

# 糖尿病肾病患者血清甲状腺激素水平变化 及其与亚临床甲状腺功能减退的相关性\*

谭志敏, 张燕, 滕雅娟, 杨慧颖, 曹华

(上海市第一人民医院宝山分院内分泌科, 上海 200940)

**摘要:**目的 探讨糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)患者血清甲状腺激素水平变化及其与亚临床甲状腺功能减退(SCH)的相关性。方法 测定160例2型糖尿病(T2DM)患者(T2DM组)及50例健康体检者(C组)的空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)及血清游离甲状腺激素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和促甲状腺激素(TSH)等甲状腺激素指标,并收集24h尿液进行尿微量蛋白测定。根据尿蛋白排泄率(UAER)将T2DM分为3个亚组:单纯糖尿病组(SDM组,  $n=50$ )、早期糖尿病肾病组(EDKD组,  $n=67$ )和临床糖尿病肾病组(CDKD组,  $n=43$ )。比较各组甲状腺激素水平变化及SCH的发生率,分析SCH对DKD的影响。结果 各组HbA1c, FPG, 2hPG, Cr, BUN, UAER及eGFR比较,差异有统计学意义( $t=19.64\sim1267.22$ , 均 $P<0.001$ )。与C组、SDM组比较,EDKD组、CDKD组FT3和FT4水平明显降低, TSH水平明显升高,差异均有统计学意义( $t=3.17\sim4.69$ ,  $2.67\sim2.94$ ,  $3.05\sim3.47$ , 均 $P<0.05$ )。EDKD组、CDKD组FT3和FT4水平差异无统计学意义( $t=0.78, 0.82$ , 均 $P>0.05$ ), TSH水平则有显著性差异( $t=3.19$ ,  $P<0.05$ )。随着肾功能损害的加重, SCH发生率明显升高,差异有统计学意义( $F=8.01$ ,  $P<0.05$ )。多因素logistics回归分析显示,糖尿病病程、HbA1c, FT3及SCH是DKD发病的独立危险因素( $OR=1.89\sim3.77$ ,  $P<0.05$ )。结论 DKD患者存在不同程度甲状腺功能异常, SCH与DKD的发生、发展密切相关。

**关键词:**糖尿病肾病;甲状腺激素;亚临床甲状腺功能减退;相关

中图分类号:R587.2;R392.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2018)06-095-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.06.025

## Correlation between Serum Thyroid Hormone Levels in Patients with Diabetic Kidney Disease and Subclinical Hypothyroidism

TAN Zhi-min, ZHANG Yan, TENG Ya-juan, YANG Hui-ying, CAO Hua

(Department of Endocrinology,

Baoshan Branch of Shanghai First People's Hospital, Shanghai 200940, China)

**Abstract:** Objective To explore the change of serum thyroid hormone levels in patients with diabetic kidney disease (DKD) and its correlation with subclinical hypothyroidism (SCH). **Methods** FPG, 2h PG, HbA1c, Cr, BUN, and thyroid hormones including T3, T4, TSH were detected in 160 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and 50 healthy people. These patients were divided into three groups according to the urine albumin excretion rate (UAER) including simple diabetic group (SDM group,  $n=50$ ), early diabetic nephropathy group (EDKD group,  $n=67$ ) and clinical diabetic nephropathy group (CDKD group,  $n=43$ ). The changes of thyroid hormone levels and the incidence rate of SCH in each group were compared, and the effect of SCH on DKD was analyzed. **Results** There were significant different on the levels of HbA1c, FPG, 2h PG, Cr, BUN, UAER and eGFR among each group ( $t=19.64\sim1267.22$ , all  $P<0.001$ ). Compared with C group and SDM group, levels of FT3, FT4 and TSH in EDKD group and CDKD group were significantly reduced, and TSH was increased ( $t=3.17\sim4.69$ ,  $2.67\sim2.94$  and  $3.05\sim3.47$ , all  $P<0.05$ ). There was no significant difference between EDKD group and CDKD group on FT3, FT4 levels ( $t=0.78$  and  $0.82$ , all  $P>0.05$ ), while the TSH level had significant difference ( $t=3.19$ ,  $P<0.05$ ). With the aggravation of renal function damage, the incidence of SCH was increased significantly ( $F=8.01$ ,  $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that the HbA1c, FT3 and SCH were independent risk factors for occurrence of DKD ( $OR=1.89\sim3.77$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** DKD had different degrees of thyroid dysfunction, and SCH are closely related to the occurrence and development of DKD.

**Keywords:** diabetic kidney disease; thyroid hormone; subclinical hypothyroidism; correlation

糖尿病肾病(DKD)是一种糖尿病(DM)的微血管并发症,也是导致终末期肾脏疾病(ESRD)的

首位病因,具有较高的致残率、致死率<sup>[1,2]</sup>。近年来,甲状腺功能减退对肾脏功能的损害已得到广泛

\* 作者简介:谭志敏(1980—),男,本科,主治医师,研究方向:糖尿病、肾病, E-mail: tanzhim1880@sina.com。

证实。有研究认为甲状腺激素水平低下,尤其是游离甲状腺激素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平降低与DKD的不良预后密切相关,其可能的机制在于肾灌注减少、血脂紊乱、动脉粥样硬化等<sup>[3]</sup>。但亚临床甲状腺功能减退(SCH)与肾脏损伤之间的关系,尤其SCH是否会增加DKD的发生率目前尚未达成一致<sup>[4]</sup>。本研究通过检测DKD患者血清甲状腺激素水平的变化,分析SCH对DKD病情严重程度的影响,旨在为临床早期干预提供一定理论依据。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2015年1月~2017年12月在上海市第一人民医院宝山分院内分泌科收治的2型糖尿病(T2DM)患者160例(T2DM组),均

符合2007美国糖尿病协会(ADA)的糖尿病诊断标准<sup>[5]</sup>,排除并发原发性肾小球疾病及心脑血管、肝脏等器官疾病或其他原因所致肾功能损害。男性91例,女性69例,年龄44~78(54.12±6.86)岁,病程2~15(8.13±2.54)年。将T2DM组根据24h尿蛋白排泄率(UAER)<sup>[5]</sup>水平分为3个亚组:单纯糖尿病组(SDM组,  $n=50$ )( $UAER < 20 \mu g/min$ ),早期糖尿病肾病组(EDKD组,  $n=67$ )( $UAER 20 \sim 200 \mu g/min$ ),临床糖尿病肾病组(CDKD组,  $n=43$ )( $UAER > 200 \mu g/min$ )。同时,选择本院同期健康体检者50例纳入对照组(C组)。男性29例,女性21例,年龄42~80(53.91±5.83)岁。各研究对象年龄、性别等差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

表1 各组基本资料比较

指标	C组( $n=50$ )	SDM组( $n=50$ )	EDKD组( $n=67$ )	CDKD组( $n=43$ )	$F/\chi^2$	P
年龄(岁)	53.91±5.83	54.01±5.81	54.64±7.23	53.35±6.13	0.37	0.772
性别(男/女)	29/21	34/16	36/31	22/21	2.7	0.441
糖尿病病程(年)	-	7.82±2.16	8.07±2.51	11.24±3.52 <sup>bc</sup>	22.87	<0.001
SBP(mmHg)	120.27±10.46	118.34±12.45	117.58±14.15	121.60±17.08	0.93	0.427
DBP(mmHg)	83.09±9.51	87.59±8.28	85.47±10.12	86.59±8.06	1.03	0.388
BMI	22.45±2.49	23.67±2.11	22.34±2.08	23.57±1.98	0.87	0.446

注:与SDM组比较<sup>b</sup>  $P < 0.05$ ;与EDKD组比较<sup>c</sup>  $P < 0.05$ 。

1.2 试剂和仪器 贝克曼 au2700 公司的全自动生化分析仪;Elecsys 2010 型全自动化学发光免疫分析仪。

## 1.3 方法

1.3.1 生化指标检测:抽取T2DM组、C组空腹肘静脉血5ml,置于枸橼酸钠抗凝管中,3000 r/min离心10~15 min后,留取上清液备用。采用贝克曼 au2700 公司的全自动生化分析仪检测空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、C反应蛋白(CRP)、谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC),并经MDRD公式计算出肾小球滤过率(eGFR);同时采用Elecsys 2010型全自动化学发光免疫分析仪,电化学发光法检测血清FT3、FT4及促甲状腺激素(TSH)水平。所有步骤均严格按操作说明书要求进行。留取患者24h(清晨7:00~次日清晨7:00)的尿液,采用全自动生化分析仪及其配套试剂盒,检测24h尿蛋白定量,检测方法为免疫透射比浊法。

1.3.2 SCH发生情况:记录各组SCH的发病率, SCH的诊断标准:  $TSH > 4.5 mU/L$ , FT3, FT4

处于正常水平<sup>[6]</sup>。

1.4 统计学分析 采用SAS8.2版统计软件包。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD- $t$ 检验;计数资料以例数(%)表示,比较采用 $\chi^2$ 检验;采用多因素logistics回归分析DKD的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组实验室指标比较 见表2。各组HbA1c, FPG, 2hPG, Cr, BUN, UAER及eGFR比较,差异有统计学意义( $F/\chi^2 = 19.64 \sim 1267.22$ , 均  $P < 0.001$ )。

## 2.2 各组甲状腺激素水平及SCH的发生率比较

见表3。与C组、SDM组比较,EDKD组、CDKD组FT3, FT4水平明显降低, TSH水平均明显升高,差异均有统计学意义( $t = 3.17 \sim 4.69$ ,  $2.67 \sim 2.94$ ,  $3.05 \sim 3.47$ , 均  $P < 0.05$ )。EDKD组、CDKD组FT3, FT4水平无显著性差异( $t = 0.78$ ,  $0.82$ , 均  $P > 0.05$ ), TSH水平则有显著性差异( $t = 3.19$ ,  $P < 0.05$ )。随着肾功能损害的加重, SCH发生率明显升高,差异有统计学意义( $F = 8.01$ ,  $P < 0.05$ )。

表2 各组实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	C组(n=50)	SDM组(n=50)	EDKD组(n=67)	CDKD组(n=43)	$F/\chi^2$	P
HbA1c(%)	4.26±0.59	7.68±1.47 <sup>a</sup>	10.55±1.50 <sup>ab</sup>	11.57±2.57 <sup>ab</sup>	19.64	<0.001
FPG(mmol/L)	4.95±1.57	5.60±1.35 <sup>a</sup>	6.79±1.26 <sup>a</sup>	9.70±2.51 <sup>abc</sup>	71.21	<0.001
2h PG(mmol/L)	6.28±1.29	11.79±3.84 <sup>a</sup>	15.41±3.57 <sup>ab</sup>	15.77±3.81 <sup>ab</sup>	59.64	<0.001
Cr(μmol/L)	50.85±10.87	71.84±13.65 <sup>a</sup>	91.27±18.17 <sup>ab</sup>	315.18±138.57 <sup>abc</sup>	95.11	<0.001
BUN(mmol/L)	5.39±0.50	8.67±0.84 <sup>a</sup>	8.91±1.14 <sup>a</sup>	15.48±4.07 <sup>abc</sup>	61.04	<0.001
UAER(μg/min)	3.11±1.65	11.75±4.72 <sup>a</sup>	76.18±43.74 <sup>ab</sup>	508.95±108.94 <sup>abc</sup>	1 267.2	<0.001
TG(mmol/L)	3.15±1.57	3.30±1.44	3.46±1.46	3.49±1.52	0.91	0.405
LDL-C(mmol/L)	3.16±1.29	4.27±1.48	4.46±1.51	4.67±1.82	1.11	0.257
TC(mmol/L)	4.95±1.30	5.16±1.58	5.25±1.75	5.41±1.67	1.02	0.286
eGFR(ml/min)	101.22±21.87	103.28±34.18	87.16±36.14 <sup>ab</sup>	45.13±13.12 <sup>abc</sup>	45.62	<0.001
AST(U/L)	23.29±4.18	24.09±4.23	25.76±4.29	25.97±5.17	0.93	0.399
ALT(U/L)	21.37±4.84	23.23±4.39	22.88±4.21	25.95±5.20	1.26	0.306

注:与C组比较<sup>a</sup>  $P<0.05$ ;与SDM组比较<sup>b</sup>  $P<0.05$ ;与EDKD组比较<sup>c</sup>  $P<0.05$ 。

表3 各组甲状腺激素水平及SCH的发生率比较( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	C组(n=50)	SDM组(n=50)	EDKD组(n=67)	CDKD组(n=43)	$F/\chi^2$	P
FT3(pg/ml)	3.41±0.25	3.18±0.37	2.42±0.39 <sup>ab</sup>	2.36±0.38 <sup>ab</sup>	115.97	<0.001
FT4(ng/dl)	0.81±0.16	0.72±0.20	0.57±0.14 <sup>ab</sup>	0.48±0.12 <sup>ab</sup>	42.84	<0.001
TSH(mIU/L)	1.47±0.23	1.83±0.34	3.14±0.47 <sup>ab</sup>	4.21±0.68 <sup>abc</sup>	69.34	<0.001
SCH发生率(%)	-	4(8.00)	11(16.42) <sup>b</sup>	13(30.23) <sup>bc</sup>	8.01	0.018

注:与C组比较<sup>a</sup>  $P<0.05$ ;与SDM组比较<sup>b</sup>  $P<0.05$ ;与EDKD组比较<sup>c</sup>  $P<0.05$ 。

2.3 DKD危险因素的多因素logistics回归分析  
见表4。以DKD(EDKD+CDKD)为因变量,将单因素分析有显著性意义的指标,包括糖尿病病程,HbA1c,FPG,2hPG,Cr,BUN及UAER,FT3,

FT4,TSH,SCH纳入多因素logistics回归分析,结果显示,糖尿病病程,HbA1c,FT3及SCH是DKD发病的独立危险因素( $P<0.05$ )。

表4 DKD危险因素的多因素logistics回归分析

变 量	$\beta$ 值	SE值	Wald值	OR值	OR(95%CI)	P值
糖尿病病程	0.686	0.035	56.21	1.99	1.65~2.38	0.002
HbA1c	1.102	0.012	27.54	3.01	1.99~4.54	0.001
FT3	1.327	0.118	48.37	3.77	2.93~5.48	0.000
SCH	0.637	0.216	8.26	1.89	1.22~2.92	0.005

3 讨论 T2DM与甲状腺疾病均属于临床常见的内分泌疾病,胰岛素与甲状腺激素对组织细胞代谢可发挥关键性的调控作用,且其中一种表达异常均会造成另一种功能失调,故T2DM与甲状腺疾病二者彼此关联、相互影响<sup>[7]</sup>。以往对于DKD发病机制更多地关注血糖和血脂代谢紊乱及血流动力学异常等方面的研究,关于SCH与DKD的关系尚未明确<sup>[8]</sup>。研究数据显示,DM患者中SCH的患病率为2%~17%,而DKD患者SCH的患病率则高达25%以上<sup>[9]</sup>。有研究提出,正常范围内甲状腺功能轻微的改变与血压、代谢综合征、心血管危险因素有关,甲状腺功能轻微的改变也可能引起机体炎症反应、血管内皮功能紊乱等<sup>[10]</sup>。因此,

学者推测SCH也可能对DKD及其他微血管并发症有一定影响。

研究证实,SCH是DKD的独立危险因素,且SCH患者存在不同程度的肌酐清除率下降和UAER升高<sup>[11]</sup>。本研究结合UAER进行分级比较,结果显示,单纯T2DM患者与正常人群甲状腺激素水平无明显差异,但病情进展到早期DKD时,FT3,FT4水平则出现明显降低,TSH水平明显升高( $P<0.05$ )。随着肾功能损害的加重,FT4呈下降趋势,而SCH发生率则呈明显升高趋势( $P<0.05$ )。DKD患者尿蛋白丢失增多,加之低蛋白饮食,导致低蛋白血症不断加重,从而甲状腺结合前蛋白和球蛋白减少;与此同时,碘的排泄量也增

加,进一步导致血清 FT3、FT4 水平下降。故甲状腺功能指标也可一定程度上反映 DKD 病情的严重程度<sup>[12,13]</sup>。

有研究显示,并发 SCH 的 T2DM 患者心血管事件风险、微血管并发症的发生率较甲状腺功能正常的 T2DM 患者明显升高,且给予低剂量左旋甲状腺素治疗可促进 DKD 病情的短期缓解<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,除了糖尿病病程、HbA1c、FT3 之外,SCH 是 DKD 发病的独立危险因素(OR = 1.89,95CI%: 1.22 ~ 2.92)( $P < 0.05$ ),与 Shin 等<sup>[15]</sup>研究结果一致。分析其原因,主要包括以下几个方面<sup>[16]</sup>:①甲状腺激素作用于心脏与肾脏,维持正常心排量,甲状腺激素分泌异常诱发心排量及肾脏有效循环血容量减少,导致肾小球滤过率降低;②T2DM 并发 SCH 患者体内甲状腺激素水平低下,存在不同程度的交感神经兴奋,茶酚胺分泌增加,造成肾脏血管收缩,有效血容量相对减少,最终导致肾功能损害。

综上所述,DKD 患者存在不同程度甲状腺功能异常,SCH 与 DKD 的发生、发展密切相关,T2DM 尤其是 DKD 患者应定期进行甲状腺功能检查,以便及时诊断并尽早干预,有助于减缓或控制 DKD 的进展。

#### 参考文献:

- [1] Sattar N, Preiss D. Diabetic microvascular complications as simple indicators of risk for cardiovascular outcomes and heart failure[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(7): 555-556.
- [2] 吴忠璟,陈亚凤,高芳虹. 糖尿病肾病患者血清 miR-135b 水平检测与疾病预后的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(3): 88-91.  
Wu ZJ, Chen YF, Gao FH, et al. Correlation between serum miR-135b level and prognosis in patients with diabetic nephropathy[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018, 33(3): 88-91.
- [3] 贾方,王小娟,田晶,等. 2 型糖尿病患者中亚临床甲状腺功能减退症与慢性肾脏病的相关性分析[J]. *山西医科大学学报*, 2014, 45(11): 1028-1031.  
Jia F, Wang XJ, Tian J, et al. Correlation of subclinical hypothyroidism with chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. *Journal of Shanxi Medical University*, 2014, 45(11): 1028-1031.
- [4] Rai S, Kumar JA, Praina K, et al. Thyroid function in type 2 diabetes mellitus and in diabetic nephropathy[J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(8): 1583-1585.
- [5] 钱立英. 美国糖尿病学会 2007 版糖尿病诊疗标准[J]. *中国糖尿病杂志*, 2007, 15(2): 129-130.  
Qiang LY. American diabetes association standards of medical care in diabetes 2007[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2007, 15(2): 129-130.
- [6] Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy[J]. *Kidney International*, 1987, 31(2): 673-689.
- [7] Zhou JB, Li HB, Zhu XR, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of chronic kidney disease in T2D subjects: A case-control and dose-response analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(15): e6519.
- [8] Wiersinga WM. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(3): 164-174.
- [9] Harcourt BE, Penfold SA, Forbes JM. Coming full circle in diabetes mellitus: from complications to initiation[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(2): 113-123.
- [10] Jia F, Tian J, Deng F, et al. Subclinical hypothyroidism and the associations with macrovascular complications and chronic kidney disease in patients with Type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2015, 32(8): 1097-1103.
- [11] Furukawa S, Yamamoto S, Todo Y, et al. Association between subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocr J*, 2014, 61(10): 1011-1018.
- [12] Gao CX, Yang B, Guo Q, et al. High thyroid-stimulating hormone level is associated with the risk of developing atherosclerosis in subclinical hypothyroidism[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(3): 220-224.
- [13] Dousdampanis P, Trigka K, Vagenakis GA, et al. The thyroid and the kidney: a complex interplay in health and disease[J]. *Int J Artif Organs*, 2014, 37(1): 1-12.
- [14] 吴小梅,何爱琴,鲁一兵. 糖尿病肾病患者甲状腺激素水平变化及其与肾功能的关系[J]. *山东医药*, 2015, 55(37): 37-39.  
Wu XM, He AQ, Lu YB. Changes in thyroid hormone levels in diabetic nephropathy patients and their relationship with renal function[J]. *Shandong Medical Journal*, 2015, 55(37): 37-39.
- [15] Shin DH, Lee MJ, Lee HS, et al. Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism[J]. *Thyroid*, 2013, 23(6): 654-661.
- [16] 王艳,李慧华,沈丽莎,等. 老年 2 型糖尿病患者亚临床甲状腺功能减退与糖尿病肾病的关系[J]. *中华老年医学杂志*, 2017, 36(12): 1301-1303.  
Wang Y, Li HH, Shen LS, et al. Relationship between subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients[J]. *Chinese Journal of Geriatrics*, 2017, 36(12): 1301-1303.

收稿日期:2018-08-17

修回日期:2018-09-19