

ЕФЕКТИ ІНСУЛІНОВИХ СЕНСІТАЙЗЕРІВ НА ЛІПІДНИЙ І ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІН У ХВОРИХ З ГІПОТИРЕОЗОМ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Х.А. Москва¹, Л.Є. Лаповець², О.П. Кіхтяк³

¹ Львівський обласний ендокринологічний диспансер

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Кафедра клінічної лабораторної діагностики (зав. - проф. Л. Є. Лаповець)

³ Кафедра ендокринології (зав. - проф. О. П. Кіхтяк)

Реферат

Останні десятиріччя почастишали повідомлення про зв'язок між тиреотропним гормоном гіпофізу, гормонами щитоподібної залози тироксином (T_4) і трийодтироніном (T_3) та метаболізмом глюкози. Ідентифікована група генів, що задіяні у процесах глюконеогенезу, метаболізму глікогену та інсулінових сигналів і корегуються гормонами щитоподібної залози. Помічено також, що гіпотиреоз супроводжується підвищенням глікованого гемоглобіну (HbA1c) та інсулінорезистентністю, яка асоціюється із коливаннями тиреотропного гормону гіпофізу.

Мета - з'ясувати вплив метформіну та піоглітазону на показники тиреоїдних гормонів, вуглеводного і ліпідного обміну у хворих з гіпотиреозом та інсулінорезистентністю.

Матеріал і методи. У дослідженні, тривалістю 196±14 діб, взяли участь 45 хворих на гіпотиреоз та інсулінорезистентність (середній вік 54 роки). У сироватці крові визначали рівні тиреотропного гормону гіпофізу, вільного T_4 і T_3 , концентрацію глюкози та інсуліну натще, HbA1c, загальний холестерин, а також холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів дуже низької щільності, тригліцериди. Обчислювали коефіцієнт атерогенності, індекси НОМА-IR та НОМА-β. Після вихідних обстежень пацієнтам призначали левотироксин (1-й етап), через 14 тижнів 23 особам додатково рекомендували метформін дозою 1000 мг на добу, а іншим 22 особам - піоглітазон дозою 30 мг на добу (2-й етап).

Результати й обговорення. На тлі замісної монотерапії у пацієнтів було досягнуто еутиреоз, ліпопротеїди високої щільності та коефіцієнт атерогенності досягнули вірогідної різниці. Результати, отримані після другого етапу дослідження у групі левотироксин + метформін відображають зниження HbA1c, інсуліну, глюкози натще та НОМА-IR. У цій групі також було відмічено тенденцію до зниження тиреотропного гормону гіпофізу та підвищення рівня вільного T_3 . У хворих, які отримували левотироксин+піоглітазон не відмічено вірогідної різниці за жодним із досліджуваних показників ліпідного профілю та не помічено змін за вислідами тиреотропного гормону. Як і у групі призначення піоглітазону, додавання метформіну до левотироксину супроводжувалося вірогідними змінами показників вуглеводного обміну. Додатково було відмічено зниження вільного T_4 у порівнянні до монотерапії.

Висновки. Призначення сенситайзерів (метформін, піоглітазон), хворим на гіпотиреоз із встановленою інсулінорезистентністю знижує рівень HbA1c, інсуліну та глю-

кози натще, індекс НОМА-IR. На тлі додаткового призначення метформіну встановлено зміни, що можна розглядати як тенденцію до вірогідності зниження рівня тиреотропного гормону гіпофізу та підвищення вмісту вільного T_3 . Поєднане використання піоглітазону із левотироксином сприяє зниженню рівня вільного T_4 .

Ключові слова: гіпотиреоз, інсулінорезистентність, метформін, піоглітазон, левотироксин

Abstract

EFFECTS OF INSULIN SENSITIZERS ON LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM AND INSULIN RESISTANCE

K.A. MOSKVA, L.Ye. LAPOVETS, O.P. KIKHTYAK

Regional Hospital of Endocrinology in Lviv

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. In recent decades, information about the relationships among thyroid stimulating hormone, thyroxine, triiodothyronine, and carbohydrate metabolism has often been reported. The group of genes involved in carbohydrate metabolism, for example in gluconeogenesis and insulin signaling, and regulated by thyroid hormones has been identified. It has been noted that hypothyroidism is accompanied by elevated levels of glycated hemoglobin (HbA1c) and insulin resistance, associated with thyroid stimulating hormone fluctuations. Therefore, the present study was performed to identify the actions of metformin and pioglitazone on thyroid functions tests and carbohydrate and lipid metabolism in patients with hypothyroidism and insulin resistance.

Methods. 45 patients (mean age 54 years) with hypothyroidism and insulin resistance were included in the study (duration 196±14 days). Thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, free triiodothyronine, fasting insulin and glucose, glycated hemoglobin, total cholesterol, high density lipoproteins, low density lipoproteins, very low density lipoproteins, and triglycerides were studied. HOMA-IR and HOMA-β indices and the coefficient of atherogenicity were estimated. During the first period of investigation (14 weeks), patients received levothyroxine replacement therapy. After this, in 23 patients, metformin (1000 mg/day) was added, while in the other 22 patients, pioglitazone (30 mg/day) was added. The second treatment period also lasted 14 weeks.

Results. Patients on monotherapy with levothyroxine became euthyroid and showed significant improvements of

high density lipoproteins and the coefficient of atherogenicity. The addition of metformin to levothyroxine resulted in decreased glycated hemoglobin, fasting insulin and glucose, and HOMA-IR levels. Concomitant use of metformin showed a trend to decreased ($0.05 < p < 0.1$) thyroid stimulating hormone and increased ($0.05 < p < 0.1$) free triiodothyronine levels. In the pioglitazone group, there were no changes other than a decrease in free thyroxine and an improvement in carbohydrate metabolism, as in the metformin group.

Conclusions. Prescribing of sensitizers (metformin, pioglitazone) to patients with hypothyroidism and insulin resistance decreased glycated hemoglobin, fasting insulin and glucose, and HOMA-IR levels. With the addition of metformin, there was a tendency to a significant decrease in thyroid-stimulating hormone and an increase in triiodothyronine levels. Pioglitazone decreased the free thyroxine level in patients on levothyroxine replacement therapy.

Keywords: hypothyroidism, insulin resistance, metformin, pioglitazone, levothyroxine

Вступ

Докази зв'язку тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3) з метаболізмом глюкози почали помічати більше 100 років тому [4]. Але лише у 1947 році Alberto Houssay започаткував вивчення цих взаємовпливів при синдромі гіпотиреозу. Сучасне вивчення патогенезу гіпотиреозу підтвердило попередні дослідження, виявивши наявність інсулінорезистентності у багатьох хворих. Стало відомо, наприклад, що певні зміни дейодинази типу 2, яка бере участь у периферійній конверсії тироксину (T_4) у трийодтиронін (T_3) асоціюється не лише з підвищенням рівня T_4 у крові, але й з розвитком інсулінової резистентності [8, 9]. Встановлення наявності інсулінорезистентності при гіпотиреозі спонукало до пошуку засобів її корекції. Для впливу на інсулінорезистентність в діабетології використовують дві групи препаратів: бігуаніди (метформін) та тiazолідиніони (піоглітазон). Саме ці препарати було обрано для корекції інсулінорезистентності при гіпотиреозі.

Метформін - вперше був описаний як препарат що знижує глікемію. Пізніше з'ясувалося, що цукрознижувальний ефект є додатковий і обумовлений позапанкреатичними механізмами, насамперед підвищенням чутливості до ендогенного інсуліну. Відтоді метформін стали використовувати і як засіб впливу на інсулінорезистентність. Щодо його використання при гіпотиреозі існують суперечливі дані. Деякі дослідження показують що розвиток гіпотиреозу у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) був виразно по-

в'язаний не лише з наявністю аутоімунного процесу, але й констатованою макроангіопатією та лікуванням метформіном [7]. Інші дослідники вважають, що призначення метформіну знижує рівень тиреотропного гормону гіпофізу [13], а це може опосередковано допомогти у лікуванні первинного гіпотиреозу.

Піоглітазон є агоністом рецепторів пероксисомних проліфераторів гамма (PPAR- γ), які разом з рецепторами до тиреоїдних гормонів відносяться до однієї суперсім'ї ядерних рецепторів. Ця обставина може призводити до перехресних реакцій між відповідними сигнальними шляхами. Зокрема було виявлено, що інтрацеребральне введення PPAR- γ агоніста розіглітазона змінювало транскрипцію тиреотропін-релізингового гормону в гіпоталамусі та підвищувало вміст T_4 в крові [14]. Також є дослідження, які показують зниження вільного T_4 на тлі використання тiazолідиніонів [10]. Із іншого боку є описані клінічні випадки коли у пацієнтів з тиреоїдною офтальмопатією в анамнезі, використання піоглітазону призводило до загострення даної патології [17]

Метою нашої роботи було з'ясувати чи у хворих з гіпотиреозом та наявною інсулінорезистентністю призначення метформіну та піоглітазону впливає на показники тиреоїдних гормонів, вуглеводного і ліпідного обміну.

Матеріал і методи

У дослідження було залучено 45 пацієнтів з гіпотиреозом та інсулінорезистентністю (7 чоловіків та 38 жінок), середній вік яких становив 54 роки. У дослідження що тривало 196 ± 14 днів (два етапи по 14 тижнів) було відібрано пацієнтів під час амбулаторного прийому на базі Львівського обласного ендокринологічного диспансеру, а також після консультацій на кафедрі ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Пацієнт був включений у дослідження тільки за таких умов: згода на участь у обстеженні та лікуванні, встановлена інсулінорезистентність, первинний гіпотиреоз, відсутність цукрового діабету та інших важких супровідних захворювань.

У сироватці крові визначали рівні тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), вільного тироксину (vT_4), вільного трийодтироніну (vT_3), концентрацію глюкози та інсуліну натще, глікований

гемоглобін (HbA1c), загальний холестерин (ХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ), тригліцериди (ТГ). Обчислювали коефіцієнт атерогенності (КА), індекси НОМА-IR та НОМА-β. Вміст глюкози в крові, HbA1c, ХС, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ визначали на біохімічному аналізаторі "COBAS INTEGRA 400 plus" [1, 12, 16, 20], вміст інсуліну визначали імунохемилюмінесцентним методом на імунологічному аналізаторі "Immulite 1000" [2]; ТТГ, вТ₃, вТ₄ визначали імуноферментним методом на автоматичному мікропланшетному зчитувачі "SunriseTescan" [6, 18]. НОМА-індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR), НОМА-індекс функції β-клітин (НОМА-β) [19] та КА розраховували за такими формулами:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мМО/л)}}{22,5}$$

$$\text{НОМА-}\beta = \frac{\text{інсулін натще (мМО/л)} \times 20}{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} - 3,5}$$

$$\text{КА} = \frac{\text{ХС (ммоль/л)} - \text{ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)}}{\text{ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)}}$$

(M - середнє арифметичне, m - середня похибка середньої величини)

Після обстежень усім пацієнтам з метою досягнення еутиреозу було призначено левотироксин у дозі від 50 до 125 мкг на добу (1-й етап). Через 14 тижнів провели повторне обстеження, після якого усі пацієнти були поділені на дві групи (2-й етап). Одній групі пацієнтів (23 особи) додатково призначили метформін 1000 мг на добу,

іншій групі (22 особи) - піоглітазон 30 мг на добу. Після закінчення другого етапу лікування та отримання завершальних даних обстеження було проведено статистичний аналіз результатів.

Параметричні дані представлені як $M \pm m$, оскільки розподіл показників був нормальним. Статистичне опрацювання даних проводили варіаційно-статистичним методом за допомогою програмного забезпечення "Excel" ("Microsoft Office", США) та "Statistica" 7.0 ("Statsoft", США) [3].

Результати й обговорення

Після закінчення першого етапу дослідження (монотерапія левотироксином) через 14 тижнів отримано такі висліди (табл. 1): вірогідне зниження концентрації ТТГ від $40,45 \pm 4,14$ мМО/л до $3,71 \pm 0,10$ мМО/л ($p < 0.001$), підвищення вТ₄ та вТ₃ від $0,55 \pm 0,05$ нг/дл та $1,96 \pm 0,11$ пг/мл до $1,30 \pm 0,03$ нг/дл та $3,02 \pm 0,06$ пг/мл, відповідно, ($p < 0.001$). Отримані висліди після проведеної замісної терапії свідчать про ефективність лікування та досягнення еутиреозу, а отже компенсацію гіпотиреозу. Зміни було відмічено за ХС-ЛПВЩ від $1,37 \pm 0,05$ ммоль/л на початку лікування до $1,52 \pm 0,05$ ммоль/л після першого етапу дослідження. Враховуючи, що за вислідами ХС та ХС-ЛПВЩ визначається КА, спостерігали вірогідне його зниження ($p < 0.05$) від $3,59 \pm 0,21$ до $2,95 \pm 0,14$ після першого етапу лікування.

Результати, отримані після другого етапу дослідження в групі (23 особи) де було додатково призначено метформін (табл. 2), відображають

Таблиця 1

Зміни показників тиреоїдної панелі, вуглеводного та ліпідного обміну на тлі монотерапії левотироксином (n=45)

Показники	Перед лікуванням	На тлі левотироксину
ТТГ (мкМО/мл)	40,45±4,14	3,71±0,10*
вТ ₄ (нг/дл)	0,55±0,05	1,30±0,03*
вТ ₃ (пг/мл)	1,96±0,11	3,02±0,06*
HbA1c (%)	6,01±0,05	5,90±0,05
Глюкоза (ммоль/л)	6,23±0,09	6,12±0,08
Інсулін (мМО/л)	16,11±0,73	16,16±0,66
НОМА-IR (ум.од)	4,53±0,25	4,45±0,22
НОМА-β (ум.од)	121,14±5,12	127,03±5,30
Холестерин (ммоль/л)	6,09±0,23	5,89±0,20
Тригліцериди (ммоль/л)	1,67±0,14	1,56±0,13
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,37±0,05	1,52±0,05#
ЛПНЩ (ммоль/л)	3,83±0,22	3,61±0,19
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,62±0,04	0,55±0,03
КА	3,59±0,21	2,95±0,14#

* - вірогідність відмінності у порівнянні з показниками до лікування $p < 0,001$; # - вірогідність відмінності у порівнянні з показниками до лікування $p < 0,05$

Зміни показників тиреоїдних гормонів, вуглеводного та ліпідного обміну на тлі монотерапії левотироксином та комбінованої терапії левотироксин з метформіном (n=23)

Показники	Перед лікуванням	На тлі левотироксину	На тлі левотироксин+метформін
ТТГ (мкМО/мл)	41,65±7,24	3,72±0,19*	3,30±0,15* ^t
вТ ₄ (нг/дл)	0,59±0,07	1,30±0,04*	1,36±0,04*
вТ ₃ (пг/мл)	2,00±0,18	3,06±0,11*	3,320,1±0,10* ^t
HbA1c (%)	6,02±0,07	5,95±0,07	5,17±0,06* ^L
Глюкоза (ммоль/л)	6,23±0,17	6,21±0,14	5,60±0,10* ^L
Інсулін (мМО/л)	15,95±1,31	16,15±1,17	12,07±0,72* ^L
НОМА-IR (ум.од)	4,55±0,47	4,56±0,40	3,00±0,18* ^L
НОМА-β (ум.од)	120,13±8,12	121,99±7,32	120,29±9,18
Холестерин (ммоль/л)	6,20±0,31	6,03±0,25	5,55±0,18 [#]
Тригліцериди (ммоль/л)	1,77±0,23	1,66±0,21	1,63±0,20
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,30±0,06	1,47±0,07 [#]	1,50±0,06*
ЛПНЩ (ммоль/л)	4,30±0,26	4,04±0,18	3,52±0,12* ^L
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,60±0,03	0,53±0,03	0,53±0,02 [#]
КА	3,90±0,26	3,17±0,09*	2,72±0,06* ^L

* - вірогідність відмінності у порівнянні з показниками до лікування $p < 0,05$; # - тенденція вірогідних змін у порівнянні з показниками до лікування $0,05 < p < 0,1$; t - тенденція вірогідних змін у порівнянні з показниками на левотироксині $0,05 < p < 0,1$; L - вірогідність відмінності у порівнянні з показниками на левотироксині $p < 0,05$

тенденцію до зниження ТТГ від рівня гормону після монотерапії 3,72±0,19 до значень, отриманих після комбінованого лікування 3,30±0,15 мМО/л ($0,05 < p < 0,1$) та тенденцію до підвищення вТ₃ від результатів на одній лише замісній терапії 3,06±0,11 до даних на комбінації препаратів - 3,32±0,10 пг/мл ($0,05 < p < 0,1$). Ми відзначили зміни показників вуглеводного обміну: HbA1c на початку другого етапу лікування становив 5,95±0,07% та 5,17±0,06% наприкінці дослідження ($p < 0,001$). Зміни глюкози та інсуліну крові натще також були вірогідними - 6,21±0,14 ммоль/л та 16,15±1,17 мМО/л до 5,60±0,1 ммоль/л та 12,07±0,72 мМО/л відповідно. Ми не спостерігали змін за даними індексу НОМА-β (від 121,99±7,32 до 120,29±9,18 після другого етапу дослідження) на відміну від значень НОМА-IR де вірогідність було встановлено (від 4,56±0,40 до 3,00±0,18 після другого етапу дослідження, $p < 0,001$). Зміни показників ліпідограми при порівнянні значень перед та після другого етапу лікування були значними лише за ХС-ЛПНЩ (від 4,04±0,18 до 3,52±0,12 ммоль/л, $p < 0,05$). Водночас, при порівнянні вихідних показників ліпідограми із кінцевими ми виявили зміни ХС-ЛПВЩ (від 1,3±0,06 до 1,50±0,06 ммоль/л, $p < 0,05$), тенденцію до відмінності за даними ХС (від 6,20±0,31 до 5,55±0,18 ммоль/л, $0,05 < p < 0,1$) та ХС-ЛПДНЩ (від 0,60±0,03 до 0,53±0,02 ммоль/л, $0,05 < p < 0,1$). Ми спостерігали зміни КА (вихідні дані 3,9±0,26) після лікування левотироксином

(3,17±0,12 ($p < 0,05$)) та після додавання метформіну (2,72±0,06, ($p < 0,001$)).

Деяко різнилися результати, отримані у групі левотироксин+піоглітазон (22 особи). Відмічено тенденції до вірогідних змін ($0,05 < p < 0,1$) за даними ТТГ (після монотерапії 3,70±0,07 та до 3,80±0,07 мМО/л після комбінованої терапії) та вТ₃ (після монотерапії 2,98±0,05 та до 2,88±0,04 пг/мл після комбінованої терапії). З'ясували також, що вміст вТ₄ на тлі комбінованої терапії з піоглітазоном вірогідно знижувався (після монотерапії 1,30±0,05 та 1,15±0,04 пг/мл після комбінованої терапії, $p < 0,05$). У цих пацієнтів спостерігали високого ступеню вірогідності зміни ($p < 0,001$) показників вуглеводного обміну: HbA1c на початку другого етапу лікування становив 5,85±0,07% та 5,42±0,06% наприкінці дослідження; зміни глюкози крові натще з 6,03±0,09 ммоль/л після монотерапії до 4,88±0,08 ммоль/л після комбінованої терапії; інсулін натще на початку терапії левотироксин + піоглітазон становив 16,18±0,60 мМО/л, а після - 8,63±0,16 мМО/л. Змін за даними індексу НОМА-β не було досягнуто (від 132,31±7,70 до 142,25±15,39 після другого етапу дослідження) на відміну від значень НОМА-IR де була наявна зміна (від 4,33±0,17 до 1,87±0,04 після другого етапу дослідження, $p < 0,001$). Ми не відмітили різниці за жодним із досліджуваних показників ліпідного профілю у порівнянні із монотерапією. Та при порівнянні вихідних показників ліпідограми із кінцевими, відмітили різниці за ХС-

Таблиця 3

Зміни показників тиреоїдних гормонів, вуглеводного та ліпідного обміну на тлі монотерапії левотироксином та комбінованої терапії левотироксин з піоглітазоном (n=22)

Показники	Перед лікуванням	На тлі левотироксину	На тлі левотироксин+піоглітазон
ТТГ (мкМО/мл)	39,19±3,98	3,70±0,07*	3,80±0,07*
вТ ₄ (нг/дл)	0,50±0,06	1,30±0,05*	1,15±0,04*
вТ ₃ (пг/мл)	1,91±0,11	2,98±0,05*	2,88±0,04*
HbA1c (%)	5,99±0,06	5,85±0,07	5,42±0,06* ^L
Глюкоза (ммоль/л)	6,22±0,08	6,03±0,09	4,88±0,08* ^L
Інсулін (мМО/л)	16,29±0,63	16,18±0,60	8,63±0,16* ^L
НОМА-IR (ум.од)	4,50±0,18	4,33±0,17	1,87±0,04* ^L
НОМА-β (ум.од)	122,18±6,34	132,31±7,70	142,25±15,39
Холестерин (ммоль/л)	5,97±0,36	5,75±0,32	5,33±0,28
Тригліцериди (ммоль/л)	1,57±0,17	1,45±0,16	1,37±0,16
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,45±0,06	1,58±0,06	1,66±0,06*
ЛПНЩ (ммоль/л)	3,33±0,32	3,17±0,33	2,89±0,32
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,64±0,07	0,57±0,06	0,51±0,07
КА	3,27±0,33	2,72±0,26	2,27±0,20*

* - вірогідність відмінності у порівнянні з показниками до лікування $p < 0,05$; L - вірогідність відмінності у порівнянні з показниками на левотироксині $p < 0,05$

ЛПВЩ (від 1,45±0,06 до 1,66±0,06 ммоль/л, $p < 0,05$), та КА (вихідні дані 3,27±0,33, після комбінованої терапії 2,27±0,20 ($p < 0,05$)).

У результаті проведеного лікування у обстежених пацієнтів було досягнуто еутиреоз (нормалізація показників ТТГ, вТ₄ та вТ₃), що свідчить про компенсацію гіпотиреозу (табл. 1). Слід також відмітити позитивні зміни у значеннях ХС і його складових, хоча лише деякі показники досягнули вірогідної різниці (ХС-ЛПВЩ, КА). Ці результати збігаються з даними інших наукових досліджень, де при досягненні еутиреозу у пацієнтів з гіпотиреозом реєструють покращення показників ліпідного профілю [15].

Призначення метформіну хворим на гіпотиреоз виявляє низку переваг таких як позитивний вплив на вуглеводний, ліпідний обмін, сприятливий ефект на ТТГ і вТ₃ (табл. 2). Зсув тиреотропного гормону вниз та вТ₃ ввверх під впливом метформіну, що був нами виявлений, співпадає із даними інших спостережень [5]. Висунуто припущення, яке пояснює цей ефект метформіну підвищенням сенсibiliзації клітин передньої долі гіпофізу до тироксину та активацією негативного зворотного зв'язку [11].

На тлі додаткового призначення піоглітазону до замісної монотерапії левотироксином вірогідно покращуються показники вуглеводного обміну та знижується вміст вТ₄ (табл. 3).

Висновки

1. Призначення сенситайзерів (метформін, піо-

літазон), хворим на гіпотиреоз із встановленою інсулінорезистентністю знижує рівень глікованого гемоглобіну, інсуліну та глюкози натще, індекс НОМА-IR.

2. На тлі додаткового призначення метформіну до левотироксину хворим з гіпотиреозом та інсулінорезистентністю встановлено зміни, що можна розглядати як тенденцію зниження рівня тиреотропного гормону та підвищення вмісту вільного трийодтироніну.

3. Поєднане використання піоглітазону з левотироксином у хворих на гіпотиреоз та інсулінорезистентність сприяє зниженню рівня вільного тироксину ($p < 0,05$).

Література

1. A peroxide-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides / M. W. McGowan, J. D. Artiss, D. R. Strandbergh, B. Zak // Clin. Chem. - 1983. - Vol. 29, N 4. - P. 538-542.
2. Bonser A. C-peptide measurement: methods and clinical utility / A. Bonser, P. Garcia-Webb // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. - 1984. - Vol. 19, N 2. - P. 297-352.
3. Borovikov V. Statistica: the art of analysis on PC. For professionals. S-Pb: Piter, 2001. - 656 p. Russian (Боровиков В. STATISTICA: Искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков - С-Пб.: Питер, 2001. - 656 с.)
4. Brenta G: Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? J Thyroid Res 2011, 3, 129-138.
5. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Gandossi E, Valentini U, De Martino E, Cimino A, Chiovato L, Agabiti-Rosei E, Castellano M: TSH-lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients: differences between euthyroid,

- untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T4 therapy patients. *Diabetes Care* 2009, 32(9), 1589-1590.
6. Chard T. An introduction to radioimmunoassay & related techniques /T. Chard. -Amsterdam : Elsevier, 1990. - 330 p.
 7. Diez JJ, Iglesias P: An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2012, 29(12), 1510-1514.
 8. Dora JM, Machado WE, Rheinheimer J, Crispim D, Maia AL: Association of the type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism with type 2 diabetes: case-control study and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2010, 163(3), 427-434.
 9. Estivalet AA, Leiria LB, Dora JM, Rheinheimer J, Bouças AP, Maia AL, Crispim D: D2 Thr92Ala and PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphisms interact in the modulation of insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Obesity (Silver Spring)* 2011, 19(4), 825-832.
 10. Festuccia WT, Oztezcan S, Laplante M, Berthiaume M, Michel C, Dohgu S, Denis RG, Brito MN, Brito NA, Miller DS, Banks WA, Bartness TJ, Richard D, Deshaies Y: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-mediated positive energy balance in the rat is associated with reduced sympathetic drive to adipose tissues and thyroid status. *Endocrinology* 2008, 149(5), 2121-2130.
 11. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, Roberts NW, Stevens RJ: Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. *Diabetes Care* 2012, 35(2), 446-454.
 12. Homogenous assay for measuring low-density lipoprotein cholesterol in serum with the block copolymer and β -cyclodextrin sulfate / H. Sugiuchi, T. Irie, Y. Uji [et al.] // *Clin. Chem.* - 1998. - Vol. 44, N 3. - P.552-531.
 13. Kalra S, Dhamija P, Das AK: Metformin: Midlife maturity, maiden charm. *Indian J Endocrinol Metab* 2012, 16(6), 1015-1018.
 14. Kouidhi S, Seugnet I, Decherf S, Guissouma H, Elgaaied AB, Demeneix B, Clerget-Froidevaux MS: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR γ) modulates hypothalamic Trh regulation in vivo. *Mol Cell Endocrinol* 2010, 317(1-2), 44-52.
 15. Kowalska I, Borawski J, Nikoćajuk A, Budlewski T, Otziomek E, Górska M, Stróczkowski M: Insulin sensitivity, plasma adiponectin and sICAM-1 concentrations in patients with subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine therapy. *Endocrine* 2011, 40(1), 95-101.
 16. Recommendations for improving cholesterol measurement : a report from the laboratory standardization panel of the national cholesterol education program // NIH Publication. - 1990. - Vol. 90, N 1. - P. 2964.
 17. Starkey K, Heufelder A, Baker G, Joba W, Evans M, Davies S, Ludgate M: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in thyroid eye disease: contraindication for thiazolidinedione use? *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88, 55-59.
 18. Tijssen P. Practice & Theory of Enzyme Immunoassays / P. Tijssen. -Amsterdam : Elsevier, 1985. - 230 p.
 19. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR: Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004, 27(6), 1487-1495.
 20. Zander R. Alkaline haematin D-575, a new tool for the determination of haemoglobin as an alternative to the cyanhaemoglobin method. I. Description of the method / R. Zander, W. Lang, H. U. Wolf // *Clin. Chim. Acta.* - 1984. - Vol. 136, N 1. - P. 83-93.