

2型糖尿病患者亚临床甲状腺功能减退与白蛋白尿的关系研究

黄德斌,章臻翊,章婷,罗亚衡,岳星

(长沙市第三医院内分泌代谢病科,湖南 长沙 410015)

摘要:目的 探讨2型糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退患者的临床特征,分析SCH与24 h 白蛋白尿排泄率的关系。方法 采用回顾性研究方法,选取在我院内分泌科住院的资料完整的826例T2DM患者,分析患者的一般资料、生化指标、甲状腺功能和UAER,同时将SCH患者按蛋白尿分层,比较各组甲状腺功能。采用非条件Logistic多元逐步回归分析SCH与UAER的关系。结果 18.40%的T2DM患者合并SCH,SCH组患者eGFR较低而UAER较高($P<0.05$),SCH合并蛋白尿组患者 FT_4 下降,TSH升高($P<0.05$)。Logistic回归分析显示,血清TSH水平是UAER的独立危险因素($r=0.353, P<0.05$)。结论 T2DM合并SCH患者UAER升高,SCH是T2DM患者合并白蛋白尿的独立危险因素。

关键词:2型糖尿病;亚临床甲状腺功能减退症;尿蛋白排泄率

中图分类号:R587

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.02.030

文章编号:1006-1959(2018)02-0089-03

Relationship between Subclinical Hypothyroidism and Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

HUANG De-bin,ZHANG Zhen-yi,ZHANG Ting,LUO Ya-heng,YUE Xing

(Department of Endocrine and Metabolic Diseases,Third Hospital of Changsha,Changsha 410015,Hunan,China)

Abstract:Objective To investigate the clinical characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus complicated with subclinical hypothyroidism and the relationship between SCH and 24 h albuminuria excretion rate.**Methods** A retrospective study was conducted to select 826 T2DM patients with complete data in our hospital for endocrinology.The general data,biochemical indexes,thyroid function and UAER were analyzed.Patients with SCH were stratified by proteinuria and the thyroid function was compared between groups.The relationship between SCH and UAER was analyzed by non-conditional Logistic multiple stepwise regression.**Results** 18.40% of T2DM patients with SCH,SCH patients with lower eGFR and higher UAER ($P<0.05$),patients with SCH combined proteinuria FT_4 decreased,TSH increased($P<0.05$).Logistic regression analysis showed that serum TSH level was an independent risk factor for UAER ($r=0.353, P<0.05$).**Conclusion** UAER is elevated in patients with T2DM complicated with SCH,SCH is an independent risk factor for albuminuria in T2DM patients.

Key words:Type 2 diabetes mellitus;Subclinical hypothyroidism;Urinary protein excretion rate

2型糖尿病(T2DM)患者中亚临床甲状腺功能减退(SCH)的发病率大约为2%~17%。SCH是心血管疾病的独立危险因素,与动脉粥样硬化和冠心病密切相关。研究报道,SCH患者易出现血管内皮功能障碍而导致动脉粥样硬化。在2型糖尿病患者中,白蛋白尿不仅能很好预测糖尿病肾病和心血管疾病,也是血管内皮功能障碍的重要标志。然而,2型糖尿病SCH与白蛋白尿之间的关系鲜有报道。本文回顾性研究我院2015年1月~2016年6月内分泌科住院2型糖尿病患者,探讨二者关系,旨在为糖尿病慢性并发症防治提供临床证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经本院伦理会同意,回顾2015年1月~2016年6月在我院内分泌科住院的T2DM患者986例,均符合1999年WHO糖尿病诊断标准。其中未检测甲状腺功能和/或24 h尿白蛋白排泄率

(UAER)的共87例。排除标准:既往已明确诊断甲状腺疾病并接受治疗者、服用影响甲状腺功能药物者、有其它自身免疫疾病、严重肝肾疾病、急性感染及恶性肿瘤。最终纳入826例,其中合并甲状腺功能亢进17例(2.06%),亚临床甲状腺功能亢进30例(3.63%),临床甲状腺功能减退26例(3.15%),SCH者152例(18.40%),甲状腺功能正常601例(72.76%)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 记录糖尿病患者性别、年龄、糖尿病病程、体重指数、收缩压、舒张压、甲状腺功能(FT_3 、 FT_4 、TSH)、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、糖化血红蛋白、肌酐、肾小球滤过率、24 h尿白蛋白排泄率。

1.2.2 亚临床甲状腺功能减退定义 血清 FT_4 正常,而TSH高于正常参考值上限为亚临床甲状腺功能减退。本院 FT_4 正常值参考范围为0.7~1.48 ng/dl,TSH为0.35~4.94 μ IU/ml。甲状腺功能采用化学发光法测定。

1.2.3 尿微量白蛋白尿排泄率测定及分组 所有患者

作者简介:黄德斌(1976.10-),男,湖南平江县人,硕士,副主任医师,内分泌科主任,研究方向:糖尿病慢性并发症

在血糖控制尚可(空腹血糖 $<10\text{ mmol/L}$)、无其它应激情况下测定。24 h UAER $<20\mu\text{ g/min}$ 为正常组,24 h UAER在 $20\sim 200\mu\text{ g/min}$ 为微量白蛋白尿组,24 h UAER $>200\mu\text{ g/min}$ 为临床白蛋白尿组。

1.3 统计学方法 采用 SPSS11.5 软件进行统计学分析。计数资料用率或构成比描述,正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 q 检验。暴露因素的危险程度用优势比(OR)。多因素分析用非条件 Logistic 多元逐步回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及生化资料比较 与甲状腺功能正

常组相比,SCH 组年龄较大、BMI 较高,eGFR 水平较低而TSH、UAER 水平较高($P<0.05$),见表 1、表 2。

2.2 白蛋白尿与甲状腺功能的关 微量白蛋白尿组和临床白蛋白尿组与正常蛋白尿组相比,FT₃ 水平无明显差异($P>0.05$),FT₄ 水平下降,TSH 水平升高($P<0.05$),但甲功水平在微量蛋白尿组和临床蛋白尿组未发现差异,见表 3。

2.3 白蛋白尿与甲状腺功能的关 以UAER 为因变量,以 TSH、年龄、性别、病程、BMI、HbA1c、TG、LDL-c、eGFR 等为自变量,多因素线性相关分析显示,UAER 与 TSH、年龄、BMI、TG、LDL-c、eGFR 呈正相关,而与性别、病程、HbA1c 无相关性。见表 4~表 5。

表1 两组一般资料比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	n	性别		年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m ²)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
		男	女					
SCH	152	68	84	65.8 \pm 9.8	12.6 \pm 8.1	25.4 \pm 3.2	145.6 \pm 16.7	82.3 \pm 9.3
甲功正常	601	287	314	60.2 \pm 7.8	12.2 \pm 7.9	24.8 \pm 2.9	146.2 \pm 15.5	84.1 \pm 8.9
P		0.802		0.000	0.580	0.027	0.999	0.999

表2 两组生化指标比较 $(\bar{x}\pm s, M(QL,QU))$

组别	FT ₃ (pg/mL)	FT ₄ (ng/dL)	TSH (μ IU/mL)	HbA1c (%)	LDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)	Scr (μ mol/L)	eGFR (ml/min/1.73m ²)	UAER (μ g/min)
SCH	2.62 \pm 0.98	1.07 \pm 0.33	6.22 \pm 2.12	8.0 \pm 1.8	2.6 \pm 1.7	2.1 \pm 1.3	150.8 \pm 50.1	58.9 \pm 23.6	120.2(12.0,1260.8)
甲功正常	2.86 \pm 0.97	1.17 \pm 0.26	2.78 \pm 1.26	7.9 \pm 1.7	2.6 \pm 1.8	2.0 \pm 1.1	148.3 \pm 48.2	76.6 \pm 28.5	40.5(10.8,550.6)
P	0.999	0.999	0.000	0.523	0.999	0.337	0.572	0.000	0.000

表3 微量白蛋白尿与甲状腺功能的关[n(%), $\bar{x}\pm s$]

UAER 分级	n(男/女)	SCH	FT ₃ (pg/mL)	FT ₄ (ng/dL)	TSH(μ IU/ml)
正常组	352(182/170)	37(10.5)	3.07 \pm 0.93	1.24 \pm 0.36	2.87 \pm 1.06
微量白蛋白尿组	343(144/199)	64(18.7)	2.89 \pm 0.96	1.09 \pm 0.24*	4.02 \pm 1.50*
临床白蛋白尿组	58(29/29)	9(15.5)	2.76 \pm 1.01	1.06 \pm 0.25*	4.16 \pm 1.35*

表4 2型糖尿病患者白蛋白尿与 TSH 的相关性

因素	r	P
TSH(μ IU/ml)	0.353	0.016
年龄(岁)	0.102	0.048
性别(例)	0.048	0.582
病程(年)	0.096	0.053
BMI(kg/m ²)	0.265	0.038
HbA1c(%)	0.095	0.064
TG(mmol/L)	0.312	0.022
LDL-c(mmol/L)	0.145	0.041
eGFR(ml/min/1.73m ²)	0.376	0.009

表5 2型糖尿病患者白蛋白尿与 TSH 的多元线性回归分析

因素	β	标准误	t	P
TSH(μ IU/ml)	3.679	0.764	5.745	0.000
年龄(岁)	1.441	0.303	2.322	0.036
BMI(kg/m ²)	2.391	0.498	3.028	0.018
TG(mmol/L)	3.028	0.623	4.311	0.002
LDL-c(mmol/L)	1.672	0.341	2.867	0.027
eGFR(ml/min/1.73m ²)	3.865	0.827	6.427	0.000

饮食习惯及入选患者的年龄较高有关。本研究结果显示,2型糖尿病合并 SCH 组患者 eGFR 水平较低而 UAER 水平较高,提示甲状腺激素对肾脏的生理功能起着重要作用。SCH 相关的肾功能障碍其机制可能为^[3-4]:①SCH 状态下,甲状腺激素相对不足引起心输出量减少,外周血管阻力增加和肾内血管收缩,导致肾脏血流动力学异常;②低代谢状态使同型半胱氨酸及糖基化终产物升高,影响肾微循环,导致

(下转第 93 页)

3 讨论

2型糖尿病患者中 SCH 的发病率各研究报道不一,为 2%~17%^[1]。本研究中长沙地区 2型糖尿病合并 SCH 的比例为 18.40%,与张冬梅^[2]的研究相似,提示本地区有较高的发生率,可能与遗传背景、

肾损伤。

本研究将合并 SCH 的 2 型糖尿病患者按蛋白尿程度分层,结果发现,与正常蛋白尿组相比,微量白蛋白尿组和临床蛋白尿组 FT_4 水平下降而 TSH 水平升高,进一步作微量蛋白尿组和临床蛋白尿组的甲功比较,二组间未存在明显差异。提示甲状腺激素水平(FT_4 、TSH)的变化可预测糖尿病肾病,但不能进一步评估肾病的严重程度。

多因素线性相关分析显示,UAER 与血脂正相关,SCH 影响血脂代谢,尤其影响 TG。但近期有研究显示,SCH 伴随的内皮功能障碍部分独立于血脂异常,以内皮依赖的血管舒张功能下降和 NO 活性受损为特征,且能被左旋 T_3 治疗所改善^[6]。内皮功能异常不但参与了动脉粥样硬化,也参与了糖尿病肾病的发病机制。因此,SCH 可能通过影响血管内皮功能而对糖尿病肾病的发生发展起重要作用^[7]。同时相关分析显示 UAER 与糖尿病病程无相关性,似与糖尿病自身发展规律不一致。糖尿病肾病微血管病变往往随病程呈进展性加重,但 UAER 仅只能视为早期肾损害的标志,在糖尿病肾病晚期或终末期,因肾小球滤过功能严重受损或严重低蛋白血症,可出现 UAER 与肾病严重程度背离的情况。本研究未将 eGFR 分层来分析 UAER 与病程的相关性,可能出现阴性结果。

总之,2 型糖尿病患者 SCH 与白蛋白尿独立相

关。然而,本研究为横断面调查,样本数较小,尚不能建立 SCH 与蛋白尿间的因果关系。因此,尚需作进一步的临床前瞻性研究来确定 SCH 对蛋白尿的直接作用。

参考文献:

- [1] Han C, He X, Xia X. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135233.
- [2] 张冬梅, 张莉, 郑莹莹等. 亚临床甲状腺功能减退与 2 型糖尿病慢性并发症的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(1): 25-29.
- [3] Furukawa S, Yamamoto S, Todo Y. Association between subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Endocr J, 2014, 61(10): 1011-1018.
- [4] 葛永纯, 谢红浪, 徐峰. 糖尿病肾病微量白蛋白尿患者肾脏组织损伤及病情变化的研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2015, 24(3): 207-212, 269.
- [5] Qi Q, Zhang QM, Li CJ. Association of Thyroid-Stimulating Hormone Levels with Microvascular Complications in Type 2 Diabetes Patients. Med Sci Monit. 2017 Jun 4; 23: 2715-2720.
- [6] El-Eshmawy MM, Abd El-Hafez HA, El-Shabrawy WO. Subclinical hypothyroidism is independently associated with microalbuminuria in a cohort of prediabetic Egyptian adults[J]. Diabetes Metab J, 2013, 37(6): 450-457.
- [7] Palma CC, Pavesi M, Nogueira VG. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus[J]. Diabetol Metab Syndr, 2013, 5(1): 58.

收稿日期: 2017-7-6; 修回日期: 2017-7-28

编辑/成森