

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.01.005
文章编号: 1005-8982 (2023) 01-0024-08

糖尿病专题·论著

HbA1c、E₂、C肽对围绝经期、绝经后2型糖尿病患者合并亚临床甲状腺功能减退症的诊断价值*

吴小颖, 陈彤华, 邢雪凤, 安明

(三亚市人民医院 妇产科, 海南 三亚 572029)

摘要: **目的** 探讨糖化血红蛋白(HbA1c)、雌二醇(E₂)、餐后2 h C肽与围绝经期、绝经后2型糖尿病(T2DM)患者合并亚临床甲状腺功能减退症的关系。**方法** 选取2020年5月—2021年10月三亚市人民医院妇产科收治的围绝经期及绝经后T2DM患者254例为研究对象, 其中, 围绝经期146例, 绝经后108例。围绝经期T2DM患者合并亚临床甲状腺功能减退症为观察一组、未合并的为对照一组; 绝经后T2DM患者合并亚临床甲状腺功能减退症为观察二组、未合并的为对照二组。比较各组患者的临床资料; 多因素Logistic回归分析亚临床甲状腺功能减退症发生的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 以曲线下面积(AUC)评价HbA1c、E₂、餐后2 h C肽及三者联合对围绝经期、绝经后T2DM患者合并亚临床甲状腺功能减退症的诊断价值。**结果** 围绝经期、绝经后T2DM患者亚临床甲状腺功能减退症发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。观察一组和观察二组的T2DM病程、血尿酸、尿白蛋白、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、HbA1c及餐后2 h C肽高于对照一组和对照二组($P<0.05$), E₂低于对照一组和对照二组($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示: T2DM病程[OR=2.793(95% CI: 1.032, 3.058)]、尿白蛋白[OR=2.869(95% CI: 1.574, 4.086)]、HbA1c[OR=3.152(95% CI: 2.036, 5.183)]、E₂[OR=3.340(95% CI: 2.415, 5.436)]、餐后2 h C肽[OR=3.504(95% CI: 2.874, 6.879)]是影响围绝经期T2DM患者合并亚临床甲状腺功能减退症的危险因素 ($P<0.05$); T2DM病程[OR=2.846(95% CI: 1.029, 3.186)]、HbA1c[OR=3.074(95% CI: 1.873, 4.159)]、E₂[OR=3.235(95% CI: 2.057, 5.836)]、餐后2 h C肽[OR=3.691(95% CI: 2.726, 7.469)]是影响绝经后T2DM患者合并亚临床甲状腺功能减退症的危险因素 ($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示, HbA1c、E₂、餐后2 h C肽及三者联合诊断围绝经期T2DM患者合并亚临床甲状腺功能减退症的敏感性分别为71.79%(95% CI: 0.549, 0.845)、66.67%(95% CI: 0.497, 0.804)、74.36%(95% CI: 0.576, 0.864)、66.67%(95% CI: 0.497, 0.804), 特异性分别为76.64%(95% CI: 0.673, 0.840)、78.50%(95% CI: 0.693, 0.856)、67.29%(95% CI: 0.575, 0.759)、98.13%(95% CI: 0.928, 0.997), AUC分别为0.751(95% CI: 0.673, 0.819)、0.772(95% CI: 0.693, 0.837)、0.686(95% CI: 0.604, 0.760)、0.894(95% CI: 0.852, 0.951)。ROC曲线结果显示, HbA1c、E₂、餐后2 h C肽及三者联合诊断绝经后T2DM合并亚临床甲状腺功能减退症的敏感性分别为75.00%(95% CI: 0.575, 0.873)、69.44%(95% CI: 0.517, 0.831)、72.22%(95% CI: 0.546, 0.852)、69.44%(95% CI: 0.517, 0.831), 特异性分别为66.67%(95% CI: 0.545, 0.873)、77.78%(95% CI: 0.662, 0.864)、75.00%(95% CI: 0.632, 0.841)、95.83%(95% CI: 0.875, 0.989), AUC分别为0.711(95% CI: 0.616, 0.794)、0.747(95% CI: 0.655, 0.826)、0.681(95% CI: 0.584, 0.767)、0.915(95% CI: 0.845, 0.960)。**结论** HbA1c、E₂、餐后2 h C肽是围绝经期、绝经后T2DM患者合并亚临床甲状腺功能减退症的危险因素, 且三者联合对围绝经期及绝经后T2DM患者亚临床甲状腺功能减退症的诊断效能较高。

关键词: 2型糖尿病; 亚临床甲状腺功能减退症; 糖化血红蛋白; 雌二醇; C肽

中图分类号: R581

文献标识码: A

Diagnostic value of HbA1c, E₂, and C-peptide levels for subclinical hypothyroidism in perimenopausal and postmenopausal women with T2DM*

收稿日期: 2022-05-09

* 基金项目: 海南省自然科学基金面上项目(No:819MS147)

Wu Xiao-ying, Chen Tong-hua, Xing Xue-feng, An Ming

(Department of Obstetrics and Gynecology, Sanya people's Hospital, Sanya, Hainan 572029, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship of the levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c), estradiol (E₂) and 2 h postprandial C-peptide with subclinical hypothyroidism in perimenopausal and postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 254 perimenopausal and postmenopausal T2DM female patients admitted to our hospital from May 2020 to October 2021 were selected as the research objects, 146 cases were perimenopausal and 108 cases were postmenopausal. Perimenopausal female patients with T2DM with subclinical hypothyroidism were treated as observation group I, and those without hypothyroidism were treated as control group I; Patients with subclinical hypothyroidism in postmenopausal women with T2DM were included in the observation group II, and those without clinical hypothyroidism were included in the control group II. The clinical data of perimenopausal and postmenopausal female patients with T2DM with and without subclinical hypothyroidism were compared. The factors affecting the occurrence of subclinical hypothyroidism were analyzed with logistic multivariate regression. The receiver operating characteristic curve (ROC) was prepared, and the area under the curve (AUC) was used to evaluate the diagnostic value of HbA1c, E₂, 2 h postprandial C-peptide, and their combination in perimenopausal and postmenopausal women with T2DM for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. **Results** There was no significant difference in the incidence of subclinical hypothyroidism between perimenopausal and postmenopausal women with T2DM ($P > 0.05$). The course of T2DM, serum uric acid, urine albumin, follicular estrogen (FSH), luteinizing hormone (LH), HbA1c, and C-peptide 2 h postprandial in the observation group I and observation group II were higher than those in the control group I and control group II ($P < 0.05$), while E₂ was lower than that in the control group I and control group II ($P < 0.05$). Logistic multivariate analysis showed that the course of T2DM, urinary albumin, HbA1c, E₂, and C-peptide levels at 2 h postprandial were the risk factors for the occurrence of subclinical hypothyroidism in perimenopausal women with T2DM ($P < 0.05$). Duration of T2DM [$\hat{O}R = 2.793$ (95% CI: 1.032, 3.058)], urinary albumin [$\hat{O}R = 2.869$ (95% CI: 1.574, 4.086)], HbA1c [$\hat{O}R = 3.152$ (95% CI: 2.036, 5.183)], E₂ [$\hat{O}R = 3.340$ (95% CI: 2.415, 5.436)], and 2 h postprandial C-peptide [$\hat{O}R = 3.504$ (95% CI: 2.874, 6.879)] were risk factors for subclinical hypothyroidism in perimenopausal female patients with T2DM ($P < 0.05$); Course of T2DM [$\hat{O}R = 2.846$ (95% CI: 1.029, 3.186)], HbA1c [$\hat{O}R = 3.074$ (95% CI: 1.873, 4.159)], E₂ [$\hat{O}R = 3.235$ (95% CI: 2.057, 5.836)], and 2 h postprandial C-peptide [$\hat{O}R = 3.691$ (95% CI: 2.726, 7.469)] were risk factors for subclinical hypothyroidism in postmenopausal women with T2DM ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the sensitivity of HbA1c, E₂, 2 h postprandial C-peptide, and their combination in the diagnosis of subclinical hypothyroidism in perimenopausal T2DM women were 71.79% (95% CI: 0.549, 0.845), 66.67% (95% CI: 0.497, 0.804), 74.36% (95% CI: 0.576, 0.864), and 66.67% (95% CI: 0.497, 0.804), respectively; the specificity was 76.64% (95% CI: 0.673, 0.840), 78.50% (95% CI: 0.693, 0.856), 67.29% (95% CI: 0.575, 0.759), and 98.13% (95% CI: 0.928, 0.997), respectively; AUC were 0.751 (95% CI: 0.673, 0.819), 0.772 (95% CI: 0.693, 0.837), 0.686 (95% CI: 0.604, 0.760), and 0.894 (95% CI: 0.852, 0.951), respectively. The results of ROC curve analysis showed that the sensitivity of HbA1c, E₂, 2 h postprandial C-peptide, and their combination in the diagnosis of SCH in postmenopausal women with T2DM was 75.00% (95% CI: 0.575, 0.873), 69.44% (95% CI: 0.517, 0.831), 72.22% (95% CI: 0.546, 0.852), and 69.44% (95% CI: 0.517, 0.831), respectively; the specificity was 66.67% (95% CI: 0.545, 0.873), 77.78% (95% CI: 0.662, 0.864), 75.00% (95% CI: 0.632, 0.841), and 95.83% (95% CI: 0.875, 0.989), respectively; AUCs were 0.711 (95% CI: 0.616, 0.794), 0.747 (95% CI: 0.65, 0.826), 0.681 (95% CI: 0.584, 0.767), and 0.915 (95% CI: 0.845, 0.960), respectively. **Conclusion** The levels of HbA1c, E₂, and C-peptide at 2 h postprandial are related to perimenopausal and postmenopausal women with T2DM complicated with subclinical hypothyroidism, and the combination of the three has a higher efficacy in diagnosing subclinical hypothyroidism in perimenopausal and postmenopausal women with T2DM.

Keywords: diabetes mellitus, type 2; subclinical hypothyroidism; glycosylated hemoglobin; estradiol; c-peptide

2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 指由 于体内胰岛素进行性分泌不足或出现胰岛素抵抗,

致使血糖慢性升高的代谢性疾病^[1]。亚临床甲状腺功能减退症指血促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平升高,但甲状腺激素水平正常的一类内分泌疾病;糖尿病与甲状腺疾病密切相关,相互影响。有研究^[2]报道,糖尿病患者甲状腺疾病的发病率约为非糖尿病人群的3倍。亚临床甲状腺功能减退症的临床症状不明显,易被忽略,但亚临床甲状腺功能减退症易进展为典型甲状腺功能减退症,可致使糖类、脂质及蛋白质代谢异常,进而可能损伤多个系统,严重威胁着患者的健康。围绝经期及绝经后女性由于卵巢功能减退,雌激素水平降低,引发内分泌紊乱、自主神经功能失调,该类T2DM患者亚临床甲状腺功能减退症的发生率较高,早期发现对临床预防及治疗亚临床甲状腺功能减退症尤为重要^[3-4]。目前临床尚缺乏诊断围绝经期及绝经后T2DM患者亚临床甲状腺功能减退症的高特异性指标,亟需进行寻找。

糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)能够反映患者的血糖控制水平,可通过影响胰岛素的分泌影响甲状腺素的合成,其水平与亚临床甲状腺功能减退症的发生密切相关^[5]。雌二醇(Estradiol, E₂)具有负反馈调节下丘脑-垂体-卵巢-甲状腺轴系统的作用,其水平降低可致使患者5-羟色胺等神经递质的浓度改变,并可致甲状腺激素水平的改变,参与亚临床甲状腺功能减退症的发生、发展^[6]。C肽为胰岛素β细胞的分泌产物,其与胰岛素有一个共同的前体(胰岛素原),高水平的胰岛素和C肽可增加亚临床甲状腺功能减退症的发生风险^[7]。目前HbA1c、E₂及C肽的水平与围绝经期及绝经后T2DM患者亚临床甲状腺功能减退症的关系目前尚不清楚,本研究以围绝经期及绝经后T2DM患者为研究对象,探讨HbA1c、E₂及C肽水平与围绝经期及绝经后T2DM患者亚临床甲状腺功能减退症的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年5月—2021年10月三亚市人民医院收治的围绝经期及绝经后T2DM患者254例为研究对象。其中,围绝经期146例,绝经后108例;年龄45~58岁,平均(51.37±3.29)岁;体质量指数

(BMI)19.27~26.49 kg/m²,平均(22.83±3.02) kg/m²;T2DM病程3~12年,平均(8.06±1.47)年。纳入标准:符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》的诊断标准^[8],均服用降糖药物进行治疗;均为围绝经期(绝经过渡期至绝经后1年)及绝经后(停经>12个月)T2DM患者^[9];年龄≥45岁。排除标准:合并糖尿病严重并发症;双侧卵巢切除或无功能;合并甲状腺炎或甲状腺功能亢进;近3个月服用影响甲状腺激素水平的药物;严重肝、肾等重要器官功能障碍;有精神疾病;合并血液系统或免疫系统疾病;合并恶性肿瘤;妊娠或哺乳期女性。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 HbA1c、E₂及C肽水平检测 入院24 h内采集所有患者清晨空腹静脉血5 mL×2份,其中1份血样经乙二胺四乙酸抗凝处理后,采用微柱层析法(7179型全自动分析仪,上海日立高科技贸易有限公司)测定HbA1c(试剂盒购自上海哈灵生物科技有限公司),采用放射免疫法测定空腹和餐后2 h C肽水平;另一份血样采用Allegra X-5医用离心机(美国贝克曼公司)3 200 r/min离心10 min(离心半径80 cm),取上清液,采用酶联免疫吸附试验测定血清E₂水平(试剂盒购自浙江联硕生物科技有限公司)。

1.2.2 亚临床甲状腺功能减退症判断^[10]及分组 TSH水平升高(>5.5 IU/L),但游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)水平正常(FT₃正常范围:3.1~6.8 pmol/L, FT₄正常范围:11.5~22.5 pmol/L),判定为亚临床甲状腺功能减退症。围绝经期T2DM患者合并亚临床甲状腺功能减退症为观察一组、未合并的为对照组;绝经后T2DM患者合并亚临床甲状腺功能减退症为观察二组、未合并的为对照组。

1.2.3 临床资料收集 收集所有患者的年龄、BMI、T2DM病程、合并症(高血压、高脂血症、冠心病)、用药史、空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、肌酐、尿素氮、白蛋白、血红蛋白、尿酸、尿白蛋白、24 h收缩压(24 h SBP)、24 h舒张压(24 h DBP)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、HbA1c、E₂、空腹C肽及餐后2 h C肽。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 21.0统计软件,计量资料

以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验, 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 绘制 ROC 曲线; 影响因素的分析用多因素 Logistic 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 围绝经期、绝经后 T2DM 患者合并亚临床甲状腺功能减退症情况

146 例围绝经期 T2DM 患者中有 39 例合并亚临床甲状腺功能减退症, 发生率为 26.71%; 108 例绝经后 T2DM 患者中有 36 例合并亚临床甲状腺功能减退症, 发生率为 33.33%; 围绝经期及绝经后 T2DM 患者

亚临床甲状腺功能减退症发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.308, P = 0.253$)。

2.2 合并和未合并亚临床甲状腺功能减退症的围绝经期 T2DM 患者的临床资料比较

两组患者的年龄、BMI、用药史占比、合并症占比、FPG、2 h PG、肌酐、尿素氮、白蛋白、血红蛋白、24 h SBP 及 24 h DBP 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组的 T2DM 病程、血尿酸、尿白蛋白、FSH、LH、HbA1c、餐后 2 h C 肽及 E₂ 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察一组的 T2DM 病程、血尿酸、尿白蛋白、FSH、LH、HbA1c 及餐后 2 h C 肽高于对照组, E₂ 低于对照组。见表 1。

表 1 合并和未合并亚临床甲状腺功能减退症的围绝经期 T2DM 患者的临床资料比较

组别	n	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	用药史 例(%)				合并症 例(%)		
				双胍类	他汀类	胰岛素类	其他	高血压	高脂血症	冠心病
观察一组	39	49.02 ± 5.18	22.85 ± 3.46	24(61.54)	16(41.03)	15(38.46)	13(33.33)	11(28.21)	8(20.51)	5(12.82)
对照组	107	48.36 ± 4.25	22.31 ± 3.27	81(75.70)	36(33.64)	28(26.17)	31(28.97)	35(32.71)	27(25.23)	21(19.63)
t/χ^2 值		0.782	0.869	2.839	0.679	2.079	0.258	0.269	0.349	0.904
P 值		0.436	0.386	0.092	0.410	0.149	0.611	0.604	0.554	0.342

组别	T2DM 病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	FPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2 h PG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	肌酐/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	尿素氮/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	白蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)
观察一组	8.14 ± 2.62	6.24 ± 1.76	10.06 ± 2.81	63.15 ± 14.29	4.81 ± 0.96	32.06 ± 4.63
对照组	6.97 ± 2.08	5.86 ± 1.45	9.65 ± 2.74	58.74 ± 13.65	4.57 ± 0.84	31.08 ± 4.26
t/χ^2 值	2.522	1.321	0.795	1.706	1.469	1.201
P 值	0.013	0.189	0.428	0.090	0.144	0.232

组别	血红蛋白/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	血尿酸/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	尿白蛋白/(mg/24 h, $\bar{x} \pm s$)	24 h SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	24 h DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	FSH/(IU/L, $\bar{x} \pm s$)
观察一组	105.72 ± 18.49	263.21 ± 46.75	13.62 ± 4.65	140.25 ± 15.38	82.46 ± 11.39	68.45 ± 16.72
对照组	107.24 ± 16.86	245.84 ± 35.96	11.08 ± 3.87	138.96 ± 16.75	79.84 ± 10.43	62.08 ± 14.35
t/χ^2 值	0.470	2.375	3.320	0.421	1.310	2.269
P 值	0.639	0.019	0.001	0.675	0.190	0.025

组别	LH/(IU/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c/(%, $\bar{x} \pm s$)	E ₂ /(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	空腹 C 肽/(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	餐后 2 h C 肽/(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)
观察一组	30.46 ± 6.81	8.79 ± 0.82	41.86 ± 12.27	1.92 ± 0.61	7.09 ± 1.84
对照组	26.95 ± 6.04	8.12 ± 0.96	53.06 ± 11.43	1.74 ± 0.52	3.12 ± 1.53
t/χ^2 值	3.001	3.872	5.136	1.765	13.121
P 值	0.003	0.000	0.000	0.080	0.000

2.3 合并和未合并亚临床甲状腺功能减退症的绝经后 T2DM 患者的临床资料比较

两组患者的年龄、BMI、用药史占比、合并症占比、FPG、2 h PG、肌酐、尿素氮、白蛋白、血红蛋白、

24 h SBP 及 24 h DBP 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组的 T2DM 病程、血尿酸、尿白蛋白、FSH、LH、HbA1c、餐后 2 h C 肽及 E₂ 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察二组的 T2DM 病程、血尿酸、尿

白蛋白、FSH、LH、HbA1c 及餐后 2 h C 肽高于对照二组, E₂ 低于对照二组。见表 2。

2.4 影响围绝经期及绝经后 T2DM 患者合并亚临床甲状腺功能减退症的因素

以是否发生亚临床甲状腺功能减退症为因变量(否 =0, 是 =1), 以 T2DM 病程、血尿酸、尿白蛋白、FSH、LH、HbA1c 及餐后 2 h C 肽(赋值为实测值)为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析($\alpha_{入}=0.05, \alpha_{出}=0.10$), 结果: T2DM 病程[$\hat{OR}=2.793$ (95% CI: 1.032, 3.058)]、尿白蛋白[$\hat{OR}=2.869$ (95% CI: 1.574, 4.086)]、HbA1c[$\hat{OR}=3.152$ (95% CI: 2.036, 5.183)]、E₂ [$\hat{OR}=3.340$ (95% CI: 2.415, 5.436)]、餐后 2 h C 肽[$\hat{OR}=3.504$ (95% CI: 2.874, 6.879)]是影响围绝经期 T2DM 患者合并亚临床甲状腺功能减退症的危险因素($P < 0.05$); T2DM 病程[$\hat{OR}=2.846$ (95% CI: 1.029, 3.186)]、HbA1c[$\hat{OR}=3.074$ (95% CI: 1.873, 4.159)]、E₂[$\hat{OR}=3.235$ (95% CI: 2.057, 5.836)]、餐后 2 h C 肽[$\hat{OR}=$

3.691 (95% CI: 2.726, 7.469)]是影响绝经后 T2DM 患者合并亚临床甲状腺功能减退症的危险因素($P < 0.05$)。见表 3、4。

2.5 HbA1c、E₂、餐后 2 h C 肽及三者联合对围绝经期、绝经后 T2DM 患者合并亚临床甲状腺功能减退症的诊断价值

ROC 曲线分析结果显示, HbA1c、E₂、餐后 2 h C 肽及三者联合诊断围绝经期 T2DM 患者合并亚临床甲状腺功能减退症的敏感性分别为 71.79% (95% CI: 0.549, 0.845)、66.67% (95% CI: 0.497, 0.804)、74.36% (95% CI: 0.576, 0.864)、66.67% (95% CI: 0.497, 0.804), 特异性分别为 76.64% (95% CI: 0.673, 0.840)、78.50% (95% CI: 0.693, 0.856)、67.29% (95% CI: 0.575, 0.759)、98.13% (95% CI: 0.928, 0.997), AUC 分别为 0.751 (95% CI: 0.673, 0.819)、0.772 (95% CI: 0.693, 0.837)、0.686 (95% CI: 0.604, 0.760)、0.894 (95% CI: 0.852, 0.951)。ROC 曲线分析结果显示,

表 2 合并和未合并亚临床甲状腺功能减退症的绝经后 T2DM 患者的临床资料比较

组别	n	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	用药史 例(%)				合并症 例(%)		
				双胍类	他汀类	胰岛素类	其他	高血压	高脂血症	冠心病
观察二组	36	52.43 ± 6.15	23.04 ± 3.51	25(69.44)	15(41.67)	14(38.89)	16(44.44)	14(38.89)	11(30.56)	9(25.00)
对照二组	72	50.84 ± 5.73	22.73 ± 3.62	57(79.17)	31(43.06)	24(33.33)	21(29.17)	25(34.72)	20(27.78)	21(29.17)
t/χ ² 值		1.327	0.424	1.241	0.019	0.325	2.487	0.181	0.090	0.208
P 值		0.188	0.637	0.265	0.891	0.569	0.115	0.671	0.764	0.649

组别	T2DM 病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	FPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2 h PG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	肌酐/(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	尿素氮/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	白蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)
观察二组	9.02 ± 1.74	7.02 ± 1.97	11.43 ± 3.02	67.43 ± 15.42	5.06 ± 0.81	34.18 ± 5.06
对照二组	7.18 ± 1.53	6.36 ± 1.68	10.81 ± 2.96	64.98 ± 13.65	4.87 ± 0.62	33.21 ± 4.17
t/χ ² 值	2.712	1.815	1.019	0.842	1.352	1.060
P 值	0.008	0.072	0.310	0.402	0.179	0.292

组别	血红蛋白/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	血尿酸/(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	尿白蛋白/(mg/24 h, $\bar{x} \pm s$)	24 h SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	24 h DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	FSH/(IU/L, $\bar{x} \pm s$)
观察二组	109.35 ± 20.74	281.86 ± 50.35	14.72 ± 5.06	143.67 ± 17.21	83.02 ± 12.35	70.29 ± 17.84
对照二组	116.84 ± 17.63	258.59 ± 48.65	12.48 ± 4.02	140.38 ± 16.54	79.21 ± 11.56	62.48 ± 15.81
t/χ ² 值	1.961	2.316	2.499	0.961	1.578	2.318
P 值	0.053	0.022	0.014	0.339	0.117	0.022

组别	LH/(IU/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c/(%, $\bar{x} \pm s$)	E ₂ /(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	空腹 C 肽/(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	餐后 2 h C 肽/(μg/L, $\bar{x} \pm s$)
观察二组	32.56 ± 7.96	9.36 ± 1.24	40.25 ± 11.23	2.24 ± 0.86	8.64 ± 1.75
对照二组	29.35 ± 6.38	8.27 ± 1.09	56.95 ± 12.08	1.97 ± 0.63	4.09 ± 1.86
t/χ ² 值	2.265	4.677	6.930	1.852	12.218
P 值	0.026	0.000	0.000	0.067	0.000

表 3 影响围绝经期 T2DM 患者合并亚临床甲状腺功能减退症的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ ²	P 值	OR	95%CI	
						下限	上限
T2DM 病程	1.027	0.456	5.072	0.036	2.793	1.032	3.058
尿白蛋白	1.054	0.438	5.791	0.029	2.869	1.574	4.086
HbA1c	1.148	0.415	7.652	0.014	3.152	2.036	5.183
E ₂	1.206	0.386	9.762	0.005	3.340	2.415	5.436
餐后 2 h C 肽	1.254	0.372	11.363	0.000	3.504	2.874	6.879

表 4 影响绝经后 T2DM 患者合并亚临床甲状腺功能减退症的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ ²	P 值	OR	95% CI	
						下限	上限
T2DM 病程	1.046	0.439	5.677	0.024	2.846	1.029	3.186
HbA1c	1.123	0.426	6.949	0.018	3.074	1.873	4.159
E ₂	1.174	0.401	8.571	0.007	3.235	2.057	5.836
餐后 2 h C 肽	1.306	0.354	13.611	0.000	3.691	2.726	7.469

HbA1c、E₂、餐后 2 h C 肽及三者联合诊断绝经后 T2DM 患者合并亚临床甲状腺功能减退症的敏感性分别为 75.00% (95% CI: 0.575, 0.873)、69.44% (95% CI: 0.517, 0.831)、72.22% (95% CI: 0.546, 0.852)、69.44% (95% CI: 0.517, 0.831), 特异性分别为 66.67% (95% CI: 0.545, 0.873)、77.78% (95% CI:

0.662, 0.864)、75.00% (95% CI: 0.632, 0.841)、95.83% (95% CI: 0.875, 0.989), AUC 分别为 0.711 (95% CI: 0.616, 0.794)、0.747 (95% CI: 0.655, 0.826)、0.681 (95% CI: 0.584, 0.767)、0.915 (95% CI: 0.845, 0.960)。见图 1、2 和表 5、6。

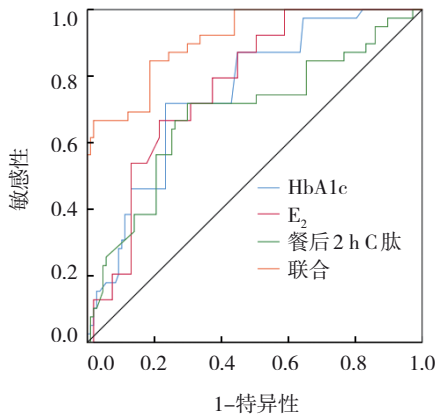


图 1 HbA1c、E₂、餐后 2 h C 肽及三者联合诊断围绝经期 T2DM 患者合并亚临床甲状腺功能减退症的 ROC 曲线

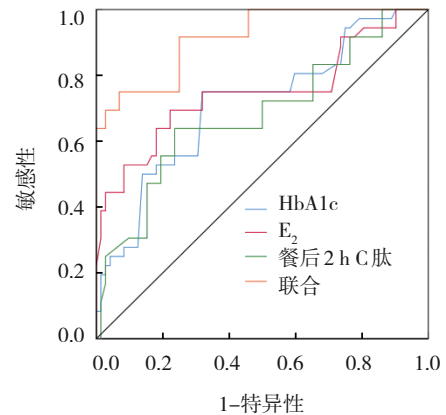


图 2 HbA1c、E₂、餐后 2 h C 肽及三者联合诊断绝经后 T2DM 患者合并亚临床甲状腺功能减退症的 ROC 曲线

表 5 HbA1c、E₂、餐后 2 h C 肽及三者联合对围绝经期 T2DM 患者合并亚临床甲状腺功能减退症的诊断效能

指标	最佳截断值	AUC	95% CI		P 值	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI	
			下限	上限			下限	上限		下限	上限
HbA1c	8.47%	0.751	0.673	0.819	0.000	71.79	0.549	0.845	76.64	0.673	0.840
E ₂	48.32 pmol/L	0.772	0.693	0.837	0.000	66.67	0.497	0.804	78.50	0.693	0.856
餐后 2 h C 肽	5.76 μg/L	0.686	0.604	0.760	0.000	74.36	0.576	0.864	67.29	0.575	0.759
三者联合	-	0.894	0.852	0.951	0.000	66.67	0.497	0.804	98.13	0.927	0.997

表6 HbA1c、E₂、餐后2 h C肽及三者联合对绝经后T2DM患者合并亚临床甲状腺功能减退症的诊断效能

指标	最佳截断值	AUC	95% CI		P值	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI	
			下限	上限			下限	上限		下限	上限
HbA1c	8.76%	0.711	0.616	0.794	0.000	75.00	0.575	0.873	66.67	0.545	0.873
E ₂	53.69 pmol/L	0.747	0.655	0.826	0.000	69.44	0.517	0.831	77.78	0.662	0.864
餐后2 h C肽	6.82 μg/L	0.681	0.584	0.767	0.000	72.22	0.546	0.852	75.00	0.632	0.841
三者联合	-	0.915	0.845	0.960	0.000	69.44	0.517	0.831	95.83	0.875	0.989

3 讨论

随着人们生活水平的日益提高,糖尿病已成为我国常见的内分泌代谢疾病,糖尿病患者中90%以上为T2DM^[11-12]。随着糖尿病疾病的进展,可发生除胰岛素以外的其他激素分泌异常,特别是甲状腺激素,进而可提高亚临床甲状腺功能减退症的发生风险。有研究报道^[13-14],亚临床甲状腺功能减退症的发生可影响糖尿病患者的血糖代谢、增加胰岛素依赖等,不利于患者的健康。通过探讨HbA1c、E₂及C肽水平与围绝经期及绝经后T2DM患者亚临床甲状腺功能减退症的关系,对临床指导该类患者的治疗及预后具有十分重要的意义。

本研究中,围绝经期、绝经后T2DM患者亚临床甲状腺功能减退症发生率均较高,分别为26.71%和33.33%;且围绝经期及绝经后T2DM患者亚临床甲状腺功能减退症发生率相近。本研究结果表明,围绝经期及绝经后合并亚临床甲状腺功能减退症患者的T2DM病程、血尿酸、尿白蛋白、FSH、LH、HbA1c及餐后2 h C肽高于未合并者,E₂则低于未合并者,提示围绝经期及绝经后亚临床甲状腺功能减退症患者T2DM病程较长,且血尿酸、尿白蛋白、FSH、LH、HbA1c、E₂及餐后2 h C肽存在明显异常;合并及未合并亚临床甲状腺功能减退症的围绝经期及绝经期T2DM患者有统计学意义的指标一致,推测可能与围绝经期和绝经期患者的体内代谢状态几乎相同有关。多因素Logistic分析结果显示,T2DM病程、尿白蛋白、HbA1c、E₂、餐后2 h C肽为影响围绝经期T2DM患者合并亚临床甲状腺功能减退症的危险因素,T2DM病程、HbA1c、E₂、餐后2 h C肽是影响绝经后T2DM患者合并亚临床甲状腺功能减退症的危险因素。分析原因为T2DM病程越长,血糖不佳的时间也越长,同时由于胰岛素分泌不足可影响甲状腺素的合成,机体通过负反馈调节

可使TSH水平升高,进而提高了亚临床甲状腺功能减退症的发生风险^[15]。HbA1c为临床评估糖尿病患者近期血糖控制的常用指标,其异常升高表示患者的血糖控制欠佳,同时还可能伴随血脂代谢紊乱,可使TSH水平升高而导致亚临床甲状腺功能减退症的发生^[12]。E₂为女性机体中卵巢分泌活性较强的雌激素,其水平降低可影响患者的内分泌系统,与亚临床甲状腺功能减退症的发生密切相关^[16]。餐后2 h C肽水平异常偏高,表示餐后可能存在高胰岛素血症,可加速脂肪的运动分解,此外由于外周组织受脂肪酸的利用降低等因素的影响,可致使脂代谢紊乱、胰岛素抵抗的发生,进而可增加亚临床甲状腺功能减退症的发生风险^[17]。围绝经期与绝经后T2DM患者发生亚临床甲状腺功能减退症的危险因素大致相同,但尿白蛋白仅为围绝经期患者发生亚临床甲状腺功能减退症的危险因素,其原因可能与围绝经期和绝经期患者内分泌状况、自身体质状况等存在一定的差别有关。故在临床中需控制以上因素对围绝经期及绝经后T2DM患者的影响,以降低亚临床甲状腺功能减退症的发生率。ROC曲线分析结果显示,HbA1c、E₂、餐后2 h C肽及三者联合诊断围绝经期T2DM患者合并亚临床甲状腺功能减退症的敏感性分别为71.79%、66.67%、74.36%和66.67%,特异性分别为76.64%、78.50%、67.29%和98.13%,AUC分别为0.751、0.772、0.686和0.894;HbA1c、E₂、餐后2 h C肽及三者联合诊断绝经后T2DM患者合并亚临床甲状腺功能减退症的敏感性分别为75.00%、69.44%、72.22%和69.44%,特异性分别为66.67%、77.78%、75.00%和95.83%,AUC分别为0.711、0.747、0.681和0.915,提示HbA1c、E₂、餐后2 h C肽水平三者联合对围绝经期及绝经后T2DM患者合并亚临床甲状腺功能减退症的诊断效能较高,可作为临床诊断亚临床甲状腺功能减退症发生的重要参考指标。HbA1c、E₂及餐后2 h C肽对亚临

床甲状腺功能减退症发生诊断效能较高的机制可能为: 围绝经期及绝经后 T2DM 患者 HbA1c 异常偏高, 可使胰岛素分泌不足, 导致脱碘酶活性降低, 不利于甲状腺素的合成, TSH 水平升高, 进而导致甲状腺功能降低, 致使亚临床甲状腺功能减退症的发生^[2, 18]; 随着围绝经期及绝经后 T2DM 患者生理过程的进展, E₂ 水平降低, 可能加重患者的慢性炎症、脂代谢异常等, 致使患者代谢紊乱, 进而导致亚临床甲状腺功能减退症的发生, 但其具体机制还需进一步探讨^[19]; C 肽为一种具有多种生物活性的多肽, 其可长期在外周血中循环不经过肝脏摄取, 主要由肾脏清除, 其代谢清除率远远小于胰岛素, 故 C 肽水平较为稳定, 且是否使用胰岛素不会影响 C 肽水平^[20]。

综上所述, HbA1c、E₂、餐后 2 h C 肽是围绝经期及绝经后 T2DM 患者合并亚临床甲状腺功能减退症的危险因素, 且三者联合对围绝经期及绝经后 T2DM 患者合并亚临床甲状腺功能减退症的诊断效能较高, 可作为临床诊断亚临床甲状腺功能减退症发生的重要参考指标。故围绝经期及绝经后 T2DM 患者在加强对血糖管理的同时, 还需早期筛查 HbA1c、E₂ 及餐后 2 h C 肽水平, 若存在异常应及早进行干预, 以进一步改善围绝经期及绝经后 T2DM 患者的健康状况。

参 考 文 献 :

- [1] LIU Y, LI X, ZHU Y K, et al. Subclinical hypothyroidism contributes to poor glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus, and ellagic acid attenuates methimazole-induced abnormal glucose metabolism in mice model[J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(6): e13753.
- [2] SHARMA P, SINHA R, PRASAD A, et al. Lack of association between poor glycemic control in T2DM and subclinical hypothyroidism[J]. *J Thyroid Res*, 2020, 2020: 8121395.
- [3] 邓旭, 庄文龙, 魏吉林, 等. 绝经期女性糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退患者焦虑、抑郁情况[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(16): 3561-3564.
- [4] YONG J, JOHNSON J D, ARVAN P, et al. Therapeutic opportunities for pancreatic β -cell ER stress in diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(8): 455-467.
- [5] ALLAM M A, NASSAR Y A, SHABANA H S, et al. Prevalence and clinical significance of subclinical hypothyroidism in diabetic peripheral neuropathy[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 7755-7761.
- [6] 苏畅, 袁丽, 袁嫚嫚, 等. 雌激素替代治疗影响绝经后女性 2 型糖尿病患者代谢情况的 Meta 分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017,

25(7): 604-609.

- [7] CHEUNG P, ERIKSSON O. The current state of beta-cell-mass PET imaging for diabetes research and therapies[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(12): 1824.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
- [9] 王永霞. 绝经综合征评定量表的应用评价[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [10] 王曙. 亚临床甲状腺功能减退症诊治进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(4): 328-331.
- [11] MOHAMMED HUSSEIN S M, ABDELMAGEED R M. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases[J]. *Cureus*, 2021, 13(12): e20697.
- [12] 沈自雄, 傅松波, 汤旭磊, 等. 糖代谢异常者亚临床甲状腺功能减退症患病率及其相关因素[J]. *中国医科大学学报*, 2021, 50(4): 327-331.
- [13] FAN J W, PAN Q, GAO Q, et al. TSH combined with TSHR aggravates diabetic peripheral neuropathy by promoting oxidative stress and apoptosis in Schwann cells[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 2482453.
- [14] HUANG X T, ZHANG X Y, ZHOU X H, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in a Chinese population with different glucose intolerance status: a community-based cross-sectional study[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 4361-4368.
- [15] 张蕊, 秦诗阳, 何建秋, 等. 老年 2 型糖尿病大血管病变患者亚临床甲状腺功能减退与血脂及血清 hs-CRP、CysC 的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(19): 4190-4193.
- [16] RAO M, WANG H W, ZHAO S H, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with lower ovarian reserve in women aged 35 years or older[J]. *Thyroid*, 2020, 30(1): 95-105.
- [17] HUANG Y J, WANG Y H, LIU C F, et al. C-peptide, glycaemic control, and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus: a real-world study[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38(4): e3514.
- [18] KHASSAWNEH A H, AL-MISTAREHI A H, ZEIN ALAABDIN A M, et al. Prevalence and predictors of thyroid dysfunction among type 2 diabetic patients: a case-control study[J]. *Int J Gen Med*, 2020, 13: 803-816.
- [19] PRIYANKA H P, NAIR R S. Neuroimmunomodulation by estrogen in health and disease[J]. *AIMS Neurosci*, 2020, 7(4): 401-417.
- [20] 马璐璐, 苏绍娟, 谭明珠, 等. 不同病程糖尿病患者血清 C 肽水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2015, 55(27): 82-84.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 吴小颖, 陈彤华, 邢雪凤, 等. HbA1c、E₂、C 肽对围绝经期、绝经后 2 型糖尿病患者合并亚临床甲状腺功能减退症的诊断价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(1): 24-31.

Cite this article as: WU X Y, CHEN T H, XING X F, et al. Diagnostic value of HbA1c, E₂, and C-peptide levels for subclinical hypothyroidism in perimenopausal and postmenopausal women with T2DM[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(1): 24-31.