

• 甲状腺疾病专栏 •

糖尿病与甲状腺癌关系的研究进展

孙洪平 陈国芳 曹雯 狄红杰 刘超

【摘要】 糖尿病患者甲状腺癌的发病风险明显增加,主要的危险因素包括胰岛素抵抗、肥胖、高血糖及高血脂、促甲状腺激素水平升高、降糖药物如胰岛素和磺脲类药物以及维生素 D 缺乏等。上述因素通过如胰岛素样生长因子-1、cAMP/蛋白激酶 A 及氧化应激等信号通路促进甲状腺癌的发生、发展。

【关键词】 糖尿病;甲状腺癌

Diabetes and thyroid cancer Sun Hongping, Chen Guofang, Cao Wen, Di Hongjie, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medical Science, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 The incidence of thyroid cancer in patients with diabetes is significantly increased, which happens possibly through insulin resistance, obesity, high blood glucose and high triglyceride, elevated levels of thyroid stimulating hormone (TSH), antidiabetic therapy including insulin and sulfonylureas as well as vitamin D deficiency. All the above factors take part in the occurrence and development of thyroid cancer through different signal pathway such as insulin-like growth factor-1, cAMP/protein kinase A and oxidative stress.

【Key words】 Diabetes mellitus; Thyroid cancer

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:90-94)

糖尿病能增加各种肿瘤的发病风险,其中甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,糖尿病患者甲状腺癌的发病风险明显增加,本文就糖尿病对甲状腺癌影响的因素作一综述。

1 糖尿病与甲状腺癌的流行病学研究

研究表明,糖尿病与各种癌症,如乳腺癌、膀胱癌、前列腺癌、非霍奇金淋巴瘤的风险增加有关^[1-5]。统计分析显示,糖尿病、肥胖和代谢综合征为癌症发展的潜在危险因素^[6-8]。糖尿病患者中甲状腺疾病的患病率(10.8%)高于普通人群的患病率(6.7%)^[9]。最新研究发现糖尿病患者较非糖尿病患者发生甲状腺癌的风险总体增加了 25% [风险比(HR)=1.25, 95% CI: 0.95 ~ 1.64], 尽管该数据并无显著统计学差异,但却说明糖尿病的确增加了甲状腺癌的发病率。该研究发现女性糖尿病患者(HR=1.46, 95% CI: 1.01 ~ 2.10)较男性糖尿病患者(HR=1.04, 95% CI: 0.64 ~

1.58)发生甲状腺癌的风险明显增加。其中女性糖尿病患者滤泡状甲状腺癌(HR=1.92, 95% CI: 0.86 ~ 4.27)的发病率高于乳头状甲状腺癌(HR=1.25, 95% CI: 0.80 ~ 1.97)^[10]。Schmid 等^[11]对糖尿病与甲状腺癌之间的相互关系进行系统分析,发现糖尿病患者较非糖尿病患者更易发生甲状腺癌,其相对风险为 1.17(95% CI: 0.99 ~ 1.39)。另有研究报道,1 687 例分化型甲状腺癌患者中 122 例为糖尿病患者,合并有糖尿病的甲状腺癌患者的年龄普遍大于无糖尿病的甲状腺癌患者。随访(5.6 ± 0.1)年,结果发现合并有糖尿病的甲状腺癌患者的疾病进展程度明显高于后者(24.6% vs. 17.4%),此外,前者的死亡率也明显高于后者(10.7% vs. 4.9%),5 年、10 年及 20 年存活率分别为 82.2% vs. 94.9%, 72.9% vs. 91.4%, 36.5% vs. 61.3%。该研究认为糖尿病是甲状腺癌的独立危险因素^[12]。

2 糖尿病与甲状腺癌相关的危险因素

糖尿病与甲状腺癌相关的危险因素包括高胰岛素血症,持续高血糖、高脂血症、异常的体重指数,高水平的促甲状腺激素(TSH),使用降糖药物包括胰岛素和磺脲类药物,以及维生素 D 缺乏等,通过

不同的机制影响甲状腺癌的发生。

2.1 胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是代谢综合征的主要组成部分,是心血管疾病的危险因素之一,研究证实胰岛素抵抗与肿瘤发病率增加相关。Rezzónico 等^[13]研究发现,胰岛素主要通过促进甲状腺滤泡上皮细胞的增殖而促进甲状腺体积的增大及甲状腺结节的形成。Rezzónico 等^[14]对 20 例分化型甲状腺癌患者及 20 名正常甲状腺者进行对比,结果发现分化型甲状腺癌患者中胰岛素抵抗的比例可达 50%,而甲状腺正常者中仅占 10%。体重指数 $<25\text{ kg/m}^2$ 的甲状腺癌患者伴有胰岛素抵抗的比例为 30%,而正常甲状腺者未见伴有胰岛素抵抗者;体重指数 $>25\text{ kg/m}^2$ 的甲状腺癌患者和正常者中胰岛素抵抗的比例分别为 70%、20%。其中乳头状甲状腺癌患者中胰岛素抵抗占 56.3%,滤泡状甲状腺癌中占 25%。Gursoy^[15]进一步证实胰岛素抵抗可增加分化型甲状腺癌的发生。该研究发现代谢综合征包括胰岛素抵抗发病率的增加与甲状腺癌的增加是平行的。合并胰岛素抵抗者的甲状腺体积往往增大,并发甲状腺结节及分化型甲状腺癌的风险明显增加。因此,研究认为胰岛素抵抗是导致目前甲状腺癌高发的危险因素之一。

另外,胰岛素与胰岛素样生长因子-1(IGF-1)受体有同源性和亲和性,对细胞增殖和凋亡起重要作用^[16]。甲状腺滤泡上皮细胞可合成 IGF-1,同时细胞表面还表达 IGF-1 受体,IGF-1 主要通过增强 TSH 的作用来参与甲状腺结节的发病。甲状腺结节组织内的 IGF-1 浓度高于周围正常甲状腺组织,提示 IGF-1 在甲状腺结节的发病过程中发挥重要作用^[17]。研究发现,用 TSH 和胰岛素共同培养的滤泡上皮细胞数量比仅用 TSH 者的细胞数量显著增加,表明胰岛素可促进滤泡上皮细胞的增殖^[18]。一些体外和动物研究已经证明胰岛素抵抗与甲状腺结节和甲状腺癌有关。然而,暂时未有以人为对象的研究直接证实胰岛素和甲状腺癌之间的关系。

2.2 肥胖 研究发现,肥胖也是甲状腺癌的相关危险因素。Engeland 等^[19]在挪威进行了 200 万人的人群调查,发现 3 046 例甲状腺癌患者,统计结果显示甲状腺癌尤其是乳头状甲状腺癌和滤泡状甲状腺癌随着体重指数的增加患病率也增加,男、女患者的相对风险比(RR)分别为 1.03(95%CI: 1.00 ~ 1.05)、1.02(95%CI: 1.01 ~ 1.03);然而甲状腺髓样癌的风险却随着体重指数的增加而下降,男、女患者的 RR 分别为 0.94(95%CI: 0.85 ~ 1.04)、0.91(95%CI: 0.86 ~ 0.97),可能与病例数较少有关,但男性未分化型甲

状腺癌与体重指数显著相关。另外,该研究还发现男性与女性平均身高增加 10 cm,发生甲状腺癌的 RR 均增加,分别为 1.18(95%CI: 1.05 ~ 1.32)、1.22(95%CI: 1.13 ~ 1.31)。一项法国波利尼亚人群病例对照研究发现,18 岁时即超重或肥胖尤其是女性在晚年时更容易患有甲状腺癌^[20]。朝鲜一项研究发现朝鲜男性肥胖患者更易患乳头状甲状腺癌,体重指数为 18.5~22.9 kg/m^2 , 23.0~24.9 kg/m^2 , 25.0~26.9 kg/m^2 , 27.0~29.9 kg/m^2 的患者的乳头状甲状腺癌的发病风险分别为 $RR=1.00, 1.37$ (95%CI: 0.65~2.89), 2.39(95%CI: 1.13~5.04), 1.65 (95%CI: 0.54~5.04), 体重指数 $>30\text{ kg/m}^2$ 的患者无统计数据^[21]。然而,也有不同研究结果, Iribarren 等^[22]进行的研究并未发现肥胖与甲状腺癌相关。Renahan 等^[23]对体重指数与肿瘤风险的关系进行一项荟萃分析发现,男性体重指数增加 5 kg/m^2 与甲状腺癌风险的增加具有显著的相关性($RR=1.33, P=0.02$),而在女性二者的相关性较弱($RR=1.14, P=0.0001$)。另有文献报道,肥胖是甲状腺癌的独立危险因素^[24]。

肥胖和甲状腺癌风险相关的潜在机制包括 TSH 水平升高、胰岛素抵抗等。Iacobellis 等^[25]对 87 例女性的 TSH 与体重指数进行相关性分析,结果发现体重指数 $>40\text{ kg/m}^2$ 的女性血清 TSH 水平较体重指数 $<40\text{ kg/m}^2$ 者更高,证明 TSH 与体重指数呈正相关($r=0.44, P=0.01$)。TSH 和胰岛素影响甲状腺滤泡上皮细胞的生长和分化,其机制可能为胰岛素、IGF-1 受体等通过蛋白激酶 B 及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白下游信号通路而参与甲状腺癌的发生^[26]。另有文献报道,肥胖促进甲状腺癌发生的危险因素包括低脂联素血症,即一种促炎性反应状态和胰岛素抵抗、高 TSH 水平及雌激素水平,而胰岛素抵抗往往易导致高胰岛素血症和高水平的 IGF-1,上述因素相互影响可促进甲状腺癌的发生^[27]。

2.3 高血糖与高脂血症 文献报道血糖高于 5.3 mmol/L 即可明显增加各种肿瘤的发病率,如甲状腺癌、胆囊癌/胆管癌及多发性骨髓瘤^[28]。早期的动物实验发现,高血糖可为肿瘤细胞的生长提供能量,由于正常细胞的糖酵解能力弱于肿瘤细胞,因此高血糖状态更有利于肿瘤细胞的生长^[29]。一项 140 000 例的澳大利亚队列研究发现,空腹血糖调节受损者(6.1 ~ 6.9 mmol/L)与血糖正常者(2.2 ~ 4.4 mmol/L)相比,其甲状腺癌的发病风险增加 134%($RR=2.34, 95\%CI: 1.15 \sim 4.78$)^[30]。近期一项大规模队列分析表明,50 岁以下女性的血糖与甲状腺癌的风险呈负相关

($RR=0.61$, 95%CI: 0.41 ~ 0.90), 而男性血糖越高, 甲状腺癌发病风险越大($RR=1.8$, 95%CI: 1.04 ~ 3.11)^[31]。其机制可能与性激素有关。甘油三酯与血糖是甲状腺癌的独立危险因素, 研究发现, 平均血糖每升高 1 mmol/L, 甲状腺癌的 RR 增加, 男性与女性的 RR 分别是 1.88 (95%CI: 1.16 ~ 3.07)、0.72 (95%CI: 0.47 ~ 1.10)。研究还发现, 高脂血症与高血糖对不同性别的人群具有类似的影响, 伴有高脂血症的男性患者较女性更容易发生甲状腺癌^[6]。研究认为高脂血症可能通过促进氧化应激反应/游离脂肪酸和葡萄糖刺激核因子- κB , 增加了活性氧簇底物一氧化氮的产生等机制相关^[31]。

2.4 降糖药物 糖尿病患者的降糖治疗方案对甲状腺癌的发生也有一定的影响。Tseng^[32]对 999 730 例 2 型糖尿病患者调查分析, 结果发现, 糖尿病病程 5 年以内的甲状腺癌发生风险相对较低, 其校正的 $RR=0.816$ (95%CI: 0.652 ~ 1.021), 而病程 5 年以上甲状腺癌的发病风险增加[优势比(OR)=1.159, 95%CI: 0.914 ~ 1.470]。另外, 研究发现, 磺脲类促泌剂明显增加了甲状腺癌的发生($OR=1.882$, 95%CI: 1.202 ~ 2.947, $P=0.0057$), 而胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、吡格列酮及瑞格列酮的 OR 分别是 1.701 (95%CI: 0.860 ~ 3.364, $P=0.1268$), 0.696 (95%CI: 0.419 ~ 1.155), 0.581 (95%CI: 0.202 ~ 1.674), 0.522 (95%CI: 0.069 ~ 3.926), 0.669 (95%CI: 0.230 ~ 1.948), 提示磺脲类促泌剂能增加甲状腺癌的发生, 而胰岛素、二甲双胍及胰岛素增敏剂并没有增加甲状腺癌的发生。

研究发现, 二甲双胍与胰岛素及磺脲类促泌剂相比, 不仅能改善胰岛素抵抗, 还能降低肿瘤风险及肿瘤导致的死亡, 甘精胰岛素与人胰岛素相比, 并没有明显增加肿瘤的发生^[33]。胰高血糖素样肽(GLP)-1 受体激动剂能促进甲状腺 C 细胞的增殖, 在大鼠试验中发现其能促进甲状腺髓样癌的发生, 但尚无对人类的长期临床研究^[34]。另有文献报道, 二甲双胍能显著抑制胰岛素刺激的细胞增殖, 还具有抗有丝分裂的作用, 其可能是通过降低血清 TSH 水平而发挥作用, 提示二甲双胍可作为糖尿病合并甲状腺癌患者的辅助用药^[35-36]。

另外, 胰岛素增敏剂如罗格列酮可降低糖尿病患者的甲状腺癌发生风险, 其机制可能与过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR) γ 有关^[37]。而磺脲类药物及胰岛素促进甲状腺癌的生长可能是通过增加循环胰岛素水平, 通过增加 IGF-1, 促进有丝分裂而

发挥的, 其具体作用机制尚待进一步探讨^[38]。

2.5 TSH Tamez-Pérez 等^[39]报道 2 型糖尿病患者原发性甲状腺功能减退症的发生率高于非糖尿病人群($OR=3.45$, 95%CI: 2.51 ~ 4.79, $P<0.001$)。Haymart 等^[40]发现血清 TSH 水平偏高与甲状腺癌具有显著相关($P=0.039$), 是独立于年龄的危险因素, 提示预后不佳, 且易向甲状腺外扩散($P=0.002$)。文献报道甲状腺癌患者的血清 TSH 水平尽管在正常范围内但仍偏高($P<0.001$), 血清高 TSH 水平($OR=1.465$, $P=0.014$)、男性($OR=1.964$, $P=0.016$)、单发甲状腺结节($OR=2.090$, $P=0.006$)是甲状腺癌的独立危险因素。因此, Mondal 等^[41]认为检测 TSH 水平可以作为鉴别良、恶性甲状腺结节的早期筛查试验。糖尿病患者甲状腺癌风险的增加可能与患者 TSH 水平升高有关。TSH 通过与 TSH-R 结合, 激活腺苷酸环化酶/cAMP/蛋白激酶 A 信号通路。调节甲状腺滤泡上皮细胞的增殖、分化及功能^[42]。

2.6 维生素 D 缺乏 Bayani 等^[43]对 120 例糖尿病患者及 120 名健康人进行研究, 发现两组的维生素 D 水平分别为 (18.7 ± 10.2) ng/dl、(24.6 ± 13.5) ng/dl ($P=0.002$), 其中两组男性之间的维生素 D 水平无明显差别, 但女性糖尿病患者的维生素 D 水平明显低于正常女性[(19.3 ± 11.9) vs. (27.03 ± 10.28) ng/dl, $P=0.0001$]。该研究发现, 糖尿病患者中维生素 D 水平缺乏者占 64.2%, 不足者为 25%, 足量者为 10.3%, 而对照组三者的比例分别为 36.6%、38.4%、25%。该研究提示糖尿病患者的维生素 D 水平明显低于正常人群。另有研究发现, 120 例糖尿病患者与 120 名对照者相比, 糖尿病患者的 25(OH)D₃ 的水平为(19.26 ± 0.95) ng/ml, 低于对照组[(25.49 ± 1.02) ng/ml], 差异具有统计学意义($P<0.001$); 研究还发现糖尿病患者的 25(OH)D₃ 水平与 HbA1c 水平呈负相关($r^2=0.058$, $P=0.008$), 提示补充维生素 D 可能有助于改善 2 型糖尿病患者的血糖控制。

Roskies 等^[44]报道, 维生素 D 缺乏者发生恶性甲状腺结节的风险高达 75%(9/12), 而维生素 D 正常者为 37.5%(33/88), $RR=2.0$, $P=0.03$, 95%CI: 1.07 ~ 2.66, 该研究首次证明维生素 D 缺乏可增加分化型甲状腺癌的风险, 因研究规模较小, 因此需要更大规模的临床研究。Sahin 等^[45]对 344 例乳头状甲状腺癌患者及 116 名对照者进行分析, 结果发现, 乳头状甲状腺癌患者的维生素 D₃ 平均水平为(17 ± 16) ng/ml, 明显低于对照组(19.11 ± 8) ng/ml, 差异具有统计学意义($P=0.004$)。另外, 甲状腺癌患者中维生素 D

缺乏者的比例为 166/235, 而对照组为 64/108, $P=0.026$ 。该研究认为, 甲状腺癌患者更容易合并维生素 D 缺乏, 且维生素 D 缺乏可促进甲状腺癌的发生。

1,25(OH)₂D₃ 在各种上皮性肿瘤中参与抗细胞增殖及促分化的信号转导过程, 主要包括维生素 D 激活酶 1 α 羟化酶(CYP27B1)、24 羟化酶(CYP24A1) 及维生素 D 受体(VDR), 这些产物在正常甲状腺组织中也存在, 但在甲状腺癌如滤泡状甲状腺腺瘤及分化型甲状腺癌组织中的表达水平更高。VDR 高表达在滤泡状甲状腺腺瘤中占 21%, 在分化型甲状腺癌中高达 66%, 而正常甲状腺组织的表达水平非常低。CYP24A1 高表达在分化型甲状腺癌中占 18%, 在乳头状甲状腺腺瘤中占 33%, 而 CYP27B1 高表达在分化型甲状腺癌及乳头状腺瘤中分别占 21%、25%。与乳头状甲状腺腺瘤相比, 分化型甲状腺癌以 VDR 表达高及 CYP24A1 表达低为特点, 而 CYP27B1 水平在二者之间并无明显差异^[46]。

综上所述, 糖尿病可明显增加甲状腺癌的发病风险, 目前研究认为胰岛素抵抗、肥胖、高血糖、高脂血症、TSH 水平升高、维生素 D 缺乏等因素可促进甲状腺癌的发生。另外, 磺脲类药物可促进甲状腺癌的发生, 甘精胰岛素及人胰岛素并未明显增加甲状腺癌的发病率, 而二甲双胍却可以显著降低甲状腺癌的发生。这些研究结果基本都来自临床流行病学调查, 具体的机制及深层次的关系尚不清楚, 需要进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Tseng CH. Diabetes and non-Hodgkin's lymphoma: analyses of prevalence and annual incidence in 2005 using the National Health Insurance database in Taiwan[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(1): 153-158.
- [2] Tseng CH. Diabetes and risk of prostate cancer: a study using the National Health Insurance[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(3): 616-621.
- [3] Tseng CH. Diabetes and risk of bladder cancer: a study using the National Health Insurance database in Taiwan[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(8): 2009-2015.
- [4] Tseng CH, Chong CK, Tai TY. Secular trend for mortality from breast cancer and the association between diabetes and breast cancer in Taiwan between 1995 and 2006 [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(2): 240-246.
- [5] Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults[J]. *Am J Epidemiol*, 2004, 159(12): 1160-1167.
- [6] Borena W, Stocks T, Jonsson H, et al. Serum triglycerides and cancer risk in the metabolic syndrome and cancer (Me-Can) collaborative study [J]. *Cancer Causes Control*, 2011, 22(2): 291-299.
- [7] Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer [J]. *Oncologist*, 2010, 15(6): 556-565.
- [8] Hsu IR, Kim SP, Kabir M, et al. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and cancer [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(3): s867-s871.
- [9] Wu P. Thyroid disorders and diabetes. It is common for a person to be affected by both thyroid disease and diabetes [J]. *Diabetes Self Manag*, 2007, 24(5): 80-82, 85-87.
- [10] Aschebrook-Kilfoy B, Sabra MM, Brenner A, et al. Diabetes and thyroid cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study [J]. *Thyroid*, 2011, 21(9): 957-963.
- [11] Schmid D, Behrens G, Jochem C, et al. Physical activity, diabetes, and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Epidemiol*, 2013, 28(12): 945-958.
- [12] Chen ST, Hsueh C, Chiou WK, et al. Disease-specific mortality and secondary primary cancer in well-differentiated thyroid cancer with type 2 diabetes mellitus [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55179.
- [13] 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.
- [14] Rezzonico JN, Rezzonico M, Pusiol E, et al. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2009, 7(4): 375-380.
- [15] Gursoy A. Rising thyroid cancer incidence in the world might be related to insulin resistance [J]. *Med Hypotheses*, 2010, 74(1): 35-36.
- [16] Clemmons DR. Structural and functional analysis of insulin-like growth factors [J]. *Br Med Bull*, 1989, 45(2): 465-480.
- [17] Dumont JE, Lamy F, Roger P, et al. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors [J]. *Physiol Rev*, 1992, 72(3): 667-697.
- [18] Tramontano D, Cushing GW, Moses AC, et al. Insulin-like growth factor-I stimulates the growth of rat thyroid cells in culture and synergizes the stimulation of DNA synthesis induced by TSH and Graves' -IgG [J]. *Endocrinology*, 1986, 119(2): 940-942.
- [19] Engeland A, Tretli S, Akslen LA, et al. Body size and thyroid cancer in two million Norwegian men and women [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(3): 366-370.
- [20] Brindel P, Doyon F, Rachédi F, et al. Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French Polynesia: a case-control study [J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(5): 581-590.
- [21] Oh SW, Yoon YS, Shin SA. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea National Health Insurance Corporation Study [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(21): 4742-4754.
- [22] Iribarren C, Haselkorn T, Tekawa IS, et al. Cohort study of thyroid cancer in a San Francisco Bay area population [J]. *Int J Cancer*, 2001, 93(5): 745-750.
- [23] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies [J]. *Lancet*, 2008, 371(9612): 569-578.
- [24] Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, et al. Obesity and thyroid

- cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(3):464-472.
- [25] Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, et al. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 62(4):487-491.
- [26] Hursting SD, Lashinger LM, Wheatley KW, et al. Reducing the weight of cancer: mechanistic targets for breaking the obesity-carcinogenesis link[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2008, 22(4): 659-669.
- [27] Pazaitou-Panayiotou K, Polyzos SA, Mantzoros CS. Obesity and thyroid cancer: epidemiologic associations and underlying mechanisms[J]. *Obes Rev*, 2013, [Epub ahead of print].
- [28] Rapp K, Schroeder J, Klenk J, et al. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria [J]. *Diabetologia*, 2006, 49(5):945-952.
- [29] Zhou J, Huang W, Tao R, et al. Inactivation of AMPK alters gene expression and promotes growth of prostate cancer cells[J]. *Oncogene*, 2009, 28(18):1993-2002.
- [30] Randi G, Ferraroni M, Talamini R, et al. Glycemic index, glycemic load and thyroid cancer risk[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(2): 380-383.
- [31] Almquist M, Johansen D, Björge T, et al. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can)[J]. *Cancer Causes Control*, 2011, 22(5):743-751.
- [32] Tseng CH. Thyroid cancer risk is not increased in diabetic patients[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e53096.
- [33] Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(9):1766-1777.
- [34] Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer?[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(9):1699-1708.
- [35] Chen G, Xu S, Renko K, et al. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4):E510-E520.
- [36] Kalra S, Dhamija P, Das AK. Metformin: Midlife maturity, maiden charm[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16(6):1015-1018.
- [37] Aiello A, Pandini G, Frasca F, et al. Peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma agonists induce partial reversion of epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid cancer cells[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(9):4463-4475.
- [38] Malaguamera 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):766-774.
- [39] Tamez-Pérez HE, Martínez E, Quintanilla-Flores DL, et al. 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(11):475-477.
- [40] Haymart MR, Glinberg SL, Liu J, et al. Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71(3): 434-439.
- [41] Mondal HP, Sen S, Sasmal S, et al. Clinicopathological correlation of serum TSH in patients with thyroid nodule[J]. *J Indian Med Assoc*, 2011, 109(5):330,335,338.
- [42] 李建周, 金勇君, 刘欣, 等. 血清促甲状腺激素水平与甲状腺癌发病的相关性. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(12):921-924.
- [43] Bayani MA, Akbari R, Banasaz B, et al. Status of Vitamin-D in diabetic patients[J]. *Caspian J Intern Med*, 2014, 5(1):40-42.
- [44] Roskies M, Dolev Y, Caglar D, et al. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 41(3):160-163.
- [45] Sahin M, Ucan B, Ginis Z, et al. Vitamin D₃ levels and insulin resistance in papillary thyroid cancer patients[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(2):589.
- [46] Clinckspoor I, Hauben E, Verlinden L, et al. Altered expression of key players in vitamin D metabolism and signaling in malignant and benign thyroid tumors [J]. *J Histochem Cytochem*, 2012, 60(7):502-511.

(收稿日期:2013-12-10)

• 消息 •

2014 年第 3 期部分文题介绍

1.2 型糖尿病患者心理健康状况与应对方式的调查研究 2. 慢性间歇低氧对内源性大麻素系统的影响及药物干预的研究 3. 体外培养高糖高脂喂养大鼠主动脉平滑肌细胞钙化的研究 4. 老年糖尿病的诊治进展 5. 不同运动方式在糖尿病防治中的作用 6.1 型糖尿病的 DiaPep277 免疫治疗 7. 甲状旁腺激素制剂在治疗代谢性骨病中的研究进展 8. 限食疗法对心血管疾病预防和治疗的研究进展 9. 天然免疫细胞在 1 型糖尿病的作用 10. microRNA 与胰岛素抵抗的研究进展 11. 胆汁酸代谢与 2 型糖尿病 12. 二甲双胍在多囊卵巢综合征患者妊娠期的应用 13. 骨钙素与动脉粥样硬化关系的研究进展 14. 糖尿病骨骼肌病变与自噬研究进展 15. 糖尿病患者维生素 D 缺乏的调查分析 16. 肾炎康复片对早期糖尿病肾病患者的肾小球、肾小球标志性蛋白/酶的影响 17. 甲状腺功能亢进症伴严重药物性胆汁郁积肝炎 1 例并文献复习

本刊编辑部