

促甲状腺激素水平与老年 2 型糖尿病患者骨密度的相关性研究

贾维娜¹ 葛军^{1*} 俞春芳¹ 徐凌¹ 孟健¹ 顾庆¹ 张克勤²

1. 上海市杨浦区市东医院内分泌科, 上海 200438

2. 上海市同济大学附属同济医院内分泌科, 上海 200438

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 02-0150-04

摘要: **目的** 探讨老年 2 型糖尿病患者血清促甲状腺激素水平对骨代谢的影响及临床意义。**方法** 选取 172 例甲状腺激素水平正常的老年 2 型糖尿病(2DM)患者,采用双能 X 线骨密度仪进行腰椎 L₁₋₄ 骨密度测量,按 T 值分为骨量正常组(NC)和骨量减少/骨质疏松组(OP)。记录各组患者年龄、性别、身高、体重,计算体重指数(BMI),检测空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、25 羟维生素 D₃(25-OH-D₃)、N 端骨钙素(NMID)、I 型胶原羧基末端肽 β 特殊序列(βCTX)、I 型前胶原羧基末端肽(PICP)、促甲状腺激素(TSH)水平。**结果** 与 NC 组相比,OP 组 TSH、BMI 偏低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。骨代谢指标中,OP 组 I 型胶原羧基末端肽 β 特殊序列(βCTX)明显高于 NC 组($P < 0.01$),而 I 型前胶原羧基末端肽(PICP)明显低于 NC 组($P < 0.01$)。BMD 与 TSH、BMI 呈正相关。多元逐步回归结果提示,TSH 和 BMI 是腰椎骨密度的主要影响因素。**结论** 老年 2 型糖尿病患者骨密度与 TSH 水平密切相关,TSH 水平偏低的老年 2 型糖尿病患者更容易发生骨密度的降低。

关键词: 2 型糖尿病;促甲状腺激素;骨密度;老年

The association of thyrotropin level with bone mineral density in elderly type 2 diabetic patients

JIA Weina¹, GE Jun^{1*}, YU Chunfang¹, XU Ling¹, MENG Jian¹, GU Qing¹, ZHANG Keqin²

1. Department of Endocrinology, Shidong Hospital, Shanghai 200438, China

2. Department of Endocrinology, Tongji Hospital Affiliated to Shanghai Tongji University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: Ge Jun, Email: gejun628@163.com

Abstract: **Objective** To explore the correlation between bone mineral density (BMD) and thyrotropin (TSH) level in elderly patients with type 2 diabetes. **Methods** One hundred and seventy-two elderly patients with type 2 diabetes whose thyroid stimulating hormone (TSH) level in normal range were chosen from hospitalized patients in our endocrinology department. BMDs of lumbar spine 1-4 (L₁₋₄) were measured by dual energy X-ray absorptiometry (DXA). According to the levels of T score, the patients were divided into two groups: normal BMD group (NC) and osteopenia/osteoporosis group (OP). The data of all cases were collected, including age and gender, height, weight and body mass index (BMI). The levels of serum fasting glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), bone metabolic markers and TSH were measured. **Results** Compared with the NC group, TSH and BMI were lower in the OP group ($P < 0.05$). The level of β-C-terminal telopeptides of type I collagen (βCTX) in the OP group was higher than that of the NC group ($P < 0.01$). The level of type I procollagen carboxyl-terminal peptide (PICP) was lower than that of the NC group ($P < 0.01$). BMD was positively associated with TSH and BMI. Multiple stepwise regression analysis revealed that TSH and BMI were the main factors that influenced BMDs of lumbar spine. **Conclusion** BMD is closely related to the level of TSH in elderly type 2 diabetic patients, and patients with lower TSH levels are more likely to have low BMD.

Key words: Type 2 diabetes; Thyrotropin; Bone mineral density; Elderly

随着人口老年化时代的到来,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和骨质疏松(osteoporosis, OP)发病率逐年增高,有资料预示,全世界 2 型糖尿

病患者人数在 2030 年将达到 4.38 亿,而老年人骨质疏松性骨折也以每年 900 万的速度剧增。根据 WHO 的建议,将“老年人”定义为亚太地区和发展中国家 ≥60 岁、其他地区 ≥65 岁的人群。本研究的研究对象为年龄 ≥60 岁的老年 2 型糖尿病患者。

*通讯作者: 葛军, Email: gejun628@163.com

随着对糖尿病认识和研究的深入,发现糖尿病还存在胰岛素以外的多种激素分泌的异常,其中,促甲状腺激素亦引起较多关注。近年,垂体-骨代谢轴在骨调节中的地位得到越来越多的认可。垂体分泌的激素促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)除了对靶向腺体的经典作用外,对骨代谢的生理及病理调节亦发挥重要作用^[1]。本研究旨在观察老年 2 型糖尿病患者骨密度(bone mineral density, BMD)与正常范围内血清 TSH 水平的相关性,进一步探讨 TSH 水平对骨密度的影响及临床意义。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月至 2016 年 1 月于我院内分泌科住院的甲状腺激素水平在正常范围(0.55–4.78 mIU/L)的老年 2 型糖尿病患者 172 例。所有入选对象年龄 ≥ 60 岁,女性患者已绝经。符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断及分型标准。除外肝、肾功能异常,无糖尿病酮症酸中毒、高渗性非酮症糖尿病昏迷及其他急性并发症,除外影响骨代谢的内分泌疾病(性腺、肾上腺、甲状旁腺及甲状腺疾病)、类风湿性关节炎等免疫性疾病、影响钙和维生素 D 吸收和调节的消化道和肾脏疾病、多发性骨髓瘤等恶性疾病、各种先天性和获得性骨代谢异常疾病,近期未服用抗骨质疏松药物、噻唑烷二酮类药物、钙剂、维生素 D 及激素类药物史。

1.2 方法

1.2.1 一般情况:检测并记录所有患者的一般情况,包括性别、年龄、身高、体重,计算体重指数(BMI)。BMI = 体重(kg)/身高²(m²)。

1.2.2 血清指标的检测:空腹采血,测定空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、25 羟维生素 D₃(25-OH-D₃)、N 端骨钙素(NMID)、I 型胶原羧基末端肽 β 特殊序列(β CTX)、I 型前胶原羧基末端肽(PICP)、促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3),测定血糖采用己糖激酶法, HbA1c 采用高压液相法。25-OH-D₃、 β CTX、PICP 和 NMID 均采用瑞士罗氏公司 Cobas601 电化学发光法测定。测定 TSH、FT3、FT4 采用电化学免疫发光法(TSH 正常范围为 0.55–4.78 mIU/L, FT3 正常范围为 3.5–6.5 pmol/L, FT4 正常范围为 11.5–22.7 pmol/L)。

1.2.3 骨密度的测定采用:采用美国 Hologic 双能 X 线骨密度仪(DEXA),后前位测定所有入选者腰

椎 L₁₋₄ 的骨密度,单位以 g/cm² 表示,软件自动分析得出 T 值。该方法测定人体骨密度的精密度变异系数为 1%。骨质疏松症的诊断标准参照 1994 年 WHO 推荐的方法,即测得的骨密度与同性别峰值骨密度相比,其骨密度下降的标准差(T 值),如有 1 个或 1 个以上部位 T 值 ≤ -2.5 为骨质疏松; $-2.5 < T \leq -1$ 为骨量减少;T 值 > -1 为骨量正常。

1.3 统计学处理

所有数据采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理,正态分布计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,非正态计量资料用中位数(四分位间距)表示,组间比较采用秩和检验。并对骨密度进行 Pearson 相关分析及多元逐步回归分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般资料(见表 1)

共入选老年 2 型糖尿病患者 172 例,平均年龄(71.35 ± 7.11)岁, BMI (24.22 ± 2.11) kg/m², HbA1c(7.96 ± 1.64)%。其中骨量减少者 60 例(检出率 34.88%),骨质疏松者 20 例(检出率 11.62%)。根据骨密度测定结果将研究对象分为 2 组:糖尿病伴骨量减少/骨质疏松组(OP)80 例,糖尿病伴骨量正常组(NC)92 例。其中 NC 组男 51 例,女 41 例,年龄 60–82 岁,平均(71.46 ± 6.55); OP 组男 50 例,女 30 例,年龄 60–84 岁,平均(71.24 ± 7.74)岁。两组性别、年龄无显著差异,具有可比性。与 NC 组相比,OP 组 BMI、TSH 偏低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。骨代谢指标中,OP 组 β CTX 明显高于 NC 组($P < 0.01$),而 PICP 明显低于 NC 组($P < 0.01$)。两组在年龄、HbA1c、FBG 等方面差异无统计学意义。

2.2 腰椎 BMD 与各指标间的相关分析(见表 2)

Pearson 相关分析结果提示 BMI、TSH、PICP 与 BMD 存在正相关关系($P < 0.01$, $P < 0.05$), β CTX 与 BMD 存在负相关关系($P < 0.01$, $P < 0.05$)。糖代谢指标与 BMD 均无相关性。

2.3 BMD 的多元回归分析

以 L₁₋₄ 骨密度作为因变量,以 BMI、TSH、PICP、 β CTX 作为自变量进行多元逐步回归分析,结果显示 BMI(偏回归系数 0.310, $P = 0.001$)和 TSH(偏回归系数 0.383, $P = 0.001$)是腰椎骨密度的主要影响因素。而骨代谢指标未能进入回归模型。

表 1 研究对象的一般资料

Table 1 Basic characteristics of subjects

组别 Group	例数 n	年龄(岁) Age(year)	TSH (mIU/L)	BMI (kg/m ²)	HbA1c (%)	FBG (mmol/L)	25-OH-D ₃ (ng/mL)	NMID (ng/mL)	PICP (ng/mL)
NC	92	71.46 ± 6.55	1.99 ± 0.54	24.83 ± 1.93	7.94 ± 1.78	8.43 ± 2.73	21.17 ± 4.53	15.94 ± 6.81	37.18 ± 7.43 **
OP	80	71.24 ± 7.74	1.57 ± 0.46	23.52 ± 2.10 *	7.99 ± 1.47	8.35 ± 3.04	19.40 ± 5.33	19.03 ± 9.98	30.95 ± 10.83
Total	172	71.35 ± 7.11	1.80 ± 0.55	24.22 ± 2.11	7.96 ± 1.64	8.40 ± 2.87	20.35 ± 4.98	17.38 ± 8.55	34.78 ± 10.24

注: TSH: 促甲状腺激素 thyrotropin; BMI: 体重指数 body mass index; HbA1c: 糖化血红蛋白 glycosylated hemoglobin; FBG: 空腹血糖 serum fasting glucose; 25-OH-D₃: 25 羟维生素 D₃ 25-hydroxyvitamin D₃; NMID: N 端骨钙素 osteocalcin; PICP: I 型前胶原羧基末端肽 type I procollagen carboxyl-terminal peptide; βCTX: I 型胶原羧基末端肽 β 特殊序列 β-C-terminal telopeptides of type I collagen; 与 NC 组比较 vs NC group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 2 BMD 与各指标的相关分析

Table 2 Correlation of BMD with other indexes

变量	年龄	TSH	BMI	HbA1c	FBG	βCTX	NMID	PICP	25-OH-D ₃
r	0.015	0.383	0.310	-0.016	0.013	-0.167	0.140	0.170	0.177
P	0.841	0.001 **	0.001 **	0.837	0.863	0.019 **	0.283	0.020 *	0.059

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

2 型糖尿病和骨质疏松症都是常见的老年病, 自 Albright 在 1948 年首次报告长期血糖控制不佳的糖尿病患者可发生骨质疏松以来, 糖尿病与骨代谢的关系日益受到临床工作者的关注。流行病学资料亦显示, 2 型糖尿病患者并发骨质疏松以及骨质疏松性骨折的风险明显高于普通人群^[2]。糖尿病不但与 OP 有共同的发病基础^[3], 也是 OP 和骨折的危险因素^[4]。因此, 越来越多的学者开始关注 T2DM 患者的骨临床改变的临床问题。2 型糖尿病并发骨质疏松的机理和影响因素非常复杂, 遗传、环境、生活方式、全身激素和局部细胞因子等对该病的发生均起一定作用, 正是因为其机理还不十分清楚和糖尿病的高发病率以及其危害人类健康的程度, 所以是目前医学研究的热点之一。本研究紧跟研究热点, 通过对 172 例老年 2 型糖尿病患者骨代谢水平的分析, 探讨老年 2 型糖尿病骨代谢的影响因素。

TSH 是腺垂体分泌的促进甲状腺生长、调节其功能的激素。TSH 通过与细胞膜上 7 次跨膜 G 蛋白耦联受体-TSH 受体(TSH receptor, TSHR)结合, 发挥促进甲状腺滤泡生长、甲状腺激素合成及分泌的作用。TSHR 主要表达于甲状腺滤泡细胞, 但在成骨细胞、破骨细胞、肾脏、脑组织、心脏、睾丸、淋巴细胞、以及脂肪细胞中亦有表达^[5-7]。Noh 等^[8]发现正常范围内的 TSH 与腰椎 BMD 呈正相关。Murphy 等^[9]的研究也表明正常范围内高浓度的 TSH 对非脊柱骨有保护作用, 能够将非脊柱骨骨折

风险降低 35%。本研究筛选甲状腺功能正常的老年 2 型糖尿病患者, 通过测定 BMD、骨代谢生化指标及 TSH 水平, 结果提示 TSH 水平与 BMD 明显正相关。我们的研究结果与 Leader、Svare 等的一致, 提示对于 2 型糖尿病患者, TSH 水平与 BMD 亦明显相关。

本研究显示, 老年 2 型糖尿病患者 BMI 与腰椎骨密度呈显著正相关, 其机制可能如下: ①高体质量者骨骼机械负荷较大, 机械应力刺激成骨细胞, 抑制破骨细胞, 导致骨形成大于骨吸收, 骨密度增加; 肌肉也可通过收缩产生对骨组织机械压力, 来增加骨密度^[10-12]。②另外高 BMI 的保护作用还有体内激素的影响, 如瘦素能刺激骨髓分化成成骨细胞, 同时抑制向破骨细胞分化^[13]。老年 2 型糖尿病患者为防止骨质疏松, 保持一定的体质量是非常必要的。

骨重建过程是成骨细胞形成新骨和破骨细胞吸收旧骨的过程, 这一动态平衡的破坏则导致骨质疏松症的发生。骨代谢生化指标是用于评估骨转换的有效方法。90% 的骨基质是由 I 型胶原组成, PICP 是 I 型前胶原羧基端伸展肽, 是成骨细胞合成并释出前胶原纤维的细胞外分解产物, 其在血循环中的含量主要反映 I 型胶原的合成速率及骨转换情况。I 型胶原羧基末端肽(CTX)是 I 型胶原的降解产物, β-CTX 是其中一种表现形式, β-CTX 增高反映骨吸收程度增加。目前已经被证实^[13] TSH 对骨代谢具有独立于甲状腺激素之外的直接调节作用, TSH 可能通过抑制骨转换、抗骨质重吸收, 而影响骨代谢。2003 年, Abe 等^[5]利用促甲状腺素受体(TSHR)敲

除的小鼠模型进行实验,证明了 TSH 对骨重建过程中的骨形成和骨吸收都起负调控作用。并且外源性补充甲状腺激素并不能逆转 TSHR^{-/-} 小鼠骨密度的下降,提示 TSH 对骨密度的作用必须经由 TSHR 介导。Martini 等^[14]报道,服用 L-T4 抑制治疗的绝经后女性,短期注射重组人 TSH 可以升高骨形成标志-1 型胶原 N-端前肽 (PINP) 水平,降低破骨细胞分化标志-RANKL 的水平,OPG 未见明显变化,证实 TSH 除了抑制破骨形成外,还可能作用于成骨细胞,起到促进合成代谢的作用。本研究结果显示 OP 组骨形成指标 PICP 低于 NC 组,而骨吸收指标 β -CTX 水平高于 NC 组,提示 2 型糖尿病患者的骨形成减少、骨转换率减低与糖尿病的低骨形成状态密切相关。本研究亦显示,与 NC 组相比,OP 组 TSH 显著降低,TSH 与腰椎 BMD 显著正相关,提示 TSH 是腰椎骨密度的主要影响因素。TSH 可能通过抑制骨吸收、帮助骨形成影响骨代谢。

本研究尚存在几点不足之处:(1)本研究仅仅是个横断面的回顾性研究,没有设立健康人群对照组,无法了解健康人群与 2 型糖尿病患者之间 TSH 对于骨密度影响的差异。(2)由于降糖药物可能对患者骨密度变化产生一定影响,但因本研究的样本量较小,且患者应用降糖药物种类较多,统计分析中未能排除降糖药物对患者骨密度的影响。(3)缺乏细胞因子水平如 TNF- α ,白细胞介素(IL)-1,IL-6 等的检测,无法了解 TSH 对于糖尿病患者骨密度影响的分子机制。本研究为一项可持续系列研究,根据上述不足之处,将进一步开展临床研究工作来阐述 TSH 水平对非糖尿病人群或健康人群骨量和骨折的影响及其可能的机制。

综上所述,本研究结果提示老年 2 型糖尿病患者骨密度与 TSH 水平密切相关,TSH 水平偏低的老年 2 型糖尿病患者更容易发生骨密度的降低。因此,在老年 2 型糖尿病人群中,检测 TSH 水平可能有利于更好地指导临床预防及治疗老年骨质疏松症。TSH 和促甲状腺素受体可能成为治疗骨质疏松症药物的新靶标。

【参 考 文 献】

[1] Colaiaanni G, Cuscito C, Colucci S. FSH and TSH in the

regulation of bone mass: the pituitary/immune/bone axis. Clin Dev Immunol,2013,382698.

- [2] Shu A, Yin MT, Stein E, et al. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus. Osteoporos Int,2012,23(2):635-641.
- [3] Freedman BI, Divers J, Palmer ND. Population ancestry and genetic risk for diabetes and kidney, cardiovascular, and bone disease:modifiable environmental factors may produce the cures. Am J Kidney Dis,2013,62(6):1165-1175.
- [4] Carnevale V, Morano S, Fontana A, et al. Assessment of fracture risk by the FRAX algorithm in men and women with and without type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. Diabetes Metab Res Rev,2014,30(4):313-322.
- [5] Abe E, Mariani RC, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. Cell, 2003,115(2):151-162.
- [6] Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, et al. Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. Physiol Rev, 2002,82(2):473-502.
- [7] Cnop M. Fatty acids and glucolipotoxicity in the pathogenesis of Type 2 diabetes. Biochem Soc Trans,2008,36:348-352.
- [8] Noh HM, Park YS, Lee J, et al. A cross-sectional study to examine the correlation between serum TSH levels and the osteoporosis of the lumbar spine in healthy women with normal thyroid function. Osteoporos Int,2014 Sep25. [Epub ahead of print].
- [9] Murphy E, Glüer CC, Reid DM, et al. Thyroid function within the upper normal range is associated with reduced bone mineral density and an increased risk of nonvertebral fractures in healthy euthyroid postmenopausal women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,2010,95(7):3173-3181.
- [10] Jemtland R, Holden M, Reppe S, et al. Molecular disease map of bone characterizing the postmenopausal osteoporosis phenotype. Bone Miner Res,2011,26(8):1793-1801.
- [11] Valdimarsson O, Kristinsson JO, Stefansson SO, et al. Lean mass and physical activity as predictors of bone mineral density in 16-20-years old women. Intern Med,1999,245(5):489-496.
- [12] Rajamanohara R, Robinson J, Rymer J, et al. The effect of weight and weight change on the long-term precision of spine and hip DXA measurements. Osteoporos Int, 2011, 22(5):1503-1512.
- [13] Thomas T. Leptin: a potential mediator for protective effects of fat mass on bone tissue. Joint Bone Spine,2003,70(1):18.
- [14] Martini G, Gennari L, De Paola V, et al. The effects of recombinant TSH on bone turnover markers and serum osteoprotegerin and RANKL levels. Thyroid, 2008,18(4):455-460.

(收稿日期:2016-09-23;修回日期:2016-10-16)