

糖尿病肾病PTH及FT3与显性蛋白尿的相关性

魏凡翔, 李奕璇, 王颜刚*

青岛大学附属医院内分泌科, 山东 青岛

收稿日期: 2021年11月27日; 录用日期: 2021年12月17日; 发布日期: 2021年12月29日

摘要

目的: 糖尿病及糖尿病肾病发病率日益提升, 糖尿病肾病为终末期肾病的重要发病因素, 且糖尿病肾病首先表现为尿蛋白排泄增加。本文研究PTH及FT3与显性蛋白尿的关系。方法: 选择2019~2020于青岛大学附属医院住院治疗的糖尿病肾病患者, 共514位, 根据尿蛋白排泄分为微量蛋白尿组(随机UACR 30~300 mg/g), 共322位患者; 显性蛋白尿组(随机UACR > 300 mg/g), 共192位。应用Logistic回归分析PTH及FT3与显性蛋白尿的关系。结果: 二元Logistic回归提示PTH及FT3为显性蛋白尿的危险因素, PTH ($OR = 1.012, p = 0.002$)、FT3 ($OR = 0.718, p = 0.017$)。结论: PTH及FT3为显性蛋白尿的危险因素, PTH升高及FT3降低对蛋白尿增加具有早期提示意义。

关键词

糖尿病肾病, 甲状旁腺激素, 三碘甲状腺氨酸, 蛋白尿

Correlation between PTH, FT3 and Dominant Proteinuria in Diabetic Kidney Disease

Fanxiang Wei, Yixuan Li, Yangang Wang*

Department of Endocrinology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Nov. 27th, 2021; accepted: Dec. 17th, 2021; published: Dec. 29th, 2021

Abstract

Objective: The incidence of diabetes and diabetic kidney disease is increasing day by day. Diabetic kidney disease is an important factor in the pathogenesis of end-stage renal disease, and diabetic

*通讯作者。

kidney disease is first manifested as increased urinary albumin excretion. This article studies the relationship between PTH, FT3 and dominant proteinuria. **Methods:** A total of 514 patients with diabetic kidney disease who were hospitalized in the Affiliated Hospital of Qingdao University from 2019 to 2020 were selected and divided into the microalbuminuria group (random UACR 30~300 mg/g) according to urine protein excretion, a total of 322 patients; dominant proteinuria group (Random UACR > 300 mg/g), 192 digits in total. Logistic regression was used to analyze the relationship between PTH, FT3 and dominant proteinuria. **Results:** Binary Logistic regression indicated that PTH and FT3 were risk factors for dominant proteinuria, PTH ($OR = 1.012, p = 0.002$), FT3 ($OR = 0.718, p = 0.017$). **Conclusion:** PTH and free T3 are the risk factors for dominant proteinuria. The increase of PTH and the decrease of free T3 have early prompting significance for the increase of proteinuria.

Keywords

Diabetic Kidney Disease, Parathyroid Hormone, Triiodothyronine, Albuminuria

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. 介绍

糖尿病发病率正在上升，在世界中等收入国家最显著。不幸的是，由于缺乏有效的政策，无法创造健康的生活方式，也无法提供高质量的保健服务，因此糖尿病预防和治疗的工作很难进展。此外，糖尿病及其并发症对个人及其家庭造成严重影响。据估计 2014 年全球有 4.22 亿成年人患有糖尿病，而 1980 年这一数字为 1.08 亿。根据 WHO 报告自 1980 年以来，全球糖尿病患病率在成人中从 4.7% 上升到 8.5%。糖尿病会导致机体其他并发症的出现，其中包括心脏病，中风，肾衰竭，截肢，视力丧失和神经损伤。2017 年全球范围内糖尿病肾病(DKD)男性患病率为 15.48/1000，女性患病率为 16.50/1000，男性 DKD 患者死亡数约为 219,450.7，占因 CKD 死亡患者的 34%，女性为 206,848.9，占因 CKD 死亡患者的 36% [1]。DKD 患者约占糖尿病患者的 20%~40%，并且进展为 ESRD (终末期肾病)，是透析患者的主要原因[2]。从 2000 年到 2015 年，糖尿病患者中 ESRD 年发病率由 375.8/百万进展为 10160/百万[3]。

DKD 常常是依据持续存在的尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UACR)增高和(或)肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降、同时排除其他 CKD 而做出的临床诊断。通常认为随机尿 UACR ≥ 30 mg/g 为尿白蛋白排泄增加[4]。1983 年 Mogensen 等人提出 1 型糖尿病经典的 5 个阶段，即：1) 肾脏体积增大。2) 肾小球毛细血管基底膜增厚。3) 微量蛋白尿期。4) 显性蛋白尿期。5) 终末期肾病 [5]。DKD 目前诊断是基于糖尿病相关的肾脏的特定组织病理学改变，且病理作为诊断的金标准。其分级包括：1 级基底膜增厚，2 级系膜扩张，3 级结节硬化，4 级进展的肾小球硬化症[6]。PTH 及 FT3 评估糖尿 DKD 患者蛋白尿进展方面国内外少有报道，本研究旨在探讨 PTH 及 FT3 与显性蛋白尿的相关性。

2. 资料和方法

1) 研究人群：使用“医渡云”选取 2019~2020 年于青岛大学附属医院内分泌科住院，出院诊断包含“2 型糖尿病”、“糖尿病肾病”的患者，并排除年龄 <18 或 >80 ，1 型糖尿病，终末期肾病，感染性疾病，严重肝肾疾病，恶性肿瘤，心肌梗死，慢性心力衰竭、多囊卵巢综合征等，共计 514 位患者，并建

立数据库。根据 2020 年中国 2 型糖尿病防治指南, 将 514 位患者依据尿蛋白排泄分为微量蛋白尿组(随机 UACR 30~300 mg/g), 共 322 位患者; 显性蛋白尿组(随机 UACR > 300 mg/g), 共 192 位。该方案根据《赫尔辛基宣言》设计, 并经青岛大学附属医院伦理委员会批准。

2) 数据收集: 患者的人体测量参数包括性别、年龄、BMI、腰臀比、收缩压、舒张压。生化指标包括空腹血糖、空腹 C 肽、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、尿微量白蛋白/肌酐、血清肌酐(Cr)、血清尿酸(UA)、胱抑素 C、总胆固醇(TCHC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、游离脂肪酸(FFA)、血钙、血镁、血磷、甲状旁腺激素(PTH)、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)等。

3) 统计学处理: 应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析, 使用回归填充法填充缺失值, 各数据缺失比例均小于 10%。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料组间采用卡方检验。建立回归模型, 应用 Logistic 回归方法, 分析 PTH、FT3 与蛋白尿之间是否存在相关性, 以 $p < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

1) 两组人体测量参数及生化指标比较。微量蛋白尿组与显性蛋白尿组临床特征见表 1。微量蛋白尿组男性占 52.2%, 女性占 47.8%; 显性蛋白尿组男性占 54.2%, 女性占 45.8%, 卡方检验 $\chi^2 = 0.192, p = 0.661$, 无统计学意义。两组年龄、BMI、腰臀比、收缩压、舒张压、空腹血糖、HbA1c、空腹 C 肽、空腹胰岛素、甘油三酯、游离脂肪酸、血镁、血磷、TSH 比较差异无统计学意义。除 UACR 外, PTH、肌酐、尿酸、胱抑素 C、TCHC、LDL-C、HDL-C、血钙、FT3、FT4 比较差异有统计学意义。微量蛋白尿组甲状旁腺亢进率为 11.5%, 显性蛋白尿组甲状旁腺亢进率为 21.4%, 卡方检验 $\chi^2 = 9.091, p = 0.003$, 有统计学意义。

2) 显性蛋白尿危险因素: 二元 Logistic 回归显示, 纳入自变量为 BMI、腰臀比、年龄、空腹 C 肽、甲状旁腺激素、低密度脂蛋白、促甲状腺激素、总胆固醇、血钙、FT3、FT4; 因变量为是否有显性蛋白尿。自变量 PTH ($OR = 1.012, p = 0.002$)、血钙($OR = 0.168, p = 0.030$)、FT3 ($OR = 0.718, p = 0.017$), 其余见表 2。

Table 1. Clinical characteristics of microalbuminuria group and dominant proteinuria group

表 1. 微量蛋白尿组与显性蛋白尿组临床特征

	微量蛋白尿组	显性蛋白尿组	<i>p</i>
n	322	192	-
年龄(岁)	61.72 ± 10.82	62.85 ± 11.11	0.258
性别(男性占比)	52.2%	54.2%	0.661
BMI (kg/m ²)	25.22 ± 4.12	25.24 ± 3.38	0.930
腰臀比	0.96 ± 0.08	0.95 ± 0.06	0.197
收缩压(mmHg)	138.95 ± 19.08	140.81 ± 19.25	0.287
舒张压(mmHg)	78.21 ± 11.49	77.34 ± 10.52	0.395
空腹血糖(mmol/L)	8.08 ± 2.89	7.82 ± 3.08	0.338
HbA1c (%)	8.91 ± 1.98	8.96 ± 2.03	0.805

Continued

空腹 C 肽(nmol/L)	1.53 ± 1.41	1.35 ± 1.21	0.188
空腹胰岛素(uIU/mL)	13.04 ± 23.57	14.25 ± 33.03	0.630
UACR (mg/g)	103.61 ± 68.14	1944.08 ± 2306.65	<0.001
Cr (umol/L)	73.52 ± 29.80	106.17 ± 55.14	<0.001
UA (umol/L)	331.22 ± 100.11	383.42 ± 104.40	<0.001
胱抑素 C	1.08 ± 0.31	1.45 ± 0.60	<0.001
TCHC (mmol/L)	4.58 ± 1.28	5.15 ± 1.70	<0.001
TG (mmol/L)	1.88 ± 2.28	2.26 ± 2.97	0.100
LDL-C (mmol/L)	2.62 ± 0.93	3.02 ± 1.16	<0.001
HDL-C (mmol/L)	1.26 ± 0.34	1.32 ± 0.40	0.060
FFA (mmol/L)	0.42 ± 0.23	0.39 ± 0.22	0.113
Ca (mmol/L)	2.27 ± 0.12	2.23 ± 0.14	0.002
Mg (mmol/L)	0.85 ± 0.45	0.86 ± 0.09	0.161
P (mmol/L)	1.17 ± 0.19	1.19 ± 0.20	0.201
PTH (pg/mL)	36.98 ± 21.46	45.13 ± 30.58	0.001
甲状旁腺激素亢进	11.5%	21.4%	0.003
TSH (uIU/mL)	2.10 ± 1.81	2.42 ± 2.21	0.071
FT3 (pmol/L)	4.17 ± 1.28	3.75 ± 0.68	<0.001
FT4 (pmol/L)	15.44 ± 3.19	14.62 ± 2.67	0.003

Table 2. Binary logistic regression

表 2. 二元 logistic 回归

	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wals</i>	<i>Df</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>
BMI	0.032	0.029	1.227	1	0.268	1.032
腰臀比	-2.115	1.439	2.161	1	0.142	0.121
年龄	0.016	0.009	3.113	1	0.078	1.016
C 肽	-0.104	0.082	1.590	1	0.207	0.901
甲状旁腺激素	0.012	0.004	9.295	1	0.002	1.012
低密度脂蛋白	0.211	0.162	1.698	1	0.193	1.235
促甲状腺激素	0.023	0.051	0.195	1	0.659	1.023
总胆固醇	0.138	0.115	1.443	1	0.230	1.148
血钙	-1.785	0.823	4.704	1	0.030	0.168
FT3	-0.332	0.139	5.668	1	0.017	0.718
FT4	-0.027	0.040	0.455	1	0.500	0.973

4. 讨论

DKD 是糖尿病较为严重的并发症, 并且是世界范围内导致 ESRD 的主要原因。在我们这项横断面研究中, 微量蛋白尿组相比较于显性蛋白尿组拥有更低的血清肌酐、血清尿酸、胱抑素 C、总胆固醇、低密度脂蛋白、血钙、PTH、FT3 和 FT4。Logistic 回归结果显示, 高 PTH、低血钙、低 FT3 可能为显性蛋白尿的危险因素。众所周知, PTH 升高在慢性肾脏病患者中很常见, 并且其升高与发病率(包括进展到透析)和死亡率相关[7]。但是在 DKD 中, PTH 与蛋白尿的关系很少有人研究。甲状旁腺激素是甲状旁腺主细胞分泌的多肽类激素, 主要功能是调节体内钙磷代谢, 是血钙升高, 血磷下降。血清钙减少或血清磷酸盐浓度增加是甲状旁腺激素分泌增加的原动力。继发性甲状旁腺机能亢进最常见的疾病包括肠道吸收不良、肾功能损伤和 VD 缺乏。在肾脏疾病进展期间, 由于钙磷酸盐形成和沉积, 磷酸盐逐渐保留, 血清钙逐渐减少, 从而继发性引起甲状旁腺激素分泌[8]。高磷血症可以增加血浆成纤维细胞生长因子 23(FGF23)浓度, 抑制 1,25(OH)₂D₃ 合成。肾小球滤过率降低和血清 25(OH)D₃ 合成降低限制活性 VD 合成[9]。FGF23 受体与膜 Klotho(s-Klotho)形成复合物, 是 FGF23 的辅受体。s-Klotho 其分泌形式为可溶性 Klotho, 作为一种体液因子, 参与调节内皮细胞中一氧化氮的生成, 保存内皮完整和通透性, 肾脏中钙稳态, 以及抑制细胞内胰岛素和胰岛素样生长因子-1 信号。S-Klotho 水平随着白蛋白排泄率增加下降。随着 eGFR 下降而增加。FGF23 水平升高是钙磷代谢受损的第一个迹象, 出现在甲状旁腺激素和磷酸盐水平升高之前。UACR 升高时 FGF23 水平升高, 病理性升高的 FGF23 可能增加 Klotho 基因表达[10][11], Klotho 表达可能由于 FGF23 水平增加而增加。高磷血症还刺激进行性甲状旁腺增生, 随后 VD 和钙受体表达减少, 使患者容易发生甲状旁腺对钙代谢失调[12]。在两组患者中尽管血磷比较差异无统计学意义, 仅有血钙比较差异有统计学意义, PTH 以有明显差异, 且显性蛋白尿组相比较于微量蛋白尿组患有甲状旁腺功能亢进概率更高。我们认为 DKD 引起肾损伤导致钙磷代谢紊乱, 血钙降低, 从而导致 PTH 升高, PTH 提示 DKD 显性蛋白尿更具有意义。

众所周知, 慢性肾脏病会影响甲状腺激素代谢[13]。有人认为特别是在 ESRD 中甲状腺功能减退有很高的流行率[14]。ESRD 患者中 FT3、FT4 降低, TSH 升高[15]。这种变化的潜在机制仍不清楚, 且结论存在争议。一项研究表明 DKD 患者相比较于无 DKD 患者 TSH 升高, FT3 降低, 且低 T3 综合征和亚临床甲减发病率更高, 且 TSH 与尿微量白蛋白/肌酐呈正相关[16]。另一项研究表明 TSH 和 FT3 是 2 型糖尿病 DKD 发病的有效预测因子[17]。在我们这项研究中, TSH 两组间差异无统计学意义, FT3、FT4 在显性蛋白尿组相较于微量蛋白尿组降低, 且 logistic 回归中提示血清 FT3 降低为显性蛋白尿的危险因素。可能因为我们的研究对象排除 ESRD 阶段患者, 仅表现为 FT3、FT4 降低, TSH 无明显变化。

5. 结论

综上所述, PTH 升高及 FT3 降低可能为 DKD 显性蛋白尿的危险因素。血清 PTH 升高及 FT3 降低, 提示 DKD 患者可疑进展为显性蛋白尿。对 DKD 患者早期干预有助于扭转蛋白尿或延缓进入终末期肾病阶段。

参考文献

- [1] Koye, D., Magliano, D., Nelson, R., *et al.* (2018) The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **25**, 121-132. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.10.011>
- [2] American Diabetes Association (2020) Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, **43**, S135-S151.
- [3] Cheng, H., Xu, X., Lim, P., *et al.* (2021) Worldwide Epidemiology of Diabetes-Related End-Stage Renal Disease, 2000-2015. *Diabetes Care*, **44**, 89-97. <https://doi.org/10.2337/dc20-1913>

- [4] 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) (下) [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(9): 757-784.
- [5] Mogensen, C., Christensen, C. and Vittinghus, E. (1983) The Stages in Diabetic Renal Disease. With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, **32**, 64-78. <https://doi.org/10.2337/diab.32.2.S64>
- [6] Oshima, M., Shimizu, M., Yamanouchi, M., *et al.* (2021) Trajectories of Kidney Function in Diabetes: A Clinicopathological Update. *Nature Reviews Nephrology*, **17**, 740-750. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00462-y>
- [7] Ketteler, M. and Ambühl, P. (2021) Where Are We Now? Emerging Opportunities and Challenges in the Management of Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease. *Journal of Nephrology*, **34**, 1405-1418. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01082-2>
- [8] Bargagli, M., Arena, M., Naticchia, A., *et al.* (2021) The Role of Diet in Bone and Mineral Metabolism and Secondary Hyperparathyroidism. *Nutrients*, **13**, 2328. <https://doi.org/10.3390/nu13072328>
- [9] González, E., Sachdeva, A., Oliver, D., *et al.* (2004) Vitamin D Insufficiency and Deficiency in Chronic Kidney Disease. A Single Center Observational Study. *American Journal of Nephrology*, **24**, 503-510. <https://doi.org/10.1159/000081023>
- [10] Kuro, O. (2012) Klotho in Health and Disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **21**, 362-368. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32835422ad>
- [11] Choi, B., Kim, C., Lim, Y., *et al.* (2010) Transcriptional Activation of the Human Klotho Gene by Epidermal Growth Factor in HEK293 Cells; Role of Egr-1. *Gene*, **450**, 121-127. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2009.11.004>
- [12] Cunningham, J., Locatelli, F. and Rodriguez, M. (2011) Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *Journal of the American Society of Nephrology*, **6**, 913-921. <https://doi.org/10.2215/CJN.06040710>
- [13] Da Costa, A., Pellizzari, C., Carvalho, G., *et al.* (2016) High Prevalence of Subclinical Hypothyroidism and Nodular Thyroid Disease in Patients on Hemodialysis. *Hemodialysis International*, **20**, 31-37. <https://doi.org/10.1111/hdi.12339>
- [14] Kaptein, E. (1996) Thyroid Hormone Metabolism and Thyroid Diseases in Chronic Renal Failure. *Endocrine Reviews*, **17**, 45-63. <https://doi.org/10.1210/edrv-17-1-45>
- [15] Sanai, T., Okamura, K., Kishi, T., *et al.* (2015) Importance of Specific Reference Values for Evaluation of the Deteriorating Thyroid Function in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Journal of Endocrinological Investigation*, **38**, 47-56. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0121-6>
- [16] Zhao, W., Li, X., Liu, X., *et al.* (2018) Thyroid Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy: A Single Center Study. *Journal of Thyroid Research*, **2018**, Article ID: 9507028. <https://doi.org/10.1155/2018/9507028>
- [17] Fei, X., Xing, M., Wo, M., *et al.* (2018) Thyroid Stimulating Hormone and Free Triiodothyronine Are Valuable Predictors for Diabetic Nephropathy in Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals of Translational Medicine*, **6**, 305. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.07.07>