

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ДИФУЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ ДО ПОЧАТКУ МЕДИКАМЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ

О.П. Кіхтяк, О.З. Ліщук, Х.А. Москва

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра ендокринології (зав. - доц. А.М. Урбанович)

Реферат

Докази взаємозв'язку між рівнем тиреоїдних гормонів і вуглеводним обміном з'явилися понад 100 років тому, коли вперше було помічено, що надлишок гормонів щитоподібної залози призводить до погіршення метаболізму глюкози. Тиреоїдні гормони виявляють як агоністичну так і антагоністичну дію до інсуліну в різних органах і тканинах. Помічено, що важкий перебіг дифузного токсичного зоба (ДТЗ) призводить до дисфункції β -клітин острівців Лангерганса, що стає причиною порушень ліпідного та вуглеводного обміну.

Мета. Проаналізувати зміни показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на ДТЗ перед лікуванням.

Матеріал і методи. У дослідження увійшли 23 хворих на ДТЗ, середній вік яких був 42,3 роки, із них 19 жінок і 4 чоловіки. До контрольної групи увійшли 20 здорових осіб, їх середній вік - 41,6 р., які були співставлені за віком і статтю із основною групою. У сироватці крові визначали рівні тиреотропного гормону гіпофізу, вільного тироксину, вільного трийодтироніну, антитіл до пероксидази, антитіл до рецепторів тиреотропного гормону, антитіл до тиреоглобуліну, концентрацію глюкози, інсуліну та С-пептиду натще, вміст глікованого гемоглобіну. Досліджували показники ліпідного спектру крові: загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів високої щільності, холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів дуже низької щільності, тригліцериди. Обчислювали коефіцієнт атерогенності, індекси НОМА-IR, НОМА- β та індекс Каро.

Результати й обговорення. У пацієнтів із ДТЗ ми відзначили зміни показників вуглеводного обміну, а саме підвищення рівня інсуліну та С-пептиду, відмічено тенденцію до зростання глікованого гемоглобіну, підвищення індексів НОМА-IR та НОМА- β та зниження індексу Каро у порівнянні із контрольною групою. Щодо ліпідного обміну у хворих із ДТЗ перед лікуванням ми виявили вірогідне зниження вмісту загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, тригліцеридів та підвищення коефіцієнта атерогенності.

Висновки. Отримані дані підвищення вмісту глікованого гемоглобіну, інсуліну та С-пептиду натще, індексів інсулінорезистентності НОМА-IR, НОМА- β та зниження індексу Каро у хворих з ДТЗ у порівнянні із контрольною групою підтверджують наявність порушення вуглеводного обміну та чутливості до інсуліну. Результати дослідження свідчать, що ліпідний профіль у хворих із ДТЗ перед лікуванням характеризується суттєвими порушеннями, а саме підвищенням коефіцієнта атерогенності на тлі знижених по-

казників загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності та тригліцеридів. Детальне вивчення досі невідомих особливостей патогенезу інсулінорезистентності при ДТЗ дозволить ефективно проводити корекцію порушень вуглеводного та ліпідного обміну у цієї категорії пацієнтів від початку основного лікування.

Ключові слова: дифузний токсичний зоб, інсулінорезистентність

Abstract

FEATURES OF CHANGES IN CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH DIFFUSE TOXIC GOITER PRIOR TO DRUG THERAPY

O.P. KIKHTYAK, O.Z. LISHCHUK, H.A. MOSKVA

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. Evidence of relationship between the level of thyroid hormones and carbohydrate metabolism have appeared more than 100 years ago, as it was initially noted that the excess amount of thyroid hormones leads to deterioration of glucose metabolism. Thyroid hormones exert both agonistic and antagonistic effect on insulin in various organs and tissues. It is noticed that severe course of diffuse toxic goiter (DTG) leads to dysfunction of β -cells of the islets of Langerhans, causing disturbances of lipid and carbohydrate metabolism. The objective is to analyze the changes of indices in carbohydrate and lipid metabolism in patients with DTG prior to treatment.

Material and Methods. The study comprised 23 patients (19 women and 4 men) with DTG whose average age was 42.3. The control group included 20 healthy individuals; mean age was 41.6; age and sex were matched with the main group. The levels of thyroid stimulating hormone, free thyroxine, free triiodothyronine, peroxidase antibodies, and antibodies to thyroid stimulating hormone receptors, antibodies to thyroglobulin, glucose concentration, insulin and fasting C-peptide, glycated hemoglobin content have been defined in the blood serum. The indices of lipid spectrum of the blood: total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, lipoproteins of very low density, triglycerides have been investigated. Atherogenic lipid factor, HOMA-IR and HOMA- β indices, Caro index have been calculated.

Results and Discussion. We have noted changes in the indices of carbohydrate metabolism, viz. increasing insulin levels and C-peptide, and marked the tendency to increase of glycated hemoglobin, increased HOMA-IR and HOMA- β

indices and reduced Caro index in the patients with DTG compared to the control group. As to the lipid metabolism in patients with DTG prior to treatment, we found a probable reduction of total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol of very low density, and triglycerides, and the increased level of atherogenic lipid factor.

Conclusions. The obtained data of the increase in the content of glycated hemoglobin, insulin and fasting C-peptide, insulin resistance HOMA-IR, HOMA- β indices, and the reduction of Caro index confirm the presence of carbohydrate metabolism disorders and insulin sensitivity in patients with DTG compared with the control group. Research results indicate that the lipid profile is characterized by significant disturbances, namely the increase in atherogenic lipid factor against the background of lower indices of total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol of very low density and triglycerides in patients with DTG prior to the treatment. A detailed study of hitherto unknown features in the pathogenesis of insulin resistance in patients with DTG will promote effective correction of carbohydrate-lipid metabolism disturbances at the outset of main treatment in this category of patients.

Key words: diffuse toxic goiter, insulin resistance

Вступ

Докази взаємозв'язку між рівнем тиреоїдних гормонів і вуглеводним обміном з'явилися понад 100 років тому, коли вперше було помічено, що надлишок гормонів щитоподібної залози призводить до погіршення метаболізму глюкози [2]. Зокрема відомо, що на етапах патогенетичного розвитку захворювань щитоподібної залози тиреоїдні гормони виявляють як агоністичну так і антагоністичну дію на інсулін [3, 8]. Згідно із джерелами літератури, підвищений рівень гормонів щитоподібної залози є частою причиною порушення толерантності до глюкози. Такий стан може виникати через підвищену абсорбцію глюкози у шлунково-кишковому тракті, активацією глікоконезису, гліколізу та інших причин, що врешті-решт призводять до зростання постпрандіального інсуліну, вільних жирних кислот, а також збільшення утилізації глюкози периферійними тканинами за допомогою транспортерів-переносників GLUT [5]. Виявлено також, що важкий перебіг ДТЗ призводить до дисфункції β -клітин острівців Лангерганса, що стає причиною порушень ліпідного та вуглеводного обміну [12, 13].

Дисліпідемія є частою знахідкою у хворих із патологією щитоподібної залози. Дані багатьох експериментальних та клінічних досліджень вказують, що підвищений рівень тиреоїдних гормонів має несприятливий вплив на всі ланки ліпідного обміну, викликаючи кількісні і якісні зміни

ліпідів. Це зумовлює підвищений ризик раннього розвитку атеросклерозу, що часто виявляється загостреннями та наростанням ішемічної хвороби серця, церебральними змінами, тощо [10].

Метою праці було проаналізувати зміни показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на ДТЗ перед лікуванням.

Матеріал і методи

У дослідження увійшли 23 хворих на ДТЗ середній вік яких становив 42,3 роки, із них 19 жінок і 4 чоловіки. До контрольної групи увійшли 20 здорових осіб, середній вік яких становив 41,6 років, які були співставлені за віком і статтю із основною групою. Пацієнтів відбирали під час амбулаторного прийому у Львівському обласному ендокринологічному диспансері, а також після консультацій на кафедрі ендокринології Львівського національного медичного університету. Рандомізовані для дослідження хворі не мали значущої супровідної патології і не отримували жодного лікування з приводу ураження щитоподібної залози. Діагноз було верифіковано у відповідності до стандартних клінічних і лабораторно-інструментальних методів обстеження.

Усім учасникам дослідження проводили загально-клінічне обстеження, а також визначали рівні тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ), вільного тироксину (vT_4), вільного трийодтироніну (vT_3), антитіл до пероксидази (АТ-ТПО), антитіл до рецепторів тиреотропного гормону (АТ-рТТГ), антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), оцінювали концентрацію глюкози, інсуліну, С-пептиду натще, вміст глікованого гемоглобіну (HbA1c), обчислювали НОМА-індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR), НОМА-індекс функції β -клітин (НОМА- β) та індекс Каро (співвідношення глюкози до інсуліну); спостерігали за змінами у ліпідограмі, яка включала: загальний холестерин (ХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ), тригліцериди (ТГ), коефіцієнт атерогенності (КА).

Вміст С-пептиду, інсуліну визначали імунохемилюмінесцентним методом на імунологічному аналізаторі "Immulite 1000"; вміст глюкози в крові, HbA1c, ХС, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ вивчали на біохімічному аналізаторі

"COBAS INTEGRA 400 plus"; ТТГ, вТ₃, вТ₄, АТ-ПО, АТ-ТГ та АТ-рТТГ визначали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією за допомогою аналізатора Cobas 6000 (е 601 модуль) із використанням тест-систем фірми Roche Diagnostics (Швейцарія). Індокси НОМА-IR, НОМА-β, Каро та КА розраховували за такими формулами [14]:

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

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

$$\text{Індекс Каро} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} : \text{інсулін натще (мМО/л)};$$

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

Параметричні дані подано як $M \pm m$, оскільки розподіл показників був нормальний. Статистичне опрацювання даних проводили варіаційно-статистичним методом за допомогою програмного забезпечення "Excel" ("Microsoft Office", США) і пакету Statistica 7.0 ("Statsoft" США) [1]. Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм (критерій Стюдента). Різницю параметрів вважали статистично значущою за $p < 0,05$.

Результати й обговорення

У пацієнтів із ДТЗ (табл. 1) виявили вірогідне підвищення концентрації гормонів щитоподібної залози вТ₄ ($3,62 \pm 0,3$ нг/дл), вТ₃ ($14,23 \pm 1,38$ пг/мл)

у порівнянні зі здоровими пацієнтами, де рівень вТ₄ становив $1,12 \pm 0,02$ (нг/дл), а вТ₃ $3,01 \pm 0,06$ (пг/мл), відповідно. Водночас, рівень ТТГ у хворих на ДТЗ був вірогідно нижчим ($0,013 \pm 0,004$ мкМО/мл) у порівнянні зі здоровими особами ($1,87 \pm 0,09$ мкМО/мл, $p < 0,05$). Ми зафіксували вірогідне підвищення АТ-рТТГ, АТ-ПО, АТ-ТГ, що виразно свідчило на наявність ДТЗ. Було помічено, що підвищений рівень гормонів щитоподібної залози збільшує β-адренергічну чутливість, що може бути причиною порушення метаболізму глюкози, незважаючи на нормальний рівень циркулюючих катехоламінів у крові [6].

У пацієнтів з ДТЗ ми відзначили зміни показників вуглеводного обміну. Зміни інсуліну та С-пептиду натще були вірогідними $-12,81 \pm 0,63$ (мМО/л) та $2,4 \pm 0,12$ (нг/мл) до $8,2 \pm 0,42$ (мМО/л) та $1,84 \pm 0,11$ (нг/мл) відповідно. При аналізі рівня глюкози у хворих на ДТЗ вірогідних змін не було виявлено. Відмічено тенденцію до вірогідних змін ($0,05 < p < 0,1$) за даними HbA1c ($5,02 \pm 0,11\%$) у хворих на ДТЗ у порівнянні зі здоровими пацієнтами ($4,76 \pm 0,08\%$), відповідно. Ці результати збіглися із даними інших наукових досліджень, де реєстрували погіршення показників вуглеводного обміну перед лікуванням у хворих на ДТЗ [11, 13].

Для встановлення інсулінорезистентності у хворих на ДТЗ були обчислені та проаналізовані дані таких індексів: НОМА-IR, НОМА-β, Каро. У хворих з ДТЗ було зафіксовано вірогідні зміни

Таблиця 1

Показники здорових осіб (n=20) і хворих на ДТЗ (n=23) перед лікуванням ($M \pm m$)

Показники	Референтні значення	Здорові особи	Хворі на ДТЗ
вТ ₄ (нг/дл)	0,93–1,7	$1,12 \pm 0,02$	$3,62 \pm 0,3^*$
вТ ₃ (пг/мл)	2,5–4,3	$3,01 \pm 0,06$	$14,23 \pm 1,38^*$
ТТГ (мкМО/мл)	0,27–4,2	$1,87 \pm 0,09$	$0,013 \pm 0,004^*$
АТ-рТТГ (МЕ/л)	<1,75	$0,8 \pm 0,08$	$11,57 \pm 1,66^*$
АТ-ПО (МЕ/мл)	<34,0	$14,06 \pm 0,94$	$171,74 \pm 40,99^*$
АТ-ТГ (МЕ/мл)	<115,0	$30,16 \pm 3,19$	$195,85 \pm 24,16^*$
Глюкоза (ммоль/л)	4,11–6,05	$4,99 \pm 0,13$	$5,26 \pm 0,12$
HbA1c (%)	4,8–5,5	$4,76 \pm 0,08$	$5,02 \pm 0,11$
С-пептид (нг/мл)	1,1–4,4	$1,84 \pm 0,11$	$2,4 \pm 0,12^*$
Інсулін (мМО/л)	2,6–24,9	$8,2 \pm 0,42$	$12,81 \pm 0,63^*$
НОМА-IR (ум.од)	<2,77	$1,91 \pm 0,14$	$3,16 \pm 0,21^*$
НОМА-β (ум.од)	100	$114,95 \pm 5,15$	$148,69 \pm 4,17^*$
Каро (ум.од)	>0,33	$0,63 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,01^*$
ХС (ммоль/л)	<5,2	$4,53 \pm 0,1$	$3,84 \pm 0,14^*$
ТГ (ммоль/л)	<2,3	$1,34 \pm 0,1$	$0,98 \pm 0,11^*$
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	>1,68	$1,72 \pm 0,05$	$1,31 \pm 0,09^*$
ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	<4,78	$2,52 \pm 0,07$	$2,25 \pm 0,1^*$
ХС-ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,26–1,00	$0,33 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,02^*$
КА (ум.од.)	<3	$1,64 \pm 0,05$	$2,17 \pm 0,21^*$

* - вірогідність відмінності показників у порівнянні з показниками групи здорових осіб ($p < 0,05$)

($p < 0,05$) індексів НОМА-IR ($3,16 \pm 0,21$) та НОМА- β ($148,69 \pm 4,17$) у порівнянні із контрольною групою ($1,91 \pm 0,14$ та $114,95 \pm 5,15$, відповідно). Індекс Каро був вірогідно нижчим у пацієнтів із ДТЗ ($0,42 \pm 0,01$) у порівнянні зі здоровими особами ($0,63 \pm 0,02$). Отримані результати вказують на те, що підвищення рівня тиреоїдних гормонів часто супроводжується появою інсулінорезистентності. Ця теорія співпадає із даними інших досліджень, де було виявлено, що індекс НОМА-IR і інсулін позитивно корелює із vT_3 й vT_4 у пацієнтів із хворобою Грейвса [7].

Зміни показників ліпидограми при порівнянні значень здорових осіб до хворих на ДТЗ були значними. Ми виявили вірогідне зниження вмісту ХС від ($4,53 \pm 0,1$ до $3,84 \pm 0,14$ ммоль/л), рівня ХС-ЛПВЩ ($1,72 \pm 0,05$ до $1,31 \pm 0,09$ ммоль/л) та ХС-ЛПНЩ ($2,52 \pm 0,07$ до $2,25 \pm 0,1$ ммоль/л), концентрації ТГ ($1,34 \pm 0,1$ до $0,98 \pm 0,11$ ммоль/л), тенденцію до вірогідної відмінності за даними ХС-ЛПДНЩ ($0,33 \pm 0,02$ до $0,27 \pm 0,02$ ммоль/л, $0,05 < p < 0,1$). Враховуючи, що КА визначається за допомогою значень ХС та ХС-ЛПВЩ, спостерігали вірогідне підвищення коефіцієнта КА ($p < 0,05$) у хворих на ДТЗ ($2,17 \pm 0,21$ ум.од.) у порівнянні зі здоровими особами ($1,64 \pm 0,05$ ум.од.). У дослідженні Demellawу Е.І. і співавт., де оцінювали взаємозв'язок між ліпідним обміном і чутливістю до інсуліну при гіпертиреозі, констатували позитивний кореляційний зв'язок між рівнем загального холестерину та індексу НОМА-IR із тиреоїдними гормонами (vT_3 і vT_4) [4].

Висновки

1. Отримані дані підвищення вмісту глікованого гемоглобіну, інсуліну та С-пептиду натще, індексів інсулінорезистентності НОМА-IR, НОМА- β та зниження індексу Каро у хворих з ДТЗ у порівнянні з контрольною групою підтверджують наявність порушення вуглеводного обміну та чутливості до інсуліну.

2. Результати дослідження свідчать, що ліпідний профіль у хворих із ДТЗ перед лікуванням характеризується суттєвими порушеннями, а саме підвищенням коефіцієнта атерогенності на тлі знижених показників загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності та тригліцеридів.

3. Детальне вивчення досі невідомих особливостей патогенезу інсулінорезистентності при ДТЗ дозволить ефективно проводити корекцію порушень вуглеводного та ліпідного обміну у цієї категорії пацієнтів від початку основного лікування.

Література

1. 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.)
2. Brenta G: Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? J Thyroid Res 2011, 3, 129-138.
3. Brenta G: Diabetes and thyroid disorders. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease 2010, 10, 172-177.
4. Demellawу E, Mohamed A, Rania A: New insight into the pathogenesis of insulin resistance in hyperthyroidism and hypothyroidism. Egypt J Intern Med 2015, 25, 191-195.
5. Dimitriadis G, Maratou E, Boutati E: IGF-I increases the recruitment of GLUT4 and GLUT3 glucose transporters on cell surface in hyperthyroidism. Eur J Endocrinol 2008, 158(2), 361-366.
6. Kamal A, Bagavathy A, Mona M: Effects of treatment of Hyperthyroidism on glucose homeostasis, insulin secretion and markers of bone turnover. Endocrine Practice 2006, 12(2), 121-130.
7. Kapadia KB, Bhatt PA, Shah JS: Association between altered thyroid state and insulin resistance. J Pharmacol Pharmacother 2012, 3, 156-160.
8. Kikhtyak OP: Mechanisms of insulin resistance development and its targets. Ukrainian Medical Journal 2013, 5(97), 99-102. Ukrainian (Кіхтяк О.П. Механізми розвитку інсулінорезистентності та її мішені. Український медичний часопис 2013, 5(97), 99-102.)
9. Lishchuk OZ, Kikhtyak OP, Moskva HA, Lishchuk BF: Changes in sensitivity to insulin in the pathogenesis of diffuse toxic goiter. Clinical endocrinology and endocrine surgery 2014, 1(46), 77-82. Ukrainian (Ліщук О.З., Кіхтяк О.П., Москва Х.А., Ліщук Б.Ф. Зміни чутливості до інсуліну в патогенезі дифузного токсичного зоба. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014, 1(46), 77-82.)
10. Miklosz A, Chabowski A, Gorski J: Effects of hyperthyroidism on lipid content and composition in oxidative and glycolytic muscles in rats. J Phys PharmAdv 2012, 63, 403-410.
11. Pankiv V.I. The relationship between the pathology of the thyroid gland and type 2 diabetes. Health of Ukraine 2013, 2, 36-37. Ukrainian (Паньків В.І. Взаємозв'язок між патологією щитоподібної залози і цукровим діабетом 2 типу. Здоров'я України 2013, 2, 36-37.)
12. Pavliuk PM: Disordered glucose tolerance in diffuse toxic goiter. Prob. Endokrinol 1990, 36(2), 17-21.
13. Purohin P: Estimation of serum insulin, homeostasis model assessment-insulin resistance and C-peptide can help identify possible cardiovascular disease risk in thyroid disorder patients. Indian J Endocr Metab 2012, 16(6), 97-103.
14. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR: Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care 2004, 27(6), 1487-1495.