

甲状腺毒症与腰痛风险：一项孟德尔随机化研究的启示

魏玉娇

南京市浦口区中医院康复科，江苏 南京

收稿日期：2025年9月16日；录用日期：2025年10月9日；发布日期：2025年10月16日

摘要

背景：观察性研究发现甲状腺毒症与腰痛之间存在关联，但二者的因果关系尚不明确。目的：本研究旨在利用孟德尔随机化方法探讨甲状腺毒症与腰痛之间的遗传因果关系。方法：本研究所有数据均基于全基因组关联研究的汇总数据。通过逆方差加权法获得的结果作为主要结局指标，同时辅以MR-Egger、加权中位数、加权模型和简单模型作为补充结局，探究甲状腺毒症与腰痛之间潜在的因果关系。此外，还进行了一系列敏感性分析(包括Cochran's Q检验、MR-Egger截距检验、MR-PRESSO方法及留一法分析)以排除有影响的工具变量，进一步评估孟德尔随机化分析的准确性。结果：逆方差加权分析结果表明，甲状腺毒症($OR = 1.048$, 95% CI: 1.005~1.093, $P = 0.030$)与腰痛存在正向关联。在孟德尔随机化分析使用的单核苷酸多态性中未观察到明显的水平多效性或异质性。结论：本研究证实患有甲状腺毒症的个体在遗传上易患腰痛。这些发现表明对甲状腺毒症患者进行早期腰痛筛查或有助于降低患病风险。

关键词

甲状腺毒症，腰痛，孟德尔随机化，全基因组关联研究

Thyrotoxicosis and Risk of Low Back Pain: Insights from a Mendelian Randomization Study

Yujiao Wei

Department of Rehabilitation, Nanjing Pukou District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu

Received: September 16, 2025; accepted: October 9, 2025; published: October 16, 2025

文章引用：魏玉娇. 甲状腺毒症与腰痛风险：一项孟德尔随机化研究的启示[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 1571-1579. DOI: 10.12677/acm.2025.15102922

Abstract

Background: Observational studies have found a connection between thyrotoxicosis and low back pain. However, the causal relationship between them remains unclear. **Objectives:** This study aims to explore the genetic causal relationship between thyrotoxicosis and low back pain using Mendelian randomization. **Methods:** All data in this study are based on summary data from genome-wide association studies. Results obtained through the inverse variance weighted method are used as the primary outcome measure, while MR-Egger, weighted median, weighted model, and simple model serve as supplementary outcomes to explore the potential causal relationship between thyrotoxicosis and low back pain. Additionally, a series of sensitivity analyses were conducted, including Cochran's Q test, the MR-Egger intercept test, the MR-PRESSO method, and leave-one-out analysis to exclude influential instrumental variables, aiming to further assess the accuracy of the Mendelian randomization analysis. **Results:** The results of the inverse variance weighted analysis indicated a positive association between thyrotoxicosis (OR = 1.048, 95% CI: 1.005~1.093, $P = 0.030$) and low back pain. No significant horizontal pleiotropy or heterogeneity was observed among the Single Nucleotide Polymorphisms used in the Mendelian randomization analysis. **Conclusion:** This study demonstrates that individuals with thyrotoxicosis are genetically predisposed to low back pain. These findings suggest that early screening for low back pain in patients with thyrotoxicosis may help reduce the risk of developing this condition.

Keywords

Thyrotoxicosis, Low Back Pain, Mendelian Randomization, Genome-Wide Association Study

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

腰痛(Low back pain, LBP)是指发生在下肋部与臀沟之间任何部位的疼痛,可能伴有下肢症状,也可能不伴有下肢症状,是一种以背部疼痛为特征的综合征。其临床表现为腰部间歇性疼痛,发作期可持续数月或数年。在无发作期期间,患者可能无症状或仅出现轻微症状,但在严重发作期可能出现工作能力的显著丧失。腰痛已成为日常生活中最常见的肌肉骨骼疾病之一。在全球范围内,它是致残的重要原因,其医疗费用支出超过多种慢性疾病[1]。2017年《柳叶刀》发表的一项研究调查了全球195个国家328种疾病造成的疾病负担,结果发现因腰痛导致的伤残生存年数在所研究的疾病中高居首位[2]。根据病程长短,腰痛可分为急性腰痛(小于4周)、亚急性腰痛(4至12周)和慢性腰痛(大于12周)。研究人员发现,患者一年内再次发生腰痛的概率为33%,且30%至40%的腰痛患者可能发展为慢性腰痛[3]。目前,腰痛的确切病因尚未明确。可能的致病因素包括椎间盘退变、神经根痛、小关节退变、肌筋膜疼痛、骶髂关节痛、脊柱关节病变、大脑结构与功能改变,以及久坐不良生活习惯等个人因素[4][5]。此外,焦虑和抑郁等心理因素也可能参与腰痛的发生。因此,积极探究腰痛的潜在致病因素对减轻其造成的重大社会负担具有重要意义。

甲状腺是人体重要的内分泌器官,主要功能是分泌甲状腺激素,这种激素对维持机体正常的生长发育、促进新陈代谢具有重要作用。甲状腺毒症(Thyrotoxicosis)是一种高代谢综合征,其特征是血液中游离

甲状腺素(FT4)和游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平显著升高,而促甲状腺激素(TSH)水平低于正常水平[6]。该病症的常见病因包括格雷夫斯病、亚急性甲状腺炎、毒性多结节性甲状腺肿和桥本甲状腺炎等[7] [8]。当前全球甲状腺疾病患病率正显著上升。在欧洲和美国,甲亢的患病率大致相近,分别为 0.7%和 0.5% [9]。甲状腺激素水平失衡可引发甲状腺毒症,导致代谢紊乱和骨骼肌细胞功能障碍,进而可能引起肌肉萎缩并对骨稳态产生负面影响[6] [10]。因此,甲状腺毒症与肌肉骨骼系统疾病之间可能存在关联。然而,甲状腺毒症与腰痛之间是否存在关联仍不清楚。本研究旨在分析甲状腺毒症与腰痛之间的关系,为腰痛的预防和治疗提供重要参考依据。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析是近年来十分火热的流行病学研究方法,其研究设计与目的与随机对照试验相似,主要利用与暴露因素和结局相关的遗传变异数据作为工具变量,进而推断暴露与结局之间的因果关系[11]。与传统的流行病学研究相比,孟德尔随机化能有效避免混杂因素的影响以及反向因果作用的潜在干扰,因为基因变异的发生先于疾病的发生[12]。此外,孟德尔随机化研究弥补了随机对照试验的某些不足,包括必需进行长期随访、需要大量资金投入以及存在的伦理和实际限制等。因此,本研究采用孟德尔随机化分析方法,旨在明确甲状腺毒症与腰痛风险之间的因果关联。

2. 材料与方法

2.1. 数据来源

本研究采用双样本孟德尔随机化方法探究甲状腺毒症与腰痛的因果关系,以甲状腺毒症作为暴露因素,腰痛作为结局因素(见图1)。研究数据来源于 IEU Open GWSS 项目(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/>)。由于所有数据均为公开获取且已在原始研究中获得伦理批准,本研究无需额外伦理审批。甲状腺毒症数据来自芬兰数据库(ID: finn-b-THYROTOXICOSIS),包含 4142 例病例样本、213,693 例对照样本及

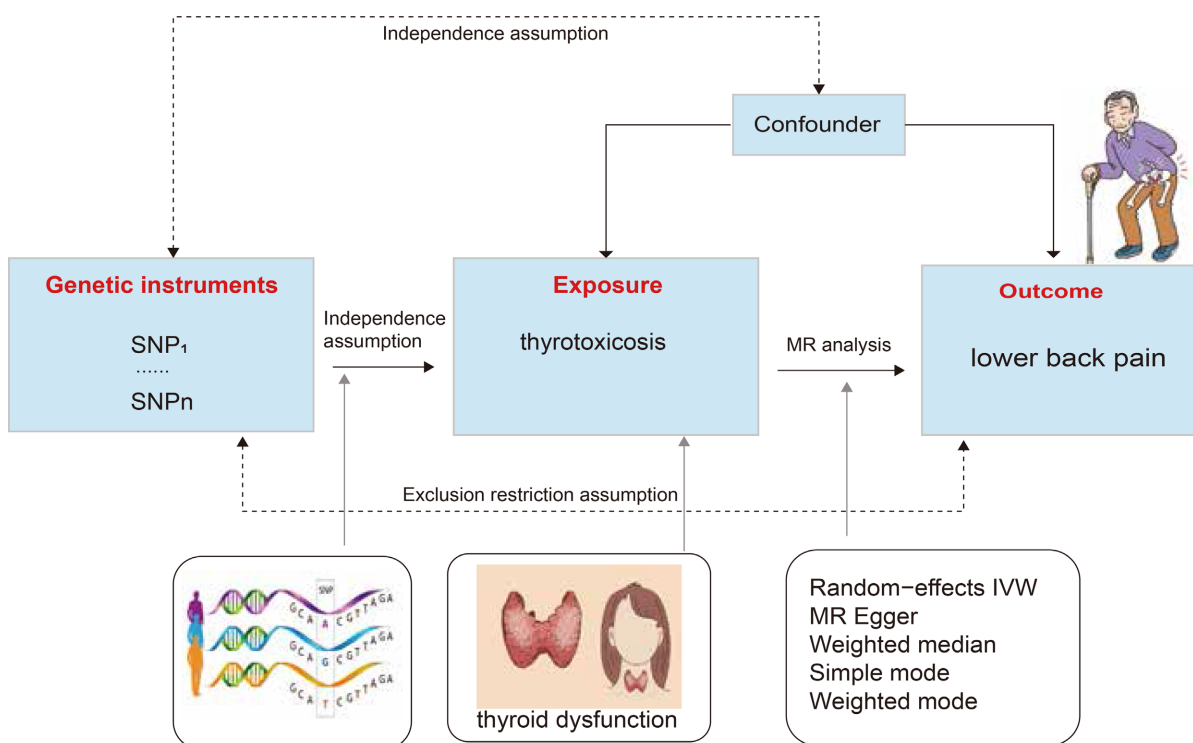


Figure 1. The overall design of the present Mendelian randomization analysis

图 1. 本研究孟德尔随机化分析的整体设计

16,380,464 个单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs)。腰痛数据同样来自芬兰数据库(ID: finn-b-M13_LOWBACKPAIN)，包含 13,178 例病例样本、164,682 例对照样本及 16,380,287 个 SNPs。

在工具变量(Instrumental variables, IVs)的筛选过程中，我们遵循以下步骤筛选与甲状腺毒症相关的遗传变异用于构建工具变量：首先，研究选取全基因组显著性差异的 SNPs ($P < 5 \times 10^{-8}$)；其次，为排除连锁不平衡(LD)干扰，设定参数 $r^2 < 0.001$ 与 $Kb = 10000$ 以评估所选 SNPs 间的 LD 情况(因 LD 存在可能导致结果偏倚)；随后采用 PhenoScanner 数据库排除与混杂因素相关的 SNPs；最后，为确保所选 SNPs 与腰痛风险强相关并避免弱工具变量偏倚，本研究将 F 统计量($F = \beta^2/SE^2$)大于 10 视为不存在弱工具变量偏倚(其中 β 表示 SNP 对暴露因素的效应值，SE 代表 β 的标准误)(见表 1) [13]。

Table 1. The instrumental variable characteristics of thyrotoxicosis
表 1. 甲状腺毒症的工具变量特征

Exposure	SNP	Effect allele	Other allele	Effect allele frequency	Beta	Standard error	P-value	F-statistica
thyrotoxicosis	rs4600067	G	A	0.14110	0.2103	0.0333	2.66E-10	39.883208
thyrotoxicosis	rs66953188	C	CTT	0.05782	0.4186	0.0501	7.01E-17	69.810861
thyrotoxicosis	rs9272305	G	C	0.16810	0.3826	0.0336	5.89E-30	129.661600
thyrotoxicosis	rs2395231	A	G	0.09569	0.5562	0.0421	9.18E-40	174.541128
thyrotoxicosis	rs9277457	A	C	0.04696	0.5066	0.0591	9.88E-18	73.477676
thyrotoxicosis	rs11038350	G	C	0.30690	0.2084	0.0253	1.78E-16	67.850709
thyrotoxicosis	rs2160215	C	T	0.29660	0.2936	0.0256	1.69E-30	131.532227
thyrotoxicosis	rs4338740	C	T	0.31420	0.2097	0.0250	4.77E-17	70.358544
thyrotoxicosis	rs4575545	A	G	0.30390	0.1820	0.0252	5.04E-13	52.160494
thyrotoxicosis	rs6065926	G	A	0.72710	0.1504	0.0261	8.00E-09	33.205854
thyrotoxicosis	rs1894240	G	A	0.51280	-0.1368	0.0244	1.96E-08	31.433486

2.2. 孟德尔随机化分析

本研究采用逆方差加权法(IVW)、MR-Egger 法、加权中位数法、简单模型法与加权模型法等多种分析方法。鉴于逆方差加权法相较于其他四种 MR 检验方法具有更高的统计效能，本研究将 IVW 法作为评估因果效应的主要估计方法[14]。IVW 法假定所有遗传变异均为有效工具变量，并通过荟萃分析整合每个 SNP 的沃尔德估计值(Wald estimates)，从而获得甲状腺功能障碍对腰痛影响的总体效应估计值。该方法的可靠性取决于是否存在水平多效性[15]。此外，本研究还进行了一系列敏感性分析以进一步探究多效性与异质性，包括科克伦 Q 检验(Cochran's Q test)、MR-Egger 截距检验、留一法分析以及 MR-PRESSO 检验。所有 MR 分析均通过 R 软件(版本 4.4.1)中的“TwoSampleMR”包完成。最终结果以比值比(OR)及其 95%置信区间(CI)表示，P 值小于 0.05 视为差异具有统计学意义。

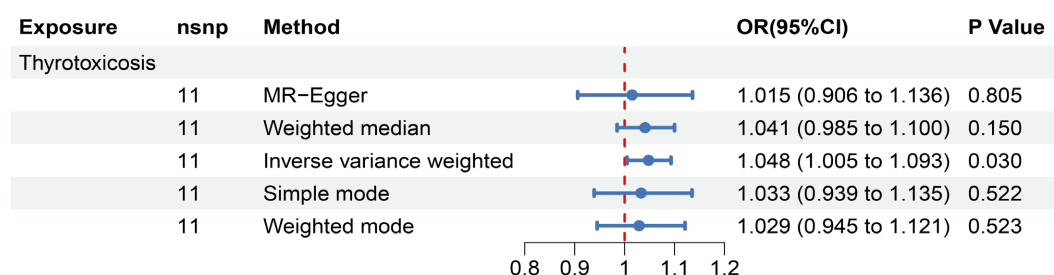
3. 结果

3.1. 甲状腺毒症与腰痛存在因果关联

IVW 法分析结果表明，以甲状腺毒症作为暴露数据集、腰痛作为结局数据集时，甲状腺毒症对腰痛存在正向因果关联($OR = 1.048$, 95% CI: 1.005~1.093, $P = 0.030$) (见表 2 和图 2)。

Table 2. Mendelian randomization analysis of causal association between thyrotoxicosis and the risk of LBP.**表 2.** 甲状腺毒症与腰痛发病风险因果关联的孟德尔随机化分析

Exposures	Outcomes	Methods	SNPs	Beta	SE	OR (95% CI)	P-value
Thyrotoxicosis	LBP	MR-Egger	11	0.015	0.058	1.015 (0.906, 1.136)	0.805
		Weighted median	11	0.040	0.028	1.041 (0.985, 1.100)	0.150
		IVW	11	0.047	0.022	1.048 (1.005, 1.093)	0.030
		Simple mode	11	0.032	0.048	1.033 (0.939, 1.135)	0.522
		Weighted mode	11	0.029	0.044	1.029 (0.945, 1.121)	0.523

**Figure 2.** MR forest plot illustrating the causal effect of thyrotoxicosis on the risk of low back pain**图 2.** 揭示甲状腺毒症对腰痛发病风险因果效应的孟德尔随机化森林图

3.2. 敏感性分析

科克伦 Q 检验结果显示本研究未发现异质性证据($P > 0.05$) (见表 3)。为评估潜在多效性, 我们进行了 MR-Egger 截距检验。甲状腺毒症与腰痛关联的结果表明分析未受水平多效性影响($P > 0.05$), 提示 IVs 仅通过暴露因素影响结局变量(见图 3)。此外, 留一法分析证实了甲状腺毒症与腰痛因果关系的稳定性(见图 3)。

Table 3. Sensitivity analysis of the associations between thyrotoxicosis and LBP**表 3.** 甲状腺毒症与腰痛关联性的敏感性分析

Exposures	Outcomes	Heterogeneity test				Pleiotropy test		
		IVW		MR-Egger		MR-Egger intercept		MR-PRESSO
		Q	pval	Q	pval	intercept	P	Global test P
Thyrotoxicosis	LBP	11.966	0.287	11.496	0.243	0.009	0.559	0.305

4. 讨论

本研究利用大规模 GWAS 数据库提取汇总数据, 采用双样本孟德尔随机化方法(以逆方差加权法为主要分析方法)探究甲状腺毒症与腰痛的因果关系。据我们所知, 这是首个探讨甲状腺毒症与腰痛因果关联的研究。本次孟德尔随机化分析发现, 甲状腺毒症会增加腰痛发病风险, 提示甲状腺毒症可能是腰痛的危险因素。

目前报道甲状腺毒症与腰痛关联性的研究相对较少。Shrestha 等[16]的研究表明, 在无结缔组织疾病和脊柱关节炎的人群中, 自身免疫性甲状腺炎与退行性椎间盘疾病发生频率增加存在关联。该发现提示, 甲状腺自身免疫性疾病与退行性椎间盘疾病之间可能存在重要联系。此外, Ekşi 等[17]的研究证实, 患有任意节段腰椎退行性椎间盘疾病的患者血清游离甲状腺素(FT4)水平显著升高。具体而言, 血清 FT4 水平

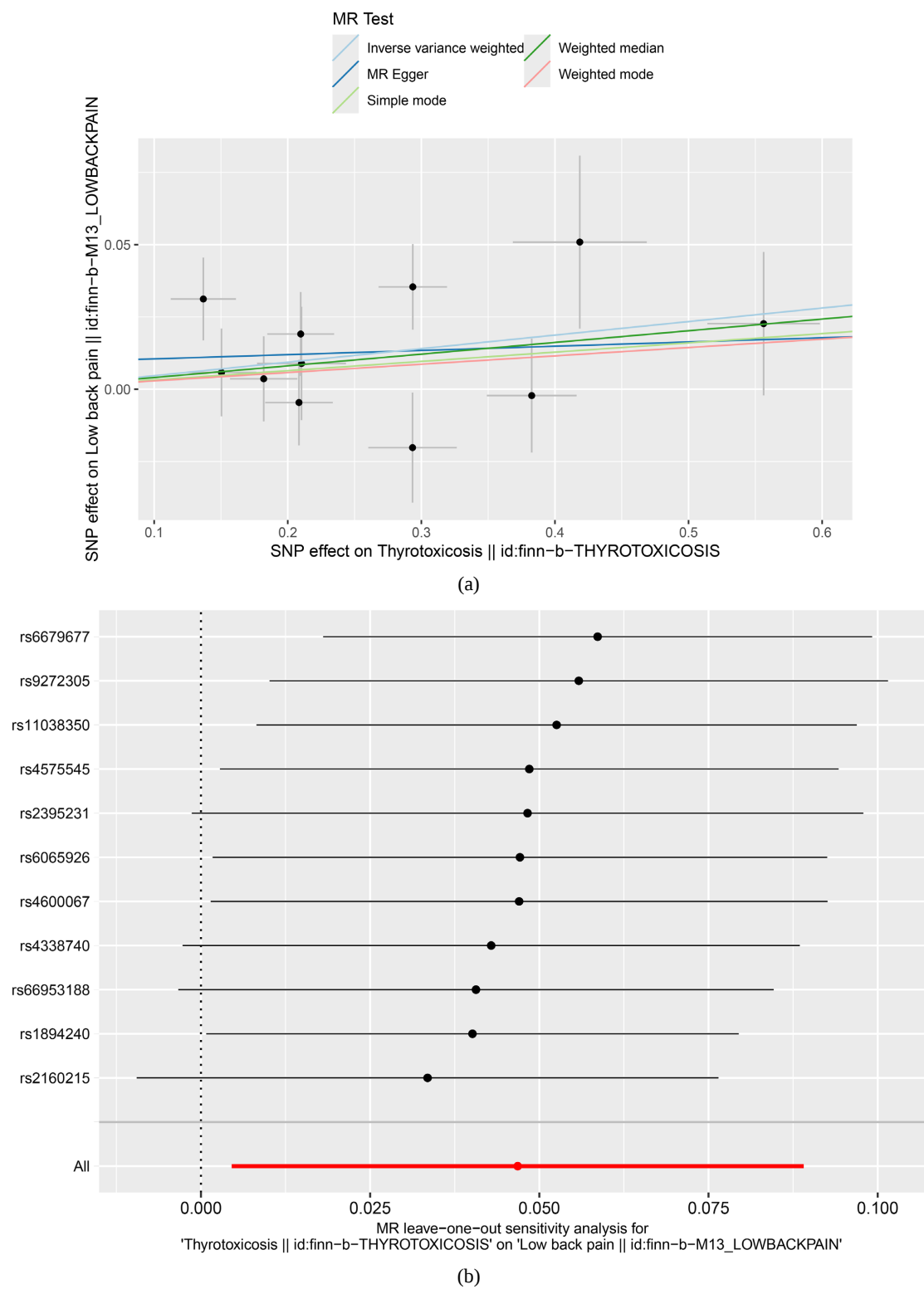


Figure 3. MR results of thyrotoxicosis and low back pain: (a) Scatter plot of genetic correlations of thyrotoxicosis and low back pain using different MR methods. The slopes of line represent the causal effect of each method, respectively; (b) MR leave-one-out sensitivity analysis for thyrotoxicosis on Low back pain

图 3. 甲状腺毒症与腰痛的孟德尔随机化分析结果：(a) 不同 MR 方法下甲状腺毒症与腰痛遗传相关性的散点图。直线斜率分别代表各方法的因果效应值；(b) 甲状腺毒症对腰痛影响的 MR 留一法敏感性分析

每升高 1 pmol/L, 椎间盘退行性变(IVDD)的发生概率就增加 10%, 尤其在 L5~S1 椎间盘节段, FT4 每升高 1 pmol/L 对应 IVDD 发生率增加 15%。在一项横断面研究中, 研究人员对 756 名 65 岁及以上韩国女性评估了血清促甲状腺激素(TSH)水平与腰椎骨质疏松症的相关性。结果表明, 在非肥胖老年女性中, 低正常值范围的血清 TSH 水平可能是腰椎骨质疏松症的潜在危险因素。具体而言, 血清 TSH 处于低正常值范围(0.5~1.1 mIU/L)的绝经后女性, 其腰椎骨质疏松症发生率是血清 TSH 处于高正常值范围(2.8~5.0 mIU/L)女性的 2.2 倍[18]。

通过孟德尔随机化分析, 本研究发现甲状腺毒症会增加腰痛发病风险。我们认为这种关联可能与以下机制有关: 首先, 甲状腺激素在成人骨骼重塑与维持中起关键作用。当甲状腺激素水平过高时, 会促使骨吸收和骨形成活动增强, 从而加速骨转换过程。虽然骨形成确实有所增加, 但骨吸收速率往往超过形成速率, 这种失衡最终导致骨量减少, 并增加骨质疏松和骨折的风险[19]。对此, Biswas 等[20]通过评估 31 例甲状腺毒症患者的腰椎、髌部及前臂骨密度发现, 与正常对照组相比, 甲状腺毒症患者这些部位的骨密度显著降低。现有研究进一步表明, 甲状腺激素可通过生长激素/胰岛素样生长因子-1、成纤维细胞生长因子以及甲状旁腺激素相关肽等多种信号通路促进骨生长[21]。因此, 甲状腺毒症引起的激素水平改变可能影响骨骼生长发育, 进而影响骨矿物质密度。这些骨骼结构的改变使得脊柱和椎间盘更易受损和产生疼痛, 这可能是甲状腺毒症患者腰痛风险增高的重要机制。其次, 甲状腺毒症可能通过影响神经系统进一步加剧腰痛。研究表明, 甲状腺毒症可导致交感神经过度兴奋[22]。交感神经与脊神经主要支配椎间盘后部区域, 研究已证实交感神经可传递痛觉, 这使其在腰痛中的作用日益受到重视[23]。当交感神经活动增强时, 患者对疼痛刺激的敏感性可能升高, 从而加剧疼痛感知[24]。此外, Senturk 等[25]研究发现, 与甲状腺功能正常的对照组相比, 甲状腺毒症患者血清白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平显著升高。同样地, Siddiqi 等[26]发现慢性甲状腺激素过量与甲状腺毒症患者血清 IL-1、IL-6 及 IL-8 水平升高相关。TNF- α 、IL-6 和 IL-8 作为公认的促炎细胞因子, 可刺激腰部区域炎症介质的释放与聚集。这种炎症反应会导致神经毒性代谢产物的生成, 从而参与腰痛的病理进程并最终加剧疼痛程度[27]。

本研究采用 MR 分析方法探讨甲状腺毒症与腰痛之间的因果关系, 为该领域研究提供了重要的依据。既往研究主要通过相关性分析关注甲状腺毒症对肌肉骨骼健康的影响, 而本研究通过应用孟德尔随机化方法, 为两类疾病的关联提供了新的证据。我们采用严格筛选的 IVs, 结合稳健的因果效应估计方法及敏感性分析, 确保了研究结果的可靠性。此外, 本研究纳入的以欧洲为主的人群样本最大限度地减少了人口同质性相关的偏倚, 从而增强了研究结果的有效性。然而, 本研究存在一定局限性: 首先, 数据的欧洲中心特征可能影响研究结论对其他人群的普适性。因此, 在将这些研究发现应用于更广泛的临床实践之前, 有必要在更多样化的人群中进行进一步验证。其次, 尽管本研究初步探索了甲状腺毒症影响腰痛的若干潜在生物学机制, 但具体生物学通路尚未完全阐明。再次, 本研究中使用腰痛作为结局变量, 但未对引起腰痛的病因异质性进行探讨。深入的研究也需要进一步探索甲状腺毒症对不同病因引起腰痛的具体关联和机制。

因此, 开展基础研究以深入探究甲状腺毒症与腰痛关联的具体机制, 对验证和拓展本研究结果具有重要意义。

5. 结论

本研究提示甲状腺毒症可以显著增加腰痛的发生风险。通过认识甲状腺毒症与腰痛的关联, 临床医生可将疼痛评估纳入甲状腺毒症患者随访管理的重要环节。这一发现提示临床工作者不仅需关注内分泌指标的调控, 也需要重视该类患者肌肉骨骼健康的维护。

参考文献

- [1] Dieleman, J.L., Cao, J., Chapin, A., Chen, C., Li, Z., Liu, A., *et al.* (2020) US Health Care Spending by Payer and Health Condition, 1996-2016. *JAMA*, **323**, 863-884. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0734>
- [2] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2017) Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 328 Diseases and Injuries for 195 Countries, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, **390**, 1211-1259.
- [3] da Silva, T., Mills, K., Brown, B.T., Herbert, R.D., Maher, C.G. and Hancock, M.J. (2017) Risk of Recurrence of Low Back Pain: A Systematic Review. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, **47**, 305-313. <https://doi.org/10.2519/jospt.2017.7415>
- [4] Martinez-Calderon, J., Flores-Cortes, M., Morales-Asencio, J.M. and Luque-Suarez, A. (2019) Pain-Related Fear, Pain Intensity and Function in Individuals with Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pain*, **20**, 1394-1415. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.04.009>
- [5] Carvalho-E-Silva, A.P.M.C., Harmer, A.R., Pinheiro, M.B., Madrid-Valero, J.J., Ferreira, M., Ordoñana, J.R., *et al.* (2019) Does the Heritability of Chronic Low Back Pain Depend on How the Condition Is Assessed? *European Journal of Pain*, **23**, 1712-1722. <https://doi.org/10.1002/ejp.1448>
- [6] Zhu, S., Pang, Y., Xu, J., Chen, X., Zhang, C., Wu, B., *et al.* (2022) Endocrine Regulation on Bone by Thyroid. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 873820. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873820>
- [7] Burch, H.B. and Cooper, D.S. (2015) Management of Graves Disease. *JAMA*, **314**, 2544-2554. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16535>
- [8] Ross, D.S., Burch, H.B., Cooper, D.S., Greenlee, M.C., Laurberg, P., Maia, A.L., *et al.* (2016) 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, **26**, 1343-1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- [9] Taylor, P.N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J.H., Dayan, C.M., *et al.* (2018) Global Epidemiology of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, **14**, 301-316. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
- [10] Delitala, A.P., Scuteri, A. and Doria, C. (2020) Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 1034. <https://doi.org/10.3390/jcm9041034>
- [11] Chen, L.G., Tubbs, J.D., Liu, Z., Thach, T. and Sham, P.C. (2024) Mendelian Randomization: Causal Inference Leveraging Genetic Data. *Psychological Medicine*, **54**, 1461-1474. <https://doi.org/10.1017/s0033291724000321>
- [12] Richmond, R.C. and Davey Smith, G. (2021) Mendelian Randomization: Concepts and Scope. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **12**, a040501. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040501>
- [13] Zou, M., Zhang, W., Shen, L., Xu, Y. and Zhu, Y. (2023) Causal Association between Inflammatory Bowel Disease and Herpes Virus Infections: A Two-Sample Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1203707. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1203707>
- [14] Lin, Z., Deng, Y. and Pan, W. (2021) Combining the Strengths of Inverse-Variance Weighting and Egger Regression in Mendelian Randomization Using a Mixture of Regressions Model. *PLOS Genetics*, **17**, e1009922. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009922>
- [15] Chen, W., Cai, X., Yan, H. and Pan, Y. (2021) Causal Effect of Obstructive Sleep Apnea on Atrial Fibrillation: A Mendelian Randomization Study. *Journal of the American Heart Association*, **10**, e022560. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.022560>
- [16] Shrestha, A., Cohen, H.W. and Tagoe, C.E. (2016) Association of Spinal Degenerative Disc Disease with Thyroid Autoimmunity. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **34**, 296-302.
- [17] Ekşi, M.Ş., Orhun, Ö., Demir, Y.N., Kara, M., Berikol, G. and Özcan-Ekşi, E.E. (2023) Are Serum Thyroid Hormone, Parathormone, Calcium, and Vitamin D Levels Associated with Lumbar Spine Degeneration? A Cross-Sectional Observational Clinical Study. *European Spine Journal*, **32**, 1561-1574. <https://doi.org/10.1007/s00586-023-07673-w>
- [18] Noh, H., Park, Y.S., Lee, J. and Lee, W. (2014) 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. *Osteoporosis International*, **26**, 997-1003. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2906-z>
- [19] Nicholls, J.J., Brassill, M.J., Williams, G.R. and Bassett, J.H.D. (2012) The Skeletal Consequences of Thyrotoxicosis. *Journal of Endocrinology*, **213**, 209-221. <https://doi.org/10.1530/joe-12-0059>
- [20] Dutta, D., Maisnam, I., Mukhopadhyay, S., Chowdhury, S. and Biswas, D. (2015) Occurrence of Osteoporosis & Factors Determining Bone Mineral Loss in Young Adults with Graves' Disease. *Indian Journal of Medical Research*, **141**, 322-329. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.156620>

-
- [21] Barnard, J.C., Williams, A.J., Rabier, B., Chassande, O., Samarut, J., Cheng, S., *et al.* (2005) Thyroid Hormones Regulate Fibroblast Growth Factor Receptor Signaling during Chondrogenesis. *Endocrinology*, **146**, 5568-5580. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0762>
- [22] Matsukawa, T., Mano, T., Gotoh, E., Minamisawa, K. and Ishii, M. (1993) Altered Muscle Sympathetic Nerve Activity in Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **42**, 171-175. [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(93\)90047-x](https://doi.org/10.1016/0165-1838(93)90047-x)
- [23] Nahman-Averbuch, H., Sprecher, E., Jacob, G. and Yarnitsky, D. (2016) The Relationships between Parasympathetic Function and Pain Perception: The Role of Anxiety. *Pain Practice*, **16**, 1064-1072. <https://doi.org/10.1111/papr.12407>
- [24] Xie, W., Strong, J.A. and Zhang, J. (2010) Increased Excitability and Spontaneous Activity of Rat Sensory Neurons Following *in Vitro* Stimulation of Sympathetic Fiber Sprouts in the Isolated Dorsal Root Ganglion. *Pain*, **151**, 447-459. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.08.006>
- [25] Senturk, T., Kozaci, L.D., Kok, F., Kadikoylu, G. and Bolaman, Z. (2003) Proinflammatory Cytokine Levels in Hyperthyroidism. *Clinical and Investigative Medicine*, **26**, 58-63.
- [26] Siddiqi, A., Monson, J.P., Wood, D.F., Besser, G.M. and Burrin, J.M. (1999) Serum Cytokines in Thyrotoxicosis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **84**, 435-439. <https://doi.org/10.1210/jc.84.2.435>
- [27] Dower, A., Davies, M.A. and Ghahreman, A. (2019) Pathologic Basis of Lumbar Radicular Pain. *World Neurosurgery*, **128**, 114-121. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.04.147>