

文章编号 1006-8147(2014)05-0389-03

论 著

中年男性2型糖尿病患者促甲状腺激素与尿钙/肌酐比值的相关性研究

李凤英¹, 朱铁虹²

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津医科大学总医院内分泌科, 天津 300052)

摘要 目的:探讨中年男性2型糖尿病患者促甲状腺激素与尿钙/肌酐比值的相关性。方法:根据血促甲状腺激素(TSH)水平将516例中年男性2型糖尿病患者分为低TSH组、正常TSH组和高TSH组,测量身高、体质量、血压、空腹血糖、血肌酐、碱性磷酸酶、血钙、血磷、TSH、24 h尿钙、尿磷、尿肌酐。结果:随着TSH水平升高,中年男性2型糖尿病患者尿钙及尿钙/肌酐比值逐步降低(均 $P_{趋势}<0.05$)。多元线性回归分析经年龄、糖尿病病程等因素调整后仍显示TSH是影响尿钙/肌酐比值的相关因素($\beta=-0.024, P<0.05$)。结论:中年男性2型糖尿病患者TSH与尿钙/肌酐比值呈负相关,TSH是影响尿钙排泄率的独立影响因素。

关键词 促甲状腺激素;尿钙/肌酐比值;糖尿病,2型

中图分类号 R587.1

文献标志码 A

Relationship between thyroid stimulating hormone and urinary calcium/creatinine excretion in middle-aged man with type 2 diabetes

LI Feng-ying¹, ZHU Tie-hong²

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Endocrinology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To investigate the relationship between thyroid stimulating hormone (TSH) and urinary calcium/creatinine excretion in middle-aged man with type 2 diabetes. **Methods:** Five hundred and sixteen middle-aged man with type 2 diabetes were included in the study. Based on their TSH, these subjects were divided into three groups: low TSH group, normal TSH group and high TSH group. Height, weight, blood pressure, fasting blood glucose, serum creatinine, alkaline phosphatase, serum calcium, serum phosphorus, TSH, 24 h urinary calcium, urinary phosphorus, urinary creatinine were measured. **Results:** A relationship of lower calcium and lower urinary calcium/creatinine excretion with increasing TSH, even after adjusting age and diabetic duration, was found (both $P_{trend}<0.05$). Multiple linear regression analysis showed that TSH could be associated with urinary calcium/creatinine excretion ($\beta=-0.024, P<0.05$). **Conclusion:** TSH has a negative correlation with urinary calcium/creatinine excretion in middle-aged man with type 2 diabetes, and it is an independent acting factor of urinary calcium excretion rate.

Key words thyroid stimulating hormone; urinary calcium/creatinine excretion; diabetes mellitus, type 2

流行病学资料调查显示,2型糖尿病(T2DM)患者较普通人群并发骨质疏松(osteoporosis, OP)的发病率和OP性骨折的危险性明显增高^[1],同时T2DM患者甲状腺功能紊乱的发生率亦较普通人群升高^[2]。既往研究认为促甲状腺激素(TSH)水平升高或者降低在骨代谢及骨骼稳态平衡中发挥了重要作用^[3]。尿钙(urinary calcium, U-Ca)不仅反应钙代谢,也能反应骨代谢变化,临床上常将尿肌酐(urinary creatinine, U-Cr)值校正U-Ca值即U-Ca与U-Cr的比值(U-Ca/Cr)作为骨吸收标志物。中年男性处于骨量峰值年龄段,但亦存在骨量的缓慢丢失^[4],该时期骨密度水平的降低对其后一生的骨量有决定

性影响。因此本研究旨在探讨中年男性T2DM患者TSH水平的变化情况及TSH与U-Ca/Cr的相关性。

1 资料和方法

1.1 临床资料 2012年6月-2013年8月在我院住院治疗的男性T2DM患者516例,所有患者均符合2006年世界卫生组织(WHO)修订的糖尿病诊断标准。所有病例均排除:(1)1型糖尿病或其他特殊类型糖尿病;(2)肝肾功能明显异常,甲状旁腺疾病、风湿病、骨转移癌等其他影响钙磷代谢的疾病;(3)使用糖皮质激素、维生素D、降钙素、二磷酸盐、钙剂等药物。根据血TSH水平将所有患者分为低TSH组(TSH<0.3 mIU/L),正常TSH组(0.3 mIU/L≤TSH≤3.0 mIU/L),高TSH组(TSH>3.0 mIU/L)^[5]。

1.2 方法 (1)病史采集:包括年龄,糖尿病病程,

作者简介 李凤英(1968-),女,硕士在读,研究方向:内分泌与代谢病;通信作者:朱铁虹, E-mail: zhutiehong@163.com。

吸烟史,既往病史和药物服用史。测量身高、体质量,收缩压、舒张压,计算体质量指数(BMI)。(2)生化指标测定:所有研究对象禁食12 h后于次日清晨空腹抽取肘正中静脉血,使用日立7070全自动生化分析仪检测空腹血糖、血肌酐、碱性磷酸酶(ALP)、血钙、血磷,应用化学发光法检测TSH。(3)24 h尿磷、U-Ca、U-Cr的测定:入院次日起收集24 h尿液,测量尿量,全自动生化分析仪测定尿磷、U-Ca、U-Cr浓度,并计算U-Ca/Cr的比值。

1.3 统计学处理 采用SPSS16.0统计软件,计量资料进行正态分布检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示。多组间均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,各组间U-Ca/Cr的趋势性检验用协方差分析,多元线性回归分析影响U-Ca/Cr的因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床特征比较 3组间年龄、糖尿病病程、体质量指数、收缩压、舒张压、吸烟率、空腹血糖、血肌酐、ALP、血钙、血磷、尿磷、U-Cr无差异,U-Ca和U-Ca/Cr从低TSH组到高TSH组均依次降低,差异具有统计学意义,见表1。

表1 各组一般临床特征($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 The general characteristics of subjects in various groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄/岁	糖尿病病程/年	体质量指数/(kg/m ²)	收缩压/(mmHg)	舒张压/(mmHg)
低TSH组	56	43.4±6.6	10.74±3.51	26.24±3.15	130±11	79±6
正常TSH组	396	46.9±7.6	11.85±6.09	26.00±3.46	130±12	78±7
高TSH组	64	46.9±5.5	13.85±7.88	26.31±3.89	133±13	78±7
F		0.308	0.736	1.263	0.535	0.470

组别	例数	吸烟率/例(%)	空腹血糖/(mmol/L)	血肌酐/(μmol/L)	ALP/(IU/L)	血钙/(mmol/L)
低TSH组	56	33(58.9)	11.31±4.39	93.77±44.96	69.99±16.07	2.40±0.16
正常TSH组	396	223(56.3)	9.88±4.82	85.61±40.49	76.64±30.58	2.30±0.16
高TSH组	64	38(59.3)	8.85±3.06	88.79±41.10	78.75±26.82	2.29±0.17
F χ^2		0.197	0.712	0.882	1.399	1.523

组别	例数	血磷/(mmol/L)	尿磷/(mmol)	U-Ca/(mmol)	U-Cr/(mmol)	U-Ca/Cr
低TSH组	56	1.32±0.30	23.94±8.21	6.36±2.85*	13.57±3.66	0.49±0.16*
正常TSH组	396	1.22±0.18	23.95±7.95	6.01±3.33*	13.25±4.19	0.44±0.18*
高TSH组	64	1.25±0.16	21.42±8.09	3.89±2.61	11.89±4.38	0.33±0.12
F		0.475	0.677	3.059	0.764	3.604

与正常TSH组相比,* $P<0.05$;与高TSH组相比,* $P<0.01$

2.2 3组间U-Ca/Cr比较 在未校正协同因素下,随着TSH水平的增加,U-Ca/Cr呈逐步下降趋势($P_{趋势}<0.05$)。校正年龄、糖尿病病程、BMI、收缩压、

舒张压、空腹血糖、血肌酐(Modle1)以及全变量(Modle2),包括年龄、糖尿病病程、BMI、收缩压、舒张压、空腹血糖、血肌酐、ALP、血钙、血磷、尿磷、U-Ca、U-Cr后,上述趋势仍存在统计学意义,见表2,图1。

表2 3组间U-Ca/Cr的比较

Tab 2 Comparison of urinary calcium/creatinine excretion among the three groups

组别	U-Ca/Cr		
	未调整	Modle1	Modle2
低TSH组	0.49±0.16*	0.49±0.06*	0.53±0.06*
正常TSH组	0.44±0.18*	0.48±0.01*	0.47±0.01*
高TSH组	0.33±0.12	0.35±0.03	0.35±0.03
F	3.604	3.084	7.198

Modle1:校正年龄、糖尿病病程、BMI、收缩压、舒张压、空腹血糖、血肌酐;Modle2:校正年龄、糖尿病病程、BMI、收缩压、舒张压、空腹血糖、血肌酐、ALP、血钙、血磷、尿磷、U-Ca、U-Cr;与正常TSH组相比,* $P<0.05$;与高TSH组相比,* $P<0.01$

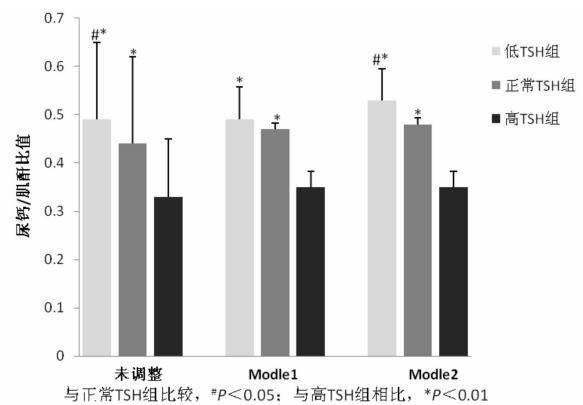


图1 不同水平TSH组尿钙/肌酐比值比较

Fig 1 Comparison of urinary calcium/creatinine excretion among the three groups

2.3 影响U-Ca/Cr的相关因素分析 以U-Ca/Cr为因变量,按Modle2行多元线性回归分析,结果显示TSH($\beta=-0.024, P<0.05$)、U-Ca($\beta=0.085, P<0.01$)、U-Cr($\beta=-0.017, P<0.01$)、血钙($\beta=0.15, P<0.05$)被引入方程($R^2=0.876$),见表3。

表3 U-Ca/Cr与各指标的相关性分析

Tab 3 The correlation analysis between urinary calcium/creatinine excretion and different indexes

模型	偏回归系数 β	标准误差	标准偏回归系数 β	t	P	95%CI
常数项	-0.064	0.158	—	-0.406	0.685	-0.375~0.247
TSH	-0.024	0.011	-0.125	-2.256	0.025	-0.046~-0.003
U-Ca	0.085	0.003	0.914	29.28	0.000	0.079~0.091
U-Cr	-0.017	0.002	-0.252	-7.254	0.000	-0.022~-0.013
血钙	0.150	0.069	0.063	2.182	0.030	0.015~0.285

3 讨论

甲状腺疾病和OP均为常见的内分泌代谢性疾病。既往研究显示成骨细胞和破骨细胞表面均存在TSH的受体(TSHR),TSH通过与TSHR结合,对成骨细胞的骨形成及破骨细胞的骨吸收发挥独立于甲状腺激素的直接作用^[3]。TSH水平的升高或降低可引起破骨作用和成骨作用之间的失衡,导致骨量减少乃至OP的发生。

U-Ca是决定骨密度的一个重要因素,其增多与骨密度的降低存在一定的关联^[6]。U-Ca通过与U-Cr的比值消除了个体间尿量多少造成的差异,临床上常将U-Ca/Cr作为骨吸收状态的生化指标,其值升高提示骨钙丢失增加,骨吸收速度加快。Niranjan等^[4]的研究发现绝经后女性TSH与U-Ca/Cr呈负相关。本研究发现在中年男性T2DM患者中,随着TSH水平的升高,U-Ca/Cr呈下降趋势,并且这种趋势在校正年龄及其他可能相关因素后仍存在。多元线性回归分析亦显示TSH与U-Ca/Cr呈显著负相关,这与既往研究提示高水平TSH对骨具有保护作用的结果本质上相一致^[7]。TSH水平降低时可能通过以下途径参与OP的发生:TSH和表达于破骨前体细胞上的TSHR结合,抑制其向破骨细胞方向分化,并且可同时抑制破骨细胞的活化^[8],当TSH水平降低时,对破骨前体细胞的抑制作用减弱,破骨细胞数量增加、作用时间延长,骨的吸收大于骨重建,出现OP。因此保持TSH水平在正常范围对于阻止骨质流失和恢复骨量具有重要意义。

在钙摄入量稳定的人群,为了保持体内总钙量的平衡,每日从尿中排出的钙约为100~200 mg^[9]。在本研究中,76.7%的患者TSH水平处于正常范围,但是在这部分人群中24 h尿钙排泄约为240 mg。有研究认为高尿钙会导致骨的重吸收被上调,骨量丢失加速^[10];高尿钙患者体内炎症因子明显增多^[11],亦使骨吸收大于骨形成。这提示我们在T2DM中年男性患者中即使TSH维持在正常范围内,也要积极筛查尿钙排出情况,及时给予干预,延缓骨量丢失,争取带来更好的骨量获益。

本研究中有12.4%的患者TSH水平处于高值范围,这部分患者U-Ca/Cr明显低于低TSH组和正常TSH组。Nagata等^[12]应用定量超声测定亚临床甲状腺功能减退患者跟骨的骨量时发现,随着TSH水平的升高,右脚的骨量呈下降趋势。Lee等^[13]用双能X线吸收测量法测定脊柱腰部和股骨颈的骨密度,结果发现亚临床甲状腺功能异常时,无论是功能亢进或减低均可使股骨颈的骨量减少,而甲状腺功能

正常者的股骨颈骨量正常。提示,尽管高TSH组尿钙排泄量较低TSH组和正常TSH组减少,但在这部分人群中仍可能存在骨吸收与重建的失衡,因而保持TSH在正常范围对于骨量的维持具有积极意义。

综上所述,在目前T2DM患者甲状腺功能紊乱发生率较高的背景下,应积极筛查甲状腺功能和尿钙排出情况,保持TSH水平在正常范围,及时治疗并存的高尿钙,以延缓骨量流失的速度。同时本研究证实了在中年男性T2DM患者中TSH水平与U-Ca/Cr有良好的相关性,因U-Ca/Cr的检测方便易行且价格低廉,能够在各级医疗卫生服务机构广泛开展,故可通过同时检测TSH与U-Ca/Cr水平,及时发现和纠正这些异常危险因素,对预防中年男性发生OP可能具有较好的临床应用价值。

参考文献:

- [1] Saller A, Maggi S, Romanato G, et al. Diabetes and osteoporosis[J]. Aging Clin Exp Res, 2008, 20(4): 280
- [2] Kadiyala R, Peter R, Okosieme O E. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies [J]. Int J Clin Pract, 2010, 64(8): 1130
- [3] Williams G R. Does serum TSH level have thyroid hormone Independent effects on bone turnover[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2009, 5(1): 10
- [4] G N, P V A, A R S, et al. Role of TSH on urinary Calcium excretion in post menopausal women of South Indian population [J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(6): 1099
- [5] Baskin H J, Cobin R H, Duick D S, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. Endocr Pract, 2002, 8(6): 457
- [6] Heilberg I P, Weisinger J R. Bone disease in idiopathic hypercalciuria[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2006, 15(4): 394
- [7] Kim B J, Lee S H, Bae S J, et al. The association between serum thyrotropin (TSH) levels and bone mineral density in healthy euthyroid men[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 73(3): 396
- [8] Novack D V. TSH, the bone suppressing hormone[J]. Cell, 2003, 115(2): 129
- [9] Taylor J G, Bushinsky D A. Calcium and phosphorus homeostasis [J]. Blood Purif, 2009, 27(4): 387
- [10] Gomes S A, dos Reis L M, Noronha I L, et al. RANKL is a mediator of bone resorption in idiopathic hypercalciuria[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(5): 1446
- [11] Weisinger J R, Alonzo E, Carlini R G, et al. Bone disease in hypercalciuria: a new form of osteodystrophy [J]. Nephrol Dial Transplant, 1998, 13(Suppl 3): 88
- [12] Nagata M, Suzuki A, Sekiguchi S, et al. Subclinical hypothyroidism is related to lower heel QUS in postmenopausal women[J]. Endocr J, 2007, 54(4): 625
- [13] Lee W Y, Oh K W, Rhee E J, et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women[J]. Arch Med Res, 2006, 37(4): 511S

(2014-02-27 收稿)