

УДК 616.441-008.61-099-085.252-07:616.153-07]

ЛІЩУК О.З.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра ендокринології,  
м. Львів, Україна

## ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ НА ПОКАЗНИКИ ТИРЕОЇДНОЇ ПАНЕЛІ, ВУГЛЕВОДНИЙ ТА ЛІПІДНИЙ ОБМІН У ХВОРИХ НА ДИФУЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ

**Резюме.** Метою дослідження було вивчення впливу метформіну на показники тиреоїдних гормонів, вуглеводного та ліпідного обміну хворих з дифузним токсичним зобом та наявною інсулінорезистентністю. У статті наводяться результати дослідження, у якому взяв участь 21 хворий з дифузним токсичним зобом. Лікування проводили у два етапи по 3 місяці кожен. На першому етапі усі пацієнти отримували тиреостатичну терапію тирозолом, а на другому етапі з метою корекції інсулінорезистентності додатково було призначено метформін. Отримані результати свідчать на користь нормалізації індексу HOMA-IR за рахунок зниження рівня глюкози та інсуліну натще, а також деякого підвищення тиреотропного гормону та зниження вільного тироксину в межах референтних норм на тлі комбінованого лікування тирозолом з метформіном.

**Ключові слова:** дифузний токсичний зоб, інсулінорезистентність, тирозол, метформін.

Робота є фрагментом комплексної наукової-дослідної роботи кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості метаболічних та функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи та органів травлення у хворих на цукровий діабет» (номер державної реєстрації 0111U000131, шифр роботи ІН.09.0001.11).

### Вступ

Уперше негативний вплив тиреотоксикозу на перебіг цукрового діабету (ЦД) був описаний в 1927 році вченими Coller і Huggins [7]. З того часу було опубліковано результати великої кількості досліджень, які вивчали взаємозв'язок дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ) з інсулінорезистентністю (ІР) [5, 11]. Групою науковців було виявлено, що у пацієнтів із тиреотоксикозом та супутнім ЦД після тиреоїдектомії спостерігається покращення показників вуглеводного обміну [7]. Вплив гормонів ЩЗ на регуляцію рівня глюкози пов'язують зі зміною секреції інсуліну та гормонів інсулінових антагоністів, абсорбції глюкози в кишечнику та утилізації її жировою та м'язовою тканинами, стимуляції глюко-неогенезу в печінці. Гормони ЩЗ регулюють експресію генів у периферійних тканинах, що впливають на гліколіз і транспорт глюкози [4]. З'ясовано, що ІР при дифузному токсичному зобі (ДТЗ) пов'язана з підвищеною секрецією адипокінів, зокрема інтерлейкіну-6

(ІЛ-6) та фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-α) [6, 9]. Є дані про те, що трийодтиронін через дію на гіпоталамо-гіпофізарну систему здатний посилювати метаболізм глюкози в печінці. Цей ефект реалізується через симпатичні волокна, що беруть участь в іннервації гепатоцитів, та не залежить від рівня тиреоїдних гормонів, інсуліну та вмісту кортикостероїдів у крові [14]. Особливості патогенетичних механізмів ІР на фоні ДТЗ спонукали до пошуку оптимальних методів її корекції.

До медикаментозних засобів, які зменшують ІР, відносять метформін (група бігуанідів) та піоглітазон (група тiazолідиндіонів). Метформін застосовують у лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу та для його профілактики на стадії предіабету, при синдромі полікістозних яєчників, ожирінні, неалкогольному жировому стеатозі печінки. Метформін — єдиний представник цієї групи, який визнаний усіма діабетичними та ендокринологічними асоціаціями у світі, зокрема Американською діабетичною асоціацією (American Diabetes Association), Європейською

Адреса для листування з автором:

Ліщук Оріся Зіновіївна

E-mail: orusja55@ukr.net

© Ліщук О.З., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

асоціацією з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes) [3]. Метформін також рекомендований Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2-го типу» як препарат першої лінії терапії хворих із вперше діагностованим ЦД 2-го типу [2]. Метформін має широкий спектр фармакодинамічних ефектів, головними з яких є зниження продукції глюкози печінкою і збільшення її поглинання периферійними тканинами, зменшення концентрації вільних жирних кислот та тригліцеридів у плазмі крові, сповільнення всмоктування глюкози в кишечнику. Відомі також дослідження впливу метформіну на тиреоїдний статус у хворих на ЦД. Було відмічено, що під впливом лікування метформіном у хворих на ЦД 2-го типу без порушеної тиреоїдної функції рівень тиреотропного гормону залишається без змін [13].

**Метою** нашої роботи було з'ясувати вплив метформіну, під торговою назвою Метамін SR (ТОВ «Кусум Фарм», Україна), на показники тиреоїдних гормонів, вуглеводного та ліпідного обміну хворих з дифузним токсичним зобом та наявною інсулінорезистентністю.

## Матеріали і методи

У дослідження включили 21 хворого на ДТЗ, середній вік яких становив 41,4 року, з них 18 жінок і 3 чоловіки. Пацієнтів відбирали під час амбулаторного прийому у Львівському обласному ендокринологічному диспансері, а також після консультацій на кафедрі ендокринології Львівського національного медичного університету. Обрані для дослідження хворі не мали значущої супутньої патології і не отримували жодного лікування з приводу ураженої щитоподібної залози. Тривалість дослідження становила  $180 \pm 10$  діб. Дослідження проводили у два етапи по 3 місяці кожен. На першому етапі усі пацієнти отримували тиреостатичну терапію тирозолом у дозі, що підбиралась індивідуально і коливалась в межах від 5 до 30 мг на добу з метою досягнення еутиреозу. На другому етапі всім пацієнтам до тиреостатичної терапії додатково призначили метформін по 500 мг, під торговою назвою Метамін SR, двічі на добу — зранку і ввечері після їди. До і після кожного етапу терапії у пацієнтів визначали рівні тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ), вільного тироксину ( $vT_4$ ), вільного трийодтироніну ( $vT_3$ ), оцінювали концентрацію глюкози та інсуліну натще, вміст глікованого гемоглобіну (HbA1c), обчислювали індекс інсулінорезистентності НОМА-IR, спостерігали за змінами у ліпідограмі (загальний холестерин (ХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди (ТГ)).

Уміст інсуліну визначали імунохемилюмінесцентним методом на імунологічному аналізаторі Immulite 1000; вміст глюкози в крові, HbA1c, ХС, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ТГ вивчали на біохімічному аналізаторі COBAS INTEGRA 400 plus; ТТГ,  $vT_3$ ,  $vT_4$  визначали

імунохімічним методом з електрохемилюмінесцентною детекцією за допомогою аналізатора Cobas 6000 (e601 модуль) з використанням тест-систем фірми Roche Diagnostics (Швейцарія). Індекс НОМА-IR (Homeostatis model assessment) розраховували за формулою [14]:  $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мМО/л)} : 22,5$ .

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

## Результати й обговорення

У результаті проведеного лікування тирозолом хворих на ДТЗ та ІР виявлено зміни показників тиреоїдної панелі (табл. 1). Виявлено вірогідне підвищення концентрації ТТГ від  $0,02 \pm 0,00$  мМО/л до  $1,75 \pm 0,12$  мМО/л ( $p < 0,001$ ), а після додаткового призначення метформіну подальше його зростання до  $2,20 \pm 0,03$  мМО/л ( $p < 0,05$ ). Відмічено зниження  $vT_4$  від  $4,46 \pm 0,35$  нг/дл до  $1,65 \pm 0,06$  нг/дл на тлі лікування тирозолом ( $p < 0,001$ ) та до значень  $1,57 \pm 0,05$  нг/дл на тлі комбінованого лікування тирозолом і метформіном ( $p < 0,001$ ) порівняно з вихідними даними. Було виявлено високовірогідне зниження  $vT_3$  від  $16,18 \pm 1,07$  пг/мл до  $3,48 \pm 0,11$  пг/мл на тлі лікування тирозолом ( $p < 0,001$ ) та до  $3,28 \pm 0,10$  пг/мл на тлі комбінованого лікування тирозолом з метформіном ( $p < 0,001$ ) порівняно зі стартовими показниками. Отримані результати свідчать про ефективність лікування та досягнення еутиреозу у хворих на ДТЗ.

Відзначили вірогідне підвищення індексу маси тіла від  $20,88 \pm 0,44$  кг/м<sup>2</sup> до  $22,18 \pm 0,39$  кг/м<sup>2</sup> на фоні лікування тирозолом ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про нормалізацію обмінних процесів організму в цілому, оскільки схожі результати отримав С. Тене [8]. Ми можемо стверджувати, що збільшення маси тіла у даному випадку є позитивним результатом сповільнення катаболічних процесів. На тлі лікування тирозолом було відмічено відсутність вірогідних змін з боку досліджуваних нами показників вуглеводного обміну.

Аналіз отриманих даних виявив вірогідні зміни при порівнянні кінцевих показників з результатами, отриманими після тиреостатичної терапії. Так, рівень глюкози знизився до  $5,20 \pm 0,10$  ммоль/л з  $5,56 \pm 0,15$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), інсулін досяг значень  $11,53 \pm 0,43$  мМО/л порівняно з  $13,09 \pm 0,54$  мМО/л ( $p < 0,05$ ), індекс НОМА-IR знизився до  $2,70 \pm 0,14$  ум.од. з  $3,30 \pm 0,20$  ум.од. ( $p < 0,05$ ). Було відмічено тенденцію вірогідних змін показника HbA1c, який зменшився до  $4,90 \pm 0,07$  % з  $5,11 \pm 0,09$  % ( $0,05 < p < 0,1$ ). Такі зміни вуглеводного обміну можемо пояснити позитивним впливом метформіну на рівень ІР, що підтверджується даними індексу НОМА-IR.

**Таблиця 1. Динаміка досліджуваних показників залежно від етапу лікування хворих на ДТЗ та інсулінорезистентність**

Показники	Референтні значення	Перед лікуванням (0-й етап)	На фоні тирозолу (1-й етап)	На фоні тирозолу + метформін (2-й етап)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	18,5–24,9	20,88 ± 0,44	22,18 ± 0,39*	21,79 ± 0,35
вТ <sub>4</sub> , нг/дл	0,93–1,7	4,46 ± 0,35	1,65 ± 0,06*	1,57 ± 0,05*
вТ <sub>3</sub> , пг/мл	2,5–4,3	16,18 ± 1,07	3,48 ± 0,11*	3,28 ± 0,10*
ТТГ, мкМО/мл	0,27–4,2	0,02 ± 0,00	1,75 ± 0,12*	2,20 ± 0,13*.*
Глюкоза, ммоль/л	4,11–6,05	5,68 ± 0,16	5,56 ± 0,15	5,20 ± 0,10*.*
HbA1c, %	4,8–5,5	5,17 ± 0,10	5,11 ± 0,09	4,90 ± 0,07*.*
Інсулін, мМО/л	2,6–24,9	13,10 ± 0,55	13,09 ± 0,54	11,53 ± 0,43*.*
НОМА-IR, ум.од.	< 2,77	3,39 ± 0,22	3,30 ± 0,20	2,70 ± 0,14*.*
ХС, ммоль/л	< 5,2	3,89 ± 0,12	4,15 ± 0,13	4,28 ± 0,12*
ЛПВЩ, ммоль/л	> 1,68	1,20 ± 0,07	1,27 ± 0,04	1,33 ± 0,04
ЛПНЩ, ммоль/л	< 4,78	2,37 ± 0,07	2,55 ± 0,07#	2,59 ± 0,07*
ТГ, ммоль/л	< 2,3	1,05 ± 0,06	1,07 ± 0,05	1,09 ± 0,06

**Примітки:** \* – вірогідність відмінності порівняно з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ); \*\* – вірогідність відмінності порівняно з показниками на фоні лікування тирозолом ( $p < 0,05$ ); # – тенденція вірогідних змін порівняно з показниками до лікування ( $0,05 < p < 0,1$ ); \*\* – тенденція вірогідних змін порівняно з показниками на фоні лікування тирозолом ( $0,05 < p < 0,1$ ).

Отримані дані ліпідного обміну свідчать про вірогідне підвищення показників ХС до  $4,28 \pm 0,12$  ммоль/л після закінчення усіх етапів лікування порівняно зі значеннями  $3,89 \pm 0,12$  ммоль/л, що були до початку лікування ( $p < 0,05$ ). Вірогідні зміни ( $p < 0,05$ ) були зареєстровані при аналізі даних ЛПНЩ при порівнянні вихідних даних ( $2,37 \pm 0,07$  ммоль/л) із значеннями, отриманими після комбінованої терапії ( $2,59 \pm 0,07$  ммоль/л). Водночас відмітили тенденцію до вірогідної відмінності ( $0,05 < p < 0,1$ ) рівнів ЛПНЩ при порівнянні результатів до лікування ( $2,37 \pm 0,07$  ммоль/л) із значеннями, отриманими на фоні монотерапії тирозолом ( $2,55 \pm 0,07$  ммоль/л). Багато авторів описують порушення ліпідного обміну у хворих з ДТЗ, а саме зниження показників ХС, ЛПНЩ [12]. Ми також можемо підтвердити наявність такої картини. Отже, підвищення рівня ХС та ЛПНЩ у результаті моно- та комбінованої терапії відображає позитивну динаміку у лікуванні пацієнтів з даною патологією. Також слід відмітити, що підвищення показників ліпідного обміну не перевищувало референтних меж; ці показники знаходилися на рівні своїх оптимальних значень. Варто звернути увагу, що рівні ЛПВЩ усе ще залишалися низькими, навіть після другого етапу лікування, та не досягнули нижньої межі референтних норм. Подібна картина ліпідного обміну була описана в дослідженнях V. Sundaram and J. Pierre [10, 15], з появою змін у значеннях ЛПВЩ лише за умови більш тривалого спостереження.

## Висновки

1. У результаті проведеного лікування тирозолом пацієнтів з дифузним токсичним зобом та інсулінорезистентністю було досягнуто еутиреоз за даними рівня

тиреотропного гормона, вільного тироксину та вільного трийодтироніну.

2. Додаткове призначення метформіну, під торговою назвою Метамін SR 500 мг (ТОВ «Кусум Фарм», Україна), до тиреостатичної терапії тирозолом упродовж трьох місяців дослідження хворих на дифузний токсичний зоб з наявною інсулінорезистентністю сприяло підвищенню рівня тиреотропного гормона та зниженню вмісту вільного тироксину в межах референтних норм.

3. У результаті дослідження хворих із дифузним токсичним зобом та супутньою інсулінорезистентністю відмітили незначне підвищення таких показників ліпідного обміну, як загальний холестерин та холестерин ліпопротеїдів низької щільності, які не перевищували референтних меж та знаходилися на рівні своїх оптимальних значень.

4. На тлі комбінованого лікування тирозолом і метформіном, під торговою назвою Метамін SR 500 мг (ТОВ «Кусум Фарм», Україна), хворих з дифузним токсичним зобом та інсулінорезистентністю було виявлено нормалізацію індексу інсулінорезистентності НОМА-IR за рахунок зниження рівня глюкози та інсуліну натще.

5. Тиреостатична терапія тирозолом не усуває наявну інсулінорезистентність у хворих з дифузним токсичним зобом після трьох місяців спостереження.

## Список літератури

1. Боровиков В. STATISTICA: Искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2

тину // *Міжнарод. ендокрин. журн.* — 2013. — № 1. — С. 116-169.

3. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm consensus statement / A.J. Garber, M.J. Abrahamson, J.I. Barzilay [et al.] // *Endocr. Pract.* — 2013. — Vol. 19, № 2. — P. 536-557.

4. Beylot M. Thyroid hormones and intermediary metabolism / M. Beylot, M. Laville // *The thyroid and tissues.* — Stuttgart and New York: Schattauer. — 1994. — P. 47-59.

5. Brenta G. Potential therapeutic applications of thyroid hormone analogs / G. Brenta, S. Danzi, I. Klein // *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism.* — 2007. — Vol. 3. — P. 632-640.

6. Brenta G. Diabetes and thyroid disorders / G. Brenta // *British Journal of Diabetes & Vascular Disease.* — 2010. — № 10(4). — P. 172-177.

7. Coller F.A. Effect of hyperthyroidism upon diabetes mellitus: striking improvement in diabetes mellitus from thyroidectomy / F.A. Coller, C.B. Huggins // *Annals of Surgery.* — 1927. — Vol. 86. — P. 877-884.

8. Correction of insulin resistance in methimazole — treated patients with Graves' disease / C. Tene, A. Zarete, L. Basurto [et al.] // *Rew. Invest. Clin.* — 2001. — Vol. 53, № 6. — P. 531-535.

9. Duntas L.H. The Interface between thyroid and diabetes mellitus / L.H. Duntas, J. Orgiazzi, G. Brabant // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* — 2011 Feb 24. — Doi 10.1111/j.1365-2265.2011.04029.

10. Insulin sensitivity and exogenous insulin clearance in Graves' disease / J. Pierre, L. Tappy, B. Scazziga [et al.] // *Diabetes.* — 2014. — Vol. 35 (2). — P. 178-181.

11. Kadiyala R. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies / R. Kadiyala, R. Peter, O. Okosieme // *International Journal of Clinical Practice.* — 2010. — Vol. 64. — P. 1130-1139.

12. Kapadia K., Bhatt P., Shah J. Association between altered thyroid state and insulin resistance // *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics.* — 2012. — Vol. 3. — P. 156-160.

13. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver / L.P. Klieverik, S.F. Janssen, A. Riel [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2009. — № 106. — P. 5966-5971.

14. TSH-lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients: differences between euthyroid, untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T4 therapy patients / C. Cappelli, M. Rotondi, I. Pirola [et al.] // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32, № 9. — P. 1589-1590.

15. Sundaram V. Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation / V. Sundaram, A. Hanna, N. Koneru // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* — 1997. — Vol. 82 (10). — P. 3421-3424.

Отримано 18.02.16 ■

Лищук О.З.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, кафедра эндокринологии, г. Львов, Украина

#### ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ТИРЕОИДНОЙ ПАНЕЛИ, УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ДИФFUЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

**Резюме.** Целью исследования было изучение влияния метформина на показатели тиреоидных гормонов, углеводного и липидного обмена больных с диффузным токсическим зобом и имеющейся инсулинорезистентностью. В статье приводятся результаты исследования, в котором принял участие 21 больной с диффузным токсическим зобом. Лечение проводили в два этапа по 3 месяца каждый. На первом этапе все пациенты получали тиреостатическую терапию тирозолом, а на втором этапе с целью коррекции инсулинорезистентности дополнительно был назначен метформин. Полученные результаты свидетельствуют в пользу нормализации индекса HOMA-IR за счет снижения уровня глюкозы и инсулина натощак, а также некоторого повышения тиреотропного гормона и снижения свободного тироксина в пределах референтных норм на фоне комбинированного лечения тирозолом с метформином.

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, инсулинорезистентность, тирозол, метформин.

Lishchuk O.Z.

Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Department of Endocrinology, Lviv, Ukraine

#### THE INFLUENCE OF METFORMIN ON THE INDICES OF THYROID PANEL, CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH DIFFUSE TOXIC GOITER AND INSULIN RESISTANCE

**Summary.** The goal of this investigation was to study the influence of metformin on the indices of thyroid hormones, carbohydrate and lipid metabolism in patients with diffuse toxic goiter and insulin resistance. The article presents the results of the study of 21 patients with diffuse toxic goiter. Treatment was conducted in two phases and each phase lasted for 3 months. During the first phase all patients received thyreostatic therapy with thyrozol, metformin was additionally prescribed in order to correct insulin resistance on the second phase. The obtained results are the evidence in favor of HOMA-IR index normalization by reducing glucose and fasting insulin, and slight increase in thyroid stimulating hormone and free thyroxine reduction within the referential standards against the background of combined treatment with thyrozol and metformin.

**Key words:** diffuse toxic goiter, insulin resistance, thyrozol, metformin.