

· 综述 ·

亚临床甲状腺功能减退症对糖尿病血管并发症的影响

彭静 刘煜 曹真真

【摘要】 糖尿病和甲状腺功能障碍是常见的内分泌代谢疾病,糖尿病患者中合并甲状腺功能异常者越来越多,其中以亚临床甲状腺功能减退症居多。目前大多数研究认为,亚临床甲状腺功能减退症可通过引起血脂紊乱、血流动力学异常及内皮功能紊乱等机制,参与并加重糖尿病微血管及大血管并发症。

【关键词】 糖尿病;亚临床甲状腺功能减退症;糖尿病血管并发症

Influence of subclinical hypothyroidism on diabetic vascular complications Peng Jing*, Liu Yu, Cao Zhenzhen. *The Second Clinical Medical College of Jilin University, Changchun 130000, China

Corresponding author: Liu Yu, Email: drliuyu@jlu.edu.cn

【Abstract】 Diabetes and thyroid dysfunction are common endocrine metabolic disease. Abnormal thyroid function in patients with diabetes is increasing, particularly with subclinical hypothyroidism. Recently, most studies show that subclinical hypothyroidism participates in and increases diabetic microvascular and macrovascular complications by inducing dyslipidemia, hemodynamic abnormalities and endothelial dysfunction.

【Key words】 Diabetes mellites; Subclinical hypothyroidism; Diabetic vascular complications

糖尿病的发病趋势逐年上升,已经成为 21 世纪人类最大的健康威胁之一。长期碳水化合物以及脂肪、蛋白质代谢的紊乱可以引起多系统损害,其导致的并发症更是严重影响患者的生活质量,减少了患者的预期寿命。糖尿病和甲状腺功能障碍是常见的内分泌代谢性疾病,研究发现,在糖尿病患者中甲状腺功能异常很常见^[1]。其中合并亚临床甲状腺功能减退症(SCH)的发病率可高达 10.7%~22.4%,且女性患者发病率高于男性,未经治疗的甲状腺疾病,会增加某些糖尿病并发症的风险^[2]。目前国内、外有多项研究表明,SCH 参与并加重糖尿病血管并发症,本文对此综述如下。

1 SCH 对糖尿病微血管并发症的影响及可能机制

糖尿病微血管并发症包括糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变(DR)、糖尿病神经病变,其发生与很多因素相关,包括遗传、年龄、性别、血糖控制水平、糖尿病病程等,近年来多项研究发现,SCH 与糖尿病微血管并发症存在一定相关性。

1.1 SCH 与糖尿病微血管并发症的关系 Chen

等^[3]对 519 例 2 型糖尿病患者的横断面研究指出,252 例糖尿病肾病患者中 SCH 的患病率为 11.5%,且与甲状腺功能正常者相比,SCH 患者发生糖尿病肾病的 OR 值为 3.15,SCH 可能是糖尿病肾病一个独立的危险因素。Furukawa 等^[4]研究 414 例 2 型糖尿病患者,SCH 的患病率为 8.7%,在 29 例糖尿病肾病患者中,SCH 的患病率高达 20.7%,此外,多变量分析显示 SCH 与糖尿病肾病独立相关。同时近年来对 2 型糖尿病患者进行回顾性研究发现,与甲状腺功能正常组对比,SCH 组糖尿病肾病患病率显著增加,SCH 可能影响糖尿病肾病的发生^[5-6]。

关于 SCH 与 DR 相关性研究的结论却不尽一致。Chen 等^[3]对中国台湾人群及 Ramis 等^[7]对高加索人群的研究中均未发现促甲状腺激素(TSH)水平或 SCH 与 DR 有关。但 Yang 等^[8]对 1 170 例糖尿病患者的研究发现,2 型糖尿病合并 SCH 组较单纯 2 型糖尿病组,甲状腺功能正常组中 TSH 水平在 2.0~4.0 mIU/L 者较 0.4~2.0 mIU/L 者,DR 的患病率均增加。Yang 等^[9]对 371 例糖尿病患者的回顾性研究发现,187 例增殖性 DR 患者中 SCH 的患病率(约 27.3%)较无 DR 患者(约 17.4%)高,而且经多因素分析后得出 SCH 是增殖性 DR 的独立危险因素。Kim 等^[10]回顾性分析 489 例糖尿病患者也

指出,在 SCH 组严重 DR 的患病率显著高于甲状腺功能正常组。Wu 等^[11]针对 8 个观察性研究进行荟萃分析得出, SCH 与 DR 存在显著相关性, SCH 患者 DR 的发病率是非 SCH 患者的 2.13 倍。上述研究结果的不一致性可能与研究方法、诊断标准、研究人群特点、种族差异等有关。综上,与甲状腺功能正常者对比, SCH 患者中 DR 的发病率高,尤其是较严重的非增殖性和增殖性 DR。

针对 SCH 与糖尿病神经病变的相关性研究较少,但国内研究者发现 2 型糖尿病患者合并 SCH 组糖尿病神经病变的发生率均显著高于甲状腺功能正常组,推测 SCH 可参与并加重糖尿病神经病变的发生、发展^[5-6]。

1.2 SCH 参与糖尿病微血管并发症发生的可能机制 关于 SCH 参与并加重 2 型糖尿病患者微血管并发症的机制尚不清楚,可能的机制如下:(1) SCH 患者存在以内皮依赖的血管舒张和减少氮氧利用为特征的内皮功能紊乱,且 SCH 常伴同型半胱氨酸(Hcy)水平的升高,可刺激细胞因子、增殖因子表达增加,从不同环节刺激内皮细胞增殖,诱导新生血管形成,还可损伤血管内皮细胞,诱导平滑肌细胞增殖,导致小动脉收缩,加重微血管病变^[12-14]。(2) SCH 患者常存在脂代谢紊乱,游离脂肪酸是反映脂代谢紊乱的关键指标,有研究称游离脂肪酸可通过诱导足细胞内质网应激,增加足细胞凋亡、坏死,还可通过增加白蛋白尿对足细胞的损伤来加速肾病进展^[15-16]。高血脂可通过非酶促糖基化多元醇通路引起组织过氧化,改变细胞膜脂质结构,最终导致微血栓形成,引起 DR^[17]。(3) SCH 患者抗氧化能力显著降低,活性氧簇生成增加,促进、加重微血管并发症^[7]。(4) C 反应蛋白(CRP)是急、慢性炎症反应的标志之一, Kvetny 等^[18]和 Mahto 等^[19]发现, SCH 患者 CRP 水平常升高, CRP 通过 CD32b-Smad3-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路诱导肾纤维化,也可通过加强 CD32b-核因子- κ B 信号通路来介导肾脏炎症反应^[20]。DR 与血管内皮细胞介导的炎症破坏有关^[11]。Muni 等^[21]指出, CRP 能预测黄斑水肿和黄斑及视网膜渗出的危险性,并且还可通过破坏血-视网膜屏障及增加细胞内黏附分子-1 的水平,促进 DR 的进展^[22]。(5) SCH 患者常存在胰岛素抵抗(IR),且抵抗程度可随 TSH 的增加而加重^[23]。IR 可能导致血管扩张能力下降及纤维化,从而导致视网膜血管的破坏和继发的血管再生,还可加重脂代谢紊乱、氧化应激,参与微血管并发症的发生^[24]。(6) SCH 患者心脏输出量降低,外周血管阻力增加,影响肾脏

的血流动力学,也可因甲状腺激素水平的相对不足反射性兴奋交感神经,促进儿茶酚胺分泌,致使肾血流量下降,且 SCH 患者升高的 Hcy 使血小板黏附、聚集增加,促进血栓素形成等构成视网膜病变的基础^[13,25-26]。(7) 免疫系统激活是肾脏疾病发生的重要原因^[27]。SCH 由于机体自身免疫机制异常,常伴抗甲状腺自身抗体的改变,导致肾脏疾病的继发性加重^[3]。(8) 胱抑素 C 作为一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,可抑制 Hcy 分解过程中的酶,升高 Hcy 浓度,并与 Hcy、组织蛋白酶等相互作用形成微血管损伤。最近研究表明,胱抑素 C 在神经系统退行性病变中起重要作用,高水平的胱抑素 C 增加了糖尿病周围神经病变的风险^[28]。

2 SCH 对糖尿病大血管并发症的影响

2.1 SCH 对心血管疾病的影响及可能机制 心血管疾病是 2 型糖尿病最主要的大血管并发症,糖尿病患者发生心血管事件的危险性是非糖尿病患者的 2~4 倍。心血管系统是甲状腺激素作用的主要靶点,甲状腺功能显著影响脂蛋白代谢及一些心血管疾病的风险因素,如升高脂联素水平、加重内皮功能紊乱、IR 等,从而影响心血管疾病的发生风险^[29]。心血管系统对甲状腺激素的反应非常敏感,甲状腺功能异常可导致心血管系统发生改变。Chen 等^[3]对 519 例 2 型糖尿病患者进行(44.0 \pm 7.4)个月的随访研究,其中 SCH 组心血管事件发生率为 24.4%,较甲状腺功能正常组(10.1%)明显增加,在调整年龄、性别、HbA1c、其他心血管事件因素后,其 HR 为 2.93,研究者指出,糖尿病合并 SCH 者有较高的心血管疾病的风险。Rodondi 等^[30]在 3 450 例 SCH 患者及 51 837 名甲状腺功能正常者中进行前瞻性研究,调整年龄、性别后, TSH 水平在 4.5~8.5 mIU/L 者冠心病事件 HR 为 1.00,冠心病死亡 HR 为 1.09,且随着 TSH 水平升高, HR 增加,调整传统心血管事件危险因素后研究结果也类似,再次证明 SCH 可增加心血管事件的发生率,且发生风险及死亡率与 TSH 水平有关。

考虑机制可能为:(1) SCH 可能通过诱导脂代谢紊乱、内皮功能损伤、高凝状态、增加超敏 CRP 和 Hcy 水平等促进动脉粥样硬化形成,从而增加心血管疾病的发生^[31-32]。(2) SCH 因长期轻微的甲状腺激素相对减少影响心脏的收缩和舒张功能,还可通过抑制心肌细胞肌浆网的钙泵活性,直接损伤左心室的舒张和收缩功能^[33-34]。(3) SCH 患者存在不同程度的 IR,可通过增加纤溶酶原激活物抑制剂-1 影响纤维蛋白的溶解,增加血栓形成等增加缺血性

心脏病的风险^[35]。(4)甲状腺自身免疫对心血管系统的作用。研究表明,甲状腺过氧化物酶抗体阳性与增加的冠状动脉痉挛有关^[36]。

2.2 SCH 对下肢血管病变的影响及可能机制

1987 年 Powell 在针对老年妇女的病例对照研究中发现, SCH 与外周动脉疾病有关, 目前也有研究称老年 SCH 患者中外周动脉疾病的发病率明显升高^[37]。但尚缺乏在 2 型糖尿病合并 SCH 患者中研究的大数据, 且目前机制尚不明确, 考虑与 SCH 导致的血脂异常、内皮功能障碍、氧化应激等有关。

综上所述, SCH 可通过多种机制促进、加重糖尿病微血管及大血管并发症。进一步研究和证实相关机制, 对加强临床医生对此关系的认识, 及时发现甲状腺功能异常, 及早诊断和干预治疗, 延缓和减轻糖尿病血管并发症以及改变糖尿病的预后、转归, 提高糖尿病患者的生活质量有重要的临床意义。

参 考 文 献

- [1] Papazafropoulou A, Sotiropoulos A, Kokolaki A, et al. Prevalence of thyroid dysfunction among Greek type 2 diabetic patients attending an outpatient clinic[J]. J Clin Med Res, 2010, 2(2): 75-78. DOI: 10.4021/jocmr2010.03.281w.
- [2] Arya S, Shah B, Arya IN, et al. An elucidatory review of the association between thyroid disorders and diabetes[J]. Int J Med Sci Public Health, 2013, 2(4): 797-800. DOI: 10.5455/ijm-sph.2013.010920133.
- [3] Chen HS, Wu TE, Jap TS, et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients[J]. Diabet Med, 2007, 24(12): 1336-1344. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02270.x.
- [4] Furukawa S, Yamamoto S, Todo Y, et al. Association between subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Endocr J, 2014, 61(10): 1011-1018.
- [5] 邵芬, 李晓行, 章臻翔, 等. 亚临床甲状腺功能减退与 2 型糖尿病慢性并发症的相关性[J]. 医学临床研究, 2014, 31(7): 1291-1293. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2014.07.015.
- [6] 徐静, 朱凤. 亚临床甲状腺功能减退症与 2 型糖尿病微血管并发症关系的研究[J]. 中国实用医药, 2015, 10(34): 100-101. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.34.071.
- [7] Ramis JN, Artigas CF, Santiago MA, et al. Is there a relationship between TSH levels and diabetic retinopathy in the Caucasian population[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 97(3): e45-e47. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.05.015.
- [8] Yang JK, Liu W, Shi J, et al. An association between subclinical hypothyroidism and sight-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2010, 33(5): 1018-1020. DOI: 10.2337/dc09-1784.
- [9] Yang GR, Yang JK, Zhang L, et al. Association between subclinical hypothyroidism and proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients: a case-control study[J]. Tohoku J Exp Med, 2010, 222(4): 303-310.
- [10] Kim BY, Kim CH, Jung CH, et al. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes[J]. Endocr J, 2011, 58(12): 1065-1070.
- [11] Wu J, Yue S, Geng J, et al. Relationship between diabetic retinopathy and subclinical hypothyroidism: a meta-analysis[J]. Sci Rep, 2015, 5: 12212. DOI: 10.1038/srep12212.
- [12] Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction[J]. Clin Sci (Lond), 2005, 109(2): 143-159. DOI: 10.1042/CS20050025.
- [13] 陈晖, 郭媛. 2 型糖尿病视网膜病变患者检测 HCY 和血流变学指标的意义[J]. 海南医学院学报, 2012, 18(3): 325-326. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.2012.03.028.
- [14] Sen U, Pushpakumar SB, Amin MA, et al. Homocysteine in renovascular complications: hydrogen sulfide is a modulator and plausible anaerobic ATP generator[J]. Nitric Oxide, 2014, 41: 27-37. DOI: 10.1016/j.niox.2014.06.006.
- [15] Sieber J, Lindenmeyer MT, Kampe K, et al. Regulation of podocyte survival and endoplasmic reticulum stress by fatty acids[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 299(4): F821-F829. DOI: 10.1152/ajprenal.00196.2010.
- [16] Chung JJ, Huber TB, Gödel M, et al. Albumin-associated free fatty acids induce macropinocytosis in podocytes[J]. J Clin Invest, 2015, 125(6): 2307-2316. DOI: 10.1172/JCI79641.
- [17] 陈辉雄, 张丽萍, 陈玉华. 探讨同型半胱氨酸、血脂及血液流变学在糖尿病视网膜病变中的意义[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(9): 1179-1181. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.09.012.
- [18] Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 61(2): 232-238. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02088.x.
- [19] Mahto M, Chakraborty B, Gowda SH, et al. Are hsCRP levels and LDL/HDL ratio better and early markers to unmask onset of dyslipidemia and inflammation in asymptomatic subclinical hypothyroidism[J]. Indian J Clin Biochem, 2012, 27(3): 284-289. DOI: 10.1007/s12291-012-0206-y.
- [20] You YK, Huang XR, Chen HY, et al. C-Reactive protein promotes diabetic kidney disease in db/db mice via the CD32b-Smad3-mTOR signaling pathway[J]. Sci Rep, 2016, 6: 26740. DOI: 10.1038/srep26740.
- [21] Muni RH, Kohly RP, Lee EQ, et al. Prospective study of inflammatory biomarkers and risk of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial[J]. JAMA Ophthalmol, 2013, 131(4): 514-521. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2299.
- [22] Ceci S, Cvetkovi T, Jovanovi I, et al. C-reactive protein and chitinase 3-like protein 1 as biomarkers of spatial redistribution of retinal blood vessels on digital retinal photography in patients with diabetic retinopathy[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2014, 14(3): 177-184. DOI: 10.17305/bjbm.2014.3.21.
- [23] Gen R, Akbay E, Sezer K. Insulin resistance and cardiovascular risk factors in patients with mild and severe subclinical hypothyroidism[J]. Endocrinologist, 2010, 20(3): 128-130. DOI: 10.1097/TEN.0b013c3181dfc618.
- [24] Forst T, Weber MM, Mitry M, et al. Pilot study for the evaluation of morphological and functional changes in retinal blood flow in patients with insulin resistance and/or type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Sci Technol, 2012, 6(1): 163-168.
- [25] Singer MA. Of mice and men and elephants: metabolic rate sets glomerular filtration rate[J]. Am J Kidney Dis, 2001, 37(1): 164-178.

- [26] 刘光政. 有关亚临床甲状腺功能减退与糖尿病慢性并发症的相关性探究[J]. 大家健康, 2013, 7(6): 105-106.
- [27] Imig JD, Ryan MJ. Immune and inflammatory role in renal disease[J]. Compr Physiol, 2013, 3(2): 957-976. DOI: 10.1002/cphy. c120028.
- [28] Hu Y, Liu F, Shen J, et al. Association between serum cystatin C and diabetic peripheral neuropathy: a cross-sectional study of a Chinese type 2 diabetic population[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171(5): 641-648. DOI: 10.1530/EJE-14-0381.
- [29] Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile[J]. Open Cardiovasc Med J, 2011, 5: 76-84. DOI: 10.2174/1874192401105010076.
- [30] Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality[J]. JAMA, 2010, 304(12): 1365-1374. DOI: 10.1001/jama.2010.1361.
- [31] Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction[J]. Endocr Rev, 2008, 29(1): 76-131. DOI: 10.1210/er.2006-0043.
- [32] Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart[J]. Circulation, 2007, 116(15): 1725-1735. DOI: 10.1161/CIRCULATIONA-HA.106.678326.
- [33] 王敬军. 糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退症的研究进展[J]. 医疗装备, 2015(7): 43-44. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2015.07.020.
- [34] 田林玉. 亚临床甲状腺功能减退症与 2 型糖尿病及其慢性并发症相关性研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(21): 3938-3941. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.21.034.
- [35] Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis[J]. Thyroid, 2004, 14(6): 443-446. DOI: 10.1089/105072504323150750.
- [36] Lee SW, Cho KI, Kim HS, et al. The impact of subclinical hypothyroidism or thyroid autoimmunity on coronary vasospasm in patients without associated cardiovascular risk factors[J]. Korean Circ J, 2015, 45(2): 125-130. DOI: 10.4070/kcj.2015.45.2.125.
- [37] Mya MM, Aronow WS. Increased prevalence of peripheral arterial disease in older men and women with subclinical hypothyroidism[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2003, 58(1): 68-69.

(收稿日期: 2016-06-21)

(上接第 22 页)

4 巨分子 TSH 血症的诊断

巨分子 TSH 血症的诊断主要依靠实验室检查, 由巨分子 TSH 引起的巨分子 TSH 血症的临床误诊主要取决于是否进行巨分子 TSH 筛检试验。凝胶过滤层析法是分离巨分子 TSH 的主要方法^[5]。加入酸性洗脱缓冲液 (pH 3.0) 通过凝胶过滤层析法来分离抗原-抗体复合物。通过这种方法, 大分子 TSH 会减少, 而小分子 TSH 数量会增加。因为酸性的洗脱液会干扰常规 TSH 检测试剂的免疫原性, 而且这种方法非常昂贵, 因此, 这种方法一般不常规应用于 TSH 的检测。若将巨分子 TSH 血清样本与无干扰物的甲减样本混合一起培养, 发现巨分子 TSH 标本中的抗 TSH 抗体与甲减标本中的 TSH 结合, 形成巨分子 TSH。因此再次检测混合溶液中的 TSH 水平是下降的。此法可用于巨分子 TSH 血症的鉴别诊断。巨分子 TSH 筛查策略见图 1^[5]。

当检测样本经聚乙二醇沉淀法预处理后或与甲减样本混合后检测 TSH 降低, 或检测样本经连续稀释后出现线性升高, 需考虑巨分子 TSH 的存在。需进一步行凝胶过滤层析法可明确诊断^[5]。

虽然, 目前巨分子 TSH 的临床意义及其普遍性并不十分清楚。但早期识别巨分子 TSH 可有效减少实验室误差避免误诊, 还可减少不必要的检查 (或) 治疗。为了避免误诊亚临床甲减, 临床遇到单纯 TSH 水平升高时需考虑巨分子 TSH 的存在。巨分子 TSH 缺乏生物活性, 因此由其引起的 TSH 水平升高患者一般不需要治疗。但对于巨分子 TSH 血

症患者, 需注意随访观察, 尤其是抗甲状腺抗体阳性患者和新生儿患者。因为这部分人群 TSH 检测值并不准确, 还需结合临床症状和 FT₄ 水平, 明确诊断。FT₄ 的检测建议采用平衡透析-液相色谱/串联质谱法检测^[5]。

目前巨分子 TSH 的检测由于其检测方法局限性和价格昂贵等原因, 临床尚不能常规开展。但对于不明原因的 TSH 升高, 且与临床不符时, 需考虑巨分子 TSH 血症。这对减少实验室误差, 协助临床诊断, 避免误诊有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 李继尧. 促甲状腺激素的神经内分泌调节[J]. 生物学通报, 1998, 33(10): 26-28.
- [2] Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, et al. Falsely elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level due to macro-TSH[J]. Endocr J, 2009, 56(3): 435-440.
- [3] Spira O, Gafni M, Ben-David C, et al. TSH binding proteins in rat and human serum[J]. Acta Endocrinol (Copenh), 1987, 115(4): 497-506.
- [4] Estrada JM, Soldin D, Buckey TM, et al. Thyrotropin isoforms: implications for thyrotropin analysis and clinical practice[J]. Thyroid, 2014, 24(3): 411-423. DOI: 10.1089/thy.2013.0119.
- [5] Loh TP, Kao SL, Halsall DJ, et al. Macro-thyrotropin: a case report and review of literature[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(6): 1823-1828. DOI: 10.1210/jc.2011-3490.

(收稿日期: 2016-01-22)