

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ АЛЕНДРОНАТА (ФОСАМАКС 35 мг) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

Ж.Е. БЕЛАЯ¹, Л.Я. РОЖИНСКАЯ¹, Г.С. КОЛЕСНИКОВА¹, А.В. ИЛЬИН¹, Н.И. САЗОНОВА¹, Т.О. ЧЕРНОВА¹, Т.М. АЛЕКСЕЕВА², О.К. ДОРОФЕЕВА², Е.И. ГОЛЬДМАН², С.И. ПИМЕНОВА², Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО¹

¹ГУ «Эндокринологический научный центр Росмедтехнологии МЗ РФ»

²Московский эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить эффективность профилактической дозы Алендроната (Фосамакс 35 мг в неделю) для МПК и снижения костной резорбции у женщин в постменопаузе с субклиническим тиреотоксикозом и остеопорозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Тридцать женщин в постменопаузе (64 (60—69) лет) с остеопорозом ($T\text{-score} \leq -2,5$) и с субклиническим тиреотоксикозом (77% с эндогенным субклиническим тиреотоксикозом и 23% получали супрессивную терапию L-тироксина после операции по поводу высокодифференцированного рака щитовидной железы) были рандомизированы на 2 группы обследованных: (1) 14 женщин получали Фосамакс 35 мг 1 раз в неделю в комбинации с 1 таблеткой Кальция-Д₃ Никомед форте ежедневно (500 мг элементарного кальция и 400 МЕ витамина D); (2) 16 женщин получали 2 таблетки Кальция-Д₃ Никомед форте ежедневно (1000 мг элементарного кальция и 800 МЕ витамина D). Всем женщинам было рекомендовано увеличение физической активности. У пациенток с эндогенным субклиническим тиреотоксикозом проводилась терапия для достижения эутиреоза. В начале исследования и через год терапии у всех пациенток оценивались: биохимические параметры (кальций, фосфор, креатинин, щелочная фосфатаза, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, ХС/ЛПВП, индекс атерогенности) в сыворотке крови и кальций/креатинин в утренней моче; биохимические маркеры костного метаболизма (остеокальцин (ОС) и С-терминальный телопептид коллагена I типа в сыворотке крови) и МПК (DXA) (Prodigy, Lunar) в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_4), шейке бедренной кости, в целом в бедре и в лучевой кости.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В начале исследования (1) и (2) группы не различались по исследуемым показателям. Через 12 месяцев маркеры костного метаболизма и общая щелочная фосфатаза статистически значимо снизились в обеих группах. Однако маркеры костного метаболизма были статистически значимо ниже у пациентов (1) группы по сравнению со (2) ($p < 0,0001$ для ОК и СТх). Уровни кальция в крови и моче не изменились в обеих группах. Статистически значимое улучшение липидного профиля было обнаружено в обеих группах: ЛПВП увеличились ($p = 0,035$ в (1) группе; $p = 0,034$ во (2) группе), ХС/ЛПВП ($p = 0,011$ (1); $p = 0,004$ (2)) и индекс атерогенности ($p = 0,048$ (1); $p = 0,026$ (2)) уменьшились. Кроме того, у пациентов (1) группы статистически значимо снизились уровни холестерина ($p = 0,003$); триглицеридов ($p = 0,016$) и ЛПНП ($p = 0,006$). Между собой (1) и (2) группы по уровню липидов не отличались. МПК в (1) группе увеличилась на 7,6% в L_1-L_4 ($p = 0,003$), на 2,8% в шейке бедра ($p = 0,013$), на 3,3% в целом в бедре ($p = 0,012$) и на 3,2% в лучевой кости ($p = 0,047$). Во (2) группе МПК статистически значимо не изменилась за год наблюдения. Не было выявлено статистически значимых различий в МПК между (1) и (2) группами как в начале, так и через год лечения.

ВЫВОДЫ. Прием профилактической дозы Алендроната (35 мг в неделю) на фоне достижения эутиреоза увеличивает МПК во всех регионах скелета, в том числе и в лучевой кости, и статистически значительнее в сравнении с кальцием и витамином D уменьшает костную резорбцию у женщин в постменопаузе с остеопорозом и субклиническим тиреотоксикозом.



Манифестный тиреотоксикоз ассоциируется с увеличением костной резорбции, снижением минеральной плотности кости (МПК) и увеличением риска переломов у женщин в постменопаузе [4, 61]. Однако на сегодняшний день развитие вторичного остеопороза вследствие манифестного тиреотоксикоза встречается значительно реже благодаря своевременной диагностике и эффективному лечению заболевания [39]. Всё ещё остаётся спорным вопрос, влияет ли экзогенный или эндогенный субклинический тиреотоксикоз на МПК и риск переломов у женщин в постменопаузе [11, 42, 44, 50].

Результаты исследований, посвящённых влиянию супрессивной терапии L-тироксина на костную ткань, противоречивы. С одной стороны, два метаанализа (1994 и 1996 гг.) выявили снижение МПК у женщин в менопаузе на фоне супрессивной терапии L-тироксина [19, 59]. С другой стороны, два систематических обзора литературы, опубликованных недавно, не обнаружили достаточно доказательств, чтобы подтвердить или опровергнуть снижение МПК у женщин в менопаузе с экзогенным субклиническим тиреотоксикозом [44, 50].

Эффекты эндогенного субклинического тиреотоксикоза на МПК изучались менее широко. В одном исследовании подтверждено значимое увеличение маркеров костного метаболизма и снижение МПК у женщин в постменопаузе с многоузловым токсическим зобом [55], в то время как другое исследование (включило пременопаузальных и постменопаузальных женщин) только предположило такой результат [21]. В двух исследованиях изучались костный метаболизм [30] и МПК [58] у женщин в пременопаузе с болезнью Грейвса и сохраняющейся супрессией ТТГ на фоне терапии тиреостатиками. Маркеры костного метаболизма были статистически значимо выше у женщин в пременопаузе с субклиническим тиреотоксикозом [30], в то время как МПК не отличалась от группы контроля [58].

Нами было проведено исследование, посвящённое сравнительному анализу влияния субклинического тиреотоксикоза различной этиологии на МПК и костный метаболизм [1]. Все пациентки с субклиническим тиреотоксикозом имели статистически значимо более высокие показатели маркеров костного метаболизма, однако только женщины с эндогенным субклиническим тиреотоксикозом имели зна-

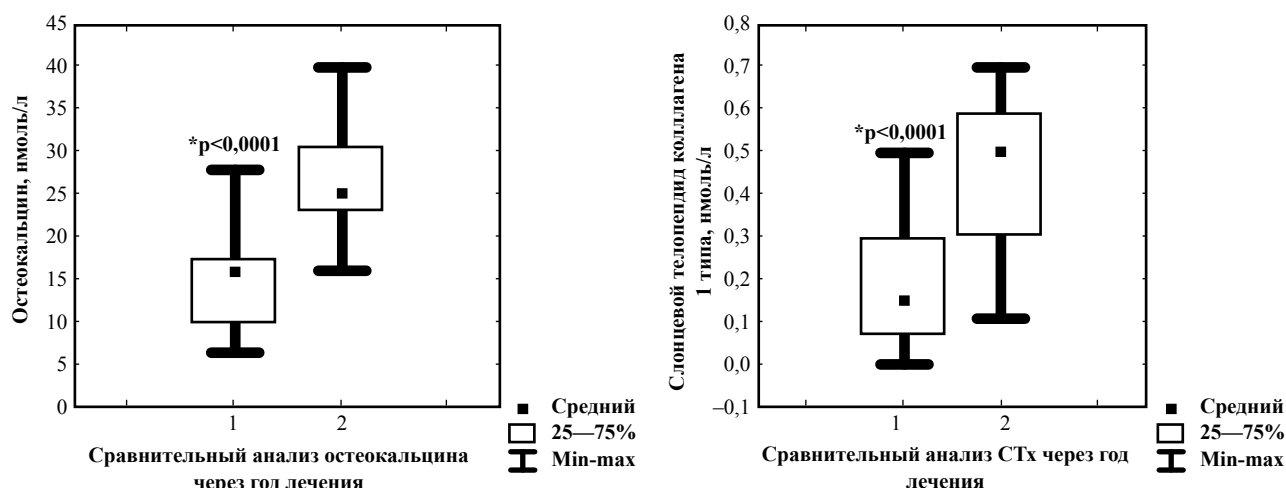


Рис. 1.

Сравнительный анализ уровней маркёров костного метаболизма у женщин в постменопаузе с остеопорозом и компенсацией эндогенного субклинического тиреотоксикоза на фоне терапии Фосамаксом — 1 группа и Кальцием-Д₃ Никомед форте — 2 группа через 12 месяцев лечения

Пациенты, получавшие Фосамакс 35 мг в неделю имели статистически значимо большее снижение маркёров костного метаболизма (ОК, $p<0,0001$, СТх, $p<0,0001$) по сравнению с группой контроля через год лечения.

чимое снижение МПК преимущественно в костях с кортикальным строением по сравнению с группой контроля, тогда как женщины с экзогенным субклиническим тиреотоксикозом не отличались от группы контроля [1]. Среди женщин с субклиническим тиреотоксикозом у 50% был выявлен остеопороз (снижение МПК ниже $-2,5$ по T-score в любом отделе скелета за исключением области Варда). Пациентки с остеопорозом были включены во вторую часть исследования целью которого стала оценка эффективности назначения профилактической дозы Алендроната (Фосамакс 35 мг 1 раз в неделю) женщинам в постменопаузе с остеопорозом и субклиническим тиреотоксикозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тридцать три женщины в постменопаузе с субклиническим тиреотоксикозом и остеопорозом были рандомизированы на 2 группы:

(1) группа — 15 человек — принимала Фосамакс 35 мг 1 раз в неделю и 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D в виде 1 таблетки Кальция-Д₃ Никомед форте;

(2) группа — 18 человек — получала 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина D в виде 2 жевательных таблеток Кальция-Д₃ Никомед форте в сутки.

Пациенты наблюдались и получали лечение в течение 1 года. Одна пациентка из (1) группы отказалась от приёма Фосамакса в связи с дискомфортом в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Одна пациентка из (2) группы отказалась от приёма Кальция-Д₃ Никомед форте в связи с синдромом обстипации, который она связала с лечением, и одна пациентка из (2) группы умерла от сердечно-сосудистой патологии. Таким образом, динамическое обследование было проведено у 30 пациентов:

(1) группа — 14 женщин — (79% с эндогенным субклиническим тиреотоксикозом (6 человек с многоузловым токсическим зобом (МТЗ) и 5 — с болезнью Грейвса (БГ), получающие тиреостатическую терапию) и 21% (3 человека) — пациенты, получающие супрессивную терапию L-ти-

роксином после операции по поводу высокодифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) в средней дозе 100 мкг (100—125) в течение 1,5 (1—6) года);

(2) группа — 16 женщин (75% с эндогенным субклиническим тиреотоксикозом (7 пациентов с МТЗ и 5 пациентов с БГ) и 25% (4 человека) — получала супрессивную терапию L-тироксин после операции по поводу ДРЩЖ в средней дозе 125 мкг (112,5—150) в течение 2 (1,5—4) лет).

Все пациенты с эндогенным субклиническим тиреотоксикозом были компенсированы до нормального уровня ТТГ, тогда как пациенты с экзогенным субклиническим тиреотоксикозом продолжали получать супрессивную терапию. Всем женщинам были даны рекомендации по расширению физической активности. Пациентки, у которых была выявлена дислипидемия, получали подробные диетические рекомендации.

До начала лечения проводилось следующее обследование: сбор анамнеза, антропометрические исследования, биохимический анализ крови (Кальций общий (Ca общ.) и ионизированный (Ca ион.), фосфор (P), креатинин, щелочная фосфатаза (ЩФ), холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), соотношение ХС/ЛПВП и индекс атерогенности, рассчитанный по формуле (ХС-ЛПВП)/ЛПНП), анализ утренней мочи на соотношение кальций/креатинин (биохимический анализатор Hitachi 912, стандартные наборы фирмы Roche, кальций, ионизированный ионоселективным методом на аппарате Kone); определение св.Т₃, св.Т₄, ТТГ в сыворотке крови (хемилюминесцентным методом на автоматизированной системе Vitros Eci, фирма Ortho-Clinical Diagnostics Amersham UK); анализ крови на антитела к рецептору тиреотропного гормона (ТТГР-АТ) у пациентов с эндогенным субклиническим тиреотоксикозом с целью дифференциального диагноза МТЗ и БГ (радиорецепторный анализ при помощи набора «TRAK-Human DYNO-Test» (BRAHMS AG, Германия) с использованием человеческого рецептора ТТГ); биохимические маркёры костного

Таблица 1

Характеристики пациентов до лечения

Показатель (нормальные значения)	(1) группа (Фосамакс 35 мг) Ме (Q25—Q75)	(2) группа (Кальций-Д ₃ Никомед форте — 2 жев. табл. в сутки) Ме (Q25—Q75)	Достоверность различий (p)
Количество пациентов	14	16	
Возраст, годы	63 (61—70)	66 (60—68)	0,18
Длительность менопаузы, годы	18 (13—20)	15 (10—18)	0,22
ИМТ, кг/м ²	25,9 (23,4—29,3)	26,8 (24,4—28,7)	0,71
ТТГ (0,25—3,5 мЕД/л)	0,057 (0,027—0,202)	0,149 (0,025—0,212)	0,87
Св.Т ₄ (9,0—20,0 пмоль/л)	15,61 (13,14—17,97)	14,19 (12,43—16,52)	0,26
Св. Т ₃ (4,26—8,1 пмоль/л)	6,35 (5,80—7,60)	6,31 (5,38—7,30)	0,55
ПТГ (15—65 пг/мл)	50,9 (34,2—62,7)	46,7 (39,1—56,3)	0,70

Ме (Q25—Q75) — Медиана (нижние и верхние квартили).

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей через год от начала лечения

Показатель (нормальные значения)	Группа лечения (Фосамакс 35 мг в неделю)		Достоверность различий внутри (1) группы за 12 месяцев	Группа контроля (Кальций-Д ₃ Никомед форте — 2 жев. табл. в сутки)		Достоверность различий внутри (2) группы за 12 месяцев	Достоверность различий между (1) и (2) группами за 2005 г.	Достоверность различий между (1) и (2) группами за 2006 г.
	(1) 2005 г. Ме (Q25—Q75)	(1) 2006 г. Ме (Q25—Q75)		(2) 2005 г. Ме (Q25—Q75)	(2) 2006 г. Ме (Q25—Q75)			
Кальций ионизированный (1,03—1,29 ммоль/л)	1,11 (1,05—1,15)	1,11 (1,01—1,12)	0,90	1,03 (0,98—1,08)	1,1 (1,01—1,14)	0,07	0,04	0,88
Кальций общий (2,15—2,55 ммоль/л)	2,4 (2,3—2,5)	2,4 (2,3—2,5)	0,48	2,5 (2,3—2,6)	2,5 (2,4—2,5)	0,28	0,40	0,76
Фосфор (0,87—1,45 ммоль/л)	1,13 (1,06—1,20)	1,20 (1,13—1,30)	0,16	1,22 (1,12—1,29)	1,25 (1,20—1,35)	0,12	0,22	0,35
Общая щелочная фосфатаза (0—270)	209 (185—277)	148 (118—162)	0,001	231 (201—255)	199 (182—219)	0,008	0,82	0,001
Креатинин (62—106 мкмоль/л)	61 (57—68)	68 (56—77)	0,11	68 (62—71)	71 (65—82)	0,04	0,26	0,13
Холестерин (3,3—5,2 ммоль/л)	6,2 (5,7—7,2)	5,6 (5,0—6,4)	0,003	6,6 (6,0—7,1)	6,3 (5,9—6,7)	0,15	0,58	0,09
Триглицериды (0,1—2,2 ммоль/л)	1,4 (1,2—1,9)	0,95 (0,9—1,4)	0,016	1,25 (0,7—2,1)	1,1 (0,8—1,5)	0,164	0,64	0,75
ЛПВП (0,9—2,6 ммоль/л)	1,66 (1,35—1,99)	1,89 (1,46—2,23)	0,035	1,66 (1,41—1,98)	1,90 (1,63—2,20)	0,034	0,98	0,98
ЛПНП (0—3,37 ммоль/л)	3,86 (3,48—4,76)	3,45 (2,78—3,90)	0,006	4,17 (3,75—4,84)	3,97 (3,45—4,40)	0,23	0,64	0,13
ХС/ЛПВП (ниже 4,5)	3,76 (3,49—4,79)	2,84 (2,56—4,06)	0,011	3,96 (3,26—4,95)	3,20 (2,73—3,78)	0,004	0,82	0,52
Индекс атерогенности (ниже 3,5)	2,75 (2,49—3,79)	1,85 (1,56—3,06)	0,011	2,97 (2,26—3,95)	2,19 (1,73—2,78)	0,003	0,79	0,50
Кальций/креатинин в моче (0,10—0,80 ммоль/мкмоль)	0,46 (0,29—0,87)	0,38 (0,23—0,70)	0,20	0,45 (0,25—0,69)	0,48 (0,30—0,64)	0,40	0,61	0,81
Остеокальцин (11,0—43,0 нг/мл)	42,2 (31,4—60,7)	15,4 (10,1—17,3)	0,001	35,0 (31,9—46,5)	24,9 (22,9—30,9)	0,0005	0,40	0,000076
СТх (0,01—0,60 нг/мл)	0,77 (0,50—0,85)	0,15 (0,07—0,30)	0,001	0,64 (0,44—0,74)	0,50 (0,30—0,60)	0,017	0,23	0,00019

Ме (Q25—Q75) — Медиана (нижние и верхние квартили).

метаболизма: остеокальцин (ОК) и С-концевой телопептид коллагена I типа (СТх), а также паратиреоидный гормон (ПТГ) (электрохемилюминесцентный метод «ECLIA» на анализаторе Roche Elecsys 1010/20110 E170); оценка МПК в поясничных позвонках, проксимальном отделе бедра и лучевой кости проводилась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Prodigy, Lunar, DXA).

Через 12 месяцев наблюдения у всех пациентов повторно оценивались биохимический анализ крови (Са, Са ион., Р,

ЩФ, креатинин, ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, ХС/ЛПВП, индекс атерогенности), соотношение кальций/креатинин в утренней моче, биохимические маркеры костного метаболизма (ОК и СТх) в сыворотке крови, а также МПК в поясничных позвонках, проксимальном отделе бедра и лучевой кости теми же методами и на тех же анализаторах.

Статистический анализ данных выполнялся при помощи пакета программ StatSoft Statistica 6,0. Вид распределения оценивался по критерию Шапиро—Уилка. Данные были

Таблица 3

Динамика минеральной плотности кости за год лечения

Отдел скелета	Группа лечения (Фосамакс 35 мг в неделю)		Досто- верность различий внутри (1) группы за 12 месяцев	Группа контроля (Кальций-Д ₃ Никомед форте — 2 жев. табл. в сутки)		Досто- верность различий внутри (2) группы за 12 месяцев	Достовер- ность раз- личий меж- ду (1) и (2) группами за 2005 г.	Достовер- ность раз- личий меж- ду (1) и (2) группами за 2006 г.
	(1) 2005 г. Среднее (95% доверитель- ный интер- вал)	(1) 2006 г. Среднее (95% доверитель- ный интер- вал)		(2) 2005 г. Среднее (95% доверитель- ный интер- вал)	(2) 2006 г. Среднее (95% доверитель- ный интер- вал)			
L ₁ —L ₄ , г/см ²	0,861 (0,793— 0,929)	0,931 (0,867— 0,997)	0,003	0,913 (0,870— 0,955)	0,910 (0,867— 0,952)	0,76	0,15	0,19
Neck, г/см ²	0,760 (0,710— 0,811)	0,782 (0,724— 0,840)	0,013	0,766 (0,732— 0,800)	0,774 (0,736— 0,812)	0,21	0,26	0,20
Total Hip, г/см ²	0,809 (0,734— 0,883)	0,837 (0,772— 0,901)	0,012	0,829 (0,792— 0,866)	0,838 (0,795— 0,880)	0,21	0,02	0,21
Radius Total, г/см ²	0,394 (0,364— 0,424)	0,407 (0,375— 0,439)	0,047	0,395 (0,369— 0,439)	0,406 (0,381— 0,432)	0,12	0,78	0,57

представлены для нормально распределённых признаков: среднее арифметическое (М) и 95% доверительные границы для среднего (или М и среднее квадратичное отклонение (СКО)), в других случаях медиана (Ме) (интерквартильный размах (Q25—Q75)). Уровень значимости: $p \leq 0,05$. Сравнительный анализ для независимых групп при условии нормально распределённых признаков проводился с использованием t-критерия Стьюдента, в случаях отличного от нормального распределения признака сравнение проводилось с использованием U-критерия Манна—Уитни. Для оценки динамики показателей внутри групп использовался t-критерий Стьюдента для зависимых групп в случае нормально распределённых признаков, во всех других случаях использовался критерий Вилкоксона. Рандомизация участников исследования проводилась с использованием таблицы случайных чисел.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты обеих групп статистически значимо не отличались по возрасту, длительности менопаузы, росту ($p=0,36$), массе тела ($p=0,69$), индексу массы тела (ИМТ), длительности тиреостатической терапии ($p=0,84$) и дозе тиреостатика ($p=0,15$); супрессивной дозе L-тироксина ($p=0,400$) и длительности приёма ($p=0,86$) L-тироксина, а также уровнями ТТГ, св.Т₄, св. Т₃ и ПТГ (табл. 1).

Исходно не было выявлено статистически значимых различий между группами в показателях липидного обмена, общей щелочной фосфатазы, креатинина, а также уровнях общего кальция, фосфора и в соотношении кальций/креатинин в утреннем анализе мочи, кальций ионизированный, однако, был статистически значимо ниже у пациентов (2) группы ($p=0,04$) (табл. 2). Среди всех включённых пациентов в начале исследования дислипидемия Ia была выявлена у 83,3% (25 человек), дислипидемия Ib — у 6,7% (2 человека), и только 10% (3 человека) не имели нарушений липидного обмена.

Пациенты обеих групп статистически значимо не отличались по показателям костного обмена (ОК, СТх) и МПК во всех отделах скелета (табл. 2, 3).

Через год лечения было обнаружено статистически значимое снижение всех показателей костного метаболизма в обеих группах пациентов (табл. 2). В частности, уровень общей ЩФ за год лечения снизился на 13,9% ($p=0,008$), ОК — на 28,9% ($p=0,0005$), СТх — на 21,3% ($p=0,017$) в

группе, получающей кальций и витамин D₃, и соответственно общая ЩФ снизилась на 28,9% ($p=0,001$), ОК — на 63,5% ($p=0,001$), СТх — на 80,5% ($p=0,001$) у пациентов, получающих профилактическую дозу Фосамакса. В группе пациентов, получающих Фосамакс 35 мг, снижение маркёров было статистически значимо больше по сравнению с группой контроля (рис. 1). У всех пациентов (как (1) так и (2) групп) наблюдалось значимое улучшение показателей липидов: в частности, повышение ЛПВП ($p=0,035$ (1) группа и $p=0,034$ (2) группа) и снижение ХС/ЛПВП ($p=0,011$ (1); $p=0,004$ (2)), а также индекса атерогенности ($p=0,048$ (1); $p=0,026$ (2)) (табл. 2). Кроме того, у пациентов (1) группы наблюдалось статистически значимое снижение уровня общего ХС ($p=0,003$); ТГ ($p=0,016$) и ЛПНП ($p=0,006$) (табл. 2).

Через 12 месяцев лечения в (1) группе наблюдалось статистически значимое повышение МПК в L₁—L₄ на 7,6% ($p=0,003$), в шейке бедренной кости — на 2,8% ($p=0,013$), в целом в бедре — на 3,3% ($p=0,012$) и в лучевой кости на 3,2% ($p=0,047$) (рис. 2). Во (2) группе МПК статистически значимо не изменилась ни в одном из отделов скелета (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что компенсация манифестного тиреотоксикоза приводит к нормализации костного метаболизма [5, 8, 33, 41, 47, 52] и восстановлению МПК [27, 33, 41, 45, 47], хотя не всегда удаётся достичь показателей МПК до заболевания [27]. Восстановление эутиреоза при эндогенном субклиническом тиреотоксикозе также приводит к нормализации костного обмена [37] и предотвращает потерю МПК у женщин в постменопаузе [18].

Применение антирезорбтивной терапии исследовалось у пациентов с тиреотоксикозом [26] и больных, получающих супрессивную терапию L-тироксином после операции по поводу высокодифференцированного рака щитовидной железы [32, 49]. Эффективность кальцитонина оценивалась у мужчин и женщин с тиреотоксикозом, выявленным менее 12 недель назад, и получающих тиреостатическую терапию [26]. Было показано, что само по себе достижение эутиреоза приводит к нормализации МПК через 6—9 месяцев от начала лечения. Назначение кальцитонина не приводило к дополнительному эффекту [26]. У мужчин и женщин с экзогенным субклиническим тиреотоксикозом оценивалась эффективность памидроната 30 мг 1 раз в 3 месяца в средней

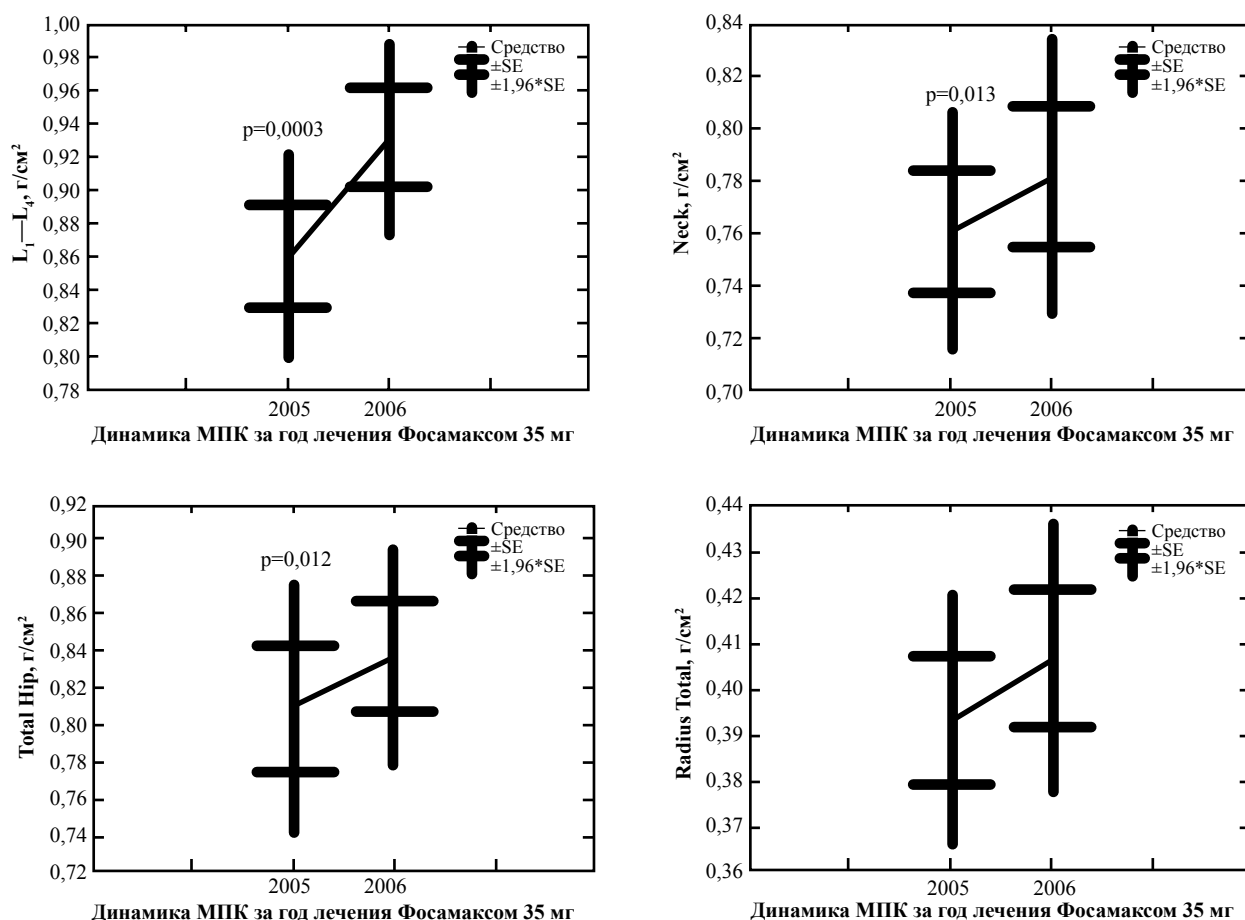


Рис. 2.

Динамика МПК через год лечения Фосамаксом 35 мг у женщин в постменопаузе с остеопорозом на фоне компенсации эндогенного субклинического тиреотоксикоза

Статистически значимое увеличение МПК наблюдалось во всех отделах скелета (в L_1-L_4 на 7,6% ($p=0,003$), в шейке бедренной кости — на 2,8% ($p=0,013$), в целом в бедре — на 3,3% ($p=0,012$) и в лучевой кости — на 3,2% ($p=0,047$)).

возрастной группе (43 ± 3 года) [49]. Супрессивная терапия L-тироксина за 2 года наблюдения не привела к снижению МПК, а в группе памидроната наблюдалось увеличение МПК в позвонках, но не в лучевой кости. Назначение препаратов кальция или кальцитонина в сочетании с препаратами кальция было одинаково эффективно для предотвращения потери МПК у женщин в постменопаузе с экзогенным субклиническим тиреотоксикозом [32].

В настоящее исследование также входили женщины в постменопаузе, получающие супрессивную терапию L-тироксина, хотя основную массу составили пациентки, получающие лечение по поводу эндогенного субклинического тиреотоксикоза.

Действительно, назначение 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина D₃ (Кальций-D₃ Никомед форте — 2 табл. в сутки) позволило предотвратить потерю костной ткани за год наблюдения пациентов. С другой стороны, назначение даже профилактической дозы бисфосфоната (Фосамакс 35 мг 1 раз в неделю) привело к статистически значимому приросту МПК во всех отделах скелета. Хотя (1) и (2) группы статистически значимо не отличались по показателям МПК через год лечения (возможно, из-за небольшой выборки пациентов), маркеры костного метаболизма были статистически значимо ниже в (1) группе по сравнению с группой конт-

роля. На сегодняшний день доказано, что маркеры костного метаболизма можно рассматривать наравне с МПК как фактор, влияющий на риск переломов [22, 23, 24, 48]. Таким образом, назначение бисфосфонатов даже в профилактической дозе приводит к лучшему эффекту как на МПК, так и на костный обмен.

В многоцентровых клинических исследованиях было показано, что применение Алендроната 10 мг ежедневно или Фосамакса 70 мг 1 раз в неделю у женщин в постменопаузе без патологии щитовидной железы в течение 1 года приводит к статистически значимому увеличению МПК в среднем на 5% в поясничном отделе позвоночника и на 2,5% в шейке бедренной кости, без изменений в лучевой кости [43, 46, 51]. Несколько большее увеличение МПК во всех отделах скелета (7% в L_1-L_4 и 2,7% в шейке бедра), в том числе статистически значимое увеличение МПК в лучевой кости (3,2%), полученное в нашем исследовании, несмотря на применение профилактической дозы алендроната (Фосамакс 35 мг 1 раз в неделю), мы расценили как суммарный результат достижения эутиреоидного состояния и терапевтического эффекта бисфосфоната. С другой стороны, само по себе состояние эутиреоза у женщин в постменопаузе позволяет лишь предотвратить дальнейшее снижение МПК [18], а назначение Фосамакса в терапевтической дозе (70 мг

в неделю) у женщин с постменопаузальным остеопорозом не оказывало терапевтического эффекта на МПК в лучевой кости и способствовало сходной или даже меньшей прибавке МПК в других отделах скелета. Возможно, полученный результат может быть объяснён особенностями влияния ТТГ на костную ткань.

Несколько экспериментальных работ на животных и культурах клеток человека обнаружили рецептор к ТТГ на предшественниках и зрелых клетках остеобластов и остеокластов [3, 25, 36, 40, 57]. Было показано, что снижение экспрессии рецептора к ТТГ даже на 50% при нормальном содержании гормонов щитовидной железы приводит к повышению костного обмена и остеопорозу в сочетании с остеосклерозом у грызунов [3]. Тиреотропный гормон рассматривался авторами как негативный регулятор ремоделирования скелета, то есть своего рода «антирезорбтивный агент». Клинические исследования, посвящённые изучению костного обмена у женщин с субклиническим тиреотоксикозом в независимости от этиологии заболевания, указывают на статистически значимое повышение маркёров костного метаболизма у больных с низким уровнем ТТГ [28, 29, 30, 35, 55, 56]. Пациенты, включённые в настоящее исследование также имели статистически значимое повышение маркёров костного метаболизма (до 80%) по сравнению с группой контроля [1]. Вполне вероятно, что «антирезорбтивный» эффект ТТГ потенцировал антирезорбтивное действия Фосамакса, что позволило добиться лучших результатов во всех отделах скелета с использованием даже профилактической дозы препарата.

Многие исследователи показывают, что как манифестный, так и субклинический тиреотоксикоз приводит к снижению уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПВП [6, 13, 16, 31, 34]. На фоне восстановления эутиреоза липидный профиль обычно «ухудшается» [6, 31]. В настоящем исследовании на фоне компенсации заболевания наблюдались статистически значимое снижение ХС/ЛПВП, индекса атерогенности, повышение ЛПВП у всех пациентов, а у женщин, получавших терапию Фосамаксом ещё и снижение уровней ХС, ЛПНП и ТГ. Наиболее вероятно, что положительная динамика уровня липидов является следствием соблюдения рекомендаций по диете и расширению физической активности. Вместе с тем некоторые исследования показали способность статинов (ингибиторов гидроксиметилглутарил коэнзим А редуктазы) — препаратов для снижения уровня холестерина — повышать МПК [9, 14, 17, 38], хотя далеко не во всех работах была обнаружена данная закономерность [2, 12, 53]. Подавление одного из ферментов в пути биосинтеза холестерина (наиболее вероятно, превращения мевалоната в геранилгеранилдифосфат) рассматривается как механизм действия нитроген содержащих бисфосфонатов [20, 60]. Можем ли мы ожидать положительный эффект на уровень липидов от приёма бисфосфонатов? С одной стороны, фармакокинетика бисфосфонатов такова, что более чем 98% препарата находится в кальцийсодержащих тканях и менее чем 2% распределяется в печени, почках и селезёнке [10], то есть их эффект на синтез холестерина в печени должен быть ничтожно мал. С другой стороны, несколько современных исследований обнаружили связь между атеросклеротическим поражением сосудов и низкой МПК у женщин в менопаузе [7, 15, 54]. Возможно, утверждение «увеличение МПК способствует снижению сердечно-сосудистого риска» может оказаться вполне справедливым, хотя в настоящее время не доказано.

SUMMARY

The aim was to estimate the effects of treatment with alendronate (Fosamax 35 mg) in postmenopausal women with osteoporosis and subclinical hyperthyroidism. Thirty postmenopausal women (64 (60—69) years old) with osteoporosis (T-score ≤ -2.5) and subclinical hyperthyroidism (77% with endogenous subclinical hyperthyroidism and 23% on L-thyroxine suppressive therapy after thyroidectomy due to differentiated thyroid cancer) were randomly assigned into two groups: 1—14 women received Fosamax 35 mg a week in combination with 500 mg of calcium and 400 UI of Vitamin D₃ (VD) daily; 2—16 women received 1000 mg of calcium and 800 UI of VD daily. Euthyroidism was achieved in all women with endogenous subclinical hyperthyroidism. An increase in physical activity was recommended to all patients and a hypolipidemic diet was given to those who had had high cholesterol level. Biochemical parameters (calcium (Ca), phosphorous (P), creatinine (Cre), alkaline phosphatase (ALP), cholesterol, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), triglycerides (TG), cholesterol/HDL ratio) in fasting serum as well as calcium/creatinine ratio in fasting urine (U-Ca/U-Cre); biochemical markers of bone metabolism: osteocalcin (OC) and C-terminal telopeptide of type I collagen (b-CTX) serum ("ECLIA", Roche Elecsys 1010/2010), BMD (DXA; Prodigy, Lunar) at the lumbar spine (L₁—L₄), femoral neck (FN), total hip (TH) and radius total (RT) were measured at the baseline visit and after 1 year of treatment. At the baseline visit there were not found any differences between the 1 and the 2 groups. After 12 months of treatment the markers of bone metabolism as well as ALP decreased significantly in both groups, though the decreases were significantly greater ($p < 0.001$ for both OC and b-CTX) in the 1 versus the 2 group. BMD in the 1 group increased by 7,6% at L₁—L₄ ($p = 0,003$), 2,8% at FN ($p = 0,013$), 3,3% at TH ($p = 0,012$) and 3,2 % at RT ($p = 0,047$). There was not detected any BMD loss in the 2 group. The changes were not significant between the two groups. The levels of Ca, P, Cre, U-Ca/U-Cre did not change in both groups. Significant improvements in lipid levels were found: HDL increased ($p = 0,035$ 1 group $p = 0,034$ 2 group), cholesterol/HDL ratio decreased ($p = 0,011$ — 1; $p = 0,004$ — 2). In addition, cholesterol ($p = 0,003$); TG ($p = 0,016$) and LDL ($p = 0,006$) decreased for patients from the 1 group. Conclusion: The achievement of euthyroidism and Fosamax 35 mg a week increase BMD in all regions of the skeleton in postmenopausal women with osteoporosis and subclinical hyperthyroidism and reduce bone resorption significantly more than Calcium and VD supplementation.

ВЫВОДЫ

1. Использование Фосамакса в профилактической дозе (35 мг 1 раз в неделю) у женщин в постменопаузе с остеопорозом на фоне компенсации субклинического тиреотоксикоза приводит к повышению МПК в позвонках и бедренной кости, сопоставимому с терапевтическим эффектом лечебной дозы препарата (70 мг 1 раз в неделю) у женщин в менопаузе без патологии щитовидной железы, и, кроме того, способствует приросту МПК в лучевой кости.

2. Достижение эутиреоза в сочетании с назначением препаратов кальция и витамина D₃ предотвращает потерю костной ткани у женщин в постменопаузе с остеопорозом и субклиническим тиреотоксикозом.

3. Назначение как препаратов кальция и витамина D₃ (Кальций-Д₃ Никомед форте 2 таблетки в сутки), так и профилактической дозы бисфосфоната (Фосамакс 35 мг 1 раз в

неделю) приводит к снижению маркеров костного метаболизма у женщин в постменопаузе с остеопорозом и субклиническим тиреотоксикозом на фоне компенсации эндогенного субклинического тиреотоксикоза. Однако применение Фосамакса приводит к статистически значимо большему антирезорбтивному эффекту.

4. Восстановление эутиреоза у женщин в постменопаузе с субклиническим тиреотоксикозом в сочетании с рекомендациями по питанию, физическим нагрузкам не препятствует улучшению липидного профиля.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Фадеев В.В., Алексеева Т.М., Дорофеева О.К., Попова В.Г., Сазонова Н.И., Чернова Т.О., Колесникова Г.С., Ильин А.В. «Минеральная плотность костной ткани и показатели костного метаболизма у женщин в менопаузе с субклиническим тиреотоксикозом различного генеза» // Ж. Остеопороз и остеопатии, 2006 № 1, стр. 13—17.
- Крыжова Н.С., Рожинская Л.Я., Ермакова И.П., Ильин А.В., Сазонова Н.И., Мельниченко Г.А.: Влияние статинов в сравнении с кальцием и витамином D на показатели костного метаболизма и минеральную плотность костной ткани у женщин с остеопенией в постменопаузе // Ж. Остеопороз и остеопатии, 2005, № 2, стр. 37—43.
- Abe E, Mariani RC, Yu W, Wu X, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M.: TSH is a negative regulator of skeletal remodeling // J. Cell, 2003, Vol. 115, pp. 151—162.
- Akalin A, Colakt O, Alatast O, Efe B.: Bone remodeling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism // J. Clinical Endocrinology, 2002 Vol. 57 pp. 125—129.
- Amato G, Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Lalli E, Biondi B, Iorio S, Molinari A, Giustina A, Carella C.: High serum osteoprotegerin levels in patients with hyperthyroidism: effect of medical treatment // J. Bone, 2004, Vol. 35, pp. 785—791.
- Aviram M, Luboshitzky R, Brock JC.: Lipid and lipoprotein pattern in thyroid dysfunction and the effect of therapy // Clinical Biochemistry, 1982, Vol. 15, pp. 62—66.
- Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C; Prospective Epidemiological Risk Factors Study Group: Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip // J Internal Medicine, 2006, Vol. 259, pp. 598—605.
- Barsal G, Taneli F, Atay A, Hekimsoy Z, Erciyas F.: Serum osteocalcin levels in hyperthyroidism before and after antithyroid therapy. // Tohoku J. Experimental Medicine, 2004, Vol. 203, pp. 183—188.
- Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, et al.: Statin use, bone mass and fracture: an analysis of two prospective studies // J. Bone Mineral Research, 1999, Vol. 14 (suppl 1): S 179.
- Bauss F, Graham R, Russell G.: Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing // J. Osteoporosis International, 2004, Vol. 15, pp. 423—433.
- Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G.: Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options // European J. Endocrinology, 2005, Vol. 152 pp. 1—9.
- Bjarnason NH, Riis BJ, Christiansen C.: The effect of Fluvastatin in parameters of bone remodeling // Osteoporosis International, 2001, Vol. 12, pp. 380—384.
- Caparevic Z, Stojanovic D, Ilic V, Bojkovic G, Stojanovic M.: Lipid abnormalities in elderly patients with subclinical hyperthyroidism // Medicinski pregled, 2003, Vol. 56, pp. 564—567.
- Chung Y-S, Lee M-D, Lee S-K, Kim H-M, Fitzpatrick LA.: HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients // J. Clinics Endocrinology Metabolism, 2000, Vol. 85, pp. 1137—1142.
- Cui L, Shin M, Chung E, Lee Y, Kweon S, Park K, Choi J.: Association between bone mineral densities and serum lipid profiles of pre- and post-menopausal rural women in South Korea // Osteoporosis International, 2005, Vol. 16, pp. 1975—1981.
- Duntas LH.: Thyroid disease and lipids // Thyroid, 2002, Vol. 12, pp. 287—293.
- Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD.: Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women // Lancet, 2000, Vol. 355, pp. 2218—2219.
- Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedus L, Siersbak-Nielsen.: Normalization of serum thyrotropin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women // Clinical Endocrinology, 1998, Vol. 48, pp. 285—290.
- Faber J, Gallo AM.: Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis // European J. Endocrinology, 1994 Vol. 130 pp. 350—356.
- Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, Wesolowski G, Russell RGG, Rodan GA, Reszka AA.: Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption and kinase activation in vitro // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 1999, Vol. 96, pp. 133—138.
- Foldes J, Tarjan G, Szathmari M, Varga F, Krasznai I, Horvath C.: Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? // J Clinical Endocrinology, 1993, Vol. 39 pp. 521—527.
- Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Meacelli C, Grandjean H, Muller C, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD: Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study // J. Bone Mineral Research, 1996, Vol. 11, pp. 1531—1538.
- Garnero P, Dargent-Molina P, Hans D, Schott AM, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? The EPIDOS prospective study // J. Osteoporosis International, 1998, Vol. 8, pp. 563—569.
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustat B, Delmas PD: Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study // J. Bone Miner Research, 2000 Vol. 15, pp. 1526—1536.
- Inoue M, Tawata M, Yokomori N, Endo T, Onaya T.: Expression of thyrotropin receptor on clonal osteoblast-like rat osteosarcoma cells // J. Thyroid, 1998, Vol. 8, pp. 1059—1064.
- E, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, Quesada M, Luna JD, Olea N.: Antiresorptive therapy in hyperthyroid patients: longitudinal changes in bone and mineral metabolism // J. Clinical Endocrinology and Metabolism, 1997, Vol. 82, pp. 1989—1994.
- Jodar E, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, Quesada-Charneco M, Lund del Castillo JD.: Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of aetiology and menopause // J. Clinical Endocrinology (Oxf), 1997, Vol. 47, pp. 279—285.
- Kisakol G, Kaya A, Gonen S, Tung R.: Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism // Endocrine J, 2003, Vol. 50, pp. 657—661.
- Kosinka A, Syrenicz A, Syrenicz M, Kosinski B, Miazgowski T, Garanty-Bogacka B.: The influence of treatment with substitutive or suppressive doses of thyroxine on biochemical bone turnover markers // Ann Acad Med Stetin, 2005, Vol. 51, pp. 97—104.
- Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, Kurioka Y, Ishikawa T, Morii H, Nishizawa Y.: Persistent increase in bone turnover in Graves' pa-

tients with subclinical hyperthyroidism // *J. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000, Vol. 85, pp. 4157—4161.

31. Kung A, Pang R, Lander I, Lam K, Janus E.: Changes in serum lipoprotein (a) and lipids during treatment of hyperthyroidism // *Clinical Chemistry*, 1995, Vol. 41, pp. 226—231.

32. Kung AWC, Yeung SSC.: Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: the effect of calcium and calcitonin // *J. Clinical Endocrinology Metabolism*, 1996, Vol. 81, pp. 1232—1236.

33. Langdahl BL, Loft AG, Eriksen EF, Mosekilde L, Charles P.: Bone mass, bone turnover, calcium homeostasis, and body composition in surgically and radioiodine-treated former hyperthyroid patients // *J. Thyroid*, 1996, Vol. 3, pp. 169—175.

34. Liberopoulos EN, Elisaf MS.: Dyslipidemia in patients with thyroid disorders // *Hormones*, 2002, Vol. 4, pp. 218—223; Kung A, Pang R, Lander I, Lam K, Janus E.: Changes in serum lipoprotein (a) and lipids during treatment of hyperthyroidism // *Clinical Chemistry*, 1995, Vol. 41, pp. 226—231.

35. Mikosch P, Obermayer-Pietsch B, Jost R, Jauk B, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Leb G, Lind P.: Bone metabolism in patients with differentiated thyroid carcinoma receiving suppressive levothyroxine treatment // *Thyroid*, 2003, Vol. 13, pp. 347—356.

36. Morimura T, Tsunekawa K, Kasahara T, Seki K, Ogiwara T, Mori M, Murakami M.: Expression of type 2 iodothyronine deiodinase in human osteoblast is stimulated by thyrotropin // *Endocrinology*, 2005, Vol. 146, pp. 2077—2084.

37. Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen KAC.: Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism // *J. Clinical Endocrinology (Oxf)*, 1994, Vol. 41, pp. 421—424.

38. Mundy G, Garret R, Harris S, et al.: Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins // *Science*, 1999, Vol. 268, pp. 1946—1949.

39. Murphy E, Williams GR.: The thyroid and the skeleton // *J. Clinical Endocrinology*, 2004, Vol. 61, pp. 285—298.

40. Norvack DV. TSH, the bone suppressing hormone // *J. Cell*, 2003, Vol. 115 pp. 129—130.

41. Oikawa M, Kushida K, Ohishi T, Hoshino H, Suzuki M, Ogiwara H, Ishigaki J, Inoue T.: Bone turnover and cortical bone mineral density in the distal radius in patients with hyperthyroidism being treated with antithyroid drugs for various periods of time // *J. Clinical Endocrinology*, 1999, Vol. 50, pp. 171—176.

42. Papi G, Pearce EN, Braverman LE, Betterle C, Roti E.: A clinical and therapeutic approach to thyrotoxicosis with thyroid-stimulating hormone suppression only // *American J. Medicine*, 2005, Vol. 118, pp. 349—361.

43. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, et al.: Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study // *J. Osteoporosis International*, 1999, Vol. 9 pp. 461—468.

44. Quan ML, Pasioka JL, Rorstad O.: Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: a systematic overview of the literature // *J. Surgical Oncology*, 2002, Vol. 79 pp. 62—70.

45. Recker DR, Shapiro B.: The effect of thyroidectomy on bone mineral content in perimenopausal women // *Thyroidology*, 1989, Vol. 2, pp. 59—65.

46. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd, Schnitzer TJ, Watts NB, Adams S, Foldes AJ, Roux C, Levine MA, Uebelhart B, Santora AC 2nd, Kaur A, Peverly CA, Orloff JJ, Alendronate Once-Weekly Study Group.: Two-years results of once-weekly administration of Al-

endronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis // *J. Bone Mineral Research*, 2002; Vol. 17: 1988—1996.

47. Rosen CJ, Adler RA.: Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism // *J. Clinical Endocrinology Metabolism*, 1992, Vol. 75, pp. 1531—1534.

48. Rosen CJ.: Postmenopausal osteoporosis // *The New England J. Medicine*, 2005 Vol. 353, pp. 595—603.

49. Rosen HN, Moses AC, Garber J, Ross DS, Lee SL, Ferguson L, Chen V, Lee K, Greenspan SL.: Randomized trial of pamidronate in patients with thyroid cancer: bone density in not reduced by suppressive doses of thyroxine, but is increased by cyclic intravenous pamidronate // *J. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, Vol. 83, pp. 2324—2330.

50. Schneider R, Reiners C.: The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature // *Experimental and clinical endocrinology and diabetes*, 2003 Vol. 111 pp. 455—470.

51. Schnitzer T, Bone HG, Grepaldi G et al.: Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10mg daily in the treatment of osteoporosis // *Aging Clinical Experimental Research*, 2000; Vol. 12 pp. 1—12.

52. Simsek G, Karter Y, Aydin S, Uzun H.: Osteoporotic cytokines and bone metabolism on rats with induced hyperthyroidism; changes as a result of reversal to euthyroidism // *Chinese J. Physiology*, 2003, Vol. 46, pp. 181—186.

53. Sirola J, Honkanen R, Kroger H, Jurvelin JS, Maenpaa P, Saarikoski S.: Relation of statin use and bone loss: a prospective population-based cohort study in early postmenopausal women // *Osteoporosis International*, 2002, Vol. 13, pp. 537—541.

54. Tanko LB, Bagger YZ, Christiansen C.: Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women // *Calcified Tissue International*, 2003, Vol. 73, pp. 15—20.

55. Tauchmanova L, Nuzzo V, Del Puente, Fonderico F, Puente AE, Padulla S, Rossi A, Bifulco G, Lupoli G, Lombardi G: Reduced bone mass detected by bone quantitative ultrasonometry and DEXA in pre- and postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism // *Maturitas*, 2004, Vol. 48 pp. 299—306.

56. Toivonen J., Tahtela R, Laitinen K, Risteli J, Valimaki M.: Markers of bone turnover in patients with differentiated thyroid cancer with and following withdrawal of thyroxine suppressive therapy // *European J. Endocrinology*, 1998, Vol. 138, pp. 667—673.

57. Tsai JA, Janson A, Bucht E, Kindmark H, Marcus C, Stark A, Rawet Zemack H, Topping O.: Weak evidence of thyrotropin receptors in primary cultures of human osteoblast-like cells // *J. Calcified Tissue International*, 2004, Vol. 74, pp. 486—491.

58. Ugur-Altun B, Altun A, Arikan E, Guldiken S, Tugrul A.: Relationships existing between the serum cytokine levels and bone mineral density in women in the premenopausal period affected by Graves' disease with subclinical hyperthyroidism // *Endocrine Research*, 2003, Vol. 29 pp. 389—398.

59. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP. 1996 Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis // *J. Clinical Endocrinology Metabolism*, 1996, Vol. 81 pp. 4278—4289.

60. Van Beek E, Lowik C, Van Pluijm G, Papapoulos S.: The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants in vitro: a clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates // *J. Bone Mineral Research*, 1999, Vol. 14, pp. 722—729.

61. Vestergaard P, Mosekilde L. 2003 Hyperthyroidism, Bone Mineral, and Fracture Risk — a meta-analysis // *Thyroid*, 2003, Vol. 13 pp. 585—593.