

2 型糖尿病患者血清正常范围的甲状腺激素水平与肌少症的相关性研究

应瑞雪 艾李雅 章诗琪 章秋 代芳

安徽医科大学第一附属医院内分泌科, 合肥 230022

通信作者: 代芳, Email: dfang1999@163.com

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清正常范围的甲状腺激素水平对肌少症相关指标的影响。**方法** 纳入 2020 年 4~11 月在安徽医科大学第一附属医院就诊的 192 例 40~70 岁且甲状腺激素水平处于正常范围的 T2DM 患者(男 105 例, 女 87 例), 收集患者一般资料、血糖、血脂、甲状腺功能, 采用生物电阻测量法(BIA)测定四肢骨骼肌含量、香山 EH101 测量握力、简易体能状况量表评分(SPPB)测量躯体功能, 并分析促甲状腺激素(TSH)、总 T_4 (TT_4)、总 T_3 (TT_3)、游离甲状腺激素(FT_4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)与肌少症相关指标的关系。**结果** 研究对象中肌少症检出率为 6.25%, 年龄与四肢骨骼肌质量(ASM)、四肢骨骼肌质量指数(ASMI)、SPPB 呈负相关, 性别与 ASM、ASMI、握力呈正相关, TT_3 与 SPPB 评分呈负相关($\beta = -0.324, P = 0.047$), TT_4 与 ASMI、ASM 呈负相关, TSH 与握力呈负相关($\beta = -0.133, P = 0.032$)。**结论** 在 T2DM 患者中, TT_3 、 TT_4 、TSH 与肌肉相关指标有关, 临床上应关注 T2DM 患者的甲状腺功能状态, 有助于早期识别和筛查肌少症高危个体。

【关键词】 肌少症; 2 型糖尿病; 甲状腺激素

基金项目: 安徽省自然科学基金项目(1608085MH208)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200307-03016

Correlation between normal serum thyroid hormone levels and sarcopenia in patients with type 2 diabetes Ying Ruixue, Ai Liya, Zhang shiqi, Zhang Qiu, Dai Fang. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: Dai Fang, Email: dfang1999@163.com

【Abstract】 Objective To explore the influence of serum thyroid hormone levels in the normal range on the related indicators of sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 192 T2DM patients (105 males and 87 females) with normal thyroid hormone levels between 40 and 70 years old in the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from April 2020 to November 2020 were enrolled. General data of the patients were collected. Blood glucose, blood lipids, thyroid function, bioelectrical impedance analysis (BIA) was used to measure appendicular skeletal muscle, Xiangshan EH101 to measure handgrip strength, SPPB to measure physical performance, and to analyze the relationship between thyroid stimulating hormone (TSH), total thyroxine (TT_4), total triiodothyronine (TT_3), free thyroxine (FT_4), free triiodothyronine (FT_3) and related indicators of sarcopenia. **Results** The prevalence rate of sarcopenia was 6.25%. Age was negatively correlated with appendicular skeletal muscle mass (ASM), appendicular skeletal muscle mass index (ASMI), and the score of short physical performance battery (SPPB). Gender was negatively correlated with ASM and ASMI. Handgrip strength was positively correlated, TT_3 was negatively correlated with the score of SPPB ($\beta = -0.324, P = 0.047$). TT_4 was negatively correlated with ASMI and ASM, where as TSH was negatively correlated with handgrip strength ($\beta = -0.133, P = 0.032$). **Conclusion** In patients with T2DM, TT_3 , TT_4 , and TSH are related to muscle-related indicators. Clinical attention should be paid to the thyroid function status of patients with T2DM, which is helpful for early identification and screening of high-risk individuals.

【Keywords】 Sarcopenia; Type 2 diabetes mellitus; Thyroid hormones

Fund program: Anhui Natural Science Foundation Project(1608085MH208)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200307-03016

肌少症是一种与年龄相关的肌肉质量减少,同时存在肌肉力量和(或)躯体功能下降。多项研究表明,2型糖尿病(T2DM)患者较健康人群患肌少症风险明显增高^[1];甲状腺功能异常患者较健康人群肌少症患病率亦显著升高。在甲状腺功能正常的年轻男性中^[2],肌肉质量和肌肉横截面积也与甲状腺激素水平呈负相关^[3]。然而,在甲状腺功能正常的受试者中,很少有研究评估肌肉和甲状腺激素浓度变化之间的关系,其相关性尚不清楚,也缺乏在T2DM患者人群中的研究。本研究通过探讨T2DM患者甲状腺激素水平与肌少症的关系,旨在明确肌少症的影响因素,为临床预防肌少症提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2020年4~11月于安徽医科大学第一附属医院内分泌科住院的甲状腺功能正常的T2DM患者192例,年龄40~70岁,其中,男105例,女87例,平均年龄(55.82 ± 8.15)岁。

1.1.1 入选标准 (1)糖尿病诊断符合1999年WHO糖尿病诊断标准,胰岛 β 细胞功能检测证实为T2DM。(2)甲状腺功能正常:促甲状腺激素(TSH)在正常范围内,即 $0.49 \text{ mU/L} \leq \text{TSH} < 4.91 \text{ mU/L}$ 。(3)均行生物电阻抗技术检查。本研究获得安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准并获得所有研究对象的书面知情同意。

1.1.2 排除标准 (1)妊娠期糖尿病、1型糖尿病及其他特殊类型糖尿病患者。(2)T2DM急性并发症患者。(3)肝、肾功能异常患者。(4)影响肌肉代谢疾病,如类风湿性关节炎、帕金森病、脑梗死患者等。(5)服用影响肌肉质量的药物,如维生素D及其衍生物、钙、生长激素、吡格列酮增敏剂等药物。(6)服用甲状腺激素或抗甲状腺药物治疗的患者。(7)骨质疏松症患者。(8)糖尿病合并周围神经病变患者。

1.2.3 一般资料 所有患者均测量身高、体重,计算体重指数($\text{BMI} = \text{体重}(\text{kg}) / [\text{身高}(\text{m})]^2$),详细询问临床资料。

1.2.4 生化指标 所有研究对象禁食10~12 h,次日空腹抽取肘静脉血,检测总 T_3 (TT_3)、总 T_4 (TT_4)、糖化血红蛋白A1c(HbA1c)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、TSH、空腹血

糖(FBG)、甘油三酯(TG)、血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、血清尿酸(SUA)。

1.2.5 身体成分测定 所有受试者仅穿单衣裤、脱鞋袜,运用多频率生物电阻抗技术,通过人体成分分析仪(Inbody 770,拜斯倍斯医疗器械贸易有限公司)测定受试者的体重、体脂肪质量、全身骨骼肌质量、四肢骨骼肌质量(ASM)等数据,并计算身高校正的四肢骨骼肌的质量指数($\text{ASMI} = \text{ASM} / \text{身高}^2$,单位为 kg/m^2 ,界值:男性 $< 7.0 \text{ kg/m}^2$,女性 $< 5.7 \text{ kg/m}^2$)。

1.2.6 握力测定 握力计(香山EH101型,广东香山衡器有限公司)完善握力检测,对优势手的握力进行3次测量,每次间隔1 min,记录其中最大值,单位为kg。界值:男性 $< 28.0 \text{ kg}$,女性 $< 18.0 \text{ kg}$ 。

1.2.7 躯体功能测定 躯体功能由简易体能状况量表评分(SPPB)评估,包括测量6 m步速、站立平衡和起立-行走计时测试。

1.2.8 肌少症诊断标准 根据2019亚洲肌少症诊断标准:肌肉质量下降(ASMI :男性 $< 7.0 \text{ kg/m}^2$,女性 $< 5.7 \text{ kg/m}^2$)、肌肉力量下降(握力:男性 $< 28.0 \text{ kg}$,女性 $< 18.0 \text{ kg}$)和(或)躯体功能下降^[4]。

1.3 统计学处理 采用SPSS22.0统计软件进行数据分析,正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。非正态分布的计量资料用 $M(P25, P75)$ 表示。采用Spearman分析单因素与ASM、ASMI、握力、SPPB的关系。利用年龄、性别、BMI、 FT_3 、 FT_4 和TSH数据,应用多元线性回归模型进行ASM、ASMI、握力和SPPB分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM患者一般资料分析 192例T2DM患者一般资料及临床指标检测值见表1。

2.2 多元线性回归分析各因素与ASM、ASMI、握力、SPPB的相关性 将ASM、ASMI、握力、SPPB作为自变量,将临床和实验室指标作为因变量,研究对象中年龄与ASM、ASMI、SPPB呈负相关,男性ASM、ASMI、握力指标较女性高,身高与ASM、ASMI呈正相关,BMI与ASMI呈正相关,空腹血糖与握力呈负相关, TT_3 与SPPB呈负相关, TT_4 与ASMI、ASM呈负

表 1 T2DM 患者一般资料及肌肉质量、肌肉强度
和躯体功能 $[\bar{x} \pm s, M(P25, P75)]$

指标	数值
年龄(岁)	55.82 ± 8.15
身高(cm)	166.59 ± 7.92
体重(kg)	67.50 ± 11.04
BMI(kg/m ²)	24.26 ± 3.12
收缩压(mmHg)	133.38 ± 18.29
舒张压(mmHg)	81.13 ± 11.05
病程(年)	9(4, 14)
空腹血糖(mmol/L)	7.61(5.99, 9.97)
空腹 C 肽(pmol/L)	76(45, 115)
HOMA-islet	22.37 ± 18.92
HbA1c(%)	9.20 ± 2.17
尿酸(μmol/L)	289.93 ± 82.44
总胆固醇(mmol/L)	4.36 ± 1.08
甘油三酯(mmol/L)	1.60 ± 1.03
高密度脂蛋白-胆固醇(mmol/L)	1.15 ± 0.53
低密度脂蛋白-胆固醇(mmol/L)	2.64 ± 0.89
25 羟维生素 D(ng/ml)	18.68 ± 6.69
总 T ₃ (nmol/L)	1.87 ± 0.26
总 T ₄ (nmol/L)	101.26 ± 20.66
FT ₃ (pmol/L)	4.14 ± 0.32
FT ₄ (pmol/L)	16.93 ± 1.77
TSH(μIU/mL)	2.23 ± 1.29
ASM(kg)	20.09 ± 4.09
ASMI(kg/m ²)	7.17 ± 0.95
握力(kg)	31.21 ± 10.71
SPPB(分数)	11.47 ± 1.10

注: BMI: 体重指数; HOMA-islet: 胰岛功能指数, 公式为 $HOMA-islet = 0.27 \times \text{空腹 C 肽 (pmol/L)} / [\text{空腹血糖 (mmol/L)} - 3.5]$; HbA1c: 糖化血红蛋白 A1c; FT₃: 游离三碘甲状腺原氨酸; FT₄: 游离甲状腺激素; TSH: 促甲状腺激素; ASM: 四肢骨骼肌质量; ASMI: 四肢骨骼肌质量指数; SPPB: 简易体能状况量表

相关, TSH 与握力呈负相关(表 2)。

3 讨论

肌少症的发生、发展受多种因素影响, 常见的危险因素包括: 老龄化、运动缺乏、营养物质缺乏、体内激素水平变化等^[5], T2DM 患者是肌少症的高危人群。T2DM 的特征是胰岛素抵抗、晚期糖基化终末产物(AGEs)增加、促进炎症和氧化应激, 这些特征会引起骨骼肌质量、力量和功能的丧失^[6]。同时糖尿病患者长期绝对或相对缺乏胰岛素, 导致甲状腺碘摄取减少、甲状腺功能 and 结构破坏^[7]。然而, 甲状腺激素对甲状腺功能正常的糖尿病受试者肌肉质量、肌肉强度、躯体功能的影响却鲜有报道^[3]。

本研究结果提示, 在甲状腺功能正常的 T2DM 患者中, 女性 ASM、ASMI、握力较男性低。针对这一

结论, 首先本研究中男性平均年龄 $[(54.70 \pm 8.04)$ 岁]较女性 $[(57.17 \pm 8.16)$ 岁]低, 正常人从 45 岁开始, 肌肉的质量和大小会以每 10 年 6% 的速度降低^[8], 年龄相关性激素(胰岛素、生长激素、胰岛素样生长因子、睾酮)水平降低与肌少症发展关系也很密切^[9]。笔者发现, TT₄ 与 ASMI、ASM 呈负相关, van de Beld 等^[10]研究证实, 随着年龄增长, 人群中血清 TT₄ 水平增加, 而 ASMI、ASM 下降, 在甲状腺功能正常的人群中肌肉质量参数与甲状腺激素呈负相关^[3], 更有研究进一步证实, TT₄ 与 ASMI 呈负相关^[11]。甲状腺功能正常的人群中多变量线性回归分析显示, TSH 与握力呈显著负相关, 具体表现为每增加一个单位的 TSH, 可观察到 0.11 kg 的握力下降^[12], 这与本研究结果相一致。

T₃ 被认为是肌肉的重要调节因子, 肌肉的松弛和收缩速率取决于 T₃ 对肌球蛋白表达的调节和线粒体内底物氧化提供的能量。Kwon 等^[13]一项对 36 655 名甲状腺功能正常的人进行的研究发现, FT₃ 水平与 ASMI 均呈负相关, 本研究多元线性回归分析显示在 TSH 功能正常的 T2DM 人群中, FT₃ 与 ASM、ASMI 无明显相关, 原因可能如下: 首先, 研究对象不同。笔者的研究对象是 T2DM 患者, 而不是健康人群, T2DM 患者具有复杂的生理特征, 将健康人的结果应用于 T2DM 患者是不合适的; 其次, 研究的患者平均年龄高于上述试验的参与者, Kwon 等研究中女性患者平均年龄为 (34.7 ± 7.5) 岁, 男性患者平均年龄为 (38.1 ± 7.7) 岁。随着年龄的增长, 骨骼肌的质量和强度有变化, 同时甲状腺内化学元素和促甲状腺激素受体抗体影响甲状腺功能, 年龄对身体组成和甲状腺功能的综合影响可能部分解释了这种差异。

肌少症是多种因素影响的慢性疾病, 甲状腺激素与 T2DM 患者发生肌少症的病因是否相互关联和影响, 尚需进一步研究。本研究样本量有限, 结论尚需大规模前瞻性研究证实。总之, T2DM 患者肌肉减少可能与甲状腺激素水平相关。临床上应关注 T2DM 患者的甲状腺功能状态, 有助于早期识别和筛查高危个体。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

表 2 多元线性回归分析结果

	ASM(kg)		ASMI(kg/m ²)		握力(kg)		SPPB(分数)	
	β	P	β	P	β	P	β	P
年龄(岁)	-0.079	0.002	-0.121	0.002	-0.111	0.114	-0.266	0.003
性别	-0.253	<0.001	-0.393	<0.001	-0.374	<0.001	-0.144	0.183
身高(cm)	0.503	0.004	0.612	0.022	-0.103	0.830	-0.618	0.309
体重(kg)	0.255	0.383	-0.527	0.242	0.514	0.528	0.972	0.347
BMI(kg/m ²)	0.194	0.404	1.034	0.004	-0.373	0.566	-0.820	0.326
收缩压(mmHg)	0.014	0.602	0.025	0.560	-0.027	0.724	-0.053	0.580
舒张压(mmHg)	0.008	0.765	0.006	0.878	0.052	0.487	0.096	0.310
病程(年)	0.007	0.778	0.001	0.973	-0.047	0.512	-0.108	0.232
空腹血糖(mmol/L)	-0.038	0.329	-0.065	0.282	-0.240	0.029	-0.233	0.090
空腹 C 肽(pmol/L)	0.090	0.313	0.163	0.237	0.040	0.872	-0.435	0.163
HOMA-islet	-0.068	0.131	-0.115	0.098	-0.239	0.058	-0.044	0.780
HbA1c(%)	0.020	0.443	0.032	0.419	-0.002	0.977	-0.036	0.694
尿酸(μ mol/L)	-0.018	0.442	-0.018	0.609	0.054	0.403	-0.139	0.084
总胆固醇(mmol/L)	0.096	0.299	0.154	0.277	-0.200	0.438	0.320	0.319
甘油三酯(mmol/L)	-0.058	0.130	-0.095	0.106	0.088	0.407	-0.243	0.067
高密度脂蛋白-胆固醇(mmol/L)	0.008	0.744	0.011	0.756	0.009	0.890	-0.087	0.295
低密度脂蛋白-胆固醇(mmol/L)	-0.127	0.125	-0.211	0.098	0.228	0.324	-0.114	0.692
25 羟维生素 D(ng/ml)	0.034	0.124	0.058	0.088	0.061	0.322	0.090	0.248
总 T ₃ (nmol/L)	0.039	0.398	0.052	0.465	-0.113	0.382	-0.324	0.047
总 T ₄ (nmol/L)	-0.088	0.010	-0.124	0.017	0.067	0.473	0.153	0.192
FT ₃ (pmol/L)	0.004	0.906	0.008	0.862	-0.060	0.496	0.060	0.584
FT ₄ (pmol/L)	-0.031	0.409	-0.058	0.310	0.057	0.578	0.009	0.943
TSH(μ IU/mL)	0.016	0.472	0.037	0.273	-0.133	0.032	-0.119	0.126

注: BMI: 体重指数; HOMA-islet: 胰岛功能指数, 公式为 $\text{HOMA-islet} = 0.27 \times \text{空腹 C 肽 (pmol/L)} / [\text{空腹血糖 (mmol/L)} - 3.5]$; HbA1c: 糖化血红蛋白 A1c; FT₃: 游离三碘甲腺原氨酸; FT₄: 游离四碘甲腺原氨酸; TSH: 促甲状腺激素; ASM: 四肢骨骼肌质量; ASMI: 四肢骨骼肌质量指数; SPPB: 简易体能状况量表; 1 mmHg = 0.133 kPa

参 考 文 献

- [1] Moon MK, Lee YJ, Choi SH, et al. Subclinical hypothyroidism has little influences on muscle mass or strength in elderly people [J]. J Korean Med Sci, 2010, 25 (8): 1176-1181. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.8.1176.
- [2] Virgini VS, Rodondi N, Cawthon PM, et al. Subclinical thyroid dysfunction and frailty among older men [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100 (12): 4524-4532. DOI: 10.1210/jc.2015-3191.
- [3] Roef G, Lapauw B, Goemaere S, et al. Body composition and metabolic parameters are associated with variation in thyroid hormone levels among euthyroid young men [J]. Eur J Endocrinol, 2012, 167 (5): 719-726. DOI: 10.1530/EJE-12-0447.
- [4] Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment [J]. J Am Med Dir Assoc, 2020, 21 (3): 300-307. e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
- [5] 杨丽君, 吴永华, 张俐, 等. 苏州市老年人肌少症的相关因素 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12 (3): 213-220. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2019.03.002.
- [6] Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy [J]. Oxid Med Cell Longev, 2010, 3 (2): 101-108. DOI: 10.4161/oxim.3.2.11148.
- [7] Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid dysfunction and type 2 diabetes mellitus: screening strategies and implications for management [J]. Diabetes Ther, 2019, 10 (6): 2035-2044. DOI: 10.1007/s13300-019-00700-4.
- [8] Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women [J]. J Am Geriatr Soc, 2007, 55 (5): 769-774. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x.
- [9] Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, et al. Skeletal muscle cut-points associated with elevated physical disability risk in older men and women [J]. Am J Epidemiol, 2004, 159 (4): 413-421. DOI: 10.1093/aje/kwh058.
- [10] van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, et al. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90 (12): 6403-6409. DOI: 10.1210/jc.2005-0872.
- [11] Silveira EA, Souza JD, Santos A, et al. What are the factors associated with sarcopenia-related variables in adult women with severe obesity? [J]. Arch Public Health, 2020, 78: 71. DOI: 10.1186/s13690-020-00454-7.
- [12] Spira D, Buchmann N, Demuth I, et al. Association of thyroid function with handgrip strength: data from the study of health in Pomerania and the Berlin aging study II [J]. Thyroid, 2019, 29 (9): 1220-1226. DOI: 10.1089/thy.2018.0646.
- [13] Kwon H, Cho JH, Lee DY, et al. Association between thyroid hormone levels, body composition and insulin resistance in euthyroid subjects with normal thyroid ultrasound: The Kangbuk Samsung Health Study [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2018, 89 (5): 649-655. DOI: 10.1111/cen.13823.

(收稿日期: 2021-03-07)