

甲状腺疾病、糖尿病相关骨质疏松的病因研究进展

刘嘉鑫¹ 王薇^{1*} 韩剑锋² 张霞¹

1. 哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌科, 哈尔滨 150000

2. 哈尔滨医科大学附属第二医院骨科, 哈尔滨 150000

中图分类号: R58 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 02-0210-04

摘要: 骨质疏松症是临床的常见病和多发病, 并严重影响着人们的健康和生活质量, 而糖尿病和甲状腺疾病都是继发性骨质疏松的主要病因。了解这两种疾病相关骨质疏松的病因对骨质疏松的治疗和预防有重要意义。本文主要对内分泌代谢病中的甲状腺疾病及糖尿病引起骨质疏松的病因进行了阐述。

关键词: 骨质疏松; 甲减; 甲亢; 糖尿病

Research progress of the etiology of thyroid disease and diabetes-related osteoporosis

LIU Jiabin¹, WANG Wei¹, HAN Jianfeng², ZHANG Xia¹

1. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

2. Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: WANG Wei, Email: ww04302004@163.com

Abstract: Osteoporosis is a common and frequent disease in clinical work, which seriously affects people's health and quality of life. Diabetes and thyroid diseases are both the main causes of secondary osteoporosis. Understanding the causes of disease-related osteoporosis is important for the prevention and treatment of osteoporosis. This paper focuses on the etiology of osteoporosis caused by endocrinological metabolism diseases such as diabetes and thyroid diseases.

Key words: Osteoporosis; Hypothyroidism; Hyperthyroidism; Diabetes

1 骨质疏松症发病概况及分类

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少和骨微结构的破坏为特征, 导致骨脆性增加和易于发生骨折的全身性代谢性骨病。骨量测量即BMD(Bone Mineral Density)测量是骨质疏松的主要诊断方法。骨质疏松不但是中老年人尤其绝经后女性的一种常见病、多发病, 而且严重威胁着人们的身体健康。有调查研究显示北京市海淀区 1639 例男性 40~49 岁年龄段骨质疏松发病率为 12.19%; 50~59 岁年龄段男性骨质疏松发病率为 21.54%; 60~69 岁年龄段骨质疏松发病率为 40.72%; 70~79 岁年龄段骨质疏松发病率为 55.56%; 80 岁以上年龄段骨质疏松发病率为 69.73%^[1]。根据诱发因素的不同, 骨质疏松可分为 3 大类: 原发性骨质疏松、

继发性骨质疏松和特发性骨质疏松。据病理特点可分为高转换型骨质疏松和低转换型骨质疏松, 高转换型骨质疏松是骨吸收和骨形成均增加, 而低转换型骨质疏松骨形成率降低, 表现为低转化率的一种病理状态。

2 甲状腺疾病相关骨质疏松

甲状腺疾病是内分泌系统常见病。甲状腺激素(TH)对骨骼的生长及维持成人骨骼结构和强度起着关键作用。但其细胞和分子机制并不完全清楚。

2.1 甲亢性骨质疏松

甲亢导致的骨质疏松为高转换性骨质疏松。TH 可能不但直接作用于破骨细胞的, 也可能通过对成骨细胞的作用而间接调节破骨细胞的骨吸收作用, 并由此来影响骨钙的代谢^[2]。组织形态学分析显示, 甲亢使骨重建循环的起始次数增加, 循环周期缩短, 骨形成时相比骨吸收时相有很大程度的缩短^[3], 导致骨量的减低。此外, 甲亢患者骨生物学

标志物如碱性磷酸酶、骨钙素、ICTP、PINP 明显升高^[4]。

甲亢相关骨质疏松的矿物质代谢机制是负钙平衡。由于高骨转换使骨钙动员增加,引起高钙血症。血钙的增加抑制 PTH 的分泌,而血中低浓度的 PTH 使肾活性维生素 D 的转化减少,而甲亢本身代谢率的增加又进一步降低 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的水平。所以是骨钙动员增加及血中 PTH 及 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平的减低联合导致了甲亢的负钙平衡。

T3 刺激成骨细胞中 Rho 激酶的活化,而且已经有很多实验证实 Rho 激酶对骨代谢的重要作用。而 T3 呈时间依赖性的诱导肌球蛋白磷酸酶靶向亚基,即 Rho 激酶的底物——MYPT-1 的磷酸化。而 Y27632 作为 Rho 激酶的一种特异性抑制剂,抑制 T3 诱导的 MYPT-1 磷酸化。T3 刺激骨钙素的释放通过 Y27632 的作用显著增强。在携带 Rho A-siRNA 的 Rho 敲除细胞中,T3 刺激降钙素的释放显著增强。Rho 激酶对 T3 刺激骨钙素的合成起负向调节作用^[5]。

大量研究表明甲亢时一些细胞因子如 TNF- α 及 IL-6 可调节前破骨细胞的效应。而甲亢患者血中 TNF- α 及 IL-6 水平升高即可支持此观点^[6]。而 IL-6 在甲亢相关骨转换异常中起重要作用,可促进破骨细胞的生成,导致骨吸收增加^[7]。

甲亢时 TSH 水平受到抑制。有研究者认为,TSH 可直接抑制骨的吸收^[8]。最近一项对 681 位男性进行根骨超声声速、人体测量、血清 TSH、FT3、FT4 水平的测定,进行横向研究结果显示受试者的 SOS 量在多方校对之后与 TSH 水平显著相关^[9]。

且有依据表明 TSH 可独立于 TH 对骨骼发挥作用^[10]。但有研究持相反观点,印度一项 1290 名受试者的研究显示,TSH 不影响甲状腺功能正常和亚临床甲减的受试者的骨密度。而对甲状腺功能正常的个体来说,TH 对皮质骨比对小梁骨有更为显著的正向作用^[11]。但大多数研究证明甲亢性骨质疏松应该不仅仅由高水平的 TH 引起,至少部分与较低水平的 TSH 有关但大多数研究证明甲亢性骨质疏松应该不仅仅由高水平的 TH 引起,至少部分与较低水平的 TSH 有关^[12]。最近有研究显示对照患有甲亢的野生型和 TSHR 受体敲除鼠的骨标志物和骨密度发现,缺乏 TSHR 的鼠比野生型鼠有更显著的骨吸收及骨量的丢失^[13]。

另外,由于甲亢可以引起体重减轻,而低体重与骨量的丢失有关。所以由此也可推测甲亢患者发生

的骨密度减低可能并非是由于甲状腺功能直接对骨的效应,而是由于体重减轻引起的^[2]。

2.2 甲减性骨质疏松

与上述甲亢性骨质疏松相反,甲减导致的骨质疏松为低转换性骨质疏松。甲状腺素减少使其对成骨细胞及破骨细胞的作用均减弱,表现为骨转化减慢,骨矿化周期延长,最终导致骨质疏松。但在最近评估甲亢、甲减对绝经前妇女骨代谢影响的实验中,经统计后显示:高骨转换指标随着 6 个月的治疗而降低仅见于甲亢组。而甲减的患者不论是腰椎还是股骨颈的 BMD 均无明显统计学差异^[14]。

2.3 亚临床甲状腺异常

有研究显示,患有亚临床甲亢或亚临床甲减的老年男性髌部骨折风险会增加^[15]。且亚临床甲亢长期的 TSH 抑制导致骨密度的减低,并且增加髌部和脊柱的骨折发生率,尤其当 TSH 低于 0.1 mIU/L,应考虑相应治疗措施^[16]。

3 糖尿病性骨质疏松

糖尿病患者常患多种骨骼疾病,而其中最重要的代谢性骨病就是骨质疏松^[17]。除与种族、年龄、生活方式、营养状况、病程、BMI 等有关外,糖尿病性骨质疏松的病因机制主要有一下几个方面。

3.1 高血糖症

糖尿病以高血糖为特征。无论是 1 型糖尿病还是 2 型糖尿病,在血糖控制不良的情况下,高血糖症对骨代谢有多种负面影响。

葡萄糖是破骨细胞重要的能量来源,血中高浓度的葡萄糖与一些蛋白相互作用,在胶原中产生大量糖基化终产物(AGEs),可能降低骨骼强度,且机体内累积的 AGEs 可能刺激成骨细胞的凋亡,从而使骨形成缺陷^[18]。已有研究表明 IL-6、TNF- α 均与骨吸收有关,而 AGEs 可刺激骨吸收因子 IL-6、TNF- α 等的合成分泌,促进破骨细胞前体转化为成熟的破骨细胞,致骨吸收增加^[19]。

3.2 胰岛素样生长因子系统及细胞因子

整个系统包括胰岛素(INS),胰岛素样生长因子 I(IGF-I)与胰岛素样生长因子 II(IGF-II)。

IGF-I 是骨基质中最多的生长因子,有调节成人骨量的作用。作为机体调节内分泌的关键因子,为机体达到峰值骨量和维持骨密度都是所必需。而且已知 IGF-I 及其几种结合蛋白与骨量正相关,可预知骨质疏松和骨折的发生^[20]。骨髓间充质干细胞是骨重建的关键,最近有对照研究发现链霉素诱导

的糖尿病鼠的骨髓间充质干细胞相对于正常骨髓间充质干细胞, IGF-1、IGF-1R、IRS-1 的基因表达减弱, 蛋白含量减低。因此, 骨髓间充质干细胞的增殖和生骨潜能受损可能部分由受损的胰岛功能和 IGF-1 信号介导, 进而可能与 1 型糖尿病骨并发症相关^[21]。且最近一项研究显示, 将链脲霉素诱导的 1 型糖尿病大鼠和对照组大鼠进行 rhIGF-1 治疗后发现, 尽管在持久高血糖的环境下, rhIGF-1 在 1 型糖尿病模型中, 仍可促进新骨的形成, 改善骨的生物力学性能^[22]。且有动物实验显示, 血清低水平的 IGF-1 在老化过程中抑制皮质骨的重建^[23]。对于 1 型糖尿病患者的低骨量可能存在性别差异性。将连续 86 例 1 型糖尿病患者和 140 例年龄和性别相匹配的健康非糖尿病对照组进行血钙、T3、T4、FSH、IGF-1 等检测后, 线性回归分析表明: 在总人口中, 1 型糖尿病的低骨密度与血糖控制不良, 低 IGF-1 水平, 体力活动少有关。而对于女性, 低骨密度和身体脂肪百分比低有关, 对于男性, 低骨密度则和高碱性磷酸酶水平有关^[24]。

目前有数据证明, IGF-II 在体内及体外均促进孤雌生殖小鼠的胚胎干细胞向成骨细胞分化^[25]。但 IGF-II 与糖尿病相关骨代谢的相关性需进一步实验研究明确。

动物实验中, 高 EGF-21 (成纤维生长因子-21) 状态可以改善胰岛素抵抗, 但会导致骨量的丢失。最近有研究表明, 在校正年龄、种族、机体成分之后, 在健康女性中, 血浆 FGF-21 水平与脂肪量、总骨密度和脊椎骨密度均呈正相关^[26]。

3.3 脂肪因子

脂肪因子在骨质疏松中有重要的调节作用。包括瘦素、脂联素、抵抗素等。瘦素对骨骼有不同效应, 体外实验显示, 瘦素可刺激成骨细胞的分化, 抑制破骨细胞的发生, 但在中枢也可抑制骨的生成^[18]。对糖皮质激素诱导的原发性骨质疏松的雌鼠皮下给予瘦素的对照试验显示, 无论在给予泼尼松龙之后或与泼尼松龙同时皮下给予瘦素, 都显著改变了骨生物标志物并改善了骨密度^[27]。脂联素可促进成骨细胞的增殖分化, 与 DM 患者的骨密度、骨流失和椎体骨折有一定联系^[28]。但有临床实验表明骨质疏松症与瘦素水平升高、脂联素水平降低有关^[29]。另外, 抵抗素被表达于成骨细胞和破骨细胞系细胞, 可刺激成骨细胞的发生, 在不影响成骨细胞分化的情况下, 增强前成骨细胞增殖^[30]。

3.4 胰腺和肠道激素

胃肠肽如 GLP-1 (类胰升糖素肽-1)、GIP (葡萄糖依赖促胰岛素多肽)、GLP-2 (类胰升糖素肽-2) 和肽 YY 已被证实有超过骨吸收的骨形成作用。过去的几年里, 较多实验证据报道, 基于肠促胰岛素的降糖药物对骨健康有正向作用^[31]。胰淀素是一种含有 37 个氨基酸的肽类, 有促骨作用, 由胰岛 β 细胞分泌且在 1 型糖尿病中缺乏^[32], 目前它在糖尿病骨质疏松中的作用不明确。有研究发现, 胰淀素可以增加 2 型糖尿病鼠长骨中成骨细胞数目和骨钙蛋白的表达, 但对于有胰岛素抵抗的鼠股骨, 虽也增加骨钙蛋白与 OPG/RANKL 比例, 却未发现明显的成骨作用。提示在不同的糖尿病情况中, 胰淀素的成骨作用不尽相同^[32]。

3.5 糖尿病并发症

糖尿病微血管并发症所致的骨血量减少可能导致骨量丢失, 从而引起骨质疏松。严重糖尿病肾病时, 由于肾脏 $1-\alpha$ 羟化酶活性降低, $1, 25-(OH)_2D_3$ 合成减少, 骨吸收增加。最近一项对于老年 2 型糖尿病患者的调查显示, 在控制年龄、糖化血红蛋白、体重指数、性激素等多种因素后, 2 型糖尿病老年男患中, 发生周围神经病变的患者较无周围神经病变的患者显示出更高的骨转换率。而除外性别因素后, 骨密度却没有有意义的不同^[33]。

4 展望

甲状腺疾病与糖尿病均是内分泌常见疾病, 均可发生骨质疏松, 而两者合并的患者并不少见。甲亢可影响糖尿病患者的血糖控制, 甲状腺激素可以通过瘦素、脂联素, 及生长激素释放激素的相互作用进一步影响糖代谢^[34]。但关于甲亢及糖尿病的骨质疏松病因的细胞分子机制尚不完全明确。此两类疾病发生骨质疏松病因机制是否相互关联和影响的问题尚需要进一步实验解决。但由于骨质疏松是一个多种因素影响的慢性疾病, 在将来探讨发病机制的实验中, 应尽可能使用更大的样本量, 应用多种评价骨质的检查综合评估。

【参考文献】

- [1] Wang L, Ma YZ, Chen Q, et al. Survey of bone mineral density in 1639 middle-aged men with Han nationality in Beijing Haidian District. Chinese Journal of Osteoporosis, 2012, 18 (10): 918-920.
- [2] Reddy PA, Harinarayan CV, Sachan A, et al. Bone disease in thyrotoxicosis. Indian J Med Res, 2012, 135: 277-286.
- [3] Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, et al. The skeletal

- consequences of thyrotoxicosis. *J Endocrinol*, 2012, 213(3): 209-221.
- [4] Wu P, Study on the changes of bone metabolism related cytokines and bone metabolic indexes of patients with hyperthyroidism. *China Medical Herald*, 2012, 9(24):52-56.
 - [5] Kondo A, Tokuda H, Kato K, et al. Rho-kinase negatively regulates thyroid hormone-stimulated osteocalcin synthesis in osteoblasts. *Biochimie*, 2013, 95(4):719-724.
 - [6] Kim CH, Kim HK, Shong YK, et al. Thyroid hormone stimulates basal and interleukin (IL)-1-induced IL-6 production in human bone marrow stromal cells: a possible mediator of thyroid hormone-induced bone loss. *Journal of Endocrinology*, 1999,160:97-102.
 - [7] Mysliwiec J, Zbucki R, Winnicka MM, et al. A crucial role of interleukin-6 in the pathogenesis of thyrotoxicosis-related disturbances of bone turnover in mice. *Horm Metab Res*, 2007, 39(12):884-888.
 - [8] Karga H, Papaioannou G, Polymeris A, et al. The effects of recombinant human TSH on bone turnover in patients after thyroidectomy. *J Bone Miner Metab*,2010,28(1): 35-41.
 - [9] Chin KY, Ima-Nirwana S, Mohamed IN, et al. Thyroid-stimulating hormone is significantly associated with bone health status in men. *Int J Med Sci*, 2013,10(7):857-863.
 - [10] Bassett JH, O'Shea PJ, Sriskantharajah S, et al. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. *Mol Endocrinol*, 2007,21(5): 1095-1107.
 - [11] Marwaha RK, Garg MK, Tandon N, et al. Thyroid function and bone mineral density among Indian subjects. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012,16(4):575-579.
 - [12] Harinarayan CV. Thyroid bone disease. *Indian J Med Res*, 2012,135:9-11.
 - [13] Baliram R, Sun L, Cao J, et al. Hyperthyroid-associated osteoporosis is exacerbated by the loss of TSH signaling. *J Clin Invest*, 2012, 122(10):3737-3741.
 - [14] Tuchendler D, Bolanowski M, Assessment of bone metabolism in premenopausal females with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endokrynol Pol*, 2013,64(1):40-44.
 - [15] Lee JS, Buzkova P, Fink HA, et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Arch Intern Med*, 2010, 170(21):1876-1883.
 - [16] Feldkamp J, Subclinical hyperthyroidism. *Dtsch Med Wochenschr*, 2013 Jul 19. [Epub ahead of print]
 - [17] Lorenz C Hofbauer, Carolin C Brueck, Shiv K Singh, et al. Osteoporosis in Patients With Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res*, 2007,22:1317-1328.
 - [18] Abdulameer SA, Sulaiman SA, Hassali MA, et al. Osteoporosis and type 2 diabetes mellitus; what do we know, and what we can do? *Patient Prefer Adherence*,2012,6:435-648.
 - [19] Feng ZP, Deng HC. The research progress in the mechanism of the development of diabetic osteoporosis. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2012,18(3):281-285.
 - [20] Xian L, Wu X, Pang L, et al. Matrix IGF-1 maintains bone mass by activation of mTOR in mesenchymal stem cells. *Nat Med*, 2012, 18(7):1095-1101.
 - [21] Zhao YF, Zeng DL, Xia LG, et al. Osteogenic potential of bone marrow stromal cells derived from streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Mol Med*,2013 Jan 3. [Epub ahead of print].
 - [22] Fowlkes JL, Nyman JS, Bunn RC, et al. Osteo-promoting effects of insulin-like growth factor I (IGF-I) in a mouse model of type 1 diabetes. *Bone*,2013,57(1):36-40.
 - [23] Courtland HW, Kennedy OD, Wu Y, et al. Low levels of plasma IGF-1 inhibit intracortical bone remodeling during aging. *Age (Dordr)*. 2012 Sep 14. [Epub ahead of print].
 - [24] Joshi A, Varthakavi P, Chadha M, et al. A study of bone mineral density and its determinants in type 1 diabetes mellitus. *J Osteoporosis*,2013,[Article in Press].
 - [25] Kang H, Sung J, Jung HM, et al. Insulin-like growth factor 2 promotes osteogenic cell differentiation in the parthenogenetic murine embryonic stem cells. *Tissue Eng Part A*,2012, 18(3-4):331-341.
 - [26] Lee P, Linderman J, Smith S, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) and bone: is there a relationship in humans? *Osteoporos Int*, 2013 Aug 3. [Epub ahead of print].
 - [27] Ahmed HH, Morcos NY, Eskander EF, et al. Potential role of leptin against glucocorticoid-induced secondary osteoporosis in adult female rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2012,16(10): 1446-1452.
 - [28] Yamaguchi T, Sugimoto T. Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*, 2011,58(8): 613-624.
 - [29] Li D, Jing H. Meta-analysis of relationship between serum adipokine level and osteoporosis. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2010,16(4):244-247.
 - [30] Thommesen L, Stunes AK, Monjo M, et al. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. *J Cell Biochem*,2006,99(3):824-834.
 - [31] Dicembrini I, Mannucci E, Rotella CM. Bone: Incretin Hormones Perceiver or Receiver? *Experimental Diabetes Research*, 2012, 2012, Article ID 519784, 5 pages.
 - [32] Gutiérrez-Rojas I, Lozano D, Nuche-Berenguer B, et al. Amylin exerts osteogenic actions with different efficacy depending on the diabetic status. *Mol Cell Endocrinol*,2013,365(2):309-315.
 - [33] Rasul S, Ilhan A, Wanger L, et al. Diabetic polyneuropathy relates to bone metabolism and markers of bone turnover in elderly patients with type 2 diabetes: greater effects in male patients. *Gend Med*, 2012,9(3):187-196.
 - [34] Hage M, Zantout MS, Azar ST, Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus, *J Thyroid Res*, 2011, 2011, Article ID 439463, 7 pages.

(收稿日期: 2013-04-29)

甲状腺疾病、糖尿病相关骨质疏松的病因研究进展

作者：[刘嘉鑫](#)，[王薇](#)，[韩剑锋](#)，[张霞](#)，[LIU Jiaxin](#)，[WANG Wei](#)，[HAN Jianfeng](#)，[ZHANG Xia](#)

作者单位：[刘嘉鑫,王薇,张霞,LIU Jiaxin,WANG Wei,ZHANG Xia\(哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌科,哈尔滨,150000\)](#)，[韩剑锋,HAN Jianfeng\(哈尔滨医科大学附属第二医院骨科,哈尔滨,150000\)](#)

刊名：[中国骨质疏松杂志](#)

ISTIC

英文刊名：[Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年，卷(期)：

2014(2)

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201402023.aspx