

· 综述 ·

糖尿病患者合并甲状腺功能异常的机制及其影响

朱丹 陈国芳 刘超 蔡可英

【摘要】 糖尿病患者甲状腺功能异常的发生率是非糖尿病患者的 2~3 倍。甲状腺激素与糖代谢多个环节密切相关。糖尿病患者合并甲状腺功能异常时不仅加重机体的糖代谢异常,而且可以增加心血管疾病的风险。早期发现糖尿病患者潜在的甲状腺功能异常并及时纠正,可避免患者出现血糖控制紊乱及严重的合并症。

【关键词】 糖尿病;甲状腺功能亢进症;甲状腺功能减退症;自身免疫性甲状腺疾病

Mechanisms of diabetes combined with thyroid dysfunction and its influence Zhu Dan*, Chen Guofang, Liu Chao, Cai Keying. * Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221006, China

Corresponding author: Cai Keying, Email: caikeying@medmail.com.cn

【Abstract】 The incidence of thyroid dysfunction in patients with diabetes is 2-3 times higher than nondiabetic patients. Thyroid hormone is closely related to many links of glucose metabolism. Diabetic patients combined with thyroid dysfunction not only increase the body's glucose metabolic abnormalities, but also increase the risk of cardiovascular disease. The early detection of potential thyroid dysfunction in patients with diabetes, and timely correction can avoid glycemic disturbance and severe complications.

【Key words】 Diabetes mellitus; Hyperthyroidism; Hypothyroidism; Autoimmune thyroid diseases

甲状腺激素对胰岛细胞有双重影响,既可以加快胰岛素的分解,又可以降低机体对胰岛素的敏感性^[1]。不仅如此,甲状腺激素尚可以调节胰岛细胞功能,胚胎期甲状腺激素缺乏,可增加成年后糖代谢异常的风险^[2]。另一方面,糖尿病亦容易合并甲状腺疾病,尤其是甲状腺结节和自身免疫性甲状腺疾病(AITD),患者出现甲状腺功能异常的几率明显增加^[3]。糖尿病患者发生甲状腺功能异常时不仅会导致葡萄糖的吸收及利用发生障碍,血糖控制不佳,而且会增加患者心血管、肾脏疾病及其他并发症的患病风险。因此,临床医师应重视糖尿病患者的甲状腺功能。

1 糖尿病患者中甲状腺疾病的流行趋势

国内外研究显示,糖尿病患者合并甲状腺功能异常的患病率介于12.5%~51.6%之间,是非糖尿病患者的2~3倍^[4]。早期一项对1型糖尿病患者的研究发现,桥本甲状腺炎的患病率为17.6%,其

中,77%的患者甲状腺功能正常,14%呈现甲状腺功能减退症(甲减),而甲状腺功能亢进症(甲亢)的患病率为9.0%^[5]。2013年的一项对386例糖尿病患者的横断面调查研究表明,糖尿病患者甲状腺功能异常的患病率达14.7%,其中大部分属于亚临床甲减^[6]。成人隐匿型自身免疫糖尿病是1型糖尿病的特殊亚型,患者甲状腺过氧化酶抗体(TPOAb)阳性的检出率高达16.7%^[7]。

2型糖尿病患者合并甲状腺功能异常的患病率与1型糖尿病相似。Witting等^[8]对2型糖尿病患者的研究发现,其甲状腺功能异常的总患病率为27.3%,65.2%为甲减,36.3%为甲亢,桥本甲状腺炎占27%。其中,女性发病率高达62.6%。

目前,尚缺乏特殊类型糖尿病患者甲状腺疾病患病率的研究资料,但是,妊娠糖尿病已被证实是AITD的独立危险因素^[9]。2014年的一项调查研究发现,妊娠糖尿病患者甲状腺功能异常的发病率在16.7%。另外,产后甲状腺炎是一种常见的甲状腺功能异常,其在糖尿病人群中的患病率高达19.6%^[10]。需要指出的是,妊娠早期出现甲状腺功能异常以及AITD可以增加妊娠糖尿病和不良妊娠结局的风险^[11]。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.03.016

作者单位:221006 徐州医学院第二附属医院内分泌科(朱丹,蔡可英);210028 南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病院区(陈国芳,刘超)

通信作者:蔡可英,Email:caikeying@medmail.com.cn

鉴于糖尿病患者合并甲状腺功能异常有较高的发病率,对于糖尿病患者应该筛查甲状腺功能,若没有异常,应每年复查 1 次。一旦发现异常,应及时根据患者具体情况制定合适的治疗方案。

2 糖尿病合并甲状腺疾病的机制

2.1 病理生理学机制 糖尿病可从多种途径影响甲状腺功能。糖尿病时机体处于高分解代谢状态,可影响甲状腺滤泡细胞的能量利用,致碘泵功能障碍,甲状腺摄碘能力降低,使碘的有机化受到影响,同时甲状腺对促甲状腺激素(TSH)的反应性减低,这些均减少甲状腺激素的合成。高血糖时胰岛素绝对或相对不足可使外周组织 5'脱碘酶的活性下降,代谢紊乱亦可减少肝脏对 5'脱碘酶合成分泌的影响,导致 T_4 向 T_3 转化减少,出现甲状腺激素水平及活性降低, TSH 水平升高,使糖尿病患者发生甲减^[12]。再者糖尿病患者由于代谢紊乱、酸碱平衡失调、组织缺氧等各种原因可直接或间接影响下丘脑-垂体-甲状腺轴的功能。另外,机体在严重应激状态下,皮质醇抑制 TSH 释放激素分泌、也抑制 TSH 对其刺激的反应性,使甲状腺激素的生成减少,故糖尿病病程长且有代谢紊乱的患者更易发生甲状腺功能异常。近年来研究发现,糖尿病患者体内炎症反应因子,如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-1、IL-6 等水平明显升高^[13]。炎症因子亦会影响甲状腺激素的合成及释放。TNF 可直接阻断 TSH 对人甲状腺细胞的转运功能。IL-6 可阻断 TSH 的释放及抑制甲状腺过氧化物酶 mRNA 的合成,使 T_3 产生减少。

2.2 免疫遗传学机制 AITD 以甲状腺 T 细胞浸润及相关抗体(TPOAb 和甲状腺球蛋白抗体)阳性为特征。1 型糖尿病患者甲状腺相关抗体阳性率较非糖尿病患者高,提示 1 型糖尿病与 AITD 之间有一些共性。除免疫学机制外,两者在遗传学上亦有一定的相关性。1 型糖尿病与 AITD 都有明显的家族聚集性。越来越多的研究显示,1 型糖尿病合并 AITD 与细胞毒性淋巴细胞相关抗原-4、人白细胞抗原(HLA)、蛋白酪氨酸酶非受体型 22 等的基因多态性密切相关^[14]。研究表明,AITD 与 1 型糖尿病的遗传基因与种族、地理环境等因素有关。对白种人的研究发现,1 型糖尿病合并 AITD 患者与 HLA-DR3、HLA-DR4 基因的过表达密切相关^[15]。而对中国台湾的一项研究发现,这两种疾病共存的患者体内 DRB1 * 0405、DQA1 * 0301、DB1 * 0401 明显升高^[16]。

3 糖尿病合并甲状腺功能异常对机体的影响

3.1 临床或亚临床甲亢对糖尿病患者的影响 过量的甲状腺激素可促进胃肠道对葡萄糖的吸收、肝糖分解及糖异生,使肝糖输出增加,脂肪分解作用加强。长期甲状腺激素过多诱导胰岛素拮抗激素分泌增加,胰岛素受体数目减少等导致胰岛素抵抗,引起血糖升高。升高的甲状腺激素可使糖尿病患者的血糖难以控制在正常范围,甚至引起血糖的急性状态,如酮症酸中毒、高渗状态^[17]。1 型糖尿病由于发病较早,胰岛细胞破坏较重,长期的高血糖导致机体内分泌紊乱,尤其需要重视甲状腺功能的检查,避免出现血糖过高诱发的急性并发症。

糖尿病患者有较高的心血管疾病发生率,而甲状腺激素增多亦会诱发患者发生心房颤动和心力衰竭,故糖尿病患者合并临床或亚临床甲亢时,其心房颤动的高发生率高达甲状腺功能正常者的 3 倍^[18]。另外,亚临床甲亢可增加绝经后妇女尤其是糖尿病患者骨质疏松的发病率。

3.2 临床或亚临床甲减对糖尿病患者的影响 研究表明,母体甲状腺激素水平下降可造成胚胎期胰岛 β 细胞发育不良,以致胎儿出生后出现胰岛分泌功能减弱和糖代谢紊乱,提示孕期甲减可增加其子代糖尿病的发病风险,而胚胎期胰岛 β 细胞发育不良则是关键因素^[19]。然而,目前对于此现象的具体机制仍无明确的解释。

甲减时由于甲状腺激素缺乏,组织代谢产生的酶不足或者酶活性下降,导致体内碳水化合物的吸收缓慢,肝糖输出、糖异生及葡萄糖的利用均减少,还会导致机体对胰岛素的敏感性降低,最终导致低血糖的发生。研究发现,糖尿病合并甲减的儿童及青少年常会发生低血糖,但经甲状腺激素治疗后,低血糖的发生率明显降低^[20]。合并甲减的糖尿病患者,可能由于肝糖生成的减少,因此对胰岛素的需求降低。

亚临床甲减是心血管疾病的独立危险因素之一,故其可以增加糖尿病患者发生心血管疾病的风险^[21]。亚临床甲减可加重糖尿病患者的脂代谢紊乱。再者,合并亚临床甲减的糖尿病患者由于心输出量减少和外周阻力血管增加,糖尿病肾病的发病风险亦明显增加,当糖尿病患者体内血清 TSH 在 $2.0 \sim 4.0 \mu\text{mol/L}$ 时,其发生糖尿病视网膜病变的风险显著增加^[22]。

甲状腺激素的缺乏在一定程度上可加重糖代谢

紊乱,加之糖尿病合并甲减通常起病隐匿,进展缓慢,临床表现复杂且无特异性,故易造成误诊漏诊,临床上需及时筛查。对 2 型糖尿病患者,特别是近期血糖出现波动或者控制不稳定时,应监测患者甲状腺功能,尤其是老年患者。因为老年性甲减的临床表现如乏力、反应迟钝、记忆力减退、淡漠等与老年性痴呆的表现极为相似,外加患者感知功能障碍,在临床上往往容易被忽视,从而加重患者病情。通过补充甲状腺激素可在一定程度上纠正糖代谢紊乱,减少降糖药物的使用。

4 结语

目前,糖尿病合并甲状腺异常的患病率明显升高,其表现形式多种多样。而糖尿病一旦合并甲状腺功能异常,可对体内糖、脂肪、蛋白质的代谢造成不良影响,进而促进糖尿病及其并发症的发生、发展。因此,对糖尿病患者应当重视甲状腺功能异常的筛查和早期防治。

参 考 文 献

- [1] Mastracci TL, Evans-Molina C. Pancreatic and islet development and function; the role of thyroid hormone [J]. *J Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, 2(3): pii: 1044.
- [2] Taguchi Y, Tasaki Y, Terakado K, et al. Impaired insulin secretion from the pancreatic islets of hypothyroidal growth-retarded mice [J]. *J Endocrinol*, 2010, 206(2): 195-204. DOI: 10.1677/JOE-09-0465.
- [3] Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75(1): 1-9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x.
- [4] Kavanagh-Wright L, Smith TP, Gibney J, et al. Characterization of macrolactin and assessment of markers of autoimmunity in macrolactinaemic patients [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 70(4): 599-605. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03402.x.
- [5] Roldán MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Nutr Metab*, 1999, 12(1): 27-31.
- [6] Palma CC, Pavesi M, Nogueira VG, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2013, 5(1): 58. DOI: 10.1186/1758-5996-5-58.
- [7] 金萍, 周智广, 杨琳, 等. 成人隐匿性自身免疫糖尿病与甲状腺自身免疫的关系 [J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(5): 363-367.
- [8] Witting V, Bergis D, Sadet D, et al. Thyroid disease in insulin-treated patients with type 2 diabetes: a retrospective study [J]. *Thyroid Res*, 2014, 7(1): 2. DOI: 10.1186/1756-6614-7-2.
- [9] Vitacolonna E, Lapolla A, Di Nenno B, et al. Gestational diabetes and thyroid autoimmunity [J]. *Int J Endocrinol*, 2012, 2012: 867415. DOI: 10.1155/2012/867415.
- [10] Maleki N, Tavosi Z. Evaluation of thyroid dysfunction and autoimmunity in gestational diabetes mellitus and its relationship with postpartum thyroiditis [J]. *Diabet Med*, 2015, 32(2): 206-212. DOI: 10.1111/dme.12580.
- [11] Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): 4464-4472. DOI: 10.1210/jc.2012-2540.
- [12] Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, et al. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes [J]. *Endocrine*, 2011, 39(1): 28-32. DOI: 10.1007/s12020-010-9408-3.
- [13] Mikos H, Mikos M, Rabska-Pietrzak B, et al. The clinical role of serum concentrations of selected cytokines: IL-1 β , TNF- α and IL-6 in diagnosis of autoimmune thyroid disease (AITD) in children [J]. *Autoimmunity*, 2014, 47(7): 466-472. DOI: 10.3109/08916934.2014.914175.
- [14] Villano MJ, Huber AK, Greenberg DA, et al. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4): 1458-1466. DOI: 10.1210/jc.2008-2193.
- [15] Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity [J]. *Immunol Res*, 2012, 54(1-3): 204-213. DOI: 10.1007/s12026-012-8302-x.
- [16] Chuang LM, Wu HP, Chang CC, et al. HLA DRB1/DQA1/DQB1 haplotype determines thyroid autoimmunity in patients with insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996, 45(5): 631-636.
- [17] Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75(1): 1-9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x.
- [18] Asvold BO, Bjørø T, Platou C, et al. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT study in Norway [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(6): 911-917. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04477.x.
- [19] Farahani H, Ghasemi A, Roghani M, et al. The effect of maternal hypothyroidism on the carbohydrate metabolism and insulin secretion of isolated islets in adult male offspring of rats [J]. *Horm Metab Res*, 2010, 42(11): 792-797. DOI: 10.1055/s-0030-1262826.
- [20] Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, et al. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes [J]. *Endocrine*, 2011, 39(1): 28-32. DOI: 10.1007/s12020-010-9408-3.
- [21] Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RG, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(3): 852-861. DOI: 10.1210/jc.2011-1978.
- [22] Yang JK, Liu W, Shi J, et al. An association between subclinical hypothyroidism and sight-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(5): 1018-1020. DOI: 10.2337/dc09-1784.

(收稿日期: 2015-06-24)