

2型糖尿病患者胰岛素自身抗体阳性的影响因素研究

李红娟¹, 时鹤², 崔岱¹

(南京医科大学第一附属医院, 1. 内分泌科, 2. 核医学科, 江苏南京, 210029)

摘要: 目的 探讨2型糖尿病(T2DM)患者胰岛素自身抗体(IAA)阳性的临床特点及影响因素。方法 检测163例T2DM患者的血清IAA水平,并根据检测结果将患者分为IAA阳性组97例和IAA阴性组66例。比较2组患者一般资料、生化指标水平和胰岛素释放试验结果,分析T2DM患者IAA阳性的影响因素。结果 IAA阳性组患者年龄大于IAA阴性组,病程长于IAA阴性组,游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)水平低于IAA阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$); IAA阳性组使用预混胰岛素类似物者占比高于IAA阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。年龄、糖尿病病程、FT₃水平、使用预混胰岛素类似物和胰岛素释放试验中0、180 min胰岛素水平均为T2DM患者IAA阳性的独立影响因素($P < 0.05$)。结论 年龄增长、病程延长和使用预混胰岛素类似物均可增加T2DM患者IAA阳性的发生风险,而FT₃水平降低和空腹胰岛素、餐后胰岛素水平明显升高时也应警惕IAA阳性的发生。

关键词: 2型糖尿病; 胰岛素自身抗体; 胰岛素; 游离三碘甲状腺原氨酸; 血糖波动

中图分类号: R 587.1; R 446 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)16-051-05 DOI: 10.7619/jcmp.20220889

Influencing factors of positive insulin autoantibody in patients with type 2 diabetes mellitus

LI Hongjuan¹, SHI He², CUI Dai¹

(1. Department of Endocrinology, 2. Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210029)

Abstract: Objective To explore the clinical characteristics and influencing factors of positive insulin autoantibody (IAA) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The serum IAA was detected in 163 T2DM patients, and the patients were divided into IAA positive group ($n = 97$) and IAA negative group ($n = 66$). The general data, biochemical indexes and result of insulin release test were compared between the two groups, and the influencing factors of positive IAA were analyzed. **Results** The age of patients in the IAA positive group was older than that in the IAA negative group, the course of disease was longer than that in the IAA negative group, and the level of free triiodothyronine (FT₃) was lower than that in the IAA negative group ($P < 0.05$). The proportion of patients using premixed insulin analogue in the IAA positive group was higher than that in the IAA negative group ($P < 0.05$). Age, duration of diabetes, FT₃ level, use of premix insulin analogue and insulin levels at 0 and 180 min in insulin release test were independent risk factors of positive IAA in T2DM patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Increasing age, prolongation of disease duration and use of premixed insulin analogues may increase the risk of positive IAA in T2DM patients. The decrease of FT₃ level and the significant increase of fasting insulin and postprandial insulin levels should also be noted for the occurrence of positive IAA.

Key words: type 2 diabetes mellitus; insulin autoantibody; free triiodothyronine; blood glucose fluctuations

近年来,2型糖尿病(T2DM)的患病率逐年攀升,2015年全球约有4.15亿例糖尿病患者,其

中90%以上为T2DM患者,预计至2040年T2DM患者数量将多达6.42亿例^[1]。胰岛素因其显著

的降糖效果,在糖尿病的治疗中发挥着重要作用。但越来越多的研究^[2]发现外源性胰岛素或其类似物可使部分患者产生胰岛素自身抗体(IAA),导致胰岛素不能发挥正常的生理学作用,引发明显的血糖波动甚至严重的低血糖,进而影响患者的身心健康和生活质量。本研究选取住院 T2DM 患者作为观察对象,分析 IAA 阳性的危险因素及其临床特点,以期对 T2DM 患者 IAA 阳性的识别及防治提供一定理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 1 月—2019 年 6 月于南京医科大学第一附属医院住院治疗的 163 例 T2DM 患者作为研究对象,其中男 89 例,女 74 例,年龄 23 ~ 83 岁。纳入标准:①符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》中 T2DM 诊断标准者;②胰岛素抗体、谷氨酸脱羧酶抗体、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体均阴性者。排除标准:① 1 型糖尿病患者;② 成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者;③ 未明确分型糖尿病患者;④ 糖尿病伴其他自身免疫性疾病者;⑤ 使用过第 1 代胰岛素者;⑥ 伴糖尿病急性并发症者;⑦ 有疏基药物使用史者。

1.2 方法

所有 T2DM 患者清晨空腹(至少禁食 8 h)测量身高、体质量、收缩压、舒张压,计算体质量指数,同时抽取静脉血,留取 24 h 尿液。采用美国伯乐 Bio-Rad 糖化血红蛋白检测仪(高效液相色谱法)检测糖化血红蛋白(HbA1c);采用日本 OLYMPUS AU5421 生化分析仪检测生化指标水平及 24 h 尿蛋白含量;采用罗氏 cobase601 试剂盒(电化学发光法)检测促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)和游离甲状腺素(FT₄)水平;采用美国 BIOMERICA 试剂盒(酶联免疫吸附法)检测 IAA 水平。用富强面粉 100 g 制成馒头,患者至少禁食 8 h 后于清晨 6:00—7:00 开始进食馒头,10 min 内食用完毕,试验期间避免剧烈运动,避免进食其他食物,分别抽取空腹时(0 min)和开始进食 30、60、120、180 min 时静脉血送实验室检测血糖、血清胰岛素和 C 肽水平(采用强生 onetouch surestep 血糖仪检测血糖水平;采用化学发光免疫分析法检测胰岛素水平,仪器购自北京迈力德科技有限公司;采用放射免疫分析法检测 C 肽水平,仪器购自北京福瑞

生物工程公司)。所有患者于超声科接受颈部动脉斑块检查。患者入院前使用的胰岛素可分成 3 类,即预混人胰岛素、长效胰岛素类似物和预混胰岛素类似物。按照 IAA 检测结果,将纳入研究的 T2DM 患者分为 IAA 阳性组和 IAA 阴性组,分别比较 2 组患者各项指标的差异。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,不符合正态分布者以中位数及四分位数间距 [$M(Q_1, Q_3)$]描述,组间比较采用独立样本 t 检验或秩和检验,计数资料以 [$n(\%)$]描述,组间比较采用卡方检验。采用二元 Logistic 回归分析法分析 IAA 阳性的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

IAA 阳性组患者年龄大于 IAA 阴性组,病程长于 IAA 阴性组,使用预混胰岛素类似物者占比高于 IAA 阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者在性别、预混人胰岛素使用情况、长效胰岛素类似物使用情况、体质量指数、收缩压、舒张压、高血压和颈部动脉斑块方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 血清检验指标比较

IAA 阳性组血清 HbA1c 水平高于 IAA 阴性组,甘油三酯、FT₃ 水平低于 IAA 阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$);胰岛素释放试验结果显示,IAA 阳性组 T2DM 患者各时点胰岛素水平均高于 IAA 阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组其他生化指标、24 h 尿蛋白、TSH、FT₄ 水平和各时点血糖、C 肽水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 二元 Logistic 回归分析

以 IAA 阳性为因变量,以年龄、病程、预混胰岛素类似物使用情况、HbA1c、甘油三酯、FT₃、胰岛素释放试验中各时点胰岛素水平为自变量,进行二元 Logistic 回归分析。分析结果显示,年龄、T2DM 病程、使用预混胰岛素类似物、FT₃ 水平和胰岛素释放试验中 0、180min 胰岛素水平均为 T2DM 患者 IAA 阳性的独立影响因素($P < 0.05$),见表 3。

表 1 2 组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

指标	分类	IAA 阳性组(n=97)	IAA 阴性组(n=66)
性别	男	58(59.79)	31(46.97)
	女	39(40.21)	35(53.03)
年龄/岁		60.76 ± 12.67*	56.02 ± 15.13
病程/年		12.57 ± 9.04*	9.16 ± 7.61
胰岛素类型	预混人胰岛素	23(23.71)	20(30.30)
	长效胰岛素类似物	27(27.84)	23(34.85)
	预混胰岛素类似物	47(48.45)*	23(34.85)
体质量指数/(kg/m ²)		25.88 ± 3.63	25.38 ± 3.77
收缩压/mmHg		136.14 ± 17.17	135.17 ± 21.00
舒张压/mmHg		75.65 ± 11.87	77.89 ± 12.68
高血压	有	28(28.87)	22(33.33)
	无	69(71.13)	44(66.67)
颈部动脉斑块	有	12(12.37)	0
	无	85(87.63)	66(100.00)

IAA: 胰岛素自身抗体。与 IAA 阴性组比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 2 组血清检验指标水平比较($\bar{x} \pm s$) [M(Q₁, Q₃)]

指标	IAA 阳性组(n=97)	IAA 阴性组(n=66)
糖化血红蛋白/%	10.41 ± 1.80*	8.86 ± 1.46
丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	24.69 ± 16.58	24.44 ± 16.45
天门冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	23.91 ± 10.30	23.71 ± 13.34
L-γ-谷氨酰转肽酶/(U/L)	24.50(17.85, 41.70)	25.85(17.63, 46.23)
碱性磷酸酶/(U/L)	88.72 ± 35.91	84.08 ± 28.19
乳酸脱氢酶/(U/L)	199.13 ± 45.46	207.96 ± 94.70
肌酸激酶/(U/L)	81.00(55.00, 113.00)	72.50(53.50, 101.75)
尿酸/(μmol/L)	306.87 ± 85.34	292.82 ± 85.09
尿素/(mmol/L)	5.95(4.89, 7.25)	5.63(4.59, 6.78)
肌酐/(μmol/L)	68.21 ± 29.20	64.95 ± 26.29
总胆固醇/(mmol/L)	4.67(3.78, 5.58)	4.74(4.04, 5.73)
甘油三酯/(mmol/L)	1.19(0.87, 1.78)*	1.44(0.90, 2.36)
高密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L)	1.04(0.93, 1.27)	1.07(0.90, 1.27)
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L)	2.89 ± 0.85	3.19 ± 1.11
24 h 尿蛋白/(mg/L)	134.00(96.50, 209.00)	158.50(114.75, 268.00)
促甲状腺激素/(mIU/L)	2.10(1.39, 2.99)	2.58(1.61, 3.21)
游离三碘甲状腺原氨酸/(pmol/L)	4.21 ± 0.88*	4.49 ± 0.87
游离甲状腺素/(pmol/L)	17.42 ± 6.19	17.72 ± 3.77
0 min 血糖/(pmol/L)	6.76 ± 1.86	6.38 ± 1.44
30 min 血糖/(pmol/L)	9.66 ± 2.80	9.59 ± 2.07
60 min 血糖/(pmol/L)	13.59 ± 3.22	13.28 ± 2.69
120 min 血糖/(pmol/L)	16.65 ± 4.13	16.31 ± 3.25
180 min 血糖/(pmol/L)	15.54 ± 4.82	14.73 ± 3.34
0 min 胰岛素/(pmol/L)	39.40(23.75, 101.05)*	26.70(15.90, 44.35)
30 min 胰岛素/(pmol/L)	81.21(53.57, 197.10)*	70.26(40.24, 136.15)
60 min 胰岛素/(pmol/L)	153.10(86.96, 338.10)*	119.00(70.47, 213.45)
120 min 胰岛素/(pmol/L)	235.20(120.45, 441.50)*	147.50(95.31, 269.48)
180 min 胰岛素/(pmol/L)	184.40(111.70, 347.40)*	116.50(81.09, 206.18)
0 min C 肽/(pmol/L)	439.20(300.05, 643.40)	445.40(266.78, 629.50)
30 min C 肽/(pmol/L)	595.40(477.40, 827.30)	664.65(515.70, 934.98)
60 min C 肽/(pmol/L)	866.00(591.60, 1 244.00)	912.10(696.45, 1 374.00)
120 min C 肽/(pmol/L)	1 420.00(916.90, 2 006.50)	1 455.50(1 059.00, 2 177.00)
180 min C 肽/(pmol/L)	1 567.00(1 049.00, 2 038.50)	1 512.00(1 218.50, 2 051.25)

IAA: 胰岛素自身抗体。与 IAA 阴性组比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 胰岛素释放试验中 IAA 阳性率分析

进一步分析二元 Logistic 回归分析中差异具有统计学意义的 0、180 min 胰岛素水平, 采用中位数分析法观察 IAA 阳性患者集中趋势(将 163 例患者分别按 0、80 min 胰岛素水平中位数进

行分组, 比较各亚组患者 IAA 阳性率), 并采用四分位分组分析法比较各亚组患者 IAA 阳性率差异(将 163 例患者分别按 0、80 min 胰岛素水平进行四分位分组, 比较不同亚组患者 IAA 阳性率)。

① 中位数分析结果: 0 min 胰岛素水平中位数为

表 3 T2DM 患者 IAA 阳性影响因素的二元 Logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald	df	P	OR
年龄	0.001	0.017	0.006	1	0.030	1.011
病程	0.037	0.028	1.847	1	0.012	1.163
预混胰岛素类似物	0.588	0.529	1.234	1	0.020	1.556
糖化血红蛋白	0.36	0.046	0.624	1	0.430	1.037
甘油三酯	0.116	0.099	1.385	1	0.239	1.123
游离三碘甲状腺原氨酸	-0.301	0.222	1.837	1	0.049	1.351
0 min 胰岛素	0.005	0.004	1.997	1	0.048	1.095
30 min 胰岛素	0.007	0.006	1.426	1	0.089	1.007
60 min 胰岛素	0.003	0.004	0.549	1	0.050	1.097
120 min 胰岛素	0.001	0.002	0.524	1	0.094	1.001
180 min 胰岛素	0.003	0.002	2.408	1	0.012	1.097

33.69 pmol/L, 中位数以上组 IAA 阳性患者 59 例, 占 72.84% (59/81); 80 min 胰岛素水平中位数为 157.79 pmol/L, 中位数以上组 IAA 阳性患者 57 例, 占 72.15% (57/79), 见表 4。由此提示, IAA 阳性患者在 0 min 胰岛素、80 min 胰岛素水平中位数以上呈集中趋势。② 四分位分组

析结果: 0 min 胰岛素水平 Q_4 组、80 min 胰岛素水平 Q_4 组患者的 IAA 阳性率分别为 82.05% (32/39)、80.00% (32/40), 均高于其他亚组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。由此提示, 空腹 (0 min) 胰岛素水平和餐后 180 min 胰岛素水平越高, T2DM 患者 IAA 阳性率越高。

表 4 不同时间点胰岛素水平中位数分组患者 IAA 阳性情况 [n (%)]

胰岛素释放试验指标	中位数/(pmol/L)	中位数及以下组		中位数以上组	
		n	IAA 阳性	n	IAA 阳性
0 min 胰岛素	33.69	82	38(46.34)	81	59(72.84)
180 min 胰岛素	157.79	84	40(47.62)	79	57(72.15)

IAA: 胰岛素自身抗体。

表 5 不同时间点胰岛素水平四分位分组患者 IAA 阳性情况 [n (%)]

四分位分组	0 min 胰岛素		180 min 胰岛素			
	范围/(pmol/L)	n	IAA 阳性	范围/(pmol/L)	n	IAA 阳性
Q_1 组	< 19.39	41	19(46.34)*	< 99.21	42	19(45.24)*
Q_2 组	19.39 ~ 33.69	41	19(46.34)*	99.21 ~ 157.79	42	22(52.38)*
Q_3 组	> 33.69 ~ 75.59	42	27(64.29)*	> 157.79 ~ 293.49	39	24(61.54)*
Q_4 组	> 75.59	39	32(82.05)	> 293.49	40	32(80.00)

IAA: 胰岛素自身抗体。与 Q_4 组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

血液中 IAA 与胰岛素结合不仅会干扰免疫活性胰岛素测定结果, 还会影响胰岛素的药代动力学甚至出现胰岛素抵抗样作用, 使患者出现高胰岛素血症、胰岛素使用剂量增加、血糖难以控制、血糖波动较大等外源性胰岛素抗体综合征表现^[3-5]。研究^[6-7]表明, IAA 阳性可能为 T2DM 患者接受外源性胰岛素治疗后血糖控制不佳的重要原因, 临床医生应引起重视并加以识别。

本研究分析使用胰岛素治疗的 163 例 T2DM 患者的临床特点发现, 使用预混胰岛素类似物治疗的患者 IAA 阳性率高于使用预混人胰岛素、长效胰岛素类似物治疗的患者, 提示不同剂型胰岛

素对 T2DM 患者 IAA 阳性情况有着不同程度的影响。既往研究^[8-9]报道, 使用重组人胰岛素的患者中约有 36% 可产生 IAA, 胰岛素类似物的免疫原性大于重组人胰岛素。陈曼丽等^[10]研究显示, 当胰岛素类似物注射剂量超过 40 U/d 时, 患者应及时检测 IAA。本研究虽未能提供胰岛素类似物使用剂量的相关数据, 但比较不同胰岛素剂型后发现, 临床医生应更加关注长期使用预混胰岛素类似物 T2DM 患者的 IAA 阳性发生情况, 以便及时调整治疗方案, 更好地帮助患者控制血糖。

本研究发现, 年龄、糖尿病病程与 T2DM 患者 IAA 阳性的发生有关, 相较于 IAA 阴性患者, IAA 阳性患者年龄更大、糖尿病病程更长, 与欧阳晓俊

等^[11]研究结论相似。这可能是由于随着年龄的增长, T2DM 患者胰岛细胞凋亡后自身抗原暴露增加, 且随着糖尿病病程的进展, 患者体内胰岛 β 细胞功能逐渐减退, 外源性胰岛素类似物用量较此前增加, 免疫原性不断累积, 最终使得 IAA 阳性率增高^[10-12]。本研究还发现, 胰岛素释放试验 0、180 min 胰岛素水平中位数以上组患者和四分位分组中 Q_4 组患者的 IAA 阳性率较高, 且组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。这可能是由于 IAA 与胰岛素结合后, 游离胰岛素发挥的降糖作用受到抑制, 机体需要分泌更多的胰岛素以维持血糖正常, 而 IAA 与胰岛素缓慢、延迟解离, 可导致患者餐后 180 min 血液中游离胰岛素水平升高。由此提示, 使用外源性胰岛素的 T2DM 患者若空腹胰岛素水平和餐后 180 min 胰岛素水平明显升高, 需警惕 IAA 阳性的发生。

甲状腺激素是调节人体能量代谢的重要激素, 参与人体血糖调节和胰岛素分泌过程^[13-14]。孙秀山等^[15]发现, 随着糖尿病病程的延长, 患者体内 FT_3 水平显著下降, 而 FT_4 水平无显著变化。在血糖控制不佳、体内代谢紊乱时, 人体内脱碘酶的活性及含量会降低, 使得甲状腺素 (T_4) 转化为三碘甲状腺原氨酸 (T_3) 减少, 从而导致 FT_3 水平降低^[16]。 FT_3 改变是机体面对疾病时稳定内环境的一种正常反应^[17]。本研究二元 Logistic 回归分析结果显示, FT_3 水平降低是 T2DM 患者 IAA 阳性的危险因素。分析原因, 本研究纳入患者均为住院治疗的 T2DM 患者, 多数存在病程长、血糖不稳甚至合并并发症的情况, 且 IAA 阳性患者往往血糖波动较大, 更容易出现 FT_3 水平下降现象。

综上所述, 年龄增长、病程延长和使用预混胰岛素类似物均可增加 T2DM 患者 IAA 阳性的发生风险, 而 FT_3 水平降低和空腹胰岛素、餐后 180 min 胰岛素水平明显升高时也应警惕 IAA 阳性的发生。但本研究纳入样本量偏少, 存在一定局限性, 后期还需进一步扩大样本量验证研究结果, 并分析外源性胰岛素类似物的使用剂量, 以期更好地了解 T2DM 患者 IAA 阳性的临床特点。

参考文献

[1] CHATTERJEE S, KHUNTI K, DAVIES M J. Type 2 diabetes[J]. Lancet, 2017, 389(10085): 2239-2251.
[2] FINEBERG S E, HUANG J, BRUNELLE R, et al. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes[J].

Diabetes Care, 2003, 26(1): 89-96.
[3] GREENFIELD J R, TUTHILL A, SOOS M A, et al. Severe insulin resistance due to anti-insulin antibodies: response to plasma exchange and immunosuppressive therapy[J]. Diabet Med, 2009, 26(1): 79-82.
[4] LI Z J, YI D, ZHENG L J, et al. Analysis of the clinical characteristics of insulin autoimmune syndrome induced by exogenous insulin in diabetic patients[J]. Diabetol Metab Syndr, 2021, 13(1): 38.
[5] HU X L, CHEN F L. Exogenous insulin antibody syndrome (ELAS): a clinical syndrome associated with insulin antibodies induced by exogenous insulin in diabetic patients[J]. Endocr Connect, 2018, 7(1): R47-R55.
[6] 郭蓉, 田浩明, 陈卫中. 外源性胰岛素诱导的胰岛素自身抗体对 2 型糖尿病患者血糖波动的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(5): 205-208.
[7] ZHU J, YUAN L, NI W J, et al. Association of higher circulating insulin antibody with increased mean amplitude glycaemic excursion in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional, retrospective case-control study[J]. J Diabetes Res, 2019, 2019: 7304140.
[8] 李发贵, 吴兆芳, 迟庆霞, 等. 重组人胰岛素治疗 2 型糖尿病免疫原性研究[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(20): 9081-9085.
[9] ISHIZUKA T, OGAWA S, MORI T, et al. Characteristics of the antibodies of two patients who developed daytime hyperglycemia and morning hypoglycemia because of insulin antibodies[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 84(2): e21-e23.
[10] 陈曼丽, 唐龙妹, 齐莉莉, 等. 胰岛素类似物与胰岛素抗体 (IAA) 相关性研究[J]. 河北医药, 2020, 42(5): 650-654.
[11] 欧阳晓俊, 卞茸文, 顾刘宝, 等. 2 型糖尿病患者胰岛素抗体产生状况分析[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(7): 544-546.
[12] LI R M, HUANG J Y, YU Y F, et al. Islet autoantibody patterns in patients with type 2 diabetes aged 60 and higher: a cross-sectional study in a Chinese hospital[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 260.
[13] CRUNKHORN S, PATTI M E. Links between thyroid hormone action, oxidative metabolism, and diabetes risk? [J]. Thyroid, 2008, 18(2): 227-237.
[14] BERTRAND C, BLANCHET E, PESSEMESE L, et al. Mice lacking the p43 mitochondrial T3 receptor become glucose intolerant and insulin resistant during aging[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e75111.
[15] 孙秀山. 糖尿病患者血清甲状腺激素测定的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2013, 20(2): 84-87.
[16] GRASSETTOG, RUBELLOD. Thyroid disorders and diabetes mellitus[J]. Minerva Med, 2008, 99(3): 263-267.
[17] 张妮妮, 刘超. 糖尿病与甲状腺疾病关系的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(7): 558-560.