

· 综述 ·

碘与代谢性疾病关系的研究进展

翟晓丹¹ 单忠艳² 李玲¹¹中国医科大学附属盛京医院内分泌科, 沈阳 110004; ²中国医科大学附属第一医院内分泌科, 沈阳 110001

通信作者: 李玲, Email: liling8864@hotmail.com

【摘要】 碘参与甲状腺激素的合成, 在人体生命活动中起重要作用。然而, 大量证据表明, 碘也可参与甲状腺外的其他组织器官的生理和病理过程, 对于具有碘摄取功能的组织器官, 碘可独立于甲状腺激素发挥抗氧化、促凋亡及促分化等作用, 可能对代谢性疾病具有调控作用。近来很多临床研究关注了碘营养与代谢性疾病的相互关系, 但受评估碘营养状态的指标不同等多种因素干扰, 各研究不能得到统一结论。有必要开展设计严谨的前瞻性研究和基础研究, 进一步探索碘与代谢的关系及其作用机制。

【关键词】 碘; 代谢性疾病; 肥胖; 血脂异常; 抗氧化

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20211201-12003

Research progress on the correlation between iodine and metabolic diseases Zhai Xiaodan¹, Shan Zhongyan², Li Ling¹. ¹Department of Endocrinology and Metabolism, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; ²Department of Endocrinology and Metabolism, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China
Corresponding author: Li Ling, Email: liling8864@hotmail.com

【Abstract】 Iodine is involved in the synthesis of thyroid hormones and plays an important role in human life. However, considerable evidence indicate that iodine could also be implicated in the physiological and pathological processes of extrathyroidal tissues and organs. Iodine has antioxidant, pro-apoptotic and pro-differentiation effects on organs with iodine uptake capacity independently of thyroid hormones. Iodine may play an important role in regulating of metabolic diseases. Recently, multiple clinical studies focused on the correlation between iodine status and metabolic diseases. However, the results of different studies were inconsistent because different indicators were used in assessing the iodine status. It is necessary to design and conduct prospective studies and basic studies to further explore the relationship and mechanism between iodine and metabolic diseases.

【Keywords】 Iodine; Metabolic diseases; Obesity; Dyslipidemia; Antioxidant

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20211201-12003

代谢性疾病包括中心性肥胖、糖尿病、高血压和血脂异常等, 代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 的患病率逐年上升, 据报道, 中国成人 MS 的患病率为 33.9%, 受累人数高达 4.54 亿。代谢性疾病与心血管疾病的发生密切相关, 是导致全因死亡的重要因素, 这也促使我们不断探寻导致 MS 的危险因素, 采取有效的防治措施以控制其发病和降低危害。

碘是一种重要的微量元素, 70%~80% 聚集在甲

状腺中, 参与甲状腺激素的合成, 并进而影响智力、生长发育和组织器官的功能^[1]。然而, 体内大量的未合成甲状腺激素的碘, 其发挥的生物学功能仍有待探索。一些研究发现, 碘也可直接作用于可摄取碘的甲状腺外组织, 发挥抗氧化、促凋亡、促分化以及调节肠道菌群等作用^[2-3], 可能在代谢性疾病的发病机制中具有调控作用。

本文对碘与代谢性疾病的关系及潜在的作用机制加以综述, 为全面认识碘的作用以及探索相对安

全的碘营养范围提供参考。

1 碘作用于甲状腺外组织的分子基础

在甲状腺中,碘离子首先通过甲状腺滤泡细胞膜基底侧的钠碘同向转运体(sodium iodide symporter, NIS),从细胞外被主动转运到细胞内,其细胞内浓度可达血浆内浓度的 20~50 倍。主动摄碘是碘能在其他组织器官中发挥作用的前提基础。研究发现,一些组织与甲状腺一样具有主动摄碘能力,包括唾液腺、胃粘膜、乳腺、胸腺、皮肤、胎盘、卵巢、子宫、前列腺和胰腺等,这些组织中同样有 NIS 蛋白表达。近来也有研究表明还有其他分子直接参与碘离子向细胞内的转运,包括 Pendrin, anoctamin 1 (ANO1), 囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)和钠复合维生素转运体(sodium multivitamin transporter, SMVT)等^[1]。

碘是一种卤族元素,碘离子进入甲状腺滤泡细胞后被转运到顶膜,在甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)和过氧化氢参与下被氧化为活性碘,并与甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)中的酪氨酸残基选择性地结合。碘离子作为一种抗氧化剂,具有抗自由基、过氧化物和脂质过氧化等作用。因此,不仅在甲状腺中,碘在一些具有氧化应激发病机制的慢性疾病,如糖尿病、血脂异常、动脉硬化等中也可能具有重要作用。

2 碘与代谢性疾病的关系

2.1 临床研究 碘营养与代谢性疾病的临床关系的研究多数发表于近 5 年内。受采用的评估碘营养状况的指标不同(包括尿碘水平、地区水碘含量、每日碘摄入量等)、各代谢性疾病的评估标准不同、受试者的年龄性别以及是否排除甲状腺功能干扰等因素的影响,目前各研究结论尚不统一。

2.1.1 碘与 MS 高碘对 MS 有保护作用。横断面研究表明,尿碘与 MS 患病风险呈显著负相关^[4];另有研究表明 MS 患病率在不同尿碘分组间呈“U”型分布趋势,轻度碘过量时的患病率最低^[5]。面向韩国女性的前瞻性队列研究则表明,膳食碘摄入量与 MS 及其各组分的发病风险呈负相关^[6]。

2.1.2 碘与肥胖 中国甲状腺疾病、碘营养和糖尿病流行病学调查(TIDE 研究)显示,碘过量成人的

中心性肥胖患病风险更低^[5]。然而,也有研究显示在碘过量地区的育龄女性中,尿碘与肥胖率呈正相关^[7]。超重儿童尿碘更低^[8]。肥胖是碘缺乏的独立危险因素,与体重正常女性相比,肥胖女性的尿碘显著降低,行减重手术体重下降后尿碘随之显著升高^[9]。日本的一项随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)显示,予受试者减碘海带粉(相当于碘 1.03 mg/d)治疗 8 周,男性超重受试者的体脂率显著降低,且对甲状腺功能无影响^[10]。

2.1.3 碘与糖尿病 一项纳入 71 264 名女性受试者的队列研究显示,高膳食碘摄入量增加 2 型糖尿病(T2DM)的患病风险^[11]。横断面调查结果显示,碘过量地区人群的血糖更高,但该研究未排除游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)和游离甲状腺素(FT₄)的组间差异作用^[12]。然而,另一项大型横断面研究结果显示,按尿碘进行分组后,碘营养轻度升高对血糖具有保护作用,糖尿病、糖尿病前期、空腹血糖受损和糖耐量异常的患病率在不同尿碘分组间均呈现“U”型分布,且患病率最低点出现在尿碘为 300~499 μg/L 或 500~799 μg/L 组^[5]。另有研究表明血糖水平与水碘含量呈负相关,碘过量地区的孕妇和哺乳期女性患高血糖的风险更低^[13]。T2DM 患者的尿碘水平低于健康人群,并且 T2DM 患者的尿碘水平降低与胰岛素抵抗相关^[14]。

2.1.4 碘与高血压 TIDE 研究发现尿碘升高各组高血压的患病率更低^[5]。然而,两项中国研究显示碘过量地区人群的血压更高^[12-13],孕妇和哺乳期女性的收缩压与水碘含量呈正相关^[13]。碘缺乏则是妊娠高血压病和子痫前期的危险因素^[15]。

2.1.5 血脂异常 较多临床研究报道了碘营养与血脂异常的关系。一项早在 1958 年发表的芬兰研究表明,在排除了众多膳食因素的影响后,碘缺乏是高胆固醇(TC)血症的危险因素。美国健康与营养调查(NHANES)数据(2007—2012 年)显示,低尿碘人群(低于全体受试者尿碘的 10%水平)相较于高尿碘人群(高于全体受试者尿碘的 90%水平)而言,高 TC、高低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)的患病率增加^[16]。中国研究表明,血脂异常的患病率在不同尿碘分组间呈现“U”型分布,患病率最低点出现在尿碘轻度升高人群^[5]。另有研究表明高水碘(水碘

中位数 >100 g/L)对血脂异常具有保护作用,其中高甘油三酯(TG)和低高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)的患病率显著降低^[17]。RCT研究表明,碘补充可降低缺碘地区超重女性的高胆固醇血症患病风险^[18]。

2.1.6 碘与高尿酸血症和痛风 目前仅一项研究探讨了碘与高尿酸血症和痛风的关系,认为碘超足量(尿碘 $200 \sim 299$ $\mu\text{g/L}$)和碘过量(尿碘 ≥ 300 $\mu\text{g/L}$)对高尿酸血症和痛风均具有保护作用,碘与两者呈负相关^[19]。

2.1.7 碘与死亡风险 西班牙研究表明,中-重度碘缺乏(尿碘 <50 $\mu\text{g/L}$)人群全因死亡风险增加($RR=1.71, 95\% CI: 1.18 \sim 2.48$),碘过量不增加死亡风险^[20]。NHANES的数据则有相反结论,过量碘暴露(尿碘 ≥ 400 $\mu\text{g/L}$)人群全因死亡风险更高($HR=1.19, 95\% CI: 1.04 \sim 1.37$),而碘缺乏与死亡风险无关^[21]。

2.2 机制研究 有少量动物研究报道了碘与代谢指标的关系。较高剂量的碘(2.4 mg/L 和 4.8 mg/L)喂养可通过氧化应激机制导致小鼠肝脏脂肪变性^[22]。然而另一研究中,高碘喂养在不影响小鼠甲状腺激素水平和体重的情况下,雄鼠TG和雌鼠TC较正常碘喂养组呈显著降低^[23]。碘缺乏导致雄性小鼠TSH水平升高,加速脂肪分解和脂肪酸氧化供能^[24]。评估高碘对大鼠代谢组学影响的研究中,发现在甲状腺中,与儿茶酚胺代谢相关的酪氨酸代谢途径比甲状腺激素途径受到更显著的影响,并且与血液和尿液中的代谢变化(包括代谢调节剂、支链氨基酸、氧化应激和炎症反应)相一致^[25]。在肥胖小鼠中高碘干预可减轻体重,调节肠道菌群中致病细菌丰度和有益细菌比例,然而在正常体重小鼠中却观察到完全不同的变化^[3]。不同动物研究尚未得出一致结论,原因与碘干预的剂量、作用时间和对象不同以及是否引起甲状腺激素水平变化均有关。

目前有关碘对代谢的调控机制的相关研究较少。既往研究表明,碘在甲状腺外具有抗氧化抗炎作用。高能量饮食引起的营养过剩会促进氧化应激,机体抗氧化能力下降,加速糖脂代谢紊乱,碘的抗氧化特性可能有益于慢性代谢性疾病的发生发

展。碘能够调节促丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核转录因子- κB (nuclear factor kappa B, NF- κB)等信号通路,进而影响细胞周期和凋亡等表型,同时上述信号通路在能量代谢的各个环节也起着非常重要的作用。碘可以调节肠道微生物群^[3],影响外周血中的代谢产物^[26]。值得注意的是,碘通过形成碘脂质激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ , PPAR γ)介导抗肿瘤作用^[27],高碘还可调节2型脱碘酶活性^[28],而PPAR γ 和2型脱碘酶在调节脂肪细胞分化、脂质代谢和胰岛素敏感性等方面具有重要作用。尽管尚未进行实验验证,但上述碘的甲状腺外作用机制给予了我们一些提示,并指出了未来的研究方向。因此,碘与代谢的相关机制仍有待进一步探讨。

3 总结与展望

碘是人体必需的微量元素,碘营养水平与人体健康具有密切关系。多种组织器官表达NIS分子,具有主动摄碘能力,成为碘能在其他组织器官中发挥作用的前提基础。目前有很多研究支持碘在甲状腺外具有有益作用,但是关于碘对代谢性疾病的影响的研究仍不够系统和深入。同时,碘过量对甲状腺带来的不良影响不容忽视。在不影响甲状腺功能的范围内,探索相对安全,甚至有益于代谢的碘营养范围很有必要,为此需要设计控制干扰因素的前瞻性研究,并在基础研究中对其作用机制进行更深入的探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] De la Vieja A, Santisteban P. Role of iodide metabolism in physiology and cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2018, 25(4): R225-R245. DOI: 10.1530/ERC-17-0515.
- [2] Aceves C, Mendieta I, Anguiano B, et al. Molecular iodine has extrathyroidal effects as an antioxidant, differentiator, and immunomodulator[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1228. DOI: 10.3390/ijms22031228.
- [3] Shen H, Han J, Li Y, et al. Different host-specific responses in thyroid function and gut microbiota modulation between diet-induced obese and normal mice given the same dose of iodine[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2019, 103(8): 3537-3547. DOI: 10.1007/s00253-019-09687-1.
- [4] Zhao J, Su Y, Zhang JA, et al. Inverse association between iodine

- status and prevalence of metabolic syndrome: a cross-sectional population-based study in a Chinese moderate iodine intake area [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14:3691-3701. DOI: 10.2147/DMSO.S322296.
- [5] Jin M, Zhang Z, Li Y, et al. U-shaped associations between urinary iodine concentration and the prevalence of metabolic disorders: a cross-sectional study [J]. *Thyroid*, 2020, 30 (7) : 1053-1065. DOI: 10.1089/thy.2019.0516.
- [6] Park JK, Woo HW, Kim MK, et al. Dietary iodine, seaweed consumption, and incidence risk of metabolic syndrome among postmenopausal women: a prospective analysis of the Korean Multi-Rural Communities Cohort Study (MRCohort) [J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60 (1) : 135-146. DOI: 10.1007/s00394-020-02225-0.
- [7] Beer RJ, Herrán OF, Villamor E. Median urinary iodine concentration in Colombian children and women is high and related to sociodemographic and geographic characteristics: results from a nationally representative survey [J]. *J Nutr*, 2021, 151 (4) : 940-948. DOI: 10.1093/jn/nxaa392.
- [8] Shan X, Liu C, Luo X, et al. Iodine nutritional status and related factors among Chinese school-age children in three different areas: a cross-sectional study [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (5) : 1404. DOI: 10.3390/nu13051404.
- [9] Lecube A, Zafon C, Gromaz A, et al. Iodine deficiency is higher in morbid obesity in comparison with late after bariatric surgery and non-obese women [J]. *Obes Surg*, 2015, 25 (1) : 85-89. DOI: 10.1007/s11695-014-1313-z.
- [10] Aoe S, Yamanaka C, Ohtoshi H, et al. Effects of daily kelp (*Laminaria japonica*) intake on body composition, serum lipid levels, and thyroid hormone levels in healthy Japanese adults: a randomized, double-blind study [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19 (7) : 352. DOI: 10.3390/md19070352.
- [11] Mancini FR, Rajaobelina K, Dow C, et al. High iodine dietary intake is associated with type 2 diabetes among women of the E3N-EPIC cohort study [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38 (4) : 1651-1656. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.015.
- [12] Liu J, Liu L, Jia Q, et al. Effects of excessive iodine intake on blood glucose, blood pressure, and blood lipids in adults [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 192 (2) : 136-144. DOI: 10.1007/s12011-019-01668-9.
- [13] Wang D, Wan S, Liu P, et al. Relationship between excess iodine, thyroid function, blood pressure, and blood glucose level in adults, pregnant women, and lactating women: a cross-sectional study [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 208: 111706. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111706.
- [14] Al-Attas OS, Al-Daghri NM, Alkharfy KM, et al. Urinary iodine is associated with insulin resistance in subjects with diabetes mellitus type 2 [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012, 120 (10) : 618-622. DOI: 10.1055/s-0032-1323816.
- [15] Cuellar-Rufino S, Navarro-Meza M, García-Solís P, et al. Iodine levels are associated with oxidative stress and antioxidant status in pregnant women with hypertensive disease [J]. *Nutr Hosp*, 2017, 34 (3) : 661-666. DOI: 10.20960/nh.460.
- [16] Lee KW, Shin D, Song WO. Low urinary iodine concentrations associated with dyslipidemia in US adults [J]. *Nutrients*, 2016, 8 (3) : 171. DOI: 10.3390/nu8030171.
- [17] Wang D, Wan S, Liu P, et al. Associations between water iodine concentration and the prevalence of dyslipidemia in Chinese adults: a cross-sectional study [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 208: 111682. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111682.
- [18] Herter-Aeberli I, Cherkaoui M, El Ansari N, et al. Iodine supplementation decreases hypercholesterolemia in iodine-deficient, overweight women: a randomized controlled trial [J]. *J Nutr*, 2015, 145 (9) : 2067-2075. DOI: 10.3945/jn.115.213439.
- [19] Lu X, Shi X, Li Y, et al. A negative association between urinary iodine concentration and the prevalence of hyperuricemia and gout: a cross-sectional and population-based study in Mainland China [J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59 (8) : 3659-3668. DOI: 10.1007/s00394-020-02199-z.
- [20] Maldonado-Araque C, Valdés S, Badía-Guillén R, et al. Iodine deficiency and mortality in Spanish adults: Di@bet.es Study [J]. *Thyroid*, 2021, 31 (1) : 106-114. DOI: 10.1089/thy.2020.0131.
- [21] Inoue K, Leung AM, Sugiyama T, et al. Urinary iodine concentration and mortality among U. S. adults [J]. *Thyroid*, 2018, 28 (7) : 913-920. DOI: 10.1089/thy.2018.0034.
- [22] Xia Y, Qu W, Zhao LN, et al. Iodine excess induces hepatic steatosis through disturbance of thyroid hormone metabolism involving oxidative stress in BALB/c mice [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2013, 154 (1) : 103-110. DOI: 10.1007/s12011-013-9705-9.
- [23] Zhao SJ, Ye Y, Sun FJ, et al. The impact of dietary iodine intake on lipid metabolism in mice [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2011, 142 (3) : 581-588. DOI: 10.1007/s12011-010-8767-1.
- [24] Bocco BMLC, Fernandes GW, Fonseca TL, et al. Iodine deficiency increases fat contribution to energy expenditure in male mice [J]. *Endocrinology*, 2020, 161 (12) : bqaa192. DOI: 10.1210/endo/bqaa192.
- [25] Rosique C, Lebsir D, Benatia S, et al. Metabolomics evaluation of repeated administration of potassium iodide on adult male rats [J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94 (3) : 803-812. DOI: 10.1007/s00204-020-02666-w.
- [26] 都杨, 范丽珺, 高彦辉, 等. 高碘膳食干预人群血清差异代谢生物标志物研究 [J]. *中华地方病学杂志*, 2021, 40 (10) : 775-780. DOI: 10.3760/cma.j.cn231583-20201118-00298.
- [27] Vallée A, Lecarpentier Y. Crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the canonical WNT/ β -catenin pathway in chronic inflammation and oxidative stress during carcinogenesis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 745. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00745.
- [28] Calil-Silveira J, Serrano-Nascimento C, Laconca RC, et al. Underlying mechanisms of pituitary-thyroid axis function disruption by chronic iodine excess in rats [J]. *Thyroid*, 2016, 26 (10) : 1488-1498. DOI: 10.1089/thy.2015.0338.

(收稿日期: 2021-12-01)