

В.І. Паньків, О.Я. Гирявенко

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

ВСТУП

За оцінками експертів, 2009 року число хворих на цукровий діабет (ЦД) у світі досягло 246 млн., а вже до 2020 року ця кількість може перевищити 330 млн. [8]. З цього числа 80–90% складають хворі на ЦД 2-го типу, тобто масштаби поширення діабету цього типу вже сьогодні набули характеру епідемії [3].

Характерні для ЦД 2-го типу метаболічні порушення призводять до порушення координації діяльності багатьох органів, а також впливають на функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи [9]. З огляду на ту важливу роль, яку виконують гормони щитоподібної залози (ЩЗ) у забезпеченні нормальної діяльності серцево-судинної, нервової й інших систем організму, а також у регуляції різних метаболічних процесів, ці порушення можуть істотно позначитися на характері перебігу та прогнозі ЦД 2-го типу [6, 7].

Результати досліджень, присвячених вивченню особливостей тиреоїдної патології у хворих на ЦД 2-го типу, досить суперечливі [1, 5].

Мета нашої роботи полягала у встановленні особливостей тиреоїдної патології, а також її зв'язку з основними клінічними та метаболічними показниками у хворих на ЦД 2-го типу.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 145 осіб, з яких 95 — хворі на ЦД 2-го типу, 25 — контрольна група без порушень вуглеводного обміну. Першу групу представлено хворими на маніфестну форму ЦД 2-го типу (46 чоловіків і 49 жінок). Вік пацієнтів складав від 33 до 72 років, середній вік — $57,9 \pm 1,2$ року (тут і далі $M \pm m$). Середнє значення індексу маси тіла (ІМТ) складало $28,3 \pm 0,5$ кг/м².

Діагностику та верифікацію типу ЦД здійснювали відповідно до діагностичних критеріїв ВООЗ [2], а також враховуючи методичні підходи, розроблені вітчизняними вченими-ендокринологами [3].

Тривалість захворювання складала від 1 року до 33 років, середня тривалість — $8,0 \pm 0,7$ року. Пацієнтів із тривалістю захворювання до 1 року було 11 (11,6%), від 1 до 5 років — 34 (35,8%), від 6 до 10 років — 36 (37,9%), понад 10 років — 14 осіб (14,7%). Надмірну масу тіла встановлено у 68 хворих на ЦД 2-го типу (71,6%). Стан компенсації вуглеводного обміну спостерігався у 17 (17,9%)

хворих, субкомпенсації — у 64 (67,4%), декомпенсації — у 14 пацієнтів (14,7%).

В усіх хворих на ЦД 2-го типу досліджували глікемічний профіль (значення рівня глюкози у крові о 8–12–16–20 год.), на підставі якого обчислювали середньодобову глікемію (Гс), її амплітуду (Га), розраховували глікемічний показник (Гп) за формулою: $Gp = Gc + 1/2 Ga$ (ммоль/л) (Schambach H., Knarre G., Carol W., 1988). Вираховували вміст глюкози у ранковій (ГСр) і добовій (ГСд) сечі.

Стан ліпідного обміну оцінювали за рівнем у сироватці крові загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), бета-ліпопротеїнів. За рівнем креатиніну в сироватці крові характеризували функціональний стан нирок.

Оцінка тиреоїдного статусу полягала у визначенні вмісту в сироватці крові тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину (Т₄), трийодтироніну (Т₃), антитіл до тиреоглобуліну (ТГ). Крім того, розраховували співвідношення Т₄ до Т₃ (Т₄/Т₃).

До клінічного обстеження входили інструментальні методи: УЗД ЩЗ, електрокардіографічне дослідження серцево-судинної системи, оцінка динаміки частоти серцевих скорочень та артеріального тиску.

До контрольної групи, сформованої згідно із загальноприйнятими епідеміологічними підходами, увійшло 25 практично здорових осіб віком від 31 до 72 років (жінок — 13, чоловіків — 12).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері IBM за допомогою статистичної програми Excel, використовуючи методи варіаційної статистики. Вірогідність відмінностей ознак встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю показників вважали вірогідною за $p < 0,05$, тобто у випадках, коли ймовірність відмінностей перевищувала 95%. Для вивчення ступеня взаємозв'язку досліджуваних параметрів розраховували коефіцієнти кореляції Пірсона (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дані комплексного обстеження стану ЩЗ у хворих на ЦД 2-го типу дозволили встановити частоту тиреоїдної патології: дифузний нетоксичний зоб I ступеня — 25,2%, дифузний нетоксичний зоб II–III ступеня — 3,2%, вузловий зоб (без порушення функції залози) — 11,6%, авто-

імунний тиреоїдит (у стані еутиреозу) — 5,3%, синдром тиреотоксикозу — 4,2%, явний гіпотиреоз — 5,3%, субклінічний гіпотиреоз — 8,4%. Загалом порушення з боку ЩЗ діагностовано у 63,2% хворих на ЦД 2-го типу.

За даними проведених нами досліджень, поширеність патології ЩЗ у хворих на ЦД 2-го типу перебуває у прямій залежності від тривалості діабету та характеру судинних уражень (діабетичної нефро- та ретинопатії). Найбільшу частоту тиреоїдної патології серед хворих на ЦД 2-го типу відзначено у пацієнтів із пре- та проліферативною стадіями діабетичної ретинопатії. За тривалості ЦД понад 5 років поширеність захворювань ЩЗ (74%) була істотно вищою, ніж у пацієнтів, тривалість ЦД в яких не перевищувала 5 років (46,7%).

Частота тиреоїдної патології була вищою у хворих із діабетичною нефропатією IV–V стадій (67,3%) порівняно з особами з нефропатією II–III стадій (43,4%).

Встановлено, що найбільша частота тиреоїдної патології спостерігається у хворих із пре- та проліферативною діабетичною ретинопатією (76,5%). У них була істотно вищою частота дифузного нетоксичного зоба (68,3%), вузлового еутиреоїдного зоба (14,8%) і синдрому тиреотоксикозу (8,4%) порівняно з особами, які мали діабетичну ангіопатію сітківки. Тому наявність діабетичної ретинопатії можна вважати істотним чинником ризику ураження ЩЗ у хворих на ЦД 2-го типу.

Частота тиреоїдної патології не залежала від наявності та вираженості макроангіопатії.

Поширеність вузлового еутиреоїдного зоба серед хворих на ЦД 2-го типу віком понад 50 років була в 4,6 рази вищою, ніж у пацієнтів віком до 50 років (32,9% проти 7,1%). Частота вузлового еутиреоїдного зоба була значно більшою серед жінок, хворих на ЦД 2-го типу, порівняно з аналогічним показником у чоловіків (36,4% проти 14,8%).

Нами проведено ретельний аналіз гормонального спектра, який ґрунтувався на зіставленні рівнів у крові T_3 , T_4 , ТТГ у кожного пацієнта із ЦД 2-го типу. Серед хворих на ЦД 2-го типу, в яких не було виявлено органічної патології ЩЗ, спостерігалася значна частота функціональних розладів тиреоїдного статусу, що можна інтерпретувати у світлі сучасних поглядів як синдром еутиреоїдної патології (СЕР) [9].

У 29,4% пацієнтів із ЦД 2-го типу відзначався СЕР, причому в усіх випадках він був представлений синдромом «низького» T_3 , що є відображенням порушення процесів монодейодування (конверсії) T_4 у T_3 за участю ферменту йодтиронін-5'-монодейодинази (5'-МДЙ) у периферичних тканинах (печінка, нирки, м'язи) [7]. Це підтверджується тим фактом, що у хворих на ЦД 2-го типу порівняно з особами контрольної групи виявлено статистично значуще зниження рівня T_3 у крові ($0,6 \pm 0,1$ нмоль/л проти $1,1 \pm 0,09$ нмоль/л; $p < 0,001$), а також

істотне зниження конверсії T_4 у T_3 , яку оцінювали за відношенням T_4/T_3 ($175,5 \pm 16,7$ проти $61,4 \pm 2,6$; $p < 0,001$). Було відзначено, що у жінок синдром «низького» T_3 траплявся значно частіше, ніж у чоловіків (45,7% проти 18,5%).

З метою оцінки зв'язку тиреоїдного статусу з основними метаболічними показниками, які характеризують стан жирового та вуглеводного обмінів за ЦД 2-го типу, нами проведено кореляційний аналіз між параметрами функціонального стану ЩЗ і показниками обміну речовин. Встановлено, що рівень тиреоїдних гормонів у крові та конверсію T_4 у T_3 пов'язано з порушеннями вуглеводного та ліпідного метаболізму, про що свідчать позитивні кореляції між T_4 і Га ($r = 0,29$; $p < 0,05$), T_4/T_3 і Га ($r = 0,34$; $p < 0,01$), T_4/T_3 і рівнем тригліцеридів ($r = 0,27$; $p < 0,05$), ТТГ і ХС ЛПНЩ ($r = 0,35$; $p < 0,01$), а також негативна кореляція між ТТГ і ХС ЛПВЩ ($r = -0,24$; $p < 0,05$).

На особливу увагу заслуговує позитивний кореляційний зв'язок між коефіцієнтом T_4/T_3 і збільшенням рівня тригліцеридів у сироватці крові ($r = 0,27$; $p < 0,05$). Гіпертригліцеридемія вважається характерною ознакою ЦД 2-го типу і, поряд з іншими механізмами, обумовлена посиленням окислення ліпідів, які використовуються як основне енергетичне джерело за діабету [1]. Результатом цього процесу є нагромадження великої кількості неетерифікованих жирних кислот у крові, які здатні пригнічувати поглинання T_4 клітинами. Це, у свою чергу, призводить до зменшення концентрації T_4 у цитозолі та неможливості утворення з нього T_3 . Відомо, що 5'-МДЙ перетворює T_4 на T_3 лише за достатньо високої концентрації T_4 у цитозолі [7].

Нами вивчено реакцію ТТГ на зниження рівня тиреоїдних гормонів і порушення конверсії T_4 у T_3 за декомпенсації ЦД 2-го типу. Приводом для цього став виявлений позитивний кореляційний зв'язок між T_4/T_3 і Га ($r = 0,34$; $p < 0,01$) і відсутність кореляцій між концентрацією ТТГ у крові та показниками вуглеводного обміну. Залежно від глікемії хворих розподілено на 3 групи: 1-а група — пацієнти з рівнем Га до 5,5 ммоль/л, 2-а група — рівень Га від 5,6 до 10,0 ммоль/л, 3-я група — рівень Га понад 10,0 ммоль/л.

За результатами проведених досліджень встановлено, що зі збільшенням Га відбувається не лише зниження концентрації T_3 у сироватці крові ($0,8 \pm 0,1$ нмоль/л у першій групі, $0,5 \pm 0,06$ нмоль/л — у другій і $0,3 \pm 0,09$ нмоль/л — у третій; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$) і погіршення конверсії T_4 у T_3 ($140,3 \pm 16,1$ у першій групі, $200,7 \pm 36,0$ — у другій і $310,8 \pm 57,4$ — у третій; $p_{1-3} < 0,01$), але й зменшення рівня ТТГ ($1,7 \pm 0,4$ мМО/л у першій групі, $1,5 \pm 0,2$ мМО/л — у другій і $0,6 \pm 0,2$ мМО/л — у третій; $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$). Тому не виключено, що можливим механізмом формування синдрому «низького» T_3 за ЦД 2-го типу може бути пригнічення секреції ТТГ гіпофізом, у тому числі обумовлене погіршенням обміну речовин внаслідок декомпенсації ЦД.

Нами вивчено динаміку показників тиреоїдного статусу у хворих на ЦД 2-го типу після досягнення компенсації вуглеводного обміну (дослідження гормонального спектра в динаміці було проведено 30 хворим).

За період спостереження у стаціонарі досягнуто вірогідне зниження середньодобової глікемії (від $11,2 \pm 0,4$ ммоль/л до $9,8 \pm 0,4$ ммоль/л; $p < 0,05$) і глюкозурії (від $17,2 \pm 3,04$ г/л до $6,3 \pm 2,5$ г/л; $p < 0,05$), відзначалася тенденція до поліпшення ліпідного спектра крові (рівень тригліцеридів на момент госпіталізації складав $2,04 \pm 0,18$ ммоль/л, а під час повторного обстеження — $1,7 \pm 0,23$ ммоль/л; відповідні показники для ХС ЛПНЩ склали $4,2 \pm 0,2$ і $3,3 \pm 0,2$ ммоль/л; для ХС ЛПВЩ — $1,2 \pm 0,04$ і $1,37 \pm 0,07$ ммоль/л; $p > 0,05$ в усіх випадках).

Після досягнення компенсації ЦД 2-го типу відзначалася зниження співвідношення T_4/T_3 від $175,5 \pm 16,7$ до $126,7 \pm 15,5$; $p < 0,05$, а також тенденція до збільшення концентрації T_3 у крові від $0,69 \pm 0,1$ до $0,82 \pm 0,1$ нмоль/л; $p > 0,05$.

Досягнення компенсації діабету справляє найвагомий позитивний вплив на тиреоїдний статус хворих на ЦД 2-го типу, в яких не виявлено органічної патології ЦЗ. У цій групі пацієнтів у процесі корекції вуглеводного обміну вдалося на 72,3% скоротити число хворих із синдромом «низького» T_3 .

Отже, після досягнення компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2-го типу відбувається поліпшення конверсії T_4 у T_3 і зниження частки осіб із синдромом «низького» T_3 .

У ході диспансерного спостереження хворих на ЦД 2-го типу, надто із наявністю мікроангіопатій, можна рекомендувати моніторинг тиреоїдного статусу на предмет вчасного виявлення дифузного та вузлового зоба та іншої патології ЦЗ.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на цукровий діабет 2-го типу частота патології щитоподібної залози (63,2%) перебуває у прямій залежності від тривалості діабету та вираженості діабетичної ретинопатії й нефропатії.

2. Функціональні тиреоїдні розлади (синдром еутиреоїдної патології) трапляються у 29,4% пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і в усіх випадках представлені синдромом «низького» T_3 , що є відображенням порушення конверсії T_4 у T_3 . Встановлено пряму залежність між погіршенням конверсії T_4 у T_3 і збільшенням рівня тригліцеридів у крові.

3. Після досягнення компенсації вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу відзначається поліпшення конверсії T_4 у T_3 і зниження частки осіб із синдромом «низького» T_3 .

Дата надходження до редакції 10.11.2009 р.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреологическая. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
2. Боднар П.М. (ред.). Эндокринология. — Винница: Нова книга, 2007. — 344 с.
3. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. — К.: Здоров'я, 1998. — 319 с.
4. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2008 рік. — К.: АМН України, МОЗ України, Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 2009. — 42 с.
5. Паньків В.І. Захворювання щитоподібної залози. — Чернівці, 2003. — 258 с.
6. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Физиологические дозы йода и носительство антител к тиреоидной пероксидазе // Проблемы эндокринологии. — 2005. — №5. — С.3–7.
7. Bando Y., Ushioji Y., Okafuji K. et al. Non-autoimmune primary hypothyroidism in diabetic and non-diabetic chronic renal dysfunction // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2002. — Vol.16. — P.408–415.
8. Diabetes Atlas, second edition — IDF, 2003. — 56 p.
9. Nussey S.S., Whitehead S.A. Endocrinology. An integrated approach. — BIOS Scientific Publishers Limited, 2001. — 358 p.

РЕЗЮМЕ

Особенности функционального состояния щитовидной железы у больных сахарным диабетом 2-го типа

В.И. Паньків, Е.Я. Гирявенко

Изучены особенности функционального состояния щитовидной железы, установлена его взаимосвязь с основными клиническими и метаболическими показателями у больных сахарным диабетом 2-го типа. Показано, что функциональные тиреоидные расстройства (синдром эутиреоидной патологии) наблюдаются в 29,4% случаев при сахарном диабете 2-го типа и всегда представлены синдромом «низкого» T_3 . По достижении компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа отмечается улучшение конверсии T_4 в T_3 и снижение доли лиц с синдромом «низкого» T_3 .

Ключевые слова: сахарный диабет, щитовидная железа, функциональное состояние.

SUMMARY

The frequency and features of thyroid gland functioning in patients with type 2 diabetes mellitus

V. Pankiv, O. Giryavenko

The frequency and features of thyroid gland functioning are studied, as well as their connection with the principal clinical and metabolic indices in patients with type 2 diabetes mellitus is established. It was found out that the frequency of thyroid activity among these patients is considerably higher than among general population. The functional disorders of thyroid status (sick euthyroid syndrome) are registered in 29.4% patients with type 2 diabetes mellitus and in all cases are represented as the «low T_3 » syndrome. Under conditions of compensation of carbohydrates metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus improvement of conversion of T_4 to T_3 and lowering of the portions of persons with «low T_3 » syndrome are occurred.

Key words: diabetes mellitus, thyroid gland, functional disorders.