

2 型糖尿病合并桥本甲状腺炎患者血清 25(OH)D 浓度变化及与临床指标的相关性研究

任 旋 武宏霞 张 涛

摘 要 **目的** 比较甲状腺功能正常的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)与合并桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, TH)的 T2DM 患者一般临床指标,探讨合并 TH 对 T2DM 患者 25(OH)D 水平的影响及其与临床指标的相关性。**方法** 选择 142 例 T2DM 患者,依据甲状腺功能结果,分为甲状腺功能正常的 T2DM 80 例和合并 TH 的 T2DM 62 例。比较两组研究对象一般临床资料及 25(OH)D 水平变化,研究 T2DM + TH 组 25(OH)D 水平与甲状腺功能、HbA1c、病程的相关性。**结果** 与单纯 T2DM 组比较,T2DM + TH 组患者病程、TSH、ATG - Ab、TPO - Ab 升高,FT₃、FT₄、25(OH)D 水平下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。且该组维生素 D(Vit D)营养状态分析显示 Vit D 不足的发生率下降,缺乏的发生率明显上升,达 77.4%。与 Vit D 不足组比较,Vit D 缺乏组患者的 TSH、TPO - Ab 水平明显升高。T2DM + TH 组相关性分析血清 25(OH)D 水平与病程、TSH、TPO - Ab 之间呈负相关($P < 0.05$)。**结论** T2DM 合并 TH 患者,25(OH)D 水平明显降低,主要表现为 Vit D 缺乏。随着 TSH 及 TPO - Ab 浓度的增加,25(OH)D 水平呈现下降趋势。25(OH)D 与 T2DM 持续时间、TSH、TPO - Ab 浓度呈弱的负相关。

关键词 2 型糖尿病 桥本甲状腺炎 25(OH)D TPO - Ab

中图分类号 R581.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.08.017

Study on the Changes of Serum 25(OH)D Concentration in Patients with Type 2 Diabetes Complicated with Hashimoto's Thyroiditis and Its Correlation with Clinical Indicators. Ren Xuan, Wu Hongxia, Zhang Tao. Department of Endocrinology and Metabolism, Lanzhou University Second Hospital, Gansu 730030, China

Abstract **Objective** To compare the differences in general clinical indicators between type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with normal thyroid function and complicated with Hashimoto's thyroiditis (TH), to explore the influence of TH on 25(OH)D level in T2DM patients and its correlation with clinical indicators. **Methods** Totally 142 patients with type 2 diabetes mellitus were selected and divided into two groups according to the results of thyroid function, 80 cases of T2DM with normal thyroid function and 60 cases of T2DM with TH. The general clinical data and changes in 25(OH)D levels of the two groups were compared, and the correlation between 25(OH)D levels in the T2DM + TH group and thyroid function, HbA1c, and course of disease was studied. **Results** Compared with the T2DM group, the course of disease, TSH, ATG - Ab, and TPO - Ab in the T2DM + TH group increased, and the levels of FT₃, FT₄, and 25(OH)D decreased. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). And the analysis of Vit D nutritional status in this group showed that the prevalence of Vit D deficiency increased significantly, reaching 77.4%. Compared with the Vit D insufficiency group, the levels of TSH and TPO - Ab in the Vit D deficiency group were significantly higher. Correlation analysis in the T2DM + TH group showed that there was a negative correlation between the serum 25(OH)D level and the course of disease, TSH, and TPO - Ab ($P < 0.05$). **Conclusion** In patients with T2DM complicated with TH, the level of 25(OH)D is significantly reduced, which is mainly manifested by the lack of Vit D. As the concentration of TSH and TPO - Ab increases, the 25(OH)D level shows a downward trend. 25(OH)D has a weak negative correlation with the duration of T2DM, and the concentration of TSH and TPO - Ab.

Key words Type 2 diabetes; Hashimoto's thyroiditis; 25(OH)D; TPO - Ab

维生素 D(vitamin D, Vit D)是一种脂溶性类固醇的衍生物,主要生理作用是调节钙磷平衡和骨骼代

谢,此外,在自身免疫性疾病、代谢综合征、癌症、感染以及全因死亡等方面也发挥着重要作用^[1]。25-羟维生素 D [25(OH)D] 是其主要的循环形式,在血液中稳定存在。Vit D 缺乏已经成为一个全球性的公共卫生问题,目前全球 Vit D 缺乏或不足的发生率已超过十亿^[2]。桥本甲状腺炎(HT)是内分泌最常见的器官特异性自身免疫性疾病,Vit D 作为一种免疫调

基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(1208RJYA044)

作者单位:730030 兰州大学第二医院内分泌科(任旋、张涛),核医学科(武宏霞)

通讯作者:任旋,电子信箱:renx17@lzu.edu.cn

节剂,被广泛证明参与了疾病的发生和发展^[3]。2型糖尿病(T2DM)作为我国内分泌第一大疾病,研究表明,T2DM患者具有更高的自身免疫性甲状腺疾病的罹患率,以桥本甲状腺炎导致的甲状腺功能减退症为主要表现,进而增加了心脑血管并发症的风险^[4]。血清低 Vit D 水平已成为 2 型糖尿病可能的危险因素。在 T2DM 的背景下,Vit D 和甲状腺自身免疫的相互作用及因果关系仍存在争议。本研究旨在探讨 T2DM 合并 TH 患者中血清 25(OH)D 浓度变化及其与甲状腺功能、临床指标的相关性,为 Vit D 补充剂作为一种潜在的降低 T2DM 患者自身免疫性甲状腺疾病的干预措施提供理论依据。

资料与方法

1. 研究对象:按照 WHO(1999 年)制定的糖尿病诊断标准及分类,选择 2019 年 1 月~2020 年 12 月于兰州大学第二医院内分泌科住院的 T2DM 患者 142 例。依据甲状腺功能检测结果,分为甲状腺功能正常的 2 型糖尿病组 80 例,简称 T2DM 组,2 型糖尿病合并桥本甲状腺炎组 62 例,简称 T2DM + HT 组。HT 诊断符合 2008 年《中国甲状腺疾病诊治指南》。排除标准:①酮症酸中毒、高渗性昏迷等糖尿病急性并发症;②既往甲状腺手术史;③甲状旁腺疾病史;④糖皮质激素、磷酸盐、雌激素等影响血钙、磷代谢、Vit D 水平的药物史;⑤全身性自身免疫性疾病及严重感染;⑥严重肝、肾功能不全。

2. 临床资料:收集 142 例患者的性别、年龄、糖尿病病程、体重指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血钙(Ca)、血磷(P)、血清碱性磷酸酶(ALP)、甲状旁腺激素(PTH)、25(OH)D、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、甲状腺球蛋白抗体(ATG - Ab)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPO - Ab)。维生素 D 状态评定标准:25(OH)D ≥ 30ng/ml 为充足;20ng/ml ≤ 25(OH)D < 30ng/ml 为不足;25(OH)D < 20ng/ml 为缺乏。

3. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间均数比较采用单因素方差分析。计数资料以百分比(%)表示,通过 χ^2 检验进行统计分析。相关性研究采用 Spearman 直线分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床指标比较:与 T2DM 组比较,T2DM + TH

组患者的病程、TSH、ATG - Ab、TPO - Ab 均升高,25(OH)D、FT₃、FT₄ 水平下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组年龄、性别、BMI、HbA1c、Ca、P、PTH、ALP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

表 1 两组研究对象一般临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	T2DM 组 ($n = 80$)	T2DM + TH 组 ($n = 62$)
年龄(岁)	61.80 ± 7.25	62.88 ± 6.77
病程(年)	8.52 ± 4.56	9.46 ± 3.29*
BMI(kg/m ²)	24.55 ± 2.21	24.94 ± 1.76
HbA1c(%)	9.17 ± 2.69	10.33 ± 1.96
Ca(mmol/L)	2.21 ± 0.11	2.25 ± 0.08
P(mmol/L)	1.01 ± 0.16	1.06 ± 0.11
PTH(pg/ml)	34.42 ± 12.61	32.75 ± 9.92
ALP(U/L)	74.46 ± 13.10	75.72 ± 12.76
25(OH)D(ng/ml)	15.75 ± 5.85	13.49 ± 4.32*
FT ₃ (pmol/L)	4.90 ± 0.59	4.45 ± 1.04*
FT ₄ (pmol/L)	15.47 ± 3.56	14.21 ± 1.95*
TSH(μIU/ml)	2.24 ± 1.00	5.027 ± 3.83*
ATG - Ab(U/ml)	26.21 ± 11.20	47.18 ± 26.85*
TPO - Ab(U/ml)	34.41 ± 8.72	954.50 ± 401.90*

与 T2DM 组比较,* $P < 0.05$

2. 两组患者维生素 25(OH)D 营养状态比较:T2DM 组 Vit D 不足的发生率为 35.0%,缺乏的发生率为 60.0%,Vit D 充足的发生率仅为 5.0%。T2DM + TH 组,Vit D 不足的发生率 19.4%,缺乏的发生率高达 77.4%,Vit D 充足的发生率仅占 3.2%。与 T2DM 组比较,T2DM + TH 组的 Vit D 不足发生率下降,缺乏发生率明显上升,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组 Vit D 充足发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

表 2 两组研究对象 25(OH)D 营养状态比较[$n(\%)$]

组别	T2DM 组($n = 80$)	T2DM + TH 组($n = 62$)
充足	4(5.0)	2(3.2)
不足	28(35.0)	12(19.4)*
缺乏	48(60.0)	48(77.4)*

与 T2DM 组比较,* $P < 0.05$

3. T2DM + TH 组不同 25(OH)D 代谢状态下甲状腺功能的比较:根据 25(OH)D 浓度,将 T2DM + TH 组患者分为 Vit D 缺乏组和 Vit D 不足组,分析不同 25(OH)D 代谢状态下甲状腺功能的差异。与 Vit D 不足组比较,Vit D 缺乏组患者的 TSH、TPO - Ab 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$,表 3)。

表 3 T2DM + TH 组不同 25(OH)D 水平
甲状腺指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	缺乏($n=48$)	不足($n=12$)
FT ₃ (pmol/L)	4.74 ± 0.52	4.47 ± 1.03
FT ₄ (pmol/L)	15.19 ± 4.53	14.20 ± 1.98
TSH(μIU/ml)	6.45 ± 2.79	4.05 ± 2.68 *
ATG - Ab (U/ml)	48.35 ± 24.54	46.81 ± 27.84
TPO - Ab (U/ml)	1086.00 ± 333.60	805.10 ± 423.20 *

与 Vit D 缺乏组比较, * $P < 0.05$

4. T2DM + TH 组 25(OH)D 水平与临床指标相关性分析:T2DM + TH 组的血清 25(OH)D 水平与病程、TSH、TPO - Ab 之间呈负相关 ($P < 0.05$)。25(OH)D 与 HbA1c、FT₃、FT₄、ATG - Ab 之间无相关性 ($P > 0.05$, 表 4)。

表 4 T2DM + TH 组 25(OH)D 与临床指标相关性分析

项目	25(OH)D	
	r	P
病程	-0.349	0.013
HbA1c	-0.299	0.350
FT ₃	0.088	0.544
FT ₄	0.172	0.232
TSH	-0.304	0.032
ATG - Ab	0.109	0.540
TPO - Ab	-0.321	0.023

讨 论

T2DM 和自身免疫性甲状腺疾病 (AITD) 是两种最常见的慢性内分泌疾病,研究已证实甲状腺功能异常与糖尿病密切相关,糖尿病患者甲状腺疾病发生率明显增加,并且相互影响,对心脑血管及并发症的发生、发展产生了有害影响^[5]。继发于 2 型糖尿病的 Vit D 缺乏和糖尿病背景下甲状腺自身免疫的相互作用被认为是甲状腺功能异常发生率增加的重要因素。我国人群普遍存在 25(OH)D 不足或缺乏,整体发生率高达 90% 以上^[6]。这种现象在 T2DM 患者中更加突出,认为与胰岛素抵抗、血糖控制不佳、血脂代谢紊乱等相关。同时口服降糖药和饮食限制也会影响糖尿病患者的 Vit D 水平。合并出现的甲状腺功能障碍将进一步影响 Vit D 的摄入和代谢。25(OH)D 在 2 型糖尿病患者自身免疫性甲状腺疾病中是因、是果,还是恶性循环,机制仍然不明确。特别对 T2DM 合并 TH 患者的血清 Vit D 水平变化及与甲状腺功能指标的相关性少有研究。

本研究中单纯 T2DM 患者 25(OH)D 不足或缺

乏的比例达到了 95.0%,而合并 TH 的 T2DM 患者该比例更是高达 96.8%,两组患者 25(OH)D 充足的比例仅为 5.0% 和 3.2%。与此同时,比较两组患者 25(OH)D 营养状态发现,T2DM + TH 组患者的 25(OH)D 缺乏更加显著,达 77.4%,而不足比例仅为 19.4%,差异有统计学意义。结合两组患者血清 25(OH)D 浓度水平(分别为 15.75 ± 5.850 和 13.49 ± 4.318),提示合并 TH 的 T2DM 患者 25(OH)D 水平明显下降,缺乏症的发生率更高,这与 Wang 等^[7]的研究结果一致,Vit D 的缺乏可能参与了自身免疫性甲状腺炎的发病。

Vit D 与 AITD 自身免疫发病的相关研究已得到越来越多横断面研究的支持。25(OH)D 缺乏被认为与更高的 AITD 发生率(主要是 HT)相关^[1]。25(OH)D 的水平每升高 4ng/ml,总体上观察到的 AITD 风险将降低^[8]。有研究显示 HT 组患者的 25(OH)D 水平明显下降,甲状腺功能减退症患者的 Vit D 缺乏症发生率高于正常人群^[9]。根据 25(OH)D 水平,笔者将 T2DM + TH 组分为不足和缺乏组,比较两组之间的甲状腺功能,结果显示,25(OH)D 缺乏组的 TSH 和 TPO - Ab 的水平明显高于不足组,差异有统计学意义。T2DM + TH 组的相关性分析结果也表现出 25(OH)D 水平与血清 TSH 值及 TPO - Ab 浓度呈负相关。这与 Giovino 等^[10]的研究结果一致。不同的研究者在不同人群中的研究也证实了较低水平的 25(OH)D 与 HT 风险之间的相关性,认为 HT 组患者的 25(OH)D 水平随着 TSH 的升高而下降,甲状腺功能减退患者的缺乏症发生率显著升高,但与抗体效价的关系存在更多不一致的数据^[11,12]。Ke 等^[13]研究发现 HT 组 25(OH)D 水平与抗体效价无相关性。一项基于我国人群的研究数据也支持 25(OH)D 水平与 TPO - Ab 和 ATG - Ab 水平之间无相关性^[14]。

Vit D 参与 AITD 自身免疫发病的机制目前尚不明确。无论是垂体水平还是甲状腺水平,Vit D 对下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴的调节作用已经被提出^[15]。25(OH)D 是 Vit D 在体内最主要的循环形式,由维生素 D 在肝脏中羟基化而产生,在肾脏中进一步羟基化为 1,25 - 二羟基维生素 D [1,25(OH)₂D],成为具有生物活性的 Vit D 激素,通过与其受体(VDR)结合发挥生物学效应。VDR 和甲状腺激素之间具有强分子同源性,几乎存在于机体的任何组织,VDR 基因多态性与 AITD 的发病相关^[2]。另外,维生素 D 作为一种新的免疫调节剂,促进了 Th1 向 Th2 的转化,

限制了细胞免疫反应引起的损伤。同时抑制 Th17 细胞的增殖,减少 $CD8^+$ T 细胞产生的细胞因子,进而抑制了免疫细胞的分化和免疫球蛋白的产生^[16]。总之,Vit D 的水平、VDR 的多态性以及控制其代谢的酶可能都会影响其调节能力,这种贡献的大小取决于多种其他因素,如年龄、性别、性激素等。而 AITD 的遗传易感性以及其他内源性和环境因素也可能影响两者的相关性,从而解释了在不同人群中获得的结果存在不一致之处。因此,Vit D 在 AITD,尤其是 TH 的发病中可能起很重要的作用^[17]。

T2DM 患者作为 25(OH)D 不足或缺乏的高危人群,有着高于正常人的 AITD 的发生率,Vit D 水平影响着甲状腺功能的改变,甲状腺功能障碍进一步加剧了 Vit D 水平的下降,这种恶性循环加重了这一缺陷。笔者的相关性分析发现,25(OH)D 水平与糖尿病病程呈现弱的负相关,与 HbA1c 无相关性,这与 Alaidarous 等^[18]的结论相同。T2DM 的持续时间为 Vit D 缺乏的独立预测因子,而与血糖控制之间无相关性。研究表明,当 25(OH)D ≥ 50 ng/ml 时,可使甲状腺功能减退症的风险降低 30%,升高的抗体效价降低 32%^[19]。T2DM 的持续时间无法干预,基于更低的 25(OH)D 水平,补充 Vit D 在 AITD 的预防和治疗中具有更直接的影响。Wang 等^[20]研究发现 ≥ 6 个月的 Vit D 补充治疗,显著降低了 TPO - Ab 的水平,甲状腺功能得到改善。但是,目前仍缺乏足够的数据来确定获得超生理水平的 25(OH)D 水平带来的益处和损害,甚至可能与骨折和死亡风险的增加相关。

综上所述,T2DM 合并 TH 患者的 25(OH)D 水平明显低于 T2DM 组,主要表现为缺乏,并且高浓度的 TSH 及 TPO - Ab,具有更低的 25(OH)D 水平。25(OH)D 与 T2DM 持续时间,TSH、TPO - Ab 浓度呈现弱的负相关。更低水平的 25(OH)D 是导致 T2DM 患者发生 TH 的病因,还是合并 TH 导致的后果,在学术界仍存在争议。Vit D 补充治疗仍需要开展更多个体、更大范围的研究,提供 Vit D 作为 AITD 预防、治疗工具功效和安全性的见解。

参考文献

- Kim D. The role of vitamin d in thyroid diseases[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(9): 1949
- Sulejmanovic M, Begic' A, Mujaric - Bousbia F, et al. The relationship between thyroid antibodies and vitamin d level in primary hypothyroidism[J]. Med Arch, 2020, 74(5): 359 - 362
- Behera KK, Saharia GK, Hota D, et al. Effect of vitamin d supplementation on thyroid autoimmunity among subjects of autoimmune thyroid disease in a coastal province of india: a randomized open - label

- trial[J]. Niger Med J, 2020, 61(5): 237 - 240
- Nishi M. Diabetes mellitus and thyroid diseases[J]. Diabetol Int, 2018, 9(2): 108 - 112
- 吴景程, 李晓华, 彭永德, 等. 2 型糖尿病患者中亚临床甲状腺功能减退症与糖尿病血管并发症关系的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(4): 304 - 306
- 龚彤, 韩雪, 陈国芳, 等. 住院男性 2 型糖尿病患者维生素 D 水平及其与性激素的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(5): 400 - 404
- Wang J, Lv S, Chen G, et al. Meta - analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease[J]. Nutrients, 2015, 7(4): 2485 - 2498
- Skaaby T, Husemoen LL, Thuesen BH, et al. Prospective population - based study of the association between vitamin D status and incidence of autoimmune disease[J]. Endocrine, 2015, 50(1): 231 - 238
- Tamer G, Arik S, Tamer I, et al. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis[J]. Thyroid, 2011, 21(8): 891 - 896
- Giovinazzo S, Vicchio TM, Certo R, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH)D₃ levels in Hashimoto's thyroiditis[J]. Endocrine, 2017, 55(2): 599 - 606
- 苏姗, 张迪, 王强梅, 等. 维生素 D 与甲状腺疾病的相关性[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(1): 94 - 100
- De Pergola G, Triggiani V, Bartolomeo N, et al. Low 25 hydroxyvitamin D levels are independently associated with autoimmune thyroiditis in a cohort of apparently healthy overweight and obese subjects[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2018, 18(6): 646 - 652
- Ke W, Sun T, Zhang Y, et al. 25 - Hydroxyvitamin D serum level in Hashimoto's thyroiditis, but not Graves' disease is relatively deficient[J]. Endocr J, 2017, 64(6): 581 - 587
- Zhang Q, Wang Z, Sun M, et al. Association of high vitamin d status with low circulating thyroid - stimulating hormone independent of thyroid hormone levels in middle - aged and elderly males[J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014: 631819
- Küçükler FK, Şimşek Y, Gökem Ü, et al. Relationship between gestational transient thyrotoxicosis and vitamin D[J]. Turk J Med Sci, 2016, 46(5): 1374 - 1378
- 张爱飞, 冯正平. 维生素 D 免疫调节的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(4): 564 - 569
- Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. Vitamin D and autoimmune thyroid disease - cause, consequence, or a vicious cycle? [J]. Nutrients, 2020, 12(9): 2791
- Alaidarous TA, Alkahtani NM, Aljuraiban GS, et al. Impact of the glycemic control and duration of type 2 diabetes on vitamin D level and cardiovascular disease risk[J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 8431976
- Mirhosseini N, Brunel L, Muscogiuri G, et al. Physiological serum 25 - hydroxyvitamin D concentrations are associated with improved thyroid function - observations from a community - based program[J]. Endocrine, 2017, 58(3): 563 - 573
- Wang S, Wu Y, Zuo Z, et al. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a Meta - analysis[J]. Endocrine, 2018, 59(3): 499 - 505

(收稿日期: 2021 - 03 - 16)

(修回日期: 2021 - 03 - 25)