

· 专题笔谈 ·

老年甲状腺疾病中的骨代谢问题

卜 石

(中日友好医院内分泌科, 北京 100029)

【摘要】 甲状腺功能亢进症(甲亢)和甲状腺功能减退症(甲减)对骨组织均有不良影响。甲亢可以导致骨密度下降和骨折风险增加;甲减也可能增加骨折风险。高龄是公认的骨质疏松症的危险因素,因此在老年甲状腺疾病治疗过程中,有必要制定个体化的甲状腺功能控制目标,某些情况下可应用双膦酸盐等药物预防或治疗骨质疏松。

【关键词】 老年人;甲状腺疾病;骨代谢

【中图分类号】 R592; R581

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.10.168

Bone metabolism in the elderly with thyroid disease

BU Shi

(Department of Endocrinology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Both excess and deficiency of thyroid function are potentially deleterious to bone tissue. Overt hyperthyroidism leads to decrease in bone mineral density (BMD) and increase in risks for fracture. While, hypothyroidism probably leads to increased fracture risk too. Aging is a well-recognized risk factor of osteoporosis. So, it is necessary to control thyroid function to certain individual target during the treatment of thyroid disease in the elderly. In some cases, bisphosphonate or other agents should be indicated to prevent or treat osteoporosis.

【Key words】 aged; thyroid disease; bone metabolism

Corresponding author: BU Shi, E-mail: wencentl@126.com

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是公认的老年病,我国>50岁人群中,女性和男性OP总患病率分别为20.7%和14.4%。甲状腺功能异常是常见的继发OP的病因。随着我国的人口老龄化逐渐加剧,老年人中罹患甲状腺疾病(或曾有甲状腺功能异常)的人数逐渐增多。因此,当治疗老年患者甲状腺疾病时需要考虑到不同甲状腺功能状态对骨代谢的影响,合理制定甲状腺功能的控制目标及治疗手段。在某些情况下,有必要应用专门预防或治疗OP的药物。下面就按甲状腺功能状态分别讨论不同甲状腺疾病对骨代谢的影响。

1 甲状腺功能亢进症(简称甲亢)与骨代谢

1.1 甲亢对老年骨重建的影响

发生甲亢时,高水平的三碘甲腺原氨酸(3,5,3'-triiodothyronine, T₃)以直接和间接的方式

作用于骨重建循环的各个时期,在骨吸收期刺激促进破骨细胞分化的因子(如白细胞介素-6^[1]、前列腺素E₂等),在骨形成期又刺激成骨细胞的分化、增生和凋亡,增加骨钙素、I型胶原、碱性磷酸酶、金属基质蛋白酶、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)及其受体的表达。在成年人,甲亢导致骨转换加快,骨重建的循环周期缩短约50%(从200d缩短至113d),骨吸收和骨形成的比例发生紊乱。骨形成期缩短2/3,可使一个周期中骨矿化下降10%^[2]。绝经后女性,由于雌激素缺乏,卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)升高等因素导致破骨细胞活性增加,骨转换水平升高,骨吸收大于骨形成。老年时期(>65岁),无论男性或女性均可有成骨细胞功能和活性下降,使骨形成减少。这一特点使老年期发病的甲亢患者骨量丢失更多,且骨密度(bone mineral density, BMD)几

乎不可能完全恢复。

1.2 甲亢与骨密度和骨折的关系

骨丢失是甲亢的一致特征。多数甲亢患者的BMD丢失10%~20%。临床甲亢时,BMD下降,骨质疏松,骨折增加。BMD的改变可以随着治疗而部分或完全逆转。总体来讲,甲亢患者的年龄越大,甲亢状态持续的时间越长,骨量越难以完全恢复。关于甲亢治疗后BMD改变的研究结果并不一致。两项利用单光子BMD测定的研究发现甲亢患者BMD下降12%~28%,治疗后的恢复正常。2003年的一项荟萃分析提示甲亢患者在治疗甲亢1~4年后骨量恢复到正常水平(没有采取其他增加骨量的措施)。利用双能X线骨密度(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)测定的研究发现甲亢患者腰椎BMD下降12%~13%,治疗1年后不能完全恢复(BMD恢复3.7%~6.6%)^[3]。对5778例无甲亢病史女性和252例自报有甲亢病史的女性的横断面研究结果表明,用DXA测定前臂远端BMD,甲亢女性患OP的风险是不患甲亢女性的1.5倍(95%CI 1.1~2.0)^[4]。甲亢对患者BMD影响的研究结果不尽一致,对9516例>65岁白人女性随访4.1年的前瞻性研究提示,既往有甲亢病史是一生中患髋部骨折的一项危险因素(RR 1.8, 95%CI 1.2~2.6)^[5]。在对686例>65岁美国女性平均随访3.7年的骨质疏松性骨折研究(the Study of Osteoporotic Fractures, SOF)中发现,低促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平者新发椎体骨折和髋部骨折风险增加。低TSH(<0.1mU/L)者与TSH水平正常(0.5~5.5mU/L)者相比髋部骨折风险增加3倍,椎体骨折风险增加4倍^[6]。即使在调整TSH水平后,有甲亢病史者髋部骨折风险还是增加2倍,间接意味着甲亢治疗后BMD不能回到正常范围。所以在评估OP的临床危险因素时要考虑患者曾经的甲亢病史。这些研究结果的不同可能源于BMD测定技术的差异,测定的部位和患者的特殊因素,如患甲亢的年龄、治疗前甲亢的病程、随访的时间长短等。

1.3 亚临床甲亢与骨代谢

在成骨细胞和破骨细胞表面还存在TSH的受体,TSH与骨转换呈负性调节关系,TSH水平降低使骨转换加快。因此,亚临床甲亢同样对骨代谢有不利影响。Tauchmanová等^[7]观察了1组60例亚临床甲亢(由于多结节性甲状腺肿),其中30例为绝经前、30例为绝经早期[年龄分别为(40.9±7.3)和(57.7±6.8)岁]。观察结果表明,绝经前和绝经早期患者髋部BMD均

较对照组显著下降,且绝经早期女性下降更显著。腰椎BMD的下降仅限于绝经后女性。患亚临床甲亢的绝经后女性中,用甲巯咪唑治疗者前臂远端BMD较未治疗者高。亚临床甲亢的绝经后女性随访2年,接受同位素治疗者未见到腰椎和髋部BMD下降,而未治疗者同样部位的BMD有所下降^[8]。

2 甲状腺功能减低症(简称甲减)与骨代谢

甲减的发病率随年龄增加而增加,且女性是男性的5~8倍。老年和女性是公认的OP发生的危险因素。因此,老年女性既是甲减同时也是OP的高危人群。甲减导致普遍的低代谢,骨形成减慢50%,骨吸收减慢40%,骨重建周期延长为700d,骨矿化时间延长17%,尿钙减少,血骨钙素和碱性磷酸酶水平下降,但血甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)和维生素D(VitD)水平可以升高。成年甲减因骨重建周期延长,甚至可以见到骨密度增加,但骨折风险仍可能增加,研究对象的年龄应是影响各研究结果的重要因素。Tuchendler等发现甲减对新诊断的绝经前女性[年龄(33.37±10.83)岁]BMD无影响。Vestergaard等^[9]注意到在原发性甲减诊断后2年内骨折风险暂时增加。骨折风险的增加主要见于>50岁组,并且部位仅限于前臂。Polovina等^[10]发现绝经后的亚临床甲减患者,特别是自身免疫原因的亚临床甲减患者,其骨折风险评估系统(fracture risk assessment tool, FRAX)评分较高,较甲状腺功能正常的绝经后女性有更高的低暴力性骨折的风险。另一项研究中,甲减诊断10年内骨折风险均增加,这个研究中未发现左甲状腺素钠(L-T4)对骨折风险的影响。Lee等认为>65岁亚临床甲减的男性患者髋部骨折风险增加,但还不知道对亚临床甲减的治疗是否会降低这种风险。

3 外源性甲状腺激素治疗相关问题

研究结果可能因研究人群的不同和TSH被抑制的程度不同而异。外源性甲状腺激素治疗不是TSH水平正常的女性骨折的危险因素。且没有证据提示接受甲状腺激素替代治疗的不同病因的甲减患者的BMD是有差别的^[11]。接受甲状腺激素替代治疗患者的纵向研究证明患者有不同程度的骨丢失。1项研究中10例患者因甲状腺素(T4)治疗出现亚临床甲亢,股骨颈BMD的年丢失率增加4~5倍,椎体BMD丢失增加2~3倍,但是仅有椎体骨丢失有统计学意义。1项3年的研究中,试验组为14例绝经前甲状腺癌女性患者,甲状腺切除术后,

平均T4剂量为147 μ g/d, 对照组是24例年龄匹配的正常女性, T4治疗者椎体BMD年下降率为2.6%, 正常女性为0.2%, 大转子BMD无变化^[12]。Lee等^[13]的研究对94例分化型甲状腺乳头状癌行甲状腺全切或近全切并加同位素治疗后、行甲状腺激素抑制治疗的韩国女性[年龄(50.84 $\pm$ 11.43)岁]随访了(12.10 $\pm$ 4.27)年。按TSH水平进行分组后, 各组BMD差异无统计学意义, OP和骨量低下的患病率差异也无统计学意义。另一项报道, 41例>65岁女性, 接受T4治疗, 随访5.7年, 血TSH<0.1mU/L者并未比TSH在0.1~5.5mU/L者骨量丢失更多^[14]。17684例接受T4治疗的患者中, 3731例TSH在0.04~0.4mU/L的个体骨质疏松性骨折发生未增加, 而TSH<0.03mU/L者骨折风险增加2倍^[15]。因此骨折的风险看来与TSH被抑制的程度和患者特定的因素(如年龄较大)相关。如果TSH水平在正常范围内, 使用甲状腺激素本身可能不增加骨折风险。Uzzan等^[16]进行的荟萃分析(包括41项研究, 1250例患者)研究了甲状腺激素对BMD的影响, 发现抑制剂量的甲状腺激素治疗仅使绝经后女性的骨量下降。

4 在老年甲状腺疾病治疗过程中尽量减少对骨代谢不利影响的一些建议

4.1 原发病的治疗

4.1.1 老年甲亢的治疗 对于临床甲亢或亚临床甲亢的老年患者主张积极纠正甲亢。将甲状腺功能越快控制到正常水平对骨代谢的不利影响将越小。建议已有OP的绝经后亚临床甲亢女性应给予抗甲状腺药物治疗。对于抗甲状腺药物治疗效果不佳的患者, 尤其是中、老年患者, 应积极采用¹³¹I治疗, 以避免长期甲亢带来的甲亢性骨病。对于既往有甲亢病史、目前甲状腺功能正常的老年患者, 应监测甲状腺功能, 一旦甲亢复发, 积极治疗。

4.1.2 老年甲减的治疗 对于TSH>10mU/L的临床甲减患者主张应用甲状腺激素替代治疗, 但TSH的目标值可放宽到4~10mU/L之间。对于TSH水平处于4~10mU/L之间的亚临床甲减, 其治疗获益本来就不确定, 从骨代谢的角度更不主张给予L-T4治疗, 但建议定期监测TSH的变化。

4.1.3 分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)的T4抑制治疗 要权衡肿瘤复发的风险和亚临床甲亢的利弊, 个体化决定甲状腺激素的剂量。老年人本身就是TSH抑制治疗风险的高危

人群, 因此, 在DTC术后复发危险较高的人群仅在术后第1年将TSH抑制的目标定为<0.1mU/L, 在随访期间TSH目标值可以放宽到0.1~0.5mU/L之间。1997年的1项研究证明调整T4剂量的好处。当TSH水平较低时, 减少T4剂量后, 腰椎和股骨BMD均增加, 血骨钙素和尿吡啶啉交联均下降^[17]。

4.2 对OP的积极预防和治疗

对于老年甲状腺疾病, 单纯原发病的治疗不能使BMD的下降完全逆转。因此, 在治疗甲状腺疾病的同时, 应积极预防或治疗OP。

4.2.1 钙剂和VitD的补充 充足的膳食钙摄入对减轻甲状腺激素对骨的副作用很有必要。1项研究表明, 46例绝经后女性接受抑制剂量的T4治疗两年后, BMD较安慰剂组低5%~8%, 但每日补充1000mg元素钙的患者骨丢失不明显^[18]。维生素D预防OP的剂量是400~800IU/d, 治疗OP的剂量应为800~1200IU/d。

4.2.2 雌激素替代治疗 尽管妇女健康倡议(Women's Health Initiative, WHI)研究后雌激素替代治疗的地位下降, 当与甲状腺素同时应用时, 雌激素具有保护作用, 196例女性接受甲状腺激素治疗, 当T4剂量>160 μ g/d时, BMD显著降低。但是, 同时接受雌激素治疗的绝经后女性BMD则无变化^[19]。

4.2.3 骨吸收抑制剂的应用 对有持续性骨丢失的患者, 应用骨吸收抑制剂(如双膦酸盐)可能是有效的。在短期的人体研究中, 帕米膦酸盐可降低甲状腺激素介导的骨转换指标的增加。对甲状腺癌T4抑制治疗的患者周期性地给予帕米膦酸盐, 与健康人比较, BMD不仅无下降, 反而是增加的^[20]。阿仑膦酸钠与甲疏咪唑联用较单纯甲疏咪唑治疗甲亢在甲亢缓解后BMD改善更好^[21]。但并不推荐降钙素治疗, 降钙素鼻喷剂联合钙剂治疗并未比单纯补充钙剂者BMD改善更明显^[18]。

【参考文献】

- [1] Lakatos P, Foldes J, Horvath C, *et al.* Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(1): 78-81.
- [2] Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease[J]. Endocr Rev, 1986, 7(4): 379-408.
- [3] Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk: a meta-analysis[J]. Thyroid, 2003, 13(6): 585-593.

- [4] Svare A, Nilsen TI, Bjørø T, *et al.* Hyperthyroid levels of TSH correlate with low bone mineral density: the HUNT2 study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(5): 779–786.
- [5] Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, *et al.* Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group[J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(12): 767–773.
- [6] Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, *et al.* Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(7): 561–568.
- [7] Tauchmanová L, Nuzzo V, Del Puente A, *et al.* Reduced bone mass detected by bone quantitative ultrasonometry and DEXA in pre- and postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism[J]. *Maturitas*, 2004, 48(3): 299–306.
- [8] Faber J, Jensen IW, Petersen L. Normalization of serum thyrotropin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 1998, 48(3): 285–290.
- [9] Vestergaard P, Weeke J, Hoeck HC, *et al.* Fractures in patients with primary idiopathic hypothyroidism[J]. *Thyroid*, 2000, 10(4): 335–340.
- [10] Polovina S, Popovic V, Duntas L, *et al.* FRAX score calculations in postmenopausal women with subclinical hypothyroidism[J]. *Hormones(Athens)*, 2013, 12(3): 439–448.
- [11] Hanna FW, Pettit RJ, Ammari F, *et al.* Effect of replacement doses of thyroxine on bone mineral density[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 1998, 48(2): 229–234.
- [12] Pioli G, Pedrazzoni M, Palummeri E, *et al.* Longitudinal study of bone loss after thyroidectomy and suppressive thyroxine therapy in premenopausal women[J]. *Acta Endocrinol(Copenh)*, 1992, 126(3): 238–242.
- [13] Lee MY, Park JH, Bea KS, *et al.* Bone mineral density and bone turnover markers in patients on long term suppressive levothyroxine therapy for differentiated thyroid cancer[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2014, 86(2): 55–60.
- [14] Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger B, *et al.* Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: a prospective study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(9): 2931–2936.
- [15] Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, *et al.* Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1): 186–193.
- [16] Uzzan B, Campos J, Cucherat M, *et al.* Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(12): 4278–4289.
- [17] Guo CY, Weetman AP, Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 1997, 46(3): 301–307.
- [18] Kung AW, Yeung SS. Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: the effect of calcium and calcitonin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(3): 1232–1236.
- [19] Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women: effect of estrogen[J]. *JAMA*, 1994, 271(16): 1245–1249.
- [20] Rosen HN, Moses AC, Garber J, *et al.* Randomized trial of pamidronate in patients with thyroid cancer: bone density is not reduced by suppressive doses of thyroxine, but is increased by cyclic intravenous pamidronate[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(7): 2324–2330.
- [21] Lupoli G, Nuzzo V, Di Carlo C, *et al.* Effects of alendronate on bone loss in pre- and postmenopausal hyperthyroid women treated with methimazole[J]. *Gynecol Endocrinol*, 1996, 10(5): 343–348.

(编辑: 周宇红)