

· 临床研究 ·

亚临床甲状腺功能减退对2型糖尿病患者肾脏损害的影响

杜晓晖*, 赵祥峰, 张帆, 刘力, 曹翠

(解放军第161医院心血管及内分泌科, 武汉 430010)

【摘要】目的 初步探讨2型糖尿病患者中亚临床甲状腺功能减退(SCH)与肾脏功能的关系。**方法** 连续收集2008年1月至2012年12月于解放军161医院住院并行血清甲状腺功能测定的2型糖尿病患者472例, 排除38例后, 将其余434例患者分为SCH组(63例)及甲状腺功能正常组(371例), 对其一般资料及相关实验室检查结果进行比较分析, 并采用有序logistic回归进行危险因素分析。**结果** 与甲状腺功能正常组比较, SCH组的女性患者比例(63.49%)、体质指数(25.57 ± 3.25) kg/m²、高血压病发病率(69.84%)及心脑血管病发病率(57.14%)显著增高($P < 0.05$); 糖化血红蛋白($8.94\% \pm 1.03\%$)、血清肌酐(97.70 ± 20.80) μmol/L、血清尿素氮(8.22 ± 3.64) mmol/L、血清总胆固醇(5.83 ± 1.08) mmol/L及血清低密度脂蛋白胆固醇(3.86 ± 1.21) mmol/L均显著高于甲状腺功能正常组($P < 0.05$)。有序logistic回归分析显示高血压病、促甲状腺激素升高及糖化血红蛋白升高与2型糖尿病患者肾脏损害程度相关(P 值均 < 0.05)。**结论** 除高血压病及高血糖外, SCH也可能与2型糖尿病患者肾脏损害严重程度相关。

【关键词】 糖尿病, 2型; 亚临床甲状腺功能减退; 有序logistic回归; 肾功能不全; 危险因素

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00064

Effect of subclinical hypothyroidism on kidney dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus

DU Xiao-Hui*, ZHAO Xiang-Feng, ZHANG Fan, LIU Li, CAO Cui

(Department of Cardiology and Endocrinology, Chinese PLA Hospital No. 161, Wuhan 430010, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship of subclinical hypothyroidism (SCH) with kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 472 hospitalized patients with T2DM receiving serum thyroid function test from January 2008 to December 2012 were subjected in this study. After 38 cases were excluded, the left 434 patients were divided into euthyroid group ($n = 371$) and SCH group ($n = 63$) according to serum thyroid function test. Their general condition and clinical data were collected and analyzed. An ordinal logistic regression analysis was conducted to determine the risk factors. **Results** Compared with the euthyroid group, the percentage of females (63.49%), body mass index [(25.57 ± 3.25) kg/m²], and the prevalence of hypertension (69.84%) and cardiovascular disease (57.14%) were statistically higher in the SCH group ($P < 0.05$); and so did the glycosylated hemoglobin [HbA1c, ($8.94\% \pm 1.03\%$)], serum creatinine [(97.70 ± 20.80) μmol/L], blood urea nitrogen [(8.22 ± 3.64) mmol/L], total cholesterol [(5.83 ± 1.08) mmol/L] and low density lipoprotein cholesterol [(3.86 ± 1.21) mmol/L, all $P < 0.05$]. Ordinal logistic regression analysis revealed that hypertension, elevated thyroid stimulating hormone and HbA1c were significantly associated with kidney dysfunction in T2DM patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Besides hypertension and hyperglycemia, SCH is related to the severity of kidney dysfunction in T2DM patients.

【Key words】 diabetes mellitus, type 2; subclinical hypothyroidism; ordinal logistic regression; renal insufficiency; risk factor

Corresponding author: DU Xiao-Hui, E-mail: dxh161@126.com

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者常伴随甲状腺功能异常, 笔者观察及文献报道^[1]均以亚临床甲状腺功能减退(subclinical hypothyroidism, SCH)者较为多见。本研究针对SCH是否与T2DM患者肾脏损伤相关进行初步探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续收集2008年1月至2012年12月于解放军第161医院住院并行血清甲状腺功能测定的T2DM患者472例, 均符合世界卫生组织糖尿病诊断与分型标

准。排除：(1)既往明确甲状腺疾病病史、近期应用可影响甲状腺功能的药物、恶性肿瘤者12例；(2)既往明确肾脏器质性病变、危重症或可疑药物引起的急性肾损伤及严重水肿5例；(3)临床甲状腺功能减退者4例；(4)甲状腺功能亢进者17例。余病例分为甲状腺功能正常组371例及SCH组63例。

1.2 检测方法及诊断标准

甲状腺功能测定包含游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸 (FT4)、促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH), 采用西门子吡啶酯化学发光免疫分析法检测。

SCH诊断标准：TSH > 4.94 kIU/L；FT3及FT4正常，且无明显甲状腺功能减退相关的临床症状。既往史诊断标准：(1)吸烟：平均每天 ≥ 5支，连续 > 5年；(2)高血压病：既往高血压病病史，或多次测收缩压 ≥ 140 mmHg 和 (或) 舒张压 ≥ 90 mmHg；(3)心脑血管病：包括结合既往病史及心电图、心脏彩色多普勒超声、心肌酶谱检查明确诊断的心绞痛、心肌梗死及急性冠脉综合征；以及既往结合临床表现及头颅CT或MRI检查明确诊断的脑卒中。

1.3 临床资料采集

一般资料：年龄、性别、身高、体质量、T2DM病程、既往史及入院血压。检查结果：(1)晨起空腹静脉血检测指标：空腹血糖、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)、血清肌酐 (serum creatinine, SCr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血浆白蛋白 (albumin, Ab)、甲状腺功能 (TSH、FT3及FT4)；(2)尿常规。

1.4 估算的肾小球滤过率的估算及统计学处理

依据全国估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 课题协作组2006年修订简化的肾脏病膳食改良方程 (MDRD) [2] 估算入组患者的eGFR： $eGFR [ml / (min \cdot 1.73m^2)] = 186 \times [SCr]^{-1.154} \times [年龄]^{-0.203} \times [女性 \times 0.742] \times [中国人 \times 1.233]$ 。

采用SAS9.0统计学软件对数据进行统计分析，计量资料采用t检验 (不符合正态分布的采用Wilcoxon

秩和检验)；计数资料采用 χ^2 检验。依据肾脏疾病生存质量指南 (简称K/DOQI指南)，将全部入组患者依照GFR程度分级。因例数限制，将符合指南1~2期者合并列为轻度组， $eGFR \geq 60 ml / (min \cdot 1.73m^2)$ ；将指南3期者列为中度组， $30 ml / (min \cdot 1.73m^2) \leq eGFR \leq 59 ml / (min \cdot 1.73m^2)$ ；指南4~5期合并列为重度组 $eGFR \leq 29 ml / (min \cdot 1.73m^2)$ ，纳入有序logistic回归进行分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

SCH组患者TSH平均为 (7.58 ± 2.78) kIU/L，显著高于甲状腺功能正常组 (2.19 ± 1.01) kIU/L，两组FT3及FT4均正常。与甲状腺功能正常组比较，SCH组女性患者比例、体质量指数 (body mass index, BMI)、高血压病及心脑血管病发病率显著增高 ($P < 0.05$)，其余指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$ ；表1)。

表1 T2DM合并SCH组与单纯T2DM组的一般资料比较
Table 1 Comparison of clinical data and thyroid function between SCH and euthyroid groups in patients with T2DM

Item	SCH group (n = 63)	Euthyroid group (n = 371)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	55.60 ± 17.10	54.20 ± 16.70
Female[n(%)]	40 (63.49)*	164 (44.20)
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.57 ± 3.25*	23.72 ± 2.89
T2DM course[years, Median(P25-P75)]	12.5 (5.50-15.50)	10.50 (2.50-17.00)
Thyroid function ($\bar{x} \pm s$)		
TSH(kIU/L)	7.58 ± 2.78*	2.19 ± 1.01
FT3(ng/L)	2.18 ± 0.22	2.78 ± 0.64
FT4(ng/L)	9.4 ± 2.4	10.6 ± 2.3
Medical history[n(%)]		
Smoking	11 (17.46)	81 (21.83)
Hypertension	44 (69.84)*	160 (43.13)
Cardiovascular and cerebrovascular diseases	27 (42.86)*	84 (22.64)

SCH: subclinical hypothyroidism; BMI: body mass index; T2DM: type 2 diabetes mellitus. Compared with euthyroid group, * $P < 0.05$

2.2 实验室检验结果比较

与甲状腺功能正常组比较，SCH组HbA1c、SCr、BUN、TC及LDL-C水平均显著升高 ($P < 0.05$)，其余指标两组差异均无统计学意义 ($P > 0.05$ ；表2)。甲状腺功能正常组371例中，微量蛋白尿者50例 (13.48%)，蛋白尿26例 (7.01%)，无尿7例 (1.89%)， $eGFR \leq 90 ml / (min \cdot 1.73m^2)$ 者占37.20% (138/371例，其中依指南分期1~5期患者例数依次为：233，62，51，18，7例)；T2DM合并SCH组63例中，微量蛋白尿者11例 (17.46%)，蛋白尿7例 (11.11%)，

无尿 4 例 (6.35%), $eGFR \leq 90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 者占 60.32% (38/63 例), 其中依指南分期 1~5 期患者例数依次为: 25, 15, 14, 5, 4 例, SCH 组 $eGFR$ 下降患者总体比例与甲状腺功能正常组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。

表2 T2DM合并SCH组与单纯T2DM组的实验室检查结果比较
Table 2 Comparison of laboratory results between SCH and euthyroid groups in patients with T2DM

Index	SCH group (n = 63)	Euthyroid group (n = 371)
Plasma albumin(g/L, $\bar{x} \pm s$)	34.92 $\pm$ 2.11	35.23 $\pm$ 1.57
MAP(mmHg, $\bar{x} \pm s$) [#]	109.70 $\pm$ 9.50	109.30 $\pm$ 8.70
FBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	9.48 $\pm$ 3.44	8.91 $\pm$ 6.51
HbA1c(%, $\bar{x} \pm s$)	8.94 $\pm$ 1.03*	8.02 $\pm$ 2.15
SCr($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	97.70 $\pm$ 20.80*	84.20 $\pm$ 18.70
BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	8.22 $\pm$ 3.64*	6.72 $\pm$ 2.36
Microalbuminuria[n(%)]	11 (17.46)	50 (13.48)
Albuminuria[n(%)]	7 (11.11)	26 (7.01)
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.83 $\pm$ 1.08*	5.07 $\pm$ 1.25
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.88 $\pm$ 0.76	1.76 $\pm$ 0.87
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.06 $\pm$ 0.42	1.27 $\pm$ 0.55
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.86 $\pm$ 1.21*	3.14 $\pm$ 0.73

MAP: mean arterial pressure; FBG: fasting blood glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin; SCr: serum creatinines; BUN: blood urea nitrogen; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol.
*Mean arterial pressure = $(2 \times \text{diastolic pressure} + \text{systolic pressure})/3$.
1mmHg = 0.133kPa. Compared with euthyroid group, * $P < 0.05$

2.3 有序logistic回归分析结果

依据K/DOQI指南进行GFR水平分级, 将各级患者的高血压病、高胆固醇血症、TSH、心脑血管病、HbA1c升高纳入有序logistic回归进行分析, 结果显示高血压病、TSH升高及HbA1c升高与T2DM患者肾脏损害独立相关 (均 $P < 0.05$; 表3)。

表3 不同GFR水平危险因素的有序logistic回归分析结果
Table 3 Ordinal logistic regression result of different GFR levels

Factor	Parameter estimated	OR	P	95% CI
Hypertension	1.31	3.71	0.02	2.93-4.69
Hyperlipidemia	0.22	1.25	0.17	0.79-1.96
TSH	0.79	2.21	0.01	1.52-3.21
Cardiovascular and cerebrovascular diseases	0.13	1.14	0.08	0.94-1.39
HbA1c	1.04	2.83	0.00	1.91-4.19

3 讨 论

文献报道T2DM患者中SCH发病率可达17%^[1], 本研究中SCH的发病率为13.35% (63/472)。有关SCH与T2DM并发症的关系目前仍有争论: 台湾Chen等^[5]认为SCH可显著增加糖尿病性肾病 (diabetic nephropathy, DN) 和心血管疾病的发病

风险; 荟萃分析显示SCH是心血管疾病发生的独立危险因素^[6], 本研究也观察到T2DM合并SCH组患者心脑血管疾病发生率显著高于对照组, 但可能因血压、血脂及血糖与心脑血管疾病的交互作用, 并未在回归分析中观察到心脑血管疾病与T2DM肾功能不全的直接相关。一项韩国的研究^[7]认为, SCH与严重糖尿病性视网膜病变独立相关, 而与DN无关, 但Yasuda等^[8]研究显示, T2DM合并SCH者尿蛋白肌酐比显著高于T2DM甲状腺功能正常者, 且回归分析显示TSH水平是蛋白尿的独立危险因素。但上述研究样本量相对较少且仅用尿蛋白情况评价DN而未涉及血液指标。在不需透析的慢性肾病患者中, Chonchol等^[9]通过大样本队列研究显示SCH的发病率可达18%, 且SCH与该类患者 $eGFR$ 的恶化程度独立相关。本研究以 $eGFR$ 为评价指标, 通过有序logistic回归分析显示除高血压病及血糖水平外, T2DM患者肾功能的降低程度也与SCH显著相关, 这一结论与Chonchol等的研究相吻合。

本研究中, T2DM合并SCH组的高血压病发病率更高, 但两组间患者入院时平均动脉压并无显著差异, 可能与降压药物控制水平有关。Ferreira等^[10]通过对20例甲状腺功能正常者及30例SCH患者进行动态血压监测显示, 尽管SCH组舒张压均值略高于对照组, 但两组间血压差异并无统计学意义。Duan等^[11]的一项较大样本研究也未发现SCH与血压水平相关, 但上述研究未将T2DM情况纳入分析。T2DM合并SCH者与有糖尿病但甲状腺功能正常者血压的差异关系尚需进一步研究, 但本研究示血压及TSH升高是T2DM肾功能异常的危险因素, 提示医师应特别重视此类患者的血压控制。

研究显示在FT3和FT4正常的情况下, 原发性SCH亦可导致血脂TC、TG、LDL-C的升高和HDL-C的降低^[12], 提示脂代谢的改变可能与TSH水平直接相关。本研究结果显示与对照组比较, T2DM合并SCH组的TC及LDL-C均显著升高。有文献提出高胆固醇血症不仅对动脉粥样硬化导致的心脑血管病有明确的促进作用, 同样是DN的危险因素^[13]。但本研究暂未观察到高胆固醇血症与T2DM肾功能降低直接相关。

【参考文献】

- [1] Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome[J]. Endocr J, 2007, 54(1): 71-76.

- [2] Chinese eGFR Investigation Collaboration. Modification and evaluation of MDRD estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. Chin J Nephrol, 2006, 22(10): 589–591. [全国eGFR课题协作组. MDRD方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(10): 589–591.]
- [3] Yang JK, Liu W, Shi J, *et al.* An association between subclinical hypothyroidism and sight-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2010, 33(5): 1018–1020.
- [4] Ramis JN, Artigas CF, Santiago MA, *et al.* Is there a relationship between TSH levels and diabetic retinopathy in the Caucasian population[J]? Diabetes Res Clin Pract, 2012, 97(3): 45–47.
- [5] Chen HS, Wu TE, Jap TS, *et al.* Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients[J]. Diabet Med, 2007, 24(12): 1336–1344.
- [6] Ochs N, Auer R, Bauer DC, *et al.* Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality[J]. Ann Intern Med, 2008, 148(11): 832–845.
- [7] Kim BY, Kim CH, Jung CH, *et al.* Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes[J]. Endocr J, 2011, 58 (12): 1065–1070.
- [8] Yasuda T, Kaneto H, Kuroda A, *et al.* Subclinical hypothyroidism is independently associated with albuminuria in people with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(3): e75–e77.
- [9] Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, *et al.* Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(5): 1296–1300.
- [10] Ferreira MM, Teixeira Pde F, Mansur VA, *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive patients with subclinical hypothyroidism[J]. Arq Bras Cardiol, 2010, 94 (6): 806–812.
- [11] Duan Y, Peng W, Wang X, *et al.* Community-based study of the association of subclinical thyroid dysfunction with blood pressure[J]. Endocrine, 2009, 35(2): 136–142.
- [12] Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, *et al.* The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(4): 526–534.
- [13] Mulec H, Johnsen SA, Wiklund O, *et al.* Cholesterol: a renal risk factor in diabetic nephropathy[J]? Am J Kidney Dis, 1993, 22(1): 196–201.

(编辑: 周宇红)