

갑상선기능저하증과 대사증후군

분당서울대학교병원 내과

문재훈

Hypothyroidism and Metabolic Syndrome

Jae Hoon Moon

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Metabolic syndrome is a cluster of diseases that include central obesity, hyperglycemia, dyslipidemia, and hypertension. Metabolic syndrome is a risk factor for type 2 diabetes and cardiovascular disease and the key pathophysiology is insulin resistance. Thyroid hormone has been known to play an important role in lipid and glucose metabolism and hypothyroidism causes atherosclerosis and insulin resistance. A number of clinical studies reported overt or subclinical hypothyroidism is associated with metabolic syndrome, and there has been the efforts elucidating a link between these two diseases. Recently, thyroid hormone analogue or thyromimetics has been developed to improve metabolic syndrome including dyslipidemia. I reviewed recently reported mechanisms explaining the association between hypothyroidism and metabolic syndrome, and current status of the development of thyromimetics was also reviewed.

Key Words: Hypothyroidism, Metabolic syndrome, Thyroid hormone analogue

서 론

대사증후군은 (복부)비만, 고지혈증, 고혈당 및 고혈압을 포함하는 일련의 질환군으로 제2형 당뇨병과 심혈관질환의 위험인자로 잘 알려져 있다. 대사증후군 환자에서 심혈관질환 발생 및 심혈관질환 사망의 위험이 3배 증가하고¹⁾ 당뇨병의 위험은 5배 증가하므로,²⁾ 대사증후군 환자의 조기 발견 및 장기적인 관리, 치료가 심혈관질환 및 제2형 당뇨병 예방에 있어 중요하다. 대사증후군의 병태생리를 하나의 기전으로 설명하는 것은 어렵지만, 가장 중요한 병태생리는 인슐린저항성이며, 대사증후군의 구성요소인 비만, 고지혈증, 고혈당, 고혈압 모두가 인슐린저항성과 직, 간접적으로 연관되어 있음이 잘 알려져 있다.²⁾

갑상선호르몬은 지질대사, 당 대사에 중요한 작용을 하며, 갑상선기능저하증에서 죽상경화증 발생이 증가하고 인슐린저항성이 나타남이 알려져 있다.^{3,4)} 때문에 갑상선기능저하증과 대사증후군 발생의 연관성을 유추할 수 있으며, 실제 여러 임상연구에서 갑상선기능저하증에서 대사증후군 구성요소들의 이상 소견이 증가함이 밝혀져 있다.⁵⁾ 일부 연구에서는 무증상 갑상선기능저하증 및 정상 범위라도 높은 갑상선자극호르몬 혈중농도가 대사증후군과 관련 있다고 보고하였다.^{5,6)} 또한, 갑상선기능저하증과 대사증후군과의 연관성을 설명하는 기전에 대한 연구들이 활발하게 이루어졌으며, 나아가 갑상선호르몬 유사체를 이용하여 인슐린저항성 개선 또는 심혈관질환 예방 효과가 있는 약제 개발도 시도하고 있다. 이에, 본 글에서는 갑상선호르몬이 인슐린저항성, 비만, 지질대사, 고혈압과 같은 대사

Received October 1, 2013 / Revised October 25, 2013 / Accepted October 26, 2013

Correspondence: Jae Hoon Moon, MD, PhD, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: 82-31-787-7068, Fax: 82-31-787-4051, E-mail: jaemoon76@gmail.com

Copyright © 2013, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증후군의 구성요소에 영향을 주는 기전에 관한 최신 연구들을 고찰하고 갑상선호르몬 유사체에 대해 알아보하고자 한다.

갑상선기능저하증과 인슐린저항성

갑상선기능저하증에서 인슐린저항성이 유발됨은 동물실험으로는 이전부터 알려졌다. 2003년 하시모토 갑상선염 또는 갑상선 수술을 받아 유발된 갑상선기능저하증 환자를 대상으로 euglycemic hyperinsulinemic clamp를 시행함으로써 실제 환자에서 처음으로 확인하였다.⁴⁾ 이 연구에서 갑상선기능저하증인 경우 갑상선호르몬 치료 후와 비교하면 당청소율과 내인성당생성이 모두 감소하였으며 단위 인슐린 당 당청소율 역시 감소하여 인슐린의 당청소 기능이 저하됨을 확인하였다.⁴⁾ 이후 이루어진 연구에서는 갑상선기능저하증 환자에서 인슐린저항성의 증가뿐 아니라 글루카곤, 에피네프린, 코티솔, 성장호르몬과 같은 당 대사의 counter-regulatory hormone의 혈중 농도가 증가함을 확인하였고 역시 갑상선호르몬 투여 후 정상화되었다.⁷⁾

갑상선기능저하증에서 유발되는 이러한 인슐린저항성의 정확한 기전에 대한 연구는 현재까지도 진행 중이다. 앞서 언급한 인슐린에 대한 counter-regulatory hormone의 분비 증가 역시 하나의 기전으로 이해하고 있으며 갑상선기능저하증에서 글리코겐의 생성이 감소하고⁸⁾ 골격근에서 glucose transporter type 4 (GLUT 4)의 세포 내 이동이 저하됨이 알려져 있다.⁹⁾ 최근의 연구에 따르면 인슐린저항성과 관련 있다고 알려진 아디포카인(adipokine)으로 설명하기도 한다. 갑상선기능저하증 환자에서 체질량지수와 무관하게 혈중 렙틴(leptin) 농도가 증가하고, 갑상선호르몬으로 치료 후 다시 감소하였으며,¹⁰⁾ TSH가 직접 지방세포에 작용하여 렙틴 분비를 증가시킨다는 보고도 있다.¹¹⁾ 물론 이러한 갑상선기능저하증에서 보이는 렙틴의 증가가 비만, 체지방 증가에 따르는 현상적인 증가일 뿐 실제 갑상선기능과 무관하다는 보고도 있어 논란의 여지는 있으나, 렙틴이 장기적으로 증가해 있을 경우 T세포를 Th1 세포로 분화시켜 IFN-gamma, TNF-alpha, IL-2와 같은 염증성 시토카인의 분비를 증가시키는 것으로 알려져 있고,¹²⁾ 지방세포에 갑상선자극호르몬이 직접 작용하여 cAMP-PKA pathway를 통해 TNF-alpha의 분비를 증가시키기도 하여¹³⁾ 갑상선기능저하증에서 염증성 시토카인이 증가하고 이로 인해 말초 조직의 인슐린저항성이 증가한다고 설명하기도 한다.

갑상선기능저하증과 지질대사이상

갑상선기능저하증에서 지질대사이상이 동반됨은 잘 알려져 있다. 혈중 총콜레스테롤 및 저밀도지단백 콜레스테롤 농도의 증가가 대표적이며, 중성지방, Lp(a), 고밀도지단백 콜레스테롤, ApoB, ApoA1 등의 변화는 보고마다 다르지만, 정상과 비교 시 변화 없거나 증가됨을 보고하고 있다.¹⁴⁻²⁰⁾ 이러한 지질대사의 양적인 변화뿐만 아니라 질적인 변화도 나타나는데, 갑상선기능저하증에서는 죽상경화증을 유발하는 것으로 알려진 산화저밀도지단백이 증가한다.^{15,21,22)}

이러한 지질대사이상의 기전에 대해서도 폭넓게 연구가 진행되었고 여러 기전이 알려져 있다. 갑상선기능저하증에서 지질단백질분해효소 활성이 감소하여 중성지방의 혈중농도 상승을 유발할 수 있고, hepatic lipase 및 cholesteryl ester transfer protein (CETP)의 활성 감소 및 ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1)의 발현 증가에 의해 혈중 고밀도지단백 콜레스테롤의 농도는 증가하기도 한다. 또한, 간의 저밀도지단백수용체 발현 감소로 인해 혈중 저밀도지단백의 청소율이 감소하고 이로 인해 갑상선기능저하증에서 혈중 저밀도지단백 콜레스테롤의 농도가 증가한다. 최근의 연구에서, 갑상선호르몬이 간에서 remnant lipoprotein의 수용체인 LDL-receptor related protein 1 (LRP1)의 발현을 조절하여, 갑상선기능저하증에서 LRP1의 발현이 감소하고 이로 인해 혈중 remnant lipoprotein의 증가가 나타날 수 있음을 보고하기도 하였다.²³⁾ 갑상선호르몬은 담즙산생성의 속도제한효소인 cholesterol 7 alpha-hydroxylase (CYP7A1)의 활성에도 영향을 주지만²⁴⁾ 갑상선기능저하증에서 이상지질혈증의 주된 기전은 담즙산의 생성 감소보다는 혈중 콜레스테롤의 청소율 감소가 주된 기전으로 알려져 있다.²⁵⁾ 이러한 갑상선호르몬의 지질대사에 대한 효과는 핵 수용체인 갑상선호르몬 수용체를 통해 지질대사관련 유전자의 전사가 변화함으로써 나타나는 것으로 알려져 있었으나, 최근에는 PI3K pathway, adenylyl cyclase - cAMP - PKA pathway, phospholipase C - inositol triphosphate, DAG - calcium and PKC pathway와 같은 기전 역시 연관되어 있는 것으로 알려져 있다.²⁵⁾

갑상선기능저하증과 고혈압

갑상선기능저하증에서 혈압의 변화는 주로 이완기

고혈압으로 나타나는데 이는 갑상선호르몬의 심혈관계 작용으로 설명할 수 있다. 갑상선호르몬이 혈액동학에 미치는 영향을 요약하자면, 전신혈관저항을 감소시키고 좌심실수축력을 증가시키며, 혈액량을 증가시킨다. 갑상선호르몬은 혈관평활근 및 혈관내피세포에 직접 작용하여 갑상선호르몬 수용체를 통한 genomic mechanism과 세포막의 이온 통로를 통한 non-genomic mechanism 모두를 통해 nitric oxide를 증가시켜 혈관평활근의 이완을 유도하고 이로 인해 전신혈관저항이 감소한다.²⁶⁻²⁸⁾ 이러한 전신혈관저항의 감소에 의해 평균동맥압이 감소하고, 이를 신장의 사구체열장기(juxtaglomerular apparatus)에서 감지하여 레닌의 생성 및 분비를 증가시킨다.²⁹⁾ 또한 갑상선호르몬이 직접 간에서 레닌 기질의 생성을 증가시키는 작용도 한다.³⁰⁾ 갑상선호르몬에 의해 전신혈관저항, 즉 후부하가 감소하고 이로 인한 레닌 및 알도스테론 분비 증가에 의해 혈액량, 즉 전부하가 증가하여 심박출량이 증가하게 된다.²⁹⁾ 이러한 기전 때문에, 갑상선기능저하증에서는 전신혈관저항이 증가하고 동맥경직이 나타나며, 심박출량을 감소시켜 이완기고혈압이 약 30%의 환자에서 나타난다. 이러한 변화는 갑상선호르몬 투여에 의해 정상으로 회복된다.³¹⁾ 갑상선기능저하증에서 동반되는 이완기고혈압 역시 심혈관계질환의 위험성을 증가시키는 주요 원인으로 알려져 있다.²⁹⁾

갑상선호르몬 유사체

앞서 언급한 갑상선기능저하증에서 나타나는 인슐린저항성, 지질대사이상, 혈액학적 이상은 모두 갑상선호르몬 투여에 의해 회복되며, 이에 더해 갑상선호르몬의 효과를 고콜레스테롤혈증 및 비만의 치료에 이용하려는 시도가 오래 전부터 있어왔다.³²⁾ 초기에는 갑상선호르몬 자체를 이용하려 했으나 부작용에 의해 성공하지 못했고, 1980년대에 최초의 갑상선호르몬 유사체(L-94901)가 만들어졌다. 당시에는 갑상선호르몬 수용체의 종류, 구조 및 조직 분포가 알려지지 않았기 때문에 L-94901은 심장의 갑상선호르몬 수용체보다 간의 수용체에 더 잘 결합한다는 정도만 알려졌다.³³⁾ 1990년대에 들어 갑상선호르몬 수용체의 구조가 밝혀지고, TR α 와 TR β 의 리간드 결합부위 및 조직분포가 다름이 알려지면서 TR β 에 선택적으로 결합하거나 간의 갑상선호르몬 수용체에 더 잘 결합하는 조직특성을 가진 selective thyroid hormone receptor modulators (STRMs)가 개발되기 시작했다.³²⁾ STRM 계열 약제는 동물실험

에서 빈맥 등의 부작용 없이 혈중 저밀도지단백 콜레스테롤, 초저밀도지단백 콜레스테롤, Lp(a)의 감소 효과를 보였으며 약물 투여 1-2주 이내에 빠른 효과를 보여주었고 치료 지속 시 죽상경화증의 감소 효과도 나타내었다.³⁴⁾ 현재까지 개발되어 임상시험 단계까지 진행되었던 1세대 STRM은 Sobetirome (GC-1), Eprotirome (KB2115), MB07811의 세 가지 약제가 있으며, 동물실험 결과와 같이 우수한 콜레스테롤 감소 효과를 보여주었으나³⁵⁻³⁷⁾ 12개월 이상 장기간 사용 시 나타나는 연골손상 때문에 현재 상품화되지는 못하였다.³²⁾ 이들 STRM은 콜레스테롤 감소 효과 외에도 심혈관계 부작용이 없는 용량 내에서 체중감소, 특히 체지방 감소 효과를 보여주었으며, 혈당 강하 효과도 동시에 보여주었다.³²⁾ 또한 인슐린저항성과 연관되었다고 알려진 비알코올성 지방간의 호전에도 효과를 보여 대사증후군의 치료에도 일정 부분 효과를 보여주었다.³²⁾ 현재 장기간 사용 시의 부작용 때문에 대사증후군 치료제로서의 가능성은 떨어지지만, 단기간 사용으로 체중감소 효과를 볼 수 있기 때문에 고도비만 환자의 단기간 치료에 사용 가능성이 남아 있다.³²⁾

결론

갑상선기능저하증은 대사증후군의 각 구성요소들의 위험인자임이 임상연구에서 증명되었고, 인슐린저항성, 이상지질혈증, 고혈압이 갑상선기능저하증에서 나타나는 기전 또한 여러 연구에서 밝혀져 있다. 무증상 갑상선기능저하증 역시 일부 연구에서 대사증후군의 위험인자로 보고하고 있으며 심지어는 정상 범위의 갑상선기능에서도 갑상선기능이 대사증후군과 연관을 보인다는 보고도 있다. 국내에서도 그 유병률이 급격히 증가하고 있는 대사증후군의 관리에 있어 갑상선기능저하증의 병발 가능성 및 치료에 대한 고려가 필요하며, 또한 현재 제한적인 단계이지만, 갑상선호르몬 유사체에 의한 대사증후군 치료에 대한 관심 및 연구도 필요하겠다.

중심 단어: 갑상선기능저하증, 대사증후군, 갑상선호르몬 유사체.

References

- 1) Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2595-600.
- 2) Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome.

- Lancet* 2005;365(9468):1415-28.
- 3) Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2438-44.
 - 4) Rochon C, Tauveron I, Dejax C, Benoit P, Capitan P, Fabricio A, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci (Lond)* 2003;104(1):7-15.
 - 5) Waring AC, Rodondi N, Harrison S, Kanaya AM, Simonsick EM, Miljkovic I, et al. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the Health, Ageing and Body Composition Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(6):911-8.
 - 6) Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):491-6.
 - 7) Stanicka S, Vondra K, Pelikanova T, Vlcek P, Hill M, Zamrazil V. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(7):715-20.
 - 8) McCulloch AJ, Johnston DG, Baylis PH, Kendall-Taylor P, Clark F, Young ET, et al. Evidence that thyroid hormones regulate gluconeogenesis from glycerol in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;19(1):67-76.
 - 9) Peppas M, Koliaki C, Nikolopoulos P, Raptis SA. Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:527850.
 - 10) Teixeira PF, Cabral MD, Silva NA, Soares DV, Bráulio VB, Couto AP, et al. Serum leptin in overt and subclinical hypothyroidism: effect of levothyroxine treatment and relationship to menopausal status and body composition. *Thyroid* 2009;19(5):443-50.
 - 11) Menendez C, Baldelli R, Camina JP, Escudero B, Peino R, Dieguez C, et al. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *J Endocrinol* 2003;176(1):7-12.
 - 12) Fresno M, Alvarez R, Cuesta N. Toll-like receptors, inflammation, metabolism and obesity. *Arch Physiol Biochem* 2011;117(3):151-64.
 - 13) Zhang YJ, Zhao W, Zhu MY, Tang SS, Zhang H. Thyroid-stimulating hormone induces the secretion of tumor necrosis factor- α from 3T3-L1 adipocytes via a protein kinase A-dependent pathway. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013;121(8):488-93.
 - 14) Zhu X, Cheng SY. New insights into regulation of lipid metabolism by thyroid hormone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(5):408-13.
 - 15) Sundaram V, Hanna AN, Koneru L, Newman HA, Falko JM. Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(10):3421-4.
 - 16) Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, Honda K, Nanba K, Nomura H, et al. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. *Endocr J* 2010;57(3):253-8.
 - 17) Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid* 2000;10(9):803-8.
 - 18) Teixeira Pde F, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Buescu A, et al. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. *Transl Res* 2008;151(4):224-31.
 - 19) de Bruin TW, van Barlingen H, van Linde-Sibenius Trip M, van Vuurst de Vries AR, Akveld MJ, Erkelens DW. Lipoprotein(a) and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(1):121-6.
 - 20) Raziel A, Rosenzweig B, Botvinic V, Beigel I, Landau B, Blum I. The influence of thyroid function on serum lipid profile. *Atherosclerosis* 1982;41(2-3):321-6.
 - 21) Costantini F, Pierdomenico SD, De Cesare D, De Remigis P, Bucciarelli T, Bittolo-Bon G, et al. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(5):732-7.
 - 22) Diekmann T, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, Wiersinga WM. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(5):1752-5.
 - 23) Moon JH, Kim HJ, Kim HM, Choi SH, Lim S, Park YJ, et al. Decreased expression of hepatic low-density lipoprotein receptor-related protein 1 in hypothyroidism: a novel mechanism of atherogenic dyslipidemia in hypothyroidism. *Thyroid* 2013;23(9):1057-65.
 - 24) Ness GC, Pendleton LC, Li YC, Chiang JY. Effect of thyroid hormone on hepatic cholesterol 7 α hydroxylase, LDL receptor, HMG-CoA reductase, farnesyl pyrophosphate synthetase and apolipoprotein A-I mRNA levels in hypophysectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;172(3):1150-6.
 - 25) Cordeiro A, Souza LL, Einicker-Lamas M, Pazos-Moura CC. Non-classic thyroid hormone signalling involved in hepatic lipid metabolism. *J Endocrinol* 2013;216(3):R47-57.
 - 26) Vargas F, Moreno JM, Rodriguez-Gomez I, Wangenstein R, Osuna A, Alvarez-Guerra M, et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2006;154(2):197-212.
 - 27) Napoli R, Biondi B, Guardasole V, Matarazzo M, Pardo F, Angelini V, et al. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation* 2001;104(25):3076-80.
 - 28) Kuzman JA, Gerdes AM, Kobayashi S, Liang Q. Thyroid hormone activates Akt and prevents serum starvation-induced cell death in neonatal rat cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2005;39(5):841-4.
 - 29) Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116(15):1725-35.
 - 30) Laragh JH, Sealey JE. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT. *Am J Hypertens* 2003;16(5 Pt 1):407-15.
 - 31) Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3731-7.
 - 32) Meruvu S, Ayers SD, Winnier G, Webb P. Thyroid hormone

- analogues: where do we stand in 2013? Thyroid* 2013;23(11):1333-44.
- 33) Ichikawa K, Miyamoto T, Kakizawa T, Suzuki S, Kaneko A, Mori J, *et al.* Mechanism of liver-selective thyromimetic activity of SK&F L-94901: evidence for the presence of a cell-type-specific nuclear iodothyronine transport process. *J Endocrinol* 2000;165(2):391-7.
 - 34) Tancevski I, Wehinger A, Demetz E, Hofer J, Eller P, Huber E, *et al.* The thyromimetic T-0681 protects from atherosclerosis. *J Lipid Res* 2009;50(5):938-44.
 - 35) Baxter JD, Webb P. Thyroid hormone mimetics: potential applications in atherosclerosis, obesity and type 2 diabetes. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8(4):308-20.
 - 36) Berkenstam A, Kristensen J, Mellstrom K, Carlsson B, Malm J, Rehnmark S, *et al.* The thyroid hormone mimetic compound KB2115 lowers plasma LDL cholesterol and stimulates bile acid synthesis without cardiac effects in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(2):663-7.
 - 37) Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, *et al.* Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med* 2010;362(10):906-16.