

住院 2 型糖尿病患者甲状腺激素与慢性肾脏病检出率的关系

雷永富 李敏

〔摘要〕 目的 探讨住院 2 型糖尿病(T2DM)患者甲状腺激素与慢性肾脏病(CKD)检出率的关系。**方法** 纳入于我科住院的 T2DM 患者 1 118 例,根据是否合并 CKD 将其分为 CKD 组 205 例和非 CKD(NCKD)组 913 例,收集两组患者的临床资料并进行比较。采用多因素 *logistic* 回归分析评估与 CKD 相关的危险因素。**结果** T2DM 合并高血压患者中 CKD 检出率高于单纯 T2DM 患者($P < 0.001$)。CKD 组患者年龄、高血压病程、T2DM 病程、收缩压、舒张压、促甲状腺激素(TSH)水平均高于 NCKD 组,空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总三碘甲腺原氨酸(TT₃)、总甲状腺素(TT₄)、游离三碘甲腺原氨酸(FT₃)及游离甲状腺素(FT₄)水平均低于 NCKD 组($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,FT₃、T2DM 病程、FPG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、收缩压与蛋白尿伴估算的肾小球滤过率(eGFR)下降独立相关;FT₃、性别及收缩压与蛋白尿独立相关;TT₄、FT₃、T2DM 病程、年龄、LDL-C、舒张压与 eGFR 下降独立相关;FT₃为蛋白尿、eGFR 下降及蛋白尿伴 eGFR 下降的独立危险因素(P 均 < 0.05)。**结论** 伴 CKD 的 T2DM 患者甲状腺激素水平与单纯 T2DM 患者不同,其中 FT₃是蛋白尿、eGFR 下降及蛋白尿伴 eGFR 下降的独立危险因素,可能影响 CKD 的检出率。

〔关键词〕 糖尿病; 慢性肾脏病; 检出率; 甲状腺激素

Relationship between the thyroid hormone and the detection rate of chronic kidney disease in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus Lei Yongfu, Li Min. Department of Endocrinology, Bengbu First People's Hospital, Bengbu 233000, China

〔Abstract〕 Objective To investigate the relationship between thyroid hormones and the detection rate of chronic kidney disease (CKD) in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 1 118 T2DM patients were included in our department. All patients were divided into CKD group and non-chronic kidney disease (NCKD) group according to whether accompanied with CKD. General and clinical data of the two groups were collected and compared. Multivariate *logistic* regression analysis was used to study the risk factors related to CKD. **Results** The detection rate of CKD in T2DM + hypertension (HP) patients was higher than that in T2DM patients ($P < 0.001$). The age, course of HP, course of T2DM, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and the level of thyrotrophin (TSH) in CKD group were higher than those in NCKD group, the level of fasting glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), triiodinated thyroxine (TT₃), free thyroxine (TT₄), free triiodinated thyroxine (FT₃) and free thyroxine (FT₄) were lower than those in NCKD group ($P < 0.05$). Multivariate *logistic* regression analysis showed that the level of FT₃, course of T2DM, FPG, low-density lipoprotein (LDL-C), systolic blood pressure were independently related to proteinuria accompanied estimated glomerular rate (eGFR) decrease, the level of FT₃, gender and systolic blood pressure were independently related to proteinuria, the level of TT₄, FT₃, the course of T2DM, age, LDL-C and diastolic blood pressure were independently related to eGFR decrease, FT₃ was an independent risk factor for proteinuria, eGFR decrease and proteinuria with eGFR decrease. **Conclusion** The levels of thyroid hormone in T2DM patients with CKD are different from those in T2DM patients. FT₃ is an independent risk factor for proteinuria, eGFR decrease, and proteinuria with eGFR decrease, it may affect the detection rate of CKD.

〔Key words〕 Diabetes mellitus; Chronic kidney disease; Detection rate; Thyroid hormone

流行病学统计资料显示,我国糖尿病的患病率为

10.4%,慢性肾脏病(CKD)的患病率为 10.8%,糖尿病肾病已经成为引起 CKD 的首要病因,并将成为慢性肾衰竭的首位原因。然而,改善 CKD 预后的治疗效果仍不理想。因此,探索 CKD 的相关危险因素很有必要。近期有文献报道包括糖尿病肾病在内的 CKD 合并甲状腺功能异常者心血管合并症的风险增加,但未

分析甲状腺激素与 CKD 之间的关系^[1]。因此,本研究将探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者甲状腺激素与 CKD 检出率之间的关系。

对象与方法

1. 对象:纳入 2016 年 1 月~2017 年 1 月于我科住院的 T2DM 患者 1 118 例,其中男 537 例,女 581 例,年龄 30~87 岁,平均年龄(58.78±13.63)岁。排除标准:(1)甲状腺功能减退症(简称甲减)及甲状腺功能亢进症;(2)妊娠;(3)肝硬化、明确诊断的原发性肾小球疾病、垂体疾病或甲状腺癌;(4)服用甲状腺激素治疗;(5)甲状腺功能资料不完整。依据是否合并 CKD 将其分为 CKD 组 205 例和非 CKD(NCKD)组 913 例。其中 CKD 组男 114 例,女 91 例,年龄 30~87 岁,平均年龄(64.50±12.24)岁;NCKD 组男 423 例,女 490 例,年龄 32~86 岁,平均年龄(57.05±13.20)岁。CKD 的诊断参考美国肾脏基金会肾脏病预后质量倡议指南标准(NKF-K/DOQI)^[2]。将尿蛋白定性结果为阳性定义为蛋白尿。使用 MDRD 方程计算估算的肾小球滤过率(eGFR),将 eGFR<60 ml/min 定义为 eGFR 下降。以蛋白尿和(或)eGFR 下降作为 CKD 的诊断指标。糖尿病的诊断参考 WHO 1999 年糖尿病诊断标准。本研究经我院医学理论委员会审批,所有患者均知情同意。

2. 方法:收集所有患者临床资料,包括病史、体格检查及常规实验室检查结果,计算其 BMI。采用化学发光法测定空腹胰岛素、C 肽、游离三碘甲腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、总三碘甲腺原氨酸(TT₃)、总甲状腺素(TT₄)及促甲状腺激素(TSH)水平。采用全自动生化分析仪检测低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、

空腹血糖(FPG)及餐后 2 h 血糖(2h PG)、肝肾功能等指标,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),HOMA-IR=FPG(mmol/L)×空腹胰岛素(mU/L)/22.5。

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用多因素 logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料与临床资料比较:1 118 例患者中单纯 T2DM 中患者 550 例(49.2%),T2DM 合并高血压患者 568 例(50.8%)。CKD 组患者中单纯蛋白尿患者 66 例(5.9%),单纯 eGFR 下降患者 92 例(8.2%),蛋白尿伴 eGFR 下降者 47 例(4.2%)。T2DM 合并高血压患者 CKD 检出率高于单纯 T2DM 患者(22.7%比 13.8%, $P<0.001$)。CKD 组男性患者比例、年龄、高血压病程、T2DM 病程、收缩压、舒张压、TSH 水平均高于 NCKD 组,而 FPG、HbA1c、TT₃、TT₄、FT₃及 FT₄水平均低于 NCKD 组($P<0.05$)。两组患者 BMI、2h PG、HOMA-IR 及 C 肽比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2. 与 CKD 相关的危险因素分析:多因素 logistic 回归分析结果显示,FT₃、T2DM 病程、FPG、LDL-C、收缩压为蛋白尿伴 eGFR 下降的独立危险因素;FT₃、性别、收缩压为蛋白尿的独立危险因素;性别、TT₄、FT₃、T2DM 病程、年龄、LDL-C、舒张压为 eGFR 下降的独立危险因素;综合分析,FT₃为蛋白尿、eGFR 下降及蛋白尿伴 eGFR 下降的独立危险因素(P 均<0.05),见表 2。

表 1 两组患者一般资料与临床资料比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别 (男/女)	T2DM [例,(%)]	T2DM 合并高血压 [例,(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ²)	高血压病程 (年)	T2DM 病程 (年)
CKD 组	205	114/91	76(37.1)	129(62.9)	64.50±12.24	24.57(22.17,26.92)	5.04(0,11.12)	12.02(6.11,20.04)
NCKD 组	913	423/490	474(51.9)	439(48.1)	57.05±13.20	24.97(22.50,27.52)	0.20(0,7.03)	7.50(4.10,12.25)
<i>P</i> 值		0.016	-	-	<0.001	0.489	<0.001	<0.001
组别	例数	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	FPG (mmol/L)	2h PG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c (%)	HOMA-IR	
CKD 组	205	140(130,160)	80(70,90)	8.75(6.32,13.22)	19.57±7.03	9.15(7.78,11.15)	4.97(3.17,7.32)	
NCKD 组	913	130(120,140)	80(70,88)	10.07(7.49,12.94)	19.40±6.75	9.70(8.15,11.80)	4.07(3.02,5.50)	
<i>P</i> 值		<0.001	0.001	0.016	0.918	0.020	0.183	
组别	例数	C 肽 (ng/ml)	LDL-C (mmol/L)	TT ₃ (ng/ml)	TT ₄ (ng/ml)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (ng/dl)	TSH (μIU/ml)
CKD 组	205	1.70 (1.23,2.43)	3.12 (2.29,4)	0.98 (0.91,1.07)	7.21 (6.26,8.24)	4.46 (4.01,4.98)	15.03 (13.28,16.34)	2.49 (1.47,4.13)
NCKD 组	913	1.56 (0.98,2.08)	3.21 (2.57,3.85)	1.02 (0.96,1.13)	7.34 (6.58,8.32)	4.80 (4.26,5.14)	15.78 (14.29,17.26)	2.16 (1.27,3.71)
<i>P</i> 值		0.120	0.331	<0.001	0.010	<0.001	<0.001	0.012

表 2 与 CKD 相关的危险因素

变量		β 值	<i>S. E.</i>	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% <i>CI</i>
蛋白尿伴 eGFR 下降	FT ₃	-0.584	0.283	4.254	0.039	0.558	0.320 ~ 0.971
	T2DM 病程	0.028	0.015	3.474	0.062	1.028	0.999 ~ 1.059
	FPG	-0.110	0.045	5.946	0.015	0.896	0.820 ~ 0.979
	LDL-C	-0.417	0.166	6.304	0.012	0.659	0.476 ~ 0.913
	收缩压	0.034	0.007	23.352	<0.001	1.035	1.021 ~ 1.050
	常量	-1.113	1.682	0.438	0.508	0.328	
蛋白尿	性别	0.723	0.227	10.131	0.001	2.061	1.320 ~ 3.216
	FT ₃	-0.525	0.159	10.904	0.001	0.592	0.433 ~ 0.808
	收缩压	0.033	0.005	39.410	<0.001	1.034	1.023 ~ 1.044
	常量	-3.725	1.142	10.640	0.001	0.024	
eGFR 下降	性别	0.399	0.202	3.902	0.048	1.490	1.003 ~ 2.214
	TT ₄	-0.018	0.009	3.883	0.049	0.982	0.968 ~ 1.003
	FT ₃	-0.416	0.148	7.884	0.005	0.659	0.493 ~ 0.882
	T2DM 病程	0.043	0.010	19.032	<0.001	1.044	1.024 ~ 1.065
	年龄	0.057	0.009	39.800	<0.001	1.059	1.040 ~ 1.078
	LDL-C	-0.224	0.102	4.801	0.028	0.799	0.654 ~ 0.977
	舒张压	0.021	0.008	7.110	0.008	1.021	1.006 ~ 1.038
	常量	-3.855	1.219	10.004	0.002	0.021	

讨 论

既往文献中报道 T2DM 患者的 CKD 患病率为 4.78% ~ 52.25%^[1]。本研究发现, T2DM 合并 CKD 患者中单纯蛋白尿、单纯 eGFR 下降、蛋白尿伴 eGFR 下降者占总例数的比例分别为 5.9%、8.2% 及 4.2%, CKD 总的检出率为 18.3%。可见, 仅以蛋白尿为 CKD 诊断指标时, 至少有 12% 的 CKD 被漏诊。上述资料提示 T2DM 患者中 CKD 患病率的差异较大。其原因可能包括: (1) CKD 的诊断方法不同。周建博等^[2]的报道以 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 为 CKD 的诊断标准; 贾方等^[3]采用尿白蛋白与肌酐比值 (ACR) 及 eGFR 的下降评估 CKD; 许杰等^[4]诊断 CKD 的指标包括微量白蛋白尿、肾小管功能及肾脏超声检查结果, 但未选择 ACR。本研究以蛋白尿和 (或) eGFR 下降为 CKD 的判断指标, 未选择 ACR。微量白蛋白尿并非 CKD 的特异指标, 而是血管内皮细胞功能障碍的表现, 但我们观察发现, 糖尿病伴微量白蛋白尿的患者中, 至少有 30% 未经特殊治疗但其微量白蛋白尿可转正常白蛋白尿, 因此本研究未选择微量白蛋白尿作为 CKD 的诊断指标。 (2) 研究样本存在差异。本研究以住院的 T2DM 患者为研究对象。Huang 等^[5]对无 CKD 的糖尿病患者进行 4 年的随访发现, 9.4% 的患者达到 CKD 的诊断标准; 贾方等^[3]报道的 T2DM 患者亚临床甲减与 CKD 的相关性分析的研究对象包括糖尿病及非糖尿病患者, 而本研究对象为住院的 T2DM 患者。

不同类型的甲状腺激素与 CKD 的相关性不同^[3,5-6]。本研究发现, TT₄ 为 eGFR 下降的独立危险因

素; FT₃ 为蛋白尿、eGFR 下降及蛋白尿伴 eGFR 下降的独立危险因素, 未发现 TSH 与 CKD 有显著的相关性, 这与其他学者的观点不完全一致, 可能的原因包括: (1) 分组方法的不同。贾方等^[3]将 TSH 处于正常范围内的患者按照正常高值或正常低值分组, 未发现亚临床甲减与甲状腺功能正常患者之间的 CKD 患病率有差异, 但 TSH > 10 $\mu\text{IU/ml}$ 亚临床甲减患者 CKD 的发病风险升高。但本课题未对 TSH 进行分组研究。 (2) 研究样本的差异。本研究提示, FT₃ 即使在正常范围内降低也与 CKD 独立相关, 但 Huang 等^[5]对糖耐量正常和异常人群及糖尿病患者的研究显示, 伴 CKD 的患者 FT₄ 更高, 而与 TSH 及 FT₃ 无相关性。而 Zhang 等^[6]的研究发现, TSH 在正常范围内的升高及 FT₃ 在正常范围内的降低均会影响肾功能的变化, 导致 eGFR 降低, 其研究方法与本研究部分相同, 均证明 FT₃ 为 CKD 的独立危险因素, 且诊断 CKD 的指标中均包括 eGFR 下降。但我们的研究提示, TSH 与 CKD 无相关性, 而前者证明二者存在相关性。研究结果不同的原因尚未清楚, 但上述研究为健康人群的流行病学调查^[6], 未选择蛋白尿作为 CKD 的诊断指标。本研究的对象为住院的 T2DM 患者, 以蛋白尿、eGFR 下降或蛋白尿伴 eGFR 下降为 CKD 的诊断指标。

CKD 的危险因素包括高血压、糖尿病及高脂血症等。相关研究发现血清 TSH 即使在正常范围内的升高也可导致血管内皮细胞功能受损, 甚至有学者认为血管内皮细胞功能障碍的生物学标志物应包括 FT₃ 水平降低^[7]。在糖尿病大鼠模型中发现了 FT₃ 下降引起血管内皮细胞功能障碍的证据, 即血管平滑肌细胞松

弛程度的异常与 FT_3 的改变有关^[8]。血管内皮细胞功能障碍既可导致血流动力学障碍,也可以导致 eGFR 下降和蛋白尿。本研究结果提示, FT_3 及 TT_4 均为 eGFR 下降的独立危险因素,且存在负相关关系, FT_3 为蛋白尿的独立危险因素,呈负相关关系。与上述作者研究结论一致。

此外,本研究 CKD 组患者 TSH 高于 NCKD 组,但 TSH 并非 CKD 的独立危险因素,可能原因包括(1)研究对象年龄较大,垂体 TSH 细胞对甲状腺激素变化的敏感性降低, FT_3 在正常范围内的降低不足以使 TSH 细胞兴奋,表明其下丘脑-垂体-甲状腺轴存在不同程度的功能障碍。(2) FT_3 对中枢及外周组织中 TSH 的反馈作用不同,可能与中枢和外周组织中甲状腺激素受体亚型及 5-脱碘酶的表达存在差异有关^[9]。(3)TSH 受体基因多态性也会导致 FT_3 与 TSH 之间的关系发生改变^[10]。但其确切机制仍未清楚。

上述资料提示不同甲状腺激素水平变化对 CKD 的影响可能存在差异。 TT_4 主要影响 eGFR,而 FT_3 对 eGFR 及蛋白尿均产生影响。正常偏低的甲状腺功能可能是 CKD 发病的危险因素。临床上常见到血肌酐水平升高及 eGFR 下降的甲减患者,通过补充甲状腺激素治疗,甲状腺功能恢复正常后肾功能也相应改善。提示甲状腺功能可能与 CKD 相关,与甲状腺功能相关的 CKD 可能主要影响 eGFR,并有一定的可逆性。

本研究未设立健康对照组,且为回顾性分析,难免出现选择性偏倚;未选择 ACR 而以蛋白尿为 CKD 诊断指标,可能导致 CKD 的检出率偏低。由于现有措施

延缓或阻止 CKD 进展的效果有限,本研究发现, TT_4 主要影响 eGFR,而 FT_3 对 eGFR 及蛋白尿均产生影响,提示关注 T2DM 伴 CKD 患者甲状腺激素的变化,对于延缓或阻止其 CKD 的进展可能有一定的积极作用。

参 考 文 献

- [1] 祝小东,马迎春.慢性肾脏病患者亚临床甲状腺功能异常的研究[J].临床内科杂志,2019,36(4):271-272.
- [2] 周建博,朱晓蓉,赵莹莹,等.在 2 型糖尿病患者中探讨慢性肾脏病和亚临床甲减的相关性:一项病例对照研究和剂量-效应分析[J].临床与病理杂志,2016,36(8):1096-1102.
- [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.
- [4] 许杰,杨菊红,单春,等.住院 2 型糖尿病患者合并慢性肾脏病的患病率及其危险因素分析[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(7):579-600.
- [5] Huang X, Ding L, Peng K, et al. Thyroid hormones associate with risk of incident chronic kidney disease and rapid decline in renal function: a prospective investigation[J]. J Transl Med, 2016, 14(1):336-345.
- [6] Zhang Y, Chang Y, Ryu S, et al. Thyroid hormone levels and incident chronic kidney disease in euthyroid individuals: the Kangbuk Samsung Health Study[J]. Int J Epidemiol, 2014, 43(5):1624-1632.
- [7] Zou J, Tian F, Zhang Y, et al. Association between thyroid hormone levels and diabetic kidney disease in euthyroid patients with type 2 diabetes[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1):4728-4737.
- [8] Suzuki K, Yanagi K, Shimizu MA, et al. Effect of growth hormone replacement therapy on plasmadiacron reactive oxygen metabolites and endothelial function in Japanese patients: The GREAT clinical study[J]. Endocrine J, 2018, 65(1):101-111.
- [9] Traub-Weidinger T, Putzer D, von Guggenberg E, et al. Multiparametric PET imaging in thyroid malignancy characterizing tumour heterogeneity: somatostatin receptors and glucose metabolism[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(13):1995-2001.
- [10] Mory DB, Gabbay MA, Rocco ER, et al. High frequency of vitamin D receptor gene polymorphism FOK I in Brazilian type 1 diabetes mellitus patients with clinical autoimmune thyroid disease [J]. Diabetol Metab Syndr, 2016, 8(1):29-35.

(收稿日期:2019-04-25)

(本文编辑:余晓曼)

· 病例报告 ·

血色病合并心力衰竭一例

熊政 尹德录

【关键词】 血色病; 心力衰竭; 皮肤色素沉着

患者,男,30岁,因“活动后心悸、气喘两年,加重1周”于2017年10月19日入院。患者两年前开始出现发作性心悸和气喘,活动后加重,伴夜间发作性呼吸困难,近1周自觉心悸、气喘加重,伴腹胀不适,遂来我院就诊,门诊以“扩张型心肌病”

收入院。既往有“麻疹”病史6年,未予重视,未至医院诊治;吸烟史8年,每天约20支;饮酒史7年,平均每日250 ml;已婚,自诉有“无精”情况存在、无性功能。入院体格检查:T 36.4℃,P 68次/分,R 20次/分,Bp 88/52 mmHg,发育正常,意识清晰,全身皮肤灰暗、色黑,面部可见暗褐色斑点,心界向左下扩大,心率68次/分,律不齐,腹平软,肝脾肋下未触及,双肾区无压痛和叩击痛,双下肢中度凹陷性水肿。入院后完善相关检查:血常规:WBC 计数 $10.64 \times 10^9/L$ (括号内为正常参考值范围,以下相同, $3.5 \sim 9.5 \times 10^9/L$),RBC 计数 $3.99 \times 10^9/L$