

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.26.011
文章编号: 1005-8982 (2018) 26-0063-05

甲状腺功能正常的绝经后 2 型糖尿病患者 甲状腺功能与骨密度的相关性*

程海燕, 吴文君, 卜瑞芳

(南京医科大学附属无锡人民医院 内分泌科, 江苏 无锡 214000)

摘要: 目的 探讨甲状腺功能正常的绝经后 2 型糖尿病 (T2DM) 患者其甲状腺功能与骨密度 (BMD) 的相关性。**方法** 回顾性分析甲状腺功能正常的绝经后 T2DM 患者 354 例, 采用双能 X 射线骨密度仪检查脊柱 L₁₋₄ 和左侧股骨 BMD, 分别将促甲状腺激素 (TSH)、游离甲状腺素 (FT₄)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT₃) 按三分位数由低至高进行分组, 即 A、B、C 组, 比较各组脊柱 L₁₋₄ 和左侧股骨 BMD, 并分析脊柱 L₁₋₄、左侧股骨 BMD 与 TSH、FT₄、FT₃ 及其他临床指标的相关性。**结果** ① TSH A 组患者的脊柱 L₁₋₄ BMD 低于 C 组 ($P < 0.05$); TSH A 组与 C 组的左侧股骨 BMD 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); FT₄、FT₃ 3 组患者的脊柱 L₁₋₄ 和左侧股骨 BMD 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。② Pearson 相关分析显示, 脊柱 L₁₋₄ BMD 与 TSH、体重指数 (BMI) 呈正相关 ($P < 0.05$), 与年龄、血碱性磷酸酶 (AKP) 呈负相关 ($P < 0.05$), 与 FT₄、FT₃ 无相关性 ($P > 0.05$); 左侧股骨 BMD 与 BMI、血三酰甘油 (TG) 呈正相关 ($P < 0.05$), 与年龄、AKP 呈负相关 ($P < 0.05$), 与 TSH、FT₄、FT₃ 无相关性 ($P > 0.05$)。③ 多元线性回归分析显示, TSH、BMI 是脊柱 L₁₋₄ BMD 的独立保护因素 ($P < 0.05$), 年龄是其独立危险因素 ($P < 0.05$); BMI 是左侧股骨 BMD 的独立保护因素 ($P < 0.05$), 年龄、AKP 是其独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 在甲状腺功能正常的绝经后 2 型糖尿病患者中, TSH 是腰椎 BMD 的独立保护因素, 而与股骨 BMD 无关; FT₄、FT₃ 与腰椎和股骨 BMD 无关。

关键词: 甲状腺功能; 骨密度; 2 型糖尿病; 绝经

中图分类号: R589.9

文献标识码: A

Relationship between thyroid function and bone mineral density in postmenopausal T2DM women with normal thyroid function*

Hai-yan Cheng, Wen-jun Wu, Rui-fang Bu

(Department of Endocrinology, Wuxi People Hospital Affiliated to Nanjing Medical University,
Wuxi, Jiangsu 214000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between thyroid function and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with type 2 diabetes (T2DM) and normal thyroid function. **Methods** A total 354 postmenopausal females with T2DM and normal thyroid function were analyzed retrospectively, and BMD of the lumbar spines L1-L4 and the left femur was measured using dual-energy X-ray absorptiometry. All subjects were divided into the group A (1st tertile), the group B (2nd tertile) and the group C (3rd tertile) depending on tertiles of serum TSH, FT₄ and FT₃ levels separately, then BMD of the lumbar spines L1-L4 and the left femur was compared among the groups; furthermore the relationships of the BMD with TSH, FT₄, FT₃ and other clinical indicators were analyzed. **Results** The BMD of the lumbar spines L1-L4 in the TSH group A was significantly lower than that in the TSH group C ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the BMD of the left femur between the TSH groups

收稿日期: 2018-03-29

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81500630)

[通信作者] 吴文君, E-mail: wuwenjung@hotmail.com; Tel: 15358008856

A and C ($P > 0.05$). There was no significant difference in the BMD of the lumbar spines L1-L4 and the left femur among the three groups depending on tertiles of serum FT₄ or FT₃ separately ($P > 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the BMD of the lumbar spines L1-L4 was positively correlated with TSH and body mass index (BMI) ($P < 0.05$), negatively correlated with age and alkaline phosphatase (AKP) ($P < 0.05$), not correlated with FT₃ or FT₄ ($P > 0.05$). The BMD of the left femur was positively correlated with BMI and triglyceride ($P < 0.05$), negatively correlated with age and AKP ($P < 0.05$), not correlated with TSH, FT₄ or FT₃ ($P > 0.05$). Multivariate linear regression analysis showed that TSH and BMI were the independent protective factors ($P < 0.05$), and age was the independent risk factor ($P < 0.05$) for BMD of the lumbar spines L1-L4. BMI was the independent protective factor ($P < 0.05$), and age and AKP were the independent risk factors ($P < 0.05$) for BMD of the left femur ($P < 0.05$). **Conclusions** In the postmenopausal women with type 2 diabetes and normal thyroid function, TSH is an independent protective factor for BMD of the lumbar spines, but not correlated with the BMD of the femur. FT₄ and FT₃ are not correlated with either the BMD of the lumbar spines or the BMD of the femur.

Keywords: thyroid function; bone mineral density; type 2 diabetes; menopause

2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 和骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 的发病率随着人口老龄化迅速升高, 严重影响老年人的生活质量^[1], 已成为全球范围内重大公共卫生问题。近年研究表明, 异常的糖代谢及甲状腺功能对骨代谢产生不良影响, 且对女性的危害高于男性^[2-4]。但关于糖尿病患者正常甲状腺功能与骨代谢的关系仍不甚明了, 且研究结果颇具争议^[5-7]。本研究旨在探讨甲状腺功能正常的绝经后 T2DM 患者甲状腺功能与骨密度 (bone mineral density, BMD) 的相关性, 以期为 OP 的防治提供一定的临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2011 年 1 月 -2016 年 12 月在南京医科大学附属无锡人民医院内分泌科住院治疗的绝经后 T2DM 患者 354 例, 年龄 55 ~ 91 岁, 平均 (68.77 ± 8.25) 岁。纳入标准: ①绝经 ≥ 5 年的 T2DM 患者, 糖尿病的诊断依据 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准; ②甲状腺功能在正常范围内, 即 TSH 0.49 ~ 4.91 mU/L; ③住院期间行双能 X 射线骨密度检查。排除标准: ① 1 型糖尿病、妊娠糖尿病、其他特殊类型糖尿病; ②并发低血糖昏迷、酮症酸中毒、高血糖高渗综合征等糖尿病急性并发症; ③合并感染、恶性肿瘤、肝肾心功能不全; ④既往有甲状腺疾病史; ⑤连续应用抗骨质疏松药物 (如钙剂、维生素 D、双膦酸盐、激素替代治疗, 或选择性雌激素受体调节剂等) >12 个月; ⑥应用糖皮质激素; ⑦合并骨折或其他骨科或风湿科基础疾病; ⑧年龄 <40 岁绝经或行卵巢子宫切除术者。

1.2 方法

收集患者一般资料, 包括性别、年龄、绝经年龄、糖尿病病史、血糖控制情况、甲状腺疾病史, 以及骨代谢相关疾病及药物史等。测量并记录研究对象的体重、身高, 并计算体重指数 (body mass index, BMI), $BMI = \text{体重 (kg)} / \text{身高 (cm)}^2$ 。

所有研究对象过夜禁食 8 ~ 10 h 后清晨空腹采血, 检测空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、空腹 C 肽、糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, AKP)、25 羟维生素 D (25-hydroxy vitamin D, 25-OH-VD)、促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素 (free thyroxine, FT₄)。血生化指标及甲状腺功能的检测采用美国贝克曼库尔特公司全套实验室系统。分别将 TSH、FT₄、FT₃ 按三分位数由低至高进行分组, 即 A、B、C 组。

双能 X 射线骨密度吸收法是目前测定 BMD 的主要方法, 所有研究对象行该检测并记录患者腰椎 L₁₋₄ 和左侧股骨 BMD 值。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组比较用方差分析, 两两比较用 LSD-*t* 检验, 相关性分析用 Pearson 法, 影响因素的分析用多元线性回归分析模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

354 例甲状腺功能正常的绝经后 T2DM 患者的各项临床资料见表 1。研究对象的 TSH、FT₄、FT₃、脊柱 L₁₋₄ BMD、左侧股骨 BMD 分别为 (2.02 ± 1.03) μg/dl、(11.58 ± 1.86) pmol/L、(4.32 ± 0.52) pmol/L、(0.953 ± 0.173) g/cm²、(0.855 ± 0.159) g/cm²。

表 1 甲状腺功能正常的绝经后 T2DM 患者的临床资料

指标	范围	$\bar{x} \pm s$
年龄 / 岁	55~91	68.77 ± 8.25
BMI / (kg/m ²)	16.20~42.16	24.14 ± 3.36
FBG / (mmol/L)	3.01~22.99	8.05 ± 3.35
空腹 C 肽 / (ng/ml)	0.01~7.56	2.07 ± 1.14
HbA1c / %	4.6~16.3	8.31 ± 2.13
TG / (mmol/L)	0.29~12.65	2.00 ± 1.68
TC / (mmol/L)	2.08~8.79	4.78 ± 1.06
LDL-C / (mmol/L)	0.37~6.94	2.50 ± 0.83
HDL-C / (mmol/L)	0.36~2.43	1.07 ± 0.30
AKP / (IU/L)	20~731	73.73 ± 50.43
25-OH-VD / (nmol/ml)	6.73~80.23	33.78 ± 12.64
TSH / (mU/L)	0.51~4.84	2.02 ± 1.03
FT ₄ / (pmol/L)	5.66~18.93	11.58 ± 1.86
FT ₃ / (pmol/L)	3.02~6.64	4.32 ± 0.52
脊柱 L ₁₋₄ BMD / (g/cm ²)	0.433~1.487	0.953 ± 0.173
左侧股骨 BMD / (g/cm ²)	0.325~1.870	0.855 ± 0.159

2.2 3 组患者脊柱 L₁₋₄ 和左侧股骨 BMD 比较

2.2.1 TSH 将所有研究对象按 TSH 的三分位数进行分组, 即 A 组 TSH 0.51 ~ 1.38 μg/dl、B 组 TSH 1.39 ~ 2.35 μg/dl、C 组 TSH 2.36 ~ 4.84 μg/dl。3 组患者的脊柱 L₁₋₄ BMD 比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 进一步两两比较经 LSD-*t* 检验, A 组的脊柱 L₁₋₄ BMD 低于 C 组 ($P < 0.05$)。而 3 组患者的左侧股骨 BMD 比较, 经单因素方差分析, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2.2 FT₄ 将所有研究对象按 FT₄ 的三分位数进行分组, 即 A 组 FT₄ 5.66 ~ 10.72 pmol/L、B 组 FT₄ 10.73 ~ 12.19 pmol/L、C 组 FT₄ 12.20 ~ 18.93 pmol/L。3 组患者的脊柱 L₁₋₄ 和左侧股骨 BMD 比较, 经单因素方差分析, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 3 组患者的脊柱 L₁₋₄ 和左侧股骨 BMD 比较

(g/cm², $\bar{x} \pm s$)

组别	脊柱 L ₁₋₄ BMD	左侧股骨 BMD
A 组 (n=119)	0.925 ± 0.171	0.841 ± 0.175
B 组 (n=117)	0.964 ± 0.159	0.859 ± 0.143
C 组 (n=118)	0.979 ± 0.186 [†]	0.864 ± 0.159
F 值	3.092	0.732
P 值	0.047	0.482

注: 按 TSH 三分位数进行分组。† 与 A 组比较, $P < 0.05$

表 3 3 组患者的脊柱 L₁₋₄ 和左侧股骨 BMD 比较

(g/cm², $\bar{x} \pm s$)

组别	脊柱 L ₁₋₄ BMD	左侧股骨 BMD
A 组 (n=119)	0.947 ± 0.171	0.851 ± 0.138
B 组 (n=117)	0.955 ± 0.159	0.856 ± 0.132
C 组 (n=118)	0.956 ± 0.188	0.856 ± 0.201
F 值	0.103	0.036
P 值	0.902	0.964

注: 按 FT₄ 三分位数进行分组

2.2.3 FT₃ 将所有研究对象按 FT₃ 的三分位数进行分组, 即 A 组 FT₃ 3.02 ~ 4.08 pmol/L、B 组 FT₃ 4.09 ~ 4.50 pmol/L、C 组 FT₃ 4.51 ~ 6.64 pmol/L。3 组患者的脊柱 L₁₋₄ 和左侧股骨 BMD 比较, 经单因素方差分析, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 3 组患者的脊柱 L₁₋₄ 和左侧股骨 BMD 比较

(g/cm², $\bar{x} \pm s$)

组别	脊柱 L ₁₋₄ BMD	左侧股骨 BMD
A 组 (n=119)	0.938 ± 0.184	0.840 ± 0.163
B 组 (n=117)	0.965 ± 0.179	0.869 ± 0.172
C 组 (n=118)	0.956 ± 0.154	0.854 ± 0.142
F 值	0.759	0.986
P 值	0.469	0.374

注: 按 FT₃ 三分位数进行分组

2.3 脊柱 L₁₋₄ 和左侧股骨 BMD 与临床指标的关联性

Pearson 相关分析显示, 脊柱 L₁₋₄ BMD 与 TSH、BMI 呈正相关 ($P < 0.05$), 与年龄、AKP 呈负相关 ($P < 0.05$), 与 FT₄、FT₃ 无相关性 ($P > 0.05$); 左侧股骨 BMD 与 BMI、TG 呈正相关 ($P < 0.05$), 与年龄、AKP 呈负相关 ($P < 0.05$), 与 TSH、FT₄、FT₃ 无相关性 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 各临床指标与脊柱 L₁₋₄ 和左侧股骨 BMD 的相关性

指标	脊柱 L ₁₋₄ BMD		左侧股骨 BMD	
	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	-0.312	0.000	-0.406	0.000
BMI	0.233	0.001	0.187	0.006
空腹血糖	0.070	0.194	0.101	0.059
空腹 C 肽	0.074	0.196	0.084	0.144
HbA1c	0.115	0.052	0.105	0.077
TG	0.027	0.621	0.151	0.005
TC	0.057	0.296	0.071	0.188
LDL-C	0.057	0.292	-0.006	0.919
HDL-C	-0.042	0.444	-0.074	0.175
AKP	-0.152	0.005	-0.217	0.000
25-OH-VD	0.049	0.364	0.035	0.520
TSH	0.186	0.000	0.098	0.066
FT ₄	-0.005	0.920	-0.023	0.669
FT ₃	0.001	0.985	-0.008	0.874

2.4 脊柱 L₁₋₄ 和左侧股骨 BMD 影响因素的多元回归分析

以脊柱 L₁₋₄ BMD 为因变量, 以年龄、BMI、TSH、AKP 为自变量, 行多元线性回归分析。结果显示, TSH、BMI 是脊柱 L₁₋₄ BMD 的独立保护因素 ($P < 0.05$), 年龄是脊柱 L₁₋₄ BMD 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 6。

以左侧股骨 BMD 为因变量, 以年龄、BMI、TG、AKP 为自变量, 行多元线性回归分析。结果显示, BMI 是左侧股骨 BMD 的独立保护因素 ($P < 0.05$), 年龄、AKP 是左侧股骨 BMD 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 7。

表 6 脊柱 L₁₋₄ BMD 影响因素的多元线性回归分析参数

变量	b	S _b	b'	t 值	P 值
常数项	1.150	0.115		10.027	0.000
年龄	-0.007	0.001	-0.349	-5.563	0.000
BMI	0.013	0.003	0.263	4.109	0.000
AKP	-0.001	0.000	-0.124	-1.973	0.050
TSH	0.022	0.011	0.128	2.033	0.043

表 7 左侧股骨 BMD 影响因素的多元线性回归分析参数

变量	b	S _b	b'	t 值	P 值
常数项	1.195	0.107		11.158	0.000
年龄	-0.008	0.001	-0.401	-6.461	0.000
BMI	0.012	0.003	0.247	3.971	0.000
TG	0.009	0.006	0.086	1.353	0.177
AKP	-0.001	0.000	-0.203	-3.234	0.001

3 讨论

T2DM 和 OP 的发生率随着年龄增长而迅速升高, 尤其是 OP 已增长为人类第 6 大常见慢性病, 导致老年人骨量下降, 骨折发病率升高, 后期致死致残率升高, 对老年女性的危害更加明显^[1]。临床上, 原发性 OP 往往合并继发性因素, 其中糖代谢紊乱及异常甲状腺功能为继发性 OP 的重要病因。研究表明, 高糖可直接影响成骨细胞和破骨细胞的数量及活性, 通过胰岛素及胰岛素样生长因子、终末期糖基化产物、降糖药物等多途径影响骨代谢, 造成骨吸收大于骨形成^[2]。甲状腺激素对骨代谢亦具有调节作用, 甲状腺功能亢进症可因高骨转换及负钙平衡引起 OP, 甲状腺功能减退症可因低骨转换引起骨代谢障碍, 造成骨量减少或 OP^[3]。但关于糖尿病患者正常甲状腺功能与骨代谢的关系仍不明确, 故本研究旨在探讨绝经后 T2DM 患者正常甲状腺功能与 BMD 的关系, 为排除雌激素对研究结果的影响, 本研究纳入患者均为绝经后 T2DM 患者。

国外有研究探讨正常范围内 TSH 水平与骨代谢的关系, 但结果尚具争议。欧美人群中, MAZZIOTTI 等^[4]发现, 在骨质疏松及骨含量减少的绝经后妇女中, 正常范围内低水平的 TSH 与腰椎骨折发生呈正相关。而一项来自欧洲 5 个城市的前瞻性研究发现, 在 TSH 正常的绝经后女性中, 血清 TSH 水平与腰椎及髌部的 BMD、脊椎骨折发生风险并无相关性^[8]。亚洲人群中, NOH 等^[6]发现, 在韩国非肥胖老年女性中, 正常范围内的 TSH 与腰椎 BMD 呈正相关, 低浓度的 TSH 是非肥胖老年女性发生腰椎骨质疏松的危险因素。LEE 等^[7]研究表明, 在韩国老年女性中, 正常范围内低水平的 TSH 与股骨 BMD 下降及骨结构减弱有关, 而在韩国老年男性中上述指标并无关联。国内仅尹飞等^[9]一项研究发现, 在甲状腺功能正常的绝经后 T2DM 妇女中, TSH 与全髌 BMD 无相关性, 尚未见正常范围内 TSH 水平与腰椎 BMD 的相关性研究。本研究选取左侧股

骨和腰椎 2 个 BMD 检测部位, 综合探讨绝经后 T2DM 患者正常甲状腺功能与 BMD 的相关性。

本研究结果显示, 正常范围内的 TSH 水平与脊柱 L₁₋₄ BMD 呈正相关, 是其独立保护因素, 而 FT₃、FT₄ 与脊柱 L₁₋₄ BMD 无相关性, 与 MAZZIOTTI^[5] 和 NOH 等^[6] 的研究结果一致。ABE 等^[10] 通过动物实验发现, 与野生型小鼠相比, *TSHR* 基因敲除 (*TSHR*^{-/-}) 小鼠的 BMD 降低, 且补充足量甲状腺提取物后并不能改善已降低的 BMD 水平; 后续研究发现, TSH 可通过抑制 JNK/c-jun 和 NFκB 信号传导通路, 直接影响骨形成、骨吸收, 以及破骨细胞的存活; TSH 还可通过抑制 LRP-5 和 Flk-1 的表达, 抑制成骨细胞分化, 进而抑制骨重建。BALIRAM 等^[11] 研究发现, TSH 在小鼠胚胎干细胞上可通过激活 PKC 途径及上调 Wnt5α 水平, 刺激成骨细胞生成; 还可通过调控 TNF-α 水平, 发挥抗骨吸收作用。上述基础研究提示, TSH 存在多条不依赖于甲状腺激素水平的对骨代谢的直接调控通路, 为本研究结果提供了一定的理论依据。

本研究亦发现, 正常范围内的 TSH 虽然与脊柱 L₁₋₄ BMD 呈正相关, 但是与左侧股骨 BMD 无相关性, 提示 TSH 对 BMD 的影响可能因检测部位而异。SUN 等^[12] 研究发现, 给卵巢切除的小鼠间歇性注射重组 TSH 可改善其骨小梁的数目及密度, 但不影响皮质骨厚度, 提示相较于皮质骨而言, 骨小梁对机体 TSH 水平变化的应答更明显, 也就是说血清 TSH 对富骨小梁部位的 BMD 较富皮质骨部位的 BMD 影响更为显著, 这或许能为本研究中正常范围内 TSH 对脊柱 L₁₋₄ 和左侧股骨 BMD 产生不同影响结果提供一定的理论基础研究。目前, 正常范围内 TSH 与 BMD 关系的争议并不能完全归因于研究样本 BMD 检测部位的差异。van DER DEURE 等^[13] 研究发现, *TSHR* 基因多态性与正常范围内 TSH 对 BMD 的影响有关; POLOVINA 等^[14] 研究发现, 在甲状腺功能正常的绝经后女性中, TPOAB 阳性患者脊柱和全髌 BMD 降低, 全髌骨折及骨质疏松性骨折的发生风险升高; 提示 TSH 对 BMD 的影响可能受 BMD 检测部位、*TSHR* 基因多态性、TPOAB、甚至其他未知因素的干扰。

综上所述, 本研究探讨绝经后 T2DM 妇女正常范围内甲状腺功能对脊柱 L₁₋₄ 和左侧股骨 BMD 的影响, 但由于为回顾性研究, 仅少部分患者进行了 TPOAB 检测, 未进行 *TSHR* 基因多态性检查, 期待今后有更大标本、更全面、前瞻性的研究来探讨正常范围内甲

状腺功能与 BMD 的相关性。

参 考 文 献:

- [1] RAŠKA I J R, RAŠKOVÁ M, ZIKÁN V, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus[J]. Cent Eur J Public Health, 2017, 25(1): 3-10.
- [2] PALERMO A, D'ONOFRIO L, BUZZETTI R, et al. Pathophysiology of bone fragility in patients with diabetes[J]. Calcif Tissue Int, 2017, 100(2): 122-132.
- [3] BASSETT J H, WILLIAMS G R. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance[J]. Endocr Rev, 2016, 37(2): 135-187.
- [4] COOPER D S, BIONDI B. Subclinical thyroid disease[J]. Lancet, 2012, 379(9821): 1142-1154.
- [5] MAZZIOTTI G, PORCELLI T, PATELLI I, et al. Serum TSH values and risk of vertebral fractures in euthyroid post-menopausal women with low bone mineral density[J]. Bone, 2010, 46(3): 747-751.
- [6] NOH H M, PARK Y S, 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[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(3): 997-1003.
- [7] LEE S J, KIM K M, LEE E Y, et al. Low normal TSH levels are associated with impaired BMD and hip geometry in the elderly[J]. Aging Dis, 2016, 7(6): 734-743.
- [8] MURPHY E, GLÜER C C, REID D M, 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[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(7): 3173-3181.
- [9] 尹飞, 李志红, 郭淑芹. 绝经后 2 型糖尿病女性患者骨密度与血清促甲状腺激素水平的关系 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(10): 1230-1235.
- [10] ABE E, MARIANS R C, YU W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling[J]. Cell, 2003, 115(2): 151-162.
- [11] BALIRAM R, LATIF R, BERKOWITZ J, et al. Thyroid-stimulating hormone induces a Wnt-dependent, feed-forward loop for osteoblastogenesis in embryonic stem cell cultures[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(39): 16277-16282.
- [12] SUN L, VUKICEVIC S, BALIRAM R, et al. Intermittent recombinant TSH injections prevent ovariectomy-induced bone loss[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(11): 4289-4294.
- [13] van DER DEURE W M, UITERLINDEN A G, HOFMAN A, et al. Effects of serum TSH and FT4 levels and the *TSHR*-Asp727Glu polymorphism on bone: the rotterdam study[J]. Clin Endocrinol, 2008, 68(2): 175-181.
- [14] POLOVINA S P, MILJIC D, ZIVOJINOVIC S, et al. The impact of thyroid autoimmunity (TPOAb) on bone density and fracture risk in postmenopausal women[J]. Hormones (Athens), 2017, 16(1): 54-61.

(童颖丹 编辑)