

不同性别甲状腺功能正常人群促甲状腺素与代谢综合征的相关性分析

吴 丹,顾刘宝,代玲俐,娄青林,唐 伟,卞茸文*

(江苏省省级机关医院内分泌科,江苏 南京 210024)

[摘要] 目的:探讨不同性别甲状腺功能正常人群促甲状腺素(TSH)与代谢综合征(MS)的关系,为防治提供临床依据。方法:采用横断面研究,选取甲状腺功能正常者 10 842 例,男 7 250 例,女 3 592 例,测量身高、体重、血糖、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)及甲状腺功能,计算体重指数(BMI)及预估肾小球滤过率(eGFR),分析 TSH 与 MS 的关系。结果:男、女 MS 患病率分别为 20.1%、9.4%,MS 组 TSH 水平均显著高于非 MS 组(男 $P=0.049$,女 $P=0.009$)。不同性别人群的 TSH 按四分位数分组,随着 TSH 的增加,MS 的患病率升高,且符合 MS 诊断标准的项目数也显著增加(男 $P=0.05$,女 $P<0.01$)。在男性 TSH,与年龄、SBP、UA、TG、SCr 呈正相关,与 HDL-C、eGFR 呈负相关;在女性,TSH 与年龄、SBP、DBP、UA、TG、LDL-C、TC、SCr、BMI 呈正相关,与 HDL-C、eGFR 呈负相关。Logistic 回归分析,校正年龄、尿酸、血糖、血脂后,男性 TSH 是 MS 的独立危险因素($P=0.043$)。结论:在甲状腺功能正常的人群,尤其是男性人群中,TSH 水平升高可能增加 MS 的患病风险,进而增加心血管疾病的发生风险。

[关键词] 促甲状腺素;代谢综合征;甲状腺功能正常;不同性别

[中图分类号] R589

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)05-0607-04

doi:10.7655/NYDXBNS20170518

The relationship of TSH and metabolic syndrome with its components in different sexual euthyroid health examination subjects

Wu Dan, Gu Liubao, Dai Lingli, Lou Qinglin, Tang Wei, Bian Rongwen*

(Department of Endocrinology, Jiangsu Provincial Official Hospital, Nanjing 210024, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship of thyroid stimulating hormone (TSH) and metabolic syndrome (MS) with its components in different sexual subjects with normal euthyroid examination for preventing and curing metabolic syndrome and cardiovascular disease. **Methods:** We conducted a cross-sectional study of 10842 euthyroid subjects (male 7250, female 3592). Height, weight, blood glucose, blood pressure (SBP, DBP), blood lipid (TC, TG, HDL, LDL), uric acid, renal function and thyroid function, body mass index (BMI), estimated glomerular filtration rate (GFR) were measured. The relationship between TSH and MS was analyzed. **Results:** The prevalence of MS in male and female was 20.1% and 9.4%, respectively, and the TSH level in MS group was significantly higher than that in non MS group (male $P=0.049$; female $P=0.009$). Subjects were stratified according to quartiles of TSH level. The higher the TSH, the higher the prevalence of MS. With the increase of TSH, abnormal metabolism components also significantly increased (male $P=0.05$; female $P=0.00$). In males, TSH and TG, SBP was positively correlated ($P=0.009, 0.018$). In females, TSH and SBP, DBP, TG, BMI were positively correlated ($P=0.000, 0.008, 0, 0$), and HDL was negatively correlated ($P=0.022$). Logistic regression analysis showed that the TSH level was the independent risk factor for MS in male subjects after adjusting for age, uric acid, blood glucose and blood lipids ($P=0.043$). **Conclusion:** In the subjects with normal euthyroid function, especially male, the increase of TSH level may be related to the increase risk of MS, and then increase the risk of cardiovascular disease.

[Key words] thyroid stimulating hormone; metabolic syndrome; normal thyroid function euthyroidism; different sex

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(05):607-610]

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一组以肥胖、高血糖、高血压以及血脂异常等聚集发病,严

重影响人类健康的临床症候群。这种代谢紊乱的病理生理变化主要归因于胰岛素抵抗伴过量的脂肪堆积。MS 已成为日益威胁人类健康的一大疾病,它的出现意味着发生心血管疾病的风险显著增加。甲状腺激素在维持能量稳态、三大营养物质代谢平衡方

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(71373132)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: bianrw@126.com

面均有重要作用,因此甲状腺激素水平与体重指数(BMI)、血糖、血脂、血压等 MS 组分及心血管疾病危险因素密切相关。因此近年来,甲状腺功能与 MS 之间的关系成为研究热点之一。有研究表明即使甲状腺功能在正常范围,促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH) 水平越高,MS 的患病风险也越高^[1]。一项荷兰的队列研究^[2]也发现正常低限的游离甲状腺素(FT_4)与胰岛素抵抗相关,与总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)呈负相关,TSH 与甘油三酯(TG)呈正相关。另一项关于 TSH 与胰岛素抵抗的研究^[3]发现 TSH 与空腹胰岛素呈正相关,而 FT_4 与空腹胰岛素无显著相关性。

由于研究人群不同,观察指标不一,结论尚有争议。不同性别的 MS 诊断标准略有不同,且研究表明不同性别的 MS 发病率亦存在显著差异。因此,本文旨在分析不同性别甲状腺功能正常人群 TSH 水平与 MS 及其各组分的相互关系,为防治 MS 及降低心血管疾病的发生提供更多临床依据。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2012—2014 年在江苏省省级机关医院常规年度体检的 12 736 例体检人群,选取甲状腺功能正常者 10 842 例,其中男 7 250 例,女 3 592 例,年龄 17~92 岁。甲状腺功能 3 项正常范围:TSH 0.34~5.60 $\mu\text{U}/\text{mL}$, FT_4 7.46~21.10 pmol/L, 游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)3.67~10.43 pmol/L。排除标准:①甲状腺功能检查提示有任一指标超过正常值范围者;②既往有甲状腺肿大、甲状腺功能减低、甲状腺功能亢进、颈部有放射治疗史及甲状腺手术史等,以及有甲状腺疾病家族史者;③慢性消耗性疾病、严重肝肾功能不全者,下丘脑、垂体疾病者;④使用影响甲状腺功能药物者,如胺碘酮等含碘药物、锂剂、甲状腺素制剂、干扰素、苯妥英钠、糖皮质激素、多巴胺等。研究对象均知情同意。

1.2 方法

所有研究对象测量身高、体重,计算 BMI。测量静息状态下收缩压(SBP)、舒张压(DBP),取 2 次测量的平均值。空腹 8 h 后抽静脉血,测定血糖(Glu)、TG、TC、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)及甲状腺功能(TSH、 FT_3 、 FT_4),根据公式预估肾小球滤过率[eGFR=(140-年龄) \times 体重 \times 88.4/(72 \times SCr),女性 \times 0.85]。

MS 诊断标准:采用中华医学会糖尿病分会标

准:①超重或肥胖(BMI \geq 25 kg/m^2);②空腹血糖(FPG) \geq 6.1 mmol/L (110 mg/dL) 和餐后 2 h 血糖(2 hPG) \geq 7.8 mmol/L(140 mg/dL)和确诊为糖尿病并治疗者;③高血压:SBP/DBP 140/90 mmHg 和已确诊为高血压治疗者;④血脂紊乱:空腹 TG \geq 1.7 mmol/L (150 mg/dL)和空腹 HDL-C $<$ 0.9 mmol/L(35 mg/dL,男)或 $<$ 1.0 mmol/L(39 mg/dL,女)。具备以上 4 项中的 3 项或全部者即可确诊。

1.3 统计学方法

所有数据采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料组间比较采用卡方检验;TSH 与各指标的相关性研究采用 Pearson 相关性分析;TSH 与 MS 的关系采用 Logistic 回归分析。 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

男、女人群 MS 患病率分别为 20.1%(1 460/7 250)、9.4%(339/3 592),不同性别的 MS 组 TSH 水平均显著高于非 MS 组 [男:(2.40 \pm 1.05) $\mu\text{U}/\text{mL}$ vs.(2.34 \pm 1.07) $\mu\text{U}/\text{mL}$, $P=0.049$; 女:(2.80 \pm 1.16) $\mu\text{U}/\text{mL}$ vs.(2.63 \pm 1.16) $\mu\text{U}/\text{mL}$, $P=0.009$]。不同性别人群其他指标(年龄、SBP、DBP、UA、Glu、TG、HDL-C、LDL-C、TC、BUN、SCr、eGFR、BMI)在 MS 组和非 MS 组之间比较也均有统计学差异(P 均 $<$ 0.05)。

2.2 不同 TSH 水平与 MS 患病率的关系

将不同性别人群的 TSH 水平按四分位数分组,结果显示男、女人群 TSH 水平越高,MS 的患病率越高,在 TSH 四分位数 MS 的患病率分别为男性 17.9%、20.2%、21.6%、20.8%,女性 7.1%、9.4%、9.9%、11.3%。随着 TSH 水平的增加,符合 MS 诊断标准的项目数也显著增加(男 $P=0.05$,女 $P<0.01$),即使 TSH 在相同四分位数水平,男性人群中符合 MS 诊断标准的项目数也明显多于女性(图 1)。随着 TSH 水平增加,男性 MS 人群 SBP 及 TG 呈显著上升趋势($P=0.009$ 和 $P=0.018$),而 eGFR、 FT_4 、 FT_3 均呈显著下降趋势(P 均 $<$ 0.001);女性 MS 人群 SBP、DBP、UA、TG、LDL-C、TC 及 BMI 呈显著上升趋势(P 均 $<$ 0.05),而 HDL-C、eGFR、 FT_4 、 FT_3 呈显著下降趋势(P 均 $<$ 0.05)。

2.3 相关性分析

相关性分析结果提示,在男性人群中,TSH 水平与年龄、SBP、UA、TG、SCr 呈正相关,与 HDL-C、

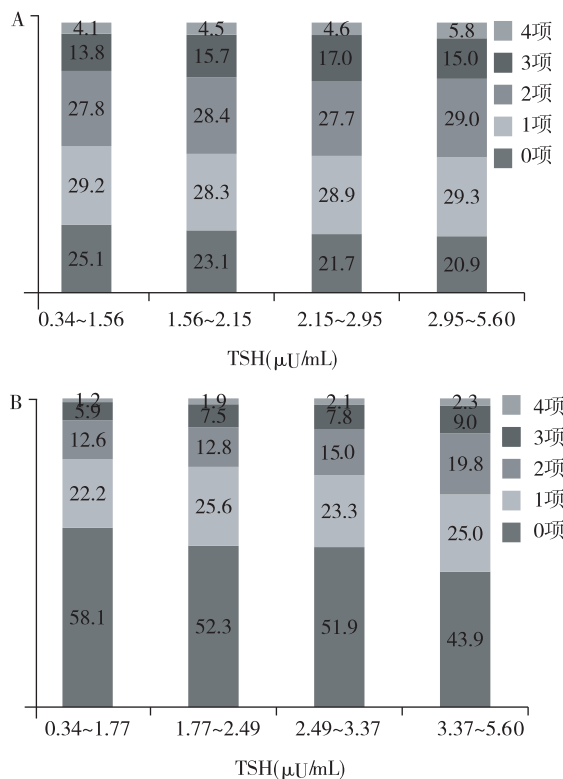


图 1 男性(A)和女性(B)人群符合 MS 诊断标准的项目数在 TSH 四分位数间的分布比例(%)

Figure 1 The distribution proportion of MS components in quartiles of TSH(%) in male(A) and female(B)

eGFR 呈负相关; 在女性人群中, TSH 水平与年龄、SBP、DBP、UA、TG、LDL-C、TC、SCr、BMI 呈正相关, 与 HDL-C、eGFR 呈负相关(表 1)。Logistic 回归分析在校正年龄、尿酸、血糖、血脂后, 男性人群中 TSH 水平是 MS 的独立危险因素($P=0.043$), 而在女性人群的结果无统计学意义($P=0.131$)。

表 1 TSH 与各指标的相关性分析

Table 1 Correlation analysis between TSH and metabolic parameters

| 因素 | 男性 | | 女性 | |
|-------|--------|--------|--------|--------|
| | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 |
| 年龄 | 0.091 | <0.001 | 0.138 | <0.001 |
| SBP | 0.038 | 0.001 | 0.088 | <0.001 |
| DBP | 0.009 | 0.449 | 0.042 | 0.012 |
| UA | 0.029 | 0.013 | 0.076 | <0.001 |
| Glu | -0.002 | 0.897 | 0.016 | 0.330 |
| TG | 0.030 | 0.010 | 0.100 | <0.001 |
| HDL-C | -0.035 | 0.003 | -0.047 | 0.005 |
| LDL-C | -0.008 | 0.515 | 0.046 | 0.006 |
| TC | 0.007 | 0.541 | 0.063 | <0.001 |
| SCr | 0.111 | <0.001 | 0.099 | <0.001 |
| eGFR | -0.108 | <0.001 | -0.125 | <0.001 |
| BMI | 0.011 | 0.335 | 0.074 | <0.001 |

3 讨论

甲状腺疾病在世界范围内日益成为高发病, 邢小平等^[4]对中国 10 个城市进行的甲状腺疾病流行病学调查结果显示, 目前我国约有 2 亿人患有甲状腺疾病。近年来, 有研究表明即使甲状腺功能在正常范围, TSH 水平越高, MS 的患病风险也越高。MS 是一组复杂的代谢紊乱症候群, 包括肥胖、高血压、糖代谢异常、脂代谢紊乱、高胰岛素血症、高尿酸血症、血液高凝状态和微量蛋白尿等, 多种危险因素聚集于一体, 严重威胁人类健康。随着经济发展及人们生活方式逐渐西化, MS 的发病率近年呈现快速增长的趋势。MS 增加心血管疾病和糖尿病的风险, 致死率及致残率高, 给社会带来了沉重的经济负担, 已经成为我国重大的公共卫生问题。与健康人群相比, MS 患者脑卒中发生风险增加 2~4 倍, 心肌梗死风险增加 3~4 倍。因此, 对 MS 的高危人群及时进行干预, 对糖尿病、心血管疾病的防治有非常重要的意义。

本研究中甲状腺功能正常人群 MS 的患病率在男性和女性分别为 20.1%、9.4%, 总体患病率为 16.6%。与顾东风等^[5]对中国成年人群的流行病学调查结果一致。不同性别的 MS 组 TSH 水平均显著高于非 MS 组。将甲状腺功能正常人群的 TSH 水平按四分位数水平分组后, 结果显示 TSH 水平越高, MS 患病率越高。这一结果与国内外其他研究的结果相类似^[6]。韩国一项针对甲状腺功能正常的成年人为期 3 年的随访研究发现, 较高水平的 TSH 可预测 MS 风险^[7]。另一项针对年轻女性的研究结果亦显示, 即使 TSH 在正常范围, 相较于 TSH 较低组, TSH 较高组患 MS 的风险增加 2 倍^[1]。

本研究还发现随着 TSH 水平的增加, 符合 MS 诊断标准的项目数也显著增加。随着 TSH 水平增加, 男性 MS 人群 SBP 及 TG 呈显著上升趋势, 而 eGFR、FT₄、FT₃ 呈显著下降趋势; 女性 MS 人群 SBP、DBP、UA、TG、LDL-C、TC 及 BMI 呈显著上升趋势, 而 HDL-C、eGFR、FT₄、FT₃ 呈显著下降趋势。相关性分析结果显示, 男性人群 TSH 水平与年龄、SBP、UA、TG、SCr 呈正相关, 与 HDL-C、eGFR 呈负相关; 女性人群 TSH 水平与年龄、SBP、DBP、UA、TG、LDL-C、TC、SCr、BMI 呈正相关, 与 HDL-C、eGFR 呈负相关。Logistic 回归分析显示, 校正年龄、尿酸、血糖、血脂后, 男性人群中 TSH 水平是 MS 的独立危险因素 ($P=0.043$)。一项针对老年男性的研究发现 TSH 水平与 BMI、SBP、DBP、TG 呈正相关, 与 HDL-C

呈负相关,经多元线性回归分析后发现 TSH 仅与 SBP 和 TG 相关^[8]。王佳妮等^[6]人发现正常范围内血清 TSH 与超重或肥胖的患病危险显著相关,甲状腺功能轻度降低发生 MS 的危险性显著增加。虽然各项研究结果各有不同,可能与研究人群不同、样本量大小等因素相关。但是很多研究均发现 TSH 升高与脂代谢异常及肥胖显著相关^[1,9-12],与本研究结果一致。TSH 导致肥胖的可能机制包括神经内分泌功能紊乱、瘦素诱导的下丘脑-垂体轴改变、由局部甲状腺蛋白不敏感导致甲状腺激素抵抗、胰岛素抵抗等^[12-14]。而脂代谢与甲状腺功能的关系早已得到公认,TSH 可能是一个很好的脂代谢异常预测指标,因为 TSH 与 FT₃ 介导的 LDL-C 受体基因表达调控有关,导致依赖 LDL-C 受体功能的脂蛋白清除功能受损及脂蛋白酯酶活性降低^[15]。上述可能机制最终导致各种代谢紊乱、机体能量稳态失衡,增加心血管疾病发生风险。男女人群因激素差异导致各项代谢指标不同,因此 MS 诊断标准中亦将男女分列。而在以往国内外的研究中甚少将性别因素考虑在内,故本研究针对不同性别 TSH 水平与 MS 及其各组分的相互关系进行探讨。研究结果发现在男性,包括 BMI、TG 等代谢指标异常表现更甚于女性,即使 TSH 在相当水平,男性人群中异常的代谢组分明显多于女性人群,因此心血管疾病风险亦更大。但性别差异导致 TSH 对代谢指标的影响差异,具体原因尚未明确,有待进一步研究。

本研究探讨了 MS 与 TSH 水平的关系,结果发现即使甲状腺功能在正常范围,随着 TSH 水平的升高,MS 的患病风险显著增加。尤其在男性,TSH 水平是 MS 的独立危险因素。因此,对于 TSH 正常高限的人群,特别是男性,应及早进行血糖、血压、血脂及 BMI 等代谢指标的评估与管理,更期待大规模前瞻性研究,推测出现代谢指标异常及心血管损害的促甲状腺素切点,为防治 MS 及心血管疾病提供更多临床依据。

[参考文献]

- [1] Oh JY, Sung YA, Lee HJ. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women[J]. Korean J Intern Med, 2013, 28(2): 180-186
- [2] Roos A, Bakker SJ, Links TP, et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(2): 491-496
- [3] Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Castro A, et al. Thyroid function is intrinsically linked to insulin sensitivity and endothelium-dependent vasodilation in healthy euthyroid subjects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(9): 3337-3343
- [4] 邢小平,童南伟,翁建平,等.中国十城市甲状腺疾病流行病学调查[C].中华医学会第九次全国内分泌学学术会议论文集,2010
- [5] 顾东风,Reynolds K,杨文杰,等.中国成年人代谢综合征的患病率[J].中华糖尿病杂志,2005,13(3):181-186
- [6] 王佳妮,单忠艳,滕卫平,等.血清促甲状腺激素与代谢综合征及其组分的相关关系研究[J].中国实用内科杂志,2010,30(6):534-536
- [7] Park SB, Choi HC, Joo NS. The relation of thyroid postmenopausal women[J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(4): 540-545
- [8] Wang JY, Wang CY, Pei D, et al. Association between thyroid function and metabolic syndrome in elderly subjects[J]. JAGS, 2010, 58(8): 1613-1614
- [9] Stephan R, Martin OW, Ayman MA, et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome[J]. Clin Endocrinol, 2010, 72(5): 696-701
- [10] Lee YK, Kim JE, Oh HJ, et al. Serum TSH level in healthy Koreans and the association of TSH with serum lipid concentration and metabolic syndrome[J]. Korean J Intern Med, 2011, 26(4): 432-439
- [11] Park HT, Cho GJ, Ahn KH, et al. Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women[J]. Maturitas, 2009, 62(3): 301-305
- [12] Garduno-Garcia J de Jesus, Alvirde-Garcia U, Lopez-Carrasco G, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects[J]. Eur J Endocrinol, 2010, 163(2): 273-278
- [13] Reinehr T, Isa A, de Sousa G, et al. Thyroid hormones and their relation to weight status[J]. Horm Res, 2008, 70(1): 51-57
- [14] Winter WE, Signorino MR. Review: molecular thyroidology [J]. Ann Clin Lab Sci, 2001, 31(3): 221-244
- [15] Duntas LH. Thyroid disease and lipids[J]. Thyroid, 2002, 12(4): 287-293

[收稿日期] 2016-11-23