

轻度亚临床甲状腺功能减退对 2 型糖尿病患者 颈动脉内膜厚度的影响

江雪莲,汪承武,吴淑兰,朱德发

(黄山首康医院内分泌科,安徽 黄山 245000)

摘要:目的 探讨轻度亚临床甲状腺功能减退对 2 型糖尿病患者血脂、血尿酸、颈动脉内膜厚度(CIMT)的影响。方法 选择 2 型糖尿病患者 105 例,根据促甲状腺激素(TSH)结果分成轻度亚临床甲状腺功能减退组(观察组,50 例)和非甲状腺功能减退组(对照组,55 例),比较两组血脂谱、血尿酸及颈动脉内膜厚度等指标。结果 两组间年龄、血压、体质量指数比较差异无统计学意义,血脂谱、血尿酸及颈动脉内膜厚度比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 单因素相关分析,患者的糖尿病病程、糖化血红蛋白、TSH、血尿酸、血肌酐与颈动脉内膜厚度存在相关性($P < 0.05$)。多因素相关分析,TSH、尿酸与颈动脉内膜厚度密切相关($P < 0.05$)。结论 TSH 升高是 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的独立危险因素。

关键词:2 型糖尿病;轻度亚临床甲状腺功能减退;颈动脉内膜厚度

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.09.015

Effect of mild subclinical hypothyroidism on carotid intima media thickness in patients with type 2 diabetes

JIANG Xuelian, WANG Chengwu, WU Shulan, ZHU Defa

(Department of Endocrinology, Huangshan Shoukang Hospital, Huangshan, Anhui 245000, China)

Abstract: Objective To explore the effect of mild subclinical hypothyroidism on blood lipid, blood uric acid, carotid intima media thickness (CIMT) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** We chose 105 cases of type 2 diabetes mellitus and assigned them into two groups according to the results of the TSH, mild subclinical hypothyroidism group (observation group, 50 cases) and non-subclinical hypothyroidism group (control group, 55 cases). Blood lipid spectrum, blood uric acid and carotid intima media thickness were compared between the two groups. **Results** Age, blood pressure and body mass index between the two groups were not significantly different. Compared with control group, blood lipid spectrum, blood uric acid and carotid intima media thickness had significant differences in observation group ($P < 0.05$). Pearson single-factor correlation analysis indicated that the patients' course of disease, glycosylated hemoglobin, TSH, blood uric acid, and creatinine were correlated with CIMT. Multifactorial analysis indicated that TSH and blood uric acid were closely related to CIMT. **Conclusions** An increased TSH in T2DM patients is an independent risk factor for atherosclerosis.

Key words: Type 2 diabetes; Mild subclinical hypothyroidism; Carotid intima media thickness

轻度甲状腺功能减退是甲状腺功能减退症中轻微的一种类型,血清中促甲状腺激素(TSH)水平升高($< 10 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$),血清甲状腺激素水平正常为基本特征,临床上可无症状或症状轻微,是否应用甲状腺素治疗存在争议。糖尿病是胰岛素分泌缺陷和(或)胰岛素作用障碍导致的一种慢性高血糖为特征的代谢性疾病,发生高血糖容易导致动脉粥样硬化的发生。糖尿病患者合并甲状腺疾病的发生率较普通人群要明显升高,其发病率为 40% 以上^[1],其中以亚临床甲状腺功能减退为主^[2]。因此

我们对 50 例糖尿病合并轻度亚临床甲状腺功能减退的患者进行颈动脉内膜厚度(CIMT)检测,旨在探讨轻度亚临床甲状腺功能减退对 2 型糖尿病(T2DM)患者颈动脉硬化化的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月—2017 年 1 月黄山首康医院内分泌科住院的 T2DM 患者 105 例,根据促甲状腺激素(TSH)水平分成轻度亚临床甲状腺功能减退组(观察组)和非甲状腺功能减退组(对照组)。观察组 50 例,其中男性 17 例,女性 33 例。平均年龄(58 ± 13.6)岁,糖尿病病程(5.1 ± 3.9)年;对照组 55 例,其中男性 30 例,女性 25 例,平均年龄(56 ± 10.9)岁,糖尿病病程(3.6 ± 3.5)年。本

基金项目:国家自然科学基金项目(81272152)

通信作者:朱德发,男,主任医师,博士生导师,研究方向:老年内分泌疾病, E-mail: zdf0168@sina.com

研究经黄山首康医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 诊断标准 (1)所有入选者均符合美国糖尿病协会糖尿病诊断及 T2DM 分型标准^[3]; (2)轻度亚临床甲状腺功能减退诊断标准:血清 $4.0 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1} < \text{TSH} < 10.0 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$,游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3),游离甲状腺素 (FT4)均正常。

1.3 排除标准 所选患者均排除糖尿病急性并发症、恶性肿瘤、肝肾功异常、既往甲状腺疾病史及使用影响甲状腺功能的药物者。

1.4 观察指标 收集患者的一般资料,包括年龄、性别、糖尿病病程、体质量指数 (BMI)、血压等,禁食 8 h 后空腹采血查糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、TSH、FT3、FT4,三酰甘油 (TG)、血肌酐 (Cr)、总胆固醇 (TC)、尿酸 (UA)、空腹血糖 (FBG),采用颈动脉 B 超测量颈动脉内膜中层厚度 3 次,取平均值,以中层厚度 $\geq 0.9 \text{ mm}$ 判断为中膜增厚。颈部斑块定义为 CIMT 不规则增厚 $> 1.5 \text{ mm}$ 。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率和构成比描述,两组间比较用 χ^2 检验;相关分析应用 Pearson 相关分析;多因素分析采用 Logistic 回归;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组在年龄、血压、BMI、糖尿病病程、FBG、HbA_{1c}、Cr 方面差异无统计学意义 (P

≥ 0.05),观察组 TG、TC 和 UA 明显高于对照组 ($P < 0.05$),和一般的临床实践相吻合,性别方面的差异可能因为纳入资料的差异,经考察未对本研究有影响,故忽略不计,见表 1。

2.2 两组血清 FT3、FT4、TSH、CIMT 及颈动脉斑块发生率比较 两组在 FT3、FT4 方面差异无统计学意义,而 TSH、CIMT 及颈动脉斑块的发生率差异有统计学意义 ($P < 0.05$),结合数据来看:轻度亚临床甲状腺功能减退患者 CIMT 明显增大,颈动脉斑块的发生率明显增高,见表 2。

2.3 CIMT 与其他危险因素的分析 此前分析可见:轻度亚临床甲状腺功能减退患者颈动脉中膜厚度明显增大,其它很多指标较之于对照组也有较明显的异常,故本研究进行轻度亚临床甲状腺功能减退患者 CIMT 和部分重要指标的 Pearson 相关分析。分析结果提示:轻度亚临床甲状腺功能减退合并 T2DM 患者的年龄、糖尿病病程、HbA_{1c}、TSH、Cr、UA 与 CIMT 增加呈显著正相关 ($P < 0.05$),CIMT 与 TG、TC 相关不显著 ($P > 0.05$) (表 3)。再以颈动脉内膜厚度为因变量,年龄、糖尿病病程、HbA_{1c}、TSH、Cr、UA、TG、TC 等临床上比较关注的因素为自变量,行多因素相关分析 (非条件 Logistic 回归),并采用后退法进行变量选择和剔除。回归结果显示年龄偏大 ($P = 0.003$, OR = 1.456)、TSH 升高 ($P = 0.015$, OR = 1.742)、UA 升高 ($P = 0.009$, OR = 1.384) 是影响颈动脉内膜厚度的危险因素。

表 1 两组一般临床资料比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	性别/例 男 女	年龄/ 岁	糖尿病 病程/年	BMI/ $\text{kg} \cdot \text{cm}^{-2}$	收缩压/ mmHg	舒张压/ mmHg	HbA _{1c} / %	FBG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	Cr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	UA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	55	30 25	56 ± 10.9	3.6 ± 3.5	25.1 ± 3.8	144.0 ± 19.0	80.0 ± 15.0	7.5 ± 1.9	9.4 ± 3.0	1.7 ± 0.9^a	4.8 ± 1.0^a	74.7 ± 26.6	269 ± 72
观察组	50	17 33	58 ± 13.6	5.1 ± 3.9	24.2 ± 4.1	147.0 ± 16.0	82.0 ± 16.0	8.1 ± 1.6	9.9 ± 4.4	2.1 ± 0.8	5.2 ± 0.9	66.2 ± 16.2	375 ± 81
<i>t</i> 值		4.47	0.83	0.42	1.16	0.87	0.66	1.74	0.79	2.21	2.03	1.95	7.09
<i>P</i> 值		0.03	0.40	0.67	0.24	0.38	0.51	0.08	0.42	0.03	0.04	0.05	<0.001

注:病程资料偏态严重,故进行 LOG 转换后进行 *t* 检验。

表 2 两组血清 FT3、FT4、TSH、CIMT 及颈动脉斑块发生率的比较

组别	例数	FT3 / ($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	FT4 / ($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	TSH / ($\text{mIU} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	CIMT / (mm , $\bar{x} \pm s$)	颈动脉斑块发生率/例 (%)
对照组	55	2.84 ± 0.45	1.64 ± 0.51	1.77 ± 1.18	0.67 ± 0.16	18(32.7)
观察组	50	2.75 ± 0.34	1.78 ± 0.82	7.28 ± 2.69	0.96 ± 0.22	29(58.0)
$t(\chi^2)$ 值		0.76	1.06	13.80	7.77	(6.77)
<i>P</i> 值		0.45	0.29	<0.05	<0.05	0.01

表3 各指标与 CIMT 的单因素相关分析

指标	CIMT	
	r 值	P 值
年龄	0.831	0.001
糖尿病病程	0.221	0.035
HbA _{1c}	-0.233	0.027
TSH	0.345	0.003
Cr	0.215	0.041
UA	0.342	0.001
TG	0.199	0.058
TC	0.184	0.076

3 讨论

近年来,随着对亚临床甲状腺功能减退的不断深入研究,其对人类潜在的危害,特别是对动脉硬化、血脂及心血管的影响已成为目前内分泌学研究的热点。研究证实^[4],亚临床甲状腺功能减退是动脉粥样硬化的独立危险因素。在本研究中,观察组患者的 CIMT 明显高于对照组,同时颈部斑块发生率亦明显高于对照组,提示亚甲状腺功能减退可促进 CIMT 增高和斑块的形成。再以 CIMT 为因变量,年龄、病程、HbA_{1c}、TG、TC、TSH、Cr、UA 等因素为自变量,行多因素相关分析,提示 TSH 与 CIMT 增厚密切相关。这与李菲等^[5]研究相似。亚临床甲状腺功能减退患者加速动脉粥样硬化进程的机制尚不明确,一般认为,亚临床甲状腺功能减退可通过影响血脂代谢、炎症反应、凝血纤溶系统以及损伤血管内皮功能等加速动脉硬化的发生^[6],其次,还与胰岛素抵抗关系密切,它能够加速 T2DM 的进展并且增加血管并发症的风险。Isaacs 等^[7]研究亦提示,在亚临床甲状腺功能减退患者中已存在颈动脉壁的早期受损,TSH 是 CIMT 变化的主要预测因子。

亚临床甲状腺功能减退患者血脂谱可表现为与原发性甲状腺功能减退相似的改变,包括 TC、TG、低密度脂蛋白(LDL)增高和高密度脂蛋白(HDL)降低,提示脂代谢的改变可能与 TSH 的关系更密切^[8]。在本研究中,观察组的 TC、TG 明显高于对照组,提示亚临床甲状腺功能减退可影响脂的合成和代谢,提示亚临床甲状腺功能减退可影响脂的合成和代谢,其机制可能为亚临床甲状腺功能减退患者,甲状腺激素分泌减少,TC 降解减弱,进而导致血清 TC 升高,且 TC 会随着 TSH 增高而增高;其次,甲状腺激素还能刺激低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)受体活性,亚临床甲状腺功能减退时循环中的 LDL-C 摄取减少,进而导致 LDL-C 水平升高。

轻度亚甲状腺功能减退患者在合并 T2DM 时可加重血脂升高,增加动脉粥样硬化发生,这与金萌萌等^[9]报道一致。

研究发现,甲状腺功能异常与嘌呤核苷酸代谢有明显相关性,甲状腺功能减退患者中高 UA 及痛风的发病率增加更明显^[10]。本资料中,观察组 UA 较对照组明显升高,Pearson 相关分析,UA 与 CIMT 具有相关性,且与 TSH 亦存在显著相关性,表明亚临床甲状腺功能减退患者 UA 的代谢参与了颈动脉内膜增厚的发生和发展。亚临床甲状腺功能减退患者由于甲状腺素浓度增高,导致 UA 排泄减少,UA 水平升高可促进机体的氧化应激反应,导致氧自由基生成增加及脂质过氧化,参与炎症反应,促进动脉粥样硬化的形成^[11]。

综上所述,轻度亚临床甲状腺功能减退增加 T2DM 患者动脉粥样硬化发生风险,有必要对其进行甲状腺功能检查,以便及早诊断和干预,以预防和延缓糖尿病并发症的发生和发展。

参考文献

- [1] 彭韦霞,刘丽君,贺佩祥,等. 2 型糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退的临床特点研究[J]. 中国医师进修杂志,2013,36(28):4-7.
- [2] 徐丹. 老年糖尿病合并亚临床甲减患者与血脂、代谢综合征的临床经验总结分析[J]. 中国实用医药,2015,10(8):283-284.
- [3] DYOK PJ, CLARK VM, OVERLAND CJ, et al. Impaired glycemia and diabetic polyneuropathy: the OC IG Survey [J]. Diabetes Care, 2012, 35:584-591.
- [4] KIM SK, KIM SH, PARK KS, et al. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement[J]. Endocr J, 2009, 56(6):753-758.
- [5] 李菲,李志红,郭淑芹,等. 老年 2 型糖尿病患者颅内动脉粥样硬化与亚临床甲状腺功能减退的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,16(10):1052-1056.
- [6] SHARMA R, SHARMA TK, KAUSHIK GG, et al. Subclinical hypothyroidism and its association with cardiovascular risk factors [J]. Clin Lab, 2011, 57(9/10):719-724.
- [7] ISAACS A, AULCHENKO YS, HOFMAN A, et al. Epistatic Effect of Cholesteryl Ester Transfer Protein and Hepatic Lipase on Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007, 92(7):2680-2687.
- [8] 洪敏,赵湜,毛红,等. 2 型糖尿病合并亚临床甲减对糖尿病足发生的影响[J]. 中国老年学杂志,2012,32(18):3909-3911.
- [9] 金萌萌,潘长玉,田慧,等. 代谢综合征组分与老年男性心血管病及糖尿病发病风险关系的分析[J]. 中国糖尿病杂志,2009, 17(4):271-274.
- [10] GIORDANO N, SANTACROCE C, MATTHI G, et al. Hyperuricemia and gout in thyroid endocrine disorders [J]. Clin Exp Rheumatol, 2001, 19(6):661-665.
- [11] 杨菁. 2 型糖尿病患者尿酸、尿白蛋白排泄率水平与颈动脉内膜-中层厚度的关系[J]. 中国医师进修杂志,2013,36(10):60-63.

(收稿日期:2017-04-06,修回日期:2017-04-25)