

亚临床甲状腺功能减退与糖尿病肾病的关系研究进展

沈小雅, 张永莉*

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2021年11月23日; 录用日期: 2021年12月13日; 发布日期: 2021年12月28日

摘要

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,也是终末期肾病(ESRD)的主要病因。近年来研究表明亚临床甲状腺功能减退症与糖尿病肾病相关,且有研究表明甲状腺激素替代治疗可减轻蛋白尿排泄、改善肾功能;因此,现就亚临床甲状腺功能减退症与糖尿病肾病的关系进行描述。

关键词

糖尿病肾病, 亚临床甲状腺功能减退, 研究进展

Advances in the Relationship between Subclinical Hypothyroidism and Diabetic Nephropathy

Xiaoya Shen, Yongli Zhang*

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Nov. 23rd, 2021; accepted: Dec. 13th, 2021; published: Dec. 28th, 2021

Abstract

Diabetic nephropathy (DKD) is one of the most common microvascular complications of diabetes and the main cause of end-stage renal disease (ESRD). In recent years, studies have shown that subclinical hypothyroidism is associated with diabetic nephropathy, and studies have shown that

*通讯作者。

thyroid hormone replacement therapy can reduce protein urine excretion and improve kidney function. Therefore, the relationship between subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy is described.

Keywords

Diabetic Nephropathy, Subclinical Hypothyroidism, Research Progress

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病常见的慢性微血管并发症之一,约 20%~30%的 T2DM 患者存在 DKD [1],也是引起慢性肾衰竭的主要原因[2],糖尿病肾病进入终末期需要进行血液透析,将带来很多医疗费用,引起全球疾病负担增加,因此延缓糖尿病肾病进展是必要措施;在 DKD 早期出现超滤和蛋白尿,同时肾功能进行性下降。目前用于诊断 DKD 的金标准是肾活检,但属于有创操作,实施难度大;此外,尿微量白蛋白、肾小球滤过率也是评价糖尿病肾病进展的主要指标,但受影响因素较多;因此了解 DKD 的危险因素并监测其发生与进展,在 DKD 的诊断及治疗中尤为重要;目前甲状腺激素紊乱在糖尿病患者中很常见,并对肾脏功能产生相应影响。在 2015 年的一项荟萃分析中发现,2 型糖尿病(T2DM)患者合并亚临床甲状腺功能减退(SCH)患病率为 10.2%,并认为合并 SCH 的 2 型糖尿病患者可能加重糖尿病微血管并发症[3]。SCH 是甲状腺功能减退的早期阶段,其定义为甲状腺激素水平正常时,促甲状腺激素(TSH)水平升高至高于测定参考范围的上限[4]。SCH 通常无临床症状,在临床工作中易漏诊,但它可以通过对血脂、血管内皮、甲状腺功能等的影响,进而对肾脏产生相应影响;齐琦等学者[5]对 TSH 与糖尿病微血管病变的研究中发现 TSH 值较高的 2 型糖尿病患者的 DKD 患病率较高;此外王健等[6]在对甲状腺功能正常的 2 型糖尿病患者甲状腺功能与糖尿病肾病的关系的一项横断面研究中也同样发现:与正常白蛋白尿患者相比,DKD 患者的游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4)水平较低,TSH 水平较高;以上临床研究均表明亚临床甲状腺功能减退与 DKD、及尿蛋白的产生有相关性;故本文对亚临床甲状腺功能减退症与 DKD 的相关研究进展进行综述。

2. 甲状腺激素对肾脏的作用

甲状腺激素的改变会影响肾脏发育、肾脏血流动力学、肾小球滤过率和钠水稳态[7]。甲状腺功能异常(亢进或减低)可以通过直接影响肾脏及全身血流动力学、代谢和心血管系统来影响肾功能[7]。亚临床甲状腺功能减退症对肾脏血流量(RBF)产生影响,其机制主要通过以下方面:1) 甲状腺激素减低可降低心输出量(负性变时和负性变力作用),增加周围血管阻力[8],从而导致了 RBF 的改变。2) 调节肾脏对血管扩张剂的反应和肾脏表达血管扩张剂[9],例如血管内皮生长因子(VEGF)和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1);此外,在甲状腺功能减退症中肾小球结构的病理变化,例如肾小球基底膜增厚和肾小球系膜基质扩张,可能也有助于降低 RBF [7]。

在 Furukawa S 等[10],对日本 414 名 2 型糖尿病患者亚临床甲状腺功能减退(SCH)与糖尿病肾病关系的研究中,发现 SCH 组肾小球滤过率(eGFR)低于正常甲状腺组。亚临床甲状腺功能减退症与血清肌酐升

高和肾小球滤过率降低有关。甲状腺激素对肾小球滤过率的影响, eGFR 的改变不仅是由于对 RBF 调节。甲状腺激素可以通过多种方式刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)。对 β -肾上腺素能活动敏感性的改变, 同时肾皮质中 β -肾上腺素能受体的密度的改变, 均对 RAAS 的刺激产生影响。甲状腺激素减低会降低血浆肾素, 血管紧张素 II 和血清血管紧张素转化酶的水平, 肝脏血管紧张素原的合成减少, 同时血管紧张素受体的密度降低[11]。因此, 甲状腺功能减退症的患者中可引起 eGFR 降低。

3. 亚临床甲减与高脂血症

血脂异常是心血管疾病的常见危险因素, 而心血管疾病又是慢性肾脏病(CKD)和 T2DM 患者死亡的主要原因[12]。脂质代谢异常在肾脏病变的进展中起关键作用; 亚临床甲状腺功能减退症患者常合并血脂异常, 主要表现为高胆固醇血症, 高甘油三酯血症和高密度胆固醇(HDL-C)水平降低。甲状腺激素通过多种机制调节胆固醇的合成。其主要机制包括: 1) 低密度脂蛋白受体(LDL-R)的表达受甾醇调节元件结合蛋白-2(SREBP-2)的调节, 当甲状腺功能减退时, SREBP-2 的表达受到抑制, 因此引起 LDL-R 的降低, 最终影响低密度脂蛋白(LDL-C)从血清中的清除率降低[13]。2) 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9 型(PCSK9)是一种丝氨酸蛋白酶, 可以通过诱导 LDL-R 降解而提高血浆胆固醇水平的分泌蛋白。在 M. Fazaeli 等[14]人的研究中亚临床甲状腺功能减退患者的血清 PCSK9 和血脂水平升高, 激素替代治疗可以通过降低 PCSK9 水平从而降低 LDL 水平。3) 同时甲状腺激素可以通过胆固醇转化为胆汁酸和随后的排泄来维持胆固醇的稳态。甲状腺激素缺乏会引起胆固醇酯转移蛋白(CEPT)的浓度降低, 导致 HDL-C 血浆水平的减少[15]。

4. 亚临床甲减与血管内皮细胞功能障碍

在亚临床甲状腺功能减退症患者中血管内皮功能障碍已多次被报道; Lekakis J 等人研究中[16]的检测首次报道了甲状腺功能减退患者存在内皮功能障碍。同时观察到 TSH > 2 uIU/mL 与内皮功能障碍和一氧化氮释放障碍相兼容的血流介导的舒张减少; 目前研究中认为甲状腺减低引起血管内皮损伤的主要机制有: 1) 炎症反应所致血管内皮损伤, 在 Taddei 等人[17]证实 TSH 患者血清高敏 c 反应蛋白(CRP)和白细胞介素-6(IL-6)水平升高, 提示炎症过程。同时 SCH 的内皮功能障碍部分依赖于血脂水平的升高, LDL 可转化为氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL), ox-LDL 可以损伤局部内皮细胞[18], ox-LDL 可能会减弱 THs 的非基因组作用并损害内皮细胞中 NO 的产生[19]。2) THs 可诱导血管平滑肌和内皮细胞产生一氧化氮(NO)介导的快速血管舒张, 与磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白(PI3K/Akt)信号通路的诱导有关。SCH 患者 TH 相关促 NO 合成减少, 引起血管舒张减少致血管阻力增加, 从而导致左心室后负荷增加[20]。

5. 亚临床甲减症与胰岛素抵抗

甲状腺激素在不同器官中发挥胰岛素激动和拮抗作用, 来维持葡萄糖稳态的良好平衡。甲状腺激素不足会破坏这种平衡, 导致碳水化合物代谢的改变[21]。过去的研究已将明显的甲状腺功能减退症确定为胰岛素抵抗的危险因素; 在 Vyakaranam S [22]的研究中发现 SCH 与较高的胰岛素水平和胰岛素抵抗相关, 与 TSH 水平呈正相关, 与 FT3 和 FT4 呈负相关。SCH 患者有发生胰岛素抵抗疾病的风险, 可能机制为: 1) 下丘脑瘦素作用的失调。在 Cettour-Rose P 等[23]人的动物研究中发现: 在甲状腺功能减退状态下, 血浆中瘦素的水平较低, 脂肪组织抵抗素 mRNA 表达较高。为探索瘦素在甲状腺功能减退症的代谢后果中的潜在作用, 向动物体内注入了瘦素, 发现葡萄糖水平得到了恢复。故认为瘦素输注后肌肉甘油三酯含量降低被解释为胰岛素抵抗状态恢复的介质。2) 在亚临床甲状腺功能减退症患者中, 可以诱导胰岛细胞发生氧化应激从而导致胰岛 β 细胞功能障碍, 胰岛细胞数量减少, 导致糖代谢受损和胰岛素分泌减少而

引起胰岛素抵抗的发生[24]。

6. 糖尿病肾病合并亚临床甲减的替代治疗问题

甲状腺激素的替代(THRT)是治疗甲状腺功能减退症的基础上,可以缓解甲状腺功能减退症的症状,同时也可以减轻甲状腺功能减退症对肾脏的损害;在 Shin 等人最近的研究[25]中表明,THRT 不仅可以保护肾功能,而且还是肾脏结局的独立预测因子。在 Bajaj S [26]的研究中,对糖尿病肾病患者进行 THRT,在治疗的 3 和 6 个月后研究发现可显著改善了甲状腺功能减退症 DKD 患者的肾功能。他们比较了两组 DKD 患者服用甲状腺激素替代治疗的中 eGFR 的变化。为了阐明甲状腺激素治疗对肾功能下降的直接影响,比较了同一患者在 THRT 治疗前后 eGFR 的下降情况。该研究的结果表明,THRT 显著改善了肾功能;基线时的平均估计肾小球滤过率($\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$)为 13.6 ± 13.3 ,在甲状腺激素替代疗法(THRT) 3 和 6 个月后分别增加至 16.4 ± 14.5 和 21.2 ± 15.3 ($P < 0.001$)。

目前也有部分前瞻性研究报道甲状腺激素替代治疗可改善 DKD 患者微量白蛋白尿及肾小球滤过率,并在糖尿病患者兼有 DKD 及 SCH 时对肾脏具有保护作用[9]。综上,在 2 型糖尿病患者发现 SCH 早期给予甲状腺激素替代治疗,可有助于甲状腺功能的恢复,同时对防止肾脏病变的产生或延缓肾脏疾病的进展。但在临床医师决定给予甲状腺激素替代治疗之前,临床医师应该在仔细结合患者的临床特征、可能的甲状腺功能减退表现、推测甲状腺激素治疗或缺乏治疗的可能风险后,在根据个体患者做出相应的临床决定[27]。

7. 总结与展望

DKD 是引起肾衰竭的主要原因之一,但糖尿病肾病起病隐匿,一旦进入肾衰竭期将大大增加医疗负担。因此,早期寻找敏感性及特异性高的生物标志物尤为重要,并及时给予 DKD 患者相应的干预措施防治疾病的进一步进展具有重要的临床意义。在本篇综述中提及, SCH 可能通过甲状腺功能减退、高脂血症、血管内皮损害等因素对是糖尿病肾病肾脏造成损害;同时,甲状腺激素替代治疗对改善尿微量尿蛋白及肾小球滤过率也有相应疗效,但仍需相应临床研究进一步证明;因此,临床医师在工作中应重视糖尿病患者甲状腺功能情况与肾脏疾病的关系,进一步防止糖尿病肾病的发生与发展。

参考文献

- [1] Holt, R.I.G. (2018) Lest We Forget the Microvascular Complications of Diabetes. *Diabetic Medicine*, **35**, 1307. <https://doi.org/10.1111/dme.13807>
- [2] Jiang, G., Luk, A.O.Y., Tam, C.H.T., et al. (2019) Progression of Diabetic Kidney Disease and Trajectory of Kidney Function Decline in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Kidney International*, **95**, 178-187. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.026>
- [3] Han, C., He, X., Xia, X., et al. (2015) Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, **10**, e0135233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135233>
- [4] Udovcic, M., Pena, R.H., Patham, B., Tabatabai, L. and Kansara, A. (2017) Hypothyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, **13**, 55-59. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-55>
- [5] Qi, Q., Zhang, Q.M., Li, C.J., et al. (2017) Association of Thyroid-Stimulating Hormone Levels with Microvascular Complications in Type 2 Diabetes Patients. *Medical Science Monitor*, **23**, 2715-2720. <https://doi.org/10.12659/MSM.902006>
- [6] Wang, J., Li, H., Tan, M., et al. (2019) Association between Thyroid Function and Diabetic Nephropathy in Euthyroid Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in China. *Oncotarget*, **10**, 88-97. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26265>
- [7] Iglesias, P., Bajo, M.A., Selgas, R. and Díez, J.J. (2017) Thyroid Dysfunction and Kidney Disease: An Update. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **18**, 131-144. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9395-7>
- [8] Mendoza, A. and Hollenberg, A.N. (2017) New Insights into Thyroid Hormone Action. *Pharmacology & Therapeutics*,

- 173, 135-145. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.012>
- [9] Liu, P., Liu, R., Chen, X., Chen, Y., Wang, D., Zhang, F. and Wang, Y. (2015) 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. *Current Medical Research and Opinion*, **31**, 2233-2240. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1094044>
- [10] Furukawa, S., Yamamoto, S., Todo, Y., *et al.* (2014) Association between Subclinical Hypothyroidism and Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Journal*, **61**, 1011-1018. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0206>
- [11] Haro, J.M., Sabio, J.M. and Vargas, F. (1992) Renal Beta-Adrenoceptors in Thyroxine-Treated Rats. *Journal of Endocrinological Investigation*, **15**, 605-608. <https://doi.org/10.1007/BF03344933>
- [12] Hager, M.R., Narla, A.D. and Tannock, L.R. (2017) Dyslipidemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **18**, 29-40. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9402-z>
- [13] Shin, D.J. and Osborne, T.F. (2003) Thyroid Hormone Regulation and Cholesterol Metabolism Are Connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2 (SREBP-2). *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 34114-34118. <https://doi.org/10.1074/jbc.M305417200>
- [14] Fazaeli, M., Khoshdel, A., Shafiepour, M. and Rohban, M. (2019) The Influence of Subclinical Hypothyroidism on Serum Lipid Profile, PCSK9 Levels and CD36 Expression on Monocytes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **13**, 312-316. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.021>
- [15] Delitala, A.P., Fanciulli, G., Maioli, M. and Delitala, G. (2017) Subclinical Hypothyroidism, Lipid Metabolism and Cardiovascular Disease. *European Journal of Internal Medicine*, **38**, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.015>
- [16] Lekakis, J., Papamichael, C., Alevizaki, M., *et al.* (1997) Flow-Mediated, Endothelium-Dependent Vasodilation Is Impaired in Subjects with Hypothyroidism, Borderline Hypothyroidism, and High-Normal Serum Thyrotropin (TSH) Values. *Thyroid*, **7**, 411-414. <https://doi.org/10.1089/thy.1997.7.411>
- [17] Taddei, S., Caraccio, N., Virdis, A., *et al.* (2006) Low-Grade Systemic Inflammation Causes Endothelial Dysfunction in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **91**, 5076-5082. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1075>
- [18] 杨云潇, 张铭. 甲状腺功能减退症与动脉粥样硬化的研究新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(6): 489-493.
- [19] Vicinanza, R., Cappotelli, G., Malacrino, C., Nardo, T., Buchetti, B., Lenti, L., Celi, F.S. and Scarpa, S. (2013) Oxidized Low-Density Lipoproteins Impair Endothelial Function by Inhibiting Non-Genomic Action of Thyroid Hormone-Mediated Nitric Oxide Production in Human Endothelial Cells. *Thyroid*, **23**, 231-238. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0524>
- [20] Alibaz Oner, F., Yurdakul, S., Oner, E., Kubat Uzum, A. and Erguney, M. (2011) Evaluation of the Effect of L-Thyroxine Therapy on Endothelial Functions in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Endocrine*, **40**, 280-284. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9465-2>
- [21] Brenta, G. (2011) Why Can Insulin Resistance Be a Natural Consequence of Thyroid Dysfunction? *Journal of Thyroid Research*, **2011**, Article ID: 152850. <https://doi.org/10.4061/2011/152850>
- [22] Vyakaranam, S., Vanaparthi, S., Nori, S., Palarapu, S. and Bhongir, A.V. (2014) Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism. *International Journal of Health Sciences and Research*, **4**, 147-153.
- [23] Cettour-Rose, P., Theander-Carrillo, C., Asensio, C., *et al.* (2005) Hypothyroidism in Rats Decreases Peripheral Glucose Utilization, a Defect Partially Corrected by Central Leptin Infusion. *Diabetologia*, **48**, 624-633. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1696-4>
- [24] 张晨钰. 2型糖尿病伴亚临床甲减患者胰岛素抵抗以及相关因素分析[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [25] Shin, D.H., Lee, M.J., Lee, H.S., *et al.* (2013) Thyroid Hormone Replacement Therapy Attenuates the Decline of Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*, **23**, 654-661. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0475>
- [26] Bajaj, S., Purwar, N., Gupta, A., Gupta, P. and Srivastava, A. (2016) Prevalence of Hypothyroidism in Diabetic Kidney Disease and Effect of Thyroid Hormone Replacement on Estimate Glomerular Filtration Rate. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **20**, 795-798. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.192893>
- [27] Basu, G. and Mohapatra, A. (2012) Interactions between Thyroid Disorders and Kidney Disease. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **16**, 204-213. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.93737>