

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00221

• 短篇论著 •

## 高龄老年糖尿病合并甲状腺结节相关性因素分析

黄湘琴<sup>1</sup>, 张鸿爱<sup>2</sup>, 黄勤<sup>1\*</sup>

1. 第二军医大学长海医院内分泌科, 上海 200433

2. 第二军医大学翔安干休所, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 探讨高龄2型糖尿病(年龄 $\geq 80$ 岁)患者甲状腺结节患病情况及其相关性。**方法** 选取高龄老年糖尿病患者(糖尿病组)和高龄非糖尿病患者(对照组)各103例,通过采集病史和检测空腹血糖、甲状腺激素及甲状腺彩超等结果,比较两组人群甲状腺结节特点并分析与其他指标间的相关性。**结果** (1)糖尿病组甲状腺结节的患病率(84.47%)明显高于对照组(70.59%),且糖尿病组甲状腺多发结节比率较高,达80.46%;是否患甲状腺结节与年龄相关( $\chi^2=7.060, P<0.05$ ),与性别、体质指数及血糖水平无明显相关。(2)糖尿病组的甲状腺功能异常阳性率为15.53%,高于对照组6.80%( $P<0.05$ )。其中亚临床甲减患病率在糖尿病组和对照组间分布无统计学差异。糖尿病组的甲状腺功能 $T_3$ 、 $T_4$ 水平均低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),而促甲状腺激素(TSH)水平在两组间无统计学差异。**结论** 高龄老年糖尿病患者甲状腺疾病患病率较高,可能会影响糖尿病控制和预后,应定期筛查并随访高龄糖尿病人群的甲状腺功能和形态学改变。

**[关键词]** 2型糖尿病;80以上老年人;甲状腺结节;甲状腺功能

**[中图分类号]** R 587.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2015)02-0221-05

### Correlation analysis between type 2 diabetes mellitus and thyroid nodules in elderly patients

HUANG Xiang-qin<sup>1</sup>, ZHANG Hong-ai<sup>2</sup>, HUANG Qin<sup>1\*</sup>

1. Department of Endocrinology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. The Xiang'an Cadre Sanatorium, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the prevalence of thyroid nodules in elderly patients (age $\geq 80$  years) with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to analyze the correlation between thyroid nodules and type 2 diabetes mellitus. **Methods** The study included two groups; one group included 103 patients with T2DM (diabetic group) and the other group included 103 patients without T2DM (control group). Information including clinical history, fasting plasma glucose (FPG), thyroid hormone, and ultrasonic finding of thyroid glands was collected for both groups. The clinical features of thyroid nodules were compared between the two groups and their relationship with other indices was analyzed. **Results** (1)The prevalence rate of thyroid nodules in diabetic group was greatly higher than that of the control group (84.47% vs 70.59%). The proportion of patients with multiple nodules was as high as 80.46% in the diabetic group. Presence of thyroid nodule was significantly associated with patient ages ( $\chi^2=7.060, P<0.05$ ), but not with gender, body mass index (BMI), or serum glucose level. (2) The positive rate of thyroid dysfunction in the diabetic group was significantly higher than that in the control group (15.53% vs 6.80%,  $P<0.05$ ). The prevalence rates of sub-clinical hypothyroidism were similar between the two groups.  $T_3$  and  $T_4$  levels of thyroid function in the diabetic group were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ), and the thyroid stimulating hormone (TSH) levels were similar between the two groups. **Conclusion** Elderly patients (age $\geq 80$  years) have a higher liability for thyroid disease, which may affect the control and prognosis of diabetes. It is recommended for those patients to receive regular check-up for thyroid function and morphology changes.

**[Key words]** type 2 diabetes mellitus; 80 and over aged; thyroid nodule; thyroid function

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(2):221-225]

**[收稿日期]** 2014-10-06 **[接受日期]** 2014-11-24

**[作者简介]** 黄湘琴, 硕士生. E-mail: huangxianginsh@163.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161392, E-mail: qxinyi1220@163.com

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和甲状腺疾病是与能量和物质代谢相关的两大常见内分泌疾病。流行病学调查结果显示, T2DM与甲状腺疾病的发生密切相关, 糖尿病伴甲状腺疾病的发病率随年龄增长而增多, 而且甲状腺功能的异常在不同程度上会影响到糖代谢<sup>[1-2]</sup>。但到目前为止, 有关甲状腺疾病与高龄老年糖尿病的相关研究甚少。本研究回顾性分析某干休所高龄糖尿病患者临床资料, 包括甲状腺功能及甲状腺超声结果, 以阐述高龄T2DM与甲状腺疾病之间的关联。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 选取驻沪干休所年龄 $\geq 80$ 岁的T2DM患者(糖尿病组)103例, 其中男性84例, 女性19例, 平均(84.09 $\pm$ 3.44)岁(80~99岁), 糖尿病病程平均(13.32 $\pm$ 1.35)年(1~76年)。受试者均符合1999年WHO糖尿病诊断标准。同时收集干休所年龄 $\geq 80$ 岁高龄老年人病史资料, 选取103名非糖尿病高龄老年人作为对照组, 其中男性81名, 女性22名, 年龄平均(84.12 $\pm$ 3.09)岁(80~92岁)。并排除:(1)年龄 $< 80$ 岁者;(2)服用甲状腺激素者;(3)有颈部照射治疗史者;(4)有严重老年痴呆、重要脏器功能受损及严重神经、精神疾病病史者。

### 1.2 研究方法

1.2.1 病史回顾 详细询问病史, 查体并记录身高、体质量及血压等指标。

1.2.2 检测方法 受试者禁食8~10 h后晨起空腹抽静脉血, 采用日立7600-120全自动生化分析仪测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)及肝肾功能。采用放射免疫法测定三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T<sub>3</sub>)、甲状腺素(thyroxine, T<sub>4</sub>)和促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)。体质指数(BMI)=体质量(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)。

所有受试者均行甲状腺彩超检查, 并记录甲状腺结节部位、大小、数量、形态、回声、边界、钙化等情况。

1.3 统计学处理 应用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 $t$ 检验, 多组间比较采用多因素方差分析。计数资料以比例或百分率表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验。检验水准( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

2.1 一般资料 由表1可见, 两组人群的性别、年龄、血压和BMI的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。糖尿病组FBG、TC、TG水平及ALT水平明显高于对照组, 而HDL-C水平低于对照组( $P < 0.05$ )。

表1 两组间一般资料比较

指标	糖尿病组	对照组	$P$
男性/女性 $n/n$	84/19	81/22	0.601
年龄(岁), $\bar{x} \pm s$	84.09 $\pm$ 3.43	84.12 $\pm$ 3.09	0.949
收缩压 $p$ /mmHg, $\bar{x} \pm s$	135.36 $\pm$ 14.98	132.87 $\pm$ 14.80	0.232
舒张压 $p$ /mmHg, $\bar{x} \pm s$	72.11 $\pm$ 8.59	71.41 $\pm$ 11.22	0.616
体质指数(kg $\cdot$ m <sup>-2</sup> ), $\bar{x} \pm s$	24.27 $\pm$ 4.50	23.47 $\pm$ 2.99	0.134
空腹血糖 $c_B$ /(mmol $\cdot$ L), $\bar{x} \pm s$	7.38 $\pm$ 2.27	5.66 $\pm$ 0.46	0.000
总胆固醇 $c_B$ /(mmol $\cdot$ L), $\bar{x} \pm s$	4.56 $\pm$ 2.79	4.31 $\pm$ 1.01	0.044
三酰甘油 $c_B$ /(mmol $\cdot$ L), $\bar{x} \pm s$	1.82 $\pm$ 1.26	1.51 $\pm$ 0.69	0.030
高密度脂蛋白胆固醇 $c_B$ /(mmol $\cdot$ L), $\bar{x} \pm s$	1.19 $\pm$ 2.80	1.38 $\pm$ 0.31	0.000
低密度脂蛋白胆固醇 $c_B$ /(mmol $\cdot$ L), $\bar{x} \pm s$	2.57 $\pm$ 0.89	2.62 $\pm$ 0.66	0.677
丙氨酸转氨酶 $c_B$ /(mmol $\cdot$ L), $\bar{x} \pm s$	21.70 $\pm$ 11.18	17.68 $\pm$ 10.09	0.007

$N=103$

1 mmHg=0.133 kPa

2.2 甲状腺结节检出率比较 糖尿病组和对对照组有甲状腺结节者分别为 87 例(84.47%)和 72 例(70.59%), 差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.331, P =$

0.014)。两组甲状腺结节检出率相关因素回归分析显示, 仅年龄对是否患结节有影响( $\chi^2 = 7.060, P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组人群甲状腺结节检出率相关因素回归分析

项目	系数值	标准误	$\chi^2$	P 值	OR(95%可信区间)
年龄	-0.134	0.050	7.060	0.008	0.875(0.793, 0.966)
常数	12.563	4.273	8.645	0.003	285 693.418

2.3 甲状腺结节特征比较 两组人群超声检查显示均以多发结节居多, 其中糖尿病组伴有甲状腺结节的 87 例中, 单结节、多结节分别为 17 例(19.54%)和 70 例(80.46%)。糖尿病组甲状腺结节直径为  $\geq 1$  cm 且  $< 2$  cm 的人数明显多于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而结节的其他特征如结节数量、钙化、彩色多普勒血流显像(color Doppler flow imaging, CDFI)、结节性状(实性、囊性、囊实性)在两组间的差异无统计学意义。见表 3。

2.4 甲状腺功能比较 糖尿病组甲状腺功能异常 16 例(15.53%), 对照组 7 例(6.80%), 其差异具有统计学意义( $\chi^2 = 3.96, P < 0.05$ ); 两组高龄老年人血  $T_3$  和  $T_4$  水平均在正常范围, 但糖尿病组  $T_3$ 、 $T_4$  水平均低于对照组, 且差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); 糖尿病组 TSH 水平略高于对照组, 但差异无统计学意义(表 4)。糖尿病组和对对照组中分别有 9.71% 和 6.80% 的患者 TSH 水平高于 5.50 mIU/L, 亚临床甲减差异仍无统计学意义( $\chi^2 = 0.577, P > 0.05$ )。

表 3 两组人群甲状腺结节特征比较

项目	n(%)	
	糖尿病组(N=87)	对照组(N=72)
甲状腺结节数量		
单结节	17(19.54)	14(19.44)
多结节	70(80.46)	58(80.56)
直径		
$< 1$ cm	61(70.11)	55(70.83)
$\geq 1$ cm 且 $< 2$ cm	21(24.14)*	7(9.72)
$\geq 2$ cm	5(5.75)	10(13.89)
钙化	6(6.90)	12(16.67)
彩色多普勒血流类型		
I 型	53(60.91)	40(55.56)
II 型	25(28.74)	27(37.50)
III 型	9(10.34)	5(6.94)
结节性状		
实性	80(91.96)	67(93.06)
囊性	3(3.45)	2(2.78)
囊实性	4(4.60)	3(4.17)

I 型: 血流信号缺失; II 型: 结节周围及内部可见少量血流; III 型: 结节内部可见丰富血流或结节周围出现少量血流信号。\*  $P < 0.05$  与对照组比较

表 4 两组人群甲状腺功能比较

项目	N=103, $\bar{x} \pm s$	
	糖尿病组	对照组
$T_3$ CB/(nmol·L <sup>-1</sup> )	1.37±0.30**	1.50±0.22
$T_4$ CB/(nmol·L <sup>-1</sup> )	113.43±27.40*	121.30±23.54
TSH CB/(mIU·L <sup>-1</sup> )	3.04±1.92	2.97±4.08

$T_3$ : 三碘甲状腺原氨酸;  $T_4$ : 甲状腺素; TSH: 促甲状腺激素。

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  与对照组比较

2.5 糖尿病组甲状腺结节与空腹胰岛素的关系 甲状腺结节患者空腹胰岛素  $\geq 15$  mU/L 的检出率为 34.5%(30/87), 无甲状腺结节且空腹胰岛素  $\geq 15$  mU/L 者仅为 6.3%(1/16), 两组差异有统计学意义( $\chi^2 = 3.87, P < 0.05$ )。

### 3 讨论

糖尿病和甲状腺疾病均是最常见的内分泌代谢紊乱性疾病, 两者发病机制均未完全阐明, 但两者间又有复杂而密切的关联<sup>[3-4]</sup>。本研究发现高龄 T2DM 患者中甲状腺结节患病率为 84.47%, 明显高于同龄对照人群。根据本研究结果并结合国内其他研究报道<sup>[5-7]</sup>表明, 高龄糖尿病人群可能已成为甲

甲状腺结节患病高风险人群,且其甲状腺功能如  $T_3$ 、 $T_4$  和 TSH 水平也出现了一定程度的改变。尽管本组患者未检测游离甲状腺激素水平,但结果支持 T2DM 患者甲状腺结节患病率高和甲状腺疾病间存在关联的观点。

甲状腺疾病对糖代谢的影响主要与甲状腺功能状态有关,甲状腺激素能通过调节胰岛素分泌状态,促进糖原分解,促进肠道对葡萄糖的吸收及外周组织对葡萄糖的摄取,以维持糖稳态。若循环中甲状腺激素水平高于正常,会促进肠蠕动、葡萄糖吸收、肝糖输出和糖异生增加,同时会加重胰岛素抵抗,导致血糖升高。当甲状腺激素缺乏时,胃肠道对葡萄糖吸收、肝糖分解、糖异生以及葡萄糖利用等均减少,同样会引起糖代谢异常,主要表现为血糖偏低或易发生低血糖,严重时甚至会发生低血糖昏迷。高龄老年糖尿病患者,若合并亚临床甲状腺机能减退或甲状腺机能减退,则增加了发生低血糖的风险<sup>[8]</sup>。同样,糖代谢状态也会影响甲状腺功能。多项研究表明糖尿病和多数甲状腺疾病均为自身免疫性疾病,两者可能存在共同的易感基因<sup>[9-10]</sup>。而胰岛素作为一种生长因子,会诱导甲状腺细胞生长及增殖,进而引起甲状腺功能及结构异常,故糖尿病患者易出现甲状腺激素的异常分泌或患甲状腺疾病<sup>[11-13]</sup>。

有研究显示,糖尿病合并甲状腺疾病的发病率为 26.81%~31.65%,其中甲状腺结节的患病率为 16%~71.65%,均明显高于非糖尿病人群<sup>[5-7,14-15]</sup>。但这些研究的对象多为住院糖尿病患者,老年人群的研究对象年龄也多为  $\geq 60$  岁。而本研究以社区高龄( $\geq 80$  岁)老年糖尿病患者为研究对象,结果发现该老年糖尿病人群甲状腺结节发生率(84.47%)明显高于对照组,也明显高于其他研究结果。相关分析显示结节检出率仅与年龄相关,与性别、BMI、血脂和血糖水平无明显相关性,原因可能与糖尿病患者的高胰岛素血症有关( $P < 0.05$ )。研究发现随着年龄增加和高胰岛素血症的刺激,甲状腺组织会出现纤维化、细胞浸润以及增生样变化,最终导致结节形成<sup>[16-17]</sup>。此外,甲状腺结节的形成,还可能与遗传、种族、碘摄入量及放射线接触史等因素有关<sup>[18]</sup>。

已有研究提示糖尿病患者易出现甲状腺功能异常<sup>[19-20]</sup>,本研究结果也支持此观点。两组高龄人群的  $T_3$  和  $T_4$  水平有差异(均  $P < 0.05$ ),且糖尿病组

比对照组具有较高甲状腺功能异常率。但两组 TSH 平均水平均在正常范围,这与 Vadiveloo 等<sup>[11]</sup>的研究结果相似。据报道,老年人群尤其是  $> 70$  岁的糖尿病人群,TSH 水平常由异常逐渐转为正常,这可能是由于随年龄增加,脑垂体组织逐渐萎缩,致使激素合成分泌降低<sup>[21-22]</sup>。此外,二甲双胍、糖皮质激素、多巴胺受体激动剂、生长抑素类似物、维生素 A 衍生物等药物也会抑制 TSH 浓度<sup>[23-24]</sup>,其机制可能是通过影响脑内 TRH-TSH 的储备,激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK);抑制 TRH 细胞分裂和分化;作用于促甲状腺素细胞的 D2 受体;以及抑制 TSH 亚单位的合成等途径直接或间接减少 TSH 分泌。自主功能性甲状腺结节也会抑制 TSH 合成,进而使老年人群 TSH 水平仍处于正常水平。但在本研究两组人群甲状腺激素水平变化中,未发现高患病率的甲状腺功能减退及亢进等,这与部分国内外同类研究结果不完全一致。原因可能与此次两组观察对象均以男性居多、经济条件较好及医疗保障完善有关,并且,老年患者伴随疾病及服药种类均较多而繁复,若能检测游离甲状腺激素水平,则能更准确地反映其甲状腺功能状态。

综上所述,糖尿病患者合并甲状腺疾病较为常见。若未能及时诊治甲状腺疾病,则可能不利于糖、脂等代谢紊乱的控制,并有增加心血管疾病发生的风险<sup>[25-26]</sup>。提示对糖尿病患者,尤其是高龄老年人群,更应重视甲状腺疾病的筛查,以便早期发现甲状腺功能异常和甲状腺结节等病症,从而更加有效管理高龄糖尿病患者,提高其生活质量。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] Anil C, Akkurt A, Ayturk S, Kut A, Gursoy A. Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area[J]. *Metabolism*, 2013, 62: 970-975.
- [2] 陈素芳,李华,冯明,李伟芳,杨再刚,岳欣阁,等.中老年 2 型糖尿病患者甲状腺结节患病情况分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2012, 31: 653-656.
- [3] 董靖,向光大.糖尿病与甲状腺疾病[J]. *临床内科杂*

- 志,2012,29:645-646.
- [4] Tamez-Pérez H E, Martínez E, Quintanilla-Flores D L, Tamez-Peña A L, Gutiérrez-Hermosillo H, Díaz de León-González E. The rate of primary hypothyroidism in diabetic patients is greater than in the non-diabetic population. An observational study [J]. *Med Clin (Barc)*, 2012, 138: 475-477.
- [5] 臧淑妃, 宁 锂, 杨 璐, 寿 岚. 老年2型糖尿病患者甲状腺疾病的患病率调查分析[J]. *医学研究杂志*, 2011, 40: 114-116.
- [6] 王朝迅. 2型糖尿病与甲状腺结节相关性的研究[J]. *中国医学创新*, 2012, 9: 7-9.
- [7] 段立志, 尚国爱, 吴会玲, 侯凤辉, 吴慧敏. 2型糖尿病患者甲状腺结节的患病情况分析[J]. *河北医药*, 2013, 35: 1149-1151.
- [8] 滕卫平. 亚临床甲状腺功能减退症[J]. *国外医学: 内分泌学分册*, 2003, 23: 370-372.
- [9] Jin P, Huang G, Lin J, Luo S, Zhou Z. Epitope analysis of GAD65 autoantibodies in adult-onset type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults with thyroid autoimmunity[J]. *Acta Diabetol*, 2011, 48: 149-155.
- [10] Levin L, Ban Y, Concepción E, Davies T F, Greenberg D A, Tomer Y. Analysis of HLA genes in families with autoimmune diabetes and thyroiditis[J]. *Hum Immunol*, 2004, 65: 640-647.
- [11] Vadiveloo T, Donnan P T, Murphy M J, Leese G P. Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98: 1147-1153.
- [12] Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? [J]. *Thyroid Res*, 2011, 2011: 152850.
- [13] 李 新, 屈婉莹, 于治国, 朱 辉. 健康高龄老年人甲状腺激素水平变化趋势分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2011, 30: 269-271.
- [14] Palma C C, Pavesi M, Nogueira V G, Clemente E L, Vasconcellos M D, Pereira L C Júnior, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2013, 5: 58.
- [15] Hage M, Zantout M S, Azar S T. Thyroid disorders and diabetes mellitus [J]. *Thyroid Res*, 2011, 2011: 439463.
- [16] 尤传一. 老年人甲状腺疾病诊断与治疗的特殊性[J]. *老年医学与保健*, 2010, 16: 1-2.
- [17] Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomnische H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome[J]. *Thyroid*, 2008, 18: 461-464.
- [18] 陈璐璐. 甲状腺结节的病因和诊治研究进展[J]. *临床内科杂志*, 2004, 21: 368-370.
- [19] 高 谷, 夏斯桂, 郁新迪, 杨馨鑫, 王 敏, 马建华. 2型糖尿病合并甲状腺功能异常的临床分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22: 507-510.
- [20] 赖亚新, 单忠艳. 关注甲状腺疾病与糖尿病的关联[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4: 129-131.
- [21] Atzmon G, Barzilai N, Surks M I, Gabriely I. Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 4768-4775.
- [22] Sell M A, Schott M, Tharandt L, Cissewski K, Scherbaum W A, Willenberg H S. Functional central hypothyroidism in the elderly[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2008, 20: 207-210.
- [23] Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Formenti A, Zarra E, et al. Thyreotropin levels in diabetic patients on metformin treatment [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167: 261-265.
- [24] 王玲莉, 任 伟. 抑制血浆 TSH 水平的药物及其临床意义[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2012, 6: 59-61.
- [25] 韦艳田. 糖尿病合并甲状腺疾病的研究进展[J]. *现代诊断与治疗*, 2012, 23: 1787-1788.
- [26] Schumm-Draeger P M. [Diabetes and thyroid dysfunction][J]. *MMW Fortschr Med*, 2012, 154: 59-61.