

# 垂体功能减退症与代谢综合征的相关性研究

吴婷<sup>1,2</sup> 卢若谷<sup>3</sup> 谷伟军<sup>2</sup> 吕朝晖<sup>2</sup> 母义明<sup>2</sup>

<sup>1</sup>解放军医学院, 北京 100853; <sup>2</sup>解放军总医院第一医学中心内分泌科, 北京 100853;

<sup>3</sup>解放军总医院医学创新研究部, 医学大数据研究中心, 北京 100853

通信作者: 谷伟军, Email: guweijun301@163.com

**【摘要】 目的** 评估垂体功能减退症患者代谢综合征(metabolic syndrome, MS)及其各组分的患病率。**方法** 收集2009年10月至2020年10月于解放军总医院第一医学中心内分泌科就诊的1 850例诊断为垂体功能减退症成年患者的激素水平和代谢指标等相关临床资料, 将其按照性别、年龄及不同激素水平进行分组, 评估各组患者MS及其各组分患病率的差异。**结果** 垂体功能减退症患者中, MS的患病率为27.7%, 其中发生高血压的比例最高。男性垂体功能减退症患者MS的患病率和女性患者之间无显著性差异, 但MS各组分存在性别差异。合并MS的垂体功能减退症患者年龄大于不合并MS的患者( $P < 0.01$ )。随着年龄的增长, 垂体功能减退症患者的空腹血糖、收缩压水平逐渐升高。中枢性肾上腺皮质功能不全患者MS的患病率最高, 中枢性甲状腺功能减退患者的MS患病率最低。**结论** 垂体功能减退症患者MS的患病率高于普通人群, 其MS及各组分的患病率可能受到性别、年龄及激素水平的影响。

**【关键词】** 垂体功能减退症; 代谢综合征; 肥胖

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20211109-11033

**Study on correlation between hypopituitarism and metabolic syndrome** Wu Ting<sup>1,2</sup>, Lu Ruogu<sup>3</sup>, Gu Weijun<sup>2</sup>, Lyu Zhaohui<sup>2</sup>, Mu Yiming<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, the First Medical Centre of PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>3</sup>Department of Medical Innovation Research Division, Medical Big-data Research Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Gu Weijun, Email: guweijun301@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the prevalence of metabolic syndrome (MS) and its components in hypopituitarism patients. **Methods** The clinical data of hormone levels and metabolic indicators of 1 850 patients diagnosed with hypopituitarism who were admitted to the Department of Endocrinology of the First Medical Centre of PLA General Hospital from October 2009 to October 2020 were collected. They were divided into groups according to gender, age and different hormone levels. The prevalence of MS and its components were analyzed in each group. **Results** The prevalence of MS in hypopituitarism patients was 27.7%, with the highest incidence of hypertension. There was no significant difference in the prevalence of MS between male hypopituitarism patients and female patients, but there were gender differences in its components. The patients with hypopituitarism complicated with MS were older than those without MS ( $P < 0.01$ ). With the increase of age, the fasting blood glucose and systolic blood pressure were gradually increased in hypopituitarism patients. The prevalence of MS was highest in patients with central adrenal insufficiency and lowest in patients with central hypothyroidism. **Conclusion** The prevalence of MS in hypopituitarism patients is higher than that in the general population, and the prevalence of MS and its components may be affected by gender, age and hormone levels.

**【Keywords】** Hypopituitarism; Metabolic syndrome; Obesity

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20211109-11033

垂体功能减退症(hypopituitarism)是指垂体前叶产生的一种或多种激素缺乏, 伴有或不伴有尿崩

症, 以多种病因和不同的发病时间、临床特点、严重程度和预后为特征, 发病率为4.2/100 000, 患病率

为 45/100 000<sup>[1]</sup>。成人垂体功能减退症的原因多与无功能垂体腺瘤、颅咽管瘤或泌乳素瘤及手术或放疗治疗有关<sup>[2]</sup>。与普通人群相比,垂体功能减退症患者内脏肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常、高血压等患病率增加,这可能引起促炎状态的改变和内皮功能障碍,从而使心血管死亡率增加<sup>[3]</sup>。但既往关于垂体功能减退症患者代谢特征的研究较少,且集中在生长激素缺乏,很少有研究关注糖皮质激素、甲状腺激素和性激素等缺乏对代谢综合征(metabolic syndrome, MS)及各组分患病率的影响。本研究通过回顾性分析垂体功能减退症患者的代谢特点,评估垂体功能减退症患者 MS 及其各组分的患病率,以期指导治疗,改善患者的远期预后。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入 2009 年 10 月至 2020 年 10 月于解放军总医院第一医学中心内分泌科就诊的所有诊断为垂体功能减退症的患者共 1 850 例,包含已行激素替代治疗的患者。纳入标准:(1)符合垂体功能减退症诊断标准(2016 美国内分泌学会临床实践指南:成人垂体功能减退症激素补充治疗)<sup>[4]</sup>。(2)年龄  $\geq 18$  岁且临床资料完整。排除标准:(1)有原发性甲状腺功能亢进症(甲亢)、原发性甲状腺功能减退症(甲减)等可能影响垂体功能及代谢水平的其他内分泌疾病病史。(2)激素水平、代谢指标等临床资料不全者。本研究经中国人民解放军总医院医学伦理委员会批准,所有入选对象均签署知情同意书。

## 1.2 研究方法

1.2.1 资料采集 收集纳入患者的临床资料,包括年龄、性别等基本资料,入院后第 1 次测得的激素水平[血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、生长激素(GH)、泌乳素、睾酮、雌二醇、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)、促甲状腺激素(TSH)、皮质醇、促肾上腺皮质激素(ACTH)等],以及就诊时身高、体重、血脂、血糖水平及血压等代谢指标。

1.2.2 垂体功能减退症的判断标准 垂体功能减退症被定义为垂体前叶或后叶一种或多种垂体激素缺乏。(1)腺垂体-生长激素轴:生长激素缺乏(GH deficiency, GHD)定义为 IGF-1 低于对应年龄组正常参考值范围。(2)腺垂体-性腺轴:成年男性 T 水平低于正常参考值范围,FSH/LH 水平降低或正常,定义为男性中枢性性腺功能减退(central hypogonadism in males);成年绝经前女性 E2 下降伴有

FSH/LH 水平降低或正常,绝经后女性缺乏血清 FSH/LH 的升高,定义为女性中枢性性腺功能减退(central hypogonadism in females)。(3)腺垂体-甲状腺轴:血清 FT<sub>4</sub> 水平低于正常参考值范围,同时 TSH 降低、正常或者轻度升高定义为中枢性甲状腺功能减退(central hypothyroidism, CH)。(4)腺垂体-肾上腺皮质轴:将清晨 8 点血清皮质醇及 ACTH 低于正常参考值范围定义为中枢性肾上腺皮质功能不全(central adrenal insufficiency, AI)<sup>[4-6]</sup>。

1.2.3 代谢综合征的诊断标准 (1)肥胖:体重指数(BMI)  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>。(2)高血糖:空腹血糖  $\geq 6.1$  mmol/L 或糖负荷后 2 h 血糖  $\geq 7.8$  mmol/L 和(或)已确诊为糖尿病并治疗者。(3)高血压:血压  $\geq 130/85$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和(或)已确诊为高血压并治疗者。(4)空腹甘油三酯(TG)  $\geq 1.70$  mmol/L。(5)空腹高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)  $< 1.04$  mmol/L。以上具备 3 项或更多项即可诊断<sup>[7]</sup>。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析。在描述性分析中,计量资料用均值  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料用频数和百分比 [ $n(\%)$ ] 表示。对服从正态或近似正态分布的计量资料,其组间比较采用独立样本  $t$  检验,计数资料的组间比较采用  $\chi^2$  检验。定义  $P < 0.05$  为差异有统计学意义,  $P < 0.01$  为差异有显著统计学意义。

## 2 结果

2.1 基本情况 1 850 例垂体功能减退症患者中,男性 873 例(47.2%),女性 977 例(52.8%),年龄 18~87 岁,平均年龄( $43.4 \pm 14.7$ )岁。其中,垂体腺瘤 489 例(26.4%),垂体腺瘤术后 456 例(24.6%),淋巴细胞垂体炎 153 例(8.3%),空泡蝶鞍综合征 128 例(6.9%),颅咽管瘤 67 例(3.6%),垂体 Rathke 囊肿 60 例(3.2%),垂体柄阻断综合征 54 例(2.9%),颅脑放疗致垂体功能减退 28 例(1.5%),生殖细胞瘤 22 例(1.2%),垂体卒中 21 例(1.1%)等。按照垂体功能减退症的判断标准,生长激素缺乏 515 例(27.8%),中枢性性腺功能减退 762 例(41.4%),中枢性甲状腺功能减退 371 例(20.1%),中枢性肾上腺皮质功能不全 566 例(30.6%,包含合并其他垂体激素缺乏)。

2.2 垂体功能减退症患者的代谢特征 垂体功能减退症患者中,MS 共 513 例,患病率为 27.7%,合并 MS 的患者与不合并 MS 的患者在 BMI、空腹血糖、血压、血脂等方面存在显著性差异,详见表 1。其中

发生高血压的比例最高,共 931 例(50.3%),其次为空腹 HDL-C 降低,共 793 例(42.9%),见表 2。

**2.3 垂体功能减退症患者的性别与代谢水平的相关性分析** 男性垂体功能减退症患者 MS 的患病率和女性患者之间无显著性差异,但女性患者高血糖和高血压的患病率要明显高于男性患者( $P$  均  $<0.01$ ),男性垂体功能减退症患者则更易发生空腹 TG 升高( $P=0.015$ )和空腹 HDL-C 降低( $P<0.01$ )等脂代谢紊乱,详见表 2。垂体功能减退症患者中,超重及肥胖患者( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ )占比 53.7%,与性别无显著相关,见图 1。

**2.4 垂体功能减退症患者的年龄与代谢水平的相关性分析** 合并 MS 的垂体功能减退症患者年龄 $[(47.49 \pm 14.39) \text{ 岁}]$ 要大于不合并 MS 的患者 $[(41.77 \pm 14.56) \text{ 岁}]$ ,见表 1。随着年龄的增长,垂

体功能减退症患者的空腹血糖、收缩压水平逐渐上升,而 BMI、空腹 TG 与空腹 HDL-C 未呈现出和年龄的明显相关性,舒张压在 38~48 岁的年龄段最高,之后随着年龄的增长而逐渐下降,见图 2。

**2.5 垂体功能减退症患者的激素水平与代谢水平的相关性分析** 在垂体功能减退症患者中,中枢性肾上腺皮质功能不全患者 MS 的患病率(31.1%)最高,其次为中枢性性腺功能减退(28.5%)和生长激素缺乏(24.5%),中枢性甲状腺功能减退的患病率(23.7%)最低(包含合并其他垂体激素缺乏)。进一步对各组激素缺乏患者的代谢水平进行统计描述,中枢性肾上腺皮质功能不全的患者 BMI 和血压水平最高,中枢性性腺功能减退患者的血糖水平最高,而中枢性甲状腺功能减退患者的脂代谢更为紊乱,表现为最高的空腹 TG 和最低的 HDL-C 水平,见表 3。

表 1 伴或不伴代谢综合征的垂体功能减退症患者的代谢基线水平差异( $\bar{x} \pm s$ )

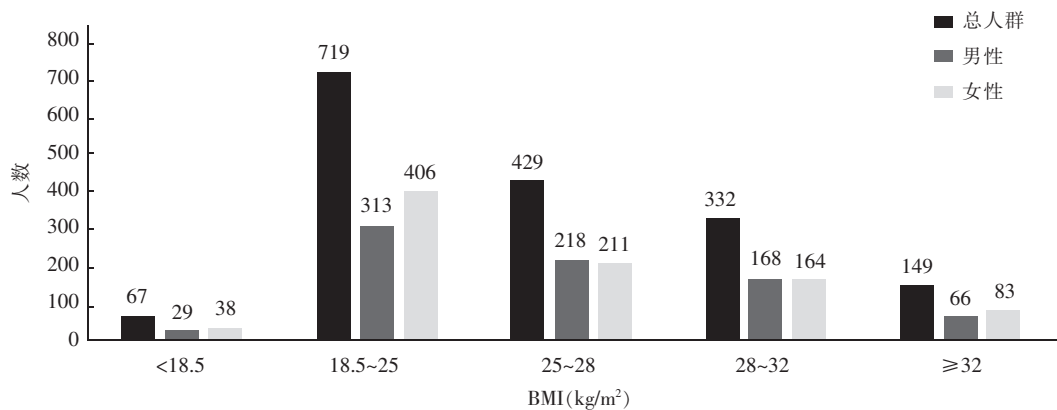
项目	总人群	伴 MS	不伴 MS	$P$ 值
年龄(岁)	43.36 $\pm$ 14.73	47.49 $\pm$ 14.39	41.77 $\pm$ 14.56	$<0.01$
BMI( $\text{kg/m}^2$ )	25.79 $\pm$ 4.64	28.97 $\pm$ 4.07	24.53 $\pm$ 4.23	$<0.01$
FPG( $\text{mmol/L}$ )	5.54 $\pm$ 2.62	6.90 $\pm$ 3.71	5.00 $\pm$ 1.77	$<0.01$
SBP( $\text{mmHg}$ )	125.60 $\pm$ 19.79	135.66 $\pm$ 19.77	121.72 $\pm$ 18.39	$<0.01$
DBP( $\text{mmHg}$ )	78.83 $\pm$ 13.66	84.10 $\pm$ 13.54	76.80 $\pm$ 13.16	$<0.01$
空腹 TG( $\text{mmol/L}$ )	1.78 $\pm$ 1.49	2.70 $\pm$ 1.89	1.42 $\pm$ 1.10	$<0.01$
空腹 HDL-C( $\text{mmol/L}$ )	1.21 $\pm$ 0.40	0.99 $\pm$ 0.29	1.30 $\pm$ 0.40	$<0.01$

注: BMI: 体重指数; FPG: 空腹血糖; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; MS: 代谢综合征; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 不同性别的垂体功能减退症患者代谢综合征及其各组分的患病率 $[n(\%)]$

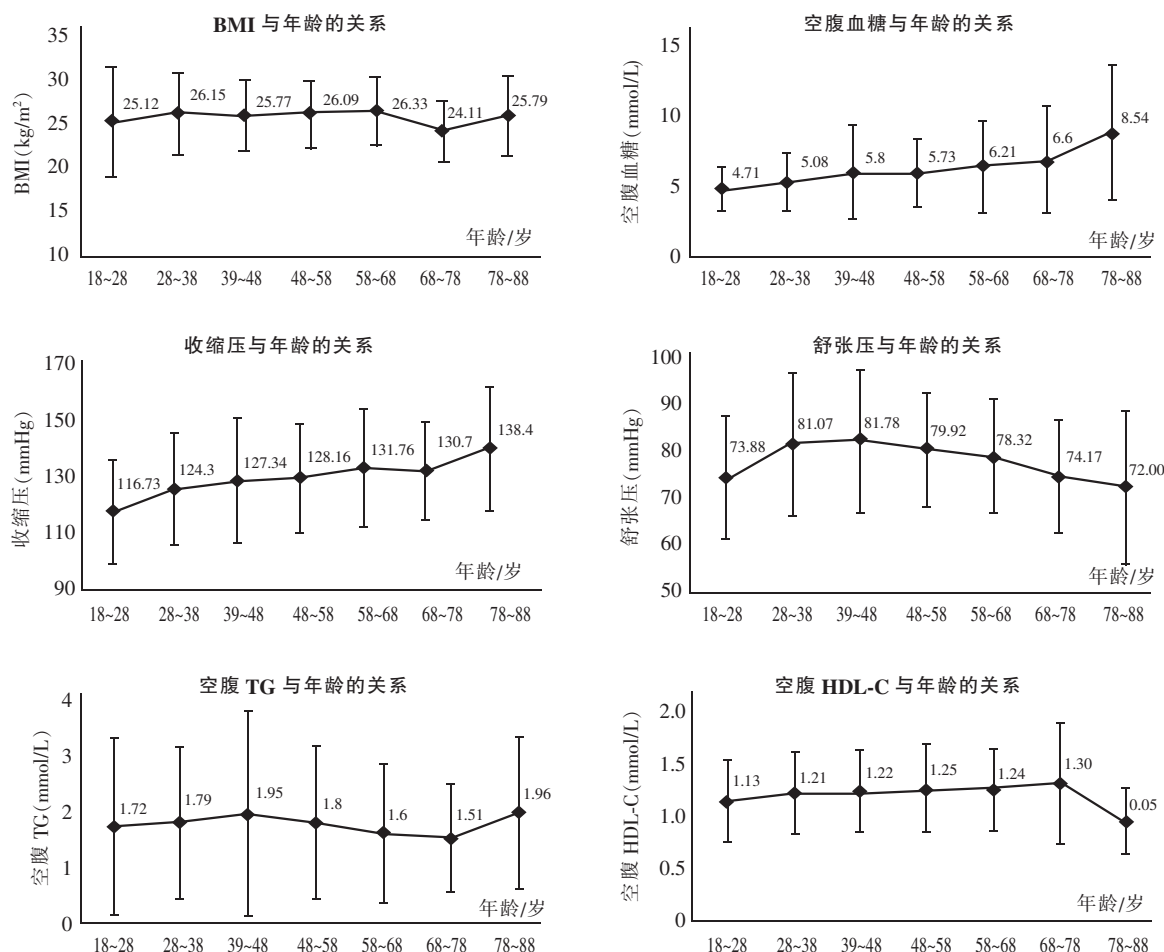
项目	总人群	男性	女性	$P$ 值
肥胖( $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ )	526(28.4%)	234(29.5%)	247(27.4%)	0.359
高血糖	521(28.2%)	194(22.2%)	327(33.5%)	$<0.01$
高血压	931(50.3%)	385(41.4%)	546(55.9%)	$<0.01$
空腹 TG $\geq 1.70 \text{ mmol/L}$	602(32.5%)	309(35.4%)	293(30.0%)	0.015
空腹 HDL-C $< 1.04 \text{ mmol/L}$	793(42.9%)	476(54.5%)	317(32.4%)	$<0.01$
代谢综合征	513(27.7%)	235(26.9%)	278(28.5%)	0.467

注: BMI: 体重指数; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; 1 mmHg = 0.133 kPa



注: BMI: 体重指数

图 1 BMI 在不同性别垂体功能减退症患者中的分布



注: BMI: 体重指数; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇

图 2 垂体功能减退症患者的代谢水平和年龄的关系

表 3 不同种类激素缺乏的垂体功能减退症患者的代谢水平差异 ( $\bar{x} \pm s$ )

激素缺乏种类	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	血糖 (mmol/L)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	空腹 TG (mmol/L)	空腹 HDL-C (mmol/L)
生长激素缺乏	25.11 ± 5.20	5.37 ± 2.97	119.73 ± 19.45	74.81 ± 13.33	2.03 ± 1.80	1.11 ± 0.39
中枢性腺功能减退	25.87 ± 5.12	5.57 ± 2.91	123.55 ± 19.81	77.20 ± 13.07	1.99 ± 1.61	1.19 ± 0.43
中枢性甲状腺功能减退	25.30 ± 5.29	5.37 ± 2.63	117.84 ± 18.42	74.62 ± 13.14	2.22 ± 1.88	1.07 ± 0.41
中枢性肾上腺皮质功能不全	26.04 ± 4.96	5.32 ± 2.50	124.21 ± 20.45	78.55 ± 13.98	2.03 ± 1.75	1.14 ± 0.38

注: BMI: 体重指数; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; 1 mmHg = 0.133 kPa

### 3 讨论

垂体功能减退症患者的死亡率较正常人增加 2 倍左右,与各种激素缺乏导致的代谢紊乱密切相关,但国内尚无对垂体功能减退症与 MS 相关性的大样本研究。本研究通过评估垂体功能减退症患者 MS 及各组分的患病率并分析代谢特点,可以针对性地对患者做出干预措施,对于降低心血管不良事件的发生,提高生存率具有非常重要的意义。

胰岛素抵抗是 MS 的主要发病机制,而垂体功能减退症患者缺乏的多种激素都与胰岛素的分泌和作用相关,进而对代谢产生影响。既往研究报道,垂

体功能减退症患者中 MS 的患病率比普通人群增加 20% ~ 50%<sup>[1]</sup>。有研究对垂体功能减退症控制和并发症研究 (Hypopituitary Control and Complications Study, HypoCCS) 数据库中 2 531 例垂体功能减退症的患者进行评估,MS 的患病率为 42.3%,美国队列的 MS 患病率 (51.8%) 明显高于欧洲队列 (32.3%)<sup>[8]</sup>。但本研究中垂体功能减退症患者 MS 的患病率为 27.7%,与文献报道的 2010—2012 年中国成年人 MS 标化患病率 25.9% 差别不大。MS 患病率的差异除了人群种族因素的影响,主要考虑是因为采用不同的 MS 诊断标准。由于本研究中心

确诊患者缺乏腰围的病历资料,用  $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$  替代腹型肥胖的诊断标准(腰围男性  $\geq 90 \text{ cm}$ , 女性  $\geq 85 \text{ cm}$ ),使得测得肥胖的患病率偏低,实际垂体功能减退症患者 MS 的患病率应高于中国普通人群。关于 MS 患病率最高组分的研究结果各不相同,在本研究中高血压的患病率最高,与欧洲的两项研究结果相同<sup>[9-10]</sup>,但也有研究表明,空腹 HDL-C 降低最为常见<sup>[11]</sup>,遗传背景可能在其中发挥作用。

垂体功能减退症患者的 MS 患病率可能受到性别、年龄及激素水平的影响。有研究显示,MS 在女性垂体功能减退症患者中的患病率明显高于男性患者<sup>[8,12]</sup>,垂体功能减退症消除了女性相对于男性的自然生存优势<sup>[11]</sup>。在本研究中,虽然男性患者 MS 的患病率与女性患者之间无显著性差异,但男性患者出现高血压和高血糖的风险较低(与韩国的 1 项研究相同<sup>[12]</sup>),却更易发生脂代谢紊乱,也有研究未能发现性别对 MS 的发生有独立影响<sup>[11,13]</sup>。与普通人群相似,年龄是影响垂体功能减退症患者代谢水平的一个重要因素。有研究表明,40~50 岁的垂体功能减退症患者发生 MS 的风险较高<sup>[8,11]</sup>。本研究中心垂体功能减退症患者的平均就诊年龄为 43.36 岁,合并 MS 的患者年龄要明显大于不合并 MS 的患者。此外,垂体功能减退症患者的 MS 患病率也可能与激素水平相关。本研究中,中枢性肾上腺皮质功能不全患者 MS 的患病率最高,具有最高的 BMI 和血压水平,考虑是由于中枢性肾上腺皮质功能不全患者往往合并多种激素缺乏,更易出现代谢指标的异常。而中枢性甲状腺功能减退患者更易发生脂代谢紊乱,这可能与甲状腺激素可增加低密度脂蛋白受体的表达,促进细胞从循环中摄取低密度脂蛋白-胆固醇以及增加脂蛋白脂肪酶活性相关<sup>[14]</sup>。

本研究作为国内对垂体功能减退症与 MS 相关性的最大一项研究,对于指导中国人群中垂体功能减退症患者 MS 的诊治具有重要意义。但本研究为一项横断面研究,没有纵向随访对照组进行比较,且缺乏激素替代治疗对代谢影响的相关数据,未能观察分析垂体功能减退症与 MS 的因果关联,未来可进一步行队列研究深入分析。

#### 4 小结

综上所述,垂体功能减退症患者 MS 的患病率高于普通人群,尤其是高血压和空腹 HDL-C 降低,其 MS 患病率可能受到性别、年龄及激素水平的影响。应针对垂体功能减退症患者的代谢特点早期制定干

预措施,从而降低心血管疾病的发生风险,提高垂体功能减退症患者的生存质量,改善其远期预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Miljić D, Popović V. Metabolic syndrome in hypopituitarism[J]. Front Horm Res, 2018, 49: 1-19. DOI: 10.1159/000485997.
- [2] Regal M, Póramo C, Sierra SM, et al. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2001, 55(6): 735-740. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01406.x.
- [3] Harbeck B, Danneberg S, Rahvar AH, et al. Prevalence and predictors of overweight and obesity in patients with pituitary dysfunctions[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2016, 16(4): 249-253. DOI: 10.2174/1871530316666161130160809.
- [4] Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults; an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11): 3888-3921. DOI: 10.1210/je.2016-2118.
- [5] Yeliosof O, Gangat M. Diagnosis and management of hypopituitarism[J]. Curr Opin Pediatr, 2019, 31(4): 531-536. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000779.
- [6] 李朝晖, 韦博, 梁前垒, 等. 腺垂体功能减退症的诊断研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(9): 1645-1647. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2019.09.055.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [8] Attanasio AF, Mo D, Erfurth EM, et al. Prevalence of metabolic syndrome in adult hypopituitary growth hormone (GH)-deficient patients before and after GH replacement[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(1): 74-81. DOI: 10.1210/je.2009-1326.
- [9] Van der Klaauw AA, Biernasz NR, Feskens EJ M, et al. The prevalence of the metabolic syndrome is increased in patients with GH deficiency, irrespective of long-term substitution with recombinant human GH[J]. Eur J Endocrinol, 2007, 156(4): 455-462. DOI: 10.1530/EJE-06-0699.
- [10] Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. The metabolic syndrome and its components in 178 patients treated for craniopharyngioma after 16 years of follow-up[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 178(1): 11-22. DOI: 10.1530/EJE-17-0387.
- [11] Abe SY, Dos Santos KS, Barbosa BFB, et al. Metabolic syndrome and its components in adult hypopituitary patients[J]. Pituitary, 2020, 23(4): 409-416. DOI: 10.1007/s11102-020-01048-w.
- [12] Khang AR, Ku EJ, Kim YA, et al. Sex differences in the prevalence of metabolic syndrome and its components in hypopituitary patients: comparison with an age- and sex-matched nationwide control group[J]. Pituitary, 2016, 19(6): 573-581. DOI: 10.1007/s11102-016-0747-9.
- [13] Claessens KM, Appelman-Dijkstra NM, Adoptie DM, et al. Metabolic profile in growth hormone-deficient (GHD) adults after long-term recombinant human growth hormone (rhGH) therapy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(1): 352-361. DOI: 10.1210/je.2012-2940.
- [14] Abdel-Gayoum AA. Dyslipidemia and serum mineral profiles in patients with thyroid disorders[J]. Saudi Med J, 2014, 35(12): 1469-1476.

(收稿日期: 2021-11-09)