

ОБЗОРЫ И РЕЦЕНЗИИ

УДК 616.441-008.61:616.71-018.4](048.8)

Метаболизм и минеральная плотность костной ткани при тиреотоксикозе (обзор литературы)**В. М. Шимон, В. В. Стойка**

ГБУЗ «Ужгородский национальный университет» МОН Украины

Objective: based on information analyze research bone tissue in terms of hyperthyroidism — pathological conditions caused by increased blood levels of thyroid hormones. In physiological concentrations thyroid hormones (thyroxine (T₄) and triiodothyronine (T₃)) play important role in the development of the skeleton, achieving peak bone mass and maintaining it in adulthood. It is proved effect of thyroid hormones on bone cells is carried out with hormonreceptor interaction. Receptors for them and thyroid stimulating hormone (TSH) revealed in osteoblasts and osteoclasts. The presence of calcium in the skeleton, mainly defines the bone mineral density. In the case of hyperthyroidism negative calcium balance and lowered bone density observed in 10–20 % of patients regardless of age. This is due to disorders of bone remodeling with a disproportionate increase in bone resorption compared to bone, it's activation does not compensate the loss of bone mass. In patients with hyperthyroidism recorded reduced blood serum concentrations of vitamin D, negatively impacts the metabolism of bone tissue and results in to low bone mineral density. With hyperthyroidism progression increases the concentration of alkaline phosphatase in blood serum, osteocalcin, and osteoproteherin and fibroblastiv 23 growth factor, that testifies bone resorption. Women in pre and postmenopausal hyperthyroidism are at risk for osteoporosis and fracture. The likelihood of fractures in postmenopausal women increased by 2.2 times compared to women without hyperthyroidism. Key words: hyperthyroidism, osteoporosis, thyroid hormones, fractures.

Мета: на основі наукової інформації проаналізувати стан кісткової тканини в умовах тиреотоксикозу — патологічного стану організму, обумовленого підвищеним вмістом у крові гормонів щитовидної залози. У фізіологічних концентраціях тиреоїдні гормони (тироксин (T₄) і трийодтиронін (T₃)) відіграють важливу роль у розвитку скелета, досягненні піку кісткової маси й підтримці її в зрілому віці. Доведено, що вплив тиреоїдних гормонів на клітини кісткової тканини здійснюється за допомогою гормон-рецепторних взаємодій. Рецептори до них і тиреотропного гормону (ТТГ) виявлені в остеобластах і остеокластах. Наявність кальцію в скелеті, в основному, визначає мінеральну щільність кістки. У випадку тиреотоксикозу баланс кальцію негативний, а зниження щільності кістки спостерігають у 10–20 % пацієнтів незалежно від віку. Це пов'язано з порушенням ремоделювання кісткової тканини з непропорційним збільшенням кісткової резорбції порівняно з кісткоутворенням, активізація якого не компенсує втрати кісткової маси. Також за умов тиреотоксикозу в пацієнтів зафіксовано зниження в сироватці крові концентрації вітаміну D, що негативно впливає на метаболізм кісткової тканини і призводить до зниження її мінеральної щільності. Із вираженістю гіпертиреозу збільшується концентрація в сироватці крові лужної фосфатази, остеокальцину, остеопротегерину й фактору росту фібробластів-23, що свідчить про активізацію резорбції кістки. У жінок в пре- і постменопаузальному періоді тиреотоксикоз є фактором ризику остеопорозу й виникнення переломів. Імовірність переломів у жінок у постменопаузальному періоді підвищується у 2,2 рази порівняно з жінками без тиреотоксикозу. Ключові слова: тиреотоксикоз, остеопороз, гормони щитовидної залози, переломи.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, остеопороз, гормоны щитовидной железы, переломы

Тиреотоксикоз — патологическое состояние организма, обусловленное повышенным содержанием в крови гормонов щитовидной железы, синдром (совокупность симптомов), который может быть проявлением таких заболеваний, как диффузно-

токсический зоб, узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит (тиреотоксическая фаза). Кроме того, различают субклинический тиреотоксикоз, когда у пациента обнаруживается сниженный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сочетании

с нормальными уровнями свободного тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3). Женщины почти в 10 раз чаще страдают заболеваниями щитовидной железы. Распространенность этой патологии увеличивается с возрастом: от 40 до 60 лет частота заболеваемости составляет 0,45 %, а после 60 лет повышается до 1,4 %.

Цель обзора: на основе данных литературы проанализировать состояние костной ткани в условиях тиреотоксикоза.

Регуляция выработки гормонов щитовидной железы и их физиологическая роль. Тиреоидные гормоны необходимы для нормального роста и развития организма. T_3 и T_4 содержат в составе атомы йода, синтезируются и секретируются клетками фолликулярного эпителия щитовидной железы. В высвобождении этих гормонов принимает участие ТТГ, вырабатываемый передней долей гипофиза. Синтез ТТГ регулируется гипоталамусом через тиреолиберин. При снижении уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови увеличивается биосинтез и высвобождение ТТГ, который, связываясь с рецепторами клеток щитовидной железы, запускает каскад биохимических реакций, приводящих к образованию T_3 и T_4 . В печени T_4 метаболизируется до T_3 и оба эти гормона замыкают петлю отрицательной обратной связи, подавляя продукцию ТТГ [1].

Поступившие в кровь T_3 и T_4 связываются с белками сыворотки крови, осуществляющими транспортную функцию. T_3 циркулирует в крови преимущественно в свободном виде. Активность его выше в 3–5 раз по сравнению с T_4 за счет низкой связи с белками крови, а биодоступность высокая — он легко проникает через клеточные мембраны, достигая ядра.

T_3 и T_4 оказывают многостороннее стимулирующее влияние на все виды обмена (водно-солевой, белковый, жировой, углеводный и энергетический) регулируют функцию органов и тканей, их трофику и метаболизм [2]. Усиливая окислительно-восстановительные процессы T_3 и T_4 повышают потребность тканей в кислороде, стимулируют рост и дифференцировку клеток. В поле зрения исследователей находятся вопросы, касающиеся влияния физиологических и высоких концентраций тиреоидных гормонов на костную ткань.

Влияние высоких концентраций тиреоидных гормонов на костную ткань. Гормоны щитовидной железы в физиологических концентрациях играют важную роль в развитии скелета, достижении пика костной массы и поддержании ее в зрелом возрасте [3–6]. Доказано, что влияние

тиреоидных гормонов на клетки кости осуществляется посредством гормон-рецепторных взаимодействий. Рецепторы для тиреоидных гормонов и ТТГ выявлены в остеобластах и остеокластах, что свидетельствует об их прямом действии на клетки [7]. Хотя остеобласты и остеокласты экспрессируют низкий уровень белкового рецептора ТТГ, он рассматривается в качестве прямого ключевого негативного регулятора метаболизма кости, что приводит к потере костной массы [8]. ТТГ имеет большое значение для развития субклинического гипертиреоза и тиреотоксикоза.

Пролиферативная активность остеобластов и их метаболизм контролируется физиологическими концентрациями тиреоидных гормонов. Под их контролем находится биосинтез коллагена I типа, костного изофермента щелочной фосфатазы, остеокальцина и инсулиноподобного фактора роста-1 [7, 9].

Исследование минеральной плотности кости у пациентов с тиреотоксикозом. Содержание кальция в скелете в основном определяет минеральную плотность кости. Тиреотоксикоз связан с негативным балансом кальция, однако гиперкальциемия может наблюдаться в среднем у 20 % пациентов с гипертиреозом [10]. В результате повышенного метаболизма костной ткани при гиперкальциемии ингибируется секреция паратгормона, снижается почечное гидроксидирование витамина D_3 . Увеличение метаболического клиренса, связанное с тиреотоксикозом, приводит к снижению циркуляции $1,25(OH)_2 D_3$, что негативно отражается на абсорбции кальция и фосфора в кишечнике, а также повышает выведение кальция с мочой и калом [11]. Кроме гиперкальциемии, у пациентов может быть выявлена гиперкальциурия и гиперфосфатурия.

При тиреотоксикозе снижение плотности кости наблюдают у 10–20 % больных [12]. Это связано с нарушением ремоделирования костной ткани за счет повышения метаболизма с непропорциональным увеличением костной резорбции и костеобразования, однако активизация костеобразования не полностью компенсирует потери костной массы на фоне усиленной резорбции.

В результате анализа биоптатов из крыла подвздошной кости, полученных у пациентов с тиреотоксикозом, показано, что цикл ремоделирования кости занимает около 700 дней и ассоциируется со снижением минерализации на 17 %, в то время как у пациентов без патологии продолжительность цикла составляет 200 дней, а минерализация снижается лишь на 9,6 % [13, 14].

С выраженностью гипертиреоза возрастает концентрация в сыворотке крови щелочной фосфатазы, остеокальцина, остеопротегерина и фактора роста фибробластов-23, что свидетельствует о повышении метаболизма костной ткани, сопровождающегося активизацией резорбции и, как следствие, гиперкальциемией [15]. О негативном влиянии на костную ткань избытка тиреоидных гормонов свидетельствует разрушение коллагена I типа [16]. Уровень дезоксиридинолина был заметно увеличен у пациентов с гипертиреозом по сравнению с контрольной группой [17]. Выявлена положительная корреляция между уровнями пиридинолинов в моче и свободного T_3 и T_4 в сыворотке крови. Концентрация свободного T_4 в сыворотке крови также коррелирует с уровнем кальция в моче. Это, возможно, связано с влиянием тиреоидных гормонов на остеокласты, поскольку в гомеостазе кальция гиперкальциемия может быть вызвана повышенной активностью этих клеток.

В условиях тиреотоксикоза у пациентов зафиксировано снижение в сыворотке крови витамина D, что также оказывает негативное действие на метаболизм костной ткани и приводит к уменьшению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [18]. Кроме того, у пациентов с гипертиреозом в сыворотке крови повышается концентрация интерлейкина-6, который стимулирует остеокласты и может активизировать паратгормон [19].

Как в пре-, так и в постменопаузальном периоде, тиреотоксикоз является установленным фактором риска остеопороза [16] и повышения частоты переломов [20, 21]. Риск возникновения переломов у женщин с тиреотоксикозом в постменопаузальном периоде повышается в 2,2 раза по сравнению с женщинами без [22].

При субклиническом гипертиреозе показатели ТТГ снижены на фоне нормального уровня T_3 и T_4 или, наоборот, уровень гормонов щитовидной железы повышен при подавлении ТТГ. Дисбаланс тиреоидных гормонов приводит к снижению МПКТ, увеличению хрупкости кости с высоким риском перелома [22].

Анализ результатов ультразвукового исследования МПКТ у пациентов с тиреотоксикозом показал, что только у 32,5 % из них плотность пяточной кости сохранялась на уровне нормы, а у 67,5 % исследуемых отмечено ее снижение [23]. Выявлены статистически значимые различия показателей минеральной плотности губчатой костной ткани у пациентов с тиреотоксикозом по срав-

нению с контрольной группой. Установлено, что снижение прочности кости у женщин с тиреотоксикозом выражено больше, чем у мужчин с этой патологией. С увеличением длительности заболевания зафиксировано прогрессирующее снижение прочности кости и развитие остеопороза. При продолжительности тиреотоксикоза более 3 лет остеопороз обнаружен у 86,7 % женщин, а в группе сравнения — у 53,3 %, т. е. риск остеопороза у женщин, больных тиреотоксикозом, был повышен в 5,6 раза [1].

В другом исследовании показано, что снижение МПКТ у пациентов с гипертиреозом наиболее выражено в области кортикальной кости [24]. В связи с этим риск перелома в области бедренной кости значительно увеличивается с течением времени после постановки диагноза «тиреотоксикоз» [24, 25].

Для оценки риска возникновения перелома на фоне изменения МПКТ у больных гипертиреозом был проведен метаанализ, в который вошли 25 публикаций, отобранных в базах PubMed и EMBASE. В 20 из них представлены результаты обследования МПКТ у 962 пациентов с гипертиреозом, а в 5 — анализ показателей пациентов с патологией и контрольной группы (62 830 человека) [25]. Установлено, что по показателям Z-критерия у пациентов с гипертиреозом МПКТ значительно снижена по сравнению со здоровыми пациентами: в поясничном отделе позвоночника $-0,83$ SD против $-0,27$ SD, в области бедренной кости $-0,75$ SD против $-0,15$ SD. Риск перелома бедренной кости в случае диагностирования «гипертиреоза» составил 1,6 (95 % ДИ от 0,7–3,4), а значение МПКТ, связанное с риском перелома бедренной кости, соответствует $-1,2$ (95 % ДИ 0,9–1,5). Повышенный риск перелома может быть связан с нарушением качества кости.

В исследование [24] было включено 50 молодых пациентов (средний возраст 29,4 года) с тиреотоксикозом, из которых у 46 (92 %) обнаружено снижение МПКТ: у 32 % — остеопения, у 60 % — остеопороз. Через год после проводимого медикаментозного и хирургического лечения тиреотоксикоза средняя масса кости повысилась от 0,729 до 0,773 г/см². Средний показатель костной массы по сравнению с возрастной референтной нормой увеличивался от 70,2 до 74,2 % после лечения.

В ретроспективном исследовании, в которое было включено 2 004 пациента с субклинической формой гипертиреоза, оценен риск переломов различных участков скелета [20]. Показатель

сывороточного ТТГ был ниже уровня нормы (0,4 мЕд/л), а свободного/общего T_4 и общего T_3 соответствовали норме. В результате анализа показано, что отношение риска перелома составляет 1,25 (средний период наблюдения 5,6 года).

На основе проведенного проспективного когортного исследования женщин в постменопаузальном периоде обнаружено, что при гипертиреозе риск перелома увеличивался в 3–4 раза, что связано со снижением МПКТ и нарушением качества кости [22].

В проспективном исследовании (The Tromso Study), включившем 1 208 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте от 50 до 74 лет и 1 336 мужчин с тиреотоксикозом, МПКТ была оценена в дистальном отделе предплечья и сопоставлена с риском перелома. Доказано, что снижение МПКТ в этом участке скелета является предиктором позвоночных переломов [26].

Установлен положительный результат лечения радиоактивным йодом пожилых пациентов с субклиническим гипертиреозом, развившемся на фоне узелковой формы щитовидной железы, и остеопорозом [27]. Показатель ТТГ $\leq 0,1$ мЕд/л и необъемный зуб (менее 60 см³) выявлены у 36 пациентов. Обнаружено, что в случае нормализации уровня ТТГ после лечения в области проксимального отдела бедренной кости и поясничного отдела позвоночника МПКТ в среднем повысилась на 1,9 и 1,6 % соответственно, что свидетельствует о положительном влиянии терапии, направленной на снижение концентрации тиреоидных гормонов в крови.

У 49 женщин пременопаузального возраста с гипертиреозом и 49 здоровых женщин на основе обследования с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии также проанализированы показатели МПКТ в различных отделах скелета [28]. Выявлено снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника (0,928 г/см² у пациентов с тиреотоксикозом и 0,991 г/см² в группе здоровых женщин), в проксимальном отделе бедренной кости (0,838 г/см² по сравнению с 0,917 г/см²) и в шейке бедренной кости (0,774 г/см² по сравнению с 0,832 г/см²). В дистальном отделе предплечья отличительных особенностей не выявлено. Другие авторы зафиксировали снижение МПКТ в области шейки бедренной кости, но не в поясничном отделе позвоночника [29]. По данным, представленным в работе [30], у женщин с тиреотоксикозом были снижены показатели МПКТ осевого скелета с выраженной потерей костной массы в области шей-

ки бедренной кости. Низкая костная масса была отмечена у 73 % женщин, остеопения — у 44 %, остеопороз — у 29 % [30].

У женщин постменопаузального периода, страдающих тиреотоксикозом, остеопороз в поясничном отделе позвоночника и/или проксимальном отделе бедренной кости выявлен в 16 % случаев, а остеопения — в 80 %, т. е. снижение МПКТ зафиксировано у 96 % обследованных пациенток [31]. У женщин с сохраненной менструальной функцией остеопороз выявлен в 4 % случаев, остеопения — в 38,7 %. Установлен наибольший процент снижения МПКТ у женщин в постменопаузальном периоде с тиреотоксикозом. В целом, тиреотоксикоз, как явный, так и субклинический, потенцирует риск развития постменопаузального остеопороза.

Выводы

На развитие скелета и поддержание его структурно-метаболических показателей влияет баланс тиреоидных гормонов. Гипертиреозидизм ассоциируется с увеличением цикла ремоделирования кости, повышением резорбции и костеобразования. Однако активизация костеобразования, наблюдающаяся при тиреотоксикозе, не полностью компенсирует потерю костной массы на фоне усиленной резорбции. Чаще повышенный уровень тиреоидных гормонов в организме обуславливает структурные нарушения компактной костной ткани по сравнению с губчатой. Повышение резорбции костной ткани, как правило, сопровождается негативным балансом кальция и гиперкальциемией. Снижение МПКТ приводит к остеопорозу и повышению риска переломов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Список литературы

1. Щеголева О. А. Факторы риска и прогнозирование остеопороза у женщин с тиреотоксикозом: методические рекомендации / О. А. Щеголева. — Иркутск, 2005. — 16 с.
2. Третьяк С. И. Современные методы лечения гипотиреоза: монография / С. И. Третьяк, В. Я. Хрыщанович. — Минск : БГМУ, 2011. — 150 с.
3. Bassett J. H. The molecular actions of the thyroid hormone in bone / J. H. Bassett, G. R. Williams // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 14 (8). — P. 356–364. — DOI: 10.1016/S1043-2760(03)00144-9.
4. Thyroid disorders and bone mineral homeostasis [web source] / E. Feigerlova, M. Klein, A. Angelousi [et al.] // *Thyroid hormone* / Ed. N. K. Agrawal. — InTech, 2012. — DOI: 10.5772/46207. — Available from: <http://www.intechopen.com/books/thyroid-hormone/thyroid-disorders-and-bone-mineral-homeostasis>.
5. Bassett J. H. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance / J. H. Bassett, G. R. Williams // *Endocr. Rev.* — 2016. — Vol. 37 (2). — P. 135–187. — DOI: 10.1210/er.2015-1106.

6. Ашукіна Н. О. Вплив підвищеного рівня тиреоїдних гормонів на кістку / Н. О. Ашукіна, Н. В. Дедух, І. В. Гопкалова // Проблеми ендокринної патології. — 2009. — № 2. — С. 107–113.
7. Gorka J. Metabolic and clinical consequences of hyperthyroidism on bonedensity / J. Gorka, R. M. Taylor-Gjevre, T. Arnason // *Int. J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 2013. — Article 638727. — DOI: 10.1155/2013/638727.
8. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling / E. Abe, R. C. Mariani, W. Yu [et al.] // *Cell.* — 2003. — Vol. 115 (2). — P. 151–162. — DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00771-2.
9. Insulin-like growth factor 1 production is essential for anabolic effects of thyroid hormone in osteoblasts / B. K. Huang, L. A. Goldey, G. Tarjan [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2000. — Vol. 15 (2). — P. 188–197.
10. The skeletal consequences of thyrotoxicosis / J. J. Nicholls, M. J. Brassill, G. R. Williams, J. H. Bassett // *J. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 213 (3). — P. 209–221. — DOI: 10.1530/JOE-12-0059.
11. Murphy E. The thyroid and the skeleton / E. Murphy, G. R. Williams // *Clin. Endocrin.* — 2004. — Vol. 61 (3). — P. 285–298. — DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02053.x.
12. Mosekilde L. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism / L. Mosekilde, E. F. Eriksen, P. Charles // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1990. — Vol. 19. — P. 35–63.
13. Meunier P. J. Bony manifestations of thyrotoxicosis / P. J. Meunier, G. G. S. Bianchi, C. M. Edouard // *Orthop. Clin. North Am.* — 1972. — Vol. 3. — P. 745–774.
14. 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 / E. F. Eriksen // *Endocr. Rev.* — 1986. — Vol. 7. — P. 379–408.
15. The adaptation and relationship of FGF-23 to changes in mineral metabolism in Graves disease / S. E. Park, M. A. Cho, S. H. Kim [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* — 2007. — Vol. 66 (6). — P. 854–858. — DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02824.x.
16. Williams G. R. Actions of thyroid hormones in bone / G. R. Williams // *Endokrinol. Pol.* — 2009. — Vol. 60, № 5. — P. 380–388.
17. Van de Ven A. C. Changes of bone mineral density, quantitative ultrasound parameters and markers of bone turnover during treatment of hyperthyroidism / A. C. van de Ven, R. J. Erdtsieck // *Neth. J. Med.* — 2008. — Vol. 66 (10). — P. 428–432.
18. Dhanwal D. K. Thyroid disorders and bone mineral metabolism / D. K. Dhanwal // *Indian J. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 15, Suppl. 2. — P. S107–S112. — DOI: 10.4103/2230-8210.83339.
19. Lakatos P. Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders / P. Lakatos, J. Foldes, C. Horvath // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 78–81.
20. The thyroid epidemiology, audit, and research study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism / T. Vadiveloo, P. T. Donnan, L. Cochrane, G. P. Leese // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96 (5). — P. 1344–1351. — DOI: 10.1210/jc.2010-2693.
21. Hyperthyroidism presenting with pathologic fractures / M. D. Sarezky, D. J. Corwin, V. S. Harrison, C. Jacobstein // *Pediatrics.* — 2016. — Vol. 137 (2). — Article e20150169, DOI: 10.1542/peds.2015-0169.
22. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone / D. C. Bauer, B. Ettinger, M. C. Nevitt [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 134 (7). — P. 561–568.
23. Кравец Е. Б. Остеопенический синдром при диффузно-токсическом зобе / Е. Б. Кравец, В. Д. Завадовская, Л. Б. Ночевна // *Бюллетень сибирской медицины.* — 2008. — № 4. — С. 90–93.
24. Evaluation of bone mineral density in thyrotoxicosis / N. Udayakumar, N. Udayakumar, M. Chandrasekaran [et al.] // *Singapore Med. J.* — 2006. — Vol. 47 (11). — P. 947–950.
25. Vestergaard P. Influence of hyper- and hypothyroidism, and the effects of treatment with anti-thyroid drugs and levothyroxine on fracture risk / P. Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde / *Calcif. Tissue Int.* — 2005. — Vol. 77. — P. 139–144. — DOI: 10.1007/s00223-005-0068-x.
26. Self-reported diseases and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study / L. A. Ahmed, H. Schirmer, G. K. Bernsten [et al.] // *Osteoporosis International.* — 2006. — Vol. 17. — P. 46–53. — DOI: 10.1007/s00198-005-1892-6.
27. Rosario P. W. Radioiodine therapy in elderly patients with subclinical hyperthyroidism due to nonvoluminous nodular goiter and its effect on bone metabolism / P. W. Rosario // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 57, № 2. — P. 144–147.
28. Boonya-Ussadorn T. A comparative study of bone mineral density between premenopausal women with hyperthyroidism and healthy premenopausal women / T. Boonya-Ussadorn, B. Punkaew, N. Sriassawaamorn // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2010. — Vol. 93, Suppl. 6. — P. S1–S5.
29. Rosario P. W. Bone and heart abnormalities of subclinical hyperthyroidism in women below the age of 65 years / P. W. Rosario // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 52, № 9. — P. 1448–1451.
30. Гиперфункция щитовидной железы и костный метаболизм / А. П. Шепелькевич, Т. А. Леонова, О. В. Жуковская, О. И. Суходолова // *Медицинский журнал.* — 2011. — № 1. — С. 116–123.
31. Анварова Ш. С. К оценке состояния костной ткани у женщин, больных тиреотоксикозом, в условиях йодного дефицита / Ш. С. Анварова, Н. Ф. Ниязова // *Доклады академии наук республики Таджикистан.* — 2010. — Т. 53, № 11. — С. 889–902.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720171113-117>

Стаття надійшла до редакції 13.10.2016

METABOLISM AND MINERAL ONE DENSITY IN THYROTICOSIS (LITERATURE REVIEW)

V. M. Shymon, V. V. Stojka

Uzhgorod National University, Ukraine

✉ Vasyly Stojka: stojka.v@gmail.com