维普资讯 http://www.cqvip.com

糖尿病患者的甲状腺功能改变

第一医院

*唐纪平 *汪恕萍 *邱鸿鑫
△吴应珍 △吴国领 △△廖明波

提 要 本研究发现未控制的糖尿病血清T_3、FT_3I明显降低，rT_3明显升高。FBG、HbA_{1c}与血清T_3、FT_3I呈负相关，与rT_3呈正相关。TSH浓度与视网膜病变程度，24h尿蛋白及病程呈负相关。TRH兴奋试验发现呈低下、延迟及无反应者占67%，并与FBG及HbA_{1c}呈负相关。治疗1～4月后，血糖明显下降，血清T_3明显上升，rT_3明显下降。提示甲状腺功能检查对糖尿病的病情、预后和疗效观察都具有一定临床意义。

关键词 糖尿病；甲状腺功能

近年来，糖尿病对甲状腺功能的影响日益受到重视。研究糖尿病患者血清甲状腺激素的变化，具有一定的临床意义和实用价值[1-8]。未控制的糖尿病患者血清三碘甲状腺原氨酸（T_3）降低，3，3′，5′—三碘甲状腺原氨酸（rT_3）升高，称“低T_3综合征”。严重糖尿病患者可伴有血清甲状腺素（T_4）同时下降，称“低T_4综合征”。本文探讨了糖尿病患者血清甲状腺激素变化及下丘脑—垂体—甲状腺轴反馈调节的状态，并用多元逐步回归分析等方法探讨血清甲状腺激素变化与糖尿病临床，生化指标与治疗的关系。

研究对象与方法

一、研究对象

1、糖尿病组 共111例（其中Ⅰ型8例，Ⅱ型103例），均为内分泌住院及专科门诊患者。男28例，女83例。年龄27～76岁，平均52.5岁。病程5天～20年，平均9.6年，体重指数16.7～32，平均24.6。治疗时间1周～18年，平均9.5年，所有患者经检查均无肝、肾、慢性感染及甲状腺等疾病。

2、正常对照组 为68名健康自愿者，男24名，女44名，年龄25～72岁，平均49岁。

二、方法

1、甲状腺功能检查 所有受试者均于空腹采血，作T_3、rT_3、T_4、T_3树脂摄取比值（T_3UR）与促甲状腺激素（TSH）等测定。测得的T_3UR乘以T_4或T_3即为游离T_4指数（FT_4I）或游离T_3指数（FT_3I）。37例Ⅱ型患者作TRH兴奋试验，于空腹静脉注射TRH300μg（中国科学院动物研究所内分泌组提供），以生理盐水稀释，2分钟内注射完毕；于注射前、注射后30、60与120min分别取血作TSH测定。

2、其它检查 所有受试者均行空腹血糖（邻甲苯胺法），HbA_{1c}（微柱法），尿24h微量蛋白定量（考马斯亮蓝法）测定。眼底病变由本院眼科专人检查，参照全国第三届眼科学会制定的糖尿病视网膜病变标准。眼底动脉硬化不列入统计项目。

三、统计学方法

本文采用t、F检验以了解各组间的差异，应

* 内科内分泌组 △△ 眼科
△ 同位素科

维普资讯 http://www.cqvip.com

用多元逐步回归分析甲状腺功能与患者诸因素的关系，测量数据以“$\bar{X}\pm SD$”表示。

结果与分析

一、空腹血糖（FBG）对甲状腺功能的影响（表1）

糖尿病患者111例，8例Ⅰ型患者T_4、T_3、FT_4I、FT_3I、T_3UR、TSH水平似乎低于103例Ⅱ型患者，而rT_3似高于Ⅱ型。但经统计学分析两型间甲状腺激素水平除T_4、FT_4I外（$P<0.05$），其余均无显著差异（$P>0.05$）。将FBG水平分成<8.3mmol/L(2组)和≥8.3mmol/L(3组)，与正常对照组（1组）进行比较。三组间T_3及FT_3I有极显著差别（$P<0.01$）。rT_3在1、2组间均无差别（$P>0.05$）。但第3组与其他两组间均有明显差别（$P<0.01$），T_4、TSH、T_3UR及FT_4I在三组间均无差别（$P>0.05$）。提示糖尿病患者与正常人相比T_3、FT_3I明显降低，rT_3升高，且随着血糖水平的增加而降低或升高。血糖水平对T_4、TSH、T_3UR、FT_4I均无明显影响。

表1　糖尿病与正常对照组血清甲状腺激素、TSH的比较

甲状腺激素	正常对照组（1）	糖尿病组 血糖<8.3mmol/L（2）	糖尿病组 血糖≥8.3mmol/L（3）	P
T_4(μg/dl)	8.12±1.56	7.49±1.43	7.8±2.48	>0.05
T_3(ng/ml)	1.67±9.24	1.19±0.32	0.9±0.31	<0.01
rT_3(ng/dl)	62.46±8.32	61.69±8.56	61.67±12.7	(1):(2)>0.05 (3):(1),(2)<0.01
TSH(μU/ml)	7.72±2.44	6.41±2.86	6.30±3.62	>0.05
$T_3\ UR$	0.93±0.05	0.91±0.09	0.93±0.07	>0.05
FT_4I	7.26±1.33	6.87±1.64	7.24±2.35	>0.05
FT_3I	1.51±0.18	1.08±0.31	0.84±0.28	<0.01

表2　糖尿病患者HbA_{1c}与甲状腺激素、TSH的关系

甲状腺激素	HbA_{1c}（%） （1）<6(n=26)	（2）6～10(n=42)	（3）>10(n=43)	P
T_4(μg/dl)	7.66±1.66	7.39±2.05	8.15±2.84	>0.05
T_3(ng/ml)	1.23±0.29	0.96±0.31	0.73±0.47	<0.01
rT_3(ng/dl)	53.24±9.46	56.42±8.98	67.86±13.98	(1):(2)>0.05 (3):(1),(2)<0.01
TSH(μU/ml)	5.71±3.29	7.29±3.49	5.80±3.53	>0.05
$T_3\ UR$	0.92±0.07	0.94±0.07	0.93±0.09	>0.05
FT_4I	6.99±1.97	6.92±1.94	7.61±2.73	>0.05
FT_3I	1.13±0.28	0.89±0.30	0.74±0.24	<0.01

二、HbA_{1c}对甲状腺功能的影响（表2）

按HbA_{1c}水平将病人分为三组，即<6%，6～10%，与>10%。三组间T_3与FT_3I均有极显著差异。rT_3水平在HbA_{1c}<6%组与6～10%组间无差别（$P>0.05$），而>10%组与其他两组间有明显差别（$P<0.01$）。血清T_4、TSH、T_3UR及FT_4I水平在三组间均无差别。可见随着HbA_{1c}水平的增加，血清T_3和FT_3I降低，而rT_3则升高。

维普资讯 http://www.cqvip.com

三、糖尿病患者甲状腺功能改变与以下因素的关系

应用电子计算机进行多元逐步回归分析，筛选对糖尿病患者血清甲状腺激素及TSH水平有较大影响的因素，结果显示Ⅰ型患者T_4、FT_4I低于Ⅱ型。T_3、FT_3I与FBG、HbA_{1c}、病程、视网膜病变的程度及24小时尿蛋白呈负相关，逐步回归分析显示与T_3、FT_3I相关最为密切的因素为FBG，其次为HbA_{1c}。rT_3与FBG、HbA_{1c}呈正相关。TSH依次与病程、视网膜病变的程度和24h尿微量蛋白呈负相关。T_3UR与诸因素均无相关。甲状腺激素与体重指数、年龄、性别无相关。

四、糖尿病患者TRH兴奋试验结果

本组37例糖尿病患者作TRH兴奋试验，其中男11例，女26例，年龄35～72岁，平均54岁，FBG平均为11.7mmol/L。

10名正常对照组也作了TRH兴奋试验，其中男4名，女6名，年龄44～70岁，平均57岁。根据本组实验结果、参考Ormston等的方法与结果[10,12]，确立本组的反应类型为：正常反应，0时TSH<9μU/ml，ΔTSH（TSH增值）4～25μU/ml，峰值<30μU/ml，峰时在30min出现；ΔTSH 2～<4μU/ml属低反应；△TSH<2μU/ml属无反应；峰时在60min或以后出现属延迟反应。

与正常组比较，糖尿病组ΔTSH明显降低（$P<0.05$）。糖尿病组中21例TSH对TRH呈低下、延迟及无反应，占57%，而对照组无一例反应异常。37例糖尿病患者按FBG水平分为FBG<8.3mmol/L组（10例），与FBG≥8.3mmol/L组（27例）。结果显示FBG≥8.3mmol/L组TSH对TRH反应异常率为67%，明显高于<8.3mmol/L组的33%（$\chi^2=3.997$，$P<0.05$）。FBG≥8.3mmol/L组的ΔTSH为6.12±4.66μU/L，明显低于FBG<8.3mmol/L组的9.27±6.12μU/ml，且ΔTSH与FBG及HbA_{1c}水平均呈明显负相关（$r=-0.407$与$r=-0.462$，$P<0.0025$与$P<0.001$）。

五、糖尿病患者治疗前后甲状腺功能的变化（表3）

47例糖尿病患者经1～4月的治疗后，FBG由12.2mmol/L降至9.9mmol/L（$P<0.002$），T_4、FT_3I水平明显上升（$P<0.02$），但与正常组比较仍有显著差异（$P<0.001$）。治疗后rT_3水平明显降低（$P<0.05$）且与正常组无明显差异（$P>0.05$）。其余甲状腺激素及TSH水平治疗前后无明显差别（$P>0.05$），

表3　糖尿病治疗前后甲状腺激素、TSH的变化

	糖尿病（n=47）		t	p
	治疗前	治疗后		
FBG(mmol/L)	12.2±3.6	9.9±2.9	3.335	<0.002
T_3 (ng/ml)	0.98±0.34	1.15±0.36	2.566	<0.02
rT_3(ng/dl)	60.75±11.35	55.89±11.0	2.097	<0.05
TSH(μU/ml)	6.16±3.63	8.95±3.51	1.944	>0.05
T_3UR	0.92±0.06	0.94±0.08	0.717	>0.05
FT_4I	7.40±1.85	7.61±1.96	0.692	>0.05
FT_3I	0.91±0.31	1.08±0.32	2.532	<0.02
T_4(μg/dl)	7.97±1.77	8.16±2.37	0.446	>0.05

维普资讯 http://www.cqvip.com

讨　论

一、FBG与HbA_{1c}对甲状腺功能的影响

本组结果显示糖尿病患者血清T_3与FBG及HbA_{1c}水平呈明显负相关，而rT_3与FBG及HbA_{1c}水平呈明显正相关，此与文献报道一致[1-3]。说明血清T_3随着血糖与HbA_{1c}水平的增加而降低，而rT_3随着血糖与HbA_{1c}水平的增加而增高。

Visser[6]等实验研究证实，未控制的糖尿病患者29%（正常为42%）的T_4脱碘成rT_3，12%（正常为35%）的T_4脱碘成T_3，T_4脱碘成T_3、rT_3率从77%降至41%，以T_3尤为显著。糖尿病患者胰岛素绝对或相对不足可使5′脱碘酶活性下降，导致T_4形成T_3减少，而倾向于转化为rT_3，故T_3形成量减少较rT_3更明显，血清rT_3的升高主要由于rT_3降解减慢。Laurence认为[8]胰岛素可引导肝脏T_4 5′脱碘酶的合成，从而促进T_4脱碘成T_3。糖尿病患者空腹血糖越高，说明胰岛素绝对或相对缺乏越重，故T_3越低。

约80%的T_3来自甲状腺外的T_4脱碘，20%来自甲状腺。生成的T_3是具有更高生物活性的激素，故认为T_4 5′位脱碘是一个活性化的步骤。不转变成T_3的大部分T_4经5位脱碘生成rT_3，他几乎没有生物活性。因此，$T_4$5′位脱碘酶及$T_4$5位脱碘酶是T_4代谢中很重要的两种酶。已发现实验动物及人糖尿病的高血糖明显地抑制$T_4$5′脱碘酶的活性，从而影响了T_4向T_3的转换[4]。rT_3升高则主要是由于rT_3降解为3，3′—T_2减少。因为rT_3降解为3、3′—T_2也是受5′脱碘酶的作用[2]。因此，糖尿病患者出现T_3降低，rT_3增高。

还原型谷胱苷肽（GSH）/氧化型谷胱苷肽（GSSG）比值也影响5′脱碘酶的活性[9]，GSH导致此酶活性升高，GSSG抑制此酶活性。糖尿病患者葡萄糖氧化利用明显减少，谷胱苷肽还原酶辅酶（NADPH）产生减少，导致GSH降低，GSSG升高，GSH/GSSG比值变小，故$T_4$5′脱碘酶活性明显下降。因此，糖尿病患者出现T_3降低，rT_3升高。

本组结果表明，FBG与HbA_{1c}水平呈密切正相关，即HbA_{1c}水平随FBG的增高而增高。糖化（或糖基化）血红蛋白是血中葡萄糖与血红蛋白作用的合成产物，因此其对糖尿病患者甲状腺功能影响的机理与FBG相似。此外我们尚发现糖尿病患者视网膜病变程度，24小时尿微量蛋白及病程与血清T_3和TSH呈负相关，可见糖尿病微血管病变及病程与甲状腺功能关系密切。Ⅰ型糖尿病血清T_4、FT_4I明显低于Ⅱ型，这可能是由于Ⅰ型患者FBG明显高于Ⅱ型。但两型间血清T_3无差别，其原因尚不能解释。从两型比较中可推测：随着病情进一步加重，糖尿病患者血清T_4和FT_4I也可能降低[5]。

二、糖尿病患者TSH对TRH的反应

本组37例糖尿病患者TSH对TRH的反应与对照组相比明显受抑制，而且FBG和HbA_{1c}越高，抑制越重。FBG和HbA_{1c}与ΔTSH呈负相关，与Naeije和张胜兰的结果相符[5,11]，Kabadi也报道[1]，未控制的糖尿病TSH对TRH反应减低，FBG和HbA_{1c}与ΔTSH及θTSH（曲线下面积）呈负相关，随着血糖与HbA_{1c}正常化，TSH对TRH的反应恢复正常。这说明高血糖对下丘脑—垂体—甲状腺轴有明显影响。

有人发现，由链脲菌素所致动物糖尿病血清TRH、TSH、T_4、T_3的浓度明显下降，认为是由于糖尿病时，下丘脑分泌的TRH减少所致[4]。关于糖尿病TSH分泌调节异常的机制目前尚未阐明，Kabadi认为[1]糖尿病代谢失调可能损害垂体前叶对血清甲状腺激素水平、尤其是T_3水平降低的敏感性，进而导致TSH对TRH的反应减弱。可能是由于糖尿病时，葡萄糖进入下丘脑分泌TRH的细胞减少，影响下丘脑细胞合成和/或释放TRH。

维普资讯 http://www.cqvip.com

三、治疗前后对照

本文47例糖尿病患者经饮食控制、口服降糖药或胰岛素等治疗后，临床症状好转，血清甲状腺激素变化在1～4月内基本纠正。随着FBG明显下降，血清T_3、FT_3I明显上升，但仍低于正常对照，可能因为治疗后患者FBG水平仍未降至正常。rT_3在治疗后明显降低。可见糖尿病患者甲状腺功能的变化是可逆的，治疗后可有不同程度的恢复。

综上所述，甲状腺功能检查对糖尿病的病情、预后和疗效观察都具有一定的临床意义。

参 考 文 献

[1] Kabadi UM, et al. J Clin Endocrinol Metab 1984; 59:821

[2] Robert D. Am J Med 1980; 68:297

[3] Macfarlane IA, et al. Acta Endocrinol 1984; 106:92

[4] Castell S. Pediatr Clin N Am 1984; 31:823

[5] Naeije R, et al. Clin Endocrinol 1978; 8:467

[6] Fransisco B, et al. J Clin Endocrinol 1975; 41:27

[7] Pittman CS. Metabolism 1973; 22:433

[8] Laurence A, et al. Diabetes 1981; 30:604

[9] Visser TJ. In Hersh RD "The Low T3 syndrome" series symposia. London, Acad Press, 1981; 49:13

[10] Ormston BJ, et al. Lancet 1971; 1:1

[11] 张胜兰，等. 中华内分泌代谢杂志 1985; 1:29

[12] 刘世贞，等. 中华核医学杂志 1985; 5:139

CHANGES OF THYROID FUNCTION IN DIABETES MELLITUS

Tang Jiping et al

(Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, 1st Teaching Hospital)

In this study, it was found that in uncontrolled diabetes mellitus serum T3 and FT3I were decreased, and rT_3, elevated. Fasting blood glucose and HbA_{1c} were in negative correlation with T_3 and FT_3I, and in positive correlation with rT_3. Serum TSH was negatively correlated with degree of retinopathy, 24h urinary protein, and duration of diabetes. TRH stimulation test showed low, delayed, or no response in 57% of patients tested, and the results were in negative correlation with fasting blood glucose and HbA_{1c}. After 1-4 month treatment, blood glucose decreased, serum T_3 increased, and rT_3 decreased. It was believed that thyroid function test is of significance in evaluating the severity, prognosis, and effect of treatment in diabetes mellitus

KEY WORDS diabetes mellitus; thyroid function