکستگی پایین‌تری داشتند. مقاومت به اثرات عروقی نیترات‌ها با استفاده مداوم بیشتر می‌شود و یک مطالعه حیوانی پیشنهاد می‌کند که سلول‌های استخوان نیز به آن‌ها مقاوم می‌شود. تعیین مقدار



شکل ۳ - درصد پایه

(a) آلکالین فسفاتاز اختصاصی استخوان

(b) N-تلوپتید ادراری در گروه‌های استفاده‌کننده نیتروگلیسرین و دارونما بعد از ۲۴ ماه. نتایج پیشنهاد می‌دهد که درمان با نیتروگلیسرین تحلیل استخوان را کاهش و تشکیل استخوان را افزایش می‌دهد.

مطالعات آینده‌نگر افزایش تحلیل استخوان را در مفصل ران زنان و مردان سالمند اثبات کرده است. این داروها در افراد سالمندی که شاید در معرض افزایش خطر شکستگی باشند، به صورت شایعی مصرف می‌شود. هنوز مدارک کافی برای پیشنهاد دادن غربال‌گری برای استئوپروز در بیمارانی که مدرهای قوس هنله مصرف می‌کنند وجود ندارد، اما باید به‌طور کلی در ارزیابی‌های خطر شکستگی‌ها در نظر گرفته شود.

□ وارفارین

استئوکلستین یک پروتئین است که توسط استئوبلاست‌ها تولید می‌شود و در ماتریکس استخوان شرکت می‌کند و به کلسیم اتصال می‌یابد. کربوکسیله شدن استئوکلستین احتیاج به اتصال کلسیم دارد و این روند وابسته به ویتامین K می‌باشد. وارفارین یک آنتاگونیست ویتامین K می‌باشد که اثرات ضد انعقادی خود را با مهار گاما کربوکسیلاسیون بقایای گلوتامیک اسید در آبشار انعقادی اعمال می‌کند. استئوکلستین و پروتئین G1a متحمل روند کربوکسیلاسیون مشابهی می‌شوند و اگر وارفارین کربوکسیلاسیون وابسته به ویتامین K را در این پروتئین‌ها مهار کند، می‌تواند باعث اختلال در ساخت استخوان شود. درمان با وارفارین استئوکلستین‌های کربوکسیله شده را در خون رت افزایش می‌دهد اما هیچ اثری بر نمو اسکلتی ندارد. با این حال، در مطالعاتی که بر جوندگان انجام گرفت درمان با وارفارین همراه با کاهش حجم استخوان تراکولار و خصوصیت مواد استخوانی قشری ناچیز بود (هر چند خصوصیت مواد قشری می‌تواند با افزایش بارگیری به حد طبیعی

نیوده است. تازه‌ترین مطالعه گزارش شده که ۱۵ میلی‌گرم پیچ پوستی نیتروگلیسرین به‌طور روزانه برای ۲ سال در زنان یائسه ۲ انجام گرفت. گروه درمان شده افزایش معنی‌داری در BMD داشتند (شکل ۳). در حال حاضر، هیچ داده‌ای در مورد شکستگی از کارآزمایی‌های تصادفی انجام نشده اما نیترات‌ها یک درمان امیدبخش و ارزان برای استئوپروز می‌باشند.

■ داروهای قلبی که اثرات مضر بر استخوان دارند:

□ مدرهای موثر بر قوس هنله

این داروها به‌طور گسترده‌ای در درمان نارسایی قلب استفاده می‌شوند. این دسته دارویی با مهار بازجذب کلر و سدیم در قسمت بالا رونده قوس هنله، و همچنین با مهار بازجذب منیزیم و کلسیم عمل می‌کنند. کاهش در بازجذب کلیوی کلسیم می‌تواند با افزایش هورمون پاراتورمون، تحریک افزایش سنتز ویتامین D و جذب کلسیم از طریق سیستم گوارش جبران شود. با این وجود استفاده از مدرهای قوس هنله تحلیل استخوان را افزایش می‌دهد و می‌تواند بر سلامت استخوان اثر منفی داشته باشد. مطالعات مشاهده‌ای ارتباط بین استفاده از مدرهای قوس هنله و افزایش خطر شکستگی رانشان می‌دهد. این اثر بعد از تعدیل عوامل مخدوش‌کننده در مطالعات باقی نماند. افزایش خطر شاید تنها بعد از استفاده طولانی از مدرهای قوس هنله اتفاق بیفتد. استفاده از مدرهای قوس هنله یک عامل خطر برای خانم‌های سالمند با BMD پایین می‌باشد.

جدول ۱ - داروهای قلبی - عروقی که شاید بر سلامت استخوان اثر بگذارند.

داروهای قلبی - عروقی	
مکانیسم عمل	دارای اثرات مفید
مهار استئوکلاست از طریق مسیر مولونات	استاتین‌ها
ممانعت از اثر مهاری سمپاتیک بر روی عملکرد استئوبلاست	مسددهای بتا
افزایش بازجذب کلسیم از طریق کلیه	تیاژیدها
مهار استئوکلاست و تحریک فعالیت استئوبلاست	نیترات‌ها
ناشناخته	مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین
اثر مستقیم بر روی سلول‌های استخوان؟ بهبود عملکرد ماهیچه	دیگوکسین
مکانیسم عمل	دارای اثرات زیان آور
کاهش بازجذب کلسیم از طریق کلیه	مدرهای موثر بر لوپ
مهار کربوکسیله شدن پروتئین‌های ماتریکس استخوان	وارفارین
اجتناب از نور خورشید؟ اختلال در عملکرد تیروئید؟	آمیودارون

کربوکسیله را در خون کاهش دهد، این به معنی افزایش خطر شکستگی نمی‌باشد. امکان دارد که سطح استئوکلسین‌های کربوکسیله شده و کربوکسیله نشده در خون نماینده سطح بافتی این پروتئین‌ها در استخوان نباشد.

■ داروهای دیگر قلبی که خطر شکستگی را تحت تاثیر قرار می‌دهند

مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEIs) و دیگوکسین باعث کاهش و آمیودارون باعث افزایش خطر شکستگی می‌شود. احتمال دارد که دیگوکسین اثرات مستقیمی بر روی سلول‌های استخوانی از طریق پمپ $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ بگذارد

برگردد). درمان طولانی مدت با وارفارین هیچ اثری بر شاخص‌های دگرگونی استخوان یا BMD در میمون‌ها نداشته است. در بیماران درمان شده با وارفارین نسبت استئوکلسین‌های کربوکسیله شده به کربوکسیله نشده در خون افزایش یافته بود. در یک مطالعه بزرگ در مورد شکستگی که در آمریکا صورت پذیرفت، درمان با وارفارین همراه با تغییر در BMD و تحلیل استخوان و خطر شکستگی در زنان یا مردان همراه نبود. در مطالعه دیگری مصرف وارفارین همراه با افزایش خطر شکستگی در مردان بود، اما در زنان و کسانی که وارفارین را کمتر از یک سال مصرف می‌کردند، افزایشی دیده نشد. اگرچه احتمال دارد وارفارین استئوکلسین‌های

احتمالی جدیدی گردند. برای مثال، نیتراهای ارگانیک که در مقادیر مصرف مناسب به کار می‌روند می‌توانند اثرات آنابولیکی خوبی بر روی استخوان داشته باشند. احتمال زیاد دارد که داروهای آنابولیک با ممانعت از تحلیل رفتن منجر به کاهش بیشتری در خطر شکستگی غیرمهره‌ای در مقایسه با داروهایی که به تازگی مجاز شده‌اند باشد و علاوه بر این، همراه با فواید قلبی - عروقی نیز باشند. مطالعه دقیق داروهایی که شاید به سلامت استخوان صدمه می‌زند می‌تواند منجر به رهنمون‌های بالینی شفاف‌تری می‌شوند، که چطور بتوان سلامت استخوان را در بیماران که به این داروها نیاز دارند، تامین کرد.

و یا می‌تواند باعث کاهش زمین خوردن به وسیله بهبود عملکرد عضلانی اسکلتی شود. هیچ مکانیسمی برای ارتباط بین خطر شکستگی و ACEIs پیشنهاد نشده است. آمیودارون می‌تواند باعث حساسیت به نور گردد و بنابراین، احتمالاً بیماران دچار کمبود ویتامین D شده، بدین علت که مواظب هستند تا در معرض نور خورشید قرار نگیرند. همچنین این احتمال وجود دارد که شاید آمیودارون از طریق اثر بر هورمون‌های تیروئید باعث افزایش زمین خوردن و شکستگی شوند.

نتیجه‌گیری

مطالعه داروهایی که باعث اثرات مفیدی بر استخوان می‌شوند شاید منجر به درمان‌های

زیر نویس‌ها

1. Turn Over
2. Bone morphogenic protein
3. farnesyl pyrophosphate synthetase
4. bone mineral density
5. receptor activator for NF-kB ligand
6. Urine deoxypyridinoline
7. propeptide of type I collagen
8. bone alkaline phosphatase
9. crosslinked telopeptide of type I collagen
10. urinary N-terminal crosslinked telopeptide of type I collagen

منابع

1. Walsh J S. Newman C. Eastell R. Heart drugs that affect bone. Trends Endocrinol Metab 2012; 23 (4): 163-168.
2. Reid IR. Effects of beta-blockers on fracture risk. J Musculoskelet Neuronal Interact 2008; 8(2):105-110
3. Reid IR. Effects of a beta-blocker on bone turnover in normal postmenopausal women: A Randomized Controlled Trial. J Endocrinol Metab 2005; 90(9):5212-5216.
4. Togari A. Arai M. Pharmacological topics of bone metabolism: the physiological function of the sympathetic nervous system in modulating bone resorption. J Pharmacol Sci 2008; 106(4): 542-546.