

甲状腺素治疗对 2 型糖尿病早期肾病合并亚临床甲状腺功能减退老年患者血浆同型半胱氨酸和尿白蛋白排泄率的影响

刘鹏 陈颖颖 王德宝 张凤梅 石萍 王颜刚

【摘要】 目的 探讨甲状腺素治疗对 2 型糖尿病早期肾病合并亚临床甲状腺功能减退老年患者血浆同型半胱氨酸和尿白蛋白排泄率的影响。**方法** 将 75 例血压正常的 2 型糖尿病早期肾病合并亚临床甲状腺功能减退老年患者随机分为左旋甲状腺素片(LT₄)治疗组和常规治疗组,比较 2 组治疗前和治疗 48 周血脂、血浆同型半胱氨酸、尿白蛋白排泄率(UAER)、血肌酐等水平的变化。**结果** 2 组治疗前后差值比较,LT₄治疗组较常规治疗组能更好的降低总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、TSH、血浆同型半胱氨酸、UAER 和血肌酐水平[(-0.52±0.12 对 0.31±0.40) mmol/L, (-0.33±0.22 对 0.24±0.36) mmol/L, (-0.16±0.18 对 0.19±0.29) mmol/L, (-4.4±1.2 对 1.2±0.8) mIU/L, (-1.4±2.0 对 0.9±1.0) mmol/L, (-13±13 对 10±7) μg/ml, (-2±2 对 3±2) μmol/L, 均 P<0.01]。**结论** 提示 LT₄ 治疗能显著改善 2 型糖尿病早期肾病合并亚临床甲状腺功能减退老年患者的血脂谱,降低血浆同型半胱氨酸水平,减少 UAER,降低血肌酐,对肾脏有一定保护作用。

【关键词】 糖尿病肾病; 甲状腺功能减退症; 同型半胱氨酸; 尿白蛋白排泄率

Effects of thyroxine on the level of serum homocysteine and urinary albumin excretion rate in elderly patients with early diabetic nephropathy and subclinical hypothyroidism LIU Peng*, CHEN Ying-ying, WANG De-bao, ZHANG Feng-mei, SHI-Ping, WANG Yan-gang. *Department of Endocrinology, Laiwu Hospital Affiliated to Taishan Medical College, Laiwu 271100, China

Corresponding author: WANG Yan-gang, Email: wangyg1966@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the Effects of thyroxine on the level of serum homocysteine and urinary albumin excretion rate in elderly patients with early diabetic nephropathy and subclinical hypothyroidism. **Methods** Seventy-five patients with early diabetic nephropathy and subclinical hypothyroidism were randomly divided into levothyroxine treatment group and conventional treatment group. Urinary albumin excretion rate (UAER), serum levels of homocysteine, creatinine, and lipids were measured at both pre- and post-treatment of 48 weeks. **Results** After treatment, serum total cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol, triglyceride, thyrotropin, homocysteine, UAER, and serum creatinine in the levothyroxine treatment group were significantly lower than those in the conventional treatment group [(-0.52±0.12 vs 0.31±0.40) mmol/L, (-0.33±0.22 vs 0.24±0.36) mmol/L, (-0.16±0.18 vs 0.19±0.29) mmol/L, (-4.4±1.2 vs 1.2±0.8) mIU/L, (-1.4±2.0 vs 0.9±1.0) mmol/L, (-13±13 vs 10±7) μg/ml, (-2±2 vs 3±2) μmol/L, respectively, all P<0.01]. **Conclusions** Treatment with levothyroxine could significantly improve serum lipid profiles and reduce homocysteine, UAER, and creatinine, and exert a protective effect on the kidney in the elderly patients with early diabetic nephropathy and subclinical hypothyroidism.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Hypothyroidism; Homocysteine; Urinary albumin excretion rate

(Chin J Endocrinol Metab, 2013, 29; 858-861)

亚临床甲状腺功能减退(亚甲减)是指血促甲状腺素(TSH)升高而甲状腺激素水平正常的一种病理状态。研究显示,2 型糖尿病合并亚甲减患者与甲状腺

机能正常者相比,血肌酐及尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)显著升高,糖尿病肾病发生风险显著增加,亚甲减是糖尿病肾病的独立危险因素^[1,2]。然而,左旋甲状腺素片(LT₄)治疗对糖尿病肾病合并亚甲减患者,尤其是老年患者能否减缓病情进展,国内尚无相关报道。本研究通过观察 LT₄对早期糖尿病肾病合并亚甲减老年患者血浆 TSH、同型半胱氨酸、血肌酐及 UAER 的影响,探讨 LT₄治疗效果及机

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.10.009

作者单位:271100 莱芜,泰山医学院附属莱芜医院内分泌科(刘鹏、王德宝、张凤梅、石萍),检验科(陈颖颖);266001 青岛大学医学院附属医院内分泌科(王颜刚)

通信作者:王颜刚,Email: wangyg1966@126.com

制。

对象和方法

一、对象

选择 2009 年 1 月至 2011 年 6 月本院内分泌科住院及门诊治疗的 75 例早期 2 型糖尿病肾病合并亚甲减老年患者作为研究对象,其中男性 23 例,女性 52 例,年龄(67 ± 4)岁。

诊断标准:(1)2 型糖尿病:符合 1999 年世界卫生组织 2 型糖尿病诊断标准;(2)早期糖尿病肾病:依据 Mogenson 糖尿病肾病诊断与分期标准,UAER 为 $20 \sim 199 \mu\text{g}/\text{min}$;(3)亚甲减的诊断标准:血清 TSH $> 4.0 \text{ mIU}/\text{L}$,血清 FT_3 、 FT_4 水平在正常范围(本院甲状腺功能正常参考值:TSH $0.4 \sim 4.0 \text{ mIU}/\text{L}$, FT_3 $2.2 \sim 6.0 \text{ pmol}/\text{L}$, FT_4 $10.0 \sim 23.3 \text{ pmol}/\text{L}$)。

纳入标准:年龄 < 75 岁;血糖控制良好,空腹血糖 $< 7.0 \text{ mmol}/\text{L}$,餐后 2 h 血糖 $7.8 \sim 11.1 \text{ mmol}/\text{L}$;TSH $4.0 \sim 10.0 \text{ mIU}/\text{L}$;UAER $20 \sim 199 \mu\text{g}/\text{min}$;近 2 个月未服用叶酸、维生素 B_{12} 、利尿剂、卡马西平等影响同型半胱氨酸的药物;不伴有低蛋白血症、其他泌尿系统疾病及肝脏疾病等影响同型半胱氨酸代谢的疾病;近 3 个月未服用调脂药物及血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂。排除标准:既往甲状腺疾病史及使用影响甲状腺功能的药物者;原发性肾脏疾病;伴有高血压、严重血脂紊乱、糖尿病急性代谢紊乱、恶性肿瘤、严重心肝脑等疾病者;入选对象在观察期间出现 TSH $> 10.0 \text{ mIU}/\text{L}$ 或进展为甲状腺功能减退(甲减)则退出研究。

所有入选对象按随机分为常规治疗组与 LT_4 治疗组,常规治疗组 42 例,其中 3 例进展为甲减,8 例 TSH $> 10.0 \text{ mIU}/\text{L}$ 而退出观察,失访 1 例,最终常规治疗组 30 例(男性 10 例,女性 20 例),年龄(67 ± 4)岁,糖尿病病程(5.8 ± 2.0)年; LT_4 治疗组 33 例(男性 11 例,女性 22 例),年龄(67 ± 4)岁,糖尿病病程(5.7 ± 2.1)年。2 组患者年龄、性别构成、病程比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。研究方案通过医院研究伦理委员会批准,所有患者签署书面知情同意书。

二、方法

常规治疗组给予糖尿病教育、饮食控制、适当运动、皮下注射胰岛素,同时予优质低蛋白($0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)饮食。 LT_4 治疗组在常规治疗基础上加用 LT_4 (优甲乐片,德国默克公司生产),从小剂量 $12.5 \mu\text{g}/\text{d}$ 开始,依据临床症状和实验室检查结果而剂量递增,最大量 $50 \mu\text{g}/\text{d}$,直至 TSH 恢复正常范围后,继续服用维持量。研究过程中采取电话及门诊随访的方

式,定期检测空腹及餐后血糖,每 2 ~ 3 个月检查 HbA_{1c} ,及时调整胰岛素剂量,使患者的血糖稳定在空腹血糖 $< 7.0 \text{ mmol}/\text{L}$,餐后 2 h 血糖 $7.8 \sim 11.1 \text{ mmol}/\text{L}$;每个月复查甲状腺功能,并将 LT_4 治疗组 TSH 控制在正常范围;定期监测血压,使血压稳定在正常范围,研究总疗程为 48 周。所有患者在治疗前后行口服葡萄糖耐量试验,测量身高、体重、血压。采空腹静脉血测定 FT_3 、 FT_4 、TSH、血糖、 HbA_{1c} 、空腹胰岛素、血脂、血浆同型半胱氨酸及血肌酐水平。UAER 采用放射免疫法测定 24 h 尿白蛋白总量。胰岛素抵抗以稳态模型评估的胰岛素抵抗指数($=$ 空腹血糖 \times 空腹胰岛素/ 22.5)表示,血浆同型半胱氨酸及 FT_3 、 FT_4 、TSH 测定采用放射免疫法,试剂盒由天津协和医药公司生产。

三、统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对资料 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组治疗前各观察项指标比较

2 组患者治疗前各观察项指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

二、2 组治疗前后各观察项指标比较

常规治疗组治疗 48 周后,TSH 较治疗前水平升高,差异有统计学意义[(8.3 ± 1.1 对 7.1 ± 1.8) mIU/L , $P < 0.05$],其他各观察项指标虽与治疗前比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),但总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、UAER 及血浆同型半胱氨酸和血肌酐水平与治疗前相比有明显升高的趋势, FT_3 、 FT_4 有明显降低的趋势。而 LT_4 组治疗后 TSH、总胆固醇、LDL-C、UAER 及血浆同型半胱氨酸均较治疗前显著降低,差异有统计学意义[(2.6 ± 0.8 对 7.0 ± 1.8) mIU/L ,(5.00 ± 0.81 对 5.52 ± 0.81) mmol/L ,(2.39 ± 0.46 对 2.72 ± 0.53) mmol/L ,(55 ± 22 对 68 ± 24) $\mu\text{g}/\text{ml}$,(8.2 ± 2.2 对 9.6 ± 2.4) $\mu\text{mol}/\text{L}$, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,表 1]。

三、2 组治疗后组间各检测指标比较

进一步比较 2 组各观察项指标治疗前后的差值,结果显示 LT_4 治疗组较常规治疗组能更好的降低总胆固醇、LDL-C、甘油三酯、TSH、血浆同型半胱氨酸、UAER 和血肌酐水平[(-0.52 ± 0.12 对 0.31 ± 0.40) mmol/L ,(-0.33 ± 0.22 对 0.24 ± 0.36) mmol/L ,(-0.16 ± 0.18 对 0.19 ± 0.29) mmol/L ,(-4.4 ± 1.2 对 1.2 ± 0.8) mIU/L ,(-1.4 ± 2.0 对 0.9 ± 1.0) mmol/L ,

表 1 2 组治疗前后相关检测指标变化($\bar{x}\pm s$)Tab 1 Comparison of the changes of indexes between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别 Group	例数 <i>n</i>	体重指数 Body mass index (kg/m ²)	收缩压 Systolic blood pressure (mm Hg)	舒张压 Diastolic blood pressure (mm Hg)	空腹血糖 Fasting plasma glucose (mmol/L)	餐后 2 h 血糖 2 h postprandial plasma glucose (mmol/L)	
常规治疗组 Conventional treatment group							
治疗前 Pre-treatment	30	25.8±1.4	131±9	79±6	6.21±0.60	9.51±1.02	
治疗后 Post-treatment	30	25.9±1.4	130±9	80±5	6.10±0.55	9.43±0.93	
差值 Difference value	30	0.1±0.2	-1±3	1±1	-0.11±0.34	-0.07±0.85	
左旋甲状腺素片治疗组 Levothyroxine treatment group							
治疗前 Pre-treatment	33	25.6±1.5	130±9	79±7	6.21±0.59	9.64±1.00	
治疗后 Post-treatment	33	25.5±1.3	129±8	79±6	6.24±0.56	9.77±1.03	
差值 Difference value	33	-0.1±0.3	-1±7	-0±2	0.03±0.33	0.13±0.43	
组别 Group	例数 <i>n</i>	HOMA-IR	甘油三酯 Triglyceride (mmol/L)	总胆固醇 Total cholesterol (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TSH (mIU/L)
常规治疗组 Conventional treatment group							
治疗前 Pre-treatment	30	3.35±0.86	2.26±0.53	5.60±0.86	1.12±0.18	2.76±0.58	7.1±1.8
治疗后 Post-treatment	30	3.40±0.87	2.45±0.51	5.91±0.80	1.10±0.17	3.00±0.51	8.3±1.1 ^b
差值 Difference value	30	0.05±0.42	0.19±0.29	0.31±0.40	-0.02±0.09	0.24±0.36	1.2±0.8
左旋甲状腺素片治疗组 Levothyroxine treatment group							
治疗前 Pre-treatment	33	3.42±0.88	2.23±0.62	5.52±0.81	1.10±0.22	2.72±0.53	7.0±1.8
治疗后 Post-treatment	33	3.50±0.89	2.07±0.55 ^a	5.00±0.81 ^{ab}	1.11±0.19	2.39±0.46 ^{ab}	2.6±0.8 ^{ac}
差值 Difference value	33	0.08±0.29	-0.16±0.18 ^a	-0.52±0.12 ^a	0.01±0.06	-0.33±0.22 ^a	-4.4±1.2 ^a
组别 Group	例数 <i>n</i>	FT ₃ (pmmol/L)	FT ₄ (pmmol/L)	同型半胱氨酸 Homocysteine (μmol/L)	UAER (μg/ml)	血肌酐 Serum creatinine (μmol/L)	HbA _{1c} (%)
常规治疗组 Conventional treatment group							
治疗前 Pre-treatment	30	3.83±0.94	13.9±2.6	9.5±2.1	70±23	72±21	7.06±0.48
治疗后 Post-treatment	30	3.39±0.91	13.5±2.7	10.4±2.0	80±22	75±20	7.00±0.72
差值 Difference value	30	-0.44±0.18	-0.4±0.2	0.9±1.0	10±7	3±2	-0.06±0.61
左旋甲状腺素片治疗组 Levothyroxine treatment group							
治疗前 Pre-treatment	33	3.73±1.05	13.8±2.6	9.6±2.4	68±24	71±20	7.08±0.60
治疗后 Post-treatment	33	4.12±0.98 ^a	14.3±2.6	8.2±2.2 ^{ab}	55±22 ^{ab}	69±19	7.13±0.66
差值 Difference value	33	0.39±0.15 ^a	0.5±0.2 ^a	-1.4±2.0 ^a	-13±13 ^a	-2±2 ^a	0.05±0.24

注: 1 mm Hg=0.133 kPa; HOMA-IR: 稳态模型评估的胰岛素抵抗指数 Homeostasis model assessment for insulin resistance; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇 High density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇 Low density lipoprotein-cholesterol; TSH 促甲状腺素 Thyroid-stimulating hormone; UAER: 尿白蛋白排泄率 Urine albumin excretion rate; 与常规治疗组比较 *vs* Conventional treatment group, ^a*P*<0.01; 与本组治疗前比较 *vs* Pre-treatment in same group, ^b*P*<0.05, ^c*P*<0.01

(-13 ± 13 对 10 ± 7) $\mu\text{g/ml}$, (-2 ± 2 对 3 ± 2) $\mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$, 表 1]。

讨 论

流行病学研究显示,2 型糖尿病合并亚甲减患病率较高,占糖尿病患者的 4% ~ 17%^[3,4],每年约 5% 的亚甲减患者进展为甲减,而在老年患者中,约 80% 在 4 年内发展为甲减^[5]。本组资料显示,LT₄ 治疗组连续观察 1 年,均未进展为甲减,而常规治疗组 1 年内即有 7.14% 的患者进展为甲减,其余患者 TSH 水平有逐渐升高的趋势。王蓓蓓等^[6] 研究表明,TSH 升高为血脂异常的危险因素,而 HUNT 研究(The Hunt Study) 显示,即使 TSH 在正常范围内,总胆固醇、LDL-C、甘油三酯等也有随 TSH 升高而升高的趋势^[7]。在老年人群中,当 TSH > 5.5 mIU/L 时血总胆固醇较正常时升高 0.23 mmol/L,进一步计算得出 TSH 水平每升高 1 mIU/L,就伴随有 0.09 mmol/L 血浆总胆固醇的升高^[8]。本研究结果显示,常规治疗组治疗 48 周后,随着 TSH 水平的升高,总胆固醇、LDL-C 及甘油三酯水平有明显升高的趋势,LT₄ 治疗后总胆固醇、LDL-C 明显降低,提示 LT₄ 治疗不仅可以调节早期糖尿病肾病合并亚甲减老年患者的甲状腺功能,亦可改善血脂异常状况。

近期多项研究显示亚甲减是糖尿病肾病的独立危险因素^[1,2,9]。亚甲减促进糖尿病肾病发生和发展的机制可能为:(1) 甲状腺激素可以促进肾脏生长发育并维持其功能,甲状腺不足可引起心脏输出量减少、外周阻力增加和肾内血管收缩,使得肾脏有效血容量降低,肾小球滤过率下降,与甲状腺功能正常者相比,甲减患者的肌酐清除率要低约 1/3^[10]; (2) 亚甲减患者代谢率减慢,胃酸分泌减少,肠道吸收功能不良,引起叶酸和维生素 B₁₂ 缺乏,从而使同型半胱氨酸代谢受阻,同时使转甲基酶的生成减少,影响同型半胱氨酸甲基化,使同型半胱氨酸水平升高,同型半胱氨酸与糖基化终产物等因素协同作用造成肾微循环障碍,出现蛋白尿的同时也会因肾小管同型半胱氨酸代谢异常导致同型半胱氨酸增高,增高的同型半胱氨酸又可直接损伤血管内皮细胞,加重微量白蛋白尿,从而形成恶性循环;新近有学者提出同型半胱氨酸水平升高可作为肾损害标志物的说法^[11];亚甲减还可通过影响血脂代谢、凝血及纤溶系统等引起并加速动脉粥样硬化,而同型半胱氨酸和动脉粥样硬化均为促进糖尿病肾病进展的极强的危险因素^[12],从而导致肾脏损伤。本研究结

果显示,常规治疗组治疗血压正常的早期糖尿病肾病合并亚甲减老年患者 48 周后,TSH 较治疗前水平升高,血浆同型半胱氨酸、UAER 及血肌酐水平与治疗前相比有明显升高的趋势,而 LT₄ 治疗能显著降低血浆 TSH、同型半胱氨酸、UAER 水平,2 组治疗前后血肌酐差值比较显示,LT₄ 治疗组较常规治疗组能更好的降低血肌酐,从而显示出对该类患者的保护作用。

总之,2 型糖尿病早期肾病合并亚甲减的老年患者,及早采取 LT₄ 治疗,不仅能降低微量白蛋白尿和血肌酐,还能降低 LDL-C 和同型半胱氨酸水平;在临床中对糖尿病肾病老年患者应及早筛查甲状腺功能,采取必要的治疗措施。

参 考 文 献

- [1] Chen HS, Wu TE, Jap TS, et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*, 2007, 24:1336-1344.
- [2] 吴景程, 李晓华, 彭永德, 等. 2 型糖尿病患者中亚临床甲状腺功能减退症与糖尿病血管并发症关系的研究. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26:304-306.
- [3] Chubb SA, Davis WA, Inman Z, et al. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 62: 480-486.
- [4] Diez JJ, Sanchez P, Iglesias P. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2011, 119:201-207.
- [5] 朱铁虹. 甲状腺功能减退症的诊断与治疗. *国际内分泌代谢杂志*, 2007, 27:142-144.
- [6] 王蓓蓓, 姜凤伟, 单忠艳, 等. 血清 TSH 水平与血脂异常的相关性研究. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27:467-470.
- [7] Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, et al. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. *The Hunt Study. Eur J Endocrinol*, 2007, 156: 181-186.
- [8] Simonsick EM, Newman AB, Ferrucci L, et al. Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults. *J Arch Intern*, 2009, 169:2011-2017.
- [9] 吴景程, 李晓华. 2 型糖尿病患者中亚临床甲状腺功能减退症与糖尿病血管并发症关系的研究. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26: 304-306.
- [10] Singer MA. Of mice and men and elephants: metabolic rate sets glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37:164-178.
- [11] Potter K, Hankey GJ, Green DJ, et al. Homocysteine or renal impairment: which is the real cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28:1158-1164.
- [12] 刘鹏, 王德宝, 张凤梅, 等. 替米沙坦对早期糖尿病肾病患者血浆同型半胱氨酸及颈动脉内膜中层厚度的影响. *中国全科医学*, 2012, 15:2431-2433.

(收稿日期:2013-03-25)

(本文编辑:朱梅华)