

УДК 616-098+577.115+616.441-008.64

Т. С. Вацеба

ВДНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет»ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ДИСЛІПІДЕМІЄЮ
ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ
У ХВОРИХ НА ПЕРВИННИЙ ГІПОТИРЕОЗ**Ключові слова:** гіпотиреоз, інсулінорезистентність, дисліпідемія.**Резюме.** З метою вивчення показників ліпідного обміну та інсулінорезистентності (ІР) у хворих на явний та субклінічний гіпотиреоз (СГ) залежно від наявності ожиріння обстежено 72 хворих із первинним гіпотиреозом, що виник на фоні ендемічного зоба, з них 42 жінки та 30 чоловіків. Виявлено, що у хворих на гіпотиреоз із компонентами метаболічного синдрому (МС) рівень ендogenous інсуліну (ЕІ) збільшується по мірі формування ІР. Доведено, що між показниками НОМА ІР і рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) існує пряма лінійна кореляційна залежність. У більшій частині хворих була виявлена дисліпідемія. При цьому, в групі хворих на явний гіпотиреоз із ожирінням рівень триацилгліцеролів (ТГ) >1,7 ммоль/л і рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) <1,04 ммоль/л виявлений у 100 % пацієнтів. Констатовано, що особи з підвищеним рівнем ТТГ і ІР мають більші шанси до розвитку дисліпідемії.**Вступ**

Гіпотиреоз належить до захворювань, які сприяють розвитку дисліпідемії, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, абдомінального ожиріння, ендотеліальної дисфункції та серцево-судинних ускладнень, які є компонентами МС. Гіпотиреоз асоціюється з підвищенням серцево-судинної захворюваності і смертності. Вірогідний взаємозв'язок між явним гіпотиреозом і гіперхолестеролемією давно визнаний, але існують поодинокі відомості про таке співвідношення для СГ [4, 7, 11, 12]. Дослідженнями останніх років встановлено вплив гормонів ЩЗ на дію інсуліну, взаємозв'язок між функцією ЩЗ та ІР, хоча ці зв'язки є досить складними [2, 3, 4, 6, 8]. Доведено, що в пацієнтів хворих на гіпотиреоз співвідношення між вмістом ТТГ і загальним холестеролом (ЗХ) змінені у зв'язку з ІР. Існуючі дані свідчать, що рівень ТТГ і чутливість тканин до інсуліну мають важливі впливи на рівень ліпідів крові [1, 9, 10, 12].

Мета дослідження

Вивчити показники ліпідного обміну та ІР у хворих на явний та СГ.

Матеріал і методи

У дослідження ввійшли результати обстеження 72 хворих із первинним гіпотиреозом що виник на фоні ендемічного зоба (середній вік 56±8 років), з них 42 жінки та 30 чоловіків.

Методи дослідження включали загальноприйняте клінічне обстеження, визначення обводу талії (ОТ) (см), індексу маси тіла (ІМТ). У хворих на гіпотиреоз без цукрового діабету проводили пероральний глюкозо-толерантний тест (ПГТТ) за ВООЗ (1999) із паралельним визначенням рівня ендogenous інсуліну (ЕІ) в плазмі крові. Проводилося визначення глюкози натще та постпрандіальної глікемії (через 2 години після прийому їжі). Глюкоза в капілярній крові визначалася за допомогою аналізатора АГКМ-01 (фірма «Кверті-Мед», Україна). Ступінь ІР встановлювали за величиною ОТ та за індексами ІР, зокрема, за індексом НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) та індексом Саго. Показник НОМА ІР обчислювався за формулою: $\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \cdot \text{Ч інсулін крові натще (мкОД/л)}}{22,5}$. Індекс Саго обчислювали за формулою: $\frac{\text{глюкоза (ммоль/л)}}{\text{інсулін (мкОД/л)}}$. Показник НОМА ІР в нормі не перевищує 2,77. Індекс Саго в нормі перевищує 0,33 [5].

Визначення концентрації ЕІ, ТТГ проводили методом імуноферментного аналізу в імунологічній лабораторії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні з використанням аналізатора "Stat Fax " 303" та набору реактивів DRG (USA). ЗХ і ТГ визначали ферментативним методом за допомогою реактивів фірми Human, ЛПВЩ – реактивів фірми Діакон – ДС на автоматичному аналізаторі Accent-200. Рівень холестеролу ліпоп-

ротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) у крові обчислювали застосовуючи математичну формулу: $\text{ЛПДНЩ} = \text{TГ} / 2,2$ ммоль/л. Рівень холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у крові обчислювали застосовуючи математичну формулу: $\text{ЛПНЩ} = \text{загальний холестерол} - (\text{ЛПВЩ} + \text{TГ} / 2,2)$ ммоль/л. Розраховували також коефіцієнт атерогенності (КА) за формулою: $\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ЛПВЩ}) / \text{ЛПВЩ}$.

Усі хворі на первинний гіпотиреоз були розподілені на 4 групи. У I групу включено 15 хворих із СГ без ожиріння, в II групу – 20 хворих із СГ та ожирінням; в III групу – 15 хворих з явним гіпотиреозом без ожиріння; в IV групу – 15 хворих з явним гіпотиреозом та ожирінням.

При проведенні статистичної обробки використовували параметричні і непараметричні методи аналізу: обчислювали середню арифметичну величину (М), середнє квадратичне відхилення (σ), середню похибку (τ), вірогідність різниць результатів дослідження (р). Поряд з одномірною статистикою проводили двовибірковий (t критерій Стьюдента). Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$. Кореляційні зв'язки між вивченими показниками вираховували за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Обговорення результатів дослідження

Нами встановлено, що у хворих всіх досліджуваних груп рівень ЕІ був вірогідно вищий, ніж в групі контролю ($p > 0,05$). Однак рівень ЕІ у групі хворих з явним гіпотиреозом та ожирінням (IV група) був найвищий і перевищував рівень у контролі майже в 2,5-3,9 рази ($p < 0,05$). Таким чином, рівень ЕІ збільшується в міру формування ІР (табл.). Показник НОМА ІР виявився підвищеним неоднозначно в різних групах. Нами встановлено також вірогідне підвищення рівня індексу НОМА ІР у хворих із явним гіпотиреозом та ожирінням – $13,07 \pm 6,22$; в групі хворих з СГ та ожирінням – $7,29 \pm 0,80$ у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). У хворих I групи даний показник коливався в межах $3,46 \pm 0,48$, III групи – $4,46 \pm 0,92$ відповідно. У хворих II групи показник НОМА ІР перевищував рівень у здорових осіб у 3 рази, IV групи – у 5-6 разів (табл.). Отже, показник НОМА ІР збільшується у хворих на явний гіпотиреоз з ожирінням.

Аналізуючи показники індексу Саго, встановили, що у хворих I групи він істотно не відрізнявся від показника здорових осіб. У хворих II, III, IV груп індекс Саго був відповідно в 1,7-2,7 раза меншим порівняно із здоровими ($p < 0,05$).

Дослідження вмісту ЕІ виявило вірогідну гіперінсулінемію: $46,25 \pm 12,34$ мкМО/мл в групі хво-

рих з явним гіпотиреозом та ожирінням; $28,45 \pm 2,29$ мкМО/мл в групі хворих із СГ та ожирінням у порівнянні з групою контролю $11,85 \pm 0,36$ ($p < 0,05$).

У більшості хворих була виявлена дисліпідемія (81 % – за показниками ТГ та 77,4 % – за показниками ЛПВГ). При цьому, у групі хворих на явний гіпотиреоз з ожирінням рівень ТГ $> 1,7$ ммоль/л і рівень ЛПВГ у чоловіків $< 1,04$ ммоль/л був виявлений у 100 % пацієнтів.

Констатовано, що у хворих всіх досліджуваних груп рівні атерогенних ліпідів (ЗХ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ) були вірогідно вищі, ніж у групі контролю ($p > 0,05$). Показники ліпідного обміну були вірогідно гірші в групі хворих на явний гіпотиреоз з ожирінням: загальний ХС – $8,67 \pm 0,41$ ммоль/л; ТГ – $6,68 \pm 0,51$ ммоль/л (див. табл.). Так, рівень ЛПНЩ у групі хворих з явним гіпотиреозом та ожирінням (IV група) був найвищий і перевищував рівень в контролі майже в 2,5 рази ($p < 0,05$). Рівень ТГ виявився підвищеним неоднозначно в різних групах: встановлено вірогідне підвищення рівня ТГ у хворих з явним гіпотиреозом та ожирінням – $6,68 \pm 0,51$ ммоль/л; в групі хворих із СГ та ожирінням – $3,43 \pm 0,38$ ммоль/л у порівнянні з групою контролю ($1,20 \pm 0,08$ ммоль/л) ($p < 0,05$). У хворих I групи даний показник коливався в межах $1,74 \pm 0,28$ ммоль/л, III групи – $4,86 \pm 0,35$ ммоль/л відповідно. У хворих II групи (хворі на СГ з ожирінням) рівень ЛПВГ у жінок був нижчий на 31 % та у чоловіків на 30% у порівнянні з групою контролю, IV групи (хворі на явний гіпотиреоз з ожирінням) – на 46 % у жінок та на 38 % у чоловіків у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$).

Кореляційний аналіз показав наявність прямого кореляційного взаємозв'язку між показниками НОМА ІР і рівнем ТТГ ($r = 0,572$, $p = 0,001$) у хворих на гіпотиреоз. Таким чином, підвищення індексу НОМА-ІР вказує на наявний зв'язок між гіпотиреозом і порушенням чутливості тканин до інсуліну. Нами констатовано взаємозв'язок між рівнями ХС, ТГ, ЛПДНЩ, КА і ТТГ, що відображує функціональний стан ЩЗ. Прямий кореляційний взаємозв'язок доведено між рівнем ТТГ і ХС ($r = 0,4058$, $p = 0,0002$), ТТГ і ТГ ($r = 0,5316$, $p = 0,0001$), ТТГ і ЛПДНЩ ($r = 0,5319$, $p = 0,0003$), ТТГ і КА у жінок ($r = 0,5523$, $p = 0,0001$), ТТГ і КА у чоловіків ($r = 0,4309$, $p = 0,0062$). Нами доведено взаємозв'язок між ТТГ, дисліпідемією та ІР (індексом НОМА-ІР) у пацієнтів на гіпотиреоз. На наш погляд, існує зв'язок дисліпідемії та ІР з функцією ЩЗ, що підтверджує можливість розвитку в частини даних пацієнтів гіпотиреоз-індукованого синдрому ІР. Застосування методів ста-

Таблиця

Показники ліпідного обміну та інсулінорезистентності у хворих на первинний гіпотиреоз

Показник	практично здорові особи n=15	I група, хворі на субклінічний гіпотиреоз без ожиріння, n=15	II група, хворі на субклінічний гіпотиреоз з ожирінням, n=20	III група, хворі на явний гіпотиреоз без ожиріння, n=15	IV група, хворі на явний гіпотиреоз з ожирінням, n=22
ХС, ммоль/л	4,12±0,16	5,71±0,23*	6,22±0,12*	6,16±0,14*	8,67±0,41*
ЛПНЩ, ммоль/л, ж.	1,77±0,32	2,47±0,34*	3,05±0,35*	3,25±0,77	4,42±0,34*
ЛПНЩ, ммоль/л, ч.	1,72±0,26	2,28±0,54*	3,58±0,83*	3,76±0,003*	3,02±0,37*
ЛПВЩ, ммоль/л, ж.	1,58±0,06	1,00±0,04*	1,10±0,004*	0,93±0,04*	0,86±0,15*
ЛПВЩ, ммоль/л, ч.	1,32±0,14	1,04±0,07*	0,94±0,06*	1,01±0,05*	0,82±0,06*
ТГ, ммоль/л	1,20±0,08	1,74±0,28*	3,43±0,38*	4,86±0,35*	6,68±0,51*
КА, ж.	1,39±0,16	4,30±0,63*	4,64±0,55*	6,08±0,69*	9,14±2,12*
КА, ч.	1,64±0,32	4,49±0,68*	5,68±0,32*	5,63±0,34*	9,58±0,02*
індекс НОМА IR	2,32±0,06	3,46±0,48*	7,29±0,80*	4,46±0,92*	13,07±6,22*
індекс Саго	0,35±0,01	0,28±0,03*	0,20±0,03*	0,18±0,01*	0,13±0,01*

Примітка. * – різниця вірогідна по відношенню до показників практично здорових осіб ($p < 0,05$)

тистичного розподілу вибірок залежно від ступеня ІР показало наявність лінійної прогресивної залежності загальної гіперхолестеролемії, загальної гіпертриацилгліцеролемії, вмісту ЛПНЩ, ЛПДНЩ, а також регресивної лінійної залежності ЛПВЩ від ступеня ІР. Таким чином, особи з підвищеним рівнем ТТГ і ІР мають більші шанси до розвитку дисліпідемії.

Висновки

1. Визначення рівня ЕІ в крові, розрахунок індексу Саго, НОМА-IR є інформативними для верифікації наявності ІР у хворих із гіпотиреозом.
2. У хворих із гіпотиреозом із компонентами МС рівень ЕІ збільшується в міру формування ІР.
3. Між показниками НОМА IR і рівнем ТТГ існує пряма лінійна кореляційна залежність.
4. Доведено наявність лінійної прогресивної залежності загальної гіперхолестеролемії, загальної гіпертриацилгліцеролемії, вмісту ЛПНЩ, ЛПДНЩ, а також регресивної лінійної залежності ЛПВЩ від ступеня ІР.
5. Особи з підвищеним рівнем ТТГ і ІР мають більші шанси до розвитку дисліпідемії.

Перспективи подальших досліджень

Подальші наукові пошуки будуть спрямовані на вивчення клініко-патогенетичного взаємозв'язку між показниками ІР, ліпідного обміну та біомаркерами імунного запалення у хворих із гіпотиреозом з компонентами МС.

Література. 1. Взаємозв'язок між структурно-функціональними порушеннями щитоподібної залози і компонентами метаболічного синдрому / В. І. Паньків, В. М. Гаврилюк, Л. Д. Непорадна [та ін.] // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – №6(38). – С. 39-43. 2. Демидова Т. Ю. Роль гіпофункції щитовидної залози в розвитку метаболічного синдрому / Т. Ю. Демидова, О. Р. Галиєва / Терапевт. арх. – 2009. – № 4. – С. 69-73. 3. Кіхтяк О. П. Зміни показників вуглеводного і ліпідного обміну у хворих на синдром гіпотиреозу / О. П. Кіхтяк, Н. В. Скрипник, Н. В. Пасечко // Вісн. наукових досліджень. – 2012. – № 2 (67). – С. 27-28. 4. Оптимізація лікування дисліпідемії та порушень вуглеводного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом та дисфункцією щитоподібної залози / О. І. Мітченко, А. О. Логвиненко, В. Ю. Романов [та ін.] // Укр. кардіол. ж., 2010. – №1. – С. 73-80. 5. Рекомендації Асоціації кардіологів України та Асоціації ендокринологів України «Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань». Частина 2 // Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування за ред. Коваленко В. М., Лутай М. І. – Київ: Моріон. – 2011. – С. 68-78. 6. Скрипник Н. В. Спосіб діагностики гіпотиреоз-індукованого метаболічного синдрому / Н. В. Скрипник // Бук. мед. вісник. – 2009. – №3. – С. 83-88. 7. Bindels A. J. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case finding / A. J. Bindels, R. G. Westendorp, M. Frolich // Clin. Endocrinol. – 1999. – Vol. 50. – P. 217-220. 8. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? / G. Brenta // J. Thyroid. Res. – 2011. – № 3. – P. 129-143. 9. Chubb S.A.P. Interactions among Thyroid Function, Insulin Sensitivity, and Serum Lipid Concentrations: The Fremantle Diabetes Study /

S.A.P. Chubb, W.A. Davis, T.M.E. Davis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90(9). – P. 5317-5320. 10. Development and progression of atherosclerotic disease in relation to insulin resistance and hyperinsulinemia / T. Fujiwara, S. Saitoh, S. Takagi [et al.] // Hypertens. Res. – 2005. – Vol. 28(8). – P. 665-670. 11. Maratou E. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism / E. Maratou, D. J. Hadjidakis, A. Kollias // European Journal of Endocrinology. – 2009. – № 160, Vol. 5. – P. 785–790. 12. Thyroid function in humans with morbid obesity / M. A. Michalaki, A. G. Vagenakis, A. S. Leonardou [et al.] // Thyroid. – 2006. – Vol. 16. – P. 73-78.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЛИПИДНЫМ ОБМЕНОМ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Т. С. Вацеба

Резюме. С целью изучения показателей липидного обмена и инсулинорезистентности (ИР) у больных явным и субклиническим гипотиреозом (СГ) в зависимости от наличия ожирения обследовано 72 больных с первичным гипотиреозом возникшим на фоне эндемического зоба, из них 42 женщины и 30 мужчин. Выявлено, что у больных гипотиреозом с компонентами метаболического синдрома (МС) уровень эндогенного инсулина (ЭИ) увеличивается по мере формирования ИР. Доказано, что между показателями HOMA IR и уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) существует прямая линейная корреляционная зависимость. В большей части больных была выявлена дислипидемия. При этом, в группе больных явным гипотиреозом с ожирением уровень триацилглицеролов (ТГ) > 1,7 ммоль/л и уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 1,04 ммоль/л обнаружен у 100% пациентов. Констатировано, что лица с повышенным уровнем ТТГ и ИР имеют больше шансов к развитию дислипидемии.

Ключевые слова: гипотиреоз, инсулинорезистентность, дислипидемия.

UDK 616-098+577.115+616.441-008.64

RELATION BETWEEN DYSLIPIDEMIA METABOLISM AND INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPOTHYROIDISM

T. S. Vatsaba

The aim of research. Study the lipid metabolism and insulin resistance (IR) in patients with evident and subclinical hypothyroidism (SH).

Methods. The study included 72 patients with primary hypothyroidism. The degree of IR was established using index HOMA-IR, which was calculated by the formula: $HOMA-IR = \text{glucose fasting blood (mmol / l)} \times \text{insulin blood fasting (mkOD / l)} / 22.5$. Functional status of the thyroid gland (TG) was investigated by determining the level of thyroid stimulating hormone (TSH). The blood lipid spectrum and level of endogenous insulin (EI) were evaluated. Analysis of correlative connection between the parameters of thyroid homeostasis, lipids of the blood and index HOMA-IR was carried out.

Results. It has been found that patients suffering from hypothyroidism with components of metabolic syndrome (MS) the level of EI increases over the formation of IR. It has been proved that between the indicators of HOMA IR and the level of TSH there is a direct linear correlation. In most of the patients the dyslipidemia has been revealed. Thus, in patients with evident hypothyroidism with obesity the level of triglycerides (TG) > 1.7 mmol / l and the level of high density lipoprotein (HDL) < 1.04 mmol / l have been found in 100% of patients. The fact is ascertained that individuals with elevated TSH and IR have better chances to the development of dyslipidemia.

Conclusions. 1. Determination of the level of EI, blood lipids, calculation of HOMA-IR index is informative for verification of the IR presence of in patients with hypothyroidism.

2. The presence of linear progressive dependence of the total hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, the content of low density lipoprotein (LDL) as well as regressive linear dependence of HDL on IR degree in patients with hypothyroidism has been proved. Between the indicators of HOMA IR and functional state of the thyroid gland there is a direct linear correlation.

Ivano-Frankivsk National Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol. 12, №2 (44). - P.42-45.

Надійшла до редакції 17.05.2013

Рецензент – проф. Н. В. Пашковська

© Т. С. Вацеба, 2013