

Чмир Н.В.

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

Роль щитоподібної залози при метаболічному синдромі та в поєднанні з хронічною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(8):740-743. doi: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154853

Резюме. Актуальність. Метаболічний синдром (МС), в основі якого лежать порушення ліпідного, вуглеводного обміну та гормонального статусу, зокрема функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарної і тиреоїдної систем, є актуальною проблемою XXI століття, виступає як критерій тяжкості перебігу цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та ішемічної хвороби серця (ІХС). Функціональний стан щитоподібної залози (ЩЗ) при МС дедалі частіше стає об'єктом досліджень багатьох вчених. Доведено, що в регуляції секреції інсуліну важливе місце посідають гормони ЩЗ, відома концепція гіпотиреозіндукованого МС. Субклінічний гіпотиреоз є незалежним фактором ризику атеросклерозу та гострого коронарного синдрому у жінок старшого віку. З огляду на це важливо приділити значну увагу дослідженню ЩЗ при коморбідній патології. **Мета дослідження:** вивчення функціонального стану щитоподібної залози при метаболічному синдромі та в поєднанні з хронічною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу в стані компенсації та декомпенсації. **Матеріали та методи.** Обстежено 319 пацієнтів із МС в поєднанні його з хронічною ІХС і ЦД 2-го типу в стані компенсації та декомпенсації. Залежно від наявності чи відсутності поєднаної патології сформовано шість груп пацієнтів із МС. Першу групу становили пацієнти з МС без ускладнень, другу групу — особи з МС та компенсованим ЦД 2-го типу, третю групу — хворі з МС та декомпенованим ЦД 2-го типу, четверту групу — особи з МС у поєднанні з хронічною ІХС, п'яту групу — хворі з МС у поєднанні з хронічною ІХС та компенсованим ЦД 2-го типу, шосту групу — пацієнти з МС, хронічною ІХС та декомпенованим ЦД 2-го типу. Пацієнтам визначали рівні тиреотропного гормону (ТТГ), кортизолу, вільного тироксину (вТ₄), а також антитіло до тиреоглобуліну і тиреоїдної пероксидази з метою з'ясування функціонального стану ЩЗ і підтвердження її патогенетичної участі в цій комплексній патології. **Результати.** Для МС без ускладнень, а також для МС із хронічною ІХС і МС з хронічною ІХС та ЦД в стані компенсації властиве збільшення рівня ТТГ. Ці зміни вказують на наявність субклінічного гіпотиреозу, беручи до уваги нормальні рівні вТ₄. Зрушення кортизолу при цьому характерні спочатку в сторону його підвищення при МС без ускладнень, з подальшим його зниженням. При МС з хронічною ІХС та декомпенованому ЦД рівень ТТГ перебуває на рівні контрольної групи, що вказує на нормалізацію функції ЩЗ, з одночасним підвищенням рівня кортизолу. **Висновки.** Рівні ТТГ та кортизолу є маркерами тяжкості перебігу поєднаної патології (МС з хронічною ІХС та ЦД 2-го типу).

Ключові слова: метаболічний синдром; цукровий діабет 2-го типу; хронічна ішемічна хвороба серця; тиреотропний гормон; кортизол

Вступ

Метаболічний синдром (МС), в основі якого лежать порушення ліпідного, вуглеводного обміну та гормонального статусу, зокрема функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарної і тиреоїдної систем, є актуальною проблемою XXI століття, виступає як критерій тяжкості перебігу цукрового діабету (ЦД)

2-го типу та ішемічної хвороби серця (ІХС) [1, 2]. Функціональний стан щитоподібної залози (ЩЗ) при МС дедалі частіше стає об'єктом досліджень багатьох вчених [3–5]. Доведено, що в регуляції секреції інсуліну важливе місце посідають гормони ЩЗ, відома концепція гіпотиреозіндукованого МС. Субклінічний гіпотиреоз є незалежним фактором ризику атероскле-

розу та гострого коронарного синдрому у жінок старшого віку. З огляду на це важливо приділити значну увагу дослідженню ЩЗ при коморбідній патології.

Проблема оцінки функціонального стану ЩЗ при МС, особливо при поєднаних та ускладнених його формах, потребує патогенетичного та клінічного подальшого дослідження [6–8]. В першу чергу до кінця не з'ясована приналежність субклінічного гіпотиреозу в розвитку ускладнень МС, що має значення для корекції даних комплексних зрушень та їх прогнозу [9–12]. На нашу думку, беручи до уваги дослідження авторів, низку відповідей на ці питання можна отримати в подальшому, вивчивши дану комплексну патологію у взаємозв'язку функції ЩЗ та наднирникових залоз.

Мета дослідження: вивчення функціонального стану щитоподібної залози при метаболічному синдромі та в поєднанні з хронічною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу в стані компенсації та декомпенсації.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі 5-ї міської клінічної лікарні м. Львова та Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного ендокринологічного центру. Обстежено шість груп пацієнтів із МС віком від 22 до 54 років, із них 91 чоловік (28,53 %) і 228 жінок (71,47 %). Перша група — це 82 хворі із МС без ускладнень, друга група — 39 осіб із МС та компенсованим ЦД 2-го типу, третя — 35 хворих із МС та декомпенованим ЦД 2-го типу, в четверту групу входили 44 особи з МС у поєднанні з хронічною ІХС, п'ята група — 44 хворі з МС, хронічною ІХС та компенсованим ЦД 2-го типу, шосту групу становили 75 пацієнтів із МС, хронічною ІХС та декомпенованим ЦД 2-го типу. У контрольну групу ввійшли 40 практично здорових осіб віком від 24 до 40 років. У всіх досліджуваних групах хворих МС характеризувався II та III ступенями ожиріння. Хронічна ІХС була представлена стабільною стенокардією I та II ФК (за класифікацією Канадської асоціації кардіологів).

Діагноз ІХС встановлено на основі клінічних, електрокардіографічних критеріїв, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC), а також Американської асоціації серця (AHA).

Критеріями виключення були наявність у пацієнтів іншої супутньої патології, в тому числі гострих

і хронічних захворювань у стадії маніфестації клінічних проявів, онкологічні та гематологічні захворювання тощо.

Діагноз МС встановлено згідно з діагностичними критеріями IDF (International Diabetes Federation). Верифікацію ожиріння проводили згідно з рекомендаціями European Association for the Study of Obesity (EASO).

Діагноз ЦД 2-го типу встановлено відповідно до спільних рекомендацій American Diabetes Association (ADA) та Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD) щодо критеріїв діагностики ЦД: при рівні глікемії натще 7,0 ммоль/л і вище та рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c) понад 6,5 %. Критерієм диференціації ЦД на компенсований та декомпенований стани був рівень HbA1c, згідно з рекомендаціями IDF.

Усім досліджуваним особам проводили загальноклінічні обстеження, визначали рівні тиреотропного гормону (ТТГ) та вільного тироксину (вТ₄) набором реактивів «ДС-ІФА-Тироїд-ТТГ» методом твердофазного імуноферментного аналізу. Рівень кортизолу оцінювали з використанням набору реактивів «ДС-ІФА-Стероїд-Кортизол» із застосуванням моноклональних антитіл методом імуноферментного аналізу.

Статистичну обробку провели після створення бази даних в Microsoft Excel (2003). При порівнянні параметрів у двох незалежних групах використано U-критерій Манна — Уїтні та t-критерій Стюдента. Рівень значимості приймали при $p < 0,05$.

Результати

Результати проведених досліджень наведено в табл. 1.

Як видно з табл. 1, неускладнений МС характеризується підвищеним рівнем ТТГ порівняно з контролем, наявністю антитіл до тиреоглобуліну (ТГ) і тиреїдної пероксидази (ТПО). Також при цьому зростає вміст кортизолу.

Нами встановлено, що для неускладненого МС властиве зниження функції ЩЗ на тлі аутоімунних змін. Для ускладнених форм МС характерні наступні зрушення: компенсованому ЦД як із супутньою хронічною ІХС, так і без неї притаманне збільшення рівня ТТГ із зменшенням вмісту кортизолу тільки

Таблиця 1. Показники вмісту гормонів у пацієнтів із МС, хронічною ІХС та ЦД 2-го типу

Показник	Контроль	МС	МС із компенсованим ЦД	МС із декомпенованим ЦД	МС з ІХС	МС з ІХС і компенсованим ЦД 2-го типу	МС з ІХС та декомпенованим ЦД 2-го типу
ТТГ, мкМО/мл	1,97 ± 0,22*	4,10 ± 0,45* **	5,36 ± 1,34*	5,05 ± 1,18*	6,71 ± 1,58* **	5,74 ± 1,17*	4,27 ± 0,79
вТ ₄ , нг/дл	1,38 [1,2; 1,5]	1,35 [1,075; 1,64]	1,2 [1,01; 1,29]	1,24 [0,85; 1,27]	1,355 [1,13; 1,59]	1,23 [1,05; 1,61]	1,4 [1,19; 1,63]
Кортизол, нг/мл	159,68 [115,32; 188,51]*	226,95 [154,98; 292,56]*	177,4 [143,88; 290,56]	262,5 [195,62; 299,17]*	156,59 [121,78; 271,38]***	154,11 [99,95; 203]#	294,63 [205,78; 348,54]*, ***, #

Примітки: * — різниця вірогідна між групами та контролем; ** — різниця вірогідна між групами МС та МС з ІХС; *** — різниця вірогідна між групами МС з ІХС та МС з ІХС та декомпенованим ЦД 2-го типу; # — різниця вірогідна між групами МС з ІХС і компенсованим ЦД 2-го типу та МС з ІХС і декомпенованим ЦД 2-го типу.

при компенсованому ЦД. Рівень антитіл до ЩЗ при цьому статистично вірогідно не змінювався.

Особливі зрушення були характерні в групі хворих із МС та хронічною ІХС (без ЦД). У цих пацієнтів при високих показниках ТТГ максимально знижувався вміст кортизолу.

Окремо слід відзначити динаміку зрушень ТТГ та кортизолу в осіб із декомпенованим ЦД в поєднанні з МС. При цьому ТТГ перебував на високому рівні без супутньої хронічної ІХС. У той же час у пацієнтів із супутньою хронічною ІХС цей гормон вірогідно знижувався. Кортизол у цих двох групах вірогідно підвищувався. Щодо змін вТ₄, то в наших дослідженнях його рівень не змінювався.

Підвищений вміст антитиреоїдних антитіл частіше виявлявся при МС, ускладненому хронічною ІХС, а також при МС без ускладнень, тоді як поєднана патологія, яка містить МС, хронічну ІХС та ЦД, характеризувалася зниженням рівня антитіл до ТГ та ТПО.

Обговорення

Беручи до уваги зрушення ТТГ та кортизолу при МС та ускладненнях, спричинених поєднанням таких патологій, як хронічна ІХС, ЦД 2-го типу компенсованої та декомпенованої форми як окремо, так і в комплексі, можна патогенетично та клінічно розподілити вивчену патологію на три стадії з врахуванням змін досліджуваних гормонів.

На нашу думку, першу стадію комплексних патогенетичних зрушень представляє МС без ускладнень. Для цієї патології характерно збільшення ТТГ, що вказує на зниження функції ЩЗ. Збільшення вмісту кортизолу в даному випадку правдоподібно активує певні обмінні процеси, що, на нашу думку, запобігає розвитку клініки гіпотиреозу.

До другої стадії можна віднести такі ускладнені форми МС, як МС з хронічною ІХС, а також компенсовані форми ЦД з хронічною ІХС і без неї. В даному випадку на тлі подальшого зростання ТТГ рівень кортизолу зменшується, особливо це виражене при наявності хронічної ІХС. При цьому ми можемо запідозрювати зниження функції ЩЗ.

Вивчені нами загальноклінічні прояви гіпотиреозу в цій стадії мали неспецифічний характер, тобто властиві для різних патологічних процесів. На нашу думку, доцільно в даному випадку встановлювати діагноз субклінічного гіпотиреозу, беручи до уваги нормальні рівні вТ₄. Це дає право при потребі проводити корекцію даних зрушень.

Третю стадію становлять поєднання декомпенованих ускладнень МС, такі як ЦД 2-го типу, як при наявності, так і відсутності хронічної ІХС. В даному випадку на тлі вираженого зростання кортизолу знижується рівень ТТГ, що вказує на нормалізацію функції ЩЗ. Високий рівень кортизолу запускає вторинні механізми, що можуть мати руйнівний характер і потребують комплексної патогенетичної терапії. Підтвердженням зниженої функції ЩЗ, характерної для більшості наших пацієнтів за винятком декомпенованих форм ЦД, є вірогідно

високий рівень антитиреоїдних антитіл, що доповнює клініку субклінічного гіпотиреозу.

Отримані результати вказують на роль і місце ЩЗ в патогенетичному та клінічному розвитку МС та його ускладнень, будучи одночасно діагностичним маркером глибини клінічних зрушень при цій комплексній патології. Рівні кортизолу разом з ТТГ можуть належати до маркерів тяжкості МС.

Висновки

У проведеному нами дослідженні МС без поєднаної патології характеризується підвищеним рівнем ТТГ порівняно з контролем, що свідчить про зниження функції ЩЗ. Для поєднаних форм МС характерні наступні зміни: МС в поєднанні з компенсованим ЦД 2-го типу, як при наявності хронічної ІХС, так і без неї, властиве підвищення вмісту ТТГ.

МС в поєднанні з декомпенованим ЦД 2-го типу властиве підвищення вмісту ТТГ лише за відсутності хронічної ІХС.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? *J Thyroid Res.* 2011;2011:152850. doi: 10.4061/2011/152850.
2. De Santis AS, Diez Roux AV, Hajat A, et al. Associations of Salivary Cortisol Levels with Metabolic Syndrome and Its Components: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov;96(11):3483-92. doi: 10.1210/jc.2011-0483.
3. Gyawali P, Takanche JS, Shrestha RK, et al. Pattern of thyroid dysfunction in patients with metabolic syndrome and its relationship with components of metabolic syndrome. *Diabetes Metab J.* 2015 Feb;39(1):66-73. doi: 10.4093/dmj.2015.39.1.66.
4. International Diabetes Federation Epidemiology Task Force Consensus Group. The IDF consensus world wide definition of the metabolic syndrome. (Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>).
5. Iwen KA, Schröder E, Brabant G. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. *Eur Thyroid J.* 2013 Jun;2(2):83-92. doi: 10.1159/000351249.
6. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Mar;1391(1):20-34. doi: 10.1111/nyas.13217.
7. Kapadia KB, Bhatt PA, Shah JS. Association between altered thyroid state and insulin resistance. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012 Apr;3(2):156-60. doi: 10.4103/0976-500X.95517.
8. Libo Y, Xiaohong L, Feng Y, Wei D, Liu W, Zhang T. Subclinical hypothyroidism and the risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *Endocr Res.* 2016 May;41(2):158-65. doi: 10.3109/07435800.2015.1108332.
9. Mehran L, Amouzegar A, Tohidi M, Moayedi M, Azizi F. Serum free thyroxine concentration is associated with metabolic syndrome in euthyroid subjects. *Thyroid.* 2014 Nov;24(11):1566-74. doi: 10.1089/thy.2014.0103.
10. Popovic D, Damjanovic S, Djordjevic T, et al. Stress hormones at rest and following exercise testing predict coronary artery disease severity and outcome. *Stress.* 2017 Sep;20(5):523-531. doi: 10.1080/10253890.2017.1368488.

11. Incollingo Rodriguez AC, Epel ES, White ML, Standen EC, Seckl JR, Tomiyama AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Dec;62:301-18. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.08.014.

12. Varounis C, Rallidis LS, Franco OH, Lekakis J. Prevalence

of metabolic syndrome and association with burden of atherosclerotic disease in patients with stable coronary artery disease. *Current Medical Research and Opinion*. 2016;32(6):1678-83. doi: 10.1185/03007995.2016.1163257.

Отримано 25.11.2018 ■

Чмир Н.В.

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

Роль щитовидной железы при метаболическом синдроме и в сочетании с хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа

Резюме. Актуальность. Метаболический синдром (МС), в основе которого лежат нарушения липидного, углеводного обмена и гормонального статуса, в частности функционального состояния гипоталамо-гипофизарной и тиреоидной систем, является актуальной проблемой XXI века, выступает как критерий тяжести протекания сахарного диабета (СД) 2-го типа и ишемической болезни сердца (ИБС). Функциональное состояние щитовидной железы (ЩЖ) при МС все чаще становится объектом исследований многих ученых. Доказано, что в регуляции секреции инсулина важное место занимают гормоны ЩЖ, известная концепция гипотиреозиндуцированного МС. Субклинический гипотиреоз является независимым фактором риска атеросклероза и острого коронарного синдрома у женщин старшего возраста. Учитывая это, важно уделить значительное внимание исследованию ЩЖ при коморбидной патологии.

Цель исследования: изучение функционального состояния ЩЖ при МС и в сочетании с хронической ИБС и СД 2-го типа в состоянии компенсации и декомпенсации. **Материалы и методы.** Обследовано 319 пациентов с МС и в сочетании его с хронической ИБС и СД 2-го типа в состоянии компенсации и декомпенсации. В зависимости от наличия или отсутствия сочетанной патологии сформировано шесть групп пациентов с МС. Первую группу составили пациенты с МС без осложнений, вторую группу — лица с МС и компенсированным СД 2-го типа, третью группу — больные с

МС и декомпенсированным СД 2-го типа, четвертую группу — лица с МС в сочетании с хронической ИБС, пятую группу — больные с МС в сочетании с хронической ИБС и компенсированным СД 2-го типа, шестую группу — пациенты с МС, хронической ИБС и декомпенсированным СД 2-го типа. Пациентам определяли уровни тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола, свободного тироксина (свТ₄), а также антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе с целью выяснения функционального состояния ЩЖ и подтверждения ее патогенетического участия в этой комплексной патологии. **Результаты.** Для МС без осложнений, а также для МС с ИБС и МС с ИБС и СД в состоянии компенсации характерно повышение уровня ТТГ. Эти изменения указывают на субклинический гипотиреоз, принимая во внимание нормальные уровни свТ₄. Сдвиги кортизола при этом характеризуются сначала в сторону его повышения при МС без осложнений, с дальнейшим его снижением. При МС с ИБС и декомпенсированным СД 2-го типа уровень ТТГ находится на уровне контрольной группы, что указывает на нормализацию функции ЩЖ, с одновременным повышением уровня кортизола. **Выводы.** Уровни ТТГ и кортизола являются маркерами тяжести протекания МС в сочетании с ИБС и СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; хроническая ишемическая болезнь сердца; метаболический синдром; тиреотропный гормон; кортизол

N.V. Chmyr

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Role of thyroid gland in metabolic syndrome and in combination with chronic coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Metabolic syndrome (MS) is a topical issue of 21st century, a criterion for type 2 diabetes mellitus (DM) and coronary heart disease (CHD) severity. Violations of lipid, carbohydrate exchange and hormonal state, in particular the functional state of hypothalamic pituitary and thyroid systems, underlie MS. The functional state of thyroid gland in MS becomes the object of many researches. It is proved that thyroid hormones regulate secretion of insulin. The concept of hypothyroidism-induced MS is well-known. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor of atherosclerosis and acute coronary syndrome for the elderly women. It is important to pay a considerable attention to the study of thyroid function in comorbid pathology. The purpose of research is to study the thyroid function in MS and in combination with chronic CHD and type 2 DM, both compensated and decompensated. **Materials and methods.** Three hundred nineteen patients with MS combined with chronic CHD, compensated and decompensated type 2 DM were examined. Depending on a presence or absence of the combined pathology, six groups of patients with MS were formed. The first group was represented by patients with MS without complications, second group — MS and compensated type 2 DM, third group — MS and decompensated type

2 DM, fourth group — MS in combination with chronic CHD, fifth group — MS combined with chronic CHD and compensated type 2 DM, sixth group included patients with MS, chronic CHD and decompensated type 2 DM. The levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), cortisol, free thyroxine, antithyroglobulin and thyroid peroxidase antibodies were determined to study the thyroid functional state and to confirm of its pathogenic role in this combined pathology. **Results.** According to the results of research, increase of TSH level was observed in patients with MS without complications, MS with chronic CHD, MS with chronic CHD and compensated type 2 DM. These changes are specific for subclinical hypothyroidism, having regard to the normal levels of free thyroxine. The level of cortisol was increased in MS without complications, with its further decrease. In MS with chronic CHD and decompensated type 2 DM, TSH was at the level in control group that indicates normalization of thyroid function, the cortisol level was increase. **Conclusions.** Levels of TSH and cortisol are the markers of severity of the combined pathology of MS with CHD and type 2 DM.

Keywords: metabolic syndrome; type 2 diabetes mellitus; chronic coronary heart disease; thyroid-stimulating hormone; cortisol