

· 临床研究 ·

甲状腺功能减退症及其替代治疗对血糖和血脂代谢的影响

厦门大学附属第一医院保健特诊科 (厦门 361000) 吴娟¹ 黄滨¹ 王生燕² 李津³

【摘要】 目的 探讨甲状腺功能减退症及其替代治疗对血糖和血脂代谢的影响。方法 对 22 例甲状腺功能减退症患者 (甲减组) 及 16 例甲状腺功能正常者 (正常组) 分别在治疗前及治疗后 6 个月测定促甲状腺素 (TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT₃)、血清游离甲状腺素 (FT₄)、空腹胰岛素 (FINS)、空腹血糖 (FBG)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)。胰岛素抵抗使用稳态模型评估的胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 进行评估。结果 治疗前甲减组和正常组对比, FBG、FINS、HOMA-IR、TC 和 TG 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。经过左旋甲状腺素替代治疗后, 甲状腺功能减退患者的甲状腺功能恢复正常; FBG、HOMA-IR 均未发生明显改变 ($P > 0.05$), 但是 FINS 是升高的 ($P = 0.05$); 治疗前后 TG 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 TC 水平降低 ($P < 0.05$)。结论 甲状腺功能减退对胰岛素的敏感性并无影响。甲状腺激素替代治疗并未改变胰岛素敏感性和 TG 水平, 但是 TC 水平明显降低。

【关键词】 甲状腺功能减退; 甲状腺激素; 血糖; 血脂

【中图分类号】 R581.2 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2018)05-0070-03

甲状腺功能异常及糖尿病是两种最常见的内分泌系统疾病, 并且这两种疾病联系紧密。有研究表明, 糖尿病患者的甲状腺疾病发病率高达 11%^[1]。还有研究表明, 胰岛素分泌受甲状腺激素的调节, 糖尿病风险和甲状腺激素水平相关^[2-3]。但目前, 较少有研究调查甲状腺功能减退及甲状腺激素替代治疗对血糖、血脂代谢的影响, 在已有的研究中也存在争议。一些研究者发现, 甲状腺功能减退人群中胰岛素敏感性减低, 但是经过甲状腺激素替代治疗后, 胰岛素敏感性增加^[3-4]。但另外也有研究发现, 甲状腺激素的替代治疗并没有改变胰岛素的敏感性^[5]和血脂的水平。本文旨在探讨甲状腺功能减退症及其替代治疗对血糖和血脂代谢的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象: 研究抽取了 2017 年 6—12 月于我院门诊或住院的老年患者 38 例, 其中 22 例甲状腺功能减退症的患者 (甲减组), 16 例甲状腺功能正常者 (正常组)。甲减组年龄 (62.3 ± 2.1) 岁, BMI (27.2 ± 3.1) kg/m²; 正常组年龄 (61.9 ± 1.5) 岁, BMI (26.3 ± 2.9) kg/m²。两组患者的年龄和 BMI 比较差异均无统计学意义 ($P = 0.68$; $P = 0.56$)。所有患者排除垂体瘤, 恶性肿瘤, 严重的肝、肾功能不全, 糖尿病, 家族性高脂血症及近 3 个月曾服用调脂药物或碘剂、锂剂、甲状腺素、苯妥英钠、多潘立酮、甲氧氯普胺等影响甲状腺

腺功能的药物者。

1.2 研究方法: 1) 标本收集和检测: 所有患者在治疗前和治疗后 6 个月采集空腹 8~10 h 静脉血标本用于生化检测。用全自动生化分析仪测定常规生化指标, 所有步骤均参照产品说明书。检测指标包括游离三碘甲状腺原氨酸 (FT₃)、游离甲状腺素 (FT₄) 及促甲状腺素 (TSH), 总胆固醇 (TC) 及三酰甘油 (TG), 空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS)。本研究依据美国临床内分泌医师协会 (AACE) 指南 TSH 的参考范围为 0.3~3.0 mIU/L。治疗过程中仅给予左旋甲状腺素 (优甲乐), 第一周 25 μg/d, 每周增加 25 μg, 维持量 75~125 μg/d, 直至 TSH 水平恢复正常范围。2) 计算公式: 稳态模型评估的胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = (空腹血糖 × 空腹胰岛素) / 22.5^[6]。

1.3 统计学方法: 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组之间的比较采用成组 t 检验, 治疗前后的比较采用配对样本 t 检验; 非正态分布的计量资料组间比较可采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间治疗前观察指标比较: 治疗前甲减组和正常组对比, FBG、FINS、HOMA-IR、TC 和 TG 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

1 厦门医学院临床系; 2 新疆维吾尔自治区吉木萨尔县中医医院内二科; 3 通信作者, lijn@xmu.edu.cn

表 1 两组患者治疗前观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FBG/ (mmol/L)	FINS/ (μ IU/L)	HOMA-IR	TG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	TSH/ (mIU/L)	FT ₃ / (pmol/L)	FT ₄ / (pmol/L)
甲减组	5.4±0.6	9.8±8.4	2.0±1.5	1.8±1.0	5.4±1.6	18.1±16.2	4.5±1.0	11.5±5.1
正常组	6.0±1.8	12.2±7.7	2.7±2.4	1.3±0.5	5.3±1.1	2.0±0.7	4.6±0.5	14.1±3.2
t/z 值	-1.46	-0.9	-1.02	1.83	0.45	3.96	-0.40	-2.20
P 值	0.15	0.37	0.30	0.07	0.71	0.00	0.51	0.02

2.2 甲状腺功能减退患者治疗前后观察指标比较：经过甲状腺激素替代治疗后，甲状腺功能减退患者的甲状腺功能恢复正常；FBG、HOMA-IR 均未发

生明显改变 ($P > 0.05$)，但是 FINS 是升高的 ($P = 0.05$)；治疗前后 TG 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，而 TC 水平降低 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 甲状腺功能减退患者治疗前后观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BMI (kg/m ²)	FBG/ (mmol/L)	FINS/ (μ IU/L)	HOMA-IR	TG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	TSH/ (mIU/L)	FT ₃ / (pmol/L)	FT ₄ / (pmol/L)
治疗前	27.2±3.1	5.4±0.6	9.8±8.4	2.0±1.5	1.8±1.0	5.4±1.6	18.1±16.2	4.5±1.0	11.5±5.1
治疗后	27.8±3.8	5.2±0.5	14.4±7.1	2.5±2.1	1.5±0.6	4.6±1.0	2.9±1.4	5.1±0.9	14.8±3.1
t/z 值	-0.53	1.10	-1.96	-0.91	1.29	1.98	3.72	-2.12	-3.21
P 值	0.59	0.23	0.05	0.26	0.23	0.05	0.00	0.03	0.00

3 讨论

众所周知，甲状腺功能减退和糖尿病之间的联系密切。此前许多研究表明，甲状腺功能减退会影响胰岛素敏感性^[7-8]，但是这些研究结果尚不一致。有研究表明，甲状腺功能减退患者的胰岛素敏感性正常^[9]或者下降^[10]。还有研究表明，即使是在甲状腺功能减退的亚临床阶段，也常常伴随着胰岛素抵抗^[11]。

本文结果显示，治疗前甲减组和正常组 FBG、FINS、HOMA-IR、TC 和 TG 比较差异均无统计学意义。这和 Owecki 等^[12]的研究结果类似，他们对比了 22 名甲状腺功能减退的患者（男 15 名，女 7 名）及 17 名甲状腺功能正常的对照组病例（男 11 名，女 6 名），发现两组间 FBG [(4.68±0.47) mmol/L vs (4.80±0.62) mmol/L, $P = 0.47$]、FINS [(8.07±9.39) μ IU/L vs (7.24±4.06) μ IU/L, $P = 0.78$] 及 HOMA-IR (1.79±2.53 vs 1.69±1.09, $P = 0.51$) 比较差异均无统计学意义。该研究作者考虑这可能由于样本量小及甲状腺功能减退的病程时间不长。本文的研究同样存在样本量小的问题，且因为研究时间有限，甲状腺功能减退患者的病程长短无法明确，也可能影响结果。

本文结果还显示，当甲状腺功能减退患者经过甲状腺激素替代治疗后，FBG、HOMA-IR 均未发现明显改变，但是 FINS 是升高的。在国外一项类似的研究中^[13]，甲状腺功能减退患者经激素替代

治疗后，胰岛素水平也是升高的 [(3.71±0.22) μ IU/L vs (12.11±2.2) μ IU/L, $P = 0.01$]，研究中同时测定肝脏胰岛素清除率较治疗前增加，并分析这可能是治疗后胰岛素水平升高的原因。本文笔者并未测定肝脏胰岛素清除率，我们考虑胰岛素水平的升高可能是由于在甲状腺功能减退阶段，甲状腺激素对胰岛素的拮抗作用减弱，使得胰岛素分泌水平低于正常即可维持糖代谢平衡；而激素替代治疗后，对胰岛素的拮抗作用也随即恢复正常水平，故胰岛素水平升高。

此外，许多研究表明^[14-16]，甲状腺功能减退常伴随着 TG 升高，但在本文的研究中，甲减组和正常组比较 TG 水平差异无统计学意义；甲减组经过激素替代治疗后，TG 水平无明显改变。这表明甲状腺功能减退患者的血脂异常存在更复杂的机制^[17-18]。本文甲减组患者经过甲状腺激素替代治疗后，TC 水平明显下降，这与国外研究一致^[18]。降低胆固醇的机制包括诱导肝脏中低密度脂蛋白受体表达，提高低密度脂蛋白在血清中的摄取；抑制胆固醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP1) 的表达，减少脂肪酸合成以及极低密度脂蛋白向低密度脂蛋白转换；增加高密度脂蛋白受体的表达，增加高密度脂蛋白胆固醇的再摄取；增加载脂蛋白 A1 (APOA1) 合成，增加新生的高密度脂蛋白微粒的合成等。

关于甲状腺功能减退患者血脂代谢紊乱，不同

研究的结果不同,这可能与不同研究中甲状腺功能减退的异常程度不同有关。国外某研究^[19]将甲状腺功能减退患者按严重程度进行分组研究各组血脂情况,发现 TSH 水平更高的患者组血脂变化更加显著。

总之,我们的研究表明,甲状腺功能减退对胰岛素的敏感性并无影响,甲状腺激素替代治疗也并未改变胰岛素敏感性。所以,甲状腺功能减退患者出现糖代谢异常,可能存在其他机制。同时,本文研究存在局限性:因样本量较低以及在选择研究对象的时候可能存在选择偏倚,得出的结果可能存在误差;但其作为一个样本对照研究,仍具有参考意义。

参考文献

- [1] Kadiyala R, Peter R, Okosieme O E. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies [J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 64 (8): 1130-1139.
- [2] Cortizo A M, Gómez Dumm C L, Gagliardino J J. Effect of thyroid hormone levels upon pancreatic islet function [J]. *Acta Physiol Pharmacol Latinoam*, 1985, 35 (2): 181-191.
- [3] Iossa S, Lionetti L, Mollica M P, et al. Fat balance and serum leptin concentrations in normal, hypothyroid, and hyperthyroid rats [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001, 25 (3): 417-425.
- [4] Handisurya A, Pacini G, Tura A, et al. Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH) [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69 (6): 963-969.
- [5] Dessein P H, Joffe B I, Stanwix A E. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis [J]. *Thyroid*, 2004, 14 (6): 443-446.
- [6] Gallagher D, Heymsfield S B, Heo M, et al. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72 (3): 694-701.
- [7] Stanická S, Vondra K, Pelikánová T, et al. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2005, 43 (7): 715-720.
- [8] Rochon C, Tauveron I, Dejax C, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2003, 104 (1): 7-15.
- [9] Harris P E, Walker M, Clark F, et al. Forearm muscle metabolism in primary hypothyroidism [J]. *Eur J Clin Invest*, 1993, 23 (9): 585-588.
- [10] Maratou E, Hadjidakis D J, Kollias A, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160 (5): 785-790.
- [11] Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, et al. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia [J]. *Endocr J*, 2005, 52 (1): 89-94.
- [12] Owecki M, Nikisch E, Sowiński J. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totally thyroidectomized patients [J]. *Acta Clin Belg*, 2006, 61 (2): 69-73.
- [13] Kapadia K B, Bhatt P A, Shah J S. Association between altered thyroid state and insulin resistance [J]. *J Pharmacol Pharmacother*, 2012, 3 (2): 156-160.
- [14] Abrams J J, Grundy S M, Ginsberg H. Metabolism of plasma triglycerides in hypothyroidism and hyperthyroidism in man [J]. *J Lipid Res*, 1981, 22 (2): 307-322.
- [15] Krauss R M, Levy R I, Fredrickson D S. Selective measurement of two lipase activities in postheparin plasma from normal subjects and patients with hyperlipoproteinemia [J]. *J Clin Invest*, 1974, 54 (5): 1107-1124.
- [16] Shrestha N. Thyroid dysfunction and its effect in serum lipids [J]. *J Nepal Health Res Counc*, 2011, 9 (1): 33-37.
- [17] Tzotzas T, Krassas G E, Konstantinidis T, et al. Changes in lipoprotein (a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment [J]. *Thyroid*, 2000, 10 (9): 803-808.
- [18] Arem R, Escalante D A, Arem N, et al. Effect of L-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein (a) [J]. *Metabolism*, 1995, 44 (12): 1559-1563.
- [19] Sunanda V, Sangeeta S, Prabhakar rao B. Study of lipid profile in hypothyroidism [J]. *Int J Biol Med Res*, 2012, 3 (1): 1373-1376.