

КОРЕКЦІЯ ТИРЕОЇДНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З ГІПОТИРЕОЗОМ

©О. О. Чукур, Н. В. Пасечко, А. О. Боб

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. У жінок, які досягають перименопаузального віку, часто виникають множинні метаболічні порушення, особливо при наявності супутньої тиреоїдної патології. Перименопаузальний вік розглядається як незалежний предиктор виникнення компонентів метаболічного синдрому у жінок. Естрогенодефіцит викликає симптоматику менопаузи, при чому нерідко маніфестує патологія щитоподібної залози.

Мета – оцінити ефективність впливу комплексної терапії левотироксином, метформіном та розувастатином на вираженість метаболічного синдрому в жінок перименопаузального віку, хворих на гіпотиреоз.

Матеріал і методи. При виконанні дослідження було обстежено 98 жінок із первинним гіпотиреозом, які лікувалися стаціонарно в ендокринологічному відділенні Тернопільської обласної клінічної лікарні. Середній вік обстежуваних становив $(44,6 \pm 0,9)$ років. Пацієнткам проводили загальноклінічний огляд (антропометрична оцінка зросту та маси тіла, вираховували індекс маси тіла, вимірювали окружність талії та окружність стегон), визначали рівні тиреотропного гормону та тиреоїдних гормонів у сироватці крові. Визначали рівень базальної глюкози в сироватці крові та рівень базального інсуліну, рівні глікозильованого гемоглобіну, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, тригліцеридів, згідно з отриманими показниками ліпідограми визначали холестерин ліпопротеїнів низької щільності та коефіцієнт атерогенності.

Результати. Пацієнтки були поділені на дві клінічні групи. I групу склали 48 пацієнок з діапазоном ТТГ від 0,4 до 2,5 мМО/мл, що характеризувало низьконормальний рівень інтервалу ТТГ. До II групи увійшли 50 жінок з рівнем ТТГ в діапазоні 2,5–4,0 мМО/мл, що свідчило про висококонормальний інтервал референтних значень. Метаболічний синдром діагностовано у 42 (42,85 %) жінок. Призначення метформіну позитивно вплинуло на показники інсулінорезистентності (індекс HOMA-IR знизився у 17,2 % жінок), а у 76,3 % пацієнок було досягнуто нормоглікемії через 6 місяців прийому препарату. Застосування розувастатину в комплексному лікуванні жінок із ГТ нормалізувало показники дисліпідемії (рівень ТГ знизився на 24,3 %, ХС ЛПНЩ на 27,3 %, ХС ЛПВЩ підвищився на 19,3 %). Жінкам перименопаузального віку з гіпотиреозом рекомендована замісна терапія левотироксином із досягненням низьконормального цільового інтервалу тиреотропного гормону (0,4 до 2,5 мМО/мл).

Висновки. Індивідуально підібране дозування левотироксину в комбінації з метформіном і статинами мало достовірно позитивний вплив на нормалізацію тиреоїдної дисфункції та покращення показників метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпотиреоз; метаболічний синдром; інсулінорезистентність; лікування.

Вступ. У клінічній практиці часто трапляються жінки як з дисфункцією щитоподібної залози, так і з метаболічним синдромом (МС) [1]. За оцінками, різноманітних популяційних досліджень, більше 20 % дорослих людей відповідають критеріям МС. Також відомо, що 90 % жінок, які переважають межу менопаузи, мають множинні метаболічні порушення [2].

МС найчастіше асоціюється з ожирінням і характеризується з вищим ризиком розвитку цукрового діабету і серцево-судинних захворювань [3]. У клінічній практиці існують різні критерії для визначення МС. З метою уніфікації даних критеріїв у 2009 році було опубліковано спільний висновок Міжнародної федерації діабету (IDF), Національного інституту серця, легень та крові (NHLBI), Американської кардіологічної асоціації (AHA), Всесвітньої кардіологічної федерації (WHF), Міжнародного товариства атеросклерозу (IAS) та Міжнародної асоціації з вивчення ожиріння (IASO) [4]. Згідно з опублікованим висновком, для встановлення діагнозу МС необхідна наявність трьох із п'яти наступних критеріїв: абдомінальне ожиріння; збільшення

рівня тригліцеридів $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) або терапія гіпертригліцеридемії в анамнезі; зниження ХС ЛПВЩ: у чоловіків: $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл), у жінок: $< 1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) або лікування дисліпідемії; підвищений рівень АТ $\geq 130/85$ мм рт. ст. або прийом антигіпертензивних препаратів пацієнтами з артеріальною гіпертензією в анамнезі; підвищений рівень глікемії натще ≥ 100 мг/дл або прийом цукрознижувальної терапії при підтвердженому діагнозі ЦД 2-го типу [5].

Велика частота метаболічного синдрому (МС) у жінок старших вікових груп обумовлена гормональною перебудовою та настанням менопаузи [6, 7]. При широкому аналізі множинних факторів з урахуванням віку і менопаузальних симптомів менопауза була незалежним предиктором виникнення компонентів МС у жінок [8].

Патологія щитоподібної залози (ЩЗ) – одна з найчастіших, що діагностується у жінок перименопаузального віку, а порушення функції ЩЗ асоціюється з клінічно менш сприятливим перебігом клімаксу [9]. ЩЗ займає провідне місце в нейроендокринній системі, підтримуючи нормаль-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення ний клітинний метаболізм забезпечуючи організм тироксином (Т₄) і трийодтироніном (Т₃). Тиреоїдні гормони виконують важливу роль у вуглеводному та ліпідному обміні, зокрема, забезпечують регуляцію загального обміну, метаболізму глюкози та окиснення ліпідів [10].

Коливання гормонального статусу ЩЗ, що виникає під час менопаузального переходу, на тлі естрогенодефіциту, може посилювати прояви менопаузи, особливо при маніфестації субклінічного або первинного гіпотиреозу.

Початок менопаузи супроводжується розладами ліпідного обміну, які починаються вже в ранньому менопаузальному переході, але найбільш вираженими вони стають на фоні розладів функції ЩЗ, особливо при декомпенсації гіпотиреозу (ГТ) [11].

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають провідну позицію в структурі смертності. Всесвітня організація охорони здоров'я повідомляє, що витрати на лікування дисліпідемій та серцево-судинних захворювань стрімко зростають [12].

Результати досліджень метаболічних змін при дисфункції ЩЗ є суперечливими, що визначає потребу у вивченні особливостей метаболічних розладів та їх корекції у жінок в періоді перименопаузи з ГТ.

Метою цього дослідження було оцінити ефективність впливу комплексної терапії левотироксином, метформіном та розувастатином на вираження метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку хворих на ГТ.

Матеріал і методи дослідження. Під час дослідження було проведено обстеження 98 жінок з гіпофункцією щитоподібної залози, які проходили стаціонарне лікування в ендокринологічному відділенні Тернопільської обласної клінічної лікарні. Середній вік становив (44,6±0,9) років. Усі жінки підписували інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження проводилось з дотриманням морально-етичних принципів згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, що підтверджує висновок етичної комісії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Для встановлення або підтвердження діагнозу проводили клінічний огляд, лабораторну та інструментальну діагностику. Функціональний стан ЩЗ оцінювався після визначення сироваткових рівнів тиреотропіну, вільного тироксину (вТ₄) та вільного трийодтироніну (вТ₃) електрохімілюмінесцентним методом на аналізаторі Roche "Cobas-411" з використанням реактивів німецької компанії "Roche Diagnostics".

Антропометрична оцінка включала вимірювання зросту, маси та обрахунок індексу маси тіла

(ІМТ). Також проводилося вимірювання обводу талії (ОТ) та окружності стегон (ОС). Згідно з отриманими результатами вираховували показник співвідношення ОТ/ОС.

Показники офісного артеріального тиску (АТ) вимірювали зранку у спокійному стані після 5-хвилинного відпочинку. Значення отриманих показників АТ оцінювали відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2011 р.) [14].

Для вивчення ліпідного обміну визначали сироватковий рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) на автоматичному біохімічному аналізаторі Roche "Cobas-501" з використанням реактивів німецької компанії "Roche Diagnostics". За отриманими показниками ліпідограми вираховували значення холестерину ліпопротеїнів низької щільності, використовуючи стандартну формулу: ХС ЛПНЩ = ЗХС – (ТГ / 2,2 + ХС ЛПВЩ), та коефіцієнт атерогенності за формулою: КА = (ЗХС – ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ.

Вуглеводний обмін оцінювали після визначення сироваткового рівня базальної глюкози за допомогою глюкозооксидазного методу на автоматичному біохімічному аналізаторі Roche "Cobas-501" та значення базального інсуліну в крові електрохімілюмінесцентним методом використовуючи автоматичний аналізатор Roche "Cobas-411" і тест-системи "Roche Diagnostics" німецької компанії. Індекс інсулінорезистентності НОМА-ІR вираховували за наступною формулою: НОМА-ІR = (глюкоза натще × базальний інсулін) : 22,5. Для визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) використовували метод рідинної іонообмінної хроматографії на аналізаторі гемоглобінів D-10 (Bio Rad, США).

Метаболічний синдром (МС) діагностували згідно з розробленими рекомендаціями Adult Treatment Panel III, ACC/AHA Guidelines (АТP-III, 2001, 2004, 2013) та Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF, 2007, 2017). Наявність трьох з наступних критеріїв: абдомінальне ожиріння, гіперглікемія більше 5,6 ммоль/л, підвищений рівень тригліцеридів, сечової кислоти, зниження вмісту ХС ЛПВЩ і артеріальна гіпертензія була підґрунтям для діагностики менопаузального МС, згідно з рекомендаціями Національного консенсусу щодо ведення пацієток у клімактерії [13].

Критерієм виключення з дослідження була наявність попередньо діагностованого цукрового діабету та прийом цукрознижувальної терапії.

Статистичний обрахунок результатів та візуалізація отриманих даних здійснювалась із використанням статистичного аналізу STATISTICA 12. Достовірними величини вважали при значимості відмінностей $p < 0,05$.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Результати й обговорення. На початковому етапі дослідження пацієнтки перименопаузального віку були поділені на дві клінічні групи, поділ базувався на діапазоні рівня ТТГ. Перша група включала 48 пацієнток з низьконормальними показниками значень ТТГ від 0,4 до 2,5 мкМО/мл, середній рівень ТТГ у жінок I групи становив $(1,85 \pm 0,14)$ мМО/мл ($p < 0,001$). Тривалість захворювання пацієнток першої групи складала $(4,3 \pm 1,2)$ років. Жінки отримували замісну гормонотерапію L-тироксинам від 6 місяців до 5 років, а цільові значення ТТГ були в діапазоні низьконормальних величин. До II групи увійшли 50 пацієнток із високонормальним інтервалом тиреотропіну, діапазон

якого становив 2,5–4,0 мМО/мл. Пацієнтки даної групи перебували в стані еутиреозу, середній показник ТТГ в II групі становив $(3,65 \pm 0,03)$ мМО/мл ($p < 0,001$), тривалість захворювання – $(5,3 \pm 1,6)$ роки. Тривалість прийому левотироксину становила від 6 місяців до 6 років.

МС діагностовано у 42 (42,85 %) обстежуваних пацієнток з ГТ. Серед жінок перименопаузального віку з тиреоїдною гіпофункцією та діагностованим МС надлишкова маса тіла відмічалася у 17 (40,47 %) жінок, у 15 (35,7 %) ожиріння і у 10 (23,8 %) нормальний ІМТ. Основні складові МС у обстежуваних пацієнток перименопаузального віку з ГТ представлено на рисунку 1.

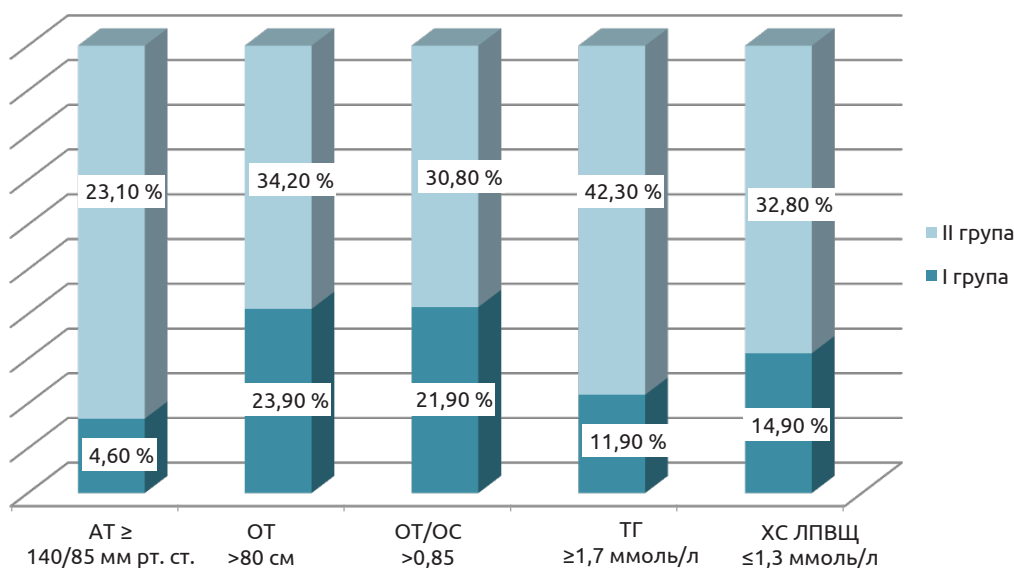


Рис. 1. Розподіл основних компонентів метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку з гіпофункцією щитоподібної залози.

Оцінка антропометричних даних показала, що в I групі переважали жінки з надлишковою масою тіла – 12 (12,24 %), а в II клінічній групі ожиріння I–II-го ступенів було у 15 (15,3 %). При цьому ОТ > 80 см у пацієнток I групи відмічався у 22,4 %, у жінок II групи – 35,7 % ($p < 0,05$). Співвідношення ОТ/ОС > 0,85 у жінок I групи визначалося у 20,4 %, що менше, аніж показник у жінок II групи – 27,4 %.

Аналіз показників ліпидограми показав, що підвищені рівні ТГ (вище 1,7 ммоль/л) спостерігалися у жінок обох клінічних груп, проте найвищі показники ТГ відзначалися в жінок II групи у 32,4 випадків. Наступним за частотою виявлення змін у ліпидограмі було зниження рівнів ХС ЛПВЩ (нижче < 1,29 ммоль/л) у 59 (60,2 %) жінок з ГТ. Середні рівні ХС ЛПВЩ у пацієнток з МС становили $(1,03 \pm 0,16)$ ммоль/л. У II групі спостерігалось зниження рівнів ХС ЛПВЩ у 22,9 % жінок.

Ранкова гіперглікемія була виявлена у 17 (17,34 %) пацієнток, у 21 (21,42 %) жінки діагносто-

вано порушення толерантності до вуглеводів: у I групі – 1,2 % хворих, у II групі – 2,5 % осіб. Вивчався також індекс інсулінорезистентності НОМА, оскільки важливою складовою в патогенезі МС у менопаузальному віці є інсулінорезистентність. У 36 (36,73 %) жінок з ГТ виявлено зниження чутливості тканин до інсуліну. Більші значення НОМА-IR відмічали у жінок II групи зі збільшеними показниками ІМТ, які відповідали надмірній масі тіла та ожирінню різних ступенів; середній рівень становив $(3,42 \pm 0,07)$, ($p < 0,001$). Отримані дані свідчать про провідне значення ожиріння у розвитку МС.

У 15,6 % обстежених пацієнток із ГТ було зафіксовано підвищені рівні АТ, у зв'язку з недостатніми контролем АТ та ефективністю прийому антигіпертензивних засобів. У I групі АГ діагностована в 3,7 % жінок, в II групі – у 15,4 % пацієнток.

Визначення середнього рівня сечової кислоти у жінок раннього менопаузального переходу з ГТ показало, що показники були в діапазоні рефе-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
 рентних значень у більшості пацієнок – (301,24±16,18) мкмоль/л). Лише у пацієнок II групи з надмірною масою тіла та ожирінням спостерігалася тенденція до гіперурикемії – (345,23±15,12) мкмоль/л, $p>0,05$). Гіперурикемія діагностована у 14 (28 %) жінок II клінічної групи з висококонормальними значеннями ТТГ.

Замісна гормонотерапія ГТ здійснювалася левотироксинам (L-T4) в індивідуальних дозах (50–150 мкг), контрольним параметром, на ґрунті якого оцінювалася її коректність, був рівень ТТГ. Компенсація ГТ відповідала підтримці рівня ТТГ у межах референтних значень (0,4–4,0 мМО/л). Ціллю корекції тиреоїдної гормонозамісної терапії було досягнення низькоконормальних цільових інтервалів ТТГ у всіх трьох клінічних групах, врахо-

вуючи епідеміологічні дослідження щодо поширеності низькоконормальних показників рівня ТТГ у жіночій популяції. Враховуючи вихідні рівні ТТГ у жінок із ГТ здійснювали корекцію гормонозамісної терапії L-T4 з подальшою оцінкою рівня ТТГ через 3 та 6 місяців та індивідуальною терапевтичною тактикою щодо збільшення або зменшення дози тироксину.

У I групі жінок з низькоконормальними рівнями ТТГ на початковому етапі обстеження не проводили корекцію гормонозамісної терапії L-T4. У цій групі жінок рівні ТТГ утримувались у межах вихідних даних (табл. 1). Спостерігалася незначне зниження рівня ТТГ, середні значення через 3 місяці лікування становили (1,35±0,06) мМО/мл, через 6 місяців – (1,57±0,04) мМО/мл ($p>0,05$).

Таблиця 1. Порівняльний аналіз функціонального стану щитоподібної залози на тлі лікування тироксинам у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом (M±m)

Показник	Етап дослідження	I група	II група
ТТГ, мМО/мл	До лікування	1,64±0,13	3,76±0,03
	Через 3 міс.	1,35±0,06	3,06±0,06
	Через 6 міс.	1,57±0,04	2,19±0,17*
FT ₃ , нмоль/л	До лікування	3,04±0,08	2,18±0,14
	Через 3 міс.	2,75±0,03	2,26±0,04
	Через 6 міс.	2,51±0,04	2,16±0,32
FT ₄ , нмоль/л	До лікування	17,61±0,38	13,46±0,28
	Через 3 міс.	16,04±0,35	15,23±0,18
	Через 6 міс.	17,03±0,25	16,36±0,06

Примітка. Відмінність показників, порівняно з показниками до лікування, достовірна: * – $p<0,05$.

У пацієнок II групи при початковому висококонормальному інтервалі референтних значень ТТГ, проводили індивідуальну корекцію дози L-T4 на первинному етапі дослідження. Через 3 місяці лікування середні показники ТТГ становили (3,06±0,06) мМО/мл ($p>0,05$), після чого проводили подальше титрування дози левотироксину. Через 6 місяців після відкорегованої дози спостерігалася наближення рівнів ТТГ до низькоконормального діапазону і становило в середньому (2,19±0,17) мМО/мл ($p<0,05$).

Віковий естрогенний дефіцит та супутня тиреоїдна дисфункція зумовлюють розвиток несприятливих порушень показників вуглеводного та ліпідного обміну, що підтверджували отримані статистичні дані. Індивідуально підібрана доза L-T4 сприяла позитивним змінам біохімічних показників крові, що вивчалися у жінок. Тенденція до зниження основних вуглеводних параметрів та показників ліпідного профілю сироватки була суттєвою через 6 місяців лікування після корекції терапії (рис. 2).

У 27 (27,55 %) жінок з усіх клінічних груп було діагностовано порушення вуглеводного обміну

(гіперглікемія натще діагностована у 16 (16,32 %) пацієнок, у 23 (23,46 %) жінок – порушення толерантності до глюкози). Через 3 та 6 місяців терапії метформіном в дозі 1500–2000 мг на добу на тлі базової терапії L-T4 жінкам проводили повторний моніторинг рівня глікемії, проводили пероральний глюкозотолерантний тест і визначали рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Помірні зміни HbA1c спостерігалися через 6 місяців лікування у пацієнок II групи, порівняно з початковим рівнем ((5,79±0,13) % і (5,12±0,03) %) ($p>0,05$).

Значення базального інсуліну натще перевищували референтні межі у 36 (36,73 %) пацієнок з ГТ і в середньому становили (21,53±0,76) мкОД/мл, при цьому в II групі обстежуваних цей показник був достовірно вищий ((18,33±1,07) мкОД/мл), порівняно з I групою ($p<0,05$). Упродовж дослідження його вимірювали двічі: на початковому етапі лікування та через 6 місяців після призначеної терапії. При порівнянні показників інсулінемії в обстежених нами жінок після лікування метформіном виявлено достовірне зниження ($p<0,05$) рівнів інсуліну в I та II групах ((8,66±1,23) мкОД/мл і (17,63±0,34) мкОД/мл).

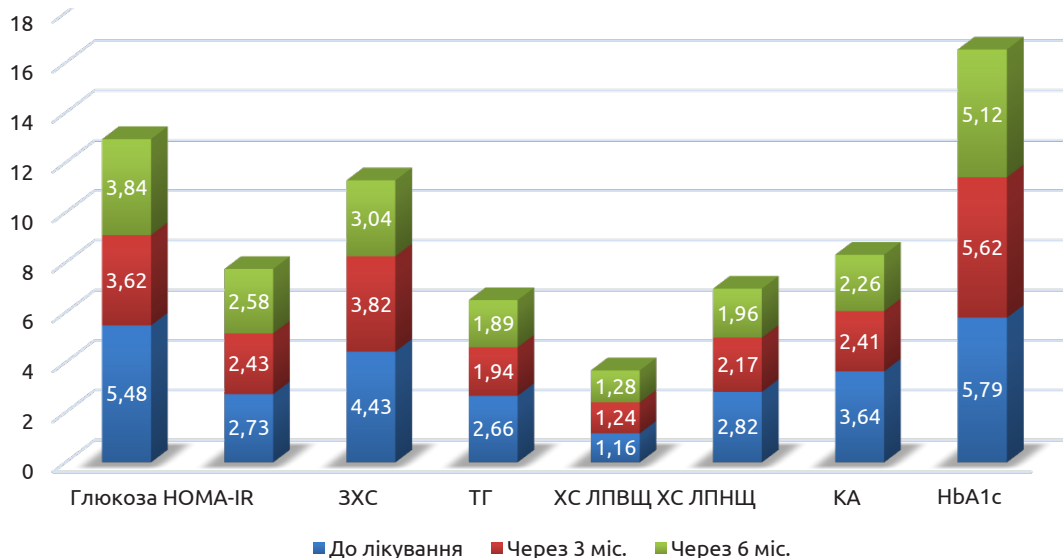


Рис. 2. Порівняльний аналіз показників біохімічних параметрів крові у пацієток II клінічної групи.

При початковому обстеженні у 32 (32,65 %) жінок з ГТ виявлено інсулінорезистентність згідно з результатами індексу НОМА-ІR. Значне покращення чутливості тканин до інсуліну спостерігали у жінок I групи, середній рівень НОМА-ІR у них становив $(3,25 \pm 0,09)$.

Патологічно змінені показники ліпідного обміну було діагностовано у 42 (42,85 %) жінок. Усім пацієткам з виявленими порушеннями ліпідограма індивідуально призначали терапію розувастатином у середній дозі 10–20 мг/добу. Повторні результати показників ліпідограма підтверджували позитивну динаміку змін. Ліпідограма після терапії статинами показали нормальні значення ЗХС у пацієток обох клінічних груп, порівняно з

показниками до лікування. Рівень ЗХС в обстежених нами жінок знижувався по мірі наближення рівня ТТГ до низьконормальних значень на фоні статинотерапії.

Результати повторних ліпідограм відмічали позитивну динаміку вмісту тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові (рис. 3). Через 6 місяців терапії рівень ТГ знизився на 14,6 %, порівняно з показником до лікування в I групі жінок, а в II групі – на 18,6 %.

Неоднозначним був результат проведеного лікування за впливом на рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Рівень ХС ЛПВЩ підвищився на 16,2 % у I групі та на 11,4 % у II групі відповідно (рис. 2). Після статино-

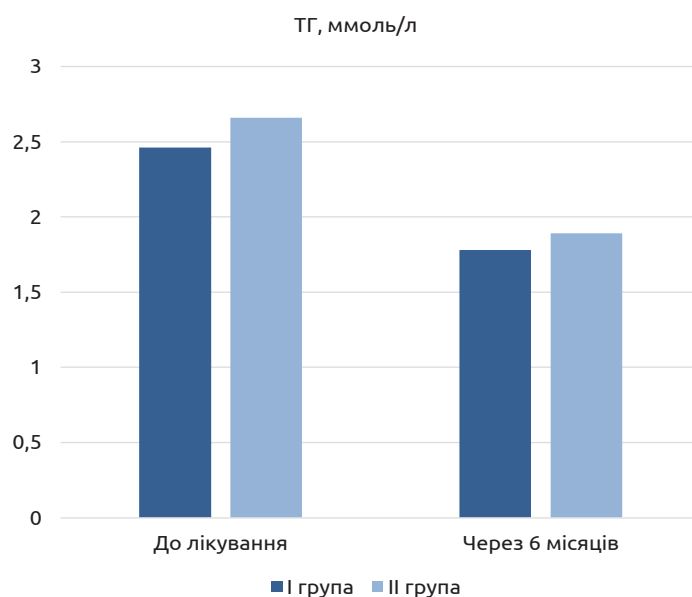


Рис. 3. Динаміка змін рівня тригліцеридів у сироватці крові на фоні статинотерапії у жінок з гіпотиреозом.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення терапії відмічалась позитивна динаміка зниження рівня холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) в усіх групах. Значення ХС ЛПНЩ через 6 місяців проведеного лікування змінилися

недостовірно в I групі ($p > 0,05$), а в II групі відбулося достовірне зниження даного показника ($p < 0,05$). Рівень ХС ЛПНЩ після лікування у жінок I групи знизився на 11,6 %, а в II групі на 23,41 % (рис. 4).

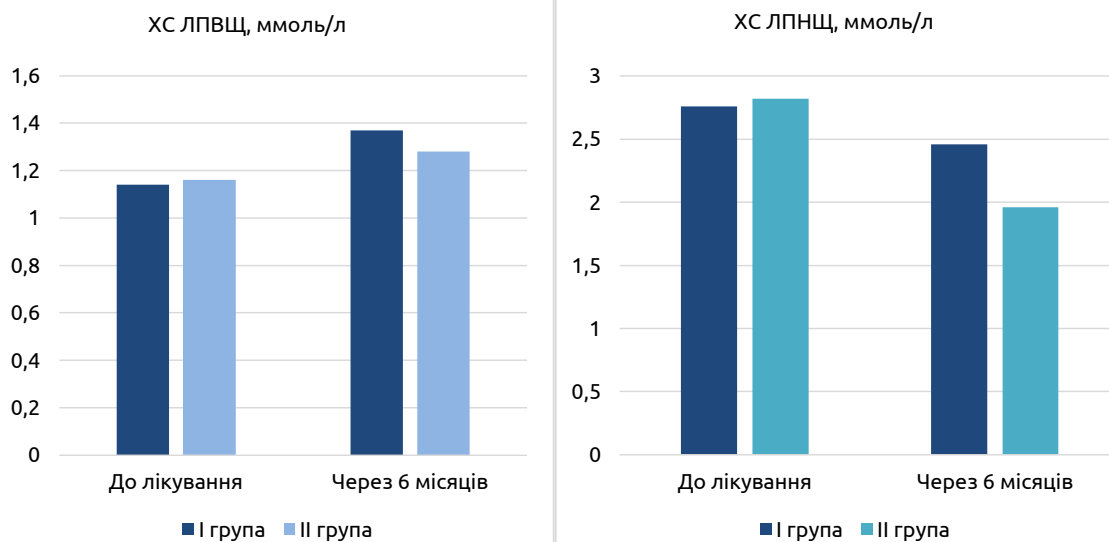


Рис. 4. Динаміка рівнів холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на фоні статинотерапії у жінок з гіпотиреозом.

Актуальною тематикою сучасної тиреїдології залишається доцільність зниження референтних значень ТТГ. На сьогодні опубліковано мало численні клінічні дослідження, які підтверджують переваги досягнення низьконормального діапазону ТТГ над висококонормальними рівнями ТТГ у жінок в ранньому менопаузальному періоді.

Karbownik-Lewińska M. та ін. повідомили, що у жінок репродуктивного віку з нормальними показниками функції щитоподібної залози рівень ТТГ $\geq 2,5$ мМО/л асоціюється з менш сприятливим ліпідним профілем і більшою поширеністю тиреоїдних антитіл. Ці дослідження підтверджують, що висококонормальний рівень ТТГ у жінок репродуктивного віку може вважатися відхиленням від норми, тому в таких випадках слід враховувати замісну терапію L-тироксином, особливо при супутньому порушенні ліпідного профілю або позитивних тиреоїдних антитілах [15].

Група дослідників з Китаю продемонстрували, що Т4 вільний і ТТГ відіграють важливу роль у регулюванні ваги у жінок з еутиреоїдною функцією щитоподібної залози протягом репродуктивних років. Жінки зі зниженим рівнем FT4 у сироватці крові або підвищеним рівнем ТТГ у сироватці мають високий рівень ризику розвитку ожиріння. Крім того, значне значення має вплив ТТГ на метаболізм ліпідів сироватки. Жінки з вищим рівнем ТТГ у сироватці мали вищий ризик виникнення порушення ліпідного обміну [16].

Ruhla S. та ін. описали, що суб'єкти з рівнем ТТГ у верхньому діапазоні норми (2,5–4,5 мМО/л) мали більший індекс маси тіла, вищий рівень тригліцеридів і мали в 1–7 разів більшу ймовірність розвитку метаболічного синдрому, порівняно з тими пацієнтами, у кого рівень ТТГ був у низькому діапазоні норми (0,3–2,5 мМО/л). Таким чином, значення ТТГ нижче 2,5 мМО/л асоціюється зі сприятливим метаболічним профілем [17].

Хоча існує чимало досліджень щодо позитивного впливу низьконормальних значень тиреотропіну на репродуктивну функцію жінки [18, 19], дослідження які демонструють позитивний вплив низьконормального рівня ТТГ у жінок перименопаузального віку, є малочисленими.

Koji Sakamaki та ін. вивчали взаємозв'язок між висококонормальним рівнем тиреотропіну та товщиною інтими-медіа сонної артерії в жінок пре-, пери- та постменопаузального віку. Результати даного дослідження продемонстрували, що висококонормальний рівень ТТГ був предиктором утворення каротидних бляшок у жінок в постменопаузі. Крім того, жінки в постменопаузі з рівнем ТТГ у сироватці крові $\geq 2,5$ мкМО/мл мали значно вищий індекс товщини комплексу інтими-медіа без гіперхолестеринемії. Отримані дані підтверджують, що лабораторне визначення сироваткових концентрацій ТТГ $\geq 2,5$ мкМО/мл може бути корисним для запобігання атеросклерозу в постменопаузі [20].

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Незважаючи на те, що більшість авторів повідомляють про позитивний вплив низьконормальних значень ТТГ на метаболічний обмін, є дослідження, які спростовують таке твердження. Зокрема Kuung A. Shin та ін. виявили значний зв'язок між рівнями ТТГ і Т4в у сироватці крові та різними компонентами метаболічного синдрому в учасників із нормальною функцією щитоподібної залози [21]. Однак, вчені підтвердили відсутність зв'язку між рівнями ТТГ, Т4в і метаболічним синдромом загалом. Вагомим аргументом є те, що у даному дослідженні не бралася до уваги наявність або відсутність менопаузи у жінок, що значно впливає на функцію щитоподібної залози та метаболічний синдром. Загальновідомо, що виникнення більшості метаболічних порушень і підвищення рівня сечової кислоти в тому числі, частіше трапляється в перименопаузальному періоді.

Аналіз літератури, пов'язаний з метаболічним профілем, рішуче підтверджує точку зору, що висококонормальний ТТГ у жінок репродуктивного

віку слід розглядати як ненормальний. Результати нашого дослідження збігаються з даними інших науковців, які підтверджують гіпотезу, що ліпідні порушення є предикторами збільшення індексу маси тіла, ожиріння та виникнення МС у жінок з гіпофункцією ЩЗ.

Висновки. Жінкам перименопаузального віку з гіпофункцією ЩЗ рекомендується гормонозамісна терапія левотироксином із намаганням досягти низьконормального референтного інтервалу ТТГ (2,5–4,0 мМО/мл).

Індивідуально підібрані дози гормонозамісної терапії левотироксином у комбінації з метформіном і статинами у жінок з ГТ та виявленими порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів мали достовірний позитивний вплив на покращення тиреоїдної функції, вуглеводний обмін у стадії предіабету, зниження інсулінорезистентності та корекцію дисліпідемії, що сприяло покращенню показників метаболічного синдрому в жінок перименопаузального віку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Clinical and functional state of the thyroid gland in women of peri- and postmenopausal age with metabolic syndrome / S. Baidurin, F. Bekenova, V. Tkachev [et al.] // Georgian Med. News. – 2022. – Vol. 329. – P. 148–153.
2. Mumusoglu S. Metabolic Syndrome During Menopause / S. Mumusoglu, B. O. Yildiz // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2019. – Vol. 17 (6). – P. 595–603.
3. Teixeira P. F. D. S. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome / P. F. D. S. Teixeira, P. B. Dos Santos, C. C. Pazos-Moura // Ther. Adv. Endocrinol. Metab. – 2020. – Vol. 11. – 2042018820917869.
4. Lemieux I. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future / I. Lemieux, J. P. Després // Nutrients. – 2020. – Vol. 12 (11). – P. 3501.
5. Weihe P. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives / P. Weihe, S. Weihrauch-Blüher // Curr. Obes. Rep. – 2019. – Vol. 8 (4). – P. 472–479.
6. Lobo R. A. What drives metabolic syndrome after menopause, and can we do anything about it? / R. A. Lobo // Menopause. – 2020. – Vol. 27 (9). – P. 972–973.
7. Chukur O. O. Prediction of climacteric syndrome development in perimenopausal women with hypothyroidism / O. O. Chukur, N. V. Pasyechko, A. O. Bob // Menopause Review. – 2022. – Vol. 21 (4). – P. 1–6.
8. Christakis M. K. The effect of menopause on metabolic syndrome: cross-sectional results from the Canadian Longitudinal Study on Aging / M. K. Christakis, H. Hasan, L. R. De Souza, L. Shirreff // Menopause. – 2020. – Vol. 27 (9). – P. 999–1009.
9. Vannucchi G. Thyroid pathology and female fertility: Myth or reality? / G. Vannucchi, L. Persani, L. Fugazzola // Ann. Endocrinol. (Paris). – 2022. – Vol. 83 (3). – P. 168–171.
10. The Relationship Between Thyroid Function and Metabolic Syndrome and Its Components: A Cross-Sectional Study in a Chinese Population / J. He, Y. Lai, J. Yang [et al.] // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2021. – Vol. 12. – P. 661160.
11. Capozzi A. Subclinical hypothyroidism in women's health: from pre- to post-menopause / A. Capozzi, G. Scambia, S. Lello // Gynecol. Endocrinol. – 2022. – Vol. 5. – P. 357–367.
12. Timmis A. Atlas Writing Group, European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021 / A. Timmis, P. Vardas, N. Townsend [et al.] // Eur. Heart J. – 2022. – Vol. 43 (8). – P. 716–799.
13. Тобі де Вільєрс. Національний консенсус щодо ведення пацієнок у клімактерії / Тобі де Вільєрс, Т. Ф. Тарчук // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – Vol. 1. – P. 8–25.
14. Рекомендації Української Асоціації Кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – 2011.
15. Less Favorable Lipid Profile and Higher Prevalence of Thyroid Antibodies in Women of Reproductive Age with High-Normal TSH-Retrospective Study / M. Karbownik-Lewińska, J. Stepniak, A. Żurawska, A. Lewiński // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2020. – Vol. 17 (6). – P. 2122.
16. Du F. M. Associations Between Thyroid Hormones Within the Euthyroid Range and Indices of Obesity in Obese Chinese Women of Reproductive Age / F. M. Du, H. Y. Kuang // Metab. Syndr. Relat. Disord. – 2019. – Vol. 8. – P. 416–422.
17. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome / S. Ruhla, M. O. Weickert, A. M. Arafat [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2010. – Vol. 72 (5). – P. 696–701.
18. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes / S. Y. Lee, H. J. Cabral, A. Aschengrau, E. N. Pearce // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2020. – Vol. 105 (5). – P. e2015.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

19. Impact of TSH during the first trimester of pregnancy on obstetric and foetal complications: Usefulness of 2.5 mIU/L cut-off value / M. Hernández, C. López, B. Soldevila [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2018. – Vol. 88 (5). – P. 728–734.

20. Association between high normal-range thyrotropin concentration and carotid intima-media thickness in

euthyroid premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women / K. Sakamaki, K. Tsunekawa, N. Ishiyama [et al.] // *Maturitas*. – 2021. – Vol. 144. – P. 29–36.

21. Shin K. A. Association between thyroid hormone and components of metabolic syndrome in euthyroid Korean adults: A population-based study / K. A. Shin, E. J. Kim // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol. 100 (51). – P. e28409.

REFERENCES

1. Baidurin, S., Bekenova, F., Tkachev, V., Shugaipova, K., & Khusainova, G. (2022). Clinical and functional state of the thyroid gland in women of peri- and postmenopausal age with metabolic syndrome. *Georgian Med. News*, 329, 148-153.

2. Mumusoglu, S., & Yildiz, B.O. (2019). Metabolic Syndrome During Menopause. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 17(6), 595-603. DOI: 10.2174/1570161116666180904094149.

3. Teixeira, P.F.D.S., Dos, Santos, P.B., & Pazos-Moura, C.C. (2020). The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.*, 11, 2042018820917869. DOI: 10.1177/2042018820917869.

4. Lemieux, I., & Després, J.P. (2020). Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*, 12(11), 3501. DOI: 10.3390/nu12113501.

5. Weihe, P., & Weihrauch-Blüher, S. (2019). Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr. Obes. Rep.*, 8(4), 472-479. DOI: 10.1007/s13679-019-00357-x.

6. Lobo, R.A. (2020). What drives metabolic syndrome after menopause, and can we do anything about it? *Menopause*, 27(9), 972-973. DOI: 10.1097/GME.0000000000001610.

7. Chukur, O.O., Pasyechko, N.V., & Bob, A.O. (2022). Prediction of climacteric syndrome development in perimenopausal women with hypothyroidism. *Menopause Review*, 21(4), 1-6. DOI: 10.5114/pm.2022.123522.

8. Christakis, M.K., Hasan, H., De Souza, L.R., & Shirreff, L. (2020). The effect of menopause on metabolic syndrome: cross-sectional results from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause*, 27(9), 999-1009. DOI: 10.1097/GME.0000000000001575.

9. Vannucchi, G., Persani, L., & Fugazzola, L. (2022). Thyroid pathology and female fertility: Myth or reality? *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 83(3), 168-171. DOI: 10.1016/j.ando.2022.05.001.

10. He, J., Lai, Y., Yang, J., Yao, Y., Li, Y., Teng, W., & Shan, Z. (2021). The Relationship Between Thyroid Function and Metabolic Syndrome and Its Components: A Cross-Sectional Study in a Chinese Population. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 12, 661160. DOI: 10.3389/fendo.2021.661160.

11. Capozzi, A., Scambia, G., & Lello, S. (2022). Subclinical hypothyroidism in women's health: from pre- to postmenopause. *Gynecol. Endocrinol.*, 5, 357-367. DOI: 10.1080/09513590.2022.2046728.

12. Timmis, A., Vardas, P., Townsend, N., Torbica, A., Katus, H., & De Smedt, D. (2021). Atlas Writing Group, European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics. *Eur. Heart J.*, 43(8), 716-799. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab892.

13. Tobi de Viliers, & Tatarchuk, T.F. (2016). Natsionalnui consensus shodo vedennia patsientok u climacterii [National consensus on management of menopausal patients] *Reproduktyvna endocrinologiya – Reproductive Endocrinology.*, 1, 8-25 [in Ukrainian].

14. (2011). Rekomendatsii Ukrainskoi Asothiatsii Cardiologiv z profilactuku ta likuvannia arterialnoi gipertensii – Recommendations of the Ukrainian Association of Cardiologists on the prevention and treatment of arterial hypertension [in Ukrainian].

15. Karbownik-Lewińska, M., Stępnia, J., Żurawska, A., & Lewiński, A. (2020). Less Favorable Lipid Profile and Higher Prevalence of Thyroid Antibodies in Women of Reproductive Age with High-Normal TSH-Retrospective Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 17(6), 2122. DOI: 10.3390/ijerph17062122.

16. Du, F.M., Kuang, H.Y., Duan, B.H., Liu, D.N., & Yu, X.Y. (2019). Associations Between Thyroid Hormones Within the Euthyroid Range and Indices of Obesity in Obese Chinese Women of Reproductive Age. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 8, 416-422. DOI: 10.1089/met.2019.0036.

17. Ruhla, S., Weickert, M.O., Arafat, A.M., Osterhoff, M., Isken, F., Spranger, J., Schöfl, C., Pfeiffer, A.F., & Möhlig, M. (2010). A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 72(5), 696-701. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03698.x.

18. Lee, S.Y., Cabral, H.J., Aschengrau, A., & Pearce, E.N. (2020). Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 105(5), 2015. DOI: 10.1210/clinem/dgzz725.

19. Hernández, M., López, C., Soldevila, B., Cecenarro, L., Martínez-Barahona, M., & Palomera, E. (2018). Impact of TSH during the first trimester of pregnancy on obstetric and foetal complications: Usefulness of 2.5 mIU/L cut-off value. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 88(5), 728-734. DOI: 10.1111/cen.13575.

20. Sakamaki, K., Tsunekawa, K., Ishiyama, N., Kudo, M., Ando, K., & Akuzawa, M. (2021). Association between high normal-range thyrotropin concentration and carotid intima-media thickness in euthyroid premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women. *Maturitas*, 144, 29-36. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.10.022.

21. Shin, K.A., & Kim, E.J. (2021). Association between thyroid hormone and components of metabolic syndrome in euthyroid Korean adults: A population-based study. *Medicine (Baltimore)*, 100(51), e28409. DOI: 10.1097/MD.00000000000028409.

CORRECTION OF THYROID DYSFUNCTION AND METABOLIC DISORDERS IN PERIMENOPAUSAL WOMEN WITH HYPOTHYROIDISM

©O. O. Chukur, N. V. Pasyechko, A. O. Bob

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Women who reach the perimenopausal age often have multiple metabolic disorders, especially in the presence of concomitant thyroid pathology. Perimenopausal age is considered as an independent predictor of the occurrence of components of the metabolic syndrome in women. Estrogen deficiency causes symptoms of menopause, which often manifests itself in the pathology of the thyroid gland.

The aim – to assess the effectiveness of complex therapy with levothyroxine, metformin and rosuvastatin on the severity of metabolic syndrome in perimenopausal women with hypothyroidism.

Material and Methods. In the study participated 98 women with primary hypothyroidism who were treated in the endocrinology department of the Ternopil Regional Clinical Hospital. The average age of the examined was (44.6±0.9) years. The patients underwent a general clinical examination (anthropometric assessment of body height and weight, body mass index was calculated, waist circumference and hip circumference were measured), and the levels of thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in blood serum were determined. The level of basal glucose in the blood serum and the level of basal insulin, the level of glycosylated hemoglobin, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides were determined. According to the obtained lipidogram indicators, the following were determined: low-density lipoprotein cholesterol and the atherogenicity factor.

Results. Patients were divided into 2 clinical groups. The first group consisted of 48 patients with a TSH range from 0.4 to 2.5 mIU/ml, which characterized the low-normal level of the TSH interval. The II group included 50 women with a TSH level in the range of 2.5–4.0 mIU/ml, which indicated a high-normal interval of reference values. Metabolic syndrome was diagnosed in 42 (42.85 %) women. Prescribing metformin had a positive effect on insulin resistance indicators (the HOMA-IR index decreased in 17.2 % of women), and 76.3 % of patients achieved normoglycemia after 6 months of taking the drug. The use of rosuvastatin in the complex treatment of women with HT normalized indicators of dyslipidemia (the level of TG decreased by 24.3 %, LDL-C by 27.3 %, HDL-C increased by 19.3 %). For perimenopausal women with hypothyroidism, replacement therapy with levothyroxine is recommended to achieve a low-normal target range of thyroid-stimulating hormone (0.4 to 2.5 mIU/ml).

Conclusions. Individually selected dosage of levothyroxine in combination with metformin and statins had reliably positive effects on the normalization of thyroid dysfunction and improvement of metabolic syndrome indicators in perimenopausal women.

KEY WORDS: hypothyroidism; metabolic syndrome; insulin resistance; treatment.

Отримано 11.10.2023

Електронна адреса для листування: chukur@tdmu.edu.ua