DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180183

·论　　著·

甲状腺功能正常 2 型糖尿病患者促甲状腺激素与血清同型半胱氨酸的相关性

查克熙，杨　敏，刘冬梅

上海市第二人民医院内分泌科，上海　200011

［摘要］ **目的**：探讨甲状腺功能正常 2 型糖尿病（T2DM）患者促甲状腺激素（thyroid- stimulating hormone，TSH）与血清同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）的相关性，分析高同型半胱氨酸（hyperhomocysteinemia，HHcy）血症的危险因素。**方法**：选择 2016 年 1 月至 2017 年 6 月上海市第二人民医院内分泌科收治的甲状腺功能正常 T2DM 患者 108 例，其中男性 56 例、女性 52 例；年龄 38～82 岁，平均（64±10）岁。以同期在门诊进行健康体检者 50 例（年龄、性别均匹配）为对照组。测定身高、体质量，计算体质指数（BMI），空腹测定糖化血红蛋白（HbA1c）、血清生化指标、甲状腺功能、空腹 C 肽水平等，计算稳态模型评估胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）、预估肾小球滤过率（eGFR）；酶循环法检测血清 Hcy 水平。甲状腺功能正常 T2DM 患者按 TSH 水平分为 4 组：G1 组（TSH 0.3～0.99 mU/L），G2 组（TSH 1.0～1.89 mU/L），G3 组（TSH 1.9～2.49 mU/L），G4 组（TSH 2.5～4.8 mU/L），并比较血清 Hcy 水平。**结果**：甲状腺功能正常 T2DM 组血清 Hcy 水平显著高于对照组［（15.4±4.5）*vs*（12.9±4.8）μmol/L，$P<0.01$］。偏相关分析显示，在校正年龄、性别、收缩压（SBP）、舒张压（DBP）、HbA1c、三酰甘油（TG）、总胆固醇（TC）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）等相关因素后，甲状腺功能正常 T2DM 组血清 Hcy 水平与 HOMA-IR、lgTSH 显著正相关（r 值分别为 0.202、0.198，均 $P<0.05$），与 eGFR 显著负相关（r 值为－0.256，$P<0.01$），而与血清游离三碘甲状腺原氨酸（FT3）、游离甲状腺素（FT4）无明显相关性；对照组血清 Hcy 水平与 FT3、FT4、lgTSH 无明显相关性。甲状腺功能正常 T2DM 组血清 Hcy 水平随 TSH 升高出现逐步升高（$P<0.05$）。Logistic 回归分析证实，男性发生高 Hcy 血症风险增加（OR＝4.85，95％CI 1.92～12.23）；相对于 G1 组，G3 组、G4 组发生高 Hcy 血症的风险增加（OR＝6.65，95％CI 1.50～29.54；OR＝6.68，95％CI 1.93～23.14；均 $P<0.05$）。**结论**：甲状腺功能正常 T2DM 患者血清 Hcy 水平升高，男性及正常高值的 TSH 是高 Hcy 血症的独立危险因素。

［关键词］ 甲状腺；同型半胱氨酸；2 型糖尿病；促甲状腺激素

［中图分类号］ R 587.1　　［文献标志码］ A

Correlation between thyroid stimulating hormone and hyperhomocysteinemia in euthyroid type 2 diabetes mellitus patients

ZHA Ke-xi，YANG Min，LIU Dong-mei

Department of Endocrinology，the Second People's Hospital，Shanghai 200011，China

［**Abstract**］ **Objective**：To investigate the potential correlation between thyroid stimulating hormone and hyperhomocysteinemia（HHcy）in a cohort of euthyroid type 2 diabetes mellitus（T2DM），and explore other related risk factors for HHcy. **Methods**：From January 2016 to June 2017，108 patients with euthyroid T2DM（56 males and 52 females）were enrolled in the Department of Endocrinology，the Second People's Hospital. Fifty age- and gender-matched healthy volunteers were served as controls. Clinical characteristics such as body mass index（BMI），glycosylated hemoglobin（HbA1c），serum biochemistry parameters，thyroid function，fasting C-peptide were recorded. Fasting insulin resistance（HOMA-IR）was derived from C-peptide and estimated glomerular filtration（eGFR）was calculated using CKD-EPI formula. Serum homocysteine（Hcy）level was determined by enzymatic cycling assay. Euthyroid T2DM group was divided into 4 subgroups according to TSH levels：G1（TSH 0.3-0.99 mU/L），G2（TSH 1.0-1.89 mU/L），G3（TSH 1.9-2.49 mU/L），G4（TSH 2.5-4.8 mU/L），and Hcy levels were compared among four subgroups. Differences of means between groups were compared by *t*-test or one-way ANOVA accordingly. The relationships between serum Hcy and other parameters were assessed by simple correlation analysis and logistic regression. **Results**：Serum Hcy levels was higher in euthyroid T2DM patients than

［收稿日期］ 2018-02-25　　［接受日期］ 2018-04-19

［基金项目］ 上海市黄浦区科委基金资助项目［（2012）HGG-18］. Supported by Science and Technology Committee Foundation of Huangpu District，Shanghai（［2012］HGG-18）.

［作者简介］ 查克熙，博士，主治医师. E-mail：youngster00@163.com

that in controls ([15.4±4.5] μmol/L *vs* [12.9±4.8] μmol/L, $P<0.01$). After adjusting for age, gender, and other confounding factors, across euthyroid T2DM subjects Hcy was positively correlated with HOMA-IR ($r=0.215$) and lgTSH ($r=0.235$, $P<0.05$), while negatively correlated with eGFR ($r=-0.310$, $P<0.01$). Hcy was not significantly associated with free thyroxine, free triiodothyronine, or lgTSH in normal control group. In euthyroid T2DM group, serum Hcy levels increased parallel with TSH ($P<0.05$). Based on logistic regression analysis, Hcy was associated with male gender (OR=4.85, 95%CI 1.92-12.23). The risk of HHcy increased significantly in G3 and G4 subgroups compared with G1 subgroups (OR=6.65, 95%CI 1.50-29.54; OR=6.68, 95%CI 1.93-23.14; all $P<0.05$). **Conclusions**: Serum homocysteine level is high in euthyroid T2DM patients. Male and a high normal TSH level may be independent risk factors for the presence of HHcy in euthyroid T2DM patients.

[**Key Words**] thyroid; homocysteine; type 2 diabetes mellitus; thyroid stimulating hormone

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸,是甲硫氨酸和半胱氨酸代谢过程中的重要中间产物。正常状态下血浆或血清中的 Hcy 浓度为 5～15 μmol/L,遗传或获得性因素使得 Hcy 浓度持续高于正常值即称为高 Hcy 血症。高 Hcy 血症可由 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因突变致酶活性降低、营养素(如叶酸、维生素 B_6、维生素 B_{12})缺乏、肾衰竭、肿瘤以及吸烟等多种因素引起[1]。血清 Hcy 浓度升高可引起氧化应激、内皮功能紊乱、炎症、平滑肌细胞增殖及内质网应激等,进而引起动脉粥样硬化[2-3]。

糖尿病患者血清 Hcy 浓度升高,高 Hcy 血症是糖尿病代谢异常的一部分,其确切机制尚不完全清楚[4-5]。此外,有研究[6]表明,糖尿病人群容易并发甲状腺功能紊乱,是非糖尿病人群的 2～3 倍,其中以亚临床甲状腺功能减退(亚临床甲减)最常见,而甲状腺功能紊乱与 Hcy 代谢异常密切相关[1,7]。鉴于糖尿病、甲状腺功能紊乱及高 Hcy 血症三者间的密切联系,本研究拟通过检测甲状腺功能正常 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者血清 Hcy、甲状腺功能、糖脂代谢参数等指标,分析 T2DM 患者正常值范围内的促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)及甲状腺激素与血清 Hcy 的潜在相关性,探讨其在糖尿病患者高 Hcy 血症发生中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2017 年 6 月上海市第二人民医院内分泌科收治的甲状腺功能正常 T2DM 患者 108 例,其中男性 56 例、女性 52 例,年龄 38～82 岁,平均(64±10)岁。T2DM 依据 1999 年 WHO 关于 T2DM 诊断标准[8]确诊。甲状腺功能正常定义为 TSH 0.3～4.8 mU/L,并且游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)及游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)均在正常参考值范围。排除 1 型糖尿病、成人隐匿性自身免疫性糖尿病、妊娠糖尿病及其他类型糖尿病患者;排除合并高血压、严重缺血性心脑血管疾病和慢性心功能不全、慢性肾功能不全、肿瘤患者;排除既往或现患甲状腺疾病(临床/亚临床甲亢或甲减)、甲状腺功能正常的病态综合征、甲状腺肿瘤患者;排除嗜烟者;排除服用影响甲状腺激素水平药物如甲状腺素、碘、胺碘酮、糖皮质激素等药物患者。以同期来我院门诊进行健康体检者 50 例作为对照组。其中,男性 26 例、女性 24 例,年龄 52～76 岁,平均(63±6)岁,排除糖尿病、高血压、动脉粥样硬化、心脑肝肾等疾病以及甲状腺疾病史者。本研究经医院伦理委员会批准,研究对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法 所有入选对象均测量身高、体质量、血压,并计算体质指数(body mass index, BMI)。空腹测定糖化血红蛋白(HbA1c)、血生化全项、甲状腺功能、空腹 C 肽等。甲状腺激素测定采用时间分辨免疫荧光法,参考范围:FT3 3.3～8.5 pmol/L, FT4 6.6～24.8 pmol/L, TSH 0.3～4.8 mU/L。参照 Xing 等[9]的分类方法,将甲状腺功能正常 T2DM 组按 TSH 水平分为 4 个亚组:G1 组(TSH 0.3～0.99 mU/L),G2 组(TSH 1.0～1.89 mU/L),G3 组(TSH 1.9～2.49 mU/L),G4 组(TSH 2.5～4.8 mU/L)。血清 Hcy 水平采用酶循环法检测(检测试剂盒和配套标准品由浙江亚培生物技术有限公司生产),严格质控,专人检测。应用胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评估糖尿病患者的胰岛素抵抗水平,应用预估肾小球滤过率(eGFR)评价糖尿病患者的肾脏功能。二甲双胍使用定义为近 3 个月内连续使用二甲双胍,以此为标准将甲

状腺功能正常 T2DM 组分为使用组和未使用组，分析二甲双胍使用对血清 Hcy 水平的影响。

1.3　统计学处理　采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 Hochberg's GT2 法，检验水准(α)为 0.05。Hcy 相关因素采用简单相关分析，检验水准(α)为 0.05。采用 Logistic 回归分析 TSH 水平与高 Hcy 血症的相关性，检验水准(α)为 0.15。

2　结　果

2.1　甲状腺功能正常 T2DM 组与对照组基本资料及血清 Hcy 水平的比较　结果(表 1)表明：两组年龄、性别、BMI、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、eGFR、FT3、FT4、TSH 差异均无统计学意义；与对照组比较，甲状腺功能正常 T2DM 组 HbA1c、三酰甘油(TG)、Hcy 均显著升高($P<0.01$)。

2.2　甲状腺功能正常 T2DM 组 Hcy 水平相关因素分析　Spearman 相关分析显示，甲状腺功能正常 T2DM 组血清 Hcy 水平与 HOMA-IR、TSH 正相关(r 值分别为 0.202、0.198，均 $P<0.05$)，与 eGFR 显著负相关(r 值为 −0.256，$P<0.01$)，而与年龄、BMI、SBP、DBP、HbA1c、TC、HDL-C、LDL-C、FT3、FT4 无明显相关性。对照组血清 Hcy 水平与 FT3、FT4、TSH 无明显相关性。

表 1　两组人群临床资料及血清 Hcy 水平的比较

指　标	对照组($n=50$)	甲状腺功能正常 T2DM 组($n=108$)	t 值	P 值
例数(男/女)	26/24	56/52		
年龄/岁	63±6	64±10	0.61	>0.05
BMI/(kg·m^{-2})	23.4±2.5	24.0±3.3	1.12	>0.05
SBP p/mmHg	134±18	134±16	−0.19	>0.05
DBP p/mmHg	82±10	79±9	−1.53	>0.05
HbA1c/%	5.4±0.5	8.7±2.4	13.61	<0.01
TG c_B/(mmol·L^{-1})	1.7±1.1	2.4±2.1	2.72	<0.01
TC c_B/(mmol·L^{-1})	4.4±1.3	4.7±1.2	1.19	>0.05
HDL-C c_B/(mmol·L^{-1})	1.4±0.5	1.5±0.5	1.22	>0.05
LDL-C c_B/(mmol·L^{-1})	2.7±1.0	2.8±1.0	0.74	>0.05
eGFR/(mL·min^{-1}·1.73 m^{-2})	100±18	99±19	−0.07	>0.05
FT3 c_B/(pmol·L^{-1})	5.5±1.2	5.3±1.1	−0.92	>0.05
FT4 c_B/(pmol·L^{-1})	14.3±3.7	14.1±3.6	−0.31	>0.05
TSH z_B/(mU·L^{-1})	1.86±1.06	1.84±1.34	−0.11	>0.05
Hcy c_B/(μmol·L^{-1})	12.9±4.8	15.4±4.5	3.21	<0.01

BMI：体质指数；SBP：收缩压；DBP：舒张压；HbA1c：糖化血红蛋白；TG：三酰甘油；TC：总胆固醇；HDL-C：高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C：低密度脂蛋白胆固醇；eGFR：预估肾小球滤过率；FT3：游离三碘甲状腺原氨酸；FT4：游离甲状腺素；TSH：促甲状腺激素；Hcy：同型半胱氨酸

偏相关分析显示，在矫正年龄、性别、SBP、DBP、HbA1c、TG、TC、HDL-C、LDL-C 等相关因素后，甲状腺功能正常 T2DM 组血清 Hcy 水平仍与 HOMA-IR、lgTSH 正相关(r 值分别为 0.215、0.235，均 $P<0.05$)，与 eGFR 显著负相关(r 值为 −0.310，$P<0.01$)；而对照组血清 Hcy 水平与 FT3、FT4、lgTSH 仍无明显相关。

2.3　甲状腺功能正常 T2DM 组患者不同 TSH 水平血清 Hcy 差异的比较　鉴于上述甲状腺功能正常 T2DM 组患者血清 Hcy 水平与 TSH 的密切联系，进一步比较各亚组血清 Hcy 水平，结果(图 1)显示：随着 TSH 水平逐步升高，血清 Hcy 水平进行性升高[G1 组(14.5±3.4)μmol/L、G2 组(14.9±3.8)μmol/L、G3 组(16.6±4.3)μmol/L、G4 组(17.4±3.3)μmol/L，$F=3.78$，$P<0.05$]。

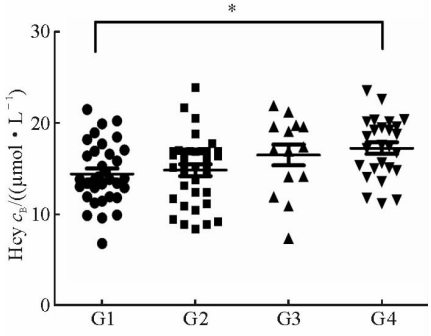

图 1　甲状腺功能正常 T2DM 组患者不同 TSH 水平血清 Hcy 的比较

TSH：促甲状腺激素；Hcy：同型半胱氨酸．* $P<0.05$

2.4　甲状腺功能正常 T2DM 组高 Hcy 血症危险因素分析　为进一步筛选高 Hcy 血症的危险因素，将高 Hcy 血症(Hcy>15 μmol/L)赋值为 1，正常 Hcy (5～15 μmol/L)为 0，以 Hcy 为因变量，进行

单因素 Logistic 回归分析，结果（表 2）显示：性别、二甲双胍使用、HbA1c、TSH 水平与高 Hcy 血症相关（$P<0.15$）。

表 2 甲状腺功能正常 T2DM 组患者高 Hcy 血症的单因素分析

变 量	β	S. E.	Wald	P 值	OR	95%CI
年龄	0.019	0.020	0.875	0.349	1.019	0.980～1.059
性别	−1.140	0.401	8.084	0.004	0.320	0.146～0.702
BMI	0.012	0.058	0.044	0.835	1.012	0.903～1.134
二甲双胍	0.421	0.271	2.417	0.120	1.524	0.896～2.591
SBP	0.009	0.012	0.564	0.453	1.009	0.985～1.034
DBP	0.005	0.021	0.068	0.795	1.006	0.965～1.048
HbA1c	−0.701	0.442	2.516	0.113	0.496	0.209～1.179
HOMA-IR	0.224	0.174	1.653	0.199	1.251	0.889～1.761
TG	−0.030	0.091	0.108	0.743	0.971	0.813～1.159
TC	−0.150	0.159	0.883	0.347	0.861	0.630～1.177
HDL-C	0.502	0.389	1.665	0.197	1.651	0.771～3.538
LDL-C	−0.183	0.193	0.898	0.343	0.833	0.570～1.216
eGFR	0.400	0.394	1.028	0.311	1.491	0.689～3.229
FT3	−0.231	0.172	1.799	0.180	0.793	0.566～1.113
FT4	−0.004	0.054	0.006	0.938	0.996	0.896～1.107
TSH	0.530	0.181	8.538	0.003	1.698	1.190～2.423

BMI：体质指数；SBP：收缩压；DBP：舒张压；HbA1c：糖化血红蛋白；HOMA-IR：胰岛素抵抗指数；TG：三酰甘油；TC：总胆固醇；HDL-C：高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C：低密度脂蛋白胆固醇；eGFR：预估肾小球滤过率；FT3：游离三碘甲状腺原氨酸；FT4：游离甲状腺素；TSH：促甲状腺激素

进一步以性别、二甲双胍使用、HbA1c、TSH 各亚组为自变量，以 Hcy 为因变量，进行多因素 Logistic 回归分析；TSH 按照亚组设置哑变量，指定 G1 组为参照，将上述指标以向前逐步回归法纳入二分类 Logistic 回归分析。结果（表 3）显示：相对于女性，男性发生高 Hcy 血症的风险增加（OR＝4.85，95%CI 1.92～12.23）；随着 TSH 水平的增加，高 Hcy 血症的发生风险显著增加，G3 组、G4 组发生高 Hcy 血症的风险分别是 G1 组的 6.65 倍、6.68倍。

表 3 甲状腺功能正常 T2DM 患者高 Hcy 血症的多因素 Logistic 回归分析

变 量	β	S. E.	Wald	P 值	OR	95%CI
性别（男 *vs* 女）	1.578	0.472	11.176	0.001	4.85	1.92～12.23
TSH			11.953	0.008		
G2 组	0.530	0.546	0.943	0.332	1.70	0.58～4.95
G3 组	1.894	0.761	6.193	0.013	6.65	1.50～29.54
G4 组	1.899	0.634	8.971	0.003	6.68	1.93～23.14

TSH：促甲状腺激素

3 讨 论

糖尿病是常见的代谢性疾病，糖尿病人群更容易并发甲状腺功能紊乱。高 Hcy 血症是糖尿病代谢异常的一部分，其发病机制尚不完全清楚。本研究结果提示甲状腺功能正常 T2DM 组患者血清 Hcy 水平较对照组显著升高，与研究[4-5]一致。本研究相关分析示，血清 Hcy 水平与 HbA1c 及 TG、TC、LDL-C 等指标不相关，提示血糖、血脂控制水平对血清 Hcy 代谢无显著影响，与研究[10]结果相符。校正混杂因素后，血清 Hcy 水平仍与 HOMA-IR 正相关，提示胰岛素抵抗在糖尿病患者高 Hcy 血症的发病中有一定作用。Fonseca 等[11]应用葡萄糖钳夹实验研究了胰岛素对 T2DM 和正常人血浆总同型半胱氨酸（total homocysteine，tHcy）的影响，发现输注胰岛素后，正常人血浆 tHcy 显著下降，但 T2DM 患者血浆 tHcy 水平并无明显下降，推测 T2DM 患者因胰岛素抵抗和蛋白质代谢紊乱影响了 Hcy 代谢过程中的一些关键酶活性从而导致 tHcy 升高。糖尿病患者随着病程延长往往合并不同程度的肾损害，而肾功能是影响血清 Hcy 水平的重要因素[1]。本研究相关分析显示，校正混杂因素后，血清 Hcy 仍与 eGFR 负相关，提示不同程度的肾功能减退可能是糖尿病患者高 Hcy 血症的病因之一。

二甲双胍是 T2DM 治疗的一线用药和基本用药，多项研究报道了二甲双胍治疗对血清 Hcy 的影响。研究[12]认为，二甲双胍长期治疗可引起维生素 B_{12} 缺乏，从而导致糖尿病患者血清 Hcy 升高；研究[13]未观察到二甲双胍治疗对血维生素 B_{12} 及 Hcy 浓度的影响；而研究[14]则认为，二甲双胍治疗能改善胰岛素抵抗，从而降低血清 Hcy 浓度。本研究分析未发现糖尿病患者二甲双胍的使用对高 Hcy 血症的发生有显著影响，可能与二甲双胍治疗的剂量及疗程有关，有待进一步的随机对照研究及随访证实。

目前在甲状腺功能正常的患者中关于血清 Hcy 水平与甲状腺功能指标的相关性研究较少。本研究结果显示，甲状腺功能正常 T2DM 患者血清 Hcy 水平随着 TSH 的升高而逐步、显著升高，在矫正混杂因素后血清 Hcy 水平仍与 lgTSH 显著正相关，而与 FT3、FT4 不相关，类似于甲减、亚临床甲减患者[7,15]。Bamashmoos 等[15]报道，甲减患者血 tHcy

水平较对照组显著升高，且与 TSH 水平显著正相关，与 FT4 显著负相关，而与 FT3 不相关；Diekman 等[1]进行的前后对照研究表明，甲减患者血 tHcy 浓度升高，而甲亢患者则显著降低，FT4 水平是血 tHcy 的独立决定因子，血叶酸浓度及肌酐清除率的改变仅能部分解释 tHcy 的变化。此外，多项研究[7,16]报道，尽管亚临床甲减患者血 tHcy 浓度与对照组差异无统计学意义，但在所有研究对象中血 TSH 与 tHcy 水平显著正相关[7]。也有研究得到不同的结论，Zhang 等[17]报道在甲状腺功能正常的糖尿病患者中，高 Hcy 血症与 FT4 水平显著相关，而与 TSH 及 FT3 不相关。

本研究中，甲状腺功能正常 T2DM 患者血 TSH 水平与 Hcy 相关的机制尚不清楚，推测一方面可能与叶酸、维生素 B_6 或维生素 B_{12} 缺乏有关。有研究[18]证实，补充叶酸、维生素 B_6、维生素 B_{12} 能降低血清 Hcy 水平。Wang 等[18]报道，甲状腺自身抗体（TG-Ab，TPO-Ab）阳性的患者，即使甲状腺功能大部分仍能维持正常，其维生素 B_{12} 缺乏的发生率仍较对照组升高，从而导致血清 Hcy 浓度升高。本研究未检测患者甲状腺自身抗体，在正常值范围内 TSH 相对较高组甲状腺自身抗体阳性率是否较 TSH 相对较低组升高有待进一步研究证实。另一方面，TSH 是否对 Hcy 的形成（如 MTHFR 活性）及清除有直接或间接的影响有待进一步研究证实。研究[19]证实，甲减患者 MTHFR 活性降低，而甲亢患者 MTHFR 活性则升高。

此外，本研究发现，相对于女性，男性发生高 Hcy 血症的风险增加（OR＝4.85），与研究[19]结论相似。该研究报道，血浆 Hcy 浓度存在性别和年龄的差异，男性高于女性，并随着年龄增加而逐渐升高。本研究结果未发现血清 Hcy 水平与年龄相关，可能与本课题病例数偏少有关。

本研究存在一定的局限性：首先，本研究系横断面研究，对判断血清 Hcy 升高的因果关系有一定欠缺，如能对患者甲状腺功能进行长期随访，可能更有助于判断甲状腺功能与 Hcy 水平的关系；其次，本研究样本量偏小，可能影响实验结果的准确性及代表性。

综上所述，本研究显示，甲状腺功能正常 T2DM 患者血清 Hcy 水平升高，正常值范围内的 TSH 即显著影响其 Hcy 水平，男性及正常高值的 TSH 是高 Hcy 血症的独立危险因素。由于高 Hcy 血症易通过补充维生素 B_6、维生素 B_{12} 和叶酸等纠正，因此建议对糖尿病患者 TSH 水平处于正常高值者适当补充维生素 B_6、维生素 B_{12} 及叶酸。

参考文献

[1] DIEKMAN M J, VAN DER PUT N M, BLOM H J, et al. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2001, 54(2): 197-204.

[2] ZHAO J, CHEN H, LIU N, et al. Role of Hyperhomocysteinemia and hyperuricemia in pathogenesis of atherosclerosis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(12): 2695-2699.

[3] MEDINA M, URDIALES J L, AMORES-SÁNCHEZ M I. Roles of homocysteine in cell metabolism: old and new functions[J]. Eur J Biochem, 2001, 268(14): 3871-3882.

[4] EMOTO M, KANDA H, SHOJI T, et al. Impact of insulin resistance and nephropathy on homocysteine in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2001, 24(3): 533-538.

[5] AGULLÓ-ORTUÑO M T, ALBALADEJO M D, PARRA S, et al. Plasmatic homocysteine concentration and its relationship with complications associated to diabetes mellitus [J]. Clin Chim Acta, 2002, 326(1-2): 105-112.

[6] CENTENO MAXZUD M, GÓMEZ RASJIDO L, FREGENAL M, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Medicina (B Aires), 2016, 76(6): 355-358.

[7] TURHAN S, SEZER S, ERDEN G, et al. Plasma homocysteine concentrations and serum lipid profile as atherosclerotic risk factors in subclinical hypothyroidism[J]. Ann Saudi Med, 2008, 28(2): 96-101.

[8] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553.

[9] XING W, WANG C, WANG A H, et al. A high normal TSH level is associated with an atherogenic lipid profile in euthyroid non-smokers with newly diagnosed asymptomatic coronary heart disease[J]. Lipids Health Dis, 2012, 11(1): 44.

[10] SENGWAYO D, MORABA M, MOTAUNG S. Association of homocysteinaemia with hyperglycaemia, dyslipidaemia, hypertension and obesity[J]. Cardiovasc J Afr, 2013, 24(7): 265-269.

[11] FONSECA V A, MUDALIAR S, SCHMIDT B, et al. Plasma homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in nondiabetic but not type 2 diabetic subjects[J]. Metabolism, 1998, 47(6): 686-689.

[12] SATO Y, OUCHI K, FUNASE Y, et al. Relationship

between metformin use, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes [J]. Endocr J, 2013, 60 (12): 1275-1280.

[13] UPADHYAY T R, KOTHARI N, SHAH H. Association between serum B12 and serum homocysteine levels in diabetic patients on metformin[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(4): BC01-BC04.

[14] RIAHINEJAD S, MIRDAMADI A, ALIZADEH E. Effects of metformin treatment on homocysteine levels and metabolic parameters of women with polycystic ovary syndrome[J]. J Family Reprod Health, 2015, 9(4):172-176.

[15] BAMASHMOOS S A, AL-NUZAILY M A, AL-MEERI A M, et al. Relationship between total homocysteine, total cholesterol and creatinine levels in overt hypothyroid patients [J]. Springerplus, 2013, 2:423.

[16] ALDASOUQI S, NKANSA-DWAMENA D, BOKHARI S, et al. Is subclinical hypothyroidism associated with hyperhomocysteinemia? [J]. Endocr Pract, 2004, 10 (5): 399- 403.

[17] ZHANG Y, WANG Q, LI Q, et al. Association between hyperhomocysteinemia and thyroid hormones in euthyroid diabetic subjects[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:196379.

[18] WANG Y P, LIN H P, CHEN H M, et al. Hemoglobin, iron, and vitamin B12 deficiencies and high blood homocysteine levels in patients with anti-thyroid autoantibodies[J]. J Formos Med Assoc, 2014, 113(3):155-160.

[19] SELHUB J. Homocysteine metabolism[J]. Annu Rev Nutr, 1999, 19:217-246.

[本文编辑] 叶 婷，姬静芳