

## 2型糖尿病患者亚临床甲状腺功能异常 与糖尿病肾病的相关性

崔琦<sup>1</sup>, 周虹<sup>1</sup>, 宋成伟<sup>1</sup>, 马坤<sup>2</sup>, 隋晓焯<sup>1</sup>

1. 吉林省一汽总医院内分泌科, 吉林 长春 130011; 2. 滨州医学院附属医院肿瘤科, 山东 滨州 256600

**摘要:** **目的** 探讨在2型糖尿病(T2DM)患者中,亚临床甲状腺功能异常与糖尿病肾病(DKD)的相关性。**方法** 采用回顾性研究方法,选取2019年1月至2021年3月于吉林省一汽总医院住院的T2DM患者276例,其中DKD者154例和非DKD者122例。所有患者计算身体质量指数(BMI),检测血清糖化血红蛋白(HbA1c)、甲状腺素(TT4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)及促甲状腺激素(TSH)的水平等。根据甲状腺功能分为甲状腺功能正常组(188例)、亚临床甲状腺功能减退症(SCHypo)组(63例)及亚临床甲状腺功能亢进症(SCHyper)组(25例),采用多因素logistic回归分析DKD的影响因素。**结果** 与非DKD患者相比,DKD患者病程长,并有较高的BMI、空腹血糖、胱抑素C(Cys C)、尿酸、三酰甘油和TSH水平( $P<0.05$ )。DKD的患病率在甲状腺功能正常组为54.3%(102例),在SCHypo组为69.8%(44例),差异有统计学意义( $\chi^2=4.711, P=0.038$ );在SCHyper组为32.0%(8例),较甲状腺功能正常组下降( $\chi^2=4.376, P=0.036$ )。TSH( $OR=0.908, 95\%CI:0.838\sim0.985, P<0.05$ )和SCHypo( $OR=1.060, 95\%CI:1.020\sim1.101, P<0.05$ )为DKD患病的独立影响因素。**结论** TSH和SCHypo可能为T2DM患者发生DKD的独立影响因素。

**关键词:** 2型糖尿病;亚临床甲状腺功能减退症;亚临床甲状腺功能亢进症;糖尿病肾病;游离甲状腺素  
**中图分类号:** R589 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)11-1632-04

## Association of subclinical thyroid dysfunction with diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients

CUI Qi\*, ZHOU Hong, SONG Chengwei, MA Kun, SUI Xiaochan

\* Department of Endocrinology, Jilin Province FAW General Hospital, Changchun, Jilin 130011, China

Corresponding author: SONG Chengwei, E-mail: 904702637@qq.com

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between subclinical thyroid dysfunction and diabetic kidney disease (DKD) in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A retrospective analysis was performed on 276 T2DM patients treated in Jilin Province FAW General Hospital from January 2019 to March 2021, including 154 patients with DKD and 122 patients without DKD (control group). The body mass index (BMI), glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum total thyroxine (TT4), total triiodothyronine (TT3), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) and thyroid-stimulating hormone (TSH) were measured and detected for all patients. The patients were further divided into normal thyroid function group ( $n=188$ ), subclinical hypothyroidism (SCHypo) group ( $n=63$ ) and subclinical hyperthyroidism (SCHyper) group ( $n=25$ ) according to thyroid function. The influencing factors of DKD was analyzed by multivariate logistic regression. **Results** Compared with non DKD patients, DKD patients had a longer course of disease and higher levels of BMI, fasting blood glucose, Cystatin C, serum uric acid, triglyceride, and TSH ( $P<0.05$ ). The incidence of DKD was 54.3% (102 cases) in the normal thyroid function group and 69.8% (44 cases) in the SCHypo group, the difference had statistical significance ( $\chi^2=4.711, P=0.038$ ), in the SCHyper group, 32.0% (8 cases) showed a significant decrease compared to the normal thyroid function group ( $\chi^2=4.376, P=0.036$ ). The

logistic regression analysis showed that TSH ( $OR=0.908$ ,  $95\% CI:0.838-0.985$ ,  $P<0.05$ ) and SCHypo ( $OR=1.060$ ,  $95\% CI:1.020-1.101$ ,  $P<0.05$ ) were independent factors of DKD. **Conclusion** TSH level and SCHypo may be independent influencing factors of DKD in T2DM patients.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus; Subclinical hypothyroidism; Subclinical hyperthyroidism; Diabetic kidney disease; Free thyroxine

**Fund program:** Natural Science Foundation of Jilin Province(20200201587JC)

多项研究证明,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者甲状腺功能障碍的患病率显著升高<sup>[1-2]</sup>,甲状腺功能障碍与糖尿病并发症亦密切相关<sup>[3-4]</sup>。然而,由于亚临床甲状腺功能异常发病隐匿,缺乏特定的临床表现,容易被遗漏。该类疾病与糖尿病并发症的关系,目前存在一些争议<sup>[5]</sup>。糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)作为T2DM微血管并发症之一,会增加患者终末期肾病和心血管病的风险以及死亡风险<sup>[6]</sup>。因此DKD的早期发现和管理对于延缓其进展非常重要。本研究对276名T2DM住院患者进行回顾分析,旨在探讨在T2DM人群中亚临床甲状腺功能异常与DKD的相关性。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 采用回顾性研究方法,横断面研究分析2019年1月至2021年3月于吉林省一汽总医院内分泌科住院的276名T2DM患者的住院数据。通过测定尿白蛋白/肌酐比(UACR)和计算肾小球滤过率(eGFR),将上述患者分为DKD组154例和非DKD组122例。通过甲状腺功能的测定结果将受试者进一步分为甲状腺功能正常组(188例)、亚临床甲状腺功能减退症(SCHypo)组(63例)及亚临床甲状腺功能亢进症(SCHyper)组(25例)。SCHyper定义为仅血清促甲状腺激素(TSH)降低,血清甲状腺素(TT4)、血清总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和血清游离甲状腺素(FT4)水平正常<sup>[3]</sup>;SCHypo定义为仅TSH升高,TT4、TT3、FT4及FT3水平正常<sup>[3]</sup>。排除标准:(1)其他类型的糖尿病、伴有糖尿病急性并发症;(2)已确诊存在甲状腺疾病并服用影响甲状腺激素水平的药物;(3)存在尿路感染或接受影响尿蛋白的药物;(4)活动性尿沉渣(含有红细胞或白细胞或细胞管型),蛋白尿迅速增加或肾病综合征,eGFR迅速降低;(5)妊娠或哺乳、恶性肿瘤、严重肝肾疾病及心肺功能不全者;(6)意识不清者或不能正常交流。本研究经过吉林省一汽总医院伦理委员会批准(伦理号:2020-004-02)。

1.2 临床资料及血清学指标检测 记录所有患者的

一般情况如性别、年龄、糖尿病病程等;询问病史如吸烟史、饮酒史、高血压病史等;测量体重及身高,并计算身体质量指数(BMI)。所有受试者抽取清晨空腹静脉血(禁食8h以上),使用电化学发光免疫分析仪(罗氏ModularE601)检测空腹血清C肽水平;使用糖化血红蛋白仪(伯乐VARIANT)检测糖化血红蛋白(HbA1c);使用自动生化分析仪(日立7600)检测空腹血糖(FBG)、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)、血清肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、胱抑素C(Cys C)、血尿酸(SUA);使用自动生化分析仪(雅培化学发光i2000)检测TT4、TT3、FT4、FT3及TSH的水平;使用免疫比浊法测定尿白蛋白水平,使用肌氨酸氧化酶法测量尿肌酐水平并计算尿白蛋白/肌酐比值(UACR)。根据CKD-EPI公式计算eGFR。DKD的诊断依据为eGFR  $<60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 和/或UACR  $\geq 30\text{ mg/g}$ <sup>[3]</sup>。

1.3 统计学方法 用Excel建立数据库,采用SPSS 19.0软件分析数据。计数资料以例(%)表示,组间比较用 $\chi^2$ 检验。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布的资料经对数、平方根转换后使其符合正态分布,组间比较采用 $t$ 检验。甲状腺功能与DKD的关联分析采用logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组一般资料的对比 276例受试者中,DKD患者154例,非DKD患者122例。两组的性别、吸烟率、饮酒率、高血压患病率、年龄、HbA1c、空腹C肽、TC、HDL-C、LDL-C、FT3、FT4差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与非DKD患者相比,DKD患者病程长,并有较高的BMI、FBG、Cys C、SUA、TG和TSH水平,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

2.2 甲状腺激素与DKD患病风险的分析 以DKD为因变量,分别以FT3、FT4、TSH为自变量,进行logistic回归分析以探讨甲状腺激素与DKD的关系,发现FT4、FT3与DKD无明显相关性( $P>0.05$ );经糖尿病病程、BMI、FBG、Cys C、BUA、TG等混杂因素校正后,仍无相关性( $P>0.05$ )。TSH与DKD有相关性( $P<$

0.05);经糖尿病病程、BMI、FBG、Cys C、BUA、TG 等混杂因素校正后,TSH 仍与其有相关性( $P<0.05$ )。TSH 为 DKD 的独立影响因素( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 亚临床甲状腺功能异常与 DKD 患病率的比较

DKD 的患病率在甲状腺功能正常组为 54.3% (102 例),在 SCHypo 组为 69.8% (44 例),差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.711, P = 0.038$ );在 SCHyper 组为 32.0% (8 例),较甲状腺功能正常组明显下降,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.376, P = 0.036$ )。

### 2.4 亚临床甲状腺功能异常与 DKD 患病风险的分析

以 DKD 为因变量,分别以 SCHypo、SCHyper 作为自变量,进行 logistic 回归分析,发现 SCHypo 及 SCHyper 与 DKD 明显相关( $P<0.05$ );但在调整性别、年龄、FBG、HbA1c、TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 等混杂因素校正后,只有 SCHypo 是 DKD 患病的独立影响因素( $P<0.05$ )。见表 3。

表 1 两组一般资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between two groups

项目	非 DKD 组 (n=122)	DKD 组 (n=154)	$t/\chi^2$ 值	P 值
女性[例(%)]	49(40.2)	46(29.9)	3.196	0.076
吸烟史[例(%)]	41(33.6)	55(35.7)	0.133	0.799
饮酒史[例(%)]	27(22.1)	38(24.7)	0.245	0.670
高血压病史[例(%)]	71(58.2)	96(62.3)	0.488	0.536
年龄(岁) <sup>a</sup>	57.54±10.07	58.36±12.39	0.589	0.556
病程(年) <sup>a</sup>	7.77±6.29	10.82±7.05	3.735	<0.001
BMI(kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	25.69±2.74	26.68±3.28	2.680	0.008
FBG(mmol/L) <sup>a</sup>	10.75±2.79	11.76±3.25	2.738	0.007
HbA1c(%) <sup>a</sup>	8.96±2.02	9.11±1.98	0.605	0.546
TC(mmol/L) <sup>a</sup>	5.11±1.19	5.26±1.34	0.959	0.338
ln[TG(mmol/L)+1] <sup>a</sup>	1.07±0.43	1.26±0.51	3.304	0.001
HDL(mmol/L) <sup>a</sup>	1.08±0.26	1.10±0.21	0.590	0.556
LDL-C(mmol/L) <sup>a</sup>	3.29±0.94	3.31±0.91	0.147	0.883
C 肽(nmol/L) <sup>a</sup>	0.80±0.41	0.75±0.35	1.089	0.277
Lg[SUA(μmol/L)] <sup>a</sup>	2.43±0.17	2.49±0.12	3.890	<0.001
FT3(pmol/L) <sup>a</sup>	4.13±0.59	4.06±0.68	0.877	0.381
FT4(pmol/L) <sup>a</sup>	13.22±2.22	13.36±1.74	0.573	0.567
$\sqrt{TSH(mIU/mL)}$ <sup>a</sup>	1.49±0.71	1.69±0.89	2.014	0.045
Cys C(mg/L) <sup>a</sup>	0.77±0.21	0.95±0.34	4.890	<0.001

注:<sup>a</sup> 为以  $\bar{x}\pm s$  表示。

表 2 甲状腺激素与 DKD 的 logistic 回归分析

Tab. 2 Logistic regression analysis of thyroid hormone and DKD

甲状腺激素	$\beta$	OR 值	Wald	95%CI	P 值	
FT3	校正前	-0.167	0.847	0.771	0.584~1.228	0.380
	校正后	-0.223	0.800	0.760	0.484~1.321	0.383
FT4	校正前	0.036	1.036	0.330	0.918~1.170	0.566
	校正后	0.059	1.061	0.520	0.903~1.246	0.471
TSH	校正前	-0.307	0.735	3.958	0.543~0.995	0.047
	校正后	-0.096	0.908	5.433	0.838~0.985	0.020

表 3 DKD 与亚临床甲状腺功能异常的回归分析

Tab. 3 Regression analysis of DKD and subclinical thyroid dysfunction

甲状腺功能异常	$\beta$	OR 值	Wald	95%CI	P 值	
SCHypo	校正前	0.033	1.034	4.626	1.003~1.066	0.031
	校正后	0.058	1.060	8.982	1.020~1.101	0.003
SCHyper	校正前	1.322	3.750	8.445	1.538~9.145	0.004
	校正后	0.903	2.467	2.873	0.868~7.009	0.090

## 3 讨论

DKD 是糖尿病重要的微血管并发症之一,是导致终末期肾病的最常见的原因,与糖尿病患者的健康及死亡率密切相关<sup>[7]</sup>。当 DKD 发展到一定程度时,常规疗法例如戒烟、改善血糖和血压控制等可能无法延缓 DKD 的进展<sup>[8]</sup>。因此,寻找 DKD 发病的危险因素显得尤为重要。DKD 受许多潜在危险因素的影响,如年龄、吸烟、肥胖、高血压、血脂异常、糖尿病持续时间、高尿酸等<sup>[9-11]</sup>。本研究同样发现 DKD 患者的糖尿病病程较长,有较高的 BMI、FBG、Cys C、SUA 及 TG 水平。

T2DM 患者甲状腺功能障碍的患病率显著升高,反之亦如此<sup>[12]</sup>。最近,越来越多的研究人员关注甲状腺激素对糖尿病微血管并发症的影响。甲状腺激素的变化增加了 T2DM 的患病风险,并可能导致糖尿病并发症如 DKD、视网膜病变、神经病变等<sup>[4,13]</sup>。此外,甲状腺激素与肾脏相互作用,与糖尿病患者的肾功能相关<sup>[14-15]</sup>。有研究表明,甲状腺激素会干扰皮质间质和肾小球中胶原蛋白的积累;TSH 影响肾脏疾病的进展;另外,低 TT3 水平可能会导致肾功能恶化<sup>[15-16]</sup>。目前关于甲状腺激素与 DKD 相关性的研究结果不尽一致。有研究发现,FT3 和 FT4 的水平与 DKD 呈负相关,TSH 水平与 DKD 呈正相关<sup>[9]</sup>;而来自天津的一项研究未发现 TSH 水平与 DKD 的相关性<sup>[17]</sup>;另有研究发现 FT3 水平的增加显著降低了 DKD 和 DKD 进展的风险,而 FT4 和 TSH 水平与 DKD 的发病风险无相关性<sup>[15]</sup>。然而,本研究发现在正常范围内的 FT3 及 FT4 与 DKD 无相关性,TSH 可能为 DKD 的独立危险因素。

亚临床甲状腺功能异常发病具有隐匿性,时常无明显临床症状,故而关于其与 DKD 的研究相对较少,且结果不一致;由于 SCHyper 的发病率较低,目前其与 DKD 的相关性研究尤其缺乏。有研究表明与非 DKD 相比,SCHypo 患病率在 DKD 中显著升高;SCHyper 的患病率在 DKD 中虽较低,但差异无统计学意义<sup>[15]</sup>。一项研究报道糖尿病合并甲状腺功能减退症或 SCHypo 的 DKD 患病率明显增加<sup>[18]</sup>。本研究同样发现,DKD 的患病率在 SCHypo 患者中明显升高。另外还发

现,DKD的患病率在SCHyper患者中明显减低。已有报道,SCHypo会导致高血压和高脂血症,影响胰岛素分泌,引起内皮功能障碍,损害微血管功能,从而增加DKD的风险<sup>[19]</sup>。有研究指出,DKD与SCHypo呈正相关<sup>[20]</sup>。印度的一项研究发现,任何形式的甲状腺功能障碍(包括SCHypo及SCHyper)与DKD均无相关性<sup>[4]</sup>。本研究中,在校正混杂因素后SCHypo与DKD有相关性,SCHypo可能增加DKD的发病风险;然而,在校正混杂因素后,本研究未发现SCHyper与DKD明显相关。研究结果的差异可能与本研究SCHyper样本数量不足有关,需进一步行大样本的研究;另外,不同研究中心使用的试剂盒不同,甲状腺激素测定的参考范围也略有不同,研究结果也会略有影响。

本研究结果与之前的研究虽存在一些差异,但为亚临床甲状腺功能与DKD的关系提供了新的证据。本研究仍存在一些不足之处。本研究的患者是单一中心医院的中国受试者,需进行多中心的研究。本研究纳入的是住院的T2DM患者,未治疗或未确诊的T2DM患者未被包含在内。另外本研究未评估患者的甲状腺自身抗体,需要在将来的研究进一步验证。再次这是一项横断面研究,进一步的前瞻性和纵向研究也是必要的。

综上所述,TSH与DKD密切相关,SCHypo可能为DKD的独立危险因素;本研究未发现SCHyper与DKD独立相关。因此,评估糖尿病患者的甲状腺功能可能有助于进一步评估DKD发展的风险,进一步更好的预防DKD的发生、发展。

利益冲突 无

#### 参考文献

- [1] Subekti I, Pramono LA, Dewiasty E, et al. Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients[J]. Acta Med Indones, 2017, 49(4): 314-323.
- [2] Khassawneh AH, Al-Mistarehi AH, Zein Alaabdin AM, et al. Prevalence and predictors of thyroid dysfunction among type 2 diabetic patients: a case-control study[J]. Int J Gen Med, 2020, 13: 803-816.
- [3] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等.甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2019,18(12):1118-1128.  
Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of hyperthyroidism (2019) [J]. Chin J Gen Pract, 2019,18(12): 1118-1128.
- [4] Mehalingam V, Sahoo J, Bobby Z, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with diabetic complications[J]. J Family Med Prim Care, 2020, 9(8): 4277-4281.
- [5] Gao XT, Wang XC, Zhong YF, et al. Serum antithyroglobulin antibody levels are associated with diabetic retinopathy among euthyroid type 2 diabetes patients: a hospital-based, retrospective study[J]. J Diabetes Res, 2022, 2022: 2552186.
- [6] Sasso FC, Luca DN, Ornella C, et al. Cardiovascular risk factors and disease management in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy[J]. Diabetes Care, 2006, 29(3): 498-503.
- [7] Feng XM, Huang J, Peng Y, et al. Association between decreased thyroid stimulating hormone and hyperuricemia in type 2 diabetic patients with early-stage diabetic kidney disease[J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1): 1.
- [8] Dounousi E, Duni A, Leivaditis K, et al. Improvements in the management of diabetic nephropathy[J]. Rev Diabet Stud, 2015, 12(1/2): 119-133.
- [9] Wang J, Li HQ, Tan MJ, et al. Association between thyroid function and diabetic nephropathy in euthyroid subjects with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in China[J]. Oncotarget, 2019, 10(2): 88-97.
- [10] 崔娇娇,雷根平,董盛.早期诊断糖尿病肾病生化指标的研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(5):538-540.  
Cui JJ, Lei GP, Dong S. Early diagnostic biochemical markers of diabetic nephropathy[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2021, 35(5): 538-540.
- [11] 宋国宁,何军华.SIRT6与糖尿病肾病相关机制的研究进展[J].中国临床研究,2022,35(5):717-720.  
Song GN, He JH. Related mechanism of SIRT6 in diabetic nephropathy[J]. Chin J Clin Res, 2022, 35(5): 717-720.
- [12] Chen RH, Chen HY, Man KM, et al. Thyroid diseases increased the risk of type 2 diabetes mellitus: a nation-wide cohort study[J]. Medicine, 2019, 98(20): e15631.
- [13] Mohammed Hussein SM, AbdElmageed RM. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases[J]. Cureus, 2021, 13(12): e20697.
- [14] Al Fahdi I, Al Salmi I, Al Rahbi F, et al. Thyroid dysfunction and kidney dysfunction[J]. Oman Med J, 2022, 37(3): e377.
- [15] Yang Z, Duan P, Li WH, et al. The correlation between thyroid hormone levels and the kidney disease progression risk in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2022, 15: 59-67.
- [16] Chen Y, Zhang W, Wang NJ, et al. Thyroid parameters and kidney disorder in type 2 diabetes: results from the METAL study[J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 4798947.
- [17] Hu YH, Hu ZB, Tang WN, et al. Association of thyroid hormone levels with microvascular complications in euthyroid type 2 diabetes mellitus patients[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2022, 15: 2467-2477.
- [18] Chen HS, Wu TE J, 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.
- [19] Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid dysfunction and type 2 diabetes mellitus: screening strategies and implications for management[J]. Diabetes Ther, 2019, 10(6): 2035-2044.
- [20] Mansournia N, Riyahi S, Tofangchiha S, et al. Subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in Iranian patients with type 2 diabetes[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(3): 289-295.

收稿日期:2022-11-22 修回日期:2023-03-17 编辑:叶小舟