

2 型糖尿病患者高甘油三酯血症-腰围表型与甲状腺功能异常的关系

徐庆海 马颖 李铁马

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病患者高甘油三酯血症-腰围表型(HTWC)与甲状腺功能的关系。**方法** 选取 2 型糖尿病患者 808 例,以血甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L、腰围男性 ≥ 85 cm 或女性 ≥ 80 cm 为切点,分为 4 组:正常组($n=162$)、单纯高甘油三酯组($n=112$)、单纯腹型肥胖组($n=262$)、HTWC 组($n=272$)。测量所有患者身高、体重、腰围、血压;检测血糖、血脂、促甲状腺激素、游离 T_3 、游离 T_4 、甲状腺过氧化物酶抗体水平,计算体重指数以及稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。**结果** HTWC 组体重指数、收缩压、腰围、HOMA-IR、促甲状腺激素、甲状腺过氧化物酶抗体均高于其他 3 组($F=5.537\sim 53.038$, P 均 <0.05),而高密度脂蛋白-胆固醇、游离 T_4 显著低于其他 3 组($F=8.561, 4.399$, P 均 <0.05),且 HTWC 组亚临床甲状腺功能减退症和甲状腺抗体阳性发生率较其余 3 组明显升高($\chi^2=4.348, 4.774$, P 均 <0.05)。Logistic 回归分析显示 HTWC 是 2 型糖尿病发生亚临床甲状腺功能减退症的危险因素(优势比 $=1.461$, 95%CI: 1.073 ~ 1.990, $P=0.016$)。**结论** 在 2 型糖尿病患者中,HTWC 与甲状腺功能异常存在相关性,并可增加亚临床甲状腺功能减退症的患病风险。

【关键词】 2 型糖尿病;高甘油三酯血症-腰围表型;甲状腺功能

Association of hypertriglyceridaemic-waist phenotype with thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus Xu Qinghai, Ma Ying, Li Tiema. Department of Internal Medicine, Hangu Chinese Medicine Hospital, Binhai New Area, Tianjin 300480, China

【Abstract】 Objective To investigate the association of hypertriglyceridaemic-waist (HTWC) phenotype with thyroid function in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** Based on the cutoff point of plasma triglycerides concentration (≥ 1.7 mmol/L) and waist circumference (≥ 85 cm in men or ≥ 80 cm in women), 808 patients with type 2 diabetes mellitus were divided into four groups: normal group ($n=162$), hypertriglyceridemia group ($n=112$), abdominal obesity group ($n=262$) and HTWC group ($n=272$). Height, weight, waist circumference, blood pressure were measured. Levels of blood glucose, blood lipids, thyroid stimulating hormone, free T_3 , free T_4 and thyroid peroxidase antibody were detected. Body mass index (BMI), homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) were calculated. **Results** BMI, systolic blood pressure, waist circumference, HOMA-IR, thyroid stimulating hormone and thyroid peroxidase antibody in HTWC group were significantly higher than those in other three groups ($F=5.537\sim 53.038$, all $P<0.05$), while high density lipoprotein-cholesterol and free T_4 were lower than those in other three groups ($F=8.561, 4.399$, all $P<0.05$). Compared with other three groups, the incidence of subclinical hypothyroidism and positive thyroid autoantibody were significant increased in HTWC group ($\chi^2=4.348, 4.774$, all $P<0.05$). Logistic regression analysis revealed that HTWC was a risk factor of subclinical hypothyroidism in type 2 diabetes mellitus (odds ratio $=1.461$, 95% CI: 1.073-1.990, $P=0.016$). **Conclusion** HTWC associates with thyroid dysfunction, and may increase the risk of subclinical hypothyroidism in type 2 diabetes mellitus.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Hypertriglyceridaemic-waist phenotype; Thyroid function

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35; 222-225)

高甘油三酯血症是 2 型糖尿病患者典型的脂代谢紊乱表现,腰围则是腹型肥胖的一个重要预测指标,大量研究表明,这两项指标的联合即高甘油

三酯血症-腰围表型(HTWC,血清甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L 且腰围超标)与糖尿病、胰岛素抵抗及心血管事件的发生相关^[1-3]。糖尿病常伴随甲状腺功能的异常,且脂代谢紊乱和腹型肥胖可导致体内炎症反应和免疫紊乱,而自身免疫紊乱正是多种甲状腺疾病的病理基础^[4]。因此本研究旨在探讨具有该表型的

2 型糖尿病人群甲状腺功能如何, 是否为甲状腺疾病的高发人群, 进而明确 2 型糖尿病合并 HTWC 与甲状腺功能异常的相关性及对这部分人群进行甲状腺功能和自身抗体筛查的必要性。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2012 年 1 月至 2014 年 6 月在天津滨海新区汉沽中医院住院的 2 型糖尿病患者 808 例(男性 478 例, 女性 330 例), 年龄 20~76 岁, 平均(55.6 ± 12.8)岁。所有患者均符合 2006 年世界卫生组织修订的糖尿病诊断标准。以血甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L、腰围男性 ≥ 85 cm 或女性 ≥ 80 cm 为切点, 将研究对象分为正常组(162 例)、单纯高甘油三酯组(112 例)、单纯腹型肥胖组(262 例)、HTWC 组(272 例)^[5]。所有人选者均排除:(1)1 型糖尿病或其他特殊类型糖尿病。(2)无个人或家族甲状腺疾病史, 外科检查无可触及性甲状腺肿, 近半年内未服用影响甲状腺功能的药物。(3)酮症、糖尿病非酮症性高渗性昏迷、急性心、脑血管疾病等应激状态。(4)入院前 1 个月有使用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂及贝特类调脂药物史。(5)孕妇或产后 1 年者。

1.2 方法 收集患者入院时的临床资料, 包括: 性别、年龄、病程、既往史, 测量身高、体重、腰围、臀围、收缩压、舒张压, 计算体重指数。所有患者清晨空腹采静脉血查空腹血糖、空腹胰岛素、HbA1c、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、总胆固醇、促甲状腺激素(TSH)、游离 T₃、游离 T₄、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb), 计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=空腹血糖 \times 空腹胰岛素/22.5。甲状腺各项指标的参考值范围分别为: TSH 0.38~4.31 mU/L, 游离 T₃ 2.77~5.85 pmol/L, 游离 T₄ 10.14~24.18 pmol/L, TPOAb < 34 U/ml。甲状腺功能异常定义为:(1)甲状腺功能亢进症(甲亢): TSH < 0.38 mU/L 而游离 T₄、游离 T₃ 升高或只有游离 T₃ 升高(T₃ 型甲亢)。(2)亚临床甲亢: TSH < 0.38 mU/L 而游离 T₄、游离 T₃ 正常。(3)甲状腺功能减退症(甲减): TSH > 4.31 mU/L 而游离 T₄ 降低。(4)亚临床甲减: TSH > 4.31 mU/L 而游离 T₄、游离 T₃ 正常。(5)TPOAb > 34 U/ml 为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件, HOMA-IR 为偏态分布, 采用对数转化为正态分布数据, 其他计量资料为正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用方差分析, 两两比较采用 LSD 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 用多因素 Logistic 回归分析(Backward LR 法)评价 HTWC 与甲状腺功能异常的

相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较 HTWC 组体重指数、收缩压、腰围、HOMA-IR、TSH、TPOAb 均高于正常组、单纯高甘油三酯组、单纯腹型肥胖组(P 均 < 0.05), 而 HDL-C、游离 T₄ 均低于其他 3 组(P 均 < 0.05), HTWC 组舒张压、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、空腹血糖、游离 T₃、游离 T₄ 均高于正常组(P 均 < 0.05); 各组间年龄、病程、HbA1c、游离 T₃ 差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 见表 1。

2.2 甲状腺功能异常比较 HTWC 组亚临床甲减及 TPOAb 阳性的发生率较其他 3 组明显升高(P 均 < 0.05), 单纯腹型肥胖组亚临床甲减、TPOAb 阳性的发生率亦高于正常组($P < 0.05$), 而各组间甲亢、亚临床甲亢、甲减的发生率差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 见表 2。

2.3 以甲状腺功能异常为因变量的 Logistic 回归分析 分别以甲亢、亚临床甲亢、甲减、亚临床甲减、TPOAb 阳性为因变量, 以年龄、性别、病程、腰围、体重指数、收缩压、舒张压、空腹血糖、HbA1c、HOMA-IR、血脂、是否为 HTWC 为自变量进行 Logistic 回归分析, 发现 HTWC 是 2 型糖尿病发生亚临床甲减的危险因素[优势比(OR)=1.461, 95% CI: 1.073~1.990, $P = 0.016$]。

3 讨论

HTWC 是一种将生化指标与人体测量学指标联合起来的代谢紊乱组合, 最先是由加拿大魁北克心血管研究的 Lemieux 等^[6]提出, 认为该表型可作为判断代谢异常三联征即“高胰岛素血症、高载脂蛋白 B 血症、小而密低密度脂蛋白颗粒”的有用指标, 并可作为筛查心血管疾病高危人群的有效方法。大量的流行病学研究显示, 甲状腺功能与导致心血管疾病的诸多危险因素相关, 如高血糖、胰岛素抵抗、腹型肥胖、血脂异常等, 且甲状腺激素的轻微变化均可能对心血管系统造成影响^[7]。而国内、外研究均表明 HTWC 是上述诸多心血管危险因素的集合体^[8]。同时, 2 型糖尿病人群又常常伴发甲状腺功能的异常, 因此本研究旨在探讨对 2 型糖尿病合并 HTWC 这一特殊人群进行甲状腺功能和自身抗体筛查的必要性。

本研究通过对比分析发现 HTWC 组体重指数、腰围、收缩压、HOMA-IR 均高于其他 3 组, 而 HDL-C 水平显著低于其他 3 组, 表明 HTWC 表型是腹型肥胖、高血压、胰岛素抵抗、血脂谱异常的聚集, 这与

Yu 等^[9]在中国人群的研究结果相一致。其次,本研究还发现,HTWC 组 TSH 明显升高,而游离 T₄ 显著降低,提示 HTWC 表型人群更易发生以甲减为主要特征的甲状腺功能紊乱,且因其 TPOAb 水平较高,表明该人群已存在潜在的甲状腺细胞损伤。有研究发现,TPOAb 水平升高提示甲状腺功能异常的 5 年发生率显著增加^[10]。本研究对 4 组甲状腺功能异常情况进行比较发现,HTWC 组亚临床甲减的发生率和 TPOAb 阳性率均较其他 3 组高,提示 2 型糖尿病合并 HTWC 者更容易出现甲状腺功能障碍(主要表现为亚临床甲减)及甲状腺免疫异常。其机制可能如下:(1)脂代谢紊乱常伴随着体内代谢系统和免疫系统的一系列变化,如氧化应激增加、炎症反应增

强等,而这些变化会产生大量的晚期糖基化终末产物,后者可能对甲状腺细胞和组织功能产生直接影响,或者通过与特异受体结合而改变蛋白质和细胞的功能^[11-12]。(2)HTWC 者 HDL-C 水平显著下降,从而使全身氧化应激显著增强,并影响脂肪细胞因子的分泌水平^[13-14]。(3)有研究发现,HTWC 表型与炎症反应因子的水平相关,具有该表型的人群 C 反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 水平明显升高^[9]。而这些炎症反应因子能够抑制甲状腺细胞的钠/碘转运体 mRNA 的表达及碘摄取的活性,从而使甲状腺激素合成与分泌异常,发生甲状腺功能紊乱^[15]。(4)腰围是反映腹型肥胖的指标,腹型肥胖可诱导内质网应激、多种脂肪细胞因子如瘦素、脂联素、内脂素

表 1 4 组受试者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	腰围(cm)
正常组	162	55.0 ± 11.3	6.4 ± 6.3	20.4 ± 2.2	121 ± 16	70 ± 8	76.0 ± 4.9
单纯高甘油三酯组	112	52.9 ± 13.0	6.1 ± 5.3	23.7 ± 3.2 ^a	126 ± 16	73 ± 10	80.7 ± 4.5 ^a
单纯腹型肥胖组	262	56.4 ± 12.6	6.6 ± 5.6	26.0 ± 3.1 ^a	128 ± 18	75 ± 10 ^a	97.0 ± 8.8 ^{ab}
HTWC 组	272	56.2 ± 11.8	6.7 ± 5.4	27.4 ± 4.1 ^{abc}	138 ± 16 ^{abc}	78 ± 11 ^{ab}	100.2 ± 9.3 ^{abc}
F 值		2.237	0.755	24.681	13.449	4.697	53.038
P 值		>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

组别	例数	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)
正常组	162	4.79 ± 1.11	0.82 ± 0.31	2.87 ± 0.90	1.63 ± 0.39	8.16 ± 3.24	8.61 ± 2.28
单纯高甘油三酯组	112	5.47 ± 0.99 ^a	2.63 ± 0.91 ^a	3.36 ± 0.51 ^a	1.43 ± 0.23	9.70 ± 5.10	9.15 ± 2.78
单纯腹型肥胖组	262	4.87 ± 0.86	1.19 ± 0.29 ^b	3.02 ± 0.76	1.46 ± 0.28	8.37 ± 2.81	8.65 ± 1.95
HTWC 组	272	5.67 ± 1.42 ^a	3.67 ± 1.38 ^{ac}	3.41 ± 0.11 ^{ac}	1.19 ± 0.26 ^{abc}	9.85 ± 5.36 ^a	8.67 ± 2.05
F 值		4.770	28.929	12.073	8.561	3.128	0.155
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	>0.05

组别	例数	HOMA-IR ^c	TSH(mIU/L)	游离 T ₄ (pmol/L)	游离 T ₃ (pmol/L)	TPOAb(U/ml)	游离 T ₃ /游离 T ₄
正常组	162	0.32 ± 0.65	1.59 ± 0.98	17.65 ± 2.95	4.40 ± 0.49	14.20 ± 5.26	0.26 ± 0.03
单纯高甘油三酯组	112	0.76 ± 0.61 ^a	1.63 ± 0.76	16.72 ± 2.67	4.71 ± 0.77	22.76 ± 10.97	0.30 ± 0.06
单纯腹型肥胖组	262	0.85 ± 0.77 ^a	1.64 ± 0.92	16.77 ± 2.52	4.90 ± 0.98	40.66 ± 9.83	0.28 ± 0.05
HTWC 组	272	1.18 ± 0.81 ^{abc}	2.42 ± 0.86 ^{abc}	14.53 ± 2.51 ^{abc}	4.89 ± 0.88	59.80 ± 10.34 ^{abc}	0.33 ± 0.17 ^a
F 值		7.711	5.537	4.399	0.411	20.532	3.454
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.05

注:与正常组相比,^a $P < 0.05$;与单纯高甘油三酯组相比,^b $P < 0.05$;与单纯腹型肥胖组相比,^c $P < 0.05$;HTWC:高甘油三酯血症-腰围表型;BMI:体重指数;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;FBG:空腹血糖;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;TSH:促甲状腺激素;TPOAb:甲状腺过氧化物酶抗体;^c:数据进行对数转换;1 mmHg=0.133 kPa

表 2 4 组受试者甲状腺功能异常情况比较[n(%)]

组别	例数	甲亢	亚临床甲亢	甲减	亚临床甲减	TPOAb 阳性
正常组	162	0(0.00)	1(0.61)	7(4.32)	9(5.55)	7(4.32)
单纯高甘油三酯组	112	1(0.89)	3(2.67)	5(4.46)	11(9.82)	7(6.25)
单纯腹型肥胖组	262	4(1.50)	7(2.53)	10(3.81)	21(8.01) ^a	18(6.87) ^a
HTWC 组	272	3(1.10)	6(2.20)	10(3.67)	33(12.13) ^{abc}	25(9.19) ^{abc}
χ^2 值		2.436	2.342	5.890	4.348	4.774
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与正常组相比,^a $P < 0.05$;与单纯高甘油三酯组相比,^b $P < 0.05$;与单纯腹型肥胖组相比,^c $P < 0.05$;HTWC:高甘油三酯血症-腰围表型;TPOAb:甲状腺过氧化物酶抗体;甲亢:甲状腺功能亢进症;甲减:甲状腺功能减退症

等水平的变化^[16]。这些因素交叉作用可导致炎症反应和免疫紊乱,而自身免疫系统紊乱正是多种甲状腺疾病的病理基础。*Logistic* 回归分析显示,HTWC 为 2 型糖尿病患者发生亚临床甲减的危险因素,提示 HTWC 可能对亚临床甲减具有重要预测价值,但这一发现仍需要大样本的前瞻性研究进一步明确。

综上所述,2 型糖尿病合并 HTWC 者是发生甲状腺功能紊乱及自身免疫异常的高危人群,对这部分人群进行甲状腺激素及自身抗体的筛查,有助于早期发现甲状腺功能异常,以使患者尽早获得干预,控制代谢紊乱,减少甲状腺疾病对心血管系统造成的影响。

参 考 文 献

- [1] Zhang M, Gao Y, Chang H, et al. Hypertriglyceridemic-waist phenotype predicts diabetes: a cohort study in Chinese urban adults[J]. BMC Public Health, 2012, 12: 1081.
- [2] Carlsson AC, Risérus U, Årnlöv J. Hypertriglyceridemic waist phenotype is associated with decreased insulin sensitivity and incident diabetes in elderly men[J]. Obesity (Silver Spring), 2014, 22(2): 526-529.
- [3] Sarrafzadegan N, Khosravi-Boroujeni H, Esmailzadeh A, et al. The association between hypertriglyceridemic waist phenotype, menopause, and cardiovascular risk factors[J]. Arch Iran Med, 2013, 16(3): 161-166.
- [4] Szapary PO, Bloedon LT, Samaha FF, et al. Effects of pioglitazone on lipoproteins, inflammatory markers, and adipokines in nondiabetic patients with metabolic syndrome[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(1): 182-188.
- [5] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体重指数和腰围切点的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(1): 5-10.
- [6] Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? [J]. Circulation, 2000, 102(2): 179-184.
- [7] Iervasi G, Nicolini G. Thyroid hormone and cardiovascular system: from basic concepts to clinical application [J]. Intern Emerg Med, 2013, 8(Suppl 1): S71-S74.
- [8] Wang A, Li Z, Zhou Y, et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype and risk of cardiovascular diseases in China: results from the Kailuan Study [J]. Int J Cardiol, 2014, 174(1): 106-109.
- [9] Yu Z, Sun L, Qi Q, et al. Hypertriglyceridemic waist, cytokines and hyperglycaemia in Chinese [J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42(10): 1100-1111.
- [10] 李玉姝, 赵东, 单忠艳, 等. 不同碘摄入量地区甲状腺自身抗体的流行病学五年随访研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(6): 518-522.
- [11] Sousa MM, Du Yan S, Fernandes R, et al. Familial amyloid polyneuropathy: receptor for advanced glycation end products-dependent triggering of neuronal inflammatory and apoptotic pathways [J]. J Neurosci, 2001, 21(19): 7576-7586.
- [12] Benedict RH, Bobholz JH. Multiple sclerosis [J]. Semin Neurol, 2007, 27(1): 78-85.
- [13] Kontush A, de Faria EC, Chantepie S, et al. A normotriglyceridemic, low HDL-cholesterol phenotype is characterised by elevated oxidative stress and HDL particles with attenuated antioxidative activity [J]. Atherosclerosis, 2005, 182(2): 277-285.
- [14] Wu ZH, Zhao SP, Ye HJ. The beneficial effects of high-density lipoprotein on adipocytes may relate to its anti-atherogenic properties [J]. Med Hypotheses, 2006, 67(5): 1195-1199.
- [15] Mandrup-Poulsen T, Nerup J, Reimers JI, et al. Cytokines and the endocrine system. II. Roles in substrate metabolism, modulation of thyroidal and pancreatic endocrine cell functions and autoimmune endocrine diseases [J]. Eur J Endocrinol, 1996, 134(1): 21-30.
- [16] Cnop M, Foulle F, Velloso LA. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes [J]. Trends Mol Med, 2012, 18(1): 59-68.

(收稿日期: 2015-01-05)

• 消息 •

2015 年第 5 期部分文题介绍

1. 严格随访干预对 2 型糖尿病早期糖尿病肾病转归的影响及相关因素分析 2. 甲状腺结节与代谢综合征及胰岛素抵抗的相关性研究 3. 亚临床甲状腺功能减退症与冠心病及冠心病危险因素的相关性研究 4. 哺乳期大鼠甲状腺功能及自身抗体变化的研究 5. 糖负荷后 0.5 h 高血糖者血糖波动特征分析 6. 胰高血糖素样肽-2 对能量平衡及糖代谢调节的研究进展 7. 胰高血糖素样肽-1 类药物与胰腺安全性 8. 肠促胰素类降糖药物的低血糖风险 9. 1-磷酸鞘氨醇与胰岛素抵抗 10. 糖尿病足溃疡中趋化因子的作用及机制 11. MicroRNA 与肥胖关系的研究进展 12. Betatrophin: 糖尿病再生治疗的新希望 13. 糖尿病肾病与表观遗传学的研究进展 14. 高脂饮食影响消化系统致肥胖机制的研究进展 15. 糖尿病下肢动脉病变诊治进展 16. 1 型糖尿病的非胰岛素治疗研究进展

本刊编辑部