

Graves病合并高钙血症的发病机制及影响因素的研究

尹丹丹¹, 公义宁¹, 林清爱¹, 刘亚平^{2*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁市第一人民医院内分泌与代谢科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年7月4日; 录用日期: 2025年7月26日; 发布日期: 2025年8月5日

摘要

格雷夫斯病(Graves' disease, GD)作为常见的自身免疫性甲状腺疾病, 常伴有多种并发症, 高钙血症便是其中相对少见但不容忽视的一种。本综述旨在系统且深入地探讨GD合并高钙血症的影响因素, 通过综合分析已有的研究成果, 为临床诊断、治疗策略的制定以及预防措施的实施提供坚实的理论依据。相关研究表明, 甲状腺激素水平的波动、自身免疫机制的异常、甲状旁腺功能的改变、维生素D代谢的失衡等多种因素相互交织, 共同影响着这一并发症的发生与发展。

关键词

Graves病, 高钙血症, 影响因素, 甲状腺激素, 自身免疫

Research on the Pathogenesis and Influencing Factors of Hypercalcemia in Graves' Disease

Dandan Yin¹, Yining Gong¹, Qingai Lin¹, Yaping Liu^{2*}

¹Clinical Medical College (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Endocrinology and Metabolism, Jining No. 1 People's Hospital, Jining Shandong

Received: Jul. 4th, 2025; accepted: Jul. 26th, 2025; published: Aug. 5th, 2025

Abstract

Graves' disease is a common autoimmune thyroid disease that often accompanies several

*通讯作者。

文章引用: 尹丹丹, 公义宁, 林清爱, 刘亚平. Graves 病合并高钙血症的发病机制及影响因素的研究[J]. 医学诊断, 2025, 15(4): 351-357. DOI: 10.12677/md.2025.154047

complications, and hypercalcemia is one of the less common but not negligible ones. This review aims to systematically and thoroughly explore the influencing factors of hypercalcemia in Graves' disease, by comprehensively analyzing the existing research findings, to provide a solid theoretical basis for clinical diagnosis, treatment strategy formulation, and prevention measures implementation. Related studies have shown that the fluctuation of thyroid hormone levels, abnormalities in the autoimmune mechanism, changes in the function of the parathyroid gland, and imbalances in vitamin D metabolism are intertwined and jointly affect the occurrence and development of this complication.

Keywords

Graves' Disease, Hypercalcemia, Influencing Factors, Thyroid Hormones, Autoimmunity

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

格雷夫斯病(Graves' disease, GD)是甲状腺滤泡细胞膜上促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)受体(TSH receptor, TSHR)产生的抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb)所引起的一种自身免疫性疾病[1]。TRAb 在大多数 GD 患者中可检测到,被认为是 GD 的重要诊断和预后标志。其临床特征包括高代谢症候群、弥漫性甲状腺肿、眼征等。高钙血症合并 GD 一旦出现,往往给患者的健康带来严重威胁,并显著增加了临床诊疗的复杂性。深入剖析 GD 合并高钙血症的影响因素,不仅有助于早期识别高危患者,还能为精准治疗和预后评估提供关键线索[2]。

2. GD 与高钙血症的概述

2.1. GD 合并高钙血症的流行病学

GD 合并高钙血症的发病率在不同地区和人群中存在显著差异。总体而言,其发病率相对较低,但随着检测技术的提高和对疾病认识的深入,实际发病率可能被低估[3]。中国 GD 的发病率高达 2%,全球年发病率为(2~3)/10,000 [4],而高钙血症的发病率为 0.09%~0.6%,因筛查人群而异[5]。在欧美地区,GD 合并高钙血症的比例约为 1%~5%,而在亚洲人群中,这一比例相对较低。

2.2. GD 的定义及发病机制

2.2.1. 定义

GD 是一种器官特异性自身免疫性甲状腺疾病,其特征为机体产生促甲状腺激素受体抗体导致甲状腺功能亢进。

2.2.2. 发病机制

目前, GD 发病机制主要从免疫、遗传、环境三方面因素阐述,首先 GD 的核心发病机制是自身免疫功能失调。甲状腺刺激性抗体(Thyroid stimulating antibody, TSAb)是导致 GD 的关键致病因子,它与甲状腺细胞膜上的促甲状腺激素受体(Thyrotropin Receptor, TSHR)结合,模拟促甲状腺激素(Thyroid Hormone, TSH)的作用,持续刺激甲状腺细胞增生和甲状腺激素合成与释放[6]。同时,细胞免疫中的 Th1 和 Th2 细胞失衡,导致炎症细胞因子如白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等释放增加,进一步损伤甲

状腺组织。其次遗传易感性在 GD 的发生中起着不可忽视的作用。研究发现,特定基因的多态性与 GD 的发病风险密切相关[7]。最后环境因素作为触发因素,特别是耶尔森菌、链球菌和 EB 病毒等感染,可通过分子模拟机制诱导自身免疫反应。应激状态还会通过影响下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统进而导致糖皮质激素分泌增加,代偿作用进而使甲状腺激素分泌减少,影响患者生长发育,导致神经内分泌系统失衡,影响免疫系统的稳定性[8]。

2.3. 高钙血症的定义及发病机制

2.3.1. 定义

高钙血症一般是指血清钙浓度超过正常上限。可分为 PTH 依赖性和非 PTH 依赖性,后者多见于恶性肿瘤、GD 等以及其他原因,例如:长期制动尤其在生长期儿童或 Paget's 病患者、肾功能衰竭、家族性低尿钙高钙血症、乳碱综合征、还有一些罕见的遗传性疾病,如 Williams-Beuren 综合征、低磷酸酶和 Jansen 干骺软骨发育不良(Jansen's dysplasia of epiphyseal cartilage, JMC)所致的血钙增高[9]。

2.3.2. 发病机制

高钙血症最常见原因是甲状旁腺过度分泌甲状旁腺激素(Parathyroid Hormone, PTH),导致骨骼中释放更多的钙进入血液中。其次是恶性肿瘤,肿瘤细胞会产生甲状旁腺素相关蛋白(Parathyroid hormone-related protein, PTHrP),PTHrP 在结构上与 PTH 相似;它与相同的 PTH 骨受体结合,刺激核因子 κ B 配体受体激活剂(Nuclear factor kappa B ligand receptor agonist, RANKL)的合成,激活破骨细胞,从而将钙释放到循环中[10],引起体液性高钙血症(Humoral hypercalcemia, HHM) [11]。GD 合并高钙血症患者可出现心悸、多汗、手抖、恶心、呕吐等交感神经兴奋症状,甚至心律失常、意识障碍及昏迷[12]。患者的临床症状和影响因素一样复杂且多样化。

3. GD 合并高钙血症的影响因素

3.1. 甲状腺激素水平

3.1.1. 甲状腺激素对分解代谢的直接作用

甲状腺激素作为促进骨骼发育的重要激素,骨质疏松症发病也与甲状腺激素水平密切相关[13]。过量的甲状腺激素,主要是三碘甲状腺原氨酸(Triiodothyronine, T3)对骨组织和肾脏的直接作用。T3 一方面引起全身分解代谢亢进,骨骼中蛋白质基质不足,骨骼脱钙,骨钙大量丢失,进入血液循环中引起血钙升高[14],还可以增加骨骼对 IL-6、TNF- α 的敏感性。另一方面可以增进成骨前细胞核因子 κ B 受体活化因子配体表达,催化激活破骨细胞,增加骨吸收,能够促进成骨细胞和破骨细胞的活性,加速骨转换,骨吸收大于骨形成,导致高达 20% 的患者出现高钙血症[11]。同时,甲状腺功能亢进的患者骨转化率增高,骨重塑增加,骨吸收率增加,可引起严重骨质疏松性骨折[13],甲状腺激素还增加肾脏近曲小管对钙的重吸收,并抑制远曲小管对磷的重吸收,导致血磷降低,血钙相对升高[15]。

3.1.2. 甲状腺激素对 PTH 分泌的影响

甲状腺激素对 PTH 的分泌具有复杂的调节作用。高水平的甲状腺激素可通过抑制甲状旁腺细胞内的环磷酸腺苷(cAMP)生成,从而减少 PTH 的合成与释放。此外,甲状腺激素还可改变甲状旁腺细胞对血钙水平的敏感性,使得甲状旁腺在血钙轻度升高时仍能保持较低的 PTH 分泌水平[16]。

3.2. 自身免疫反应与炎症介质的释放

3.2.1. 自身抗体的免疫反应

在 GD 患者中,自身免疫反应不仅针对甲状腺组织,还可能与甲状旁腺发生交叉免疫反应[17]。促甲

甲状腺激素抗体(Thyrotropin Receptor Antibody, TRAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin Antibody, TGA)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(Thyroid Peroxidase Antibody, TPOAb)等与甲状旁腺抗原存在一定的相似性,从而导致免疫系统错误地攻击甲状旁腺,影响其正常功能,GD 患者会分泌过多的 TRAb,其与靶细胞上的 TSHR 结合发挥病理作用,而 TSHR 不仅存在于患者的甲状腺组织,还存在于患者的破骨细胞及成骨细胞上,因此 TRAb 可以通过激活其相应受体发挥病理性作用,从而导致高钙血症的发生。

3.2.2. 免疫细胞浸润与炎症介质释放

GD 患者的甲状腺组织中存在大量的免疫细胞浸润,包括淋巴细胞、巨噬细胞等。这些免疫细胞在局部释放多种炎症介质,如细胞因子、趋化因子等,不仅对甲状腺组织造成损伤,还可能通过血液循环影响到甲状旁腺。而且免疫细胞及相关因子也参与骨质疏松的发病[18]。GD 患者 IL-6 升高可刺激破骨细胞活性并改变成骨细胞偶联,随着骨密度的下降,免疫相关细胞因子 IL-6 和 TNF- α 逐渐升高,前者是一种有效的破骨细胞活性刺激因子,其升高可诱导破骨细胞成熟,后者升高可促进破骨细胞分化因子诱导的破骨细胞形成,二者也均参与骨质疏松的发病[19]。此外 T3 增加骨对 IL-6 及 IL-7 的敏感性。一些作者提出,甲状腺功能亢进症肾上腺素能张力升高也会导致骨转换增加,进一步导致合并高钙血症的发生[20]。

3.3. 甲状旁腺功能

3.3.1. 甲状旁腺增生与腺瘤形成

长期的甲亢可能导致甲状旁腺发生代偿性的相对增生或腺瘤以及腺癌的发生。增生的甲状旁腺组织自主性地分泌过多的 PTH,不受血钙水平的正常反馈调节,甲状腺激素水平的异常和自身免疫反应的共同作用可加重甲状旁腺组织的损伤。甲状腺激素的直接作用可导致甲状旁腺细胞代谢紊乱,而自身免疫抗体和炎症介质的浸润则进一步破坏甲状旁腺的细胞结构和功能,使其更易发生增生、腺瘤等病变[21],通过影像学检查如超声、CT 或甲状旁腺显像等均可发现甲状旁腺体积增大、结节形成等异常改变。

3.3.2. PTH 分泌异常

PTH 的分泌节律和对血钙的反应性也会发生异常[22]。在 GD 合并高钙血症患者中,PTH 的分泌可能呈现出不适当的升高或对血钙水平的调节失灵,进一步加剧血钙代谢的紊乱[23]。

3.4. 骨转换标志物(Bone Transition Markers, BTMs)

BTMs 是由骨钙素(Osteocalcin, OST)、I 型前胶原 N-末端肽(Type I procollagen N-terminal peptide, PINP)等骨形成标志物和 I 型胶原 C-末端肽(Type I collagen C-terminal peptide, β -CTX)等骨吸收标志物组成。

OST 是一种由成骨细胞分泌的蛋白质,反映成骨细胞的活性,在调节骨骼代谢和维持骨骼健康方面起着重要作用。研究表明,GD 导致的高代谢状态和骨转换加快,使得成骨细胞活性增加,从而分泌更多的 OST。然而,OST 水平的升高并不一定意味着骨骼健康状况良好。在 GD 合并高钙血症的情况下,高钙血症可能会对骨骼产生负面影响,增加骨折和骨质疏松的风险[24]。另外 OST 的表达在肌纤维中还有一个功能,即在高代谢状态时,促进 IL-6 的表达和分泌,OST 表达是循环中 IL-6 水平上升的原因。其上升触发了 IL-6 的合成,然后 IL-6 信号返回骨骼,又会增加 OST 的释放,进一步促进高钙血症的发生[25]。

前胶原 I 分子由成骨细胞合成,在骨形成过程中,当胶原分子沉积形成类骨基质时,前胶原分子的氨基端(PINP)和羧基端(Type I procollagen C-terminal peptide, PICP)的前肽延伸被切割并释放到循环中,因此循环中的 PINP 浓度反映骨形成速率和骨细胞的活性[26]。在 GD 合并高钙血症的情况下,血清 PINP 水平可能会升高[27],对骨骼产生负面影响,从而增加骨折和骨质疏松的风险。PINP 在代谢性骨病的诊断或治疗中十分重要,有助于确定受益于骨质疏松症的抗吸收治疗或考虑使用合成代谢治疗[26]。

在 GD 合并高钙血症的情况下,反映骨吸收的 β -CTX 水平可能会发生显著变化。GD 患者由于甲状腺激素分泌过多,会导致机体处于高代谢状态,提示骨吸收增加,加快骨转换[28]。这种高代谢状态可能会刺激破骨细胞活性增强,从而使骨吸收增加,表现为 β -CTX 水平升高。当合并高钙血症时,高血钙可进一步促进骨吸收,导致 β -CTX 水平进一步上升。持续升高的 β -CTX 水平提示骨代谢失衡,骨破坏大于骨形成,增加骨质疏松和骨折的风险[29]。

因此,当 GD 合并高钙血症时,骨转换标志物起着重要的指示作用,其变化有助于评估疾病的严重程度、监测治疗效果以及预测并发症的发生风险。对这些标志物进行深入研究,有助于进一步了解 GD 合并高钙血症的发病机制,对于评估骨骼健康状况和以及进一步制定适当的治疗策略非常重要。

3.5. 维生素 D 代谢

3.5.1. 甲状腺激素对维生素 D 代谢的影响

甲状腺激素可加速维生素 D 的代谢转化[30]。T3 能够促进肝脏中 25-羟维生素 D($25(\text{OH})\text{D}$)向 1,25-双羟维生素 D($1,25(\text{OH})_2\text{D}$)的转化,影响肠道对钙的吸收,进而引发血钙调节失衡。

3.5.2. 维生素 D 受体的变化

维生素 D 发挥作用依赖于其与细胞内的维生素 D 受体(Vitamin D Receptor, VDR)结合。在 Graves 病患者中,VDR 的基因多态性以及表达水平的改变可能影响维生素 D 信号通路的正常功能[31]。

3.6. 其他因素在综合发病机制中的作用

3.6.1. 年龄与性别

随着年龄的增长,尤其是绝经后的女性,由于雌激素水平下降,骨密度逐渐降低,骨吸收增加,血钙水平相对容易升高。此外,老年患者的肾脏功能逐渐减退,对钙的排泄能力下降,也增加了高钙血症的发生风险[32]。

3.6.2. 药物治疗

抗甲状腺药物如丙硫氧嘧啶、甲巯咪唑等可能通过抑制甲状腺激素的合成,使骨转换恢复正常,但在治疗初期,甲状腺激素水平的快速变化可能导致血钙波动。此外,长期使用钙剂、维生素 D 补充剂等也可能导致血钙升高[33]。

4. 结论

Graves 病(GD)合并高钙血症的发生是多因素相互作用的结果,其核心机制涉及甲状腺激素水平异常、自身免疫紊乱、甲状旁腺功能改变及骨代谢失衡的协同作用。甲状腺激素(T3)的直接效应:过量 T3 通过激活破骨细胞、抑制成骨细胞功能,加速骨吸收与钙释放;同时增强肾脏钙重吸收,直接导致血钙升高。自身免疫交叉反应:TRAb 等抗体不仅作用于甲状腺 TSHR,还可与骨细胞(破骨细胞/成骨细胞)及甲状旁腺抗原发生交叉反应,激活 RANKL 通路,促进骨吸收并干扰甲状旁腺功能。甲状旁腺异常:长期甲亢可诱发甲状旁腺增生或腺瘤,导致 PTH 分泌失调,打破血钙稳态。骨转换标志物(BTMs)失衡: β -CTX(骨吸收标志)与 PINP(骨形成标志)的异常升高反映骨吸收 > 骨形成,加剧高钙血症及骨质疏松风险;OST(骨钙素)的升高进一步通过 IL-6 通路形成恶性循环。最后维生素 D 代谢紊乱:甲状腺激素加速 $25(\text{OH})\text{D}$ 向活性形式 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 转化,增强肠道钙吸收;VDR 基因多态性可能进一步影响钙调节。还有一些其他因素:高龄、绝经后雌激素缺乏、药物(如过量钙剂/维生素 D 补充)及肾功能减退等,共同增加高钙血症易感性。未来研究需深入探索新型生物标志物(如特定炎症因子、BTMs 组合)、遗传易感基因与环境因素的交互作用,并发展多学科整合诊疗策略,以实现早期干预与个体化管理,改善患者预后。目前,虽然在

诊断和治疗方面取得了一定的进展,未来的研究需要进一步深入探讨潜在的新影响因素,改进诊断技术,创新治疗方法,并加强多学科综合管理,以实现对该疾病的更有效防控,改善患者的临床结局和生活质量。

参考文献

- [1] 陈莹, 谭婕, 李兴佳, 等. Graves 病患者的促甲状腺素受体抗体与甲状腺刺激性免疫球蛋白及甲硫咪唑治疗反应的相关性[J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(11): 1327-1332.
- [2] 刘永德, 于建成. Graves 病 ^{131}I 治疗后早发甲减的相关因素分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(4): 644-648.
- [3] 王超群, 匡蕾, 梁军. 肠道微生物与 Graves 病关系的研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 20(2): 43-46.
- [4] 中华医学会核医学分会. ^{131}I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2021 版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(4): 243-253.
- [5] Walker, M.D. and Shane, E. (2022) Hypercalcemia: A Review. *JAMA*, **328**, 1624-1636. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18331>
- [6] 黄勤, 魏军平. Graves 病发病机制研究进展[J]. 世界中医药, 2023, 18(7): 1044-1048.
- [7] 赵冬, 王广. 儿童及青少年 Graves 病的治疗进展[J]. 医学综述, 2023, 29(6): 1164-1169.
- [8] 张青, 李乐乐, 柴晓峰, 等. 甲状腺功能亢进症患者血清鸢尾素水平与 Graves 病的关系研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(8): 927-931+938.
- [9] Motlaghzadeh, Y., Bilezikian, J.P. and Sellmeyer, D.E. (2021) Rare Causes of Hypercalcemia: 2021 Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, 3113-3128. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab504>
- [10] Tonon, C.R., Silva, T.A.A.L., Pereira, F.W.L., Queiroz, D.A.R., Junior, E.L.F., Martins, D., et al. (2022) A Review of Current Clinical Concepts in the Pathophysiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Hypercalcemia. *Medical Science Monitor*, **28**, e935821. <https://doi.org/10.12659/msm.935821>
- [11] Goltzman, D. (2021) Pathophysiology of Hypercalcemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **50**, 591-607. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.07.008>
- [12] Lugo Lopez, Z.M., Penna, L.E.M., Ortiz, A.N., Rivera, I.A., Diez, A.d.T., Bossolo, A.N.G., et al. (2021) Graves' Disease Induced Severe Hypercalcemia. *Journal of the Endocrine Society*, **5**, A931. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1903>
- [13] 陈长军, 王秋入, 赵鑫, 等. 骨质疏松症的发病机制及临床药物治疗研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(10): 1031-1038.
- [14] 马兴坡, 牛敏, 申金付, 等. 甲亢患者骨代谢指标与甲状腺激素的相关性及对甲亢性疏松的预测价值[J]. 河北医学, 2021, 27(7): 1085-1090.
- [15] 蒋瑞妹, 王卓群, 牛敏, 等. 骨吸收标志物 $\beta\text{-CTX}$ 与 Graves 病患者并发高钙血症的相关性[J]. 中国医师杂志, 2023, 25(4): 528-531, 536.
- [16] 罗文, 罗钢, 周玉玲, 等. Graves 病患者血清 IL-23, IL-17 及 Klotho 蛋白水平变化及意义[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 178-182.
- [17] Dadu, R., et al. (2020) Calcium-Sensing Receptor Autoantibody-Mediated Hypoparathyroidism Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Diagnosis and Long-Term Follow-Up. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **8**, e000687. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000687>
- [18] Fux-Otta, C., Reynoso, R., Chedraui, P., Estario, P., Estario, M.E., Iraci, G., et al. (2024) Clinical and Molecular Evaluation of Insulin Autoimmune Syndrome in a Woman with Graves' Disease Who Subsequently Became Pregnant: A Case Report. *Case Reports in Women's Health*, **43**, e00644. <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2024.e00644>
- [19] Maruotti, N., Corrado, A., Rotondo, C. and Cantatore, F.P. (2019) Janus Kinase Inhibitors Role in Bone Remodeling. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 1915-1920. <https://doi.org/10.1002/jcp.29149>
- [20] Kaur, K., Batra, N., Kadian, K. and Sridharan, K. (2022) Hypercalcaemia as the Initial Presentation of Graves' Disease. *BMJ Case Reports*, **15**, e251454. <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-251454>
- [21] Mura, C., Sonnino, R., Crispino, L., Rota, C.A. and Pontecorvi, A. (2024) Graves' Disease in Hypopituitarism Due to Pituitary Apoplexy. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets*, **24**, 21. <https://doi.org/10.2174/0118715303322830240528051609>
- [22] Huang, F., Zhang, L., Zhou, Y., Zhao, S. and Wang, J. (2024) NrCAM Activates the NF- κB Signalling Pathway by Competitively Binding to SUMO-1 and Promotes Th17 Cell Differentiation in Graves' Disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, **100**, e13401. <https://doi.org/10.1111/sji.13401>

-
- [23] Vogt, A.Z. and Vrcek, I.M. (2024) Use of Oxymetazoline Hydrochloride Ophthalmic Solution, 0.1% for Improved Lid Symmetry in Graves' Disease. *Orbit*, **44**, 34-38. <https://doi.org/10.1080/01676830.2024.2389303>
- [24] Smith, T.J., Holt, R.J., Fu, Q., Qashqai, A., Barretto, N., Conrad, E., *et al.* (2024) Assessment of Hearing Dysfunction in Patients with Graves' Disease and Thyroid Eye Disease without or with Teprotumumab. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **110**, 811-819. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae560>
- [25] Berger, J.M. and Karsenty, G. (2022) Osteocalcin and the Physiology of Danger. *FEBS Letters*, **596**, 665-680. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14259>
- [26] Gillet, M., Vasikaran, S. and Inderjeeth, C. (2021) The Role of PINP in Diagnosis and Management of Metabolic Bone Disease. *Clinical Biochemist Reviews*, **42**, 3-10. <https://doi.org/10.33176/aacb-20-0001>
- [27] Kefeli, M., Gucer, H., Durmus, E.T., Atmaca, A., Colak, R. and Mete, O. (2024) Prevalence of Papillary Thyroid Carcinoma Is Significantly Higher in Graves Disease with Synchronous Thyroid Nodules. *Turkish Journal of Pathology*, **40**, 190-195. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2024.13650>
- [28] Zavaleta, C.J.M., Aldave, Q.E.J., Fabián, R.E.K., *et al.* (2024) Methimazole-Induced Pancytopenia in a Patient with Graves' Disease: A Case Report and Literature Review. *Current Drug Safety*, **20**, 371-376.
- [29] Schiavone, D., Crimi, F., Cabrelle, G., Pennelli, G., Sacchi, D., Mian, C., *et al.* (2024) Role of Lugol Solution before Total Thyroidectomy for Graves' Disease: Randomized Clinical Trial. *British Journal of Surgery*, **111**, znae196. <https://doi.org/10.1093/bjs/znae196>
- [30] Cai, H., Chen, S., Jiang, Z., Chen, L. and Yang, X. (2024) PTPN22 through the Regulation of Th17/Treg Balance Acts as a Potential Target for the Treatment of Graves' Disease. *Tissue and Cell*, **90**, Article ID: 102502. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2024.102502>
- [31] Lanzolla, G., Marinò, M. and Menconi, F. (2024) Graves Disease: Latest Understanding of Pathogenesis and Treatment Options. *Nature Reviews Endocrinology*, **20**, 647-660. <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01016-5>
- [32] Kartini, D. and Dini, M.A.R. (2024) Pediatric Graves' Disease: Surgical Interventions in a Single Institution—A Comprehensive Case Series. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, **76**, 4846-4850. <https://doi.org/10.1007/s12070-024-04902-6>
- [33] Silva, B.C.A., Damas, I.I., Moma, A.C., *et al.* (2024) Lower Proportion of Intra-Thyroidal B Lymphocytes CD20⁺ Associated to Methimazole and Lack of Influence of Iodide on Lymphocyte Subpopulations in Graves' Disease. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **592**, Article ID: 112331.