

甲状腺疾病与代谢综合征关系的研究进展

张真真 李艳波

摘要 近年来,大量研究证据表明,代谢综合征与内分泌紊乱(包括甲状腺功能异常)有密切联系,甲状腺疾病与代谢综合征主要组分相互影响、相互促进,如甲状腺激素可以改变葡萄糖代谢,进而导致胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗程度及代谢综合征发生的风险随 TSH 水平的升高而增加。另外,代谢综合征患者甲状腺功能异常可能会进一步增加心血管疾病发生的风险和病死率。因此,研究甲状腺疾病与代谢综合征关系的病因机制,对甲状腺疾病和代谢综合征相关疾病的防治有一定作用。本文就甲状腺疾病与代谢综合征关系的研究进展作一综述。

关键词 甲状腺疾病 代谢综合征 胰岛素抵抗

中图分类号 R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.09.043

甲状腺激素(thyroid hormone, TH)是人体内重要的激素之一,具有促进机体的新陈代谢及影响生长发育的生理作用,可以影响多种代谢参数的变化,如血脂、血糖的代谢以及血压和体重等。而代谢综合征是指一系列危险因素代谢紊乱症候群,包括腹型肥胖、高血压、血脂异常、空腹血糖受损、高尿酸血症、血液高凝状态和微量清蛋白尿等。代谢综合征确切的发病机制目前还不清楚,但是与胰岛素抵抗(IR)和中心性肥胖的关系是公认的重要致病因素。研究发现,甲状腺激素的改变与代谢综合征各组分有一定的关系,并影响心脑血管疾病的发生及发展。现就甲状腺疾病与代谢综合征关系的研究进展进行综述。

一、甲状腺功能亢进与代谢综合征

1. 甲状腺功能亢进与血糖:甲状腺激素对糖代谢的调节作用具有双向性,一方面可以促进小肠黏膜吸收葡萄糖,同时增强胰高血糖素、糖皮质激素、肾上腺素及生长激素升高血糖的作用,使血糖升高;另一方面,甲状腺激素通过增加胰岛素的分泌,促进葡萄糖的代谢及增强糖酵解而使血糖降低,但升血糖作用大于降血糖作用。正常人体胰岛素与胰岛素拮抗激素处于动态平衡,血糖维持在正常水平。相关数据显示,无论男性还是女性患者,在调整了年龄、吸烟和 BMI 等因素的影响之后,甲状腺功能亢进(简称甲亢)患者高血糖(尤其是空腹血糖受损)的发生率显

著升高^[1-3]。

甲亢患者糖代谢紊乱的机制尚不清楚,目前认为可能与以下几个因素有关。TH 分泌过多增强胰岛素抵抗,胰岛 β 细胞代偿性分泌增多。Maratou 等^[4]研究表明,临床和亚临床甲亢患者均具有胰岛素抵抗,与甲亢正常者比较,临床和亚临床甲亢患者的胰岛素抵抗指数升高,空腹及餐后均存在胰岛素抵抗证实了上述观点。甲亢患者胰岛 β 细胞存在质与量的缺陷,导致胰岛细胞双重功能失调^[2]。一方面对于高血糖不能相应地分泌更多的胰岛素以降低空腹和餐后高血糖;另一方面胰岛素原水平相对和绝对地增高。甲状腺激素通过影响下丘脑核的相关酶类,激活交感神经系统,使肝脏糖异生显著增加^[5,6]。

2. 甲亢与血脂及体重:甲亢患者,体内 TH 分泌增多,表现为一系列高代谢症状,脂质的合成及分解加速。Selim 等^[3]研究结果证明,甲亢组患者的总胆固醇、低密度脂蛋白水平下降,游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)水平与总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白呈显著负相关,与甘油三酯呈显著正相关,并得出血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平与总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白显著相关,与甘油三酯呈显著负相关。另外, Iwen 等^[6]报道,甲亢患者由于脂肪和肌肉等组织分解代谢加速,进而引起体重下降。

目前,关于甲亢与高血压的报道非常罕见,尚需更多的相关研究来证实。

二、甲状腺功能减退与代谢综合征

临床甲状腺功能减退(简称甲减)被认为是心血

基金项目:国家卫生和计划生育委员会行业公益性科研专项基金资助项目(201402005)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科

通讯作者:李艳波,教授,硕士生导师,电子信箱:liyanbo65@163.

com

管疾病的危险因素,可通过升高血压、血脂、体重等代谢综合征组分,进而增加心血管疾病的病死率。其具体机制如下。

1. 甲减与血糖及胰岛素抵抗:甲状腺激素可通过胰岛素及儿茶酚胺来调节人体的血糖水平,若人体甲状腺激素缺乏,肝糖原、肌糖原分解就会减少,同时糖异生减少,而且外周组织对糖类的吸收作用也会减弱^[7-10]。另外,相关研究报道,2 型糖尿病患者甲状腺功能异常的发生率较高,其中以甲状腺功能减退最为突出,尤其是体重指数(BMI) $> 25 \text{ kg/m}^2$ 的糖尿病患者患甲减的风险更高^[11,12]。也有研究显示,甲减(包括临床甲减与亚临床甲减)与空腹基线血糖水平升高有关^[13-15]。这表明甲状腺功能异常与胰岛素敏感度存在相关联系。另外,糖尿病患者甲功异常的发病机制还与不同地域、种族、性别、年龄等因素有关。

此外,一项国外研究显示,与甲功正常组比较,亚临床甲减组患者的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)升高,这提示甲状腺激素水平的降低可以导致胰岛素抵抗^[16]。而且,TSH 与胰岛素及 HOMA-IR 呈正相关,而游离三碘甲状腺原氨酸和游离甲状腺素与胰岛素及 HOMA-IR 呈负相关^[17,18]。

甲减患者血糖紊乱的机制与肌细胞膜上葡萄糖转运体的表达减少有关,因为细胞膜上葡萄糖转运体水平表达的减少可使细胞对葡萄糖的摄取减少^[19]。另外,有研究指出 TSH 可以影响脂肪因子如血浆瘦素的表达水平,后者通过作用于胰岛 β 细胞,使胰岛素分泌减少,进而引起机体血糖升高。

2. 甲减与血脂:甲状腺激素可以对血脂合成、吸收及分解代谢等多种途径产生影响。研究一致认为,临床甲减患者存在高水平的血清总胆固醇、低密度脂蛋白、载脂蛋白 B、脂蛋白 a 及甘油三酯。甲减患者在应用左旋甲状腺素替代治疗后,上述血脂异常可逐渐恢复^[9]。Seifi 等^[20]对大鼠的研究显示,甲减大鼠脂肪组织中脂联素信使 RNA(mRNA)水平表达减少。而国内另一项对 128 例患者的研究表明,甲减组患者脂联素水平与对照组比较差异无统计学意义,与国内外大多数相关研究基本一致^[7]。以上差异的原因可能与 Samira 等的研究对象是大鼠,而后者的受试对象是人类,物种不同导致结果存在一定差异。最新研究证明,甲状腺功能正常的代谢综合征患者,血浆瘦素与脂联素的比值与 TSH 正相关,进一步推断血浆瘦素与脂联素的比值是动脉粥样硬化的预测因子及脂肪细胞功能紊乱的生物学标志物^[21]。但甲状腺激

素对脂联素表达水平的影响及调节机制有待进一步研究。

3. 甲减与肥胖:Iwen 等^[6]报道,临床甲状腺功能减退症与体重增长相关,其主要由黏液性水肿引起。同时,TSH 升高也容易促进机体脂肪含量的聚集^[22]。另外,研究发现, T_3 与 T_4 比例的增加是静息时能量消耗的主要因素,表明 T_3 和 T_4 比例的平衡对能量稳态的调节非常重要。甲减患者联合 T_3 和 T_4 替代治疗 15 周之后体重下降了 1.7kg,而仅用甲状腺素替代治疗的患者体重却增加了 0.1kg。但甲减患者是否需要联合 T_3 和 T_4 替代治疗来控制体重的增长,还需要更多的研究来证明^[6,8]。

此外,另一项研究显示,病态肥胖的患者临床甲减与亚临床甲减的患病率升高,占 19.5%。此项研究认为其机制可能是病态肥胖患者由于胰岛素抵抗,导致垂体甲状腺激素 5'脱碘酶活性下降,进而导致垂体促甲状腺素细胞内 T_3 浓度下降,造成组织甲减状态,最终促进 TSH 释放增多。最近一项大规模研究进一步证明了这种相关性,即肥胖患者 TSH 和 BMI 存在正相关关系,而且 TSH 和瘦素水平呈正相关并独立于 BMI,认为其机制与脂肪堆积和能量过剩有关。

4. 甲减与高血压:甲减可以增加高血压患病风险。国外一项前瞻性研究显示,与对照组比较,甲减组患者高血压发生风险明显增加,其中临床甲减组占 11.5%,亚临床甲减组占 10.5%。当甲状腺功能恢复正常时,患者血压明显改善,尤其是亚临床甲减组,而且高血压患病率显著下降,进一步推测亚临床甲减患者进行左旋甲状腺素治疗是合理的^[13]。亚临床甲减患者由于血脂异常、血黏度增加、血液呈高凝状态等导致动脉粥样硬化发生的危险性增加。另外,甲状腺功能异常还可以影响胰岛素抵抗、外周血管阻力、钠的内稳态和肾脏血流动力学等多个方面,进而引起高血压的发生。而一项大规模研究证明,亚临床甲减与高血压,甚至代谢综合征之间不存在相关性^[14]。可能因为这项研究是横断面研究,未能显示其因果关系,而且不是纵向研究,缺乏对受试者的随访。因此,需要更多的队列研究及足够的随访时间来早期发现亚临床甲减与血压升高甚至代谢综合征之间的关系。另外,甲状腺疾病治疗的同时需监测血压的变化,以预防心脑血管疾病的发生。

三、甲状腺结节与代谢综合征

近年来,关于代谢综合征和甲状腺形态学异常的

研究越来越多。Ding 等^[15]研究证明,胰岛素抵抗,代谢综合征和糖尿病均是甲状腺结节的独立危险因素,在对性别进行分层分析后发现,在女性受试者中,代谢综合征和糖尿病仍是甲状腺结节患病的高度相关独立危险因素,而在男性受试者中,这种相关性不明显。即甲状腺结节患病在性别方面存在差异,其原因可能是与女性比较,男性睾酮激素可以保护男性免受代谢综合征的有害影响。另外,王博等^[19]研究进一步证明,糖代谢异常、性别和年龄均与甲状腺结节的发生具有相关性,而且,糖代谢异常人群的甲状腺结节以多发、两叶结节为主。但是,代谢综合征和甲状腺结节的关系,尤其是在性别方面的差异需要更多的队列研究来证明。

此外,一些研究显示,甲状腺体积会随着体重指数和体表面积的增加而增加。认为其机制可能有以下两个方面。一方面,过度肥胖导致甲状腺滤泡细胞脂肪沉积增加或者甲状腺滤泡细胞脂肪变性。另一方面,体重指数的升高导致高胰岛素血症和胰岛素抵抗,进而促进甲状腺细胞增生及增加甲状腺结节的发生率^[16-18]。

四、展 望

综上所述,代谢综合征与甲状腺疾病之间有密切关系,甲状腺疾病如甲亢、甲减与甲状腺结节均与胰岛素抵抗有关,它们通过调节胰岛素分泌和改变脂质水平等多种作用途径影响胰岛素抵抗,而且胰岛素抵抗程度及代谢综合征发生的风险随 TSH 水平的升高而增加。另外,代谢综合征与甲状腺疾病的发病机制还与性别、年龄等因素有关。因此,代谢综合征人群,尤其是女性、高龄患者应定期筛查甲状腺功能及甲状腺彩超,以便早期发现甲状腺疾病并给以干预,而且有助于确定患者是否存在心血管疾病的高危因素。然而,甲状腺疾病和代谢综合征某些方面的机制尚未明确,且样本量较少,需要科研工作者进一步研究,进而为代谢综合征及甲状腺疾病甚至是心脑血管疾病的防治提供新的思路。

参考文献

- Mehran L, Amouzegar A, Rahimabad P K, *et al.* Thyroid function and metabolic syndrome: a population - based thyroid study [J]. *Horm Metab Res*, 2017, 49(3): 192 - 200
- 于红艳, 刘红, 周晓映, 等. 格雷夫斯病患者血清胰岛素原、真胰岛素水平变化的研究[J]. *临床荟萃*, 2007, 22(16): 1205 - 1206
- Selim FO, Ahmed AM. The association between serum paraoxonase - 1 ac - tivity, thyroid hormones and lipids profile in patients with primary hyper - thyroidism[J]. *Int J Adv Res*, 2014, 2(11): 172 - 181
- Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, *et al.* Studies of insulin resist-

- ance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism[J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 163(4): 625 - 630
- Vyakarnam S, Vanaparthi S, Nori S, *et al.* Study of insulin resistance in subclinical hypothyroidism[J]. *Intl J Hlth Sci Res*, 2014, 4(9): 147 - 153
- Iwen A, Schröder E, Brabant G. Thyroid hormones and the metabolic syndrome[J]. *Eur Thyroid J*, 2013, 2(2): 83 - 92
- 王光亚, 郭宁宁, 赵乃蕊, 等. 脂联素水平在 2 型糖尿病和甲状腺疾病中的变化及意义[J]. *山东大学学报: 医学版*, 2014, 52(21): 96 - 97
- Appelh of BC, Fliers E, Wekking EM, *et al.* Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double - blind, randomized, controlled clinical trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 2666 - 2674
- Pearce EN. Update in lipid alterations in sub - clinical hypothyroidism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(2): 326 - 333
- Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, *et al.* Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(5): 785 - 790
- Waring AC, Rodondi N, Harrison S, *et al.* Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the health, ageing and body composition study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(6): 911 - 918
- Al - Geffari M, Ahmad NA, Al - Sharqawi AH, *et al.* Risk factors for thyroid dysfunction among type 2 diabetic patients in a highly diabetes mellitus prevalent society[J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 417920
- Piantanida E, Gallo D, Veronesi G. Masked hypertension in newly diagnosed hypothyroidism: a pilot study[J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(10): 1131 - 1138
- Wang CY, Chang TC, Chen MF. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome[J]. *Endocr J*, 2012, 59(10): 911 - 917
- Ding XY, Xu Y, Wang YF, *et al.* Gender disparity in the relationship between prevalence of thyroid nodules and metabolic syndrome components: the SHDC - CDPC community - based study[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 1 - 11
- Zou Y, Ding G, Lou X, *et al.* Factors influencing thyroid volume in Chinese children[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2013, 67(11): 1138 - 1141
- Turcios S, Lence - Anta JJ, Santana JL, *et al.* Thyroid volume and its relation to anthropometric measures in a healthy Cuban population [J]. *Eur Thyroid J*, 2015, 4(1): 55 - 61
- Lee MH, Lee JU, Joung KH, *et al.* Thyroid dysfunction associated with follicular cell steatosis in obese male mice and humans[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(3): 1181 - 1193
- 王博, 刘珺, 张玄娥, 等. 糖代谢异常与甲状腺结节相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(30): 3648 - 3652
- Seifi S, Tabandeh MR, Nazifi S, *et al.* Regulation of adiponectin gene expression in adipose tissue by thyroid hormones[J]. *J Physiol Biochem*, 2012, 68(2): 193 - 203
- Van Tienhoven - Wind LJ, Dullaart RP. Increased leptin/adiponectin ratio relates to low - normal thyroid function in metabolic syndrome [J]. *Lipids Health Disease*, 2017, 16: 1 - 6
- Bétrya C, Challan - Belvala MA, Bernarda A. Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI - independent association with leptin [J]. *Elsevier Masson*, 2015(41): 248 - 251

(收稿日期: 2017 - 10 - 17)

(修回日期: 2017 - 11 - 28)