

# TRAB 阳性对甲亢合并 2 型糖尿病患者代谢指标的影响

徐海凤, 沈 捷, 马向华, 任思佳, 卢婷婷, 桑谊荃

(南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:探讨甲状腺机能亢进症(简称甲亢)合并 2 型糖尿病患者促甲状腺激素受体抗体(TRAB)阳性对其血糖、血脂代谢指标的影响。方法:新发 T2DM 合并甲亢患者 30 例,根据 TRAB 滴度分为抗体阳性组(A 组;TRAB>1.5 IU/L)和抗体阴性组(B 组;TRAB≤1.5 IU/L);单纯初发 2 型糖尿病患者 30 例作为对照组(C 组)。检测 3 组患者体质指数(BMI)、血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、促甲状腺激素(TSH)的值。统计学检验用单因素方差分析和秩和检验。结果:3 组之间年龄、FBG 和 HDL 没有显著性差异( $P > 0.05$ )。A 组和 B 组的 BMI、TG 和 TC 都低于 C 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但 A 组和 B 组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。3 组间 LDL-C 和 HbA1c 水平均有显著性差异( $P < 0.05$ )。结论:TRAB 阳性的甲亢合并 2 型糖尿病患者的血糖和血脂水平低于 TRAB 阴性者。自身免疫异常对糖脂代谢有一定影响。

**[关键词]** 甲亢合并 2 型糖尿病;血糖;血脂;促甲状腺激素受体抗体

**[中图分类号]** R582.1;R587.1

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2013)06-846-03

**doi:**10.7655/NYDXBNS20130629

甲亢是指甲状腺本身产生甲状腺激素过多而引起的甲状腺毒症,其病因主要是弥漫性毒性甲状腺肿(Graves 病, GD)、多结节性毒性甲状腺肿和甲状腺自主高功能腺瘤。目前公认 GD 的发生与自身免疫有关,属于器官特异性自身免疫病。GD 患者的血清中存在针对甲状腺细胞促甲状腺激素(TSH)受体的特异性自身抗体,称为 TSH 受体抗体(TRAB)。甲状腺功能亢进(甲亢)和糖尿病均属于内分泌科常见疾病,且两者并存的情况在临床上并不少见,以先甲亢后合并糖尿病最为普遍。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

2001 年 1 月~2011 年 12 月本院内分泌科收治的 30 例新发 2 型糖尿病合并甲状腺机能亢进患者,诊断依据 WHO1999 糖尿病的诊断标准和 2007 中国甲状腺的诊治指南,男 10 例,女 20 例,平均年龄( $56 \pm 15$ )岁,其中 14 例 TRAB>1.5 IU/L 为 A 组(男 6 例,女 8 例),16 例 TRAB≤1.5 IU/L 为 B 组(男 4 例,女 12 例);另外收集单纯新发 2 型糖尿病患者 30 例作为对照 C 组(男 17 例,女 13 例)。

### 1.2 方法

测量包括身高、体重、体质指数(BMI)。

检测血清各生化指标,糖化血红蛋白(HbA1c)、

空腹血糖(FBG)、血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、促甲状腺激素(TSH)。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计软件。符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,进行单因素方差分析,组间比较用 SNK 法,部分资料用 Kruskal-Wallis 秩和检验, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

3 组之间年龄没有显著性差异( $P > 0.05$ )。A 组和 B 组的 BMI 和 TSH 都低于 C 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但 A 组和 B 组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。3 组间 FT4 水平均有显著性差异( $P < 0.05$ ),且 A 组>B 组>C 组。3 组间 FT3 水平是有显著性差异的( $P < 0.05$ ,表 1)。

### 2.2 糖代谢指标检测

3 组间的 FBG 水平是没有显著性差异的 ( $P > 0.05$ )。但 3 组间的 HbA1C 水平存在显著性差异 ( $P < 0.05$ ,表 2)。

### 2.3 脂代谢指标检测

A 组和 B 组的 TG 和 TC 水平都低于 C 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但 A 组和 B 组相比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。3 组间 LDL-C 水

平均有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 且 C 组 > B 组 > A 组。3 组间 HDL-C 水平均无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

表 1 3 组患者一般临床资料

项目	A 组 (n=14)	B 组 (n=16)	C 组 (n=30)	F 值或 $\chi^2$ 值	P 值
年龄 (岁)	53 ± 12	59 ± 17	57 ± 14	0.772	0.467
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.79 ± 2.50	22.69 ± 3.18	24.89 ± 3.61	5.081	0.009 <sup>a</sup>
FT4 (pmol/L)	76.65 ± 21.88	25.73 ± 3.51	17.38 ± 2.41	150.872	0.000 <sup>c</sup>
TSH (miu/L)	0.26 ± 0.25	0.73 ± 0.45	2.26 ± 1.25	20.141	0.000 <sup>a</sup>
FT3 (平均秩)	53.50	38.50	15.50	49.777	0.000

a: A 和 B 组间差异没有统计学意义, 但 C 组分别和 A 组、B 组间差异有统计学意义,  $P < 0.05$ ; c: 三组间差异都有统计学意义,  $P < 0.05$ 。

表 2 3 组患者糖代谢指标检测结果

项目	A 组	B 组	C 组	$\chi^2$	P 值
FBG (平均秩)	23.32	34.75	31.63	3.511	0.173
HbA1C (平均秩)	17.57	32.78	35.32	10.238	0.006

### 3 讨论

自身免疫性甲状腺疾病的始动和发展转归的内在性因素是自身免疫的状态。TRAB 有两种类型, 即

表 3 3 组患者脂代谢指标检测结果

项目	A 组	B 组	C 组	F 值	P 值
TC (mmol/L)	3.69 ± 1.21	3.90 ± 0.80	4.97 ± 0.77	12.970	0.000 <sup>a</sup>
TG (mmol/L)	0.90 ± 0.16	1.19 ± 0.33	1.95 ± 0.81	17.161	0.000 <sup>a</sup>
HDL-C (mmol/L)	0.15 ± 0.27	-0.02 ± 0.26	0.08 ± 0.17	2.346	0.105
LDL-C (mmol/L)	1.87 ± 0.66	2.49 ± 0.51	3.17 ± 0.58	24.592	0.000 <sup>c</sup>

a: A 和 B 组间差异没有统计学意义, 但 C 组分别和 A 组、B 组间差异有统计学意义,  $P < 0.05$ ; c: 三组间差异都有统计学意义  $P < 0.05$ 。

TSH 受体刺激性抗体 (TSAb) 和 TSH 受体刺激阻断性抗体 (TSBAb)。TSAb 与 TSH 受体结合, 激活腺苷酸环化酶信号系统, 导致甲状腺细胞增生和甲状腺激素合成、分泌增加。所以 TSAb 是 GD 的致病性抗体。目前临床上主要以测定血清 TRAB 水平来反应血清 TSAB 水平高低。

早在 1946 年等便证实了甲状腺激素对糖代谢和胰腺的作用。在胰腺部分切除的动物模型中, 短期应用高剂量的甲状腺素干粉可诱发高血糖, 终止干预后高血糖则会逆转, 长期干预则可使动物处于不可逆的糖尿病状态, 提示长期大量应用甲状腺素可引起胰岛损伤。研究表明甲亢状态下过多的甲状腺激素可降低肝脏组织和周围组织对胰岛素的敏感性, 导致胰岛素抵抗, 引起血糖升高<sup>[1]</sup>。另一方面胰岛素可从多个方面对甲状腺产生影响。TSH 单独孵育甲状腺细胞时, 促增殖效应非常微弱, 加入胰岛素共刺激后, 细胞数量明显增加<sup>[2]</sup>。对糖尿病患者而言, 甲亢可使其病情进一步恶化, 严重时可诱发酮症酸中毒。甲状腺毒症时, 循环中过剩的甲状腺激素可促进肠道对葡萄糖的吸收, 增加胰岛素清除、肝糖分解和糖异生作用, 增加肝糖输出, 增强脂解作用, 从而促进血糖升高。因此, 当甲状腺激素水平轻度

升高时, 促进血糖升高, 而高代谢症候群过于严重, 消耗过度, 则又降低了血糖水平。由表可知抗体阳性组的 FT3、FT4 水平高于抗体阴性组。TRAB 阳性说明疾病处于急性应激状态。在应激状态下, 机体处于代谢亢进状态, 肌肉组织对能量摄取增加, 血糖的消耗增加。因此糖尿病合并甲亢患者中抗体阳性者比抗体阴性者的血糖水平要低。

同理, 机体甲状腺激素水平的变化可影响血清脂质代谢。甲亢时, 机体内甲状腺激素水平升高, 加速了机体脂质动员、合成、分解, 使蛋白质、脂肪降解作用超出合成比率。甲状腺激素水平的升高, 也使骨骼肌中脂蛋白脂酶的活性增强, 血清脂类的清除率增加, 使血脂水平降低。除 TRAB 外, 50%~90% 的 GD 患者也存在其他针对甲状腺的自身抗体, 如甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (TgAb)。当 TPOAb 占优势时, 发生桥本甲状腺炎 (HT)。Fukushima 等<sup>[3]</sup>针对 GD 患者的自身抗体采用结合固定的 TSHR 的重组蛋白脂质体的酶联免疫吸附试验来区分 GD 和 HT。桥本甲状腺炎是甲状腺机能减退的最常见原因。有研究证实甲状腺机能减退和亚临床甲状腺机能减退患者同时伴有脂质代谢紊乱, 主要表现为 TG、TC、LDL-C 和 LDL-C/HDL-C (L/H)

升高为主,亚临床甲状腺机能减退患者予小剂量左旋甲状腺素片治疗一段时间后,脂代谢紊乱症状得到改善<sup>[5]</sup>。因此,糖尿病合并甲亢组(A组和B组)的血脂(TC、TG、LDL)水平低于单纯糖尿病组(C组),并且在TRAB阳性的急性应激状态下,机体对能量的需求增加,分解代谢亢进,因此A组的LDL水平低于B组。

有研究证明桥本甲状腺炎与超重和肥胖人群的颈总动脉内膜中层厚度相关,桥本甲状腺炎结合肥胖可成为动脉粥样硬化的演变标记<sup>[5]</sup>。Tamer等<sup>[6]</sup>研究表明HT患者的TPOAb滴度水平与TG水平和腰围大小呈正相关关系,与HDL-C水平呈负相关关系。TGAb滴度水平与TG、non-HDL-C水平呈正相关关系。因此,甲状腺自身免疫状态对高脂血症和腹型肥胖的形成有一定影响作用,并且该作用不依赖于血液中甲状腺激素水平的变化。另外,其他自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎(RA)等也是全身性的炎症性疾病,均可伴发不同程度的脂质代谢紊乱,有研究显示RA的易感基因(TRAF1/C5,STAT4,HLA-DRB1-SE)与脂代谢调节有关<sup>[7-8]</sup>。

综上所述,免疫因素与糖脂代谢过程密切相关,但具体的调节机制有待于深入研究,因此对患有自身免疫性疾病的患者,应定期进行血糖、血脂等代谢指标的检测,尽早采取有效的干预措施,这对于疾病本身的预后和防止心脑血管等疾病的发生有重要意义。

[参考文献]

[1] Brenta G. Why can insulin resistance be a natural conse-

quence of thyroid dysfunction? [J]. *Journal of Thyroid Research*,2011,2011:152850

[2] Margaret C Eggo,Laura K Bachrach,Gerard N Burrow. Interaction of TSH,insulin and insulin-like growth factors in regulating thyroid growth and function[J]. *Growth Factors*,1990,2(2):99-109

[3] Fukushima H,Matsuo H,Imamura K,et al. Diagnosis and discrimination of autoimmune Graves' disease and Hashimoto's disease using thyroid-stimulating hormone receptor-containing recombinant proteoliposomes [J]. *J Biosci Bioeng*,2009,108(6): 551-556

[4] Tagami T,Tamanaha T,Shimazu S,et al. Lipid profiles in the un-treated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis[J]. *Endocr J*,2010,57(3):253-258

[5] Ciccone MM,De Pergola G,Porcelli MT,et al. Increased carotid IMT in overweight and obese women affected by Hashimoto's thyroiditis:an adiposity and autoimmune linkage? [J]. *BMC Cardiovasc Disord*,2010,10:22

[6] Tamer G,Mert M,Tamer I,et al. Effects of thyroid autoimmunity on abdominal obesity and hyperlipidaemia [J]. *Endokrynol Pol*,2011,62(5):421-428

[7] Toms TE,Panoulas VF,Smith JP,et al. Rheumatoid arthritis susceptibility genes associate with lipid levels in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*,2011,70(6):1025-1032

[8] Cruz W,Fialho S,Morato E,et al. Is there a link between inflammation and abnormal lipoprotein profile in Sjogren's syndrome? [J]. *Joint Bone Spine*,2010,77(3):229-231

[收稿日期] 2013-02-19