

老年2型糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退症患者的临床特点分析

王娜 侯静雯 李坤 翟晨辉 侯志梅

摘要 目的 分析老年2型糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退症(SCH)患者的临床特点及相关因素。方法 回顾性分析2011年3月~2014年3月新疆医科大学第二附属医院内分泌、老年病科住院,年龄 ≥ 60 岁的202例糖尿病患者的临床资料。其中56例合并SCH(SCH组),146例无SCH(非SCH组),比较两组患者临床资料、生化指标等差异,采用Logistic回归分析对差异有统计学意义的指标进行多因素分析。结果 SCH组病程长于非SCH组,冠心病合并率、双胍类、他汀类的使用率高于非SCH组,SCH组TSH、FBG、HbA1c、CRP、TG、24h尿白蛋白定量、24h DBP高于非SCH组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05); FT_3 、 FT_4 、PBG、TC、HDL-C、LDL-C、24hSBP等指标差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。Logistic多因素分析显示,病程、BMI、HbA1c、CRP、TG、尿白蛋白定量为老年2型糖尿病合并SCH的独立危险因素(OR值分别为1.140、1.374、1.947、1.113、1.419、1.044,95%CI分别为1.051~1.237、1.209~1.562、1.310~2.894、1.037~1.195、1.084~1.858、1.003~1.086),双胍类为保护因素(OR值为0.309,95%CI为0.104~0.916)。Spearman相关分析显示,病程、BMI值、FBG、HbA1c、CRP、TG、DBP与TSH呈正相关(P 均 < 0.01),双胍类、他汀类与TSH呈负相关(P 均 < 0.05)。结论 病程、BMI、HbA1c、CRP、TG、尿白蛋白定量可能为老年2型糖尿病合并SCH的独立危险因素,双胍类可能为保护因素。

关键词 2型糖尿病 老年人 亚临床甲状腺功能减退症 横断面研究

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.02.024

Analysis on clinical Characteristics of Subclinical Hypothyroidism in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Wang Na, Hou Jingwen, Li Kun, et al. Department of Geriatrics, the Second Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Xinjiang 830063, China

Abstract Objective To analyze the clinical characteristics and related factors of elderly patients with type 2 diabetes and subclinical hypothyroidism (SCH). **Methods** A retrospective analysis was carried out on clinical data of 202 cases of diabetes patients (≥ 60 years old), who were inpatients from endocrine department and geriatrics department of Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University between March 2011 and March 2014. 56 cases were accompanied with SCH (SCH group) while 146 cases were not (non-SCH group). Clinical data and biochemical indexes of two groups of patients were compared. Logistic regression analysis was adopted for multi-factor analysis on indexes with statistically significant differences. **Results** SCH group had longer disease course, higher coincidence of coronary heart disease (CHD) and higher application rate of biguanide and statin drugs than non-SCH group. SCH group had higher TSH, FBG, HbA1c, CRP, TG, 24h quantitative of urine protein and 24h DBP than non-SCH group with statistically significant differences (P all < 0.05). And there were no statistically significant differences in FT_3 , FT_4 , PBG, TC, HDL-C, LDL-C and 24hSBP, etc (P all > 0.05). Logistic multifactor analysis showed that disease course, BMI, HbA1c, CRP, TG and quantitative of urine protein were independent risk factors for elderly patients with type 2 diabetes and SCH (ORs were 1.140, 1.374, 1.947, 1.113, 1.419, and 1.044, respectively; 95% CI were 1.051 - 1.237, 1.209 - 1.562, 1.310 - 2.894, 1.037 - 1.195, 1.084 - 1.858 and 1.003 - 1.086); while biguanide drug was protective factor (OR was 0.309, 95% CI was 0.104 - 0.916). Spearman correlation analysis showed that disease course, BMI, FBG, HbA1c, CRP, TG and DBP were positively correlated with TSH (P all < 0.01); while biguanide and statin drugs were negatively correlated with TSH (P all < 0.05). **Conclusion** Disease course, BMI, HbA1c, CRP, TG and quantitative of urine protein are independent risk factors for elderly patients with type 2 diabetes and SCH while biguanide drug may be protective factor.

Key words T2DM; Aged; Subclinical hypothyroidism; Cross sectional studies

亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH, 以下简称甲减)是一种仅表现为血清促

甲状腺激素水平轻度升高,而缺乏临床特异症状的疾病。糖尿病与甲状腺疾病是内分泌代谢系统疾病中最常见的两大类疾病,二者密切相关^[1]。近年来,老年2型糖尿病患者(T2DM)合并亚甲减尤为常见,两病相互影响,伴随各种血糖、血脂代谢异常,使心血管

作者单位:830063 乌鲁木齐,新疆医科大学第二附属医院老年病科
通讯作者:侯志梅,电子邮箱:efyhouchime@163.com

疾病风险进一步增加,因此在老年糖尿病患者中早期发现亚甲减,预防亚甲减尤为重要^[2,3]。本研究对笔者医院2011年3月~2014年3月收治的T2DM患者的临床资料进行回顾性分析,探讨合并亚临床甲减患者的特点及相关因素。

对象与方法

1. 研究对象:2011年3月~2014年3月在笔者医院内分泌、老年病科住院的T2DM患者共202例,为本研究对象。其中男性88例,女性114例。入选标准:老年男性或女性,患者年龄 ≥ 60 岁,符合世界卫生组织2007年对老年人的定义,病程 ≥ 2 年的病房T2DM患者,符合2007年美国糖尿病协会T2DM诊断标准^[4]。排除标准:①糖尿病急性并发症患者;②重度炎症反应性疾病继发感染,伴有其他主要器官衰竭的患者或者正在接受类固醇激素、免疫抑制剂或其他抗炎药物治疗患者;③恶性肿瘤患者;④肝肾功能严重异常患者;⑤既往曾患甲状腺疾病史正在使用影响甲状腺功能药物的患者;⑥所有患者均排除近期重大手术、外伤史。202例中,合并亚临床甲减者56例(SCH组),无SCH者146例(非SCH组)。SCH诊断标准:依照笔者医院核医学实验室制定标准,促甲状腺激素(TSH)正常值为 $0.38 \sim 5.57 \mu\text{IU/ml}$ 。

2. 方法:(1)病史资料:包括性别、年龄、糖尿病病程、体重指数(BMI值)、吸烟史、高血压、冠心病史及服药史。冠心病诊断标准:具备下面其中1条者,①有陈旧心肌梗死史;②典型心绞痛病史,心电图提示冠脉供血不足;③曾行冠脉CT血管造影或冠脉造影显示至少1支冠脉管腔内径狭窄 $> 50\%$ 。(2)实验室指标:禁食8h以上晨起静脉血检测空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(PBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、C反应蛋白(CRP)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、血清肌酐、血清尿素氮、24h尿蛋白定量及尿微量白蛋白测定。(3)动态血压:采用日本爱安德袖带式全自动动态血压监测仪,第1天8:00~22:00时每30min测量1次,22:00时至第2天8:00时每60min测量1次,由相应软件统计分析得出24h平均收缩压、平均舒张压、脉压(24h脉压=24h平均收缩-24h平均舒张压)。

3. 统计学方法:使用SPSS 17.0软件对数据进行分析,计量资料呈正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验。计数资料用百分率表

示,两组间比较采用 χ^2 检验;各连续变量与TSH的相关性采用Spearman相关分析;多因素分析采用Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基本情况比较: SCH组糖尿病病程长于非SCH组, BMI值高于非SCH组, 冠心病合并率高于非SCH组, 他汀类使用率高于非SCH组, 双胍类使用率低于非SCH组(P 均 < 0.05); 性别、年龄、吸烟、高血压合并率、胰岛素使用及其他降糖药物使用率差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 详见表1。

表1 合并与未合并SCH的老年2型糖尿病患者基本情况比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

临床资料	SCH组 ($n=56$)	非SCH组 ($n=146$)	t/χ^2	P
男性	26(46.4)	52(35.6)	1.996	0.158
年龄(岁)	70 ± 7	72 ± 8	1.874	0.062
糖尿病病程(年)	12 ± 6	9 ± 6	3.494	0.001
BMI值(kg/m^2)	27 ± 5	24 ± 3	5.102	0.010
吸烟	12(21.4)	28(19.2)	0.129	0.719
病史				
高血压	42(75.0)	122(83.6)	2.313	0.128
冠心病	50(89.3)	94(64.4)	11.719	0.001
用药史				
双胍类	26(46.4)	95(65.1)	5.855	0.016
α 糖苷酶类	18(32.1)	28(19.2)	3.419	0.064
磺脲类	14(25.0)	36(24.7)	0.030	0.960
他汀类	25(44.6)	32(21.9)	9.606	0.002
胰岛素类	25(44.6)	57(39.0)	0.404	0.525

SCH. 亚临床甲状腺功能减退

2. 两组患者生化指标比较: SCH组TSH、FBG、HbA1c、CRP、TG、24h尿白蛋白定量、24hDBP高于非SCH组(均 $P < 0.05$); FT_3 、 FT_4 、PBG、TC、HDL-C、LDL-C、24hSBP等指标差异无统计学意义(P 均 > 0.05), 详见表2。

3. 多因素分析: 以是否合并SCH为因变量, 以单因素分析中差异有统计学意义的指标为自变量, 行Logistic回归分析, 结果显示病程、BMI、HbA1c、CRP、TG、24h尿白蛋白定量是老年2型糖尿病患者合并SCH的独立危险因素, 二甲双胍类是保护因素(表3)。

4. 各因素与TSH的相关性: 将连续变量与TSH进行相关性分析显示, 病程、BMI值、FBG、HbA1c、CRP、TG、DBP与TSH呈正相关(r 值分别为0.210、0.360、0.776、0.154、0.243、0.143、0.310和0.180, P 均 < 0.01), 双胍类、他汀类服药史与TSH呈负相关(r 值分别为-0.185、-0.201, P 均 < 0.05)。

表2 合并与未合并SCH的老年2型糖尿病患者生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

临床资料	SCH组(n=56)	非SCH组(n=146例)	t	P
TSH(μ IU/ml)	7.0 \pm 1.0	1.0 \pm 0.5	36.477	<0.010
FT ₃ (pmol/L)	4.0 \pm 0.6	4.0 \pm 0.8	-0.053	0.958
FT ₄ (pmol/L)	13.0 \pm 1.4	14 \pm 1.6	-1.480	0.140
FBG(mmol/L)	8.8 \pm 3.2	7.9 \pm 2.8	2.159	0.032
PBG(mmol/L)	12.2 \pm 4.1	12.0 \pm 3.8	0.289	0.773
HbA1c(%)	8.4 \pm 1.4	7.7 \pm 1.1	3.702	<0.010
CRP(mg/L)	8.8 \pm 8.1	5.7 \pm 5.1	2.739	<0.010
TC(mmol/L)	4.3 \pm 1.2	4.2 \pm 1.1	0.730	0.466
TG(mmol/L)	2.4 \pm 1.6	1.7 \pm 1.3	3.240	<0.010
HDL-C(mmol/L)	0.9 \pm 0.3	3.1 \pm 16.3	-1.007	0.315
LDL-C(mmol/L)	2.6 \pm 1.1	2.3 \pm 0.9	1.791	0.075
SCr(μ mol/L)	59.9 \pm 16.4	58.4 \pm 18.3	0.562	0.575
BUN(mmol/L)	4.9 \pm 1.6	5.3 \pm 2.0	-1.549	0.123
24h尿蛋白定量(mg/24h)	48.6 \pm 17.3	49.7 \pm 18.6	-3.880	0.698
尿白蛋白/24h(mg/24h)	14.1 \pm 15.4	8.8 \pm 9.2	2.451	0.017
24hSBP(mmHg)	139.8 \pm 16.9	139.7 \pm 24.9	0.008	0.994
24hDBP(mmHg)	81.6 \pm 10.4	76.7 \pm 12.9	2.579	0.011
24h脉压(mmHg)	58.1 \pm 16.8	63.1 \pm 18.7	-1.728	0.085

TSH. 促甲状腺激素; FT₃. 游离三碘甲状腺原氨酸; FT₄. 游离甲状腺素; TGAb. 甲状腺球蛋白抗体; TMAb. 甲状腺微粒体抗体; FBG. 空腹血糖; PBG. 餐后2h血糖; HbA1c. 糖化血红蛋白; CRP. C反应蛋白; TC. 胆固醇; TG. 甘油三酯; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; SCr. 肌酐; BUN. 尿素氮; 24hSBP. 24h平均收缩压; 24hDBP. 24h平均舒张压

表3 多因素Logistic回归分析

变量	B	SE	Wald	P	OR	OR 95% CI	
						下限	上限
病程	0.131	0.042	9.923	0.002	1.140	1.051	1.237
BMI值	0.318	0.065	23.556	0.000	1.374	1.209	1.562
FBG	0.027	0.071	0.148	0.700	1.028	0.895	1.181
HbA1c	0.666	0.202	10.865	0.001	1.947	1.310	2.894
CRP	0.107	0.036	8.806	0.003	1.113	1.037	1.195
TG	0.350	0.137	6.499	0.011	1.419	1.084	1.858
DBP	0.031	0.020	2.293	0.130	1.031	0.991	1.073
尿白蛋白定量	0.043	0.020	4.508	0.034	1.044	1.003	1.086
双胍类	-1.174	0.554	4.484	0.034	0.309	0.104	0.916
他汀类	0.076	0.569	0.018	0.894	1.079	0.353	3.294

讨 论

本研究发现老年2型糖尿病患者合并亚临床甲减者具有病程长、BMI值高、冠心病合并率高、双胍类、他汀类的使用率高的临床特点,单因素分析发现, SCH组TSH、FBG、HbA1c、CRP、TG、24h尿白蛋白定量、24hDBP高于非SCH组,且病程、BMI值、FBG、HbA1c、CRP、TG、DBP与TSH呈正相关,双胍类、他汀类服药史与TSH呈负相关。行Logistic回归分析,结果显示病程、BMI、HbA1c、CRP、TG、24h尿白蛋白定量是老年2型糖尿病患者合并SCH的独立危险因素,二甲双胍类是保护因素。

近期研究表明,DM复杂的代谢紊乱决定病程长

的患者更易发生甲减,本研究入组的老年人群中SCH组较非SCH组病程较长,差异有统计学意义,多因素分析表明病程是老年2型糖尿病患者合并SCH的独立危险因素^[5]。HbA1c是评价血糖控制程度的良好指标,SCH组仅HbA1c和TG高于非SCH组,两组间FT₃、FT₄、PBG、TC、HDL-C、LDL-C差异均无统计学意义(P>0.05)。多因素分析显示,HbA1c和TG为SCH发生的危险因素,这与糖尿病患者因糖脂代谢紊乱、慢性炎症反应、组织缺氧等因素,直接或间接通过下丘脑-垂体-甲状腺轴系统等多种途径引起甲状腺激素水平变化有关,加之本组人群的年龄因素影响,使其合并甲状腺疾病尤以SCH者更为

多见^[6]。

本研究中 SCH 组 CRP 水平明显高于非 SCH 组, C 反应蛋白是一种肝脏在 IL-6 诱导下产生的炎症蛋白。有国外报道称,促炎细胞因子的来源主要是内脏脂肪组织,肥胖患者因为过多的脂肪组织产生慢性炎症,而白细胞介素 6(IL-6)是目前探讨导致甲状腺激素失衡的重要因素,这可能是肥胖与炎症导致甲状腺激素水平异常的原因之一^[7]。本研究也得出 BMI 值与 TSH 水平呈负相关的结论,经多因素分析得出 CRP 与 BMI 值为老年 2 型糖尿病患者合并 SCH 的独立危险因素。

24h 尿白蛋白测定是评估糖尿病早期肾损害的重要指标,本研究显示,糖尿病合并 SCH 患者 24h 尿白蛋白明显高于非 SCH 组,经多因素分析证明,24h 尿白蛋白是合并 SCH 的独立危险因素。Yasuda 等^[8] 研究中显示 TSH 水平与蛋白尿显著相关。糖尿病合并 SCH 可能导致糖尿病肾损害,其通路机制可归纳为:①自身免疫因素,多种抗体抗原继发加重肾损害;②交感神经兴奋,肾血流量及有效肾血浆流量下降;③血脂代谢紊乱,过度氧化应激反应,导致肾脏损伤。由此推断 SCH 与糖尿病肾损害可能会相互增加疾病的发生率或促进疾病发展,因此对老年 T2DM 患者更应注意监测 24h 尿白蛋白,以评估肾脏损伤情况。

本研究结果显示,SCH 组患者双胍类药物使用率较非 SCH 组低,且双胍类服药史与 TSH 呈负相关,因此推测长期口服二甲双胍可能是亚临床甲减的保护因素。近年来,已有许多国内外报道,一线降糖药物二甲双胍可能会导致促甲状腺激素的减少,亦或减少亚临床甲减的发生率^[9]。考虑到本研究入组人群均为老年 2 型糖尿病患者,随着年龄增加,甲状腺功

能存在退化可能,机体甲状腺激素分泌不足,TSH 代偿性升高,这可能会影响药物本身对疾病的作用,且本研究为回顾性分析,对于药物与疾病的相关性论证强度不够,需要更大样本量的前瞻性研究证实双胍类药物对甲状腺功能的影响。

综上所述,老年 2 型糖尿病患者合并 SCH 的临床特点为病程长,BMI 值、HbA1c、CRP、TG、24h 尿白蛋白定量较高,冠心病合并率高,双胍类及他汀类的使用率高。因此,对于老年糖尿病患者因积极控制血糖,调节脂质代谢,定期检测炎症指标,早期发现肾功能损害,防治亚临床甲减,从而延缓或减少心脑血管疾病,提高老年患者的生活质量。

参考文献

- 1 苏咏明,黄萍,傅明捷,等.老年 2 型糖尿病患者合并甲状腺疾病的 436 例回顾性分析[J].中国医药导报,2012,9(7):25-27
- 2 Radaideh AR, Nusier MK, Amari FL, *et al.* Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan[J]. Saudi Med J, 2004, 25(8):1046-1050
- 3 杨颖博,付晓丽,田小燕.亚临床甲状腺功能减退对 2 型糖尿病伴冠心病老年患者血脂 CRP Hey 含量的影响[J].浙江临床医学,2015,17(2):272-273
- 4 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2007, 30(Suppl 1):S42-47
- 5 张红艳,李京艳,冀秋.2 型糖尿病与甲状腺疾病的关系[J].山东医药,2012,52(17):52-53
- 6 侯扬,杨静.2 型糖尿病合并亚临床甲状腺功能甲状腺的研究进展[J].中国药物与临床,2015,15(5):656-659
- 7 Neto AM. The influence of body mass index and low-grade systemic inflammation on thyroid hormone abnormalities in patients with type 2 diabetes[J]. Endocrine Journal,2013,60(7):877-884
- 8 Yasuda T, Kaneto H, Kuroda A, *et al.* Subclinical hypothyroidism is independently associated with albuminuria in people with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(3): e75-e77
- 9 张冬磊,杨宁.二甲双胍治疗 2 型糖尿病与亚临床甲状腺功能减退症关系的研究[J].中国糖尿病杂志,2015,23(3):248-250
(收稿日期:2015-06-25)
(修回日期:2015-07-29)
- 5 Paramonov BA, Turkovskii II, Taranova VN, *et al.* Simulation of limb frostbites in air medium [J]. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2009, 147(3): 381-383
- 6 李兆翌,谭丽,黄真.冻伤模型及冻伤机制的研究进展[J].海峡药学,2010,22(8):40-1
- 7 周慧英,薛智谋,周正宇,等.兔冻伤模型的建立[J].上海实验动物科学,2003,23(1):51-52,31
- 8 周旭,吕俊兰,靳士晓,等.家兔皮肤轻度冻伤模型的研究[J].解放军药学报,2011,27(06):516-518
- 9 孟辉,申洪,刘高望,等.早期血流动力学监测在海水灭火器伤初步救治中的应用[J].中国急救医学,2004,24(6):25-27
- 10 张同利,周柏玉,莫淑敏.现代战伤救治的研究进展[J].西北国防医学杂志,2012,33(1):50-52
- 11 王正国.重视战伤救治研究[J].创伤与急危重病医学,2013,1(1):1-4
- 12 Zafar SN, Haider AH, Stevens KA, *et al.* Increased mortality associated with EMS transport of gunshot wound victims when compared to private vehicle transport [J]. Injury, 2014, 45(9): 1320-1326
- 13 王勇,王玮.CT 技术在肢体枪弹伤致心肺远达效应损伤检查中的应用[J].人民军医,2012,55(1):65-67
- 14 Marraccini JV, Lentz K, McKenney MG. Blood pressure effects of thoracic gunshot wounds: the role of bullet image diameter. [J]. American Surgeon,2001, 67(4): 354-356
- 15 李素芝,殷作明,胡德耀,等.高原肢体枪弹伤对循环呼吸系统的影响[J].西南国防医药,2010,20(10):1109-1112
- 16 殷作明,李素芝,胡德耀,等.高原高寒战时环境肢体枪弹伤后电解质代谢的动物实验研究[J].创伤外科杂志,2011,13(2):155-158
(收稿日期:2015-09-28)
(修回日期:2015-10-01)

(上接第 43 页)