

ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ У ХВОРИХ НА ПЕРВИННИЙ ГІПОТИРЕОЗ

ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ У ХВОРИХ НА ПЕРВИННИЙ ГІПОТИРЕОЗ – З метою вивчення показників вуглеводного обміну та інсулінорезистентності (ІР) у хворих на явний та субклінічний гіпотиреоз залежно від наявності ожиріння обстежено 72 пацієнтів із первинним гіпотиреозом, що виник на тлі ендемічного зоба, з них 42 жінки та 30 чоловіків. Встановлено, що у хворих із гіпотиреозом визначення рівня ендogenous інсуліну (ЕІ) в крові, розрахунок індексу Саго, НОМА-ІР є інформативними для верифікації наявності ІР. У хворих із гіпотиреозом з компонентами МС рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) та ЕІ збільшуються в міру формування ІР. Між показниками НОМА-ІР і рівнем ТТГ існує пряма лінійна кореляційна залежність. У хворих на гіпотиреоз із ожирінням рекомендовано проводити пероральний глюкозо-толерантний тест та визначати рівень HbA1c для виявлення порушень вуглеводного обміну.

НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ – С целью изучения показателей углеводного обмена и инсулинорезистентности (ИР) у больных явным и субклиническим гипотиреозом в зависимости от наличия ожирения обследовано 72 пациентов с первичным гипотиреозом, возникшим на фоне эндемического зоба, из них 42 женщины и 30 мужчин. Установлено, что у больных гипотиреозом определение уровня эндогенного инсулина (ЭИ) в крови, расчет индекса Саго, НОМА-ІР являются информативными для верификации наличия ІР. У больных гипотиреозом с компонентами метаболического синдрома (МС) уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и ЭИ увеличивается по мере формирования ІР. Между показателями НОМА-ІР и уровнем ТТГ существует прямая линейная корреляционная зависимость. У больных гипотиреозом с ожирением рекомендуется проводить пероральный глюкозо-толерантный тест и определять уровень HbA1c для выявления нарушений углеводного обмена.

CARBONHYDRATE METABOLISM DISORDER AND INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPOTHYROIDISM – In order to study the parameters of carbohydrate metabolism and insulin resistance (IR) in patients with subclinical hypothyroidism and apparent depending on the presence of obesity, we have examined 72 patients with primary hypothyroidism arising on the background of endemic goiter, including 42 women and 30 men. The determination of level glycated hemoglobin (HbA1c), plasma endogenous insulin (EI), using index Caro and HOMA-IR are informative for verification of presence insulin resistance in patients with hypothyroidism. In patients with hypothyroidism with components of metabolic syndrome level HbA1c and EI increases together with the formation of the IR. There is a direct linear correlation between indexes HOMA-IR and TSH levels. It is recommended to do oral glucose-tolerant test and determine the level of HbA1c for detecting disorders of carbohydrate metabolism in patients with hypothyroidism with obesity.

Ключові слова: гіпотиреоз, вуглеводний обмін, інсулінорезистентність, ожиріння.

Ключевые слова: гипотиреоз, углеводный обмен, инсулинорезистентность, ожирение.

Key words: hypothyroidism, carbohydrate metabolism, insulin resistance.

ВСТУП Все більше на сучасному етапі вивчення причин, що сприяють розвитку серцево-судинних зах-

ворювань, приділяється обґрунтована увага факторам, які в певних комбінаціях та поєднаннях формують складові метаболічного синдрому (МС), який на сьогодні є складною медико-соціальною проблемою. Вчені відкривають все нові механізми, фактори, що об'єднують прояви МС. Дослідження останніх років встановили вплив гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) на дію інсуліну, взаємозв'язок між функцією ЩЗ та інсулінорезистентністю (ІР), хоча ці зв'язки є досить складними [1, 3, 4, 6]. Яким же чином гіпотиреоз сприяє розвитку ІР? Відповідь на питання слід шукати у факторах, які формують ІР. Гіпотиреоз належить до захворювань, що сприяють розвитку дисліпідемії, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, абдомінального ожиріння, ендотеліальної дисфункції та серцево-судинних ускладнень, які є компонентами МС [1, 2, 4, 12]. Порушення тканинної чутливості до інсуліну при гіпотиреозі може свідчити про незамінну роль тиреоїдних гормонів у реалізації функції інсуліну. Причиною зниження чутливості жирової тканини до інсуліну при гіпотиреозі є різке зменшення вироблення цілої низки клітинних ферментів. Зниження рівня і сумарної активності ІФР при гіпотиреозі супроводжується порушенням транспорту й окиснення глюкози, а участь ТГ у продукції ІФР – механізмом, що впливає на реалізацію інсулінової функції. Також відомо, що у хворих з гіпофункцією ЩЗ відзначено зменшення абсорбції глюкози в кишечнику, глюконеогенезу й глікогенолізу в печінці, що призводить до зниження вивільнення глюкози з печінки й постабсорбційної глікемії, що, у свою чергу, сприяє зменшенню утилізації глюкози периферичними тканинами й підвищенню глюкозо-стимульованої секреції інсуліну [8–11]. Разом з тим, гіперінсулінемія і як наслідок розвиток ІР при гіпотиреозі може бути пов'язана із зниженням швидкості кліренсу інсуліну [7].

Метою дослідження стало вивчити показники вуглеводного обміну та ІР у хворих на явний та субклінічний гіпотиреоз.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У дослідження ввійшло 72 хворих із первинним гіпотиреозом, що виник на тлі ендемічного зоба (середній вік 56 ± 8 року), з них 42 жінки та 30 чоловіків.

Методи дослідження включали загальноприйняте клінічне обстеження, визначення обводу талії (ОТ) (см), індексу маси тіла (ІМТ). Обвід талії вважали нормальним, якщо він не перевищував 88 см у жінок і 102 см у чоловіків. Індекс маси тіла трактували як нормальний при показнику в межах $18,5\text{--}25\text{ кг/м}^2$, надлишкова маса тіла при $25\text{--}30\text{ кг/м}^2$, ожиріння при $ІМТ > 30\text{ кг/м}^2$.

У хворих на гіпотиреоз без цукрового діабету проводили пероральний глюкозо-толерантний тест (ПГТТ) за ВООЗ (1999) з паралельним визначенням рівня ендogenous інсуліну (ЕІ) в плазмі крові. Проводили виз-

начення глюкози натще та постпрандіальної глікемії (через 2 год після споживання їжі). Глюкозу в капілярній крові визначали за допомогою аналізатора АГКМ-01 (фірма "Кверті-Мед", Україна). Ступінь ІР встановлювали за величиною обводу талії (ОТ) та за індексами ІР, зокрема, за індексом НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) та індексом Саго. Показник НОМА-ІР обчислювали за формулою: $\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові натще (мкОД/л)}}{22,5}$. Індекс Саго обчислювали за формулою: $\frac{\text{глюкоза (ммоль/л)} / \text{інсулін (мкОД/л)}}{22,5}$. Показник НОМА-ІР в нормі не перевищує 2,77. Індекс Саго в нормі перевищує 0,33 [5]. Глікований гемоглобін (HbA1c) визначали методом іонообмінної хроматографії, з допомогою аналізатора ВІО-RAD D-10, реактиви фірми ВІО-RAD (США). Одиниці виміру – відсотки (%) від загальної кількості гемоглобіну. Референтні значення HbA1c в межах 4,5 – 6,4 % від загального вмісту гемоглобіну. Визначення концентрації ендogenous інсуліну (ЕІ), тиреотропного гормону (ТТГ) проводили методом імуноферментного аналізу в імунологічній лабораторії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні з використанням аналізатора "Stat Fax – 303" та набору реактивів DRG (USA).

Усіх хворих на первинний гіпотиреоз поділили на 4 групи. У першу групу включено 15 хворих із субклінічним гіпотиреозом (СГ) без ожиріння, в другу групу – 20 хворих з СГ та ожирінням; у третю групу – 15 хворих із явним гіпотиреозом без ожиріння; в четверту групу – 15 хворих із явним гіпотиреозом та ожирінням.

При проведенні статистичної обробки використовували параметричні й непараметричні методи аналізу: обчислювали середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню похибку (τ), вірогідність різниць результатів дослідження (p). Поряд з одномірною статистикою проводили двовибірковий (t-критерій Стюдента). Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$. Кореляційні зв'язки між вивченими показниками вираховували за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на явний та СГ без ожиріння (перша,

друга та третя групи) рівень HbA1c вірогідно не відрізнявся від групи контролю, однак в групі хворих на СГ з ожирінням (друга група) HbA1c в межах 5,4–6,1% виявлено у 17,0 % випадках ($p < 0,05$). Рівень HbA1c в межах 6,0–6,5 % у групі з явним гіпотиреозом з ожирінням (четверта група) виявився в 26,0 % випадках ($p < 0,05$). Отже, рівень HbA1c збільшується в міру формування ІР (табл. 1).

У першій, третій групах хворих рівень глюкози натще коливався на межі норми і склав ($4,46 \pm 0,02$) та ($4,32 \pm 0,21$) ммоль/л. У хворих другої та четвертої груп рівні глюкози в крові коливалися у межах показників, характерних для порушення толерантності до глюкози – 14,0–26,0 % випадках та явного діабету – 4,0–7,0 % випадках. Постпрандіальний рівень глікемії перевищував показники у нормі тільки в групі хворих з явним гіпотиреозом та ожирінням (четверта група) ($p < 0,05$).

Відомо, що порушення толерантності до глюкози та ІР супроводжується гіперінсулінемією. Ми встановили, що у хворих усіх досліджуваних груп рівень ЕІ був вірогідно вищий, ніж в групі контролю ($p > 0,05$). Однак рівень ЕІ у групі хворих з явним гіпотиреозом та ожирінням (четверта група) був найвищий і перевищував рівень у контролі майже в 2,5–3,9 рази ($p < 0,05$). Таким чином, рівень ЕІ збільшується в міру формування ІР.

Показник НОМА-ІР виявився підвищеним неодноразово у різних групах. Ми встановили також вірогідне підвищення рівня індексу НОМА-ІР у хворих з явним гіпотиреозом та ожирінням – $13,07 \pm 6,22$; в групі хворих з СГ та ожирінням – $7,29 \pm 0,80$ порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). У хворих першої групи даний показник коливався в межах $3,46 \pm 0,48$, третьої групи – $4,46 \pm 0,92$ відповідно. У хворих другої групи показник НОМА-ІР перевищував рівень в здорових осіб у 3 рази, четвертої групи – у 5,6 рази (табл. 1). Отже, показник НОМА-ІР збільшується у хворих на явний гіпотиреоз із ожирінням.

Аналізуючи показники індексу Саго, встановили, що у хворих першої групи він істотно не відрізнявся від показника здорових осіб. У хворих другої, третьої,

Таблиця 1. Показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих на первинний гіпотиреоз

Показник	Практично здорові особи (n=15)	Перша група, хворі на субклінічний гіпотиреоз без ожиріння (n=15)	Друга група, хворі на субклінічний гіпотиреоз з ожирінням (n=20)	Третя група, хворі на явний гіпотиреоз без ожиріння (n=15)	Четверта група, хворі на явний гіпотиреоз з ожирінням (n=22)
Глікемія натще, ммоль/л	4,14±0,07	4,46±0,02	5,77±0,33	4,32±0,21	6,36±0,10 *
Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	6,32±0,12	6,62±0,16	7,22±0,41	7,27±0,32	8,12±0,46 *
Hb A 1 c, %	4,27±0,18	5,32±0,12	6,49±0,22 *	5,02±0,14	6,88±0,41 *
ІМТ, кг/м ²	24,57±0,24	24,62±0,23 *	32,63±0,41 *	24,44±0,48	35,42±0,48 *
ОТ, см жін.	76,64±0,34	82,35±0,95	102,94±2,32 *	88,64±1,56	122,84±2,40 *
чол.	90,08±0,52	92,59±0,65	114,36±1,44 *	98,29±1,68 *	126,24±2,65 *
ЕІ, мк МО/мл	11,85±0,36	15,60±4,45 *	28,45±2,29 *	23,25±2,33 *	46,25±12,34 *
індекс НОМА ІР	2,32±0,06	3,46±0,48 *	7,29±0,80 *	4,46±0,92 *	13,07±6,22 *
індекс Саго	0,35±0,01	0,28±0,03 *	0,20±0,03 *	0,18±0,01 *	0,13±0,01 *

Примітка. * – різниця вірогідна по відношенню до показників практично здорових осіб ($p < 0,05$).

четвертій груп індекс Саго був відповідно у 1,7–2,7 разів меншим порівняно зі здоровими ($p < 0,05$).

Дослідження вмісту ЕІ виявило вірогідну гіперінсулінемію: ($46,25 \pm 12,34$) мкМО/мл в групі хворих з явним гіпотиреозом та ожирінням; ($28,45 \pm 2,29$) мкМО/мл у групі хворих з СГ та ожирінням, порівняно з групою контролю, – $11,85 \pm 0,36$ ($p < 0,05$).

Патогенетичною ланкою розвитку МС є ІР, що формується на тлі абдомінального ожиріння. Відомо, що ожиріння за абдомінальним типом більшою мірою корелює з показником НОМА-ІР, ніж збільшення ІМТ. Тому для виявлення “вагового” компонента МС визначили ОТ. Ожиріння центрального типу за ОТ виявилось характерним для всіх хворих другої та четвертій груп як серед чоловіків, так і жінок. Причому найбільші показники ОТ відмічено у хворих четвертій групи із явним гіпотиреозом. Отже, показник ОТ більш інформативний для визначення наявності абдомінального ожиріння порівняно з показником ІМТ.

Кореляційний аналіз показав наявність прямого кореляційного взаємозв'язку між показниками НОМА-ІР і рівнем ТТГ ($r=0,572$, $p=0,001$) у хворих на гіпотиреоз. Таким чином, підвищення індексу НОМА-ІР у хворих на гіпотиреоз може вказувати на наявний зв'язок між гіпотиреозом і порушенням чутливості тканин до інсуліну.

ВИСНОВКИ 1. Визначення рівня ЕІ в крові, розрахунок індексу Саго, НОМА-ІР є інформативними для верифікації наявності ІР у хворих із гіпотиреозом.

2. У хворих на гіпотиреоз із ожирінням для виявлення порушень вуглеводного обміну рекомендовано проводити пероральний глюкозо-толерантний тест та визначати рівень НbA1c з паралельним визначенням рівня ЕІ в плазмі крові.

3. У пацієнтів із гіпотиреозом з компонентами МС рівень НbA1c та ЕІ збільшується в міру формування інсулінорезистентності.

4. Між показниками НОМА-ІР і рівнем ТТГ існує пряма лінійна кореляційна залежність

Перспективи подальших досліджень Подальші наукові пошуки доцільно спрямувати на вивчення клініко-патогенетичного взаємозв'язку між показниками ІР та біомаркерами імунного запалення у хворих із гіпотиреозом з компонентами МС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Демидова Т. Ю. Роль гипофункции щитовидной железы в развитии метаболического синдрома / Т. Ю. Демидова, О. Р. Галиева / Терапевтический архив. – 2009. – № 4. – С. 69–73.
2. Лутай М. І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування / М. І. Лутай, О. І. Мітченко, В. В. Корпачов; за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая // Серцево-судинні захворювання : рекомендації з діагностики, профілактики та лікування. – К. 2011. – С. 50–67.
3. Кіхтяк О. П. Зміни показників вуглеводного і ліпідного обміну у хворих на синдром гіпотиреозу / О. П. Кіхтяк, Н. В. Скрипник, Н. В. Пасечко // Вісник наукових досліджень. – 2012. – № 2 (67). – С. 27–28.
4. Оптимізація лікування дисліпідемій та порушень вуглеводного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом та дисфункцією щитоподібної залози / О. І. Мітченко, А. О. Логвиненко, В. Ю. Романов [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 73–80.
5. Рекомендації Асоціації кардіологів України та Асоціації ендокринологів України “Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань” / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая. // Серцево-судинні захворювання : рекомендації з діагностики, профілактики та лікування – Київ : Моріон, 2011. – С. 68–78.
6. Скрипник Н. В. Спосіб діагностики гіпотиреозиндукованого метаболічного синдрому / Н. В. Скрипник // Буковинський медичний вісник. – 2009. – № 3. – С. 83–88.
7. Bindels A. J. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case finding / A. J. Bindels, R. G. Westendorp, M. Frolich // Clin. Endocrinol. – 1999. – Vol. 50. – P. 217–220.
8. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? / G. Brenta // J. Thyroid. Res. – 2011. – № 3. – P. 129–143.
9. Kahaly G. J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism / G. J. Kahaly // Thyroid. – 2000. – Vol. 10 (8). – P. 665–679.
10. Klieverik L. P. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America / L. P. Klieverik, S. F. Janssen, A. Van Riel // PMC. – 2009. – № 106, Vol. 14. – P. 5966–5971.
11. Maratou E. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism / E. Maratou, D. J. Hadjidakis, A. Kollias // European Journal of Endocrinology. – 2009. – № 160, Vol. 5. – P. 785–790.
12. Thyroid function in humans with morbid obesity / M. A. Michalaki, A. G. Vagenakis, A. S. Leonardou [et al.] // Thyroid. – 2006. – Vol. 16. – P. 73–78.

Отримано 07.05.13