

# 多因素联合预测超重及肥胖男性痛风患者慢性肾病发病的价值

辛宇 黄雅静 刘传峰 南慧琪 王颜刚

(青岛大学附属医院内分泌与代谢病科, 山东 青岛 266003)

**[摘要]** **目的** 探讨影响超重及肥胖男性痛风患者慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)发病的因素并建立 CKD 发病的预测模型。**方法** 回顾性分析 2014 年 6 月—2020 年 8 月就诊于青岛大学附属医院的 653 例超重及肥胖男性痛风患者的临床资料,依据美国国家肾脏基金会(NKF)制定的肾脏病预后质量指南(K/DOQI)将研究对象分为 CKD 组和非 CKD 组,比较两组患者的基本临床资料。采用单因素及多因素 logistic 回归分析评估 CKD 发病的独立预测因子,并构建临床预测模型,绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算 ROC 曲线下面积(AUC),比较不同指标预测 CKD 发病的价值。**结果** CKD 患者年龄、痛风病程、尿白蛋白/肌酐比值(UACR)以及血糖(FBG)、血清肌酐(SCr)水平明显长于或高于非 CKD 患者( $t = -8.934 \sim -2.397, P < 0.05$ ),肾小球滤过率(eGFR)及血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、促甲状腺激素(TSH)水平均明显低于非 CKD 患者( $t = 2.352 \sim 13.057, P < 0.05$ );logistic 回归分析显示,血清低 TSH 水平、高龄以及痛风病程较长与超重及肥胖男性痛风患者 CKD 发病的风险独立相关( $P < 0.05$ );ROC 曲线显示,血清中 TSH、年龄及痛风病程联合预测 CKD 发病的 AUC 值最大,为 0.725(95% CI = 0.689~0.759),灵敏度为 57.5%,特异度为 76.3%。**结论** 在超重及肥胖男性痛风患者中,血清低 TSH 水平、高龄及痛风病程较长与 CKD 的风险独立相关,三者联合预测 CKD 发病的价值较高。

**[关键词]** 痛风;肾功能不全,慢性;促甲状腺素;发病年龄;危险因素;Logistic 模型;诊断

**[中图分类号]** R589.7;R692.5

**[文献标志码]** A

## VALUE OF A COMBINATION OF VARIOUS FACTORS IN PREDICTING THE ONSET OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN OVERWEIGHT AND OBESE MALE PATIENTS WITH GOUT

XIN Yu, HUANG Yajing, LIU Chuanfeng, NAN Huiqi, WANG Yangang (Department of Endocrinology and Metabolism, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the influencing factors for the onset of chronic kidney disease (CKD) in overweight and obese male patients with gout, and to establish a predictive model for the onset of CKD. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 653 overweight and obese male patients with gout who attended The Affiliated Hospital of Qingdao University from June 2014 to August 2020, and they were divided into CKD group and non-CKD group according to Kidney Disease Outcome Quality Initiative formulated by the National Kidney Foundation. Basic clinical data were compared between the two groups. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to investigate independent predictive factors for the onset of CKD, and a clinical predictive model was established. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to calculate the area under the ROC curve (AUC), and different indicators were compared in terms of their value in predicting the onset of CKD. **Results** Compared with the non-CKD group, the CKD group had a significantly higher age, a significantly longer course of gout, and significantly higher urinary albumin-to-creatinine ratio and levels of fasting blood glucose and serum creatinine ( $t = -8.934 \sim -2.397, P < 0.05$ ), as well as significantly lower estimated glomerular filtration rate and serum levels of free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone (TSH) ( $t = 2.352 \sim 13.057, P < 0.05$ ). The logistic regression analysis showed that low serum TSH, old age, and a long course of gout were independently associated with the risk of CKD in overweight and obese male patients with gout ( $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis showed that the combination of serum TSH, age, and course of gout disease had the largest AUC of 0.725 (95% CI = 0.689–0.759) in predicting the onset of CKD, with a sensitivity of 57.5% and a specificity of 76.3%. **Conclusion** In overweight and obese male patients with gout, low serum TSH, old age, and a long course of gout are independently associated with the risk of CKD, and the combination of these three indicators has a high value in predicting the onset of CKD.

**[KEY WORDS]** Gout; Renal insufficiency, chronic; Thyrotropin; Age of onset; Risk factors; Logistic models; Diagnosis

痛风是嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄障碍所致

的一组异质性疾病,痛风石是痛风的特征性临床表现。慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是痛风常见的并发症,约 24% 的痛风患者会发生 3 期以上的 CKD<sup>[1]</sup>。随着病情的进展,CKD 会逐渐发

[收稿日期] 2023-05-14; [修订日期] 2023-07-25

[基金项目] 山东省卫生健康委员会基金项目(S190009280000)

[通讯作者] 王颜刚, Email: wangyg@qdu.edu.cn

展为肾衰竭,最终形成尿毒症,甚至威胁患者生命。故早期评估病情严重程度及预后情况对改善患者预后尤为重要。既往研究表明,男性、BMI、高龄、慢性炎症、痛风病程较长和高脂饮食均是 CKD 的危险因素。炎症、激素、葡萄糖和脂质代谢紊乱均与痛风和 CKD 的发生有关<sup>[2-3]</sup>。在炎症情况下,下丘脑中 2 型脱碘酶增加,使促甲状腺激素释放激素(TRH)的表达下降<sup>[4-5]</sup>,抑制使促甲状腺激素(TSH)的分泌,降低血清甲状腺激素水平。肾脏的生长发育及功能维持与甲状腺激素的水平密切相关<sup>[6]</sup>。TSH 水平是否与超重及肥胖男性痛风患者 CKD 发生相关尚未见报道。本研究聚焦于超重及肥胖男性痛风患者,旨在探讨影响超重及肥胖男性痛风患者 CKD 发病的因素并建立 CKD 发病的预测模型,为临床上预测患者 CKD 的发生发展提供一定的依据。现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

收集 2014 年 6 月—2020 年 8 月于我院就诊的 653 例 18~80 岁痛风患者的临床资料。痛风的诊断依据 2015 年美国风湿病学会年会以及欧洲抗风湿病联盟年会制定的痛风分类标准<sup>[7]</sup>。纳入标准:①男性患者;②BMI $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup>者。排除标准:①患有原发性肾小球疾病者;②患有狼疮性肾炎、糖尿病肾病以及高血压肾病等继发性肾脏疾病者;③数据不完整者。依据美国国家肾脏基金会(NKF)制定的肾脏病预后质量指南(K/DOQI)将研究对象分为 CKD 组和非 CKD 组<sup>[8-9]</sup>。

收集所有患者的年龄、性别、身高、体质量、血压以及痛风病程等一般临床资料。收集患者空腹状态下的血生化相关指标,包括血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血清肌酐(SCr)、血清尿酸(SUA)以及血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、TSH、游离甲状腺素(FT4)和游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)。收集患者肾小球滤过率(eGFR)和尿蛋白/肌酐比值(UACR)。

使用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的连续性变量以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。采用 logistic 回归分析 TSH、年龄及痛风病程与 CKD 的关系。采用多因素 logistic 回归分析 CKD 发病的危险因素,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

CKD 组患者年龄、痛风病程、UACR 以及血清 FBG、SCr 水平明显高于非 CKD 组( $t = -8.934 \sim -2.397, P < 0.05$ ),而 eGFR 及血清 FT3、TSH 水平明显低于非 CKD 组( $t = 2.352 \sim 13.057, P < 0.05$ ),其余指标两组比较差异无显著性( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	非 CKD 组 ( <i>n</i> = 573)	CKD 组 ( <i>n</i> = 80)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	47.25 $\pm$ 0.73	57.66 $\pm$ 2.30	-5.846	<0.001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	29.38 $\pm$ 0.17	28.58 $\pm$ 0.50	1.569	0.117
收缩压( <i>p</i> /mmHg)	137.50 $\pm$ 0.83	140.31 $\pm$ 3.03	-1.753	0.083
舒张压( <i>p</i> /mmHg)	85.77 $\pm$ 0.62	87.71 $\pm$ 2.23	-1.775	0.079
痛风病程(年)	7.33 $\pm$ 0.33	11.72 $\pm$ 1.29	-3.428	0.001
FBG( <i>c</i> /mmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	4.92 $\pm$ 0.04	5.40 $\pm$ 0.11	-2.397	0.018
HbA1c( $\%$ )	5.62 $\pm$ 0.02	5.73 $\pm$ 0.11	-1.451	0.151
TC( <i>c</i> /mmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	4.83 $\pm$ 0.05	4.67 $\pm$ 0.16	0.590	0.770
TG( <i>c</i> /mmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	2.02 $\pm$ 0.07	1.85 $\pm$ 0.24	1.184	0.237
HDL-C( <i>c</i> /mmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	1.12 $\pm$ 0.01	1.08 $\pm$ 0.05	0.831	0.406
LDL-C( <i>c</i> /mmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	2.97 $\pm$ 0.04	2.84 $\pm$ 0.13	0.411	0.681
SUA( <i>c</i> /μmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	485.91 $\pm$ 6.51	511.00 $\pm$ 23.98	-0.224	0.822
SCr( <i>c</i> /μmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	75.76 $\pm$ 0.84	110.69 $\pm$ 6.36	-8.934	<0.001
eGFR[mL $\cdot$ min <sup>-1</sup> $\cdot$ (1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	106.96 $\pm$ 1.19	70.48 $\pm$ 4.86	13.057	<0.001
UACR	11.65 $\pm$ 1.25	88.49 $\pm$ 24.94	-3.070	0.004
TSH( <i>c</i> /mU $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	2.60 $\pm$ 0.16	1.71 $\pm$ 0.18	2.352	0.019
FT3( <i>c</i> /pmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	4.70 $\pm$ 0.04	4.29 $\pm$ 0.13	4.279	<0.001
FT4( <i>c</i> /pmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	16.51 $\pm$ 0.14	16.45 $\pm$ 0.36	-0.225	0.822

### 2.2 影响 CKD 发病的多因素 logistic 回归分析

以 BMI、年龄、痛风病程、血清 FBG、血清 TSH 等为自变量,以是否患 CKD 为因变量进行 logistic 回归分析,结果显示,在未调整混杂因素的模型中,血清 TSH、年龄、痛风病程、血清 FBG 对 CKD 有显著影响( $P < 0.05$ ),矫正了年龄、BMI、痛风病程、FBG、HbA1c、LDL-C、HDL-C、TC、TG 混杂因素以后,血清低 TSH 水平、高龄以及痛风病程较长是 CKD 发生的独立危险因素。超重以及肥胖男性痛风患者 CKD 发病的预测概率模型为  $\text{logit}(P) = -5.037 + 0.036 \times \text{年龄} + 0.042 \times \text{痛风病程} + (-0.293) \times \text{血清 TSH}$ 。结果见表 2。

### 2.3 年龄、痛风病程、血清 TSH 及三者联合预测 CKD 发病的价值

单因素预测模型,血清 TSH 预测 CKD 发病的 AUC 值为 0.623(95%CI = 0.584~0.660),截断值

为 0.8, 灵敏度为 43.8%, 特异度为 78.2%; 年龄预测 CKD 发病的 AUC 值为 0.688 (95% CI = 0.651 ~ 0.724), 截断值为 56.5, 灵敏度为 56.3%, 特异度为 75.4%; 痛风病程预测 CKD 发病的 AUC 值为 0.619 (95% CI = 0.580 ~ 0.656), 截断值为 9.5, 灵敏度为

52.5%, 特异度为 67.4%; 血清 TSH、年龄及痛风病程联合预测 CKD 发病的 AUC 最大 ( $z = 2.222 \sim 3.030, P < 0.05$ ), 为 0.725, 灵敏度为 57.5%, 特异度为 76.3%, 约登指数为 0.338, 对预测 CKD 发病的价值较高。见图 1。

表 2 影响 CKD 发病的多因素 logistic 回归分析

变量	未调整混杂因素				调整混杂因素			
	$\beta$	SE	OR(95%CI)	P	$\beta$	SE	OR(95%CI)	P
TSH	-0.349	0.108	0.705(0.571~0.871)	0.001	-0.293	0.118	0.746(0.592~0.941)	0.013
年龄	0.049	0.009	1.050(1.032~1.068)	<0.001	0.036	0.011	1.036(1.014~1.059)	0.002
BMI	-0.067	0.043	0.936(0.861~1.017)	0.118	0.011	0.050	1.011(0.917~1.115)	0.821
痛风病程	0.068	0.017	1.070(1.034~1.107)	<0.001	0.042	0.020	1.043(1.004~1.084)	0.031
FBG	0.484	0.181	1.623(1.139~2.313)	0.007	0.241	0.217	1.272(0.831~1.948)	0.268
HbA1c	0.520	0.274	1.682(0.983~2.878)	0.058	0.136	0.309	1.145(0.625~2.100)	0.661
HDL-C	-0.397	0.478	0.672(0.264~1.714)	0.406	-0.462	0.709	0.630(0.157~2.528)	0.515
LDL-C	-0.062	0.151	0.940(0.698~1.264)	0.680	0.033	0.481	1.033(0.402~2.653)	0.946
TC	-0.070	0.118	0.933(0.740~1.176)	0.555	-0.114	0.426	0.892(0.387~2.057)	0.789
TG	-0.125	0.106	0.882(0.716~1.086)	0.237	0.044	0.135	1.045(0.803~1.361)	0.743

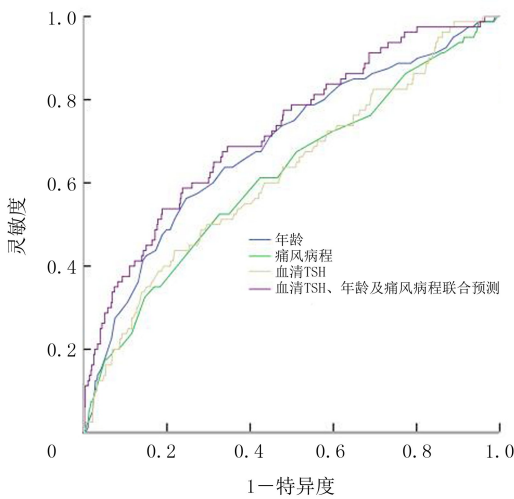


图 1 血清 TSH、年龄、痛风病程及三者联合预测 CKD 发病的 ROC 曲线

### 3 讨论

CKD 被定义为各种原因引起的慢性肾脏结构与功能异常  $\geq 3$  个月, 伴或不伴 eGFR 下降。既往研究表明, 痛风患者 CKD 的发生率较高<sup>[10]</sup>。本研究结果显示, 超重及肥胖男性痛风患者 CKD 的发生率为 12.3%。CKD 不仅影响患者生活质量, 还给学生带来沉重的经济负担, 随着病情的进展, 甚至威胁生命。因此, 防治 CKD 的发生、发展具有重要的临床意义。

本研究结果表明, 与非 CKD 组患者相比, CKD 组患者痛风病程更长, 在矫正混杂因素后, 痛风病程是 CKD 发病的独立危险因素, 与既往研究结果一致<sup>[11]</sup>, 提示痛风病程可作为预测 CKD 发病的可靠

指标之一。痛风病程较长的患者易合并 CKD, 可能与痛风反复发作有关, 尿酸水平波动可引发氧化应激<sup>[12]</sup>, 刺激入球小动脉的平滑肌细胞增殖, 从而降低肾脏的灌注量<sup>[13]</sup>, 引起肾损伤。

本研究结果显示, 与非 CKD 组患者相比, CKD 组患者年龄更高, 在矫正混杂因素后, 年龄与 CKD 的发病仍显著相关。高龄是 CKD 发病的重要危险因素, CKD 在老年人中的患病率要明显高于一般人群, eGFR 随着年龄的增长而下降<sup>[14]</sup>, 虽然一些研究认为与年龄相关的 eGFR 降低是生理性的<sup>[15]</sup>, 但当 eGFR 降低至诊断阈值以下时, 便增加了不良结局发生的风险。

本研究结果表明, 在调整年龄、BMI 等混杂因素后, logistic 回归分析提示血清低 TSH 水平、高龄及痛风病程较长是超重及肥胖男性痛风患者 CKD 发生的独立危险因素。TSH 是垂体前叶分泌的激素之一, 可以与甲状腺滤泡细胞上 G 蛋白偶联的 TSH 受体结合, 刺激甲状腺激素的产生和释放, 在维持正常甲状腺功能中起到重要的调节作用<sup>[16]</sup>。研究表明, 在甲状腺功能正常的人群中, 血清 TSH 水平与 CKD 发病风险无关<sup>[17]</sup>。然而也有研究表明, 血清 TSH 水平升高与 CKD 发病风险相关<sup>[18]</sup>。本研究纳入的人群是超重及肥胖男性痛风患者, 研究人群以及样本量的不同可能是本研究与既往研究结果不一致的原因, 因此, 血清 TSH 水平与 CKD 发病的相关性还有待进一步探讨。研究显示, 在炎症情况下, 下丘脑 2 型脱碘酶表达上调, 导致局部三碘甲状腺原氨酸升高, 从而降低室旁核中 TRH 的

表达,抑制 TSH 的分泌<sup>[5]</sup>。FT3 是一种受 TSH 调控的甲状腺激素,对于蛋白质合成、能量的产生和调节有着极为重要的作用。LU 等<sup>[19]</sup>研究结果显示,65 岁以上的 CKD 患者血清 FT3 水平显著低于非 CKD 患者。本研究结果也表明,与非 CKD 组患者进行比较,CKD 组患者 FT3 水平较低,与既往研究结果一致。

本研究 ROC 曲线分析显示,血清 TSH 水平、年龄及痛风病程联合预测患者 CKD 发病的 AUC 值为 0.725,灵敏度为 57.5%,特异度 76.3%,约登指数为 0.338,其预测价值高于三者单独预测。多指标联合应用可以帮助临床医生更好地了解患者病情,提高诊断的准确性,制定更有效的治疗方案。

由于痛风好发于男性,且超重及肥胖在痛风患者中日益增多,因此,本研究以超重及肥胖男性痛风患者为主要研究对象。本研究为临床回顾性研究,研究结果显示血清 TSH 水平与 CKD 发病显著相关,但其具体机制尚未明确,仍需进一步进行大样本、前瞻性研究加以证实。

综上所述,超重以及肥胖男性痛风患者血清低 TSH 水平、高龄以及痛风病程较长是 CKD 发病的独立危险因素,并且其联合预测价值较高,这为超重及肥胖男性痛风患者 CKD 发病的诊治提供了数据支持。

**伦理批准和知情同意:**本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL27719)。所有试验过程均遵照《世界医学协会赫尔辛基宣言》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

**作者声明:**辛宇、黄雅静参与了研究设计;辛宇、刘传峰、南慧琪、王颜刚参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

### [参考文献]

[1] ROUGHLEY M J, BELCHER J, MALLEEN C D, et al. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: Meta-analysis of observational studies [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015,17(1):90.

[2] KJAERGAARD A D, TEUMER A, WITTE D R, et al. Obesity and kidney function: A two-sample Mendelian randomization study[J]. *Clin Chem*, 2022,68(3):461-472.

[3] MIHAI S, CODRICI E, POPESCU I D, et al. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 2180373.

[4] GUO Q L, WU Y, HOU Y Y, et al. Cytokine secretion and pyroptosis of thyroid follicular cells mediated by enhanced NL-

RP3, NLRP1, NLRC4, and AIM2 inflammasomes are associated with autoimmune thyroiditis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1197.

[5] DE VRIES E M, NAGEL S, HAENOLD R, et al. The role of hypothalamic NF- $\kappa$ B signaling in the response of the HPT-axis to acute inflammation in female mice [J]. *Endocrinology*, 2016,157(7):2947-2956.

[6] ECHTERDIEK F, RANKE M B, SCHWENGER V, et al. Kidney disease and thyroid dysfunction: The chicken or egg problem[J]. *Pediatr Nephrol*, 2022,37(12):3031-3042.

[7] MARIANI L H, BERNIS J S. The renal manifestations of thyroid disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012,23(1):22-26.

[8] IKIZLER T A, BURROWES J D, BYHAM-GRAY L D, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020,76(3 Suppl 1):S1-S107.

[9] LIN I H, DUONG T V, WONG T C, et al. Dietary nutrients and cardiovascular risk factors among renal transplant recipients[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(16): 8448.

[10] DALBETH N, GOSLING A L, GAFFO A, et al. Gout[J]. *Lancet*, 2021,397(10287):1843-1855.

[11] LIANG J, JIANG Y T, HUANG Y F, et al. Comorbidities and factors influencing frequent gout attacks in patients with gout: A cross-sectional study[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(7):2873-2880.

[12] SAITO Y, TANAKA A, NODE K, et al. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review[J]. *J Cardiol*, 2021, 78(1):51-57.

[13] COPPOLINO G, LEONARDI G, ANDREUCCI M, et al. Oxidative stress and kidney function: A brief update[J]. *Curr Pharm Des*, 2018,24(40):4794-4799.

[14] LEVEY A S, INKER L A, CORESH J. "Should the definition of CKD be changed to include age-adapted GFR criteria?"[J]. *Kidney Int*, 2020,97(1):37-40.

[15] ORTIZ A, MATTACE-RASO F, SOLER M J, et al. Ageing meets kidney disease[J]. *Clin Kidney J*, 2022, 15(10):1793-1796.

[16] XING D Y, LIU D L, LI R, et al. Factors influencing the reference interval of thyroid-stimulating hormone in healthy adults: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Endocrinol*, 2021,95(3):378-389.

[17] LEE D Y, JEE J H, JUN J E, et al. The effect of TSH change per year on the risk of incident chronic kidney disease in euthyroid subjects[J]. *Endocrine*, 2017,55(2):503-512.

[18] ELLERVIK C, MORA S, RIDKER P M, et al. Hypothyroidism and kidney function: A Mendelian randomization study [J]. *Thyroid*, 2020,30(3):365-379.

[19] LU W, BAI Y, ZHANG Y, et al. Thyroid function and age-related decline in kidney function in older Chinese adults: A cross-sectional study[J]. *BMC Geriatr*, 2022,22(1):221.