

文章编号 1006-8147(2023)05-0466-06

论著

# 甲状腺功能正常的2型糖尿病患者甲状腺激素水平与慢性并发症的相关性分析

任亚女,董作亮,罗慧景,张靓男,胡志东

(天津医科大学总医院医学检验科,天津 300052)

**摘要** 目的:探讨甲状腺功能正常的2型糖尿病(T2DM)患者甲状腺激素(TH)水平与慢性并发症的相关性。方法:选取400例甲状腺功能正常且长期在天津居住的T2DM患者作为研究对象。根据是否合并慢性并发症,分为T2DM合并慢性并发症组(T2DM+C组)( $n=261$ )和单纯T2DM组(T2DM组)( $n=139$ );根据合并的慢性并发症,分为糖尿病肾病组(DKD组)( $n=111$ )、糖尿病视网膜病变组(DR组)( $n=129$ )、糖尿病周围神经病变组(DPN组)( $n=121$ )和心血管疾病组(CVD组)( $n=200$ ),收集患者的临床资料及检测指标数据,将有差异的结果纳入受试者工作特征(ROC)曲线分析。结果:与T2DM组比,T2DM+C组 $FT_3$ 水平降低,高血压患病率、糖尿病(DM)病程、年龄、体重指数(BMI)、尿素(UREA)、尿蛋白与肌酐比值(ACR)升高;DKD组 $FT_3$ 水平降低,高血压患病率、吸烟率、年龄、BMI、DM病程、UREA、肌酐(CREA)、ACR升高;DR组 $FT_3$ 水平降低,高血压患病率、年龄、BMI、DM病程、ACR升高;DPN组 $FT_3$ 、血脂异常率降低,高血压患病率、年龄、DM病程、UREA、ACR升高;CVD组 $FT_3$ 、 $FT_4$ 水平降低,高血压患病率、年龄、DM病程、UREA、CREA、ACR升高(均 $P<0.05$ )。二元Logistic回归分析, $FT_3$ 降低、ACR升高及DM病程增加与T2DM患者发生DKD、DR、DPN、CVD高风险相关,高血压患病率升高也与发生DPN高风险相关(均 $P<0.05$ )。ROC曲线分析显示, $FT_3$ 单独预测DKD、DR、DPN及CVD的曲线下面积(AUC)为0.756、0.746、0.785、0.783,与DM病程联合预测AUC为0.818、0.830、0.880、0.855。结论:甲状腺功能正常的T2DM慢性并发症患者 $FT_3$ 水平降低, $FT_3$ 单独预测T2DM慢性并发症的发生有一定的应用价值,与DM病程联合预测效果更佳。

**关键词** 甲状腺激素;糖尿病,2型;慢性并发症

中图分类号 R587.1

文献标志码 A

## Association between thyroid hormone levels and chronic complications in euthyroid patients with type 2 diabetes mellitus

REN Ya-nyu, DONG Zuo-liang, LUO Hui-jing, ZHANG Liang-nan, HU Zhi-dong

(Department of Clinical Laboratory, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**Abstract Objective:** To investigate the relationship between thyroid hormone(TH) level and chronic complications in euthyroid subjects with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods:** A total of 400 T2DM patients with normal thyroid function and long-residence in Tianjin were selected as the study subjects. According to whether there were chronic complications, the patients were divided into T2DM with chronic complications group(T2DM+C group)( $n=261$ ) and simple T2DM group(T2DM group)( $n=139$ ). According to the chronic complications, they were divided into diabetic kidney disease group(DKD group)( $n=111$ ), diabetic retinopathy group(DR group)( $n=129$ ), diabetic peripheral neuropathy group(DPN group)( $n=121$ ) and cardiovascular disease group(CVD group)( $n=200$ ). Clinical data and detection indicators of patients were collected, the results with differences were included in the subject operating characteristic curve(ROC) analysis. **Results:** Compared with T2DM group,  $FT_3$  level was decreased in T2DM+C group, and rate of hypertension, duration of DM, age, BMI, UREA, urinary albumin to creatinine ratio(ACR) were increased;  $FT_3$  level was decreased in DKD group, and rate of hypertension, smoking rate, age, BMI, duration of DM, UREA, CREA and ACR were increased;  $FT_3$  level was decreased in DR group, and rate of hypertension, age, BMI, duration of DM and ACR were increased;  $FT_3$  level and dyslipidemia were decreased in DPN group, and rate of hypertension, age, duration of DM, UREA and ACR were increased;  $FT_3$  and  $FT_4$  levels were decreased in CVD group, and rate of hypertension, age, duration of DM, UREA, CREA and ACR were increased(all  $P<0.05$ ). Binary Logistic regression analysis showed that the decrease of  $FT_3$ , the increase of ACR and duration of DM were correlated with the high risk of DKD, DR, DPN and CVD in T2DM patients and the high prevalence of hypertension was correlated with the high risk of DPN(all  $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the AUC of DKD, DR, DPN and CVD predicted by  $FT_3$  were 0.756, 0.746, 0.785 and 0.783. The AUC of  $FT_3$  combined with duration of DM to predict DKD, DR, DPN and CVD were 0.818, 0.830, 0.880 and 0.885. **Conclusion:**  $FT_3$  levels are decreased in patients in euthyroid subjects of T2DM with chronic complications.  $FT_3$  alone has a certain application value in predicting the occurrence of chronic complications of

作者简介 任亚女(1989-),女,主管技师,硕士在读,研究方向:内分泌学;通信作者:胡志东,E-mail:huzhidong 27@163.com。

T2DM, and the combination prediction effect with the duration of DM is better.

**Key words** thyroid hormone; diabetes mellitus, type 2; chronic complication

糖尿病(DM)是因胰岛素分泌不足和或胰岛素抵抗而导致的一种慢性代谢性疾病,患病率在全球范围内不断增加,其中2型糖尿病(T2DM)占DM人群的90%以上。慢性持续性的高血糖水平极易引起肾脏、眼、心脏和神经等组织器官发生病变,导致各种慢性并发症的发生,常见慢性并发症有糖尿病肾脏疾病(DKD)、糖尿病视网膜病变(DR)、糖尿病周围神经病变(DPN)、心血管疾病(CVD)等,是T2DM患者致死致残的重要原因<sup>[1]</sup>。

DM和甲状腺疾病是内分泌代谢疾病中较常见的两种疾病,二者密切相关,T2DM可加重甲状腺功能异常的患病率,甲状腺功能异常可导致T2DM患病率升高,即使在甲状腺功能正常的T2DM人群中,甲状腺激素(TH)水平与其患病率也相关<sup>[2-3]</sup>,但目前两者共患病的机制尚未完全阐明。现有研究显示TH和T2DM慢性并发症DKD<sup>[4]</sup>、DR<sup>[5]</sup>等发生可能相关,但目前有些研究结论相互矛盾。因TH水平受到不同标准人群、不同地区碘摄入状态等因素的影响,为进一步证实甲状腺功能正常的T2DM患者TH水平与常见慢性并发症的相关性,本研究以400例甲状腺功能正常且长期在天津居住的T2DM患者为研究对象进行分析,为T2DM慢性并发症的临床诊治提供参考依据。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 选取2021年11月—2022年7月于内分泌科住院治疗的甲状腺功能正常的T2DM患者400例,其中男性211例,女性189例,年龄为20~92岁,平均 $(55.15 \pm 14.02)$ 岁,DM病程为0~50.00年,中位数为8.00年。研究对象符合《中国2型糖尿病防治指南(2020版)》T2DM诊断标准<sup>[6]</sup>,且长期在天津居住。排除标准:妊娠糖尿病、1型糖尿病及其他类型的DM;肿瘤患者;既往有甲状腺疾病、下丘脑、垂体及其他内分泌系统疾病者;有急性并发症者;感染及严重心肝肾功能不全者。根据是否合并慢性并发症,分为T2DM合并慢性并发症组(T2DM+C组)(261例)和单纯T2DM组(T2DM组)(139例);根据合并的慢性并发症,分为DKD组(111例)、DR组(129例)、DPN组(121例)和CVD组(200例)。

**1.1.1 慢性并发症的诊断标准** (1)DKD是在确诊T2DM时或之后,在无尿路感染或其他肾脏疾病的情况下,持续存在尿白蛋白与肌酐比值(ACR)  $\geq 30$  mg/g和(或)估计肾小球滤过率(eGFR)  $< 90$  mL/

(min  $\cdot 1.73$  m<sup>2</sup>)<sup>[6-7]</sup>; (2)DR是在确诊T2DM时或之后,根据眼底视网膜成像结果(存在眼底新生血管、渗血、出血等)来诊断<sup>[8]</sup>。 (3)DPN临床诊断标准:①T2DM确诊时或之后出现的周围神经病变;②神经肌电图检查显示2条或以上神经传导速度异常。③排除其他原因导致周围神经病变的疾病<sup>[9]</sup>。 (4)CVD诊断:在T2DM确诊时或之后出现了冠心病、脑血管疾病和周围血管疾病等疾病<sup>[9]</sup>。

**1.1.2 甲状腺功能正常的诊断标准** 按照医院制定的生物参考区间进行诊断:游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>) 2.43~6.01 pmol/L,游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>) 9.01~19.05 pmol/L,促甲状腺激素(TSH) 0.350~4.940  $\mu$ IU/mL。

**1.1.3 血脂异常的判定标准** 根据《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》诊断标准,胆固醇(TC)  $\geq 6.2$  mmol/L或甘油三酯(TG)  $\geq 2.3$  mmol/L或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)  $\geq 4.1$  mmol/L或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)  $\leq 1.0$  mmol/L诊断为血脂异常<sup>[9]</sup>。

**1.2 资料收集** 包括性别、年龄、体重指数(BMI)、DM病程、慢性并发症、高血压史等。研究对象禁食8~10 h,于次日清晨抽取肘静脉血3 mL,3 000 r/min离心10 min,采用雅培i2000SR化学发光法免疫分析仪(美国雅培)及配套试剂检测血清FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH水平,7600型全自动生化分析仪(日本日立)及配套试剂检测血清尿酸(URIC)、肌酐(CREA)、尿素(UREA)、TC、TG、HDL-C、LDL-C、ACR水平,全自动糖化血红蛋白分析仪G8(日本东曹)及配套试剂检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验或Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。二元Logistic回归分析T2DM慢性并发症影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析FT<sub>3</sub>和DM病程对T2DM患者合并DKD、DR、DPN、CVD风险的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 T2DM+C组和T2DM组患者的临床特征及实验室指标比较** 与T2DM组比,T2DM+C组FT<sub>3</sub> ( $t=7.420, P < 0.001$ )水平明显降低,高血压患病率

( $\chi^2=14.790, P<0.001$ )、DM 病程( $Z=-6.927, P<0.001$ )、年龄( $t=-7.712, P<0.001$ )、BMI( $t=-2.104, P=0.036$ )、UREA( $t=-2.423, P=0.016$ )、ACR( $Z=-6.935, P<0.001$ )水平明显升高。

2.2 合并不同慢性并发症组与 T2DM 组患者临床特征比较 与 T2DM 组比,DKD 组高血压患病率、吸烟率、年龄、BMI、DM 病程明显升高;DR 组高血压患病率、年龄、BMI、DM 病程明显升高;DPN 组血脂异常率明显降低,高血压患病率、年龄、DM 病程

明显升高;CVD 组高血压患病率、年龄、DM 病程明显升高( $P<0.05$ ),见表 1。

2.3 合并不同慢性并发症组与 T2DM 组患者实验室指标比较 与 T2DM 组比,DKD 组  $FT_3$  水平明显降低,UREA、CREA、ACR 水平明显升高;DR 组  $FT_3$  水平明显降低,ACR 水平明显升高;DPN 组  $FT_3$  水平明显降低,UREA、ACR 水平明显升高;CVD 组  $FT_3$ 、 $FT_4$  水平明显降低,UREA、CREA、ACR 水平明显升高(均  $P<0.05$ ),见表 2~5。

表 1 不同慢性并发症组和 T2DM 组临床特征比较[ $n(\%)$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ ,  $\bar{x}\pm s$ ]

Tab 1 Comparison of clinical features between different chronic complication groups and T2DM group[ $n(\%)$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ ,  $\bar{x}\pm s$ ]

指标	T2DM 组( $n=139$ )	DKD 组( $n=111$ )	DR 组( $n=129$ )	DPN 组( $n=121$ )	CVD 组( $n=200$ )
男性	88(63.31)	69(62.16)	64(49.61)	59(48.76)	108(54.00)
高血压	46(33.09)	67(60.36)	62(48.06)	77(57.85)	127(63.36)
家族史	73(52.52)	57(51.35)	65(50.39)	61(50.41)	102(51.00)
吸烟史	43(30.93)	52(46.85)	52(40.31)	31(25.62)	75(37.50)
饮酒史	52(37.41)	44(39.64)	36(27.91)	28(23.14)	56(28.00)
血脂异常	106(76.25)	76(68.47)	83(64.34)	74(61.16)	127(63.50)
年龄(岁)	46.64 $\pm$ 13.16	59.10 $\pm$ 14.33	57.65 $\pm$ 11.26	61.61 $\pm$ 10.58	62.16 $\pm$ 11.06
BMI( $kg/m^2$ )	26.41 $\pm$ 3.96	28.14 $\pm$ 4.14	27.66 $\pm$ 3.92	27.11 $\pm$ 3.66	27.30 $\pm$ 3.54
DM 病程(年)	2.00(0.00, 8.00)	12.50(5.00, 17.75)	14.00(5.00, 20.00)	14.50(10.00, 20.00)	13.00(6.00, 18.00)

注:DM 病程:糖尿病病程;DKD:糖尿病肾脏疾病;DR:糖尿病视网膜病变;DPN:糖尿病周围神经病变;CVD:心血管疾病;BMI:体重指数

表 2 DKD 组和 T2DM 组患者实验室指标比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ,  $\bar{x}\pm s$ ]

Tab 2 Comparison of laboratory data between DKD group and T2DM group [ $M(P_{25}, P_{75})$ ,  $\bar{x}\pm s$ ]

组别	例数	$FT_3$ (pmol/L)	$FT_4$ (pmol/L)	TSH( $\mu$ IU/mL)	HbA1c(%)	UREA(mmol/L)	URIC(mmol/L)	CREA(mmol/L)	ACR(mg/g)
T2DM 组	139	4.38 $\pm$ 0.48	13.18 $\pm$ 1.55	1.75 $\pm$ 0.90	9.01 $\pm$ 2.22	5.20 $\pm$ 1.67	326.11 $\pm$ 79.42	57.28 $\pm$ 14.68	10.60(6.25, 15.15)
DKD 组	111	3.85 $\pm$ 0.57	12.91 $\pm$ 1.30	1.79 $\pm$ 0.80	9.15 $\pm$ 2.11	6.14 $\pm$ 1.84	337.28 $\pm$ 88.34	66.72 $\pm$ 25.13	79.30(37.35, 257.78)
$t/Z$		6.243	1.148	-0.304	-0.400	-3.281	-0.823	-2.901	-9.473
$P$		<0.001	0.253	0.762	0.690	0.001	0.412	0.004	<0.001

注:DKD:糖尿病肾脏疾病;TSH:促甲状腺激素;URIC:尿酸;CREA:肌酐;UREA:尿素;ACR:尿白蛋白与肌酐比值; $FT_3$ :游离三碘甲状腺原氨酸; $FT_4$ :游离甲状腺素;HbA1c:糖化血红蛋白

表 3 DR 组和 T2DM 组患者实验室指标比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ,  $\bar{x}\pm s$ ]

Tab 3 Comparison of laboratory data between DR group and T2DM group [ $M(P_{25}, P_{75})$ ,  $\bar{x}\pm s$ ]

组别	例数	$FT_3$ (pmol/L)	$FT_4$ (pmol/L)	TSH( $\mu$ IU/mL)	HbA1c(%)	UREA(mmol/L)	URIC(mmol/L)	CREA(mmol/L)	ACR(mg/g)
T2DM 组	139	4.38 $\pm$ 0.48	13.18 $\pm$ 1.55	1.75 $\pm$ 0.90	9.01 $\pm$ 2.22	5.20 $\pm$ 1.67	326.11 $\pm$ 79.42	57.28 $\pm$ 14.68	10.60(6.25, 15.15)
DR 组	129	3.91 $\pm$ 0.51	12.89 $\pm$ 1.41	1.60 $\pm$ 0.82	8.96 $\pm$ 2.02	5.68 $\pm$ 1.76	298.63 $\pm$ 76.97	60.25 $\pm$ 24.08	26.40(9.90, 76.00)
$t/Z$		6.083	1.246	1.165	0.158	-1.778	2.247	-0.962	-4.920
$P$		<0.001	0.215	0.246	0.875	0.077	0.056	0.338	<0.001

注:DR:糖尿病视网膜病变;TSH:促甲状腺激素;URIC:尿酸;CREA:肌酐;UREA:尿素;ACR:尿白蛋白与肌酐比值; $FT_3$ :游离三碘甲状腺原氨酸; $FT_4$ :游离甲状腺素;HbA1c:糖化血红蛋白

表 4 DPN 组和 T2DM 组患者实验室指标比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ,  $\bar{x}\pm s$ ]

Tab 4 Comparison of laboratory data between DPN group and T2DM group [ $M(P_{25}, P_{75})$ ,  $\bar{x}\pm s$ ]

组别	例数	$FT_3$ (pmol/L)	$FT_4$ (pmol/L)	TSH( $\mu$ IU/mL)	HbA1c(%)	UREA(mmol/L)	URIC(mmol/L)	CREA(mmol/L)	ACR(mg/g)
T2DM 组	139	4.38 $\pm$ 0.48	13.18 $\pm$ 1.55	1.75 $\pm$ 0.90	9.01 $\pm$ 2.22	5.20 $\pm$ 1.67	326.11 $\pm$ 79.42	57.28 $\pm$ 14.68	10.60(6.25, 15.15)
DPN 组	121	3.81 $\pm$ 0.54	12.78 $\pm$ 1.29	1.67 $\pm$ 0.85	8.40 $\pm$ 2.07	5.79 $\pm$ 1.53	307.18 $\pm$ 82.00	59.22 $\pm$ 17.23	25.80(9.98, 66.35)
$t/Z$		7.079	1.756	0.558	1.781	-2.302	1.477	-0.764	-5.100
$P$		<0.001	0.081	0.578	0.077	0.023	0.142	0.446	<0.001

注:DPN:糖尿病周围神经病变;TSH:促甲状腺激素;URIC:尿酸;CREA:肌酐;UREA:尿素;ACR:尿白蛋白与肌酐比值; $FT_3$ :游离三碘甲状腺原氨酸; $FT_4$ :游离甲状腺素;HbA1c:糖化血红蛋白

表5 CVD组和T2DM组患者实验室指标比较 $[M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s]$ Tab 5 Comparison of laboratory data between CVD group and T2DM group $[M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s]$ 

组别	例数	FT <sub>3</sub> (pmol/L)	FT <sub>4</sub> (pmol/L)	TSH( $\mu$ IU/mL)	HbA1c(%)	UREA(mmol/L)	URIC(mmol/L)	CREA(mmol/L)	ACR(mg/g)
T2DM组	139	4.38±0.48	13.18±1.55	1.75±0.90	9.01±2.22	5.20±1.67	326.11±79.42	57.28±14.68	10.60(6.25, 15.15)
CVD组	200	3.84±0.48	12.78±1.30	1.73±0.82	8.67±2.01	5.85±1.65	307.29±83.60	62.74±20.56	28.30(12.90, 91.15)
<i>t/Z</i>		8.060	2.033	0.172	1.173	-2.813	1.648	-2.121	-6.810
<i>P</i>		<0.001	0.043	0.864	0.242	0.005	0.101	0.035	<0.001

注:CVD:心血管疾病;TSH:促甲状腺激素;URIC:尿酸;CREA:肌酐;UREA:尿素;ACR:尿蛋白与肌酐比值;FT<sub>3</sub>:游离三碘甲状腺原氨酸;FT<sub>4</sub>:游离甲状腺素;HbA1c:糖化血红蛋白

2.4 T2DM慢性并发症的影响因素二元Logistic回归分析 分别以是否合并DKD、DR、DPN、CVD作为因变量,将单因素分析中有统计意义的变量作为自变量纳入二元Logistic回归分析,结果显示,FT<sub>3</sub>降低、ACR升高及DM病程增加与T2DM患者发生DKD、DR、CVD高风险相关;FT<sub>3</sub>降低、ACR升高、DM病程增加及高血压患病率升高与T2DM患者发生DPN高风险相关( $P<0.05$ ),见表6。

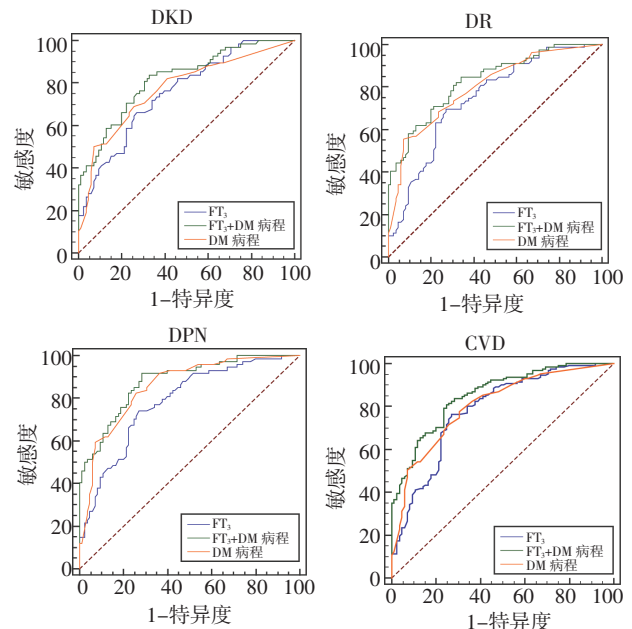
2.5 ROC曲线评估FT<sub>3</sub>和DM病程预测T2DM慢性并发症的患病风险 FT<sub>3</sub>对发生DKD、DR、DPN、CVD风险预测:曲线下面积(AUC)依次为0.756、0.746、0.785及0.783,有预测价值( $P<0.05$ );DM病程对发生DKD、DR、DPN、CVD风险预测:AUC依次为0.772、0.800、0.857及0.806,有预测价值( $P<0.05$ );FT<sub>3</sub>与DM病程二者联合对发生DKD、DR、DPN、CVD风险预测:AUC依次为0.818、0.830、0.880及0.855,有预测价值( $P<0.05$ ),见图1、表7。

表6 Logistic回归分析T2DM不同慢性并发症的影响因素

Tab 6 Logistic regression analysis of the factors affecting different chronic complications of T2DM

指标	$\beta$	<i>S<sub>e</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	OR(95%CI)
DKD组					
FT <sub>3</sub>	-2.347	0.799	8.624	0.003	0.096(0.020~0.458)
ACR	0.096	0.021	21.030	0.001	1.101(1.057~1.147)
DM病程	0.170	0.069	6.015	0.014	1.185(1.035~1.358)
DR组					
FT <sub>3</sub>	-1.584	0.508	9.719	0.002	0.205(0.076~0.555)
ACR	0.045	0.014	10.771	0.001	1.046(1.018~1.075)
DM病程	0.144	0.038	14.066	<0.001	1.155(1.071~1.245)
DPN组					
FT <sub>3</sub>	-1.659	0.555	8.932	0.003	0.190(0.064~0.565)
ACR	0.039	0.015	6.663	0.010	1.040(1.009~1.071)
DM病程	0.187	0.048	15.281	0.001	1.206(1.098~1.325)
高血压	1.243	0.536	5.381	0.020	3.466(1.213~9.906)
CVD组					
FT <sub>3</sub>	-1.508	0.414	13.250	0.001	0.221(0.098~0.499)
ACR	0.004	0.002	2.677	0.045	1.004(0.999~1.008)
DM病程	0.112	0.029	14.706	0.001	1.119(1.057~1.185)

注:DM病程:糖尿病病程;DKD:糖尿病肾脏疾病;DR:糖尿病视网膜病变;DPN:糖尿病周围神经病变;CVD:心血管疾病;ACR:尿蛋白与肌酐比值



注:DKD:糖尿病肾脏疾病;DR:糖尿病视网膜病变;DPN:糖尿病周围神经病变;CVD:心血管疾病;DM病程:糖尿病病程;ROC:受试者工作特征

图1 ROC曲线评估FT<sub>3</sub>、DM病程及二者联合预测T2DM发生不同慢性并发症的患病风险Fig 1 ROC curves of FT<sub>3</sub>, duration of DM and their combined prediction of different chronic complications in T2DM

表7 T2DM慢性并发症危险因素ROC分析

Tab 7 ROC analysis of risk factors for chronic complications of T2DM

指标	AUC	<i>P</i>	95%CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
DKD组						
FT <sub>3</sub>	0.756	<0.001	0.680~0.831	4.14 pmol/L	72.9	66.2
DM病程	0.772	<0.001	0.695~0.848	7.5年	69.1	74.1
FT <sub>3</sub> +DM病程	0.818	<0.001	0.751~0.884		83.8	67.1
DR组						
FT <sub>3</sub>	0.746	<0.001	0.672~0.821	4.14 pmol/L	72.9	69.6
DM病程	0.800	<0.001	0.733~0.867	12.5年	55.7	92.9
FT <sub>3</sub> +DM病程	0.830	<0.001	0.769~0.891		84.8	65.9
DPN组						
FT <sub>3</sub>	0.785	<0.001	0.715~0.855	4.15 pmol/L	73.4	74.3
DM病程	0.857	<0.001	0.799~0.915	7.5年	82.4	74.1
FT <sub>3</sub> +DM病程	0.880	<0.001	0.828~0.931		91.9	71.8
CVD组						
FT <sub>3</sub>	0.783	<0.001	0.720~0.847	4.06 pmol/L	71.9	76.3
DM病程	0.806	<0.001	0.747~0.864	5.5年	77.9	69.4
FT <sub>3</sub> +DM病程	0.855	<0.001	0.806~0.904		80.9	75.3

注:DKD:糖尿病肾脏疾病;DR:糖尿病视网膜病变;DPN:糖尿病周围神经病变;CVD:心血管疾病;DM病程:糖尿病病程



### 3 讨论

DKD 是慢性持续性高血糖水平导致肾脏结构和功能出现损伤而导致的一种慢性肾脏疾病,是 DM 死亡率显著升高的重要病因。有研究发现甲状腺功能正常的 T2DM 患者,FT<sub>3</sub> 水平与 T2DM 患者 DKD 的患病率呈负相关<sup>[4]</sup>。本研究也发现 FT<sub>3</sub> 可以预测 T2DM 患者 DKD 的患病风险,AUC 为 0.756,敏感度为 72.9%,特异度为 66.2%。肾脏和甲状腺功能之间的关系越来越多的被了解,TH 可直接影响肾脏的发育、血流动力学、肾小球滤过率及 Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> 稳态等<sup>[10]</sup>,肾病综合征<sup>[11]</sup>、慢性肾脏疾病<sup>[12]</sup>及急性肾损伤<sup>[13]</sup>等肾脏疾病患者中均出现 T<sub>3</sub> 水平的降低,在前瞻性研究中发现,左旋甲状腺素(LT<sub>4</sub>)治疗 DKD 时,可以显著降低尿白蛋白排泄率<sup>[14]</sup>。高脂血症和高血压是 DKD 患病的危险因素<sup>[6]</sup>。低 TH 水平时,TC 逆转运功能和 TG 代谢能力减弱<sup>[15]</sup>。高血压患者易出现微血管损伤,导致外周 T<sub>4</sub> 脱碘途径发生改变,FT<sub>3</sub> 生成减少<sup>[16]</sup>。有学者提出 T<sub>3</sub> 水平的降低并非甲状腺功能发生了改变,而是外周 T<sub>4</sub> 代谢紊乱或结合蛋白合成发生改变,肾脏疾病的危险因素能够干扰 T<sub>4</sub> 合成 T<sub>3</sub> 的正常过程(低 FT<sub>3</sub>)<sup>[10]</sup>,这也解释了为什么甲状腺功能正常的 DKD 患者 FT<sub>3</sub> 水平在正常范围内偏低。

DR 是由微血管病变及微循环障碍引起眼底发生特异性的改变而导致的一种疾病,其主要的危险因素有高血糖、高血压和高脂血症等。甲状腺功能正常的 T2DM 患者 FT<sub>3</sub> 水平降低与 DR 患病率显著相关<sup>[5]</sup>,本研究也得出相同结论,且 FT<sub>3</sub> 预测 T2DM 患者 DR 患病风险 AUC 为 0.746,敏感度为 72.9%,特异度为 69.6%。有学者推测 T<sub>3</sub> 能通过影响血管平滑肌的松弛度而引起内皮功能障碍,而内皮功能障碍与 DR 疾病的发生、发展密切相关<sup>[17]</sup>。

DPN 在病程超过 10 年的 DM 患者中患病率高<sup>[18]</sup>,本研究中病程超过 10 年的 T2DM 患者 DPN 患病率为 55.68%,病程低于 10 年患病率为 15.92%,其确切发病机制尚不完全清楚,推测可能是代谢紊乱、氧化应激和内皮功能障碍等多因素共同作用的结果。本研究中 DPN 组 FT<sub>3</sub> 水平低于 T2DM 组,与邓波等<sup>[19]</sup>研究结论一致,ROC 曲线评估 FT<sub>3</sub> 预测 DPN 的患病风险,AUC 为 0.785,敏感度为 73.4%,特异度为 74.3%,表明在 T2DM 患者中,FT<sub>3</sub> 对于 DPN 的患病风险有一定的预测价值,可能是 TH 水平和周围神经的再生有关系<sup>[20]</sup>,在 TH 替代治疗甲状腺功能减退患者过程中,可明显改善患者的神经病变,促进神经组织的再生<sup>[21]</sup>。

DM 患者发生 CVD 的风险比普通人群提高 2~4 倍,DM、高血压和高脂血症等均是 CVD 的独立危险因素。上面已提及到 TH 与高脂血症和高血压之间的关系。除此以外,心血管系统也是 TH 肾前作用过程中重要的作用靶点,通过增强心肌收缩力,上调  $\beta$ -肾上腺素能受体结合位点的数量及提高心率等途径对外周血管和心脏产生影响<sup>[22]</sup>。本研究 ROC 曲线评估 FT<sub>3</sub> 预测 CVD 的患病风险,AUC 为 0.783,敏感度为 71.1%,特异度为 76.3%,表明 FT<sub>3</sub> 对于 CVD 的患病风险有一定的预测价值。

本研究未发现 T2DM 慢性并发症与 TSH 和 FT<sub>4</sub> 水平之间的相关性,可能是因为 TH 作用主要通过 FT<sub>3</sub> 与受体结合来调节靶基因的转录和蛋白的表达,甲状腺功能正常时,T2DM 患者体内 FT<sub>3</sub> 首先受到影响。目前国内外对于 TH 水平与 T2DM 慢性并发症的关系尚缺乏统一认识,这可能与纳入试验对象的标准、种族和碘摄入状态等差异有关。同时,本研究为横断面研究,无法确定 TH 水平与 T2DM 慢性并发症风险升高的因果关系,进一步多中心和不同区域大群体的前瞻性研究可能会给出更明确的结果。

DM 病程是 T2DM 合并慢性并发症重要的危险因素之一,病程越长,合并慢性并发症的风险越高,所以尽早诊断、尽早控制 DM 的发生、发展非常重要。综上所述,甲状腺功能正常的 T2DM 慢性并发症患者 FT<sub>3</sub> 水平在正常范围内降低,FT<sub>3</sub> 单独预测 T2DM 慢性并发症的发生有一定的应用价值,与 DM 病程联合预测效果更佳。

#### 参考文献:

- [1] COLE J B, FLOREZ J C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7): 377-390.
- [2] 付金蓉,王巍,刘鹤,等. 甲状腺功能正常人群中多种甲状腺参数与糖尿病风险的关系[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(9): 879-884.
- [3] CHAKER L, LIGTHART S, KOREVAAR T I, et al. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study[J]. *BMC Med*, 2016, 14(1): 150.
- [4] WANG J, LI H, TAN M, 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.
- [5] ZOU J, LI Z, TIAN F, et al. Association between normal thyroid hormones and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8161797.
- [6] 中华医学会,内分泌学分会.中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.
- [7] 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(5): 379-385.

- [8] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组. 糖尿病神经病变诊治专家共识(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(6): 540-557.
- [9] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中华健康管理学杂志, 2017, 11(1): 7-28.
- [10] IGLESIAS P, BAJO M A, SELGAS R, et al. Thyroid dysfunction and kidney disease: an update[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18(1): 131-144.
- [11] GUO Q Y, ZHU Q J, LIU Y F, et al. Steroids combined with levothyroxine to treat children with idiopathic nephrotic syndrome: a retrospective single-center study[J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29(6): 1033-1038.
- [12] FAN J, YAN P, WANG Y, et al. Prevalence and clinical significance of low T<sub>3</sub> syndrome in non-dialysis patients with chronic kidney disease[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 1171-1179.
- [13] IGLESIAS P, OLEA T, VEGA-CABRERA C, et al. Thyroid function tests in acute kidney injury [J]. J Nephrol, 2013, 26(1): 164-172.
- [14] LIU P, LIU R, CHEN X, et al. Can levothyroxine treatment reduce urinary albumin excretion rate in patients with early type 2 diabetic nephropathy and subclinical hypothyroidism? A randomized double-blind and placebo-controlled study[J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(12): 2233-2240.
- [15] RITTER M J, AMANO I, HOLLENBERG A N. Thyroid hormone signaling and the liver[J]. Hepatology, 2020, 72(2): 742-752.
- [16] AHMADI N, AHMADI F, SADIQI M, et al. Thyroid gland dysfunction and its effect on the cardiovascular system: a comprehensive review of the literature[J]. Endokrynol Pol, 2020, 71(5): 466-478.
- [17] BARRETO-CHAVES M L, DE SOUZA MONTEIRO P, FURSTENAU C R. Acute actions of thyroid hormone on blood vessel biochemistry and physiology[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2011, 18(5): 300-303.
- [18] POP-BUSUI R, BOULTON A J, FELDMAN E L, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the american diabetes association[J]. Diabetes Care, 2017, 40(1): 136-154.
- [19] 邓波, 漆芸婷, 宣姗姗, 等. 甲状腺功能正常的2型糖尿病患者血清甲状腺激素水平与糖尿病周围神经病变的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(4): 257-260.
- [20] BARAKAT-WALTER I, KRAFTSIK R. Stimulating effect of thyroid hormones in peripheral nerve regeneration: research history and future direction toward clinical therapy[J]. Neural Regen Res, 2018, 13(4): 599-608.
- [21] PENZA P, LOMBARDI R, CAMOZZI F, et al. Painful neuropathy in subclinical hypothyroidism: clinical and neuropathological recovery after hormone replacement therapy[J]. Neurol Sci, 2009, 30(2): 149-151.
- [22] GLUVIC Z M, ZAFIROVIC S S, OBRADOVIC M M, et al. Hypothyroidism and risk of cardiovascular disease[J]. Curr Pharm Des, 2022, 28(25): 2065-2072.

(2022-12-26 收稿)

(上接第465页)

- 2019, 34(10): 1789-1797.
- [3] DICKSON GRETCHEN M. Osteoporosis in men[J]. N Engl J Med, 2008, 359(8): 868-868.
- [4] VILACA T, EASTELL R, SCHINI M. Osteoporosis in men[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(4): 273-283.
- [5] CENTER J R, NGUYEN T V, SCHNEIDER D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study[J]. Lancet, 1999, 353(9156): 878-882.
- [6] FORSÉN L, SOGAARD A J, MEYER H E, et al. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender[J]. Osteoporos Int, 1999, 10(1): 73-78.
- [7] JOHNELL O, KANIS J A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures[J]. Osteoporos Int, 2006, 17(12): 1726-1733.
- [8] CHEN H L, DENG L L, LI J F. Prevalence of osteoporosis and its associated factors among older men with type 2 diabetes[J]. Int J Endocrinol, 2013, 2013: 285729.
- [9] MOSELEY K F. Type 2 diabetes and bone fractures[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2012, 19(2): 128-135.
- [10] 李生强, 谢冰颖, 谢丽华, 等. 年龄、身高、体重、体重指数对福州地区中老年男性骨密度的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(11): 1021-1024.
- [11] 徐彤, 王学宏, 栾霞. 青岛市4434例正常人群骨密度测定分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(10): 3.
- [12] SCHWARTZ A V, SELLMAYER D E, STROTMEYER E S, et al. Diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults[J]. J Bone Miner Res, 2005, 20(4): 596-603.
- [13] MAJIMA T, KOMATSU Y, YAMADA T, et al. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients[J]. Osteoporos Int, 2005, 16(8): 907-913.

(2023-03-03 收稿)