

老年2型糖尿病患者血清维生素D与甲状腺功能指标的关联分析

李欢¹, 张敬红², 余丹², 金文舒², 倪少梅², 吴天凤²

1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310013; 2. 浙江大学医学院附属浙江医院, 浙江 杭州 310013

摘要: **目的** 探究老年2型糖尿病(T2DM)患者血清维生素D水平与甲状腺功能指标的关系, 为防治老年T2DM患者甲状腺功能异常提供依据。**方法** 选择浙江医院内分泌科住院治疗的≥60岁T2DM患者为研究对象, 采用问卷调查收集性别、年龄和病程等基本资料, 采血检测血清25-羟维生素D [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)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)和总甲状腺素(TT4)等指标。采用多重线性回归模型分析老年T2DM患者25-(OH)D与甲状腺功能指标的关联。**结果** 调查老年T2DM患者402例, 其中男性210例, 占52.24%; 女性192例, 占47.76%。年龄 $M(Q_R)$ 为70.00(12.00)岁。T2DM病程 $M(Q_R)$ 为14.00(14.00)年。维生素D不足162例, 占40.30%; 缺乏182例, 占45.27%。维生素D缺乏组T2DM患者的TSH和糖化血红蛋白分别为(2.34±1.66) μIU/mL和(8.83±2.14)%, 高于维生素D正常组的(1.74±1.10) μIU/mL和(8.11±1.75)%; 维生素D缺乏组T2DM患者的FT3和FT3/FT4分别为(2.86±0.48) pg/mL和2.85±0.71, 低于维生素D不足组的(3.09±0.47) pg/mL和3.14±0.81(均 $P<0.05$)。多重线性回归分析结果显示, 25-(OH)D与TSH($\beta'=-0.159, P=0.001$)呈负相关。**结论** 老年T2DM患者TSH水平升高可能与维生素D缺乏有关。

关键词: 2型糖尿病; 维生素D; 甲状腺功能指标; 老年人

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087(2024)08-0702-04

Correlation between serum vitamin D and thyroid function indicators among elderly patients with type 2 diabetes mellitus

LI Huan¹, ZHANG Jinghong², YU Dan², JIN Wenshu², NI Shaomei², WU Tianfeng²

1. The Second Clinical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310013, China;

2. Zhejiang Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310013, China

Abstract: Objective To examine the association between serum vitamin D level and thyroid function indicators among elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), so as to provide the evidence for the prevention and treatment of thyroid function abnormality among elderly patients with T2DM. **Methods** Inpatients aged 60 years and older and admitted to the department of endocrinology of Zhejiang Hospital were selected as the study subjects. Gender, age, course of disease and other basic information were collected through questionnaire surveys. The serum 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)D], thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), total triiodothyronine (TT3), and total thyroxine (TT4) were measured. The correlation between serum vitamin D level and thyroid function indicators in elderly patients with T2DM was evaluated by a multiple linear regression model. **Results** A total of 402 elderly patients with T2DM were surveyed, including 210 males (52.24%) and 192 females (47.76%), and had a median age of 70.00 (interquartile range, 12.00) years and a median course of disease of 14.00 (interquartile range, 14.00) years. There were 162 patients with insufficiency of vitamin D (40.30%) and 182 patients with deficiency (45.27%). The levels of TSH and glycosylated hemoglobin in the vitamin D deficiency group were (2.34±1.66) μIU/mL and (8.83±2.14)%, respectively, which were higher than those in the normal group [(1.74±1.10) μIU/mL and (8.11±1.75)%; $P<0.05$]. The

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.08.013

作者简介: 李欢, 硕士研究生在读, 老年医学专业

通信作者: 吴天凤, E-mail: wwtff2006@126.com

levels of FT3 and FT3/FT4 in the vitamin D deficiency group were (2.86 ± 0.48) $\mu\text{IU/mL}$ and 2.85 ± 0.71 , respectively, which were lower than those in the vitamin D insufficiency group [(3.09 ± 0.47) pg/mL and 3.14 ± 0.81 , $P<0.05$]. Multiple linear regression analysis showed a negative correlation between 25-(OH) D and TSH ($\beta'=-0.159$, $P=0.001$). **Conclusion** The vitamin D deficiency may be associated with the increase of TSH level among the elderly patients with T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; vitamin D; thyroid function indicator; the elderly

我国老年人甲状腺疾病发病率超过 50%^[1]。维生素 D 缺乏可能与甲状腺疾病的发生有关,有研究认为维生素 D 缺乏与毒性弥漫性甲状腺肿的发生和病程有关^[2];也有研究认为维生素 D 缺乏可导致血清促甲状腺激素 (TSH) 水平升高^[3]或降低^[4],结论并不一致。老年糖尿病患者是维生素 D 缺乏和甲状腺疾病高风险人群,可能与胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍有关,且糖尿病引起的物质代谢、遗传、免疫异常也可影响甲状腺组织功能^[5-6]。为了解该群体中维生素 D 缺乏对甲状腺功能的影响,本研究以浙江医院内分泌科住院治疗的 402 例老年 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者为研究对象,分析维生素 D 水平与常见甲状腺功能指标的关联,为防治老年 T2DM 患者甲状腺功能异常提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2021—2023 年在浙江医院内分泌科住院治疗的老年 T2DM 患者为研究对象。纳入标准:(1) 依据《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》诊断标准^[7]确诊为 T2DM;(2) 年龄 ≥ 60 岁。排除标准:(1) 既往或已有甲状腺功能异常;(2) 已服用钙片或维生素 D;(3) 患有 1 型糖尿病或其他特殊类型糖尿病、糖尿病合并酮症或非酮症高渗性糖尿病昏迷;(4) 患有恶性肿瘤、肝肾功能不全或其他严重疾病。本研究通过浙江医院医学伦理委员会审查,审批号:2024 临审第 (020K) 号。

1.2 方法

1.2.1 一般情况调查

自制调查问卷,面对面调查收集研究对象的性别、年龄、糖尿病病程、身高和体重等信息,计算体质指数 (BMI)。

1.2.2 实验室检测

研究对象空腹 ≥ 8 h,抽取静脉血。采用 Cobas600 E601 全自动免疫发光仪及其配套试剂检测血清 25-羟维生素 D [25-(OH) D]。参照《骨代谢生化指标临床应用专家共识 (2020)》推荐的标准,25-(OH) D < 20 ng/mL 为缺乏;20~ < 30 ng/mL 为

不足; ≥ 30 ng/mL 为正常^[8]。采用 UNICELDXI800 全自动分析仪,电化学发光法检测甲状腺功能指标,包括 TSH、总三碘甲状腺原氨酸 (TT3)、总甲状腺素 (TT4)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 和游离甲状腺素 (FT4)。采用 HLC-723G7 全自动分析仪及配套试剂检测糖化血红蛋白 (HbA1c)。采用 SIEMENSADVID2400 全自动生化分析仪,酶法检测血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和空腹血糖 (FPG)。

1.3 统计分析

采用 SPSS 27.0 软件统计分析。定量资料服从正态分布的采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述,组间比较采用单因素方差分析;不服从正态分布的采用中位数和四分位数间距 [$M(Q_R)$] 描述,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。定性资料采用相对数描述,组间比较采用 χ^2 检验,多重比较采用 Bonferroni 法。维生素 D 与血糖、血脂、甲状腺功能指标的关联分析采用 Pearson 相关、Spearman 秩相关和多重线性回归模型。检验水准 $\alpha=0.05$,多重比较调整后检验水准 $\alpha'=0.017$ 。

2 结果

2.1 基本情况

纳入老年 T2DM 患者 402 例,男性 210 例,占 52.24%;女性 192 例,占 47.76%。年龄 $M(Q_R)$ 为 70.00 (12.00) 岁。T2DM 病程 $M(Q_R)$ 为 14.00 (14.00) 年。BMI 为 (24.15 ± 3.13) kg/m^2 。维生素 D 不足 162 例,占 40.30%;缺乏 182 例,占 45.27%。

2.2 不同维生素 D 水平组血糖、血脂和甲状腺功能指标比较

维生素 D 缺乏组、不足组和正常组 T2DM 患者的年龄、性别、TSH、FT3、FT3/FT4 和 HbA1c 比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。进一步两两比较结果显示,与正常组比较,维生素 D 缺乏组的女性比例、TSH 和 HbA1c 较高;与维生素 D 不足组比较,维生素 D 缺乏组的年龄较大,FT3、FT3/FT4 较低 (均 $P<0.017$)。见表 1。

表 1 不同维生素 D 水平组基本资料和生化指标比较

Table 1 Comparison of general data and biochemical indicators in different vitamin D level groups

项目	正常组	不足组	缺乏组	统计量	P 值
性别 ^①				24.388	<0.001
男	42 (72.41)	97 (59.88)	71 (39.01)		
女	16 (27.59)	65 (40.12)	111 (60.99)		
年龄/岁 ^②	69.50 (12.00)	69.00 (12.00)	70.50 (13.00)	10.180	0.006
T2DM 病程/年 ^②	11.50 (11.00)	13.50 (14.00)	14.00 (14.00)	0.291	0.865
BMI/ (kg/m ²)	23.96±2.78	24.27±2.98	24.11±3.37	0.237	0.789
TSH/ (μIU/mL)	1.74±1.10	2.06±1.44	2.34±1.66	5.035	0.007
FT3/ (pg/mL)	2.97±0.43	3.09±0.47	2.86±0.48	10.332	<0.001
FT4/ (ng/dL) ^②	1.00 (0.31)	1.01 (0.27)	1.05 (0.35)	0.925	0.630
FT3/FT4	3.00±0.78	3.14±0.81	2.85±0.71	6.477	0.002
TT3/ (ng/mL)	0.88±0.20	0.90±0.20	0.86±0.21	1.967	0.141
TT4/ (μg/dL)	8.83±1.83	8.95±1.82	8.60±1.79	1.728	0.179
HbA1c/%	8.11±1.75	8.43±1.82	8.83±2.14	3.538	0.030
FPG/ (mmol/L) ^②	7.63 (2.91)	7.52 (3.03)	7.76 (3.31)	2.141	0.343
TG/ (mmol/L) ^②	1.33 (1.00)	1.44 (1.13)	1.36 (0.98)	0.434	0.805
TC/ (mmol/L) ^②	3.97 (1.01)	4.22 (1.49)	4.26 (1.56)	2.980	0.225
LDL-C/ (mmol/L) ^②	2.12 (1.45)	2.27 (1.12)	2.13 (0.70)	2.612	0.271
HDL-C/ (mmol/L) ^②	1.06 (0.39)	1.10 (0.38)	1.10 (0.42)	0.442	0.802

注：①采用 n (%) 描述，统计量为 χ^2 值；②采用 M (Q_R) 描述，统计量为 H 值；其他项目采用 $\bar{x} \pm s$ 描述，统计量为 F 值。

2.3 维生素 D 与血糖、血脂、甲状腺功能指标的关联分析

Pearson 相关分析结果显示，血清 25-(OH) D 与 HbA1c ($r=-0.159$, $P=0.001$)、TSH ($r=-0.160$, $P=0.001$) 呈负相关，与 FT3 ($r=0.151$, $P=0.002$)、FT3/FT4 ($r=0.110$, $P=0.028$) 呈正相关。

以 25-(OH) D 为因变量，以年龄、性别 (以男性为参照组)、HbA1c、TSH、FT3、FT4、TT3、TT4 和 FT3/FT4 为自变量进行多重线性回归分析 (逐步法)。结果显示，25-(OH) D 与性别、TSH、HbA1c 呈负相关。见表 2。

表 2 维生素 D 与甲状腺功能指标关联的多重线性回归分析

Table 2 Multiple linear regression analysis of the correlation between vitamin D and thyroid function indicators

变量	β	$s_{\bar{x}}$	β'	t 值	P 值
性别	-3.052	0.865	-0.170	-3.537	<0.001
HbA1c	-0.745	0.219	-0.164	-3.407	<0.001
TSH	-0.944	0.287	-0.159	-3.294	0.001
常量	31.820	2.078		15.315	<0.001

3 讨论

维生素 D 是一种脂溶性类固醇激素，主要的生理作用是调节钙、磷和骨代谢，近年来越来越多的研究认为维生素 D 还是一种免疫调节激素，参与机体的自分泌、内分泌和旁分泌过程，在甲状腺相关疾病发生发展中起到重要作用^[9-12]。本研究检测了 402 例老年 T2DM 患者血清 25-(OH) D，发现维生素 D 不足的比例达 40.30%，维生素 D 缺乏的比例达 45.27%，与相关研究报道^[13] 类似。

本研究结果显示，维生素 D 缺乏组的 T2DM 患者 FT3 较维生素 D 正常组下降。维生素 D 受体在甲状腺上广泛分布，维生素 D 对甲状腺的影响是 TSH 通过 G 蛋白腺苷酸环化酶 cAMP 系统对甲状腺细胞产生调节作用，这一过程受细胞间钙离子浓度的调控。当维生素 D 缺乏时，钙离子通道会关闭，影响 TSH 信号通路，导致甲状腺对碘的摄取量和利用率下降^[14-15]，进而减少甲状腺激素的合成与分泌。但本研究中，维生素 D 缺乏组 T2DM 患者的 TT3、FT4 和 TT4 较维生素 D 正常组未发生明显变化，原

因可能与垂体-甲状腺轴存在反馈调节,以及各功能指标间存在转化关系,尽量维持 TT3、FT4 和 TT4 水平有关。FT3/FT4 比值反映了 5'-脱碘酶(催化从 T4 到 T3 的活化反应)活性,可用于评估 FT4 向 FT3 转化的程度,本研究中 FT3/FT4 比值下降,因而推测在维生素 D 缺乏时,T4 向 T3 的转换减少。

本研究还显示,维生素 D 缺乏组 T2DM 患者的 TSH 上升,可能是因为 TSH 主要受 T3 调节,维生素 D 缺乏组 FT3 低反馈引起了 TSH 相对增高。多重线性回归分析结果也表明,25-(OH)D 与 TSH 呈负相关。已有较多研究证实甲状腺激素在中枢神经系统的发育和成熟过程中起着关键作用。甲状腺功能异常与认知障碍及神经系统功能受损密切相关^[16],而甲状腺功能减退症是成年人认知功能减退的重要原因之一^[17]。提示老年 T2DM 患者维生素 D 缺乏如未得到及时纠正,TSH 上升,可能会逐步发展为甲状腺功能减退症,进而产生一系列健康问题。

本研究发现老年 T2DM 患者维生素 D 缺乏比例较高,且维生素 D 缺乏与 TSH 增高相关。因此,建议老年糖尿病患者常规监测维生素 D,及时补充,预防甲状腺功能减退症、认知障碍等疾病的风险。本研究不足之处为单中心研究,病例资料未能完全排除可能影响 25-(OH)D 的因素,可能存在一定的偏倚,后续可扩大研究中心,或观察补充维生素 D 后的 TSH 变化。

参考文献

- [1] 中华医学会老年医学分会老年内分泌代谢疾病学组,中华医学会内分泌学分会甲状腺学组.中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识(2021)[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(5):399-418.
- [2] ANTONELLI A, FERRARI SM, RAGUSA F, et al. Graves' disease: epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses [J/OL]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34 [2024-06-26]. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101387>.
- [3] 崔丽梅,刘翠平,傅汉菁,等.初诊 2 型糖尿病病人血清维生素 D 浓度与甲状腺功能及临床指标的关系[J].首都医科大学学报,2017,38(2):167-171.
- [4] ARSLAN M S, TOPALOGLU O, UCAN B, et al. Isolated vitamin D deficiency is not associated with nonthyroidal illness syndrome, but with thyroid autoimmunity [J/OL]. *ScientificWorld-Journal*, 2015 [2024-06-26]. <https://doi.org/10.1155/2015/239815>.
- [5] 徐英英,华燕吟,留菁菁,等.血糖波动对糖尿病大鼠甲状腺超微结构的影响研究[J].预防医学,2017,29(1):23-27.
- [6] KHUDAYAR M, NADEEM A, LODI M N, et al. The association between deficiency of vitamin D and diabetes mellitus type 2 (DMT2) [J]. *Cureus*, 2022, 14(2): 1-5.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [8] 张萌萌,张秀珍,邓伟民,等.骨代谢生化指标临床应用专家共识(2020)[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(6):781-796.
- [9] 潘冬梅,王佳蓓,郭庆,等.老年 2 型糖尿病患者合并骨质疏松症的影响因素分析[J].预防医学,2021,33(4):382-384,387.
- [10] 孔令泉,伍娟,田申,等.关注乳腺癌患者维生素 D 缺乏/不足及相关甲状旁腺功能亢进症的防治[J].中华内分泌外科杂志,2020,14(5):353-357.
- [11] HAN H M, SONG X Z, CUI M H, et al. Vitamin D₃ supplementation in controlling metabolic changes associated with non-alcoholic steatohepatitis [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2021, 35(1):263-266.
- [12] 史美琦,郑钜圣,付元庆,等.妊娠糖尿病孕妇血清 25-(OH)D 水平与代谢性指标的相关性研究[J].预防医学,2020,32(10):1069-1071.
- [13] 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.
- [14] 李瑜,裴晓艳,于磊,等.2 型糖尿病病人中 25 羟维生素 D 与甲状腺功能及甲状腺自身抗体的相关性研究[J].蚌埠医学院学报,2023,48(10):1366-1369.
- [15] ZHANG Q Q, WANG Z X, 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: 1-6.
- [16] ANIFANTAKI F, PERVANIDOU P, LAMBRINOUDAKI I, et al. Maternal prenatal stress, thyroid function and neurodevelopment of the offspring: a mini review of the literature [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 1-7.
- [17] VAN VLIET N A, VAN HEEMST D, ALMEIDA O P, et al. Association of thyroid dysfunction with cognitive function: an individual participant data analysis [J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181(11):1440-1450.

收稿日期:2024-01-29 修回日期:2024-06-26 本文编辑:徐文璐