·临床研究·

不同 Wagner 分级糖尿病足与甲状腺功能的临床研究

王佳佳[1],丁 维[2],陆祖谦[1,3]*

([1]安徽医科大学306医院临床学院内分泌科,合肥 230032;[2]安庆市第一人民医院内分泌科,安庆 246004;[3]解放军第306医院内分泌科及全军糖尿病诊治中心,北京 100101)

【摘 要】 目的 对不同 Wagner 分级的糖尿病足病(DF)患者甲状腺功能进行临床分析,并与无足病的2型糖尿病患者(NDF)比较,分析甲状腺功能与足病严重程度的关系。**方法** 回顾性地分析解放军第306医院2009年6月至2015年6月收治的481例DF患者及445例NDF患者。按照 Wagner 分级标准,将 DF 患者分为4组,分别为 Wagner1、2、3 及(4~5)组,分析各组间甲状腺功能状态。采用 SPSS21.0 进行统计学分析。**结果** 与 NDF 组患者相比,DF 组甲状腺功能异常的患病率增高(17.67% *vs* 12.36%,$\chi^2=5.082$,$P<0.05$),NDF 组和 DF 组均以亚临床甲减、甲状腺功能正常病态综合征(ESS)为主(6.07%,8.73%);NDF 组与 DF 组的总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)之间差异有统计学意义($P<0.01$),随着 Wagner 分级水平增高,DF 组的 TT3、FT3 值降低,差异有统计学意义($P<0.01$);DF 组 ESS 比例随着 Wagner 分级水平升高而升高(2%,2.55%,9.24%,18.33%,$t=24.455$,$P<0.05$);伴 ESS 的糖尿病患者住院时间较长;logistic 回归分析发现性别、住院时间、超敏 C 反应蛋白、TT4(OR=2.938,1.178,1.222,1.047,$P<0.01$)是 DF 的独立危险因素,而白蛋白、餐后 2 h 血糖、FT3 是 DF 的保护因素(OR=0.881,0.899,0.406,$P<0.01$)。**结论** DF 患者 ESS 患病率高,而且 Wagner≥3 级患者的患病率显著增加,甲状腺功能检测有助于评价 DF 患者的临床病情及判断愈后。

【关键词】 2型糖尿病;糖尿病足;甲状腺功能;甲状腺功能正常病态综合征

【中图分类号】 R587.2;R581 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.07.127

Clinical analysis on thyroid function in patients with different Wagner grades of diabetic foot disease

WANG Jia-Jia[1], DING Wei[2], LU Zu-Qian[1,3]*

([1]Department of Endocrinology, No. 306 Clinical College, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; [2]Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Anqing, Anqing 246004, China; [3]Department of Endocrinology, Center for Diabetes Mellitus Diagnosis and Treatment, Chinese PLA Hospital No. 306, Beijing 100101, China)

【Abstract】 Objective To analyze the thyroid function changes among the patients with different Wagner grades of diabetic foot disease (DF), and compare the results with the diabetic patients with non-diabetic foot (NDF) for the relationship between the severity of diabetic foot and thyroid function in type 2 diabetic patients. **Methods** A retrospective study was carried out on 481 DF patients and 445 NDF admitted in the Department of Endocrinology of the Chinese PLA Hospital No. 306 from June 2009 to June 2015. According to the Wagner ulcer grade classification scale, the DF patients were divided into 4 groups, that is, Wagner grade 1, 2, 3, and 4–5 groups. The thyroid function was determined for all the patients, and the results were statistically analyzed among the groups by SPSS 21.0. **Results** The DF patients had higher incidence of thyroid dysfunction than the NDF patients (17.67% *vs* 12.36%, $\chi^2=5.082$, $P<0.05$). The subclinical hypothyroidism and euthyroid sick syndrome (ESS) were common in both the NDF and DF groups (6.07% and 8.73%). Significant differences were seen in the levels of three triiodothyronine (TT3), total thyroxine (TT4), three free triiodothyronine (FT3) between the DF and NDF groups ($P<0.01$). With the increase of Wagner grade, the levels of TT3 and FT3 became lower in the DF patients ($P<0.01$), and the percentage of ESS became higher (2.00%, 2.55%, 9.24% and 18.33% respectively for the 4 Wagner grade groups, $t=24.455$, $P<0.05$). The diabetic patients with ESS stayed in hospital longer than the others, but there was no statistical significance. Logistic regression analysis indicated that gender, length of hospital stay, high sensitivity C-reactive protein, and TT4 were the independent risk factors for DF (OR=2.938,1.178, and 1.222,1.047; $P<0.01$),

收稿日期: 2016-01-27; **修回日期:** 2016-04-22

通信作者: 陆祖谦, E-mail: Luzuqian@vip.sina.com

but albumin, FT3 and 2-hour postprandial glucose level were the protective factors for DF (OR = 0.881, 0.899 and 0.406; $P<0.01$). **Conclusion** There is higher incidence of ESS in DF patients, especially in those with Wagner grade 3 and above. Thyroid function test is helpful to evaluate the DF severity, and estimate the prognosis.

【Key words】 type 2 diabetes mellitus; diabetic foot; thyroid function; euthyroid sick syndrome

Corresponding author: LU Zu-Qian, E-mail: Luzuqian@vip.sina.com

糖尿病足(diabetic foot,DF)是糖尿病患者严重的慢性并发症,下肢血管病变、神经病变、感染等多种危险因素是导致DF的主要原因[1]。DF较高的致残率不仅显著降低患者的生存质量,同时又给社会及其家庭带来沉重的负担[2]。糖尿病患者甲状腺功能异常较常见,而DF患者甲状腺功能异常的发生率及其严重程度是否进一步增加,目前临床研究甚少。本研究回顾性地分析了DF患者甲状腺功能的变化以及其与不同Wagner分级DF患者的关系,以指导DF患者的临床诊治。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2009年6月至2015年6月在解放军第306医院内分泌科住院的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并DF的患者481例,其中男性322例(66.94%),女性184例(38.25%),年龄(62.46±11.76)岁,病程(13.01±7.72)年;并随机选取同期住院的T2DM没有足病的(non-diabetic foot,NDF)患者445例,其中男性261例(58.65%),女性159例(35.73%),年龄(58.81±13.46)岁,病程(10.87±7.15)年。按照Wagner分级标准,将DF患者分为4组,分别为W1、W2、W3及W(4~5)组,因Wagner 5级只有2例,故将Wagner 4级和5级合并为一组。

纳入标准:(1)按照1999年世界卫生组织(Word Health Organization,WHO)糖尿病标准诊断的T2DM患者;(2)DF的诊断标准参照1999年国际DF工作组(International Diabetic Foot, IDF)的定义,并按Wagner分级标准分组;(3)按照2007年中华医学会内分泌学分会的《中国甲状腺疾病诊治指南》进行甲状腺功能状态定义。排除合并其他内分泌疾病、严重肝肾疾病、既往明确甲状腺疾病、自身免疫性甲状腺疾病家族史及正在服用甲状腺疾病相关药物或者胺碘酮、雌激素、雄激素、糖皮质激素者。

甲状腺功能参考值范围:总三碘甲状腺原氨酸(total triiodothyronine,TT3):1.13~2.41 nmol/L;总甲状腺素(total thyroxine,TT4):78.4~157.4 nmol/L;游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine,FT3):3.1~6.8 pmol/L;游离甲状腺素(free thyroxine,FT4):12~22 pmol/L;促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone,TSH):0.3~4.2 uIU/L;甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody,TGAb):0~115 IU/ml;甲状腺微粒体抗体(thyroid microsomal antibody,TMAb):0~34 IU/ml。

1.2 方法

采集临床资料,包括年龄、性别、糖尿病病程、身高、体质量、收缩压(systolic blood pressure,SBP)、舒张压(diastolic blood pressure,DBP)、糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)和糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)病史等指标。患者入院后次日早晨抽取静脉血,采用日立7600型全自动生化分析仪器测定空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)及餐后2 h血糖(2-hour postprandial plasma glucose,2hPPG)、血清总蛋白(total protein,TP)、白蛋白(albumin,Alb)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1c)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglycerides,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、超敏C反应蛋白(high sensitive C-reactive protein,hs-CRP));采用德国西门子CENTAUR-XP全自动化学发光免疫分析仪测定空腹C肽(fasting C-peptide)、餐后2hC肽(2-hour C-peptide,2hC-peptide);采用德国罗氏e601型全自动电化学发光分析仪测定TT3、FT3、TT4、FT4、TSH、TGAb及TMAb。ABI的测定采用美国Vista AVS多普勒诊断血流探测仪。

1.3 诊断标准

Wagner分级[3]:(1)0级:皮肤完整(溃疡形成前),有外周血管病变与足部高危体征;(2)1级:皮肤表面溃疡,在皮下脂肪层以内;(3)2级:溃疡深度达肌腱或韧带;(4)3级:有骨髓炎;(5)4级:足趾或足前端坏疽;(6)5级:整个或涉及足中后部分坏疽。

甲状腺功能实验室诊断标准[4-6]:(1)甲状腺

功能正常:TSH、TT3、TT4、FT3以及FT4均在正常值范围内;(2)临床甲状腺功能亢进(临床甲亢):TSH降低,其余四项升高;(3)亚临床甲状腺功能亢进(亚临床甲亢):TSH降低,TT3、TT4正常;(4)临床甲状腺功能减退(临床甲减):TSH升高,TT4、FT4均降低,TT3、FT3正常或降低;(5)亚临床甲状腺功能减退(亚临床甲减):TSH升高,TT3、TT4均正常。(6)甲状腺功能正常病态综合征(euthyroid sick syndrome,ESS):T3降低,rT3升高,T4、TSH正常或下降或升高。两项抗体超过正常值上限为阳性。

1.4 统计学处理

采用SPSS21.0进行统计分析。对符合正态分布的计量资料用$\bar{x} \pm s$表示,组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-t检验。数据为非正态分布采用中位数和四分位数间距表示,两两比较采用Mann-Whitney U秩和检验,多组间的比较采用Kruskal-WallisH秩和检验。计数资料用比例或百分率表示,组间比较采用χ^2检验。单因素相关性分析采用Spearman相关分析,多因素相关分析采用多元线性回归、logistic回归分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 DF组与NDF组患者甲状腺功能异常的分布情况

在445例NDF患者中,甲状腺功能异常55例(12.36%),其中临床甲亢2例(0.45%),亚临床甲亢4例(0.90%),临床甲减6例(1.35%),亚临床甲减27例(6.07%),ESS患者16例(3.60%);在481例DF患者中,甲状腺功能异常85例(17.67%),其中亚临床甲亢3例(0.62%),无临床甲亢,临床甲减11例(2.29%),亚临床甲减29例(6.03%),ESS患者42例(8.73%)。统计分析结果显示,DF组甲状腺功能异常的发生率较NDF组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。其中ESS的发生率在两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。而两组间甲亢、临床甲减、亚临床甲减差异均无统计学意义($P>0.05$)。

对DF各组间亚临床甲减、临床甲减分别进行两两比较,检验标准按$\alpha' = 0.0083$($\alpha' = 2\alpha/k(k-1)$,$\alpha = 0.05$,k为参加检验的组数),不同Wagner分组间差异无统计学意义。ESS发生率于W1、W2、W3、W(4~5)组内分别为2%(1/49)、2.55%(4/153)、9.74%(15/139)、18.33%(22/98),差异有统计学意义($\chi^2 = 24.455$,$P<0.05$)。甲状腺功能异常组与甲状腺功能正常组相比,住院时间更长,差异有统计学意义($Z = -3.032$,$P<0.05$)。对临床甲减、亚临床甲减、ESS三组住院天数进一步分析,ESS组住院天数相对最长,但差异无统计学意义($\chi^2 = 5.327$,$P>0.05$)。

2.2 DF与NDF组临床特征

如表1所示,DF组患者的年龄、男性所占比例、病程、SBP、hs-CRP、住院天数、TT4、TMAb、DN和DR发生率均较NDF组显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。DF组患者Alb、TC、TG、2hPPG、体质量指数(body mass index,BMI)、2hC肽、TT3、FT3、臂踝指数(ankle-brachial index,ABI)水平均较NDF组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的DBP、HbA1c、FPG、HDL-C、LDL-C、空腹C肽、TSH、FT4、TGAb的差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 DF组不同Wanger分级甲状腺功能指标变化

如表2所示,随着Wagner分级的增加,FT3、TT3水平逐渐下降,W3组、W(4~5)组分别与W1组相比,差异有统计学意义($P<0.05$),且于W3组、W(4~5)组已接近各自的正常值范围低限(TT3正常值范围1.13~2.41 nmol/L,FT3正常值范围3.1~6.8 pmol/L)。TT4呈逐渐下降趋势,W2组与W(4~5)组之间差异有统计学意义($P<0.05$);而TSH水平呈升高趋势,至W(4~5)组水平反而有所下降,但各组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 DF的影响因素

以T2DM患者是否合并足病为应变量,对表1中所有指标进行Spearman相关分析,结果显示,年龄、SBP、病程、TGAb、TMAb、住院时间、hs-CRP与足病严重性存在正相关;而BMI、2hPPG、空腹C肽、餐后2hC肽、Alb、TC、TG、HDL-C、LDL-C、TT3、FT3、TT4、ABI与足病严重性存在负相关。将上述相关项作为自变量带入logistic回归方程,结果见表3。性别、住院时间、hs-CRP、TT4是DF的独立危险因素,Alb、2hPPG、FT3水平是DF的保护因素($P<0.05$)。

2.5 甲减和ESS的相关因素分析

校正年龄、性别等混杂因素后,分别以甲减(临床甲减+亚临床甲减)、ESS为应变量,将表1的相关变量作为自变量行多元线性回归分析,结果见表4,甲减与空腹C肽、TSH、TMAb呈线性相关($P<0.05$);ESS与病程、TC、LDL-C、TT3、TT4呈线性相关($P<0.05$)。TGAb在甲减组与ESS组阳性率分别为21.92%、8.62%,差异有统计学意义

表1 NDF与DF组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics between NDF and DF groups

Item	NDF group (n=445)	DF group (n=481)	t/χ^2	P value
Age(years,$\bar{x}\pm s$)	58.81±13.46	62.46±11.76	−4.40	<0.001
Male[n(%)]	261(58.65)	322(66.94)	6.82	0.009
BMI(kg/m^2,$\bar{x}\pm s$)	26.87±3.91	25.78±3.54	3.46	0.001
Duration of diabetes(years,$\bar{x}\pm s$)	10.87±7.15	13.01±7.72	−4.36	<0.001
Lengh of hospital stay[d,means(range)]	10(8~14)	21(13~35)	−15.88	<0.001
SBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	129.40±17.9	134.77±17.18	−4.65	<0.001
DBP(mmHg,$\bar{x}\pm s$)	76.91±9.41	77.71±9.6	−1.20	0.197
HbA1c(%,$\bar{x}\pm s$)	8.68±2.12	8.77±2.18	−0.60	0.552
FPG(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	8.01±4.14	7.51±3.47	1.95	0.52
2hPPG(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	10.55±3.96	9.48±3.65	3.76	<0.001
C-peptide(ng/ml,$\bar{x}\pm s$)	1.12±0.80	1.06±1.12	0.90	0.369
2h C-peptide(ng/ml,$\bar{x}\pm s$)	2.78±4.1	1.96±1.51	3.76	<0.001
hs-CRP(mg/ml,$\bar{x}\pm s$)	1.21±2.66	6.52±7.2	−14.35	<0.001
Alb(g/L,$\bar{x}\pm s$)	40.44±3.92	36.62±5.34	12.27	<0.001
TC(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	4.47±1.21	4.11±1.08	4.64	<0.001
TG(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	2.11±6.38	1.47±1.04	2.04	0.042
HDL-C(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	1.40±0.53	1.39±4.63	0.04	0.971
LDL-C(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	2.48±0.88	2.70±7.24	−0.63	0.528
TSH(μIU/L,$\bar{x}\pm s$)	2.51±5.90	2.50±3.84	0.04	0.969
TT3(nmol/L,$\bar{x}\pm s$)	1.43±0.45	1.29±0.45	4.74	<0.001
TT4(nmol/L,$\bar{x}\pm s$)	92.52±23.34	103.33±26.38	−6.61	<0.001
FT3(pmol/L,$\bar{x}\pm s$)	4.45±1.86	3.70±0.84	8.05	<0.001
FT4(pmol/L,$\bar{x}\pm s$)	15.96±5.70	15.54±2.98	1.42	0.156
TGAb(IU/ml,$\bar{x}\pm s$)	61.78±224.47	46.07±92.17	1.37	0.170
TMAb(IU/ml,$\bar{x}\pm s$)	42.78±141.47	79.16±223.19	−2.99	0.003
DN[n(%)]	92(20.67)	136(28.27)	39.47	<0.05
DR[n(%)]	134(30.11)	235(48.86)	33.88	<0.05
ABI($\bar{x}\pm s$)	1.06±0.20	0.85±0.45	8.62	<0.001

NDF: non-diabetic foot; DF: diabetic foot; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HbA1c: glycosylated hemoglobinA1c; FPG: fasting plasma glucose; 2hPPG: 2-hour postprandial plasma glucose; 2hC-peptide: 2-hour C-peptide; hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein; Alb: albumin; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; TSH: thyroid stimulating hormone; TT3: total triiodothyronine; TT4: total thyroxine; FT3: free triiodothyronine; FT4: free thyroxine; TGAb: thyroglobulin antibody; TMAb: thyroid microsomal antibody; DN: diabetic nephropathy; DR: diabetic retinopathy; ABI: ankle-brachial index. 1 mmHg = 0.133 kPa

表2 DF组不同Wagner分级甲状腺功能状态的变化

Table 2 The change of thyroid status in different Wagner grades of DF group (n=481,$\bar{x}\pm s$)

Item	W1(n=50)	W2(n=157)	W3(n=154)	W(4−5)(n=120)
TSH(uIU/L)	2.06±1.28	2.43±2.56	2.76±5.30	2.45±3.71
TT3(nmol/L)	1.45±0.39	2.00±7.32	1.20±0.41$^{**\#}$	1.15±0.48$^{**\#}$
TT4(nmol/L)	102.90±22.98	107.24±28.69	102.21±23.03	99.81±25.53$^{\#}$
FT3(pmol/L)	4.16±0.62	4.00±0.74	3.16±0.83$^{**\#}$	3.21±0.80$^{**\#}$
FT4(pmol/L)	15.75±2.88	15.75±2.56	15.33±2.96	15.47±4.50

TSH: thyroid stimulating hormone; TT3: total triiodothyronine; TT4: total thyroxine; FT3: free triiodothyronine; FT4: free thyroxine. Compared with W1 group, $^{**}P<0.01$; compared with W2 group, $^{\#}P<0.05$

($\chi^2=4.245$, $P<0.05$)；而TMAb在甲减组与ESS组阳性率分别为34.25%、22.41%，差异无统计学意义($\chi^2=2.198$, $P>0.05$)。

3 讨 论

糖尿病患者中甲状腺功能异常的患病率为12.5%~51.6%，是非糖尿病患者的2~3倍，其中亚临床甲减最常见[7]。亚临床甲减患者的高TSH水平是糖尿病足的重要危险因素[8]。我们的研究结果显示，NDF组患者中，甲状腺功能异常的患病率为12.36%，其中亚临床甲减(6.07%)最多见，其次为ESS(3.6%)；而在DF组患者中，甲状腺功能

表3 DF多因素logistic回归分析

Table 3 The multivariate logistic regression analysis of influencing factors for DF

Variable	B	Wald	*P* value	OR	95% CI
Gender(male=1, female=0)	1.078	8.482	0.004	2.938	1.423－6.068
Lengh of hospital stay	0.164	41.320	0.000	1.178	1.121－1.238
hs-CRP	0.201	15.950	0.000	1.222	1.108－1.349
Alb	－0.126	7.995	0.005	0.881	0.807－0.962
2hPPG	－0.107	5.213	0.022	0.899	0.820－0.985
FT3	－0.900	8.502	0.004	0.406	0.222－0.744
TT4	0.046	27.760	0.000	1.047	1.029－1.065

DF: diabetic foot; hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein; Alb: albumin; 2hPPG:2-hour postprandial plasma glucose; FT3: free triiodothyronine; TT4: total thyroxine

表4 甲减和ESS的多元线性回归分析

Table 4 The multiple linear regression analysis of hypothyroidism and ESS

Dependent variable	Independent variable	B	Beta	*t*	*P* value
HT	C-peptide	0.041	0.238	3.804	0.000
	TSH	0.010	0.360	7.172	0.000
	TMAb	0.000	0.111	2.169	0.031
ESS	Duration of diabetes	－0.003	－0.116	－2.013	0.045
	TC	0.039	0.240	2.055	0.041
	LDL-C	－0.051	－0.234	－2.396	0.017
	TT3	－0.104	－0.248	－2.586	0.010
	TT4	0.015	0.367	3.839	0.000

HT: hypothyroidism; TSH: thyroid stimulating hormone; TMAb: thyroid microsomal antibody; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; TT3: total triiodothyronine; TT4: total thyroxine

异常的患病率为17.67%，其中ESS最为常见(8.73%)，其次为亚临床甲减(6.03%)，提示足病患者的病情较重，ESS可使足病患者的住院时间延长。2型糖尿病患者合并亚临床甲减的患者其DF患病率高于甲状腺功能正常者[9]。对于亚临床甲减患者，TSH增高可能是糖尿病周围神经病变的高危因素之一[10]，神经病变又是DF的高危因素。

我们的研究结果提示，与亚临床甲减相比，ESS与DF之间的关系更密切，与上海瑞金医院的研究结果相似[11]。与ESS患者相比，甲减患者的TGAb和TMAb阳性率较高，提示甲减为自身免疫性疾病，而ESS为疾病严重程度的标志，与自身免疫无关。TGAb和TMAb阳性是自身免疫性甲状腺疾病发生的危险因素。甲状腺自身抗体在甲状腺自身免疫性疾病中起重要作用[12]。

正常甲状腺功能正常病态综合征，又称非甲状腺疾病综合征或低T3综合征，通常表现为血清T3降低，rT3水平升高，FT4正常或轻度升高，TSH水平正常或降低。严重病例可出现TT4和FT4减低，TSH仍然正常，称为低T3-T4综合征。基础疾病治疗的恢复期，可出现一过性TSH增高[4,5]。甲状腺功能的这种改变可见于严重的全身性疾病、手术和禁食等情况下，被认为是机体对疾病的一种适应性反应。70%的肾功能衰竭期患者可出现这种甲状腺功能的变化[6,13]。腹膜透析患者，低FT3与冠状动脉钙化和动脉硬化关系密切，ESS通过加速动脉硬化而使死亡率增加[14]。约40%的肺癌患者存在ESS，提示ESS可作为肺癌预后不良的预测因子之一[15]。

研究结果显示，随着Wagner分级越高，TSH水平越高，至Wagner(4～5)级时其血清水平反而有所下降，考虑可能与严重疾病致下丘脑－垂体－甲状腺轴(hypothalamus-pituitary-thyroid, HPT)调节受损有关。FT3、TT3随着足病的严重程度而下降，说明随着病情的加重，机体会主动降低自身代谢，有利于能量平衡、减轻损伤，保证重要脏器的功能。亚临床甲减和ESS可以看作是甲状腺激素在DF不同阶段所呈现的不同状态，但总的目标是降低机体代谢的适应性反应。疾病中发生ESS可能由于三种因素所致，即脱碘酶活性的改变、促甲状腺激素分泌水平的改变及血清甲状腺激素结合蛋白的改变[5]。细胞因子如肿瘤坏死因子－α、白细胞介素－1、白细胞介素－6及干扰素等可抑制甲状腺激素的合成[16]。随着足病严重程度的增加，可致TT4水平下降，T4与疾病的严重程度成一定的比例，死亡风险亦与T4有关。

DF患者大多数年龄较大,病程更长,炎症反应更重,下肢动脉缺血狭窄更为严重,胰岛细胞储备功能及血糖控制水平更差,全身营养状况较差,与我们既往的研究结果一致[17],且常伴有多种并发症如肾病、视网膜病变、周围神经病变及周围血管病变。ABI是诊断糖尿病下肢血管病变的主要检查方法[18],ABI<0.9提示患者存在下肢动脉血管病变。本研究结果提示,足病患者绝大多数存在下肢动脉的损伤。性别、住院时间、hs-CRP、TT4是DF的独立危险因素,而Alb、2hPPG、FT3则是DF的保护因素。临床上需对存在这些危险因素的糖尿病人群进行更加及时的筛查及对症支持治疗。该研究中HbA1c和FPG在两组间无差别,提示DF及NDF患者住院时血糖控制水平均较差。

因条件所限,未能选取正常人作为研究的对照,Wagner 5级例数过少。该研究是回顾性分析,在对照组中,未能排除有严重糖尿病并发症所引起的ESS,同时未能对ESS组患者进行分组,观察分析补充甲状腺激素是否对患者愈后有差异。关于ESS是否需要进行甲状腺激素补充治疗目前尚存在争议[5]。大多数研究者认为应针对原发病进行根本治疗,而不是人为破坏机体的自我保护机制。

综上所述,NDF组与DF组患者甲状腺功能异常的患病率不同,NDF组以亚临床甲减为主,而DF组以ESS为主。DF组内Wagner 3级及以上ESS患者明显增加,提示病情较严重,以FT3、TT3水平降低为特征,需要在良好的血糖控制基础上进行抗感染、营养支持、改善局部血液循环等治疗。临床中对于既往无甲状腺疾病的糖尿病足病患者有必要检测其甲状腺功能状态以评估病情严重程度以及判断愈后。

【参考文献】

[1] Gershater MA, Londahl M, Nyberg P, *et al*. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study[J]. Diabetologia, 2009, 52(3): 398-407.

[2] Wang AH, Zhao S, Li Q, *et al*. The medical cost of diabetic patients with foot problems due to peripheral artery disease[J]. Chin J Intern Med, 2007, 46(6): 471-474. [王爱红, 赵 湜, 李 强, 等. 糖尿病足患者医疗费用分析[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(6): 471-474.]

[3] Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment[J]. Foot Ankle, 1981, 2(2): 64-122.

[4] "Guide of diagnosis and treatment of thyroid diseases in China" Editorial committee, Chinese Society of Endocrinology. Thyroid disease diagnosis and treatment guidelines—hypothyroidism[J]. Chin J Intern Med, 2007, 46(11): 967-971. [中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 甲状腺疾病诊治指南—甲状腺功能减退症[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(11): 967-971.]

[5] Farwell AP. Nonthyroidal illness syndrome[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2013, 20(5): 478-484.

[6] Tatar E, Kircelli F, Asci G, *et al*. Associations of triiodothyronine levels with carotid atherosclerosis and arterial stiffness in hemodialysis patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(9): 2240-2246.

[7] Vondra K, Vrbikova J, Dvorakova K. Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus[J]. Minerva Endocrinol, 2005, 30(4): 217-236.

[8] Hong T, Zhao S, Mao H, *et al*. Effect of subclinical hypothyroidism on diabetic foot in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Gerontol, 2012, 32(9): 3909-3911. [洪 畋, 赵 湜, 毛 红, 等. 2型糖尿病合并亚临床甲减对糖尿病足发生的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(9): 3909-3911.]

[9] Zhang DM, Zhang L, Zheng YY, *et al*. Association of subclinical hypothyroidism with chronic complication in type 2 diabetic patients[J]. Chin J Diabetes, 2014, 2(1): 25-29. [张冬梅, 张 莉, 郑莹莹, 等. 亚临床甲状腺功能减退与2型糖尿病慢性并发症的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 2(1): 25-29.]

[10] Zhao W, Zeng H, Zhang X, *et al*. A high thyroid stimulating hormone level is associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016, pii: S0168-8227(16)00067-X.

[11] Zhang SS. Relations of severity of diabetic foot disease to thyroid function and general body status[J]. Chin J Endorinol Metab, 2009, 25(6): 604-607. [张杉杉. 糖尿病足病病情严重性与全身情况和甲状腺功能状态的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25(6): 604-607.]

[12] Gerenova JB, Manolova IM, Tzoneva VI. Clinical significance of autoantibodies to parietal cells in patients with autoimmune thyroid diseases[J]. Folia Med(Plovdiv), 2013, 55(2): 26-32.

[13] Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure[J]. Endocr Rev, 1996, 17(1): 454-463.

[14] Meuwese CL, Carrero JJ, Cabezas-Rodriguez I, *et al*. Nonthyroidal illness: a risk factor for coronary calcification and arterial stiffness in patients undergoing peritoneal dialysis[J]? J Intern Med, 2013, 274(6): 584-593.

[15] Yasar ZA, Kirakli C, Yilmaz U, *et al*. Can non-thyroid illness syndrome predict mortality in lung cancer patients? A prospective cohort study[J]. Horm Cancer, 2014, 5(4): 240-246.

[16] Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions[J]. Endocr Rev, 2010, 31(2): 139-170.

[17] Zhang XZ, Lu ZQ, Chi JC. Diabetic foot amputation and related nutrition indicators[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2012, 11(7): 502-505. [张星哲, 陆祖谦, 池建昌. 糖尿病足截肢与营养学指标的相关性分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(7): 502-505.]

[18] Peter P. Peripheral arterial disease in people with diabetes: Consensus statement recommends screening[J]. Clin Diabetes, 2004, 22(4): 179-180.

(编辑: 王彩霞)