

甲状腺疾病与2型糖尿病的关联

彭盼^{1,2}, 范培云^{1*}, 姚勇利¹

¹青海省人民医院内分泌科, 青海 西宁

²青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2024年3月21日; 录用日期: 2024年3月28日; 发布日期: 2024年6月26日

摘要

甲状腺疾病和2型糖尿病是临床上最常见的两种内分泌疾病, 二者之间的关系也一直备受关注。国内外多项研究表明两者之间存在一定的相关性。因此, 为了更好地了解这两种常见疾病之间的联系, 本文就2型糖尿病与甲状腺功能亢进症, 甲状腺功能减退症及甲状腺结节这三大常见甲状腺疾病之间的发病联系作一综述。

关键词

2型糖尿病, 甲状腺疾病, 甲状腺功能亢进症, 甲状腺功能减退症, 甲状腺结节

Association between Thyroid Disease and Type 2 Diabetes Mellitus

Pan Peng^{1,2}, Peiyun Fan^{1*}, Yongli Yao¹

¹Endocrinology Department of Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

²Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 21st, 2024; accepted: Mar. 28th, 2024; published: Jun. 26th, 2024

Abstract

Thyroid disease and type 2 diabetes mellitus are two of the most common endocrine diseases in clinical practice, and the relationship between the two has always been concerned. Multiple studies both domestically and internationally have shown a certain correlation between the two. Therefore, in order to better understand the connection between these two common diseases, this article reviews the relationship between type 2 diabetes and three common thyroid diseases:

*通讯作者。

hyperthyroidism, hypothyroidism and thyroid nodules.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Thyroid Disease, Hyperthyroidism, Hypothyroidism, Thyroid Nodules

Copyright © 2024 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(diabetes mellitus, DM)是由遗传、环境、自身免疫等多因素诱发以糖脂代谢紊乱和血浆葡萄糖水平升高为特征的内分泌疾病。按发病原理,糖尿病分为4种类型,1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、特殊类型糖尿病和妊娠糖尿病。T2DM是其中最为多见的糖尿病,约占所有DM病例的90% [1]。甲状腺疾病包括甲状腺功能异常、形态异常及自身免疫异常,也属于内分泌常见病,其中分别包括甲状腺功能亢进(hyperthyroidism, 以下简称甲亢)、甲状腺功能减退(hypothyroidism, 以下简称甲减)、甲状腺结节(thyroid nodules, TNS)、甲状腺癌(thyroid cancer)、自身免疫性甲状腺疾病(AITD):弥漫性毒性甲状腺肿(GD)、自身免疫性甲状腺炎(AIT)。多项研究证实[2] [3] [4], T2DM与甲状腺疾病关系紧密相关。因此,为了更好地了解两种疾病之间的联系,本文对其作一综述。

2. 甲状腺功能亢进与2型糖尿病

甲状腺激素(thyroid hormone, TH)由甲状腺滤泡上皮细胞合成并分泌,分泌的甲状腺激素主要是甲状腺素(T4)和三碘甲状腺原氨酸(T3)。甲亢是因TH分泌过多而引起的机体高代谢综合征,TH主要是促进物质及能量代谢,对糖的合成及分解代谢也有影响。当TH过量时对糖的分解代谢作用更加明显,易使血糖升高从而影响葡萄糖稳态[5]。有文献报道[6],甲状腺高功能状态多伴有糖代谢异常。甲亢患者发生糖代谢紊乱与多种因素有关:①机体处于高代谢状态,肠道对葡萄糖吸收增加,外周组织对葡萄糖的利用率增加且胰岛素半衰期缩短,这些均容易造成血糖升高;②甲状腺激素升高可促进肝脏糖异生增强,肝糖原输出增加可引起血糖水平升高;③甲亢患者机体的高代谢状态可刺激大量游离脂肪酸生成,血液游离脂肪酸浓度升高[7],干扰外周组织对葡萄糖的利用;④TH可使肝细胞膜上的葡萄糖转运蛋白2(GLUT2)浓度升高,GLUT2是肝脏中主要的葡萄糖转运体[8] [9],因此GLUT2水平升高可以使肝脏葡萄糖输出增加,从而导致高血糖状态;⑤TH过量可促进胰岛素抵抗[10],甲亢患者的胰高血糖素、生长激素及肾上腺素等胰岛素拮抗激素显著增加,明显增强对胰岛素的抵抗作用[11]。

有研究显示,糖尿病患者甲亢的发生率比非糖尿病患者高[12],这可能与二者有共同的易感基因HLA、CTLA-4、PTPN22和FOXP3有关[13],同时二者均可受遗传因素影响,加上饮食、情绪、环境等因素的作用,使得免疫平衡遭破坏,可以出现重叠的现象[12] [14]。总之2型糖尿病与甲状腺功能亢进关系密切。

3. 甲状腺功能减退与2型糖尿病

甲减,是由各种原因引起的TH产生不足或TH作用减弱而引起的全身代谢综合征。TH水平的降低会对葡萄糖代谢产生影响。徐颖等人[15]在甲减患者中发现,甲减患者常出现不同程度的血糖不稳、血

糖调节难度增加,易加重并发症风险的现象。有研究显示,T2DM患者中甲减的患病率高于一般人群[16]。因此T2DM患者出现甲减的情况不太可能是巧合。甲减时发生的代谢变化对血糖的影响与多种因素有关:① TH分泌减少,机体代谢率降低,肠道葡萄糖吸收率下降,外周组织的葡萄糖利用率减低,胰岛素的降解也随之减慢,葡萄糖稳态被破坏[17];② 甲减患者的肾上腺素能活性下降,导致肝脏和肌肉的糖原分解减少,糖异生减少,从而影响糖代谢[18];③ 未被控制的糖尿病患者中可观察到T3值下降,这种“低T3状态”可随着血糖的控制而改善[19]。高血糖造成“低T3状态”是由于T2DM可使TSH降低,阻碍外周T4向T3的转化[20]。T3和胰岛素在葡萄糖稳态中具有协同作用,他们在细胞和分子水平上对葡萄糖代谢的调节具有相似的作用位点,而甲减患者T3水平降低导致血糖代谢紊乱;④ 一项韩国横断面调查研究显示,胰岛素抵抗与甲状腺功能减退呈正相关[21]。甲减可能通过影响葡萄糖转运蛋白4(GLUT4),瘦素及游离脂肪酸水平而引起胰岛素抵抗[22]。由于GLUT4在质膜上易位受损,胰岛素刺激的葡萄糖转运水平下降,进而引起血糖代谢紊乱;T2DM病人自主神经功能障碍,导致脂肪组织中的炎症失调,刺激瘦素释放,持续过度的炎症反应引起瘦素抵抗和高瘦素血症[23]。瘦素是一种厌食激素,主要由小肠中的脂肪细胞和肠细胞合成,可作用于下丘脑控制食欲[24],瘦素水平与促甲状腺激素(TSH)水平相关且在甲减患者中升高。高瘦素血症会进一步加重胰岛素抵抗;葡萄糖和游离脂肪酸作为能量底物均可为机体提供能量,但过多的游离脂肪酸会导致其衍生的脂质代谢中产物在胰岛素敏感的靶组织中异位积聚,影响胰岛素信号级联反应,阻止骨骼肌对葡萄糖的摄取利用、肝脏的糖原合成等作用,导致全身机体糖脂代谢紊乱而诱发胰岛素抵抗[25]。总之,2型糖尿病与甲减关系密切。

4. 甲状腺结节与2型糖尿病

甲状腺结节是甲状腺细胞异常增生后于甲状腺组织中出现的局限性肿块[26]。有研究表明与非糖尿病患者相比,糖尿病患者更容易发生甲状腺结节[3]。血糖升高增加甲状腺结节的发生风险与多种因素有关:① 有研究表明,有胰岛素抵抗的患者更易发生甲状腺结节[27]。患者胰岛素抵抗时机体会代偿性分泌胰岛素从而产生高胰岛素血症,而胰岛素作为一种生长因子可刺激甲状腺细胞增生、增殖;② 血糖升高,可能通过下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴调节障碍导致结节的发生[28];③ 甲状腺细胞能够表达胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R),且甲状腺结节部位IGF-1的浓度显著升高[29],而胰岛素样生长因子-1(IGF-1)与胰岛素是高度同源的,可刺激甲状腺细胞增生、增殖。总之,2型糖尿病与甲状腺结节之间也密切相关。

综上所述,甲状腺疾病与2型糖尿病之间关系密切。糖尿病合并甲状腺疾病的患者在临床也并不少见,并且甲状腺疾病会加速糖尿病的病程进展,因此在临床工作中,应注意糖尿病患者的甲状腺检查,尽早发现合并甲状腺疾病的糖尿病患者并及时给予对应治疗,更大程度地改善患者的血糖控制情况。

参考文献

- [1] Roglic, G. (2016) WHO Global Report on Diabetes: A Summary. *International Journal of Noncommunicable Diseases*, 1, 3-8. <https://doi.org/10.4103/2468-8827.184853>
- [2] Zubčić, Ž. (2020) The Association between Type 2 Diabetes Mellitus, Hypothyroidism, and Thyroid Cancer. *Acta Clinica Croatica*, 59, 129-135. <https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.s1.17>
- [3] Zhang, H.-M., Feng, Q.-W., Niu, Y.-X., et al. (2019) Thyroid Nodules in Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Medical Science*, 39, 576-581. <https://doi.org/10.1007/s11596-019-2076-5>
- [4] 肖杨. 糖代谢异常对甲状腺功能亢进患者血糖及胰岛功能相关指标的影响[J]. 中国当代医药, 2019, 26(29): 40-43.
- [5] 孙婷婷, 郝伟, 韩昕健. 普萘洛尔联合甲巯咪唑对甲亢患者甲状腺功能及糖脂代谢的影响[J]. 大医生, 2023, 8(18): 16-18.

- [6] Sakyi, S.A., Ameyaw, B., Laing, E.F., Anthony, R., Ephraim, R.K.D., Effah, A., *et al.* (2023) Thyroid Dysfunction and Glycaemic Control among Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Ghana: A Comparative Cross-Sectional Study. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, **6**, e447. <https://doi.org/10.1002/edm2.447>
- [7] 冯克娜, 曹磊, 张淼, 等. 乙酰半胱氨酸联合多烯磷脂酰胆碱对甲状腺功能亢进性肝损伤患者氧化应激产物、血清转化生长因子- $\beta 1$ 及游离脂肪酸水平的影响[J]. 世界临床药物, 2023, 44(3): 252-257, 274. <https://doi.org/10.13683/j.wph.2023.03.009>
- [8] 李维钊, 申甚莉, 边阳萍, 等. GnT-IVa 对京尼平苷调节胰腺 β 细胞 GLUT2 糖基化及葡萄糖摄取的影响[J]. 重庆理工大学学报(自然科学), 2023, 37(5): 324-330.
- [9] Roa Dueñas, O.H., Van der Burgh, A.C., Ittermann, T., Ligthart, S., Ikram, M.A., Peeters, R., *et al.* (2022) Thyroid Function and the Risk of Prediabetes and Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **107**, 1789-1798. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac006>
- [10] Kalra, S., Aggarwal, S. and Khandelwal, D. (2019) Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies for Management. *Diabetes Therapy*, **10**, 2035-2044. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00700-4>
- [11] 李欣颖, 曾敏, 郑茵, 等. 甲亢患者的胰岛功能变化及与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 中国热带医学, 2019, 19(6): 563-565. <https://doi.org/10.13604/j.cnki.46-1064/r.2019.06.15>
- [12] 肖杨. 糖代谢异常对甲状腺功能亢进患者血糖及胰岛功能相关指标的影响[J]. 中国当代医药, 2019, 26(29): 40-43.
- [13] 袁金金, 左俊, 唐优, 等. 糖尿病与甲状腺疾病的研究进展(综述) [J]. 安徽医专学报, 2022, 21(5): 84-86, 89.
- [14] 王炜城, 杨琼. 甲状腺功能亢进症患者血清胎球蛋白 A 水平与胰岛素抵抗相关性研究[J]. 检验医学, 2019, 34(10): 901-904.
- [15] 徐颖, 查秀婧, 王春, 等. 不同程度甲状腺功能减退对 2 型糖尿病患者血糖、血脂水平影响[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(6): 708-710.
- [16] Biondi, B., Kahaly, G.J. and Robertson, R.P. (2019) Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocrine Reviews*, **40**, 789-824. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00163>
- [17] 谭艳仙, 陈晓青, 黎清凤. 血清甲状腺激素糖化血红蛋白水平与甲状腺功能减退的关系探讨[J]. 基层医学论坛, 2023, 27(28): 83-85, 88. <https://doi.org/10.19435/j.1672-1721.2023.28.028>
- [18] Piantanida, E., Gallo, D., Veronesi, G., Pariani, N., Masiello, E., Premoli, P., *et al.* (2016) Masked Hypertension in Newly Diagnosed Hypothyroidism: A Pilot Study. *Journal of Endocrinological Investigation*, **39**, 1131-1138. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0488-7>
- [19] 张立莹, 王晓敏, 罗维芸, 等. 糖尿病患者合并低 T3 综合征 35 例临床探讨[J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(1): 52.
- [20] Uppal, V., Vij, C., Bedi, G.K., Vij, A. and Banerjee, B.D. (2013) Thyroid Disorders in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, **28**, 336-341. <https://doi.org/10.1007/s12291-012-0293-9>
- [21] Choi, Y.M., Kim, M.K., Kwak, M.K., Kim, D. and Hong, E. (2021) Association between Thyroid Hormones and Insulin Resistance Indices Based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 21738. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01101-z>
- [22] Biondi, B., Kahaly, G.J. and Robertson, R.P. (2019) Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocrine Reviews*, **40**, 789-824. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00163>
- [23] Mehalingam, V., Devi, R., Subramaniam, V., Adole, P. and Senthilkumar, G. (2020) Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Its Association with Serum Omentin and Leptin. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, **9**, 2926-2930. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_461_20
- [24] 杜婷婷, 刘小英, 叶文春. 2 型糖尿病病人血清 CTRP9、瘦素水平与心血管自主神经病变的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(24): 4598-4602.
- [25] Park, S.S. and Seo, Y. (2020) Excess Accumulation of Lipid Impairs Insulin Sensitivity in Skeletal Muscle. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 1949. <https://doi.org/10.3390/ijms21061949>
- [26] 王友, 王远勤. 超声弹性成像联合评分应用于甲状腺良恶性结节鉴别诊断中的临床价值[J]. 影像技术, 2023, 35(4): 63-67.
- [27] Demiral Sezer, S. and Erdoğan Yücel, E. (2021) Does Insulin Resistance Trigger Thyroid Nodule? *Internal and Emergency Medicine*, **16**, 2105-2108. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02713-z>
- [28] Chang, X., Wang, Y., Fu, S., Tang, X., Liu, J., Zhao, N., *et al.* (2021) The Detection of Thyroid Nodules in Prediabetes Population and Analysis of Related Factors. *Risk Management and Healthcare Policy*, **14**, 4875-4882.

<https://doi.org/10.2147/rmhp.s337526>

- [29] 孙睦, 赵俊英, 孙振刚, 等. 甲状腺癌患者 microrna-675、LncRNA LUCAT1、Actinin-4、IGF-1R 的表达与临床特征及预后的相关性[J]. 河北医药, 2021, 43(10): 1489-1492.