

Т.О. ШЕВЧЕНКО, І.А. БЄЛЯКОВА, Н.М. ГРАДЮК

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВЕСТИБУЛЯРНИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕННЯМ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

*Державна установа “Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
Національної академії медичних наук України”
(дир. – акад. НАМН України, проф. Д.І. Заболотний)*

Порушення мінерального обміну кісткової тканини – це актуальна проблема сьогодення як в Україні, так і в світі [1, 2]. Слід зазначити, що поширеність цієї патології помітно зростає з віком [3]. Такі прояви порушення мінерального обміну кісткової тканини як остепенія, остеопороз, дефіцит або недостатність вітаміну D та/або кальцію часто супроводжуються негативними явищами: переломи кісток, гіпертонія, серцево-судинні захворювання, гіпаратиреоз, діабет, деякі види раку та навіть надмірна вага та ожиріння [4, 5].

У осіб з остеопорозом часто спостерігаються вестибулярні розлади центрального та периферичного генезу, зокрема, доброякісне позиційне пароксизмальне запаморочення (ДППЗ) [6, 7]. Ці розлади розглядаються не лише як наслідок остеопоротичних змін, а й як наслідок побічної дії при застосуванні препаратів для лікування порушень мінерального обміну кісткової тканини [8]. ДППЗ викликається зміщенням отоконій з макули в півколові канали, що робить їх чутливими до гравітації [9]. Не дивлячись на свою доброякісну природу, ДППЗ викликає значні порушення у соціальному та побутовому житті пацієнтів через свою високу поширеність і часті рецидиви. Пацієнти з ДППЗ мають підвищений ризик падінь та погіршення виконання повсякденних справ.

Таким чином, актуальним залишається питання діагностики та лікування хворих на ДППЗ з точки зору порушень мінераль-

ного обміну кісткової тканини як у медичному, так і соціальному аспекті.

Основна мета роботи полягала у вивченні клініко-лабораторних показників та вестибулярних розладів у пацієнтів з різними формами ДППЗ, що виникали при дегенеративно-дистрофічних змінах опорно-рухливого апарату, та визначенні шляхів подальшого покращення спеціалізованої допомоги цим хворим.

Матеріали і методи дослідження

Нами було обстежено 60 пацієнтів з доброякісним позиційним пароксизмальним запамороченням, які спостерігалися у Лабораторії клінічної аудіології та вестибулології Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України». Вік хворих коливався від 22 до 75 років, з них було 45 жінок та 15 чоловіків. Попередній відбір хворих включав збір анамнезу, огляд ЛОР-органів, консультації спеціалістів. Всім пацієнтам було проведено кісткову денситометрію (двуенергетичну / двофотонну рентгенівську абсорбціометрію), досліджено втрату щільності кісткової тканини хребта і тазостегнового суглоба. Контрольна група включала 30 здорових осіб, що не мали вестибулярних розладів.

Клінічна схема вестибулометричного дослідження включала: визначення статокінетичної стійкості, реєстрацію спонтанного і позиційного ністагму за допомогою електроністагмографії, застосування екс-

периментальних навантажувальних проб, а саме – обертальної стимуляції за Барану. Статокінетична функція визначалась шляхом реєстрації стійкості статичної рівноваги методом кефалографії (за показником індексу кефалограми Ркфг) і координації рухів за даними ходи по прямій доріжці, фланговій ході, «крокуючого» тесту Фукуда. Для верифікації ДППЗ та його виду (отолітіаз, купулолітіаз) всім хворим проводилися позиційні тести.

Також всім пацієнтам з ДППЗ визначалися інші показники мінерального обміну, зокрема вміст кальцію та вітаміну Д у сироватці крові лабораторними методами.

Результати дослідження

60 пацієнтам, що звернулися до Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України» зі скаргами на запаморочення, на підставі додаткового обстеження був встановлений діагноз ДППЗ. Основною скаргою пацієнтів була скарга на запаморочення, що виникало при зміні положення тіла у просторі, тривалістю від 30 секунд до декількох хвилин і яке спонтанно зникало до наступної зміни положення тіла.

Крім того, з 60 пацієнтів з доброякісним позиційним пароксизмальним запамороченням у 8 хворих (13 %) відмічалися скарги на нудоту під час нападу запаморочення, у 28 (47 %) – нестійкість ходи у міжнападному періоді, у 36 (60 %) виникало закахування у транспорті. Також у поодиноких випадках відмічалася лабільність тиску та частоти серцевих скорочень під час нападів запаморочення. У 48 (80 %) пацієнтів запаморочення супроводжувалося відчуттям тривоги, страху. При зборі анамнезу щодо причин виникнення запаморочення хворі вказували на зв'язок дебюту захворювання з перенесеним вірусним захворюванням, нервово-психічним перевантаженням. Тривалість загострення захворювання становила від 1 тижня до 2 років, в середньому – близько 2 тижнів.

Для верифікації ДППЗ всім хворим проводилися позиційні тести. При проведенні маневрів у всіх хворих виникало запаморочення (з ілюзорним горизонтальним

та/або вертикальним рухом предметів) і ністагм з деяким латентним періодом (5-20 с) при русі головою в просторі. ДППЗ, що залучає задній канал (отолітіаз заднього півколового каналу), діагностували у 44 хворих та характеризувалося ністагмом з направленням вгору та ротаторно, при проведенні пацієнту маневру Дікса-Холпайка. ДППЗ, що залучає горизонтальний канал (отолітіаз горизонтального півколового каналу), характеризувався ністагмом, який був або геотропним (направлений до землі), або апогеотропним (направлений до стелі), коли голова повернута в будь-яку сторону, коли пацієнт знаходиться в положенні лежачи на спині. Виявлено у 8 хворих. Ністагм зазвичай розвивався після короткої затримки (період від 2 до 5 с), зникав протягом 1 хвилини (зазвичай протягом 30 секунд) і змінював напрямок, коли пацієнт сідав. При повторному тестуванні ністагм зменшувався внаслідок виснаженості.

Основним патофізіологічним процесом при ДППЗ є витіснення отоконії з плями утрикулярного отоліту, яка потрапляє в напівколові канали. Коли відбувається статичне положення голови щодо сили тяжіння, отолітові фрагменти переміщуються в нове положення в напівколових каналах, що призводить до помилкового відчуття обертання, запаморочення, вегетативних проявів та ністагму. Якщо отоконії прикріплюються до купули (купулолітіаз), викликаний ністагм схожий на той, що спостерігається при каналолітіазі, але триваліший (від 1 до 2 хвилин). Купулолітіаз відмічався у 10 пацієнтів з ДППЗ.

Передній напівколовий канал не вражався у пацієнтів з ДППЗ через його верхнє положення в лабіринті, куди отолітові фрагменти не потрапляють.

Всім хворим з лікувальною метою проведено маневри з репозиції каналів (маневри Еплі та Семонта).

В залежності від стану вестибулярного апарата пацієнти були розподілені на 2 групи. До 1-ї групи увійшло 24 хворих, у яких виявлено периферичні вестибулярні розлади. Показники стато-кінетичної рівноваги та експериментального ністагму пацієнтів 1-ї групи представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Результати дослідження статокінетичної стійкості у пацієнтів 1-ї групи з порушенням мінерального обміну кісткової тканини (n=24)

Відхилення в тесті ходи по прямій доріжці, м	Відхилення в тесті флангової ходи, м		Показники “крокуючого” тесту		Р кфг, ум. од.
	вправо	вліво	лінійне зміщення, м	кут ротації, град.	
Контрольна група					
0,21±0,01	0,25±0,02	0,24±0,01	0,16±0,01	25,50±1,76	1,91±0,12
Гіпореклексія					
0,28±0,02	0,31±0,02	0,31±0,01	0,21±0,02	32,3±2,21	3,81±0,13*

Примітка: * - $P < 0,05$ достовірні відмінності між показниками stato-кінетичної рівноваги у пацієнтів 1 групи і в контрольній групі.

Отже, що показники stato-кінетичної рівноваги, знаходились в межах фізіологічних коливань і достовірно не відрізнялись від показників у осіб контрольної групи. Однак індекс кефалографії достовірно відрізнявся від норми. У всіх пацієнтів на електроністагмограмі зареєстровано спонтанний ністагм, направлений в бік ураженого лабіринту.

В табл. 2 представлено показники післяобертального ністагму у пацієнтів 1-ї групи з порушенням мінерального обміну кісткової тканини.

Як видно з даних, представлених в табл. 2, за даними обертальної стимуляції отримано більш низькі, в порівнянні з нормою, показники післяобертального ністагму.

Таблиця 2

Показники післяобертального ністагму у пацієнтів 1-ї групи з порушенням мінерального обміну кісткової тканини (n=24)

Ступінь вестибулярної дисфункції	Частота ністагму, Гц	Швидкість повільної фази ністагму, рад/с	Сенсорна реакція, с	Вестибуло-вегетативна реакція (ступінь за К.Л. Хіловим)
Контрольна група	2,27±0,12	39,67±0,18	11,15±2,21	0
Периферичне вестибулярне порушення	2,10±0,18	18,28±1,25*	5,10±2,01*	0

Примітка. * - $P < 0,05$ достовірні відмінності між показниками післяобертального ністагму у пацієнтів 1 групи і в контрольній групі.

У всіх осіб 2-ї групи (36 пацієнтів) з порушенням мінерального обміну кісткової тканини при обертальній стимуляції виявлено поєднану (центрально та периферичну) вестибулярну дисфункцію різного ступеня тяжкості, а саме: першого ступеня – у 6 пацієнтів, другого – у 17 та третього – у 13.

Показники stato-кінетичної рівноваги пацієнтів 2-ї групи представлено в табл. 3.

Таблиця 3

Показники стато-кінетичної рівноваги у пацієнтів 2-ї групи (n=36)

Показники стато-кінетичної рівноваги	Відхилення в тесті ходи по прямій доріжці, м	Відхилення в тесті флангової ходи, м		Показники “крокуючого” тесту		Ркфг, ум. од
		вправо	вліво	лінійне зміщення, м	кут ротації, град.	
Норма	0,21±0,01	0,25±0,02	0,24±0,01	0,16±0,01	25,50±1,76	1,91±0,12
Центральна вестибулярна дисфункція						
1-й ступінь (n=6)	0,42±0,06*	0,61±0,14*	0,72±0,13*	0,31±0,06*	45,15±3,14*	3,28±0,37*
2-й ступінь (n=17)	0,68±0,12*	0,93±0,14*	0,98±0,17*	0,49±0,16*	48,61±4,18*	5,35±0,22*
3-й ступінь (n=13)	0,98±0,12*	1,05±0,13*	1,11±0,15*	0,58±0,17*	59,64±4,12*	7,42±0,21*

Примітка. *- P<0,05 достовірні відмінності між показниками стато-кінетичної рівноваги у пацієнтів 2-ї групи і в контрольній групі.

Отже, у всіх пацієнтів 2-ї групи відмічалися достовірні зміни стато-кінетичної рівноваги різного ступеня тяжкості. На електроністаграмі спонтанний ністагм було зареєстровано у 16 осіб, позиційний – у 44. Показники післяобертального ністагму у пацієнтів 2-ї групи з порушенням мінерального обміну кісткової тканини представлено

в табл. 4. При експериментальних обстеженнях у всіх пацієнтів 2-ї групи визначено поєднану вестибулярну дисфункцію різного ступеню тяжкості, яка проявлялася дизритмічним ністагмом, «німими полями», дисоціацією між вираженістю ністагмальної реакції і тривалості сенсорної, підвищеною вестибуло-вегетативною реакцією.

Таблиця 4

Показники післяобертального ністагму у пацієнтів 2-ї групи (n=36)

Ступінь вестибулярної дисфункції	Частота ністагму, Гц	ШПФ ністагму, рад/с	Сенсорна реакція, с	ВВР (ступінь за К.Л. Хіловим)
Нормальні показники	2,28±0,13	38,77±0,19	12,14±2,23	0
I ступінь n=5	2,11±0,18	21,28±0,26*	24,12±2,10*	I*
2 ступінь n=11	2,65±0,16*	22,32±0,22*	39,14±3,28*	II*
3 ступінь n=3	2,08±0,16*	23,12±0,25*	44,17±3,56*	III*

Примітка. *- P<0,05 достовірні відмінності між показниками післяобертального ністагму у пацієнтів 2-ї та контрольної груп.

В процесі обстеження хворих з різними видами ДППЗ за результатами абсорбційної денситометрії було виявлено, що у всіх пацієнтів з отолігіазом та каналолігіазом відмічалися порушення мінерального обміну (табл. 5). Зокрема, остеопенія спостерігалася у 41 пацієнта, середній показник Т-критерію складав (-1,9±0,3) SD; остеопо-

роз відмічався у 19 хворих, середній показник Т-критерію складав (-2,8±0,2) SD. Достовірної різниці між показниками Т-критерію у пацієнтів з різними видами ДППГ не визначалося.

При дослідженні лабораторних показників мінерального обміну у хворих з різними видами ДППЗ виявлено, що у пацієн-

тів з каналолітіазом та купулолітіазом відмічався дефіцит кальцію та вітаміну Д у сироватці крові, що свідчило про порушення мінерального обміну (табл. 6).

Зниження щільності кісткової тканини, порушення мікроархітекτονіки і підвищення крихкості кісток є результатом по-

рушення балансу обміну кісткової тканини з переважання процесів розсмоктування над процесами утворення кістки. Результатом цього є зменшення міцності кісткової тканини, і одна і та ж ступінь остеопорузу може характеризуватися різними співвідношеннями зниження щільності і крихкості.

Таблиця 5

Показники Т-критерію за даними денситометрії у хворих на ДППЗ (SD)

Порушення мінерального обміну	ДППЗ з отоліолітіазом та ураженням заднього півкологового каналу (n=42)	ДППЗ з отоліолітіазом та ураженням горизонтального півкологового каналу (n=8)	ДППЗ з купулолітіазом (n=10)
Остеопенія (n=41)	-1,9±0,3	-1,6±0,2	-2,2±0,4
Остеопороз (n=19)	-2,9±0,2	-2,8±0,3	-2,7±0,2

Таблиця 6

Лабораторні показники мінерального обміну у пацієнтів з ДППЗ

Лабораторні показники мінерального обміну	ДППЗ з отоліолітіазом та ураженням заднього півкологового каналу (n=42)	ДППЗ з отоліолітіазом та ураженням горизонтального півкологового каналу (n=8)	ДППЗ з купулолітіазом (n=10)	Показники в нормі
Вміст кальцію у сироватці крові (ммоль/л)	0,7±0,08	0,9±0,06	0,8±0,08	1,13-1,32
Вміст вітаміну Д3 у сироватці крові (нг/мл)	9,2±2,9	11,8±3,1	14,6±3,9	20-50

Таким чином, патологія вестибулярного апарату, що виникає на тлі патологічних змін з боку кісткової системи і призводить до запаморочення, є додатковим фактором ризику переломів кісток у цих пацієнтів.

З метою корекції мінерального обміну та протирецидивної терапії хворим з ДППЗ призначалися вестибулоплегіки (препарати бетагістину у дозі 24 мг 2 рази на добу), препарати кальцію – 1000 мг на добу, препарати з вітаміном Д (у дозі 2000 МО на добу) протягом 12 місяців.

Висновки

Таким чином, проведені дослідження виявили зв'язок між ДППЗ та порушеннями мінерального обміну кісткової тканини. Про-

це свідчило наявність остеопенії та остеопорузу у пацієнтів з ДППЗ, а також зміна показників сироватки крові, які є маркерами мінерального обміну кісткової тканини, зокрема, вміст кальцію та вітаміну Д. Отже, такі зміни з боку мінерального обміну можуть бути біомаркером отолітової дегенерації, підтримувати причинний зв'язок між більш низькими рівнями вітаміну D та кальцію в сироватці крові і розвитком ДППЗ, а також бути причиною частих рецидивів захворювання.

Це вказує на необхідність терапевтичного втручання у відновленні нормального метаболізму кальцію для запобігання подальших нападів у людей з ДППЗ. Крім того, запаморочення на тлі патології з боку мі-

нерального обміну кісткової тканини є фактором ризику переломів кісток і інвалідизації цього контингенту хворих. Перспективними можуть бути майбутні дослідження,

що включають корекцію мінерального обміну кісткової тканини в якості багатообіцяючого підходу для людей з частими рецидивами ДППЗ.

Література

1. Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:67-82. doi: 10.1016/B978-0-444-63437-5.00005-4.
2. Giommetti G, Lapenna R, Panichi R, Mobaraki PD, Longari F, Ricci G, Faralli M. Residual dizziness after successful repositioning maneuver for idiopathic benign paroxysmal positional vertigo: a review. *Audiol Res*. 2017 May 9;7(1):178. doi: 10.4081/audiore.2017.178.
3. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Jacob R, Strupp M, Brandt T, Bronstein A. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): consensus document of the committee for the classification of vestibular disorders of the barany society. *J Vestib Res*. 2017;27(4):191-208. doi: 10.3233/VES-170622.
4. Oda DTM, Ganança CF. Posturografia dinâmica computadorizada na avaliação do equilíbrio corporal de indivíduos com disfunção vestibular. *Audiol Commun Res*. 2015; 20(2):89-95. doi: 10.1590/S2317-64312015000200001469. [Article in Portuguese].
5. Sleeman A, Clements JN. Abaloparatide: A new pharmacological option for osteoporosis. *Am J Health Syst Pharm*. 2019 Jan 25;76(3):130-135. doi: 10.1093/ajhp/zxy022.
6. Oron Y, Cohen-Atsmoni S, Len A, Roth Y. Treatment of horizontal canal BPPV: pathophysiology, available maneuvers, and recommended treatment. *Laryngoscope*. 2015 Aug;125(8):1959-64. doi: 10.1002/lary.25138.
7. Martellucci S, Pagliuca G, de Vincentiis M, Greco A, De Virgilio A, Nobili Benedetti FM, Gallipoli C, Rosato C, Clemenzi V, Gallo A. Features of residual dizziness after canalith repositioning procedures for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 154(4): 693-701. doi: 10.1177/0194599815627624.
8. Giommetti G, Lapenna R, Panichi R, Mobaraki PD, Longari F, Ricci G, Faralli M. Residual dizziness after successful repositioning maneuver for idiopathic benign paroxysmal positional vertigo: a review. *Audiol Res*. 2015; 7(1):178. doi: 10.4081/audiore.2017.178.
9. Ribeiro KM, Ferreira LM, Freitas RV, Silva CN, Deshpande N, Guerra RO. "Positive to Negative" Dix-Hallpike test and benign paroxysmal positional vertigo recurrence in elderly undergoing canalith repositioning maneuver and vestibular rehabilitation. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Oct;20(4): 344-352. doi: 10.1055/s-0036-1572528.

Надійшла до редакції 30.09.2022

© Т.О. Шевченко, І.А. Белякова, Н.М. Градюк, 2022

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВЕСТИБУЛЯРНИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕННЯМ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Шевченко ТО, Белякова ІА, Градюк НМ

*Державна установа "Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
Національної академії медичних наук України"*

А н о т а ц і я

Метою роботи було вивчення клініко-лабораторних показників та вестибулярних розладів у пацієнтів з різними формами доброякісного позиційного пароксизмального запаморочення (ДППЗ), що виникали при дегенеративно-дистрофічних змінах опорно-рухливого апарату та визначення шляхів їх подальшої корекції.

Матеріали і методи дослідження: Нами було обстежено 60 хворих на ДППЗ. Всім пацієнтам було проведено кісткову денситометрію, досліджено втрату щільності кісткової тканини хребта і тазостегново-

го суглоба, вестибулометричне дослідження, визначалися показники мінерального обміну у сироватці крові.

Результати досліджень та їх обговорення: 60 пацієнтам, що звернулися зі скаргами на запаморочення, на підставі додаткового обстеження був встановлений діагноз ДППЗ. Отолітолїтиаз заднього півкового каналу діагностували у 44 хворих, горизонтального – у 8, купулолітиаз – у 10. В залежності від стану вестибулярного апарата пацієнти були розподілені на 2 групи: 1-а група (24 хворих), у яких було виявлено периферичні вестибулярні розлади, 2-у групу склали 36 пацієнтів з поєднаною вестибулярною дисфункцією. За результатами абсорбційної денситометрії у хворих було виявлено порушення мінерального обміну: остеопенію – у 41 пацієнта, остеопороз – у 19. У пацієнтів з ДППЗ відмічався дефіцит кальцію та вітаміну Д у сироватці крові, що свідчило про порушення мінерального обміну. З метою корекції мінерального обміну та протирецидивної терапії хворим з ДППЗ призначалися вестибулоплегіки, препарати кальцію, препарати з вітаміном Д протягом 12 місяців.

Висновки: проведені дослідження виявили зв'язок між ДППЗ та порушеннями мінерального обміну кісткової тканини. Про це свідчило наявність остеопенії та остеопорозу у пацієнтів з ДППЗ, а також зміна показників мінерального обміну кісткової тканини (вміст кальцію та вітаміну Д у сироватці крові). Такі зміни з боку мінерального обміну можуть бути біомаркером отолітової дегенерації, підтримувати причинний зв'язок між більш низькими рівнями вітаміну D та кальцію в сироватці і розвитком ДППЗ, а також бути причиною частих рецидивів.

Ключові слова: запаморочення, отолітолїтиаз, купулолітиаз, остеопороз.

RISK FACTORS OF VESTIBULAR DISORDERS IN PATIENTS WITH METABOLIC DISORDERS IN THE BONE

Shevchenko TA, Belyakova IA, Hradiuk NM

*State Institution «O. S. Kolomiychenko Institute of otolaryngology
of National academy of medical sciences of Ukraine»*

Email:

Abstract

Actuality: Vestibular disorders of central and peripheral origin are often observed in patients with impaired bone mineral metabolism. Despite the benign nature, they cause significant disturbances in social life.

Aim: study clinical and laboratory parameters and vestibular disorders in patients with different forms of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV), related to degenerative-dystrophic changes of the musculoskeletal system and identify ways to further correct them.

Materials and methods: We have studied 60 patients with BPPV. All patients underwent bone densitometry, examined the loss of bone strength of the spine and hip joint, vestibulometric study. Determined the value of mineral metabolism: the content of calcium and vitamin D in serum. To verify BPPV and its type, patients underwent positional tests.

Results and discussions: 60 patients who complained of dizziness, on the basis of additional examination was diagnosed with BPPVs. Otolithiasis of the posterior semicircular canal was diagnosed in 44 patients, horizontal canal – in 8 patients, cupulo-lithiasis – in 10 patients. Depending on the condition of the vestibular system, patients were divided into 2 groups. Group 1 included 24 patients with peripheral vestibular disorders, group 2 included 36 patients with mixed vestibular dysfunction. According to the results of absorption densitometry in patients, mineral metabolism disorders were detected: osteopenia in 41 patients, the average T-test was (-1.9 ± 0.3) SD, osteoporosis – In 19 patients, T-test was (-2.8 ± 0.2) SD. Serum calcium and vitamin D deficiency have been noted in patients with BPPV, indicating impaired mineral metabolism. In order to correct mineral metabolism and antirelapse therapy, patients with BPPV were prescribed vestibuloplegics, calcium, vitamin D for 12 months.

Conclusions: studies have found a correlation between BPPV and bone mineral metabolic disorders. It indicated the presence of osteopenia and osteoporosis in patients with DPPD, as well as changes in the levels of mineral metabolism of bone (in addition to calcium and vitamin D in serum). Such changes in mineral metabolism may be a biomarker of otolithic degeneration, maintain a causal relationship between lower serum vitamin D and calcium levels and the development of BPPV, and cause frequent attacks.

Key words: benign paroxysmal positional vertigo, dizziness, otolithiasis, cupulolithiasis, osteoporosis, bone metabolic disorders.