

## ОСОБЛИВОСТІ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ ПОКАЗНИКІВ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів)

Дана робота є фрагментом НДР «Особливості метаболічних та функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи та органів травлення у хворих на цукровий діабет», № державної реєстрації 0111U000131, шифр роботи ІН. 09.0001.11.

**Вступ.** Ендокринна патологія займає третє місце серед захворювань інших органів і систем. В її структурі перше місце посідають захворювання щитоподібної залози, випереджаючи цукровий діабет (ЦД) [6]. Первинний маніфестний гіпотиреоз зустрічається найчастіше і становить за різними оцінками від 1,4 до 12% випадків у популяції, субклінічний первинний гіпотиреоз від 7 до 10% серед жінок і від 2 до 3% серед чоловіків [5, 10, 20]. Вважають, що за рік від 3 до 5% випадків субклінічного гіпотиреозу переходить у маніфестний [9, 12]. Упродовж десятирічного інтервалу спостереження подібна трансформація відбувається в 11–13% хворих [2]. В Україні станом на 1.01.2012 року зареєстровано 90884 тис. хворих на гіпотиреоз (у 1999 р. – 53 тис.) [7]. Висока розповсюдженість гіпотиреозу на території України може бути однією із причин ендокринопатій та розумової відсталості.

Докази зв'язку між T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> і метаболізмом глюкози з'явилися близько 100 років тому коли вплив надміру тиреоїдних гормонів на вуглеводний обмін був описаний вперше. Відтоді з'ясували, що гіпертиреоз асоціюється з інсуліновою резистентністю (ІР) [14]. Пізніше виявили, що ІР притаманна й гіпотиреозу.

Одні відносять наявність ІР на рахунок порушеної толерантності до глюкози (предіабету), що розвивається внаслідок гіпотиреозу, а інші вважають що ІР передуює порушенням тиреоїдної функції і провокує її зниження [1, 8, 15].

**Мета дослідження** – з'ясувати закономірності змін патогенетичних маркерів інсулінорезистентності, показників ліпідного та вуглеводного обміну при гіпотиреозі із встановленою інсуліновою резистентністю.

**Об'єкт і методи дослідження.** Об'єкт нашого дослідження – патогенез ІР при гіпотиреозі. Для досягнення поставленої мети, у дослідження включили 79 хворих на гіпотиреоз із встановленою ІР віком 55,0±0,9 роки, з них 16 чоловіків та 63 жінки. На початку, після трьох і шести місяців замісної гормональної терапії з додаванням інсулінових сенситайзерів проводили такі дослідження: визначення вмісту ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ),

ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩО), тригліцеридів (ТГ), загального холестерину, обчислення коефіцієнту атерогенності (КА) для аналізу ІР з точки зору ліпідного обміну; визначення рівнів HbA<sub>1c</sub>, глюкози, інсуліну, С-пептиду, обчислення величини індексів НОМА-ІР, НОМА-β та Каро як першочергових маркерів ІР та змін вуглеводного метаболізму; визначення концентрації ТТГ, вільного T<sub>3</sub> і T<sub>4</sub> для з'ясування стану компенсації гіпотиреозу; визначення активності АлТ, як показника ІР печінкової тканини.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програмного забезпечення «Microsoft Excel» (США) та «STATISTICA» 6.0 («Statsoft», США), що ґрунтувалось на літературних джерелах [3, 4].

Оцінювання нормальності розподілу параметричної змінної у вибірці проводили з використанням тесту Шапіро-Уїлка. Для порівняння змінних із нормальним розподілом використовували t-тест для залежних (порівняння показників до та після лікування (впливу) в одній групі за умови рівної кількості випадків) і незалежних змінних для усіх інших випадків (порівняння між групами, у випадку нерівної кількості спостережень, тощо). Деякі ознаки математично виражали напівкількісно (ендоскопічні, гістологічні та імуногістохімічні показники).

Кореляційний аналіз проводили між досліджуваними параметрами (біохімічні показники, гормональні, індекси ІР). Вираховували коефіцієнт лінійної кореляції (r) та його достовірність (p), що відповідним чином позначалося у таблицях (кореляційних матрицях). Коефіцієнт кореляції оцінювали як достовірний у випадку коли p < 0,05.

Різницю між порівнюваними вибірками за відповідним параметром оцінювали як достовірну у випадку, коли p < 0,05. У роботі для опису отриманих результатів також використовували ступені достовірності p < 0,01 та p < 0,001 та тенденцію до достовірних змін – 0,05 < p < 0,1 [4].

**Результати досліджень та їх обговорення.** Використовуючи коефіцієнт кореляції r одночасно отримуємо інформацію про напрямок взаємодії (пряма +, зворотна -) та силу зв'язку (від 0 до 1). Якщо r = 0, вважають, що зв'язок відсутній, проміжок 0–0,3 вказує на слабку кореляцію, інтервал 0,3–0,7 свідчить про асоціацію середньої сили, а відрізок від 0,7 до 1,0 – як сильний. Метод Пірсона визнають найбільш точним щодо вивчення кореляції.

**Таблиця 1**  
**Кореляційні зв'язки ТТГ, вТ4, вТ3 з показниками ліпідограми у хворих на гіпотиреоз**

Показник	Ступінь кореляції		
	ТТГ	вТ4	вТ3
Загальний холестерин	$r=0,282^{**}$	$r=-0,342^{**}$	$r=-0,258^{**}$
ТГ	$r=0,148^{**}$	$r=-0,199^{**}$	-
ЛПВЩ	$r=-0,343^{**}$	-	-
ЛПНЩ	$r=0,286^{**}$	$r=-0,355^{**}$	$r=-0,256^{**}$
ЛПДНЩ	$r=0,146^{**}$	$r=-0,110^{**}$	-
КА	$r=0,229^{**}$	$r=-0,282^{**}$	$r=-0,165^{**}$

**Примітка:** \*\* – вірогідна відмінність між середніми значеннями ( $p<0,05$ ).

**Таблиця 2**  
**Кореляційні зв'язки глюкози натще у хворих на гіпотиреоз**

Показник	Ступінь кореляції
ТТГ	$r=0,149^{**}$
НbA1c	$r=0,657^{**}$
Інсулін	$r=-0,306^{**}$
НОМА-IR	$r=0,556^{**}$
НОМА-β	$r=-0,530^{**}$
Загальний холестерин	$r=0,243^{**}$
ТГ	$r=0,273^{**}$
ЛПВЩ	$r=-0,177^{**}$
ЛПНЩ	$r=0,396^{**}$
С-пептид	$r=-0,319^{**}$

**Примітка:** \*\* – вірогідна відмінність між середніми значеннями ( $p<0,05$ ).

У хворих на гіпотиреоз нашого дослідження спостерігали низку кореляційних зв'язків. Такі взаємодії, як інсулін–НОМА-IR ( $r=0,943$ ;  $p<0,001$ ), глюкоза натще–НbA1c ( $r=0,657$ ;  $p<0,001$ ), інсулін–С-пептид ( $r=0,681$ ;  $p<0,001$ ), інсулін–НОМА-β ( $r=0,609$ ;  $p<0,001$ ), ТТГ–вТ4 ( $r=-0,844$ ;  $p<0,001$ ), ТТГ–вТ3 ( $r=-0,768$ ;  $p<0,001$ ), вТ4–вТ3 ( $r=0,718$ ;  $p<0,001$ ) характеризувалися високим ступенем вірогідності, були очевидними й очікуваними.

У літературних джерелах описують кореляційні зв'язки ліпідних фракцій, ТГ з ТТГ гіпофізу та гормонами щитоподібної залози. Було вирішено також здійснити такий аналіз.

У **табл. 1** зображено особливості кореляційних зв'язків складових ліпідограми.

Провівши кореляційний аналіз даних було виявлено більшість слабких кореляційних зв'язків та декілька – середньої сили. Зафіксували таку особливість: ТТГ прямо корелював із загальним холестерином ( $r=0,282$ ), ТГ ( $r=0,148$ ), ЛПНЩ ( $r=0,286$ ), ЛПДНЩ ( $r=0,146$ ), КА ( $r=0,229$ ) та зворотно з ЛПВЩ ( $r=-0,343$ ). Натомість вТ4 виявляв протилежну динаміку, оскільки асоціювався у зворотному напрямку із загальним холестерином ( $r=-0,342$ ), ТГ ( $r=-0,199$ ), ЛПНЩ ( $r=-0,355$ ), ЛПДНЩ ( $r=-0,110$ ), КА ( $r=-0,282$ ) і без вірогідних змін з ЛПВЩ. Вільний Т3 також

негативно корелював із загальним холестерином ( $r=-0,258$ ), ЛПНЩ ( $r=-0,256$ ), КА ( $r=-0,165$ ) і не виказував інших вірогідних взаємодій. Ми відзначили, що кореляції вТ3 були слабшими за однойменні кореляції про гормону.

Ми відшукали подібні результати досліджень, де автори описували як вміст ТТГ корелював позитивно, а рівні вТ4 і вТ3 – негативно з показниками загального холестерину і ЛПНЩ у хворих на субклінічний гіпотиреоз із рівнем ТТГ  $>10$  мМО/л [16]. Інші дослідники зафіксували таку ж картину змін (ТТГ асоціювався з підвищенням загального холестерину, ЛПНЩ, ТГ, зниження ЛПВЩ) навіть у тих осіб, в яких ТТГ знаходився в межах референтних значень [22]. Однак, група вчених під керівництвом Strollo F. (2012 р.) вивчаючи цю проблему в осіб з еутиреозом заявили, що тиреоїдна функція негативно корелювала з ТГ, ЛПНЩ з огляду на Т4, але Т3 виявляє себе іншим чином проявляючи позитивну кореляцію з ТГ і ЛПНЩ [18].

Частково можемо погодитися із спостереженнями колег, оскільки за нашими даними вТ3 не повторював вТ4 і виявив меншу кількість кореляційних взаємодій. Припускаємо, що вТ4, хоча й розглядається як прогормон, як видно відіграє важливу роль в патогенезі ІР при гіпотиреозі.

Гормони щитоподібної залози відрізняються за своїми властивостями і взаємодією. Зокрема, дані літератури свідчать: Т3 асоціюється позитивно з ІМТ, що пояснюють зростанням темпу конверсії Т4 в Т3 для підсилення термогенезу при ожирінні [18]. Встановили, що збільшення вісцеральної жирової тканини – найкращий предиктор зростання концентрації ТТГ при ожирінні незалежно від наявності ІР. Спостерігали, що ТТГ прямо корелював з ІМТ (з його вісцеральною складовою і підшкірною жировою клітковиною) та виявляв зворотну кореляцію з інсулінзалежним засвоєнням глюкози в осіб з еутиреозом без ЦД типу 2 [17, 19].

Беручи до уваги, дані останніх двох наукових праць, під час розробки дизайну нашої роботи вирішили не включати хворих з підвищеним відживленням, щоб виключити можливі додаткові ефекти. Саме тому вивчення ІМТ не входило до переліку наших показників.

Характерні особливості кореляційних зв'язків глюкози натще в нашому дослідженні показано в **табл. 2**.

Вміст глюкози натще прямо корелював НbA1c ( $r=0,657$ ), НОМА-IR ( $r=0,556$ ), загальним холестерином ( $r=0,243$ ), ТГ ( $r=0,273$ ), ЛПНЩ ( $r=0,396$ ) і у зворотному напрямку з інсуліном ( $r=-0,306$ ), НОМА-β ( $r=-0,530$ ), ЛПВЩ ( $r=-0,177$ ) та С-пептидом ( $r=-0,319$ ). Перелічені вище зв'язки спостерігали раніше. Виявлення прямої асоціації глюкози натще з ТТГ ( $r=0,149$ ) стало важливою несподіванкою.

В одному із досліджень опосередковано згадується про такого роду кореляцію. У багатофакторному регресійному аналізі відмітили, що ТТГ, Т4, вТ3 виражено змінювались відносно глюкози натще, ІР в осіб з порушеною толерантністю до глюкози [17].

**Таблиця 3**  
**Кореляційні зв'язки HbA1c у хворих на гіпотиреоз**

Показник	Ступінь кореляції
Глюкоза	$r=0,657^{**}$
Інсулін	$r=-0,259^{**}$
НОМА-IR	$r=0,423^{**}$
НОМА-β	$r=-0,289^{**}$
Загальний холестерин	$r=0,265^{**}$
ТГ	$r=0,257^{**}$
ЛПВЩ	$r=-0,209^{**}$
ЛПНЩ	$r=0,236^{**}$

**Примітка:** \*\* – вірогідна відмінність між середніми значеннями ( $p<0,05$ ).

**Таблиця 4**  
**Кореляційні зв'язки індексів НОМА-IR та НОМА-β у хворих на гіпотиреоз**

Показник	Ступінь кореляції	
	НОМА-IR	НОМА-β
HbA1c	$r=0,423^{**}$	$r=-0,289^{**}$
Глюкоза	$r=0,556^{**}$	$r=-0,530^{**}$
Інсулін	$r=0,943^{**}$	$r=0,609^{**}$
Індекс Каро	$r=-0,701^{**}$	$r=-0,804^{**}$
ТГ	$r=0,237^{**}$	$r=0,135^{**}$
ЛПВЩ	$r=-0,302^{**}$	-
КА	$r=0,169^{**}$	-

**Примітка:** \*\* – вірогідна відмінність між середніми значеннями ( $p<0,05$ ).

**Таблиця 5**  
**Кореляційні зв'язки інсуліну і С-пептиду у хворих на гіпотиреоз**

Показник	Ступінь кореляції	
	Інсулін	С-пептид
Індекс Каро	$r=-0,848^{**}$	-
Загальний холестерин	$r=0,215^{**}$	$r=0,154^{**}$
ТГ	$r=0,226^{**}$	$r=0,247^{**}$
ЛПВЩ	$r=-0,286^{**}$	-
ЛПНЩ	-	$r=0,151^{**}$
КА	$r=0,181^{**}$	-

**Примітка:** \*\* – вірогідна відмінність між середніми значеннями ( $p<0,05$ ).

Отже прямий зв'язок, що був нами зафіксований між ТТГ і глюкозою не випадковий і може частково пояснити відому коморбідність ЦД типу 2 і гіпотиреозу. Крім того, припускаємо, що йдеться за кореляцію між ТТГ гіпофізу та печінковим синтезом глюкози чи, іншими словами, печінковою ІР.

Низку кореляційних особливостей HbA1c у нашому дослідженні показано в **табл. 3**.

Встановлено наявність однонапрямлених кореляційних зв'язків HbA1c та глюкози в крові. Ця особливість пояснюється тим, що HbA1c узагальнюючий показник середнього рівня глюкози за попередні

2-3 місяці. Отож для HbA1c також була характерна пряма асоціація з глюкозою ( $r=0,657$ ), НОМА-IR ( $r=0,423$ ), загальним холестерином ( $r=0,265$ ), ТГ ( $r=0,257$ ), ЛПНЩ ( $r=0,236$ ) та зворотна – з інсуліном ( $r=-0,259$ ), НОМА-β ( $r=-0,289$ ), ЛПВЩ ( $r=-0,209$ ). Не зважаючи на подібний характер показників, все ж нами не виявлено асоціації HbA1c з ТТГ та С-пептидом, як це відносились до глюкози в крові натще. Ймовірно це пов'язано з тим, що вміст глюкози натще вказує лише на ту частину зростання її в крові, яка стосується процесів глюконеогенезу в печінці.

Водночас аналіз кореляційних взаємодій цього показника свідчить про те, що HbA1c може використовуватися як маркер ІР при гіпотиреозі, оскільки корелює з індексами НОМА-IR та НОМА-β. Це міркування також висловлювалось, але не в контексті зниженої функції щитоподібної залози [13].

У **табл. 4** зображено особливості кореляційних зв'язків двох індексів ІР: НОМА-IR та НОМА-β.

Крім описаних асоціацій НОМА-IR–HbA1c, НОМА-IR–глюкоза виявлено прямі кореляції індексу НОМА-IR з інсуліном ( $r=0,943$ ), ТГ ( $r=0,237$ ), КА ( $r=0,169$ ) та зворотні з індексом Каро ( $r=-0,701$ ) та ЛПВЩ ( $r=-0,302$ ). Нам не вдалося підтвердити спостереження колег про позитивну кореляцію індексів НОМА з ТТГ [20]. Водночас нами вперше зафіксовано асоціацію між індексами Каро та НОМА-IR. Розцінюємо її, як логічну, адже зниження індексу Каро свідчить про гіперінсулінемію, яка призводить до зростання ІР за даними НОМА-IR.

Окрім розглянутих вище асоціацій інсуліну з глюкозою натще, індексами НОМА та С-пептидом, нами знайдено зворотні кореляції з індексом Каро ( $r=-0,848$ ), ЛПВЩ ( $r=-0,286$ ) та прямі з ТГ ( $r=0,226$ ), загальним холестерином ( $r=0,215$ ) і КА ( $r=0,181$ ). Незвичайних чи невідомих кореляцій з інсуліном ми не виявили, як також і не підтвердили прямий зв'язок між інсуліном і ТТГ, описаний в літературі у хворих з гіпотиреозом [20]. Подібний аналіз, проведений в осіб з порушеною толерантністю до глюкози, що виявив виразну кореляцію інсуліну з ТЗ, вТЗ, ТТГ також не був знайдений [17].

Особливості кореляційних взаємодій інсуліну у нашому дослідженні включено в **табл. 5**.

С-пептид окрім описаних асоціацій з глюкозою та інсуліном виявляв пряму кореляцію із загальним холестерином ( $r=0,154$ ), ТГ ( $r=0,247$ ), ЛПНЩ ( $r=0,151$ ). Отже С-пептид, як і інсулін може слугувати маркером атерогенезу. Зокрема вважають, що високий вміст ТГ при гіпотиреозі викликаний зниженням рецепторів до ЛПНЩ [18]. Інших кореляцій з С-пептидом не зафіксовано.

Під час пошуку зв'язків між показниками, ми зафіксували, раніше не описану слабку зворотну кореляцію між індексом Каро і КА ( $r=-0,129$ ). Звідси випливає, що визначення індексу Каро може бути корисним для аналізу ризику розвитку ССЗ.

До раніше не описаних кореляцій можемо також віднести зворотну асоціацію між АлТ і вТ4 у хворих з гіпотиреозом ( $r=-0,154$ ). Ці спостереження і

результати, описані в табл. 3. 13 вказують на більш тісний зв'язок вТ4 з печінковою ІР ніж гормону – вТ3.

### Висновки.

1. ТТГ і тиреоїдні гормони асоціювалися з ліпідними складовими протилежним чином. ТТГ прямо корелював із загальним холестеринем ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА, а вТ4 зворотно. Вільний Т3 також повторював напрямок кореляцій вТ4, але лише за даними загального холестерину, КА і ЛПНЩ.

2. Виявлено пряму кореляцію глюкози натще з ТТГ у хворих на гіпотиреоз з ІР.

3. HbA1c прямо корелював з індексом НОМА-ІР та зворотно з НОМА-β.

4. Зафіксовано зворотні асоціації між індексами НОМА-ІР, НОМА-β та індексом Каро.

5. Кореляції С-пептиду та інсуліну із загальним холестеринем, ТГ були подібні. Відрізнялися щодо ЛПВЩ з якими корелював лише інсулін, та за ЛПНЩ з якими асоціювався С-пептид.

6. Зафіксовано зворотню кореляцію між індексом Каро і КА у хворих на гіпотиреоз.

7. Констатували, що активність АлТ зворотно корелювала з вТ4 у хворих з гіпотиреозом та ІР.

**Перспективи подальших досліджень.** Раніше ІР розглядали лише в контексті розвитку ЦД типу 2. Сьогодні перелік захворювань та патологічних станів, для яких вона притаманна, значно розширилася. ІР вивчають при синдромі полікістозних яйників, АГ, синдромі Іценко-Кушинга, акромегалії, цирозі

печінки, неалкогольній жировій гепатопатії, терапії глюкокортикоїдами, ожирінні, порушенні толерантності до глюкози. Проблеми чутливості до інсуліну навіть фігурують в описі патогенезу низки раків щитоподібної залози у хворих з порушеним вуглеводним обміном [21].

Наукові роботи останніх років звертають увагу на присутність зниженої чутливості до інсуліну в хворих на гіпотиреоз. ІР передбачає підвищення вмісту інсуліну і глюкози в крові. Надмір інсуліну має пряму атерогенну дію на стінки судин, викликаючи проліферацію і міграцію гладеньких м'язових клітин, синтез в них ліпідів, проліферацію фіброblastів, активацію зсідання крові, зниження активності фібринолізу. Підвищений вміст глюкози може трансформуватися у глюкозотоксичність, яка означає пригнічення інсулін-секреторної активності β-клітин у відповідь на посилену ІР внаслідок зростання гіперглікемії [11].

До сьогодні не відомо, чи ІР частина патогенезу гіпотиреозу чи існує паралельно і самостійно, як передвісник уражень інших хвороб у майбутньому (наприклад, виникнення цукрового діабету). Вивчення корелятивних зв'язків між показниками, характерними для гіпотиреозу та ІР у хворих різних груп і під впливом відмінного лікування дасть змогу вирішити цю проблему. Встановлення істинної ситуації відкриє можливості для пошуку лікування ІР при гіпотиреозі.

### Література

1. Демидова Т. Ю. Роль гипофункции щитовидной железы в развитии метаболического синдрома / Т. Ю. Демидова, О. Р. Галиева // Терапевтический архив. – 2009. – № 4. – С. 69–72.
2. Заремба Є. Х. Субклінічний гіпотиреоз: лабораторний феномен чи окрема нозологія? / Є. Х. Заремба, І. С. Шатинська-Мицик // Сучасні препарати та технології. – 2010. – № 4. – С. 52–55.
3. Куприенко Н. В. Статистика. Методы анализа распределений. Выборочное наблюдение. 3-е изд. / Н. В. Куприенко, О. А. Пономарева, Д. В. Тихонов. – СПб. : Изд-во Политехн. ун-та, 2009. – 138 с.
4. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с.
5. Мохорт Т. В. Гипотиреоз: распространенность, клиническая картина, диагностика, современные представления о целесообразности скрининга / Т. В. Мохорт, Н. В. Карлович // Медицинские новости. – 2004. – № 10. – С. 50–58.
6. Очерки клинической эндокринологии / Под. ред. Ю. И. Караченцева, А. В. Козакова, Н. А. Кравчун, И. М. Ильиной / Харьков: 2011. – 608 с.
7. Паньків В. І. Синдром гіпотиреозу / В. І. Паньків // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 5 (45) – С. 123–145.
8. Скрипник Н. В. Роль йодного дефіциту та гіпотиреозу в розвитку метаболічного синдрому / Н. В. Скрипник // Вісник наукових досліджень. – 2012. – № 3. – С. 35–39.
9. Трошина Е. А. Синдром гипотиреоза / Е. А. Трошина, М. Ю. Юкина // Клиницист. – 2008. – № 1. – С. 45–50.
10. Фадеев В. В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза / В. В. Фадеев // Земский врач. – 2010. – № 2. – С. 20–26.
11. Шестакова, О. Ю. Брескина. – М. : РАМН, 2006. – www.consilium–medicum.com.
12. Biondi V. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction / V. Biondi, D. S. Cooper, // Endocrine Rev. – 2008. – Vol. 29 – P. 76–131.
13. Bloomgarden Z. T. Insulin resistance concepts / Z. T. Bloomgarden // Diabet. Care. – 2007. – Vol. 30, № 5. – P. 1320–1326.
14. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? // J. Thyroid. Res. – 2011. – Vol. 3 – P. 129–138.
15. Diez J. J. An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with type 2 diabetes. / J. J. Diez, P. Iglesias // Diabet. Med. – 2012 – Vol. 29 (12). – P. 1510–1514.
16. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism in an Indian population / R. K. Marwaha, N. Tandon, M. K. Garg [et al.] // Clin. Biochem. – 2011. – Vol. 44, № 14–15 – P. 1214–1217.
17. Farasat T. Hyperinsulinemia and insulin resistance is associated with low T(3)/T(4) ratio in pre diabetic euthyroid pakistani subjects / T. Farasat, A. M. Cheema, M. N. Khan // J. Diabet. Complic. – 2012. – Vol. 26, № 6. – P. 522–525.



18. Free triiodothyronine and cholesterol levels in euthyroid elderly T2DM patients / F. Strollo, I. Carucci, M. More [et al.] // Intern. J. Endocrin. – 2012 – Vol. 23 – P. 237–242.
19. High-normal TSH values in obesity: is it insulin resistance or adipose tissue's guilt? / G. Muscogiuri, G. P. Sorice, T. Mezza [et al.] // Obesity (Silver Spring) – 2013. – Vol. 21, № 1 – P. 101–106.
20. Kapadia K. B. Association between altered thyroid state and insulin resistance / K. B. Kapadia, P. A. Bhatt, S. S. Jigna // Pharmacol. Pharmacother. – 2012 Vol. 3, № 2. – P. 156–160.
21. Shih S. R. Diabetes and thyroid cancer risk: literature review / S. R. Shih, W. Y. Chiu, T. C. Chang, C. H. Tseng // Exp. Diabetes Res. – 2012. – Vol. 2012 – P. 285–294.
22. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study / B. O. Asvold, L. J. Vatten, T. I. Nilsen, T. Bjoro // Eur. J. Endocrinol. – 2007. – Vol. 156, № 2. – P. 181–186.

УДК 616. 441–008. 64:616. 379–008. 65:612. 015. 32:616–056. 5

### **ОСОБЛИВОСТІ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ ПОКАЗНИКІВ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ**

**Москва Х. А., Лаповець Л. Є., Кіхтяк О. П.**

**Резюме.** Ендокринна патологія займає третє місце серед захворювань інших органів і систем. В її структурі перше місце посідають захворювання щитоподібної залози, випереджаючи цукровий діабет. Первинний маніфестний гіпотиреоз зустрічається найчастіше і становить за різними оцінками від 1,4 до 12% випадків у популяції. Дослідження останнього десятиліття показали, що в патогенезі гіпотиреозу лежить інсулінорезистентність. Предметом нашої роботи було вивчити кореляційні взаємодії показників інсулінорезистентності, ліпідного і вуглеводного обміну у хворих на гіпотиреоз. Результати нашого дослідження виявили, що тиреотропний гормон і вільні гормони щитоподібної залози асоціювались з показниками жирового обміну протилежним чином. Так, тиреотропний гормон характеризувався прямим кореляційним зв'язком із загальним холестерином, тригліцеридами, ліпопротеїдами низької щільності, ліпопротеїдами дуже низької щільності, коефіцієнтом атерогенності, а вільний тироксин – зворотним зв'язком. Встановлено пряму кореляцію глюкози з тиреотропним гормоном. Активність аланінамінотрансферази виявляла зворотну кореляцію із вільним тироксином.

**Ключові слова:** гіпотиреоз, інсулінорезистентність, ліпопротеїни, глюкоза, кореляція.

УДК 616. 441–008. 64:616. 379–008. 65:612. 015. 32:616–056. 5

### **ОСОБЕННОСТИ КОРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ГИПОТИРЕОЗОМ**

**Москва К. А., Лаповец Л. Е., Кихтяк О. П.**

**Резюме.** Эндокринная патология занимает третье место среди заболеваний других органов и систем. В ее структуре первое место принадлежит заболеваниям щитовидной железы, опережая сахарный диабет. Первичный манифестный гипотиреоз встречается чаще и составляет по разным оценкам от 1,4 до 12% случаев в популяции. Исследования последнего десятилетия показали, что в патогенезе гипотиреоза заключается инсулинорезистентность. Предметом нашей работы было изучить корреляционные взаимодействия показателей инсулинорезистентности, липидного и углеводного обмена у больных с гипотиреозом. Результаты нашего исследования показали, что тиреотропный гормон и свободные гормоны щитовидной железы противоположным образом ассоциировались с показателями жирового обмена. Так тиреотропный гормон характеризовался прямыми корреляционными взаимодействиями с общим холестерином, триглицеридами, липопротеидами низкой плотности, липопротеидами очень низкой плотности, коэффициентом атерогенности, а свободный тироксин – обратными. Установлено прямую связь глюкозы натощак с тиреотропным гормоном. Активность аланинаминотрансферазы имела обратную корреляцию с свободным тироксином.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, инсулинорезистентность, липопротеиды, глюкоза, корреляция.

UDC 616. 441–008. 64:616. 379–008. 65:612. 015. 32:616–056. 5

### **Peculiarities of Correlations between Lipids, Carbohydrate Metabolism and Insulin Resistance Markers in Patients with Hypothyroidism**

**Moskva K. A., Lapovets L. Je., Kikhtyak O. P.**

**Summary.** Endocrine pathology takes the third place among human diseases. The first place goes to thyroid disorders leaving behind diabetes mellitus. Primary manifest hypothyroidism occurs more frequent than other thyroid pathology and according to different opinions covers from 1,4 to 12% in population. Investigations of last decade realized that pathogenesis of hypothyroidism includes insulin resistance. The objective of our investigation was to study correlations between lipids, carbohydrate metabolism and insulin resistance markers in patients with hypothyroidism.

It is considered that insulin resistance is associated with alanine aminotransferase. For the first time we detected inverse correlation between alanine aminotransferase and free thyroxine ( $r = -0.154$ ) in patients with hypothyroidism. We revealed also that correlation levels (potency) of free thyroxine with total cholesterol, triglycerides, low density

lipoproteins, very low density lipoproteins, coefficient of atherogenicity were higher than with free triiodothyronine. We suppose this may point on a tight link between free thyroxine and insulin resistance in the liver.

It was discovered that thyroid-stimulating hormone and free thyroid hormones correlated with lipids by the opposite way. Thyroid-stimulating hormone showed direct correlation with total cholesterol ( $r=0.282$ ), triglycerides ( $r=0.148$ ), low density lipoproteins ( $r=0.286$ ), very low density lipoproteins ( $r=0.146$ ), coefficient of atherogenicity ( $r=0.229$ ) but free thyroxine had inverse correlation with total cholesterol ( $r=-0.342$ ), triglycerides ( $r=-0.199$ ), low density lipoproteins ( $r=-0.355$ ), very low density lipoproteins ( $r=-0.110$ ), coefficient of atherogenicity ( $r=-0.282$ ). Free triiodothyronine partially repeated the direction of the free thyroxine but only regarding total cholesterol ( $r=-0.258$ ), coefficient of atherogenicity ( $r=-0.165$ ) and low density lipoproteins ( $r=-0.256$ ). With other lipid fractions free triiodothyronine did not correlate at all.

Besides well known direct correlations of fasting glucose with HbA1c ( $r=0.657$ ), HOMA-IR ( $r=0.556$ ), total cholesterol ( $r=0.243$ ), triglycerides ( $r=0.273$ ), low density lipoproteins ( $r=0.396$ ) and inverse with insulin ( $r=-0.306$ ), HOMA- $\beta$  ( $r=-0.530$ ), high density lipoproteins ( $r=-0.177$ ), та C-peptide ( $r=-0.319$ ), direct association with thyroid-stimulating hormone ( $r=0.149$ ) was discovered for the first time in patients with hypothyroidism and normal body mass index ( $<25 \text{ kg/m}^2$ ). For our mind such association may describe the relationship between increase of thyroid-stimulating hormone and enhance of insulin resistance in the liver. As is generally known fasting glucose represents gluconeogenesis in the liver. At the same time this correlation may depict mutual pathogenetic background of hypothyroidism and type 2 diabetes mellitus which often showed comorbidity. At the same time we did not confirm positive correlation between HOMA indexes and thyroid-stimulating hormone in our patients/

Furthermore we established correlation between HbA1c and HOMA indexes: direct one with HOMA-IR ( $r=0.423$ ) and inverse with HOMA- $\beta$  ( $r=-0.289$ ). It was suggested that HbA1c may be used as a marker of insulin resistance in patients with hypothyroidism.

We detected connection between index Caro and HOMA indexes. Index Caro showed direct correlation with HOMA-IR ( $r=-0.701$ ) and inverse with HOMA- $\beta$  ( $r=-0.804$ ).

C-peptide and insulin correlations with total cholesterol  $r=0.154$ ,  $r=0.215$  and triglycerides  $r=0.247$ ,  $r=0.226$  accordingly were almost the same. They differed regarding correlation with lipids. Insulin correlated with high density lipoproteins ( $r=-0.286$ ), but C-peptide correlated with low density lipoproteins ( $r=0.151$ ).

We identified inverse association between index Caro and coefficient of atherogenicity ( $r=-0.129$ ) in hypothyroid patients. We supposed that index Caro may be valuable in prediction of cardio-vascular events.

**Key words:** hypothyroidism, insulin resistance, lipoproteins, glucose, correlation.

*Рецензент – проф. Рибаків С. Й.*

*Стаття надійшла 21. 08. 2013 р.*