

• 临床检验研究论著 •

乙型糖尿病患者甲状腺激素及自身抗体异常的临床分析

林 养, 吴春芳, 邓丽花, 李春鸿

(湛江市第四人民医院, 广东湛江 524008)

摘要:目的 通过分析乙型糖尿病患者和健康对照组甲状腺激素及自身抗体的异常情况, 探讨乙型糖尿病和甲状腺疾病的关系。方法 对 396 例乙型糖尿病患者及 411 例健康体检者(对照组)测定其血清促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平, 同时测定其抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)及抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)。结果 在健康对照组中, 甲状腺激素异常发病率为 7.5%, 其中男性为 5.5%, 女性为 9.4%, 女性亚甲减患病率为 4.7%, 高于男性亚甲减患病率的 1.5%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 健康对照组中 TPOAb 阳性率为 10.2%, TGAb 阳性率为 6.6%。在乙型糖尿病患者(T2DM)患者中, 甲状腺激素异常发病率为 16.2%, 男性为 12.3%, 女性为 20.5%, 其中女性亚甲减患病率为 9.2% 高于男性 4.3%, 差异有统计学意义($P < 0.01$), T2DM 患者亚甲减占甲状腺功能异常发生率的 40.6%; TPOAb 阳性率为 15.2%, TGAb 阳性率为 7.1%。结论 乙型糖尿病患者中甲状腺疾病患病率较健康对照组明显增加, 以女性亚甲减为主; 对糖尿病患者进行甲状腺自身抗体筛查及定期监测 FT3、FT4、TSH, 对糖尿病患者的病情的评估、预后的判断和指导治疗具有重要的临床意义。

关键词: 糖尿病, 2 型; 甲状腺激素类; 自身抗体

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.13.020

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)13-1713-03

Clinical analysis on thyroid hormone and autoantibodies in patients with type 2 diabetes mellitus

Lin Yang, Wu Chunfang, Deng Lihua, Li Chunhong

(Zhanjiang Municipal Fourth People's Hospital, Zhanjiang, Guangdong 524008, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and thyroid diseases by analyzing the abnormal status of thyroid hormone and antibodies in T2DM patients and the healthy control group. **Methods** The serum thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), anti-thyroglobulin antibody (TGAb) and anti-thyroid peroxidase antibody (TPOAb) were measured in 396 patients with T2DM and 411 healthy persons. **Results** In the healthy group, the incidence rate of abnormal thyroid hormone was 7.5%, in which the male was 5.5% and female was 9.4%, the incidence rate of subclinical hypothyroidism in females was 4.7%, which was higher than 1.5% in males, there was statistically significant difference between them ($P < 0.05$); the positive rate of TPOAb in the healthy control group was 10.2% and the positive rate of TGAb was 6.6%; in T2DM patients, the incidence rate of thyroid hormone abnormalities was 16.2%, which in males and females were 12.3% and 20.5% respectively, among them the incidence rate of subclinical hypothyroidism in females was 9.2%, which was significantly higher than 4.3% in males, the difference had statistical significance ($P < 0.01$), T2DM patients with subclinical hypothyroidism accounted for 40.6% of thyroid dysfunction incidence rate; the positive rate of TPOAb was 15.2% and the positive rate of TGAb was 7.1%. **Conclusion** The incidence rate of thyroid diseases in T2DM patients is significantly increased compared with the healthy control group, subclinical hypothyroidism in females is predominant; screening thyroid autoantibodies and monitoring FT3, FT4 and TSH at regular intervals in T2DM have the important clinical significance for evaluating the disease condition, judging prognosis and guiding treatment.

Key words: diabetes mellitus, type 2; thyroid hormones; autoantibodies

随着生活水平的提高, 我国乙型糖尿病(T2DM)患者的数量呈现明显上升的趋势, 而随着技术进步、检测手段的提高, 甲状腺疾病的诊断率也越来越高, 糖尿病和甲状腺疾病是最常见的两大内分泌系统疾病, 两者密切相关, 可以并存。糖尿病患者存在除胰腺 α 、 β 细胞以外的多种激素分泌异常, 这些激素与糖尿病的进程及其并发症可能存在关联, 其中甲状腺激素占有重要的地位。故近年来针对糖尿病合并甲状腺疾病关注度日益加深, 但本地区流行病学资料尚欠缺。本文通过分析 2011 年 1 月至 2012 年 12 月在本院糖尿病专科门诊和住院的乙型糖尿病患者以及在此期间来本院健康体检的同龄人的甲状腺

功能情况, 探讨乙型糖尿病和甲状腺疾病的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 396 例乙型糖尿病患者为 2011 年 1 月至 2012 年 12 月本院糖尿病专科门诊或住院的患者, 诊断及分型均符合世界卫生组织(WHO)1999 年制订的糖尿病标准。其中男 211 例, 年龄 18~86 岁, 平均 56.32 岁; 女 185 例, 年龄 24~93 岁, 平均 61.94 岁。对照组选取同期本院健康体检者 411 例, 其中男 198 例, 年龄 22~79 岁, 平均 55.11 岁; 女 213 例, 年龄 23~80 岁, 平均 60.50 岁; 两组基本资料无显著性差异。并排除有糖尿病急性并发症和严重的心、肝、肾脏疾病, 以及已

经明确诊断的甲状腺疾病、用过影响甲状腺功能药物的患者。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 空腹 12 h, 清晨用干燥管采肘静脉血 4 mL, 放置恒温水浴箱 30 min 后以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清。用日本东曹 AIA-1800 全自动荧光免疫分析仪及原装进口的配套试剂(包括校准物及质控物)测定 TSH、FT3、FT4、TPOAb、TGAb 水平。

1.2.2 甲状腺疾病的诊断标准 甲状腺功能亢进包括甲亢及亚甲亢; 甲状腺功能减退包括甲减及亚甲减。甲状腺疾病的诊断标准, 见表 1。

表 1 甲状腺疾病的诊断标准			
诊断	TSH(uIU/mL)	FT3(pg/mL)	FT4(ng/dL)
正常	0.38~5.57	1.8~3.8	0.78~1.86
甲减	>5.57	<1.8	<0.78
亚甲减	>5.57	正常	正常
甲亢	<0.38	>3.8	>1.86
亚甲亢	<0.38	正常	正常

1.3 统计学处理 用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析。计数资料组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 健康对照组的甲状腺疾病患病率 411 例健康体检者中, 甲状腺功能异常者 31 例(7.5%), 男 11 例, 女 20 例, 其中亚甲减男女总计 13 例(3.2%), 占甲功异常的 41.9%, 甲减 7 例(1.7%); 甲亢 5 例(1.2%), 亚甲亢 6 例(1.5%); 亚甲减女性 10 例, 男性 3 例, 女性亚甲减患病率是 4.7% 高于男性亚甲减患病率 1.5%, 差异有统计学意义($\chi^2=5.31, P<0.05$), 但甲亢、亚甲亢及甲减组差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表 2。

表 2 健康对照组的甲状腺疾病患病率[n(%)]						
性别	n	甲亢	亚甲亢	甲减	亚甲减	甲功异常合计
男	198	2(1.0)	3(1.5)	3(1.5)	3(1.5)	11(5.5)
女	213	3(1.4)	3(1.4)	4(1.9)	10(4.7)*	20(9.4)
合计	411	5(1.2)	6(1.5)	7(1.7)	13(3.2)	31(7.5)

*: $P<0.05$, 与男性亚甲减患病率比较。

2.2 T2DM 患者并发甲状腺疾病患病率 396 例乙型糖尿病患者中, 甲状腺激素异常者有 64 例(16.2%), 男 26 例(12.3%), 女 38 例(20.5%), 其中亚甲减 26 例(6.6%), 占甲功异常的 40.6%, 甲减 16 例(4.0%); 甲亢 13 例(3.3%), 亚甲亢 9 例(2.3%); 女性亚甲减 17 例, 患病率为 9.2% 明显高于男性 4.3%, 差异有统计学意义($\chi^2=6.89, P<0.01$), 但甲减、甲亢、亚甲亢组比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表 3。

2.3 健康对照组的甲状腺自身抗体水平的变化 411 例健康体检者中, TPOAb 阳性率为 10.22%, TGAb 阳性率为 6.6%。女性 TPOAb 阳性率为 13.7%, 高于男性(6.6%); 女性 TGAb 阳性率为(9.4%), 高于男性(3.5%)。TPOAb 女性较男性高, 差异有统计学意义($\chi^2=4.1261, P<0.05$), TGAb 女性较男性

高, 差异有统计学意义($\chi^2=4.4095, P<0.05$), 见表 4。

表 3 T2DM 患者的甲状腺疾病患病率[n(%)]						
性别	n	甲亢	亚甲亢	甲减	亚甲减	甲功异常合计
男	211	6(2.8)	4(1.9)	7(3.3)	9(4.3)	26(12.3)
女	185	7(3.8)	5(2.7)	9(4.8)	17(9.2)*	38(20.5)
合计	396	13(3.3)	9(2.3)	16(4.0)	26(6.6)	64(16.2)

*: $P<0.01$, 与男性亚甲减患病率比较。

表 4 健康对照组的甲状腺自身抗体阳性率比较[n(%)]			
性别	n	TPOAb(+)	TGAb(+)
男	198	13(6.6)	7(3.5)
女	213	29(13.7)*	20(9.4)*
合计	411	42(10.22)	27(6.6)

*: $P<0.05$, 与男性患病率比较。

2.4 T2DM 患者的甲状腺自身抗体水平的变化 396 例乙型糖尿病患者中, TPOAb 阳性率为 15.2%, TGAb 阳性率为 7.1%。女患者 TPOAb 阳性率为 22.2%, 高于男患者(9.0%); 女患者 TGAb 阳性率为(10.3%), 高于男患者(4.3%)。TPOAb 女性较男性高, 差异有统计学意义($\chi^2=16.58, P<0.01$), TGAb 女性较男性高, 差异有统计学意义($\chi^2=7.26, P<0.01$), 见表 5。

表 5 T2DM 患者的甲状腺自身抗体阳性率比较[n(%)]			
性别	n	TPOAb(+)	TGAb(+)
男	211	19(9.0)	9(4.3)
女	185	41(22.2)*	19(10.3)*
合计	396	60(15.2)	28(7.1)

*: $P<0.05$, 与男性患病率比较。

3 讨 论

糖尿病和甲状腺疾病之间存在某些共同的病因基础, 两者都与免疫紊乱有关, 糖尿病合并甲状腺疾病被认为是免疫紊乱重叠现象^[1]。T2DM 发病的中心环节是胰岛素抵抗及胰岛素分泌的相对缺乏导致血糖升高, 而血糖的升高可直接对下丘脑—垂体—甲状腺轴造成影响, 且可直接影响甲状腺滤泡细胞的能量供应, 导致甲状腺滤泡细胞对 TSH 的反应性下降, 从而导致 T3、T4 下降, TSH 升高, 致甲状腺功能减退。近期国外不少流行病学研究发现, 糖尿病人群中甲状腺功能异常的发生率达 12.5%~51.6%, 是非糖尿病人群的 2~3 倍, 其中, 以亚临床甲减最常见^[2-3]。本研究中, 健康对照组甲状腺功能异常患病率为 7.5%, 乙型糖尿病甲状腺功能异常患病率为 16.2%, 乙型糖尿病甲状腺功能异常患病率明显高于健康对照组。两组研究对象(健康对照组及 T2DM)均是亚甲减患病率高, 且女性高于男性。健康对照组女性亚甲减患病率为 4.7%, 高于男性亚甲减患病率的 1.5%, 两者差异有统计学意义($\chi^2=5.31, P<0.05$); T2DM 组亚甲减, 女性患病率为 9.2% 高于男性 4.3%, 差异有统计学意义($\chi^2=6.89, P<0.01$)。T2DM 组亚甲减发病率为 6.6% 明显高于健康对照组的 3.2%, 亚临床甲减发病率占甲状腺功能异常患病率的 40.

6%。结果提示 T2DM 患者合并甲状腺功能异常的患病率较健康人群高,尤其以女性亚临床甲状腺功能减退最常见,这与国内外文献[4]报道相似。美国甲状腺协会建议对乙型糖尿病患者进行常规甲状腺功能筛查[5]。

T2DM 患者甲状腺功能异常发病率较高,但 T2DM 合并甲状腺功能异常的患者多无明显的临床症状及体征,多在化验检查时才发现甲状腺功能异常,故建议在糖尿病患者中筛查甲状腺功能。定期监测其 TSH、FT3、FT4 对糖尿病患者的病情的评估、预后的判断和指导治疗具有重要的临床意义。

甲状腺自身抗体阳性是甲状腺功能发生异常的危险因素,几乎已成为学术界公认的事实。本研究显示,T2DM 患者中,TPOAb 阳性率为 15.2%,明显高于对照组的 10.2%。表明 T2DM 患者甲状腺自身免疫反应性较高,从而出现功能损害。这可能与长期的糖代谢紊乱而导致的机体免疫系统功能紊乱有关。

本课题两组研究对象(健康对照组及 T2DM 组)女性患者的 TPOAb、TGAb 阳性率均高于男性。健康对照组女性 TPOAb 阳性率为 13.7%,高于男性(6.6%);女性 TGAb 阳性率为(9.4%),显著高于男性(3.5%)。T2DM 组女患者 TPOAb 阳性率为 22.2%,高于男患者(9.0%);女患者 TGAb 阳性率为(10.3%),显著高于男患者(4.3%),研究结果提示,性别可能与甲状腺自身免疫损伤有关,TPOAb 阳性的 T2DM 患者发生甲状腺功能异常的风险较高。英国一项长期随访研究显示,在甲状腺抗体阳性的 T2DM 患者中有较大比例为亚临床甲功能的异常[6]。由于其起病隐匿,常被忽视,亚临床甲减有发展为临床甲减及易合并血脂异常使动脉粥样硬化、

心肌梗死等心血管疾病的发病率和病死率增高的潜在风险。因此,建议对甲状腺自身抗体阳性的 T2DM 患者应定期检查甲状腺功能,以早期发现并及时治疗。

参考文献

- [1] Goswami R, Marwaha RK, Goswami D, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity in sporadic idiopathic hypoparathyroidism in comparison to type 1 diabetes and premature ovarian failure[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(11): 4256-4259.
- [2] Vondra K, Vrbikova J, Dvorakova K. Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus[J]. Minerva Endocrinol, 2005, 30(4): 217-236.
- [3] Junik R, Kozinski M, Debska KK. Thyroid ultrasound in diabetic patients without overt thyroid disease [J]. Acta Radiol, 2006, 47(7): 687-691.
- [4] Smithson M J. Screening for thyroid dysfunction in a community population of diabetic patients[J]. Diabetes Med, 1998, 15(2): 148-150.
- [5] Ladeson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(11): 1573-1575.
- [6] Li Y, Teng D, Shah Z, et al. Antithyroperoxidase and anti-thyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes[J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2008, 93(5): 1751-1757.

(收稿日期:2014-02-28)

(上接第 1712 页)

外,鉴于 HCV 亚型非常多,研究者能在此研究的基础上,利用液相芯片易于组合的特点,摸索增加更多亚型的同时分型检测。

本研究因临床阳性样本的限制,对于丙型肝炎 3a 亚型病毒未能获得临床检测方面的实验数据,虽通过标准品模拟检测实验成功建立了方法,但对 3a 亚型的临床应用效果还需要进一步验证。

参考文献

- [1] 张太松,李明. 丙型肝炎病毒基因分型与临床分子诊断[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2010, 2(5): 289-293.
- [2] 赵晶,孟令章,陶钧,等. HCV 分子流行病学的研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2011, 6(5): 364-367.
- [3] Alberti A, Benvegnu L. Management of hepatitis C[J]. J Hepatol, 2003, 1(38): 8104-8118.
- [4] Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2002, 36(5): 835-846.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病分会和肝病分会. 丙型肝炎防治指南[M]. 2004: 3.
- [6] Orsent H, Vrolijk JM, Veldt BJ, et al. Hepatitis C 2002 guidelines: summary and annotations[J]. Scand J Gastroenterol Suppl, 2003, 39(2): 105-110.
- [7] Mchutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C[J]. New Engl J Med, 1998, 339(21): 1485-1492.

- [8] Qin ZF, Sun J, Lu TK, et al. Subtyping animal influenza virus with general multiplex RT-PCR and Liquechip high throughput (GM-PLex)[J]. Virol Sin, 2012, 27(2): 120-131.
- [9] Oliver KG, Kettman JR, Fulton RJ. Multiplexed analysis of human cytokines by use of the FlowMetrix system [J]. Clin Chem, 1998, 44(19): 2057-2060.
- [10] Han X, Wang H, Chen H, et al. Development and primary application of a fluorescent liquid bead array for the simultaneous identification of multiple genetically modified maize[J]. Biosens Bioelectron, 2013, 11(2): 360-366.
- [11] 陈茹,毕英佐,刘志玲,等. 建立液相芯片方法检测鉴别结核分支杆菌符合群、鸟分支杆菌与副结核分枝杆菌[J]. 微生物学通报, 2011, 38(6): 908-915.
- [12] 王子良,王颖,彭少杰,等. 新型液相芯片系统在食源性致病菌快速检测中的应用研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(3): 462-465.
- [13] 范丽,李裕昌,康晓平,等. Luminex 液相芯片技术检测 6 种虫媒病毒方法的建立[J]. 解放军医学杂志, 2012, 37(5): 459-463.
- [14] 欧叶青,顾大勇,史蕾,等. 8 种重大烈性传染病病毒液相芯片检测方法的建立[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2012, 35(1): 154-158.
- [15] 何雅青,张海龙,杨洪,等. 液相芯片检测轮状病毒和诺如病毒方法的建立[J]. 中国病毒病杂志, 2011, 1(5): 376-381.

(收稿日期:2014-01-08)