

胰岛素抵抗与甲状腺结节的关系研究进展

王本泉, 项本宏, 邱 钧

(芜湖市第一人民医院普外科, 安徽 芜湖 241000)

摘要:随着生活水平和生活方式的改变, 甲状腺结节和以胰岛素抵抗为中心的代谢综合征发病率逐渐升高。多项研究发现, 胰岛素抵抗患者的甲状腺结节发病率较非胰岛素抵抗患者更高, 胰岛素抵抗与甲状腺结节之间存在密切关联。本文主要对胰岛素抵抗引起甲状腺结节的流行病学概述、胰岛素抵抗引起甲状腺结节的机制进行综述, 以期预防甲状腺结节的形成提供思路。

关键词:胰岛素抵抗; 代谢综合征; 甲状腺结节

中图分类号: R581

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.14.040

文章编号: 1006-1959(2022)14-0154-03

Research Progress on the Relationship Between Insulin Resistance and Thyroid Nodules

WANG Ben-quan, XIANG Ben-hong, QIU Jun

(Department of General Surgery, the First People's Hospital of Wuhu, Wuhu 241000, Anhui, China)

Abstract: With changes in living standards and lifestyles, the incidence of thyroid nodules and insulin resistance-centered metabolic syndrome is increasing. Many studies have found that the incidence of thyroid nodules in patients with insulin resistance is higher than that in patients with non-insulin resistance, and there is a close correlation between insulin resistance and thyroid nodules. This article mainly summarizes the epidemiology of thyroid nodules caused by insulin resistance and the mechanism of thyroid nodules caused by insulin resistance, in order to provide ideas for preventing the formation of thyroid nodules.

Key words: Insulin resistance; Metabolic syndrome; Thyroid nodule

甲状腺(thyroid gland)和胰腺(pancreas)都是内分泌系统最重要腺体,二者分泌的甲状腺激素和胰岛素均与细胞代谢有关,其中任何一种激素的分泌增多或减少,都有可能引起另外一种激素的功能失调。胰岛素和甲状腺激素对碳水化合物和蛋白质代谢的影响和胰岛素水平之间的生理学和生物化学的关系备受相关领域的关注,其临床表现为血糖水平升高并伴随甲状腺体积增加,甚至是结节形成^[1-3]。本文主要对胰岛素抵抗引起甲状腺结节的流行病学概述、胰岛素抵抗引起甲状腺结节的机制作一综述。

1 胰岛素抵抗引起甲状腺结节的流行病学概述

缺碘是地方性甲状腺肿的主要原因,碘缺乏后引起促甲状腺激素(thyrotropin, TSH)分泌增多,刺激甲状腺滤泡细胞生长,进而产生甲状腺结节。随着社会经济的持续增长,地方性甲状腺肿的发病率得到明显改善。但从碘缺乏到碘过剩同样出现了甲状腺自身免疫的新问题。目前,我国甲状腺结节的发病率为4%~7%,超过一半的甲状腺结节患者包含了一个或者多个结节。此外,甲状腺结节的女性患病率多于男性,且约5%的甲状腺结节为恶性^[4-6]。降低甲状腺结节的发病率可以减少不必要的外科手

术,因此研究甲状腺结节形成具有重要意义。既往研究显示^[7,8],碘充足的地区甲状腺结节发病率增加和以胰岛素抵抗为中心的代谢综合征增多有关。胰岛素抵抗可引起甲状腺超声改变,多表现为体积改变、回声异常和甲状腺结节等异常。张春玉等^[9]研究发现,体检人员的甲状腺患病率为42.1%,甲状腺单侧出现结节占59.1%,双侧均查出结节占40.8%。Su Y等^[10]研究也表明,胰岛素抵抗可以导致甲状腺结节。Mayers RA等^[11]研究显示,轻中度缺碘地区中代谢综合征患者的甲状腺结节比率为50.4%,且甲状腺体积也大于非代谢综合征患者 $[(17.5 \pm 5.5) \text{ ml vs } (12.2 \pm 4.2) \text{ ml}]$ 。Liu J等^[12]通过对1526例体检患者的对照研究发现,甲状腺结节的发生率为39.5%,女性多于男性,而代谢综合征的发生率为25.6%,男性多于女性;通过相关性分析得出,甲状腺结节的发病和胰岛素抵抗明显相关。另有研究显示^[13],存在甲状腺结节的胰岛素抵抗患者在使用二甲双胍治疗后甲状腺结节缩小,可能与二甲双胍降低TSH水平有关,这也进一步证明改善胰岛素抵抗可减小甲状腺结节的体积^[14]。Ayturk S等^[15]通过细胞培养发现,胰岛素具有促进甲状腺细胞增殖的能力,因此在某种特定条件下,其能引起结节性甲状腺疾病。

2 胰岛素抵抗引起甲状腺结节的机制

2.1 胰岛素抵抗概述 胰岛素是一种合成代谢的激素,用来促进脂肪组织合成甘油三酯和肝脏合成糖原。此外,不同于其在代谢方面的作用,胰岛素还可以刺激细胞的复制和抗凋亡,从而引起细胞增殖和组织增生^[16]。因为高热量摄入、运动少、长期的生活和工作压力等生活方式的改变,人体对胰岛素的敏

基金项目:安徽省科技惠民示范工程专项(编号:201907d07050010)

作者简介:王本泉(1988.4-),男,安徽芜湖人,硕士,主治医师,主要从事普外科疾病的诊治工作

通讯作者:邱钧(1963.11-),男,安徽芜湖人,本科,主任医师,主要从事普外科疾病的诊治工作

感度随着脂肪的重新分布呈现慢性下降的过程。过剩的能量以甘油三酯的形式在腹部形成脂肪堆积,当油脂超过脂肪细胞储存能力的时候,就会导致脂肪细胞过度肥大和功能失调,从而引发系统性低水平的炎症反应。脂质代谢物在肝脏和肌肉细胞的过度积累,连同炎症因子和应激激素一起,激活了胰岛素靶向细胞的胰岛素抵抗机制,从而导致胰岛素抵抗^[17]。此外,胰岛素抵抗会对胰腺 β 细胞造成压力,这些 β 细胞会不断分泌过量的胰岛素来维持正常的血糖稳态。胰岛素抵抗导致代偿性的高胰岛素水平会引发细胞有丝分裂相关的临床表现,比如皮肤增厚、皮赘和各组织器官的细胞增生。

2.2 胰岛素抵抗导致甲状腺结节的机制 研究表明^[18],除了 TSH 外,胰岛素也是甲状腺生长的刺激因子,其可以促进甲状腺的生长和甲状腺结节的形成。胰岛素/胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)系统在调节甲状腺的正常发育和生长中起着重要作用,同时还参与甲状腺细胞增生。胰岛素/IGF 系统由 3 个配体(胰岛素、IGF-1 和 IGF-2)、3 种酪氨酸激酶组成的受体(胰岛素受体、IGF-1 受体和甘露糖-6-磷酸 IGF-2 受体)以及 6 个 IGF 结合蛋白(IGFBP-1、IGFBP-2、IGFBP-3、IGFBP-4、IGFBP-5 和 IGFBP-6)组成,它们共同来调节 IGF 的活性和半衰期,而胰岛素以自由形式循环。胰岛素受体(IR)与 IGF-1R 具有同源结构,以异二聚体形式促使胰岛素/IGF-1 杂交受体的形成。人的 IR 有 IR-A 和 IR-B 两种亚型,它们是由 IR 基因选择性剪接而产生的,由第 11 外显子编码的 12 个氨基酸组成,胰岛素和 IGFs 与 IR 和 IGF-1R 的结合具有不同的亲和力^[19,20]。

在与配体结合后,磷酸化的受体激活了两个主要的信号通路,一条是调节胰岛素代谢活性的 PI3K 信号通路,另一条为参与调节细胞增殖和基因表达的 MAPK 信号通路^[21-23]。胰岛素抵抗患者的代谢途径受到影响,其有丝分裂途径不受影响。功能性 IR 和 IGF-1R 在培养的甲状腺细胞和组织标本中均有表达,腺瘤细胞株也有表达合成 IGF-1,以自分泌的方式刺激细胞生长^[24,25]。在胰岛素抵抗患者中,高胰岛素血症可能通过抑制肝脏中 IGFBP-1 和 IGFBP-2 的产生而提高 IGF-1 和 IGF-2 的生物利用度^[26,27]。IGFs 生物利用度的增加可能通过 IGF-1R 或 IR 本身促进甲状腺细胞增殖。然而,高胰岛素血症通过直接激活 IR-A,诱导促有丝分裂原 MAPK 级联,促进其促有丝分裂作用。总之,在胰岛素抵抗患者中,代偿性高胰岛素血症伴 IGF 轴活性增加可能为甲状腺结节患病率增加的主要机制。

此外,有研究表明^[28,29],女性甲状腺结节多于男

性,其原因与雌激素促进甲状腺细胞生长有关,因此雌二醇被认为是良性和恶性甲状腺细胞的生长因子。研究发现^[30],甲状腺结节患者睾酮激素和性激素结合球蛋白(SHBG)水平降低,这与在男性代谢综合征患者雌二醇升高,睾酮和 SHBG 降低相符合^[31,32]。还有一些因素与胰岛素抵抗相关的因子,如脂联素和瘦素等,也可能与甲状腺结节形成相关。脂联素是最丰富的脂肪因子,与体脂、BMI、胰岛素抵抗和炎症状态呈负相关^[33]。脂联素结合两种受体亚型(AdipoR1、AdipoR2)充当胰岛素增敏剂、抗炎和抗肿瘤剂,后者通过参与 AMPK、MAPK、JAK/STAT 和 PI3K/PKB/Akt 等多种细胞通路抑制细胞增殖和血管生成,增加细胞凋亡^[34,35]。在肥胖患者的脂肪组织中,TNF- α 的过度合成可降低胰岛素受体酪氨酸激酶活性而导致胰岛素抵抗的发生。瘦素是一种脂肪特异性的激素,调控能量消耗和摄食间的平衡。同样,瘦素也可影响葡萄糖的代谢和胰岛素敏感性。但迄今为止,关于这些因子与甲状腺结节的的关系研究较少,需要展开更深入的研究。

3 总结

甲状腺结节与胰岛素抵抗密切相关,胰岛素抵抗可以导致甲状腺结节,进而增加甲状腺结节发病率,且女性甲状腺结节的发病率高于男性。临床可通过改变生活方式或使用胰岛素增敏剂来改善潜在的胰岛素抵抗和相关的高胰岛素血症。目前胰岛素抵抗和甲状腺结节之间的机制尚不明确,研究二者间的关系对于预防和干预甲状腺结节具有重要意义。

参考文献:

- [1]Rezzonico J,Rezzonico M,Pusiol E,et al.Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome [J].Thyroid,2008,18(4):461-464.
- [2]Guo W,Tan L,Chen W,et al.Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules and thyroid volume in an adult population[J].Endocrine,2019,65(2):357-364.
- [3]Xiao Y,Mao J,Mao X,et al.Metabolic syndrome and its components are associated with thyroid volume in adolescents [J].BMC Endocr Disord,2021,21(1):176.
- [4]孙荣欣,郑召辉,张强,等.人群体质量指数与甲状腺结节患病率及其恶性风险分层的相关性[J].川北医学院学报,2021,36(1):72-75.
- [5]贾晓蒙,姜丽娜,庞萍,等.抗甲状腺球蛋白抗体与女性甲状腺乳头状癌患病风险的相关性 [J].中华内分泌代谢杂志,2019,35(8):685-689.
- [6]Liang Q,Yu S,Chen S,et al.Association of Changes in Metabolic Syndrome Status With the Incidence of Thyroid Nodules: A Prospective Study in Chinese Adults [J].Front Endocrinol (Lausanne),2020,11:582.
- [7]Nduka CC,Adeyekan AA.Ultrasound assessment of thyroid gland volume in diabetic patients without overt thyroid disease

- [7].Ann Afr Med,2016,15(4):157-162.
- [8]王晓艳,王亚军,蒿花,等.甲状腺结节与代谢综合征相关组分的临床研究[J].西安交通大学学报(医学版),2017,38(1):151-153.
- [9]张春玉,曾洪利,刘颖,等.甲状腺结节与代谢综合征及其组分的相关性分析[J].中华内分泌代谢杂志,2012,28(2):132-135.
- [10]Su Y,Zhang YL,Zhao M,et al.Association Between Thyroid Nodules and Volume and Metabolic Syndrome in an Iodine-Adequate Area: A Large Community-Based Population Study [J].Metab Syndr Relat Disord,2019,17(4):217-222.
- [11]Mayers RA,Soria Montoya A,Piscosya Rivera A,et al.Association between metabolic syndrome and euthyroid nodular goiter: a case-control study[J].Colomb Med (Cali),2019,50(4):239-251.
- [12]Liu J,Wang C,Tang X,et al.Correlation analysis of metabolic syndrome and its components with thyroid nodules [J].Diabetes Metab Syndr Obes,2019,12:1617-1623.
- [13]Haroon SM,Khan K,Maqsood M,et al.Exploring the Effect of Metformin to Lower Thyroid-Stimulating Hormone in Euthyroid and Hypothyroid Type-2 Diabetic Patients [J].Cureus, 2021,13(2):e13283.
- [14]He X,Wu D,Hu C,et al.Role of Metformin in the Treatment of Patients with Thyroid Nodules and Insulin Resistance: A Systematic Review and Meta-Analysis[J].Thyroid,2019,29(3): 359-367.
- [15]Ayturk S,Gursoy A,Kut A,et al.Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area [J].Eur J Endocrinol,2009,161(4):599-605.
- [16]Petersen MC,Shulman GI.Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance[J].Physiol Rev,2018,98(4):2133-2223.
- [17]Tsatsoulis A,Mantzaris MD,Bellou S,et al.Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment - an evolutionary perspective [J].Metabolism,2013,62 (5):622-633.
- [18]Bidey SP,Hill DJ,Eggo MC.Growth factors and goitrogenesis[J].J Endocrinol,1999,160(3):321-332.
- [19]Malaguarnera R,Morcavallo A,Belfiore A.The insulin and igf-I pathway in endocrine glands carcinogenesis [J].J Oncol, 2012,2012:635614.
- [20]Malaguarnera R,Frasca F,Garozzo A,et al.Insulin receptor isoforms and insulin-like growth factor receptor in human follicular cell precursors from papillary thyroid cancer and normal thyroid[J].J Clin Endocrinol Metab,2011,96(3):766-764.
- [21]Campbell I,Campbell H.Mechanisms of insulin resistance, mitochondrial dysfunction and the action of the ketogenic diet in bipolar disorder. Focus on the PI3K/AKT/HIF1- α pathway [J].Med Hypotheses,2020,145:110299.
- [22]Lawan A,Min K,Zhang L,et al.Skeletal Muscle-Specific Deletion of MKP-1 Reveals a p38 MAPK/JNK/Akt Signaling Node That Regulates Obesity-Induced Insulin Resistance [J].Diabetes,2018,67(4):624-635.
- [23]Yang L,Tan Z,Li Y,et al.Insulin-like growth factor 1 promotes proliferation and invasion of papillary thyroid cancer through the STAT3 pathway [J].J Clin Lab Anal,2020,34(12): e23531.
- [24]Smith TJ.Insulin-Like Growth Factor Pathway and the Thyroid[J].Front Endocrinol (Lausanne),2021,12:653627.
- [25]Smith TJ.The insulin-like growth factor-I receptor and its role in thyroid-associated ophthalmopathy[J].Eye(Lond),2019,33 (2):200-205.
- [26]Ittermann T,Schipf S,Dorr M,et al.Hyperthyroxinemia is positively associated with prevalent and incident type 2 diabetes mellitus in two population-based samples from Northeast Germany and Denmark [J].Nutr Metab Cardiovasc Dis,2018,28(2): 173-179.
- [27]Quinn M,Bashari W,Smith D,et al.A remarkable case of thyrotoxicosis initially caused by graves' disease followed by a probable TSHoma - a case report [J].BMC Endocr Disord, 2020,20(1):133.
- [28]Zsarnovszky A,Kiss D,Jocsak G,et al.Thyroid hormone- and estrogen receptor interactions with natural ligands and endocrine disruptors in the cerebellum [J].Front Neuroendocrinol,2018,48: 23-36.
- [29]Xu LW,Zhang LY,Gou X,et al.Effects of UHRF1 on Estrogen Receptor and Proliferation, Invasion and Migration of BCPAP Cells in Thyroid Papillary Carcinoma [J].Journal of Sichuan University(Medical Sciences),2020,51(3):325-330.
- [30]Chen Y,Chen Y,Wang N,et al.Are thyroid nodules associated with sex-related hormones?A cross-sectional SPECT-China study[J].BMJ Open,2017,7(8):e015812.
- [31]Corona G,Monami M,Rastrelli G,et al.Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study [J].J Sex Med,2011,8 (1):272-283.
- [32]Brand JS,Rovers MM,Yeap BB,et al.Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies [J].PLoS One,2014,9(7):e100409.
- [33]Guo Q,Chang B,Yu QL,et al.Adiponectin treatment improves insulin resistance in mice by regulating the expression of the mitochondrial-derived peptide MOTS-c and its response to exercise via APPL1-SIRT1-PGC-1 α [J].Diabetologia,2020,63 (12):2675-2688.
- [34]Wang SJ,Wang C,Wang WQ,et al.Adiponectin Receptor Agonist AdipoRon Inhibits the Proliferation of Myeloma Cells via the AMPK/Autophagy Pathway [J].Journal of Experimental Hematology,2020,28(1):171-176.
- [35]Bri  s  -Llort L,Fuertes-R  jo L,Ramos-P  rez L,et al.Caf  ine Upregulates Hepatic Sex Hormone-Binding Globulin Production by Increasing Adiponectin Through AKT/FOXO1 Pathway in White Adipose Tissue[J].Mol Nutr Food Res,2020,64(17): e1901253.

收稿日期:2021-08-12;修回日期:2021-09-07

编辑/杜帆