

Стойка Василь Володимирович,

*кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії медичного факультету,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»*

Vasyl.Stoyka@uzhnu.edu.ua

<https://orcid.org/0000-0003-2219-2544>

м. Ужгород, Україна

Мінеральна щільність та метаболізм кісткової тканини у разі тиреотоксикозу

Вступ. Тиреотоксикоз – патологічний стан організму, що зумовлений підвищеним вмістом у крові гормонів щитовидної залози. Поширеність цієї патології зростає з віком. У віковому періоді від 40 до 60 років становить 0,45%, а після 60 років ризик захворювання зростає та становить 1,4%.

Мета дослідження – на основі даних літератури проаналізувати стан кісткової тканини в умовах тиреотоксикозу.

Матеріали та методи – контент-аналіз літератури з питань дослідження мінеральної щільності та метаболізму кісткової тканини у хворих із синдромом тиреотоксикозу.

Результати досліджень та їх обговорення. Гормони щитовидної залози у фізіологічних концентраціях грають важливу роль у розвитку скелета, досягненні піку кісткової маси і підтримці маси кістки у зрілому віці. Доведено, що вплив тиреоїдних гормонів на клітини кістки здійснюється за допомогою гормон-рецепторних взаємодій. Рецептори для тиреоїдних гормонів і ТТГ виявлено на остеобластах і остеокластах, що свідчить про їх пряму дію на клітину.

Присутність кальцію у скелеті в основному визначає мінеральну щільність кістки. Тиреотоксикоз пов'язаний з негативним балансом кальцію. У разі тиреотоксикозу зниження щільності кістки спостерігають у 10–20% пацієнтів. Це пов'язано з порушенням ремоделювання кісткової тканини за рахунок підвищення метаболізму з непропорційним збільшенням кісткової резорбції і підвищенням кісткоутворення, проте активізація кісткоутворення нездатна повністю компенсувати втрати кісткової маси на тлі посиленої резорбції.

З виразністю гіпертиреозу зростає концентрація у сироватці крові лужної фосфатази, остеокальцину, остеопротегерину і фактора росту фібробластів FGF-23, що свідчить про підвищення кісткового метаболізму, що супроводжується активацією резорбції кістки.

У разі субклінічного гіпертиреозу показники ТТГ знижені за нормального рівня Т3 і Т4 або підвищений рівень гормонів щитовидної залози за придушення ТТГ. Він пов'язаний зі зниженням МЩКТ, підвищеною крихкістю кістки з високим ризиком переломів.

Висновки. Розвиток скелета та його підтримка регулюється нормальним балансом тиреоїдних гормонів. Гіпертиреоз асоціюється з подовженням циклу ремоделювання кістки, підвищенням резорбції та кісткоутворення. Однак активізація кісткоутворення, що спостерігається у разі тиреотоксикозу, не здатна повністю компенсувати втрату кісткової маси на фоні посиленої резорбції, що призводить до остеопорозу та підвищення ризику переломів.

Ключові слова: тиреотоксикоз, остеопороз, гормони щитовидної залози, переломи.

Stoika Vasyl Volodymyrovych, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Uzhhorod National University, Vasyl.Stoyka@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-2219-2544>, Uzhhorod, Ukraine

Mineral density and bone metabolism in patients with thyrotoxicosis

Introduction. Hyperthyroidism is a pathological condition of the body due to increased of thyroid hormones in blood. The prevalence of this pathology increases with age. In the age period from 40 to 60 years it is 0.45%, and after 60 years the risk of the disease increases and is 1.4%.

Aim is to analyze the condition of bone tissue in the conditions of thyrotoxicosis on the basis of literature data.

Materials and methods are content analysis of the literature on studies of mineral density and bone metabolism in patients with thyrotoxicosis syndrome.

Results. Thyroid hormones at physiological concentrations have an important role in skeletal development, reaching peak bone mass and maintaining bone mass during adulthood. It is proved that the effect of thyroid hormone on bone cells is carried out by hormone-receptor interactions. Receptors for thyroid hormones and TSH are found on osteoblasts and osteoclasts, which testifies to their direct action on the cell.

The presence of calcium in the skeleton is mainly determined the bone mineral density. Hyperthyroidism is associated with negative calcium balance. When thyrotoxicosis decrease the bone density is observed in 10–20% of patients.

This is due to a violation of bone remodeling by increasing metabolism with a disproportionate increase in bone resorption and increased bone formation, but the activation of bone formation cannot fully compensate for the loss of bone mass in the background enhanced resorption.

With increasing severity of hyperthyroidism concentration in serum alkaline phosphatase, osteocalcin, and osteoprotegerin growth factor FGF-23 of fibroblasts, indicating increased bone metabolism accompanied by activation of bone resorption.

When reducing subclinical hyperthyroidism TSH with normal T3 and T4, or elevated levels of thyroid hormones in the suppression of TSH. It is associated with decreased bone mineral density, increased fragility of bones with a high risk of fractures.

Conclusions. Skeletal development and maintenance is regulated by a normal balance of thyroid hormones. Hyperthyroidism is associated with a prolonged cycle of bone remodeling, increased resorption and bone formation. However, the activation of bone formation observed in thyrotoxicosis is not able to fully compensate for the loss of bone mass against the background of increased resorption, which leads to osteoporosis and increased risk of fractures.

Key words: hyperthyroidism, osteoporosis, thyroid hormones, fractures.

Вступ. Тиреотоксикоз – патологічний стан організму, що зумовлений підвищенням вмістом у крові гормонів щитовидної залози. Тиреотоксикоз – це синдром (сукупність симптомів), який може бути проявом таких захворювань, як: дифузно-токсичний зоб, вузловий зоб, аутоімунний тиреоїдит (тиреотоксична фаза). Крім того, розрізняють субклінічний тиреотоксикоз як ситуацію, коли у пацієнта виявляється знижений рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у поєднанні з нормальними рівнями вільного тироксину (Т4) та трийодтироніну (Т3). Жінки практично в 10 разів частіше страждають на захворювання щитовидної залози. Поширеність цієї патології зростає з віком. У віковому періоді від 40 до 60 років становить 0,45%, а після 60 років ризик захворювання зростає та становить 1,4%.

Мета дослідження – на основі даних літератури проаналізувати стан кісткової тканини в умовах тиреотоксикозу.

Матеріали та методи – контент-аналіз літератури з питань дослідження мінеральної щільності та метаболізму кісткової тканини у хворих із синдромом тиреотоксикозу.

Результати досліджень та їх обговорення.

Тиреоїдні гормони необхідні для нормального росту та розвитку організму. Т3 і Т4 містять у своєму складі атоми йоду, синтезуються та секретуються клітинами фолікулярного епітелію щитовидної залози. У вивільненні гормонів щитовидної залози бере участь ТТГ, що виробляється передньою часткою гіпофіза. Вироблення ТТГ регулюється гіпоталамусом за допомогою тиреоліберину. У разі зниження рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові збільшується біосинтез та вивільнення ТТГ, який, зв'язуючись із рецепторами клітин щитовидної залози, запускає каскад біохімічних реакцій, що призводять до вивільнення Т3 та Т4. У печінці Т4 метаболізується до Т3 і обидва ці гормони замикають петлю негативного зворотного зв'язку, пригнічуючи продукцію ТТГ [1].

Т3 і Т4, що надійшли в кров, зв'язуються з білками сироватки крові, що здійснюють транспортну функцію. Т3 у 3–5 разів активніший, ніж Т4. Т3 циркулює в крові переважно у вільному вигляді, активність його вища за рахунок низького зв'язку з білками крові, біодоступність висока – він легко проникає через клітинні мембрани, досягаючи ядра.

Т3 і Т4 чинять багатосторонній стимулюючий вплив на всі види обміну – водно-сольовий, білковий, жировий, вуглеводний та енергетичний, регулюють функцію органів та тканин, їх трофіку та метаболізм [2]. За допомогою посилення окислювально-відновних процесів вони підвищують потребу тканин у кисні, стимулюють зростання та клітинне диференціювання. У полі зору дослідників перебувають питання щодо впливу фізіологічних і високих концентрацій тиреоїдних гормонів на кісткову тканину.

Вплив високих концентрацій тиреоїдних гормонів на кісткову тканину

Гормони щитовидної залози у фізіологічних концентраціях відіграють важливу роль у розвитку скелета, досягненні піку кісткової маси та підтримці маси кістки у зрілому віці [3–5]. Доведено, що вплив тиреоїдних гормонів на клітини кістки здійснюється за допо-

могою гормон-рецепторних взаємодій. Рецептори для тиреоїдних гормонів та ТТГ виявлені в остеобластах та остеокластах, що свідчить про їх пряму дію на клітину [6]. Хоча остеобласти та остеокласти експресують низький рівень білкового рецептора ТТГ, він розглядається як прямий ключовий негативний регулятор метаболізму кістки, що призводить до втрати кісткової маси [7]. ТТГ грає велику роль у розвитку субклінічного гіпертиреозу та тиреотоксикозу.

Проліферативна активність остеобластів та їхній метаболізм контролюється фізіологічними концентраціями тиреоїдних гормонів. Під їх контролем перебуває біосинтез колагену I типу, кісткового ізоферменту лужної фосфатази, остеокальцину та інсуліноподібного фактора росту-1 [8].

Дослідження мінеральної щільності кістки у пацієнтів із тиреотоксикозом

Присутність кальцію у скелеті переважно визначає мінеральну щільність кістки. Тиреотоксикоз пов'язаний з негативним балансом кальцію, проте гіперкальціємія може мати місце у середньому у 20% пацієнтів із гіпертиреозом [9]. Внаслідок підвищеного метаболізму кісткової тканини, гіперкальціємії інгібується секреція паратгормону, знижується ниркове гідроксидування вітаміну D3. Підвищення метаболічного кліренсу, пов'язане з тиреотоксикозом, призводить до зниження циркуляції 1,25(OH)2 вітаміну D, що негативно відбивається на абсорбції кальцію та фосфору в кишечнику, а також підвищується виведення кальцію із сечею та калом [10]. Крім гіперкальціємії, у пацієнтів може бути гіперкальціурія та гіперфосфатурія.

У разі тиреотоксикозу зниження густини кістки спостерігають у 10–20% пацієнтів [11]. Це пов'язано з порушенням ремоделювання кісткової тканини за рахунок підвищення метаболізму з непропорційним збільшенням кісткової резорбції та підвищенням кісткоутворення, проте активізація кісткоутворення не здатна повністю компенсувати втрати кісткової маси на фоні посиленої резорбції.

На зразках біопсії крила клубової кістки, отриманих від пацієнтів з тиреотоксикозом, було показано, що цикл ремоделювання кістки займає близько 700 днів і асоціюється з 17% зниженням мінералізації, тоді як у пацієнтів без патології тривалість циклу становить 200 днів і зниження мінералізації на 9,6% [12; 13].

З виразністю гіпертиреозу зростає концентрація у сироватці крові лужної фосфатази, остеокальцину, остеопротегерину та фактора росту фібробластів FGF-23, що свідчить про підвищення кісткового метаболізму, що супроводжується активацією резорбції кістки та, як наслідок, гіперкальціємією [14]. Про негативний вплив на кісткову тканину надлишку тиреоїдних гормонів свідчить руйнація колагену I типу [15]. Рівень дезоксиіридиноліна був помітно збільшений у пацієнтів із гіпертиреозом порівняно з контрольною групою [16]. Була виявлена позитивна кореляція між рівнями іридинолінів у сечі та вільного Т3 у сироватці крові, вільного Т4 та рівнів Т4. Сироваткові рівні вільного Т4 також корелюють із рівнем кальцію у сечі. У гомеостазі кальцію гіперкальціємія може бути спричинена підвищеною активністю остеокластів.

В умовах тиреотоксикозу у пацієнтів зафіксовано зниження у сироватці крові вітаміну D, що також негативно впливає на метаболізм кісткової тканини і призводить до зниження МЩКТ [17]. Крім того, у пацієнтів з гіпертиреозом у сироватці крові підвищується концентрація інтерлейкіну-6, який стимулює остеокласти та може активізувати паратгормон [18].

Як у період пременопаузи, так і в постменопаузальному періоді тиреотоксикоз є встановленим фактором ризику остеопорозу [15] та підвищення ризику переломів [19; 20]. Ризик виникнення переломів у жінок у постменопаузі підвищується у 2,2 раза порівняно з жінками без тиреотоксикозу [21].

У разі субклінічного гіпертиреозу показники ТТГ знижено за нормального рівня Т3 та Т4 або підвищений рівень гормонів щитовидної залози за пригнічення ТТГ. Це є зниженням МЩКТ, підвищеною крихкістю кістки з високим ризиком перелому [21].

Аналіз ультразвукового дослідження пацієнтів з тиреотоксикозом показав, що тільки у 32,5% щільність п'яркової кістки зберігалася на рівні норми, у 67,5% досліджуваних відзначали її зниження [22].

Зниження МЩКТу пацієнтів з гіпертиреозом найбільш виражено в кортикальній кістці. У зв'язку з цим ризик перелому стегнової кістки значно збільшується з часом після встановлення діагнозу «тиреотоксикоз» [23; 24].

Було проведено мета-аналіз з оцінки МЩКТ та ризику переломів на основі 20 публікацій, що включають пацієнтів з тиреотоксикозом (962 хворих) та 5 публікацій, заснованих на аналізі показників пацієнтів з патологією та контрольною групою (62 830 особи) [24]. Результати показали, що у пацієнтів з гіпертиреозом МЩКТ була значно нижчою порівняно зі здоровими пацієнтами: показники поперекового відділу хребта (Z-критерій -0,83 проти -0,27) та в ділянці стегнової кістки були також значно нижчі (Z-критерій -0,75 проти -0,15). Ризик перелому стегна у разі постановки діагнозу гіпертиреозу становив 1,6 (95% ДІ від 0,7 до 3,4), а значення МЩКТ, пов'язане з ризиком перелому стегна, відповідає -1,2 (95% ДІ 0,9-1,5). У зв'язку з цим підвищений ризик перелому може бути пов'язаний з порушенням якості кістки.

У дослідження було включено 50 пацієнтів, з яких у 46 (92%) було знижено МЩКТ: у 32% виявлено остеопенію, у 60% – остеопороз [23]. Після контролю тиреотоксикозу середня маса кістки була підвищена з 0,729 г/см² до 0,773 г/см², статистично значуще збільшення на 0,044 г/см² спостерігали через рік. Середній відсоток кісткової маси за T-показником збільшувався з 70,2% до 74,2% після лікування.

В іншому ретроспективному дослідженні, до якого було включено 2004 пацієнти із субклінічною формою гіпертиреозу, оцінено ризик переломів у різних ділянках скелета [19]. Показник ТТГ був нижчим за рівень норми (0,4 мОд/л), показники Т3 і Т4 відповідали нормі. В результаті аналізу було показано, що ризик перелому становить 1,25 (середній період спостереження 5,6 року).

На основі проведеного проспективного когортного дослідження жінок у постменопаузі показано, що гіпертиреоз був пов'язаний із 3- або 4-кратним збільшенням ризику перелому, що пов'язано зі зниженням МЩКТ та порушення якості кістки [21].

У проспективному дослідженні (The Tromso Study), що включає 1208 жінок постменопаузального періоду (від 50 до 74 років) та 1336 чоловіків (від 55 до 74 років) з тиреотоксикозом, МЩКТ оцінили в дистальному відділі передпліччя і зіставлено з ризиком перелому. Доведено, що зниження МЩКТ у цьому відділі передпліччя є предиктором хребетних переломів [25].

Встановлено позитивний результат лікування радіоактивним йодом літніх пацієнтів із субклінічним гіпертиреозом, що розвинувся на тлі вузликової форми щитовидної залози, та остеопорозом [26]. Тридцять шість пацієнтів мали ТТГ $\leq 0,1$ мОд/л та необ'ємний зоб (< 60 см³). У пацієнтів, у яких показники ТТГ нормалізувалися після лікування, в ділянці проксимального відділу стегнової кістки та поперекового відділу хребта МЩКТ у середньому підвищилися на 1,9 та 1,6% відповідно, що свідчить про позитивний вплив терапії, спрямованої на зниження концентрації тиреоїдних гормонів у крові.

В іншому дослідженні 49 жінок пременопаузального періоду з гіпертиреозом та 49 здорових жінок на основі обстеження з використанням DXA також було проаналізовано показники МЩКТ у різних відділах скелета [27]. Виявлено зниження МЩКТ у поперековому відділі хребта (0,928 у пацієнтів з тиреотоксикозом та 0,991 у групі здорових жінок), у проксимальному відділі стегнової кістки (0,838 порівняно з 0,917) та у шийці стегнової кістки (0,7). У дистальному відділі передпліччя відмінних рис не виявлено. Однак в інших дослідженнях зафіксовано зниження МЩКТ у ділянці шийки стегнової кістки, але не в поперековому відділі хребта [28]. За даними інших дослідників, у жінок з тиреотоксикозом також виявлено знижені показники МЩКТ осьового скелета з вираженою втратою кісткової маси в ділянці шийки стегнової кістки. Низька кісткова маса була відзначена у 71% жінок, остеопенія – 44%, остеопороз – у 29% [29].

У жінок постменопаузального періоду, які страждають на тиреотоксикоз, остеопороз у поперековому відділі хребта та/або в проксимальному відділі стегнової кістки виявлено у 16%, а остеопенія – у 80%, тобто зниження МЩКТ мало місце у 96% обстежених пацієнток [30]. У жінок зі збереженою менструальною функцією остеопороз виявлено у 4%, остеопенія – у 38,7%. Встановлено, що найбільший відсоток зниження МЩКТ має місце у жінок післяменопаузального періоду.

Загалом, нині тиреотоксикоз як явний, так і субклінічний потенціє ризик розвитку постменопаузального остеопорозу.

Висновки. Розвиток скелета та його підтримка регулюється нормальним балансом тиреоїдних гормонів. Гіпертиреоз асоціюється з подовженням циклу ремоделювання кістки, підвищенням резорбції та кісткоутворення. Однак активізація кісткоутворення, що спостерігається у разі тиреотоксикозу, не здатна повністю компенсувати втрату кісткової маси на фоні посиленої резорбції. Найчастіше страждає компактна кісткова тканина порівняно з трабекулярною. Збільшення кісткового обміну, як правило, супроводжується негативним балансом кальцію та гіперкальціурією. Зниження МЩКТ призводить до остеопорозу та підвищення ризику переломів.

Інформація про конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів під час виконання наукового дослідження та підготовки цієї статті.

Інформація про фінансування. Автор гарантує, що не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Стойка В.В. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

- Mishchenko I.V. Humoralna rehuliatyia, yii faktory, mekhanizmy dii hormoniv na klityny misheni, rehuliatyia sekretsii hormoniv: Metodychni vказivky. Poltava, 2020. 24 s. [in Ukrainian].
- Riabukha O.I. Deiakі aspekty vplyvu shchytopodobnoi zalozy na stan orhanizmu v umovakh normy i patolohii. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2018, 18.3 (63): 324–330 [in Ukrainian].
- Leitch V.D., Bassett J.H., & Williams G.R. Role of thyroid hormones in craniofacial development. *Nature Reviews Endocrinology*, 2020, 16(3): 147–164.
- Feigerlova E., Klein M., Angelousi A., Groza L., Leheup B., & Weryha G. Thyroid disorders and bone mineral homeostasis. *Thyroid Hormone*. In Tech, open access, 2012, 251–276. DOI: 10.5772/46207.
- Williams G.R., & Bassett J.D. Thyroid diseases and bone health. *Journal of endocrinological investigation*, 2018, 41(1), 99–109.
- Tsevis K., Trakakis E., Pergialiotis V., Alhazidou E., Peppas M., Chrelias C., ... & Panagopoulos P. The influence of thyroid disorders on bone density and biochemical markers of bone metabolism. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 2018, September 35(1).
- Abe E., Marians R.C., Yu W., Wu X.B., Ando T., Li Y., ... & Zaidi M. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell*, 2003, October 115(2), 151–162. DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00771-2.
- Huang B.K., Golden L.A., Tarjan G., Madison L.D., & Stern P.H. Insulin-like growth factor I production is essential for anabolic effects of thyroid hormone in osteoblasts. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000, February 15(2), 188–197. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.2.188.
- Nicholls J.J., Brassill M.J., Williams G.R., & Bassett J.H. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *The Journal of endocrinology*, 2012, March 213(3), 209–221. DOI: 10.1530/joe-12-0059.
- Murphy E., & Williams G.R. The thyroid and the skeleton. *Clinical endocrinology*, 2004, September 61(3), 285–298. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02053.x.
- Mosekilde L., Eriksen E.F., & Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 1990, March 19(1), 35–63. DOI: 10.1016/S0889-8529(18)30338-4.
- Meunier P.J., Bianchi G.G., Edouard C.M., Bernard J.C., Courpron P., & Vignon G.E. Bony manifestations of thyrotoxicosis. *Orthopedic Clinics of North America*, 1972, November 3(3), 745–774. DOI: 10.1016/S0030-5898(20)30490-9.
- Eriksen E.F. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocrine reviews*, 1986, November 7(4), 379–408. DOI: 10.1210/edrv-7-4-379.
- Park S.E., Cho M.A., Kim S.H., Rhee Y., Kang E.S., Ahn C.W., ... & Lim S.K. The adaptation and relationship of FGF-23 to changes in mineral metabolism in Graves' disease. *Clinical endocrinology*, 2007, April 66(6), 854–858. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02824.x.
- Williams G. R. Actions of thyroid hormones in bone. *Endokrynologia Polska*, 2009 September 60(5), 380–388.
- Van de Ven A.C., & Erdtsieck R.J. Changes of bone mineral density, quantitative ultrasound parameters and markers of bone turnover during treatment of hyperthyroidism. *Neth J Med*, 2008, November 66(10), 428–432.
- Dhanwal D.K. Thyroid disorders and bone mineral metabolism. *Indian journal of Endocrinology and Metabolism*, 2011, July 15(2), 107–112. DOI: 10.4103/2230-8210.83339.
- Lakatos P., Foldes J., Horvath C., Kiss L., Tatrai A., Takacs I., ... & Stern P.H. Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1997, January 82(1), 78–81. DOI: 10.1210/jcem.82.1.3641.
- Vadiveloo T., Donnan P.T., Cochrane L., & Leese G.P. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, May 96(5), 1344–1351. DOI: 10.1210/jc.2010-2693.
- Saretsky M.D., Corwin D.J., Harrison V.S., & Jacobstein C. Hyperthyroidism presenting with pathologic fractures. *Pediatrics*, 2016, February 137(2). DOI: 10.1542/peds.2015-0169.
- Bauer D.C., Ettinger B., Nevitt M.C., Stone K.L. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Annals of internal medicine*, 2001, April 134(7), 561–568. DOI: 10.7326/0003-4819-134-7-200104030-00009.
- Balatska N.I., & Pankiv I.V. Ultrazvukova densytometriia v diahnostytsi porushen mineralnoi shchilnosti kistkovoї tkanyny u khvorykh iz patolohiieiu shchytopodobnoi zalozy. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*, 2015 (6), 46–50 [in Ukrainian].
- Udayakumar N., Chandrasekaran M., Rasheed M.H., Suresh R.V., & Sivaprakash S. Evaluation of bone mineral density in thyrotoxicosis. *Singapore Medical Journal*, 2006, May 47(11), 947.
- Vestergaard P., Rejnmark L., & Mosekilde L. Influence of hyper- and hypothyroidism, and the effects of treatment with antithyroid drugs and levothyroxine on fracture risk. *Calcified tissue international*, 2005, September 77(3), 139–144. DOI: 10.1007/s00223-005-0068-x.

25. Ahmed L.A., Schirmer H., Berntsen G.K., Fønnebo V., & Joakimsen R.M. Self-reported diseases and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporosis international*, 2006, April 17(1), 46–53. DOI: 10.1007/s00198-005-1892-6.
26. Rosario P.W. Radioiodine therapy in elderly patients with subclinical hyperthyroidism due to non-voluminous nodular goiter and its effect on bone metabolism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2013, March 57, 144–147. DOI: 10.1590/S0004-27302013000200008.
27. Boonya-Ussadorn T., Punkaew B., & Sriassawaamorn N. A comparative study of bone mineral density between premenopausal women with hyperthyroidism and healthy premenopausal women. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet Thangphaet*, 2010, November 93, S1-5.
28. Rosario P.W. Bone and heart abnormalities of subclinical hyperthyroidism in women below the age of 65 years. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2008, December 52, 1448–1451. DOI: 10.1590/S0004-27302008000900007.
29. Shymon V.M., Stoika V.V., & Shymon M.V. Vykorystannia bisfosfonativ u kompleksnomu likuvanni patsientiv z cherezvertliuhovymy perelomamy ta hiperfunktsiieiu shchytovydnoi zalozy. 2016, 33–34(1–2), 108–110 [In Ukrainian]
30. Anvarova Sh.S., & Nijazova N.F. K ocenke sostojanija kostnoj tkani u zhenshhin, bol'nyh tireotoksikozom, v uslovijah jodnogo deficita. *Doklady akademii nauk respubliki Tadjikistan*, 2010, 53(11), 889–892 [in Russian].