

Л.В. Журавльова,
Т.А. Моїсеєнко
Харківський національний
медичний університет

ДИСТИРЕОЗ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З ОЖИРІННЯМ ТА БЕЗ НЬОГО

Резюме

Обстежено 72 хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім ожирінням і з нормальною масою тіла та 12 здорових осіб відповідного віку. У хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольним стеатозом печінки та ожирінням виявлено ознаки тиреоїдного дисбалансу у вигляді субклінічного гіпотиреозу з компенсаторним підвищенням рівня тиреотропного гормону (ТТГ), відносним дефіцитом вільного трийодтироніну (vT_3) на фоні відносного надлишку вільного тироксину (vT_4). Найбільш значні зміни тиреоїдного статусу мали місце в пацієнтів із наявністю стеатозу печінки, холестерозу та гіпотонічно-гіпокінетичною дискінезією жовчного міхура. Субклінічний гіпотиреоз є додатковим фактором ризику діабетичної макроангіопатії, оскільки супроводжується збільшенням рівня атерогенних ліпідів.

Ключові слова

Цукровий діабет 2 типу, ожиріння, дисбаланс тиреоїдних гормонів, холестероз жовчного міхура, дискінезія жовчного міхура, жовчні кислоти.

При багатьох соматичних захворюваннях рівні тиреоїдних гормонів у сироватці крові змінюються, але при цьому відсутні клінічні ознаки дисфункції щитоподібної залози, а лабораторні зміни зникають по мірі лікування основного захворювання. Чим важче нетиреоїдне захворювання в пацієнта, тим більш виражені зміни в балансі тиреоїдних гормонів. Цей феномен отримав назву «**синдрому псевдодисфункції щитоподібної залози**» [1]. В основі його розвитку лежать механізми, пов'язані з порушенням дейодування тироксину (T_4) в печінці, збільшення або зменшення зв'язування тиреоїдних гормонів із білками плазми, порушенням секреції тиреотропного гормону (ТТГ).

Порушення тиреоїдного балансу як супутні прояви основного захворювання отримували різні назви. Субклінічний гіпотиреоз – синдром, при якому відзначають підвищення концентрації ТТГ у крові на фоні нормального рівня вільних трийодтироніну (T_3) та (T_4). Критерій діагнозу субклінічного первинного гіпотиреозу – помірне підвищення рівня ТТГ (від 4,01 мОд/л, при нормі 0,4-4,0 мОд/л) у поєднанні з нормальним рівнем T_4 . У тяжкохворих людей із різними соматичними захворюваннями, травмами рівень ТТГ у крові може транзиторно підвищуватись (до 20 мОд/л) при нормальному або зниженому рівні тиреоїдних гормонів [3].

Субклінічний гіпотиреоз визначається як підвищення сироваткового вмісту ТТГ понад верхню межу норми, незважаючи на нормальний рівень

сироваткового тироксину [4]. Індивідуальний діапазон для периферичних гормонів щитоподібної залози є більш вузьким, ніж лабораторні норми для популяції, тому невелике зниження в межах норми призводить до підвищення рівня ТТГ вище норми. Субклінічний гіпотиреоз є поширеною проблемою від 3 до 8% популяції пацієнтів, які не мають захворювань щитоподібної залози [5]. Клінічне значення має незначне підвищення рівня сироваткового ТТГ (<10 мМО/л) [6]. Точні значення верхньої межі норми для сироваткового ТТГ залишаються предметом дискусії [7-10].

Субклінічний гіпотиреоз пов'язаний із підвищеним ризиком застійної серцевої недостатності в літніх пацієнтів із рівнем ТТГ від 7,0 і більше мМО/л, але не пов'язаний з ішемічною хворобою серця, інсультом, захворюваннями периферичних артерій або серцево-судинною летальністю [11]. Під час багатоцентрового когортного дослідження Whickham Survey виявлено зв'язок між епізодами ІХС та ІХС-зумовленими летальними наслідками через субклінічний гіпотиреоз протягом 20-річних спостережень [12].

Особливості тиреоїдного статусу у хворих на ожиріння та цукровий діабет досліджені недостатньо. У 40% пацієнтів із вираженим і тривалим ожирінням було виявлено гормональні зміни у вигляді підвищення рівня ТТГ, пролактину та кортизолу в крові. Через 96 тижнів лікування гіпокалорійною дієтою рівень ТТГ повернувся до норми [13]. Аналіз індивідуальних величин вмісту ТТГ у

сироватці крові осіб старших за 54 роки з артеріальною гіпертензією та надмірною вагою показав, що субклінічний гіпотиреоз мав місце у 21,4% чоловіків та 21,6% жінок [14, 15, 16].

Не досліджувався вплив стеатозу печінки на стан тиреоїдного балансу, хоча відомо, що накопичення ліпідів у гепатоцитах, наявність стеатозу печінки супроводжується зміною чутливості цих клітин-мішеней до гормональних сигналів [17].

T_3 сприяє засвоєнню глюкози за допомогою підвищення інсулін-індукованого Akt-фосфорилування й транслокації VAMP2 і GLUT4 в адипоцитах [18]. Ін'єкції T_3 швидко знижують рівень глюкози в крові, а введення T_3 підвищує чутливість до інсуліну у хворих на цукровий діабет мишей лінії (db/db) [19].

Гормони щитоподібної залози мають виражений вплив на внутрішньосудинний обмін ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [21]. Метаболічною основою високого вмісту ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) при гіпотиреозі є низька експресія рецепторів ЛПНЩ в печінці, оскільки ген, що кодує цей білок, активується T_4 [22].

Один із можливих механізмів взаємних впливів у системі «печінка-тиреоїдний статус» – жовчні кислоти (ЖК). Як стало відомо, ЖК виконують і ендокринну функцію – активують енергетичний обмін організму шляхом активації тиреоїдних гормонів [23]. Цей ефект ЖК опосередковується ядерними рецепторами FXR, SHP, SREBP-1c, які, активуючись під впливом ЖК, стимулюють продукцію циклічного АМФ (цАМФ) та активність ензиму дейодинази 2 типу [24].

Мета дослідження – визначення тиреоїдного балансу у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) з ізольованим перебігом і в поєднанні з ожирінням та дослідження можливих зв'язків зі станом гепатобіліарної системи.

Матеріали та методи

До групи обстежених включали хворих на ЦД-2 у віці 40-74 років, що перебували на лікуванні в ендокринологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Харкова. Усього було обстежено 72 хворих на ЦД-2 (34 пацієнти мали ЦД-2 із супутнім ожирінням; 38 – ЦД-2 із нормальною масою тіла) та 12 здорових осіб відповідного віку.

Групи були реципрокними за віком і кількістю пробандів чоловічої та жіночої статі. Антропометричним критерієм ожиріння був індекс Кетле (ІМТ). Фенотипічний варіант ожиріння визначався за відношенням ОТ/ОС (об'єм талії/об'єм стегон).

Діагноз ЦД формулювався відповідно до класифікації порушень глікемії. Верифікація діагнозу ЦД ґрунтувалась на визначенні показників вуглеводного балансу, при відсутності виражених клінічних ознак інсулінодефіцитності встановлювались особливості інсулінового балансу – рівень С-пептиду та імунореактивного інсуліну. Обстежені хворі не

мали тяжких супутніх нефропатій, перенесених раніше вірусних гепатитів, алкоголізму та супутніх захворювань щитоподібної залози.

Ультразвукове дослідження жовчного міхура (ЖМ), печінки та щитоподібної залози здійснювали методом суцільного динамічного сканування на сканері SL-450 «Siemens» у режимі реального часу. Ехонографію проводили вранці, натще, при утриманні від їжі протягом 10 годин.

Для оцінки моторно-евакуаторної функції ЖМ використали метод динамічної ехохолецистографії. Рухова функція ЖМ оцінювалась за коефіцієнтом випорожнення: $K_{\text{вип}} = (V_c)/V_0 \times 100\%$; де: V_0 – об'єм ЖМ до прийому пробного жовчогінного сніданку; V_c – об'єм ЖМ після стимуляції пробним жовчогінним сніданком. Об'єктивним критерієм, що характеризує скорочувальну здатність ЖМ, є також індекс скоротливості (ІС) – відношення максимального й мінімального об'ємів ЖМ, зареєстрованих при проведенні холекінетичної проби ($IC = V_{\text{max}}/V_{\text{min}}$). Для верифікації стану ЖМ застосовували багатофазове дуоденальне зондування (БФДЗ) за методом Максимова В.А.

Біохімічне дослідження крові полягало у визначенні АсАТ, АлАТ, тимолової проби, білірубину та його фракцій, білкових фракцій сироватки крові. Визначення рівня загального холестерину (ХС), холестерину ЛПВЩ і холестерину ЛПНЩ проводилося ензиматичним методом за допомогою біохімічного аналізатора «Stat fax 1904 plus» і тест наборів фірми «Bio Merieux» (Франція). Для визначення вмісту тригліцеридів (ТГ) використовували тест-систему «Sentinel» (Італія). Визначення вмісту вільних і кон'югованих ЖК у сироватці крові проводили хроматографічним методом за Громашевською Л.Л. і співавт. Глюкозу крові визначали глюкозооксидазним методом. Для моніторингу вуглеводного обміну застосовували показник ГКА – середня амплітуда коливань глікемії протягом доби. Визначали рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) за допомогою «Діабет-тесту».

Визначення рівня інсуліну в сироватці крові проводили радіоімунологічним методом із використанням діагностичних наборів інституту біофізичної хімії (Білорусь). Для з'ясування чутливості тканин до інсуліну використали показник НОМА-ІР, що вираховується за формулою: $[\text{інсулін натще (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)}] / 22,5$.

Вміст у сироватці крові загального (zT_4) та вільного тироксину (vT_4), загального (zT_3) та вільного трийодтироніну (vT_3), ТТГ й антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) та антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) визначали імунолюмінесцентним методом за допомогою тест-систем BRAHMS (Henning Berlin GMBH, Німеччина).

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою розробленої карти хворих, адаптованої для обробки результатів за

допомогою програми «Microsoft Excel». У таблицях для кожного показника наводиться середнє значення (M), його помилка (m) і вірогідність за Стьюдентом.

Результати та їх обговорення

Пацієнтів було розподілено на 4 групи відповідно до наявності або відсутності таких ознак: надлишкової або нормальної маси тіла та неалкогольного стеатозу печінки (НАСП):

1-а група: хворі на ЦД-2 з ожирінням із НАСП (включалися пацієнти, що мали надмірну вагу ІМС 25-30 кг/м² та ожиріння І-II ступеня ІМТ 30-35 кг/м²);

2-а: хворі на ЦД-2 з ожирінням без НАСП;

3-я: хворі на ЦД-2 із нормальною вагою та НАСП;

4-а: хворі на ЦД-2 із нормальною вагою без НАСП.

Основні антропометричні та клінічні характеристики наведено в табл. 1.

Наявність НАСП супроводжувалась андроїдним типом відкладення жирової клітковини, високим відношенням ОТ/ОС і більшим строком ЦД-2.

У хворих із НАСП ехоскопічно виявляли збільшення вертикального та сагітального розміру печінки на 2-4 см і гіперехогенність, неоднорідність структури паренхіми печінки – у центральній частині печінки визначали численні дрібні ехоциліні утворення. Контури печінки залишались рівними, що свідчить про інтактність капсули печінки, відсутність у ній запальних явищ.

Оглядова ехосонографія ЖМ дозволяла виявити ознаки холестерозу ЖМ, а саме – потовщення стінки ЖМ. Цей симптом найчастіше зустрічався в пацієнтів 1-ї та 3-ї групи.

Динамічна холецистосонографія виконувалась після сніданку Бойдена (споживались 2 сирі жовтки) з визначенням найважливіших параметрів через стандартні інтервали часу для об'єктивної оцінки моторно-евакуаторної функції ЖМ. Результати динамічної холецистосонографії дозволяли оцінити стан моторно-евакуаторної функції ЖМ і

жовчовивідних шляхів (табл. 2).

Хворі 1-ї, 2-ї, 3-ї груп мали найбільші початкові величини об'єму ЖМ. Тривалість латентного періоду була збільшеною. Типовим для цих груп був дуже низький темп випорожнення ЖМ: достовірно знижувалися абсолютні величини об'єму ЖМ і відносні показники коефіцієнта випорожнення ЖМ на 30-й, 45-й і 60-й хвилині дослідження. Індекс скорочення був різко знижений порівняно з контролем.

Пацієнти 4-ї групи мали достовірно збільшені початкові величини об'єму ЖМ. Достовірно подовження латентного періоду узгоджувалося з подібними змінами тривалості ІІ фази БФДЗ. Характерним для цієї групи був низький темп випорожнення ЖМ: достовірно відрізнялися від норми абсолютні величини об'єму ЖМ і відносні показники коефіцієнта випорожнення ЖМ на 30-й, 45-й і 60-й хвилині дослідження. Індекс скорочення був достовірно зниженим.

Показники рутинних гепатоіндикаторних тестів (АсАТ, АлАТ) практично відповідали коливанням фізіологічної норми (табл. 3).

Рівень альбумінів у сироватці крові знижувався в пацієнтів 1-ї та 3-ї груп. У цих групах хворих була збільшеною й добова секреція альбуміну з сечею, хоча втрата білка не була значною. Гіпоальбумінемію в цьому разі швидше можна пояснити уповільненням синтезу альбумінів у печінці. Мікроальбумінурія в пацієнтів 1-ї та 3-ї груп вірогідно перевищувала цей показник у хворих 2-ї та 4-ї груп. Максимальною вираженістю мікроальбумінурії була в пацієнтів 1-ї групи.

Проводився моніторинг стану вуглеводного обміну (табл. 4). Найбільш високі рівні глюкози крові натще (ГКН) та після їжі (ГКП) виявлялись у 1-ї і 3-ї груп хворих. У цих же групах у пацієнтів були найбільші амплітуди добових клівань глікемії (ГКА). Декомпенсація вуглеводного балансу мала тривалий характер, що доводиться високи-

Таблиця 1. Основні антропометричні та клінічні характеристики обстежених хворих

Показники	Контрольна група (n=12)	Хворі на ЦД-2			
		1 група з ожир. із НАСП (n=18)	2 група з ожир. без НАСП (n=16)	3 група без ожир. із НАСП (n=20)	4 група без ожир. без НАСП (n=18)
Вік (у роках)	52,2±2,4	56,5±3,2	50,1±1,9	51,2±3,1	46,2±1,7
Стать	Ч – 6, Ж – 6	Ч – 10, Ж – 8	Ч – 8, Ж – 8	Ч – 9, Ж – 11	Ч – 9, Ж – 9
ІМТ (кг/м ²)	24,1±1,8	33,6±2,2 ^{к1); 1-3); 1-4)}	31,0±1,9 ^{к1); 2-3); 2-4)}	22,3±1,0 ^{к1); 1-3)}	21,5±0,8 ^{к1); 1-4)}
ОТ/ОС	0,81±0,01	0,98±0,02 ^{к1); 1-2); 1-4)}	0,78±0,04	0,92±0,03 ^{к1); 3-4)}	0,71±0,02 ^{к1); 1-4); 3-4)}
Тривалість ЦД		8,2±1,4 ^{1-2); 1-4)}	2,2±1,0	15,6±1,4 ³⁻⁴⁾	3,6±1,2 ³⁻⁴⁾

Примітки:

1. ^{к1)} – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні з показниками контрольної групи; 2. ¹⁻²⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 1-ї та 2-ї груп; 3. ¹⁻³⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 1-ї та 3-ї груп; 4. ¹⁻⁴⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 1-ї та 4-ї груп; 5. ²⁻³⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 2-ї та 3-ї груп; 6. ²⁻⁴⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 2-ї та 4-ї груп; 7. ³⁻⁴⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 3-ї та 4-ї груп; Ч – чоловіків, Ж – жінок

Таблиця 2. Показники динамічної ехолокації жовчного міхура (M±m) у хворих на ЦД-2

Показники	Контрольна група (n=12)	Хворі на ЦД-2			
		1 група з ожир. із НАСП (n=18)	2 група з ожир. без НАСП (n=16)	3 група без ожир. із НАСП (n=20)	4 група без ожир. без НАСП (n=18)
1	2	3	4	5	6
Латентний період (хв.)	7,2±0,8	24,1±0,7 ^{к)}	22,4±0,8 ^{к)}	23,5±0,8 ^{к)}	28,4±1,1 ^{к)}
Об'єм ЖМ початковий (V0), см ³	52,4±2,1	80,2±1,3 ^{к)}	81,5±1,4 ^{к)}	80,0±1,5 ^{к)}	62,2±1,2 ^{к) 1-4) 3-4)}
Об'єм ЖМ на 30 хв (V30), см ³	35,6±1,9	80,3±0,9 ^{к)}	82,1±0,7 ^{к)}	81,0±1,3 ^{к)}	61,1±0,8 ^{к) 1-4) 2-4) 3-4)}
Квип ЖМ на 30 хв (%)	31,3±1,4	1,2±0,3 ^{к)}	1,3±0,2 ^{к)}	1,4±0,2 ^{к)}	1,5±0,2 ^{к) 1-4) 2-4)}
Об'єм ЖМ на 45 хв (V45), см ³	26,5±2,2	72,1±1,4 ^{к)}	71,8±1,2 ^{к)}	72,9±1,5 ^{к)}	52,1±1,7 ^{к) 1-4) 2-4) 3-4)}
Квип ЖМ на 45 хв (%)	51,8±1,7	10,3±0,4 ^{к)}	10,0±0,3 ^{к)}	10,8±0,5 ^{к)}	15,9±0,5 ^{к) 1-4) 2-4) 3-4)}
Об'єм ЖМ на 60 хв (V60), см ³	14,6±0,9	76,2±1,4 ^{к)}	77,0±1,2 ^{к)}	76,6±1,0 ^{к)}	47,9±1,1 ^{к) 1-4) 2-4) 3-4)}
Квип ЖМ на 60 хв (%)	75,3±1,1	15,1±1,2 ^{к)}	15,6±1,0 ^{к)}	16,2±1,4 ^{к)}	22,8±0,5 ^{к) 1-4) 2-4) 3-4)}
Об'єм ЖМ кінцевий, см ³	15,1±1,2	67,2±1,4 ^{к)}	65,9±1,2 ^{к)}	67,4±1,7 ^{к)}	47,2±0,1 ^{к) 1-4) 2-4) 3-4)}
Індекс скорочення Vmax /Vmin	2,8±0,03	0,92±0,01 ^{к)}	1,03±0,01 ^{к)}	0,77±0,01 ^{к)}	1,32±0,02 ^{к) 1-4) 2-4) 3-4)}

Примітки:

1. ^{к)} – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні з показниками контрольної групи; 2. ¹⁻⁴⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 1-ї та 4-ї груп; 3. ²⁻⁴⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 2-ї та 4-ї груп; 4. ³⁻⁴⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 3-ї та 4-ї груп; Квип – коефіцієнт випорожнення

Таблиця 3. Показники ензиматичного та білкового балансу хворих на ЦД-2

Показники	Контрольна група (n=12)	Хворі на ЦД-2			
		1 група (n=18)	2 група (n=16)	3 група (n=20)	4 група (n=18)
Альбуміни, %	56,1±0,68	41,1±2,53 ^{к) 1-3) 2-3)}	53,3±0,42 ^{к) 1-2)}	45,5±0,14 ^{к) 1-4) 3-4)}	52,8±0,46 ^{к) 1-2)}
Альбумінурія, мг/добу	30,0±0,31	460,3±5,2 ^{к) 1-2)}	96,5±4,3 ^{к) 2-3)}	430,7±8,1 ^{к) 3-4)}	120,4±6,2 ^{к) 3-4)}
АсАТ, ммоль/л	0,42±0,04	0,61±0,06	0,49±0,05	0,48±0,11	0,51±0,06
АлАТ, ммоль/л	0,46±0,04	0,51± 0,07	0,52±0,06	0,49±0,05	0,54±0,04

Примітки:

1. ^{к)} – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні з показниками контрольної групи; 2. ¹⁻²⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 1-ї та 2-ї груп; 3. ¹⁻³⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 1-ї та 3-ї груп; 4. ¹⁻⁴⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 1-ї та 4-ї груп; 5. ²⁻³⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 2-ї та 3-ї груп; 6. ³⁻⁴⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 3-ї та 4-ї груп

ми показниками HbA_{1c}.

Рівень ТГ був вірогідно вищим у 1-й і 3-й групах. Вміст ТГ між цими групами суттєво не відрізнявся.

Рівень інших атерогенних фракцій ліпідів – загального ХС та ХС ЛПНЩ – вірогідно був вищим у 1-й і 3-й групах відносно контролю та груп хворих без ураження печінки (2-ї і 4-ї).

Концентрація в сироватці крові антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ, навпаки, була більш низькою у 1-й і 3-й групі відносно контрольних значень та вмісту цієї речовини в пацієнтів 2-ї та 4-ї груп.

Виявлено кореляцію між ГКА та ХС ЛПНЩ (τ=0,42; P<0,05) і ГКА та тригліцеридами (τ=0,37; P<0,05) у 1-й та 3-й групі. Збільшення амплітуди добових коливань глікемії, відсутність стабільного глікемічного контролю є однією з причин порушення ліпідного профілю у хворих із НАСП. Дисліпідемія, більш виражена у 1-й і 3-й групах, є додатковим фактором, що сприяє ушкодженню судин. Виявлено зміни показників балансу жовчної кислоти (ЖК) у плазмі хворих (табл. 5).

Помірно підвищувався вміст первинної холевої ЖК у хворих на ЦД-2, найбільшою гіперхолемія була в пацієнтів 1-ї і 3-ї груп. Рівень кон'югатів

холевої кислоти зменшувався – вміст таурохолевої ЖК та глікохолевої ЖК був найнижчим у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп.

Підвищувався вміст вторинної ЖК, дезоксихолевої ЖК, що утворюється з первинних ЖК під дією бактеріальної флори кишечника. Суттєво підвищувався вміст суми гліцинових кон'югатів вторинних ЖК глікохенодезоксихолевої + глікодезоксихолевої ЖК. Первинні ЖК є більш гідрофільними, ніж вторинні, а тауринові кон'югати ЖК більш гідрофільними, ніж гліцинові кон'югати.

Таким чином, у хворих на ЦД-2 змінювався баланс ЖК із домінуванням гепатотоксичних ЖК – дезоксихолевої ЖК та суми гліцинових кон'югатів глікохенодезоксихолевої+глікодезоксихолевої ЖК.

При дослідженні тиреоїдного статусу хворих на ЦД-2 із груп обстеження виключалися хворі, що мали підвищені титри антитіл до антигенів щитоподібної залози, а саме АТ-ТГ і АТ-ТПО. Тенденція до підвищення титрів АТ-ТГ та АТ-ТПО спостерігалась у хворих 3-ї та 4-ї групи. У частини хворих на ЦД-2 при ультразвуковому скануванні щитоподібної залози визначалося збільшення розмірів щитоподібної залози (об'єм залози перевищував 18

Таблиця 4. Показники вуглеводного та ліпідного балансу хворих на ЦД-2

Показники	Контрольна група (n=12)	Хворі на ЦД-2			
		1 група (n=18)	2 група (n=16)	3 група (n=20)	4 група (n=18)
ГКН (ммоль/л)	3,85±0,18	10,05±0,13 ^{к); 1-2); 1-4)}	5,98±0,24 ^{к); 1-2); 2-3)}	8,97±0,16 ^{к); 2-4); 3-4)}	5,26±0,21 ^{к); 1-4); 3-4)}
ГКП (ммоль/л)	4,79±0,24	14,62±0,45 ^{к); 1-2); 1-4)}	8,19±0,29 ^{к); 1-2); 2-3)}	13,81±0,29 ^{к); 2-4); 3-4)}	8,01±0,19 ^{к); 1-4); 3-4)}
ГКА (ммоль/л)	1,46±0,32	4,21±0,39 ^{к); 1-2); 1-4)}	1,54±0,20 ^{1-2); 2-3)}	4,05±0,27 ^{к); 2-4); 3-4)}	1,43±0,22 ^{1-4); 3-4)}
Hb A _{1c} (%)	4,72±0,04	11,54±0,32 ^{к); 1-2); 1-4)}	7,48±0,15 ^{к); 1-2); 2-3)}	10,99±0,21 ^{к); 2-4); 3-4)}	7,02±0,11 ^{к); 1-4); 3-4)}
Тригліцериди (ммоль/л)	1,22±0,15	2,35±0,19 ^{к); 1-2); 1-4)}	1,49±0,12	1,92±0,09 ^{к); 3-4)}	1,28±0,07
ХС (ммоль/л)	5,19±0,34	6,87±0,24 ^{к); 1-2); 1-4)}	5,56±0,22	6,21±0,31 ^{к); 3-4)}	5,25±0,31
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	1,35±0,08	1,02±0,05 ^{к); 1-2); 1-4)}	1,37±0,07	1,06±0,09 ^{к); 3-4)}	1,29±1,1
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	3,3±0,27	4,96±0,28 ^{к); 1-2); 1-4)}	3,8±0,31	4,65±0,34 ^{к); 3-4)}	3,4±0,24

Примітки:

1. ^{к)} – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні з показниками контрольної групи; 2. ¹⁻²⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 1-ї та 2-ї груп; 3. ¹⁻³⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 1-ї та 3-ї груп; 4. ¹⁻⁴⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 1-ї та 4-ї груп; 5. ²⁻³⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 2-ї та 3-ї груп; 6. ²⁻⁴⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 2-ї та 4-ї груп; 7. ³⁻⁴⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 3-ї та 4-ї груп

Таблиця 5. Показники балансу жовчних кислот сироватки крові хворих на ЦД-2

Показники	Контрольна група (n=12)	Хворі на ЦД-2			
		1 група з ожир. із НАСП (n=18)	2 група з ожир. без НАСП (n=16)	3 група без ожир. із НАСП (n=20)	4 група без ожир. без НАСП (n=18)
Холева ЖК (мкмоль/л)	3,01±0,23	5,10±0,23 ^{к); 1-4)}	5,33±0,28 ^{к)}	6,21±0,18 ^{к)}	3,07±0,26 ¹⁻⁴⁾
Дезоксихолева ЖК (мкмоль/л)	6,48±0,39	14,03±0,28 ^{к); 1-3); 1-4)}	13,67±0,24 ^{к)}	19,27±0,84 ^{к); 1-3); 2-3)}	11,45±0,31 ^{к); 1-4); 2-4); 3-4)}
Таурохолева ЖК (мкмоль/л)	4,68±0,39	1,82±0,27 ^{к); 1-4)}	1,63±0,14 ^{к); 2-4)}	1,43±0,14 ^{к)}	4,73±0,28 ^{1-4); 2-4); 3-4)}
Глікохолева ЖК (мкмоль/л)	5,04±0,32	3,97±0,30 ^{к); 1-4)}	3,54±0,27 ^{к)}	3,34±0,27 ^{к)}	5,38±0,41 ¹⁻⁴⁾
Глікохенодезоксихолева+ глікодезоксихолева (мкмоль/л)	3,35±0,17	13,15±0,14 ^{к); 1-2); 1-4)}	8,22±0,19 ^{к); 1-2);}	16,56±0,22 ^{к); 2-3)}	5,17±0,21 ^{к); 1-4); 3-4)}

Примітки:

1. ^{к)} – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні з показниками контрольної групи; 2. ¹⁻³⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 1-ї та 3-ї груп; 3. ¹⁻⁴⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 1-ї та 4-ї груп; 4. ²⁻⁴⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 2-ї та 4-ї груп; 5. ³⁻⁴⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 3-ї та 4-ї груп

см³). Зміни структури щитоподібної залози в усіх пацієнтів цієї групи виявлено не було. Зв'язків між величиною щитоподібної залози та тиреоїдним статусом не виявлено.

У хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп виявлено тенденцію до зниження рівня вТ₃ у сироватці крові. Вміст вТ₄ мав тенденцію до підвищення у тих же групах пацієнтів.

Для більш поглибленого вивчення характеру гормональних взаємозв'язків було проаналізовано деякі відносні показники. Для об'єктивізації порушення відношення між основними тиреоїдними гормонами було використано показник периферичної конверсії тиреоїдних гормонів – вТ₄/вТ₃. У пацієнтів 1-ї групи показник вТ₄/вТ₃ був достовірно найбільшим (p<0,05). Виявлено вірогідні збільшення відносно контрольних значень цього показника у хворих 2-ї та 3-ї груп. У 4-їй групі відмінностей від контролю вТ₄/вТ₃ не зафіксовано. Таким чином, наявність ожиріння без НАСП або НАСП без ожиріння змінює периферичну конверсію тиреоїдних гормонів. Наявність лише ЦД-2 без ожиріння й без НАСП не змінює периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів.

Рівень ТТГ був вірогідно найвищим у пацієнтів 1-ї групи. Цей показник у хворих 2-ї та 3-ї груп був вищим за контрольні показники. Вірогідної різниці рівня ТТГ між пацієнтами 2-ї, 3-ї та 4-ї груп не було. Показник ТТГ у хворих 4-ї групи від контрольних показників не відрізнявся.

Тиреоїдний статус у хворих на ЦД-2 із ожирінням і НАСП характеризується наявністю мінімальних змін – відносного зниження рівня вТ₃ на фоні відносного підвищення рівня вТ₄. Порушення балансу тиреоїдних гормонів із відносним переважанням біологічно малоактивної форми вТ₄ можна розцінити як варіант синдрому низького рівня Т₃.

У хворих на ЦД-2 без ураження печінки та з нормальною масою тіла показники тиреоїдного статусу від контрольних значень достовірно не відрізнялися.

Причиною тиреоїдного дисбалансу у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп є не зниження синтезу тиреоїдних гормонів у самій щитоподібній залозі, а уповільнення конверсії Т₄ вТ₃ внаслідок зниження активності периферичного дейодування Т₄ у периферичних тканинах, зокрема, у печінці (1-а та 3-я

Таблиця 6. Показники гормонального балансу у хворих на ЦД-2

Показники	Контрольна група (n=12)	Хворі на ЦД-2			
		1 група (n=18)	2 група (n=16)	3 група (n=20)	4 група (n=18)
АТ-ТГ (нмоль/л)	0,92±0,15	0,94±0,04	0,86±0,06	1,43±0,21	1,28±0,25
АТ-ТПО (нмоль/л)	0,57±0,17	0,55±0,08	0,60±0,09	0,69±0,11	0,75±0,17
зТ ₃ (нмоль/л)	2,62±0,31	1,94±0,37	2,32±0,27	2,17±0,34	2,43±0,26
зТ ₄ (нмоль/л)	90,8±12,4	94,3±11,0	92,1±10,4	87,0±14,4	93,1±13,5
вТ ₃ (пмоль/л)	4,62±0,28	3,11±0,34	3,25±0,26	3,71±0,32	4,38±0,22
вТ ₄ (пмоль/л)	14,22±2,03	17,35±2,10	16,95±1,91	18,24±1,19	14,45±2,01
вТ ₄ /вТ ₃	2,01±0,27	5,45±0,1 ^{к); 1-4)}	5,13±0,11 ^{к); 2-4)}	4,98±0,08 ^{к); 3-4)}	3,37±0,06
ТТГ (нмоль/л)	4,27±0,48	8,23±0,53 ^{к); 1-2); 1-3); 1-4)}	4,98±0,46 ^{к)}	5,45±0,36 ^{к)}	4,5±0,31

Примітки:

1. ^{к)} – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні з показниками контрольної групи; 2. ¹⁻²⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 1-ї та 2-ї груп; 3. ¹⁻³⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 1-ї та 3-ї груп; 4. ¹⁻⁴⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 1-ї та 4-ї груп; 5. ²⁻³⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 2-ї та 3-ї груп; 6. ²⁻⁴⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 2-ї та 4-ї груп; 7. ³⁻⁴⁾ – різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 3-ї та 4-ї груп

групи) та в м'язах (2-а група).

У хворих на ЦД-2 із НАСП був достовірно підвищений рівень ТТГ. Підвищення вмісту ТТГ є реакцією у відповідь гіпоталамо-гіпофізарної системи на зниження рівня вТ₃. Таким чином, гіпоталамо-гіпофізарна система реагує на тиреоїдний дисбаланс як на гіпотиреоїдний синдром.

Клінічних ознак гіпотиреозу в пацієнтів із ЦД-2 та НАСП виявлено не було (окрім неспецифічного явища вираженої загальної слабкості, зниження фізичної працездатності). Цей варіант тиреоїдного дисбалансу можна розцінити як субклінічний гіпотиреоз або «синдром нетиреоїдних захворювань».

Виявлено пряму кореляцію між рівнем ТТГ і рівнем тригліцеридів сироватки крові (r=0,43; p<0,05) та між ТТГ і рівнем холестерину сироватки крові: (r=0,31; p<0,05). Отже, субклінічний гіпотиреоз є додатковим фактором ризику діабетичної макроангіопатії, оскільки супроводжується збільшенням рівня атерогенних ліпідів.

Має місце зворотна залежність між рівнем ТТГ та індексом скорочення ЖМ (r=-0,27; p<0,05) – субклінічний гіпотиреоз поєднується зі зниженням здатності до скорочення ЖМ.

Висновки

У хворих на ЦД-2 із НАСП та ожирінням виявлено ознаки тиреоїдного дисбалансу у вигляді субклінічного гіпотиреозу з компенсаторним підвищенням рівня ТТГ.

Зміна у хворих на ЦД-2 із НАСП балансу гормонів гіпофізарно-тиреоїдної системи полягає в гіперпродукції ТТГ, відносному дефіциті вТ₃ на фоні відносного надлишку вТ₄.

Диспропорція між біологічно неактивною та активно формами тиреоїдних гормонів із кількісним переважанням малоактивної форми дозволяє говорити про наявність у хворих на ЦД-2 із НАСП відносного гіпотиреоїдного синдрому.

Найбільш значні зміни тиреоїдного статусу мають місце в пацієнтів із наявністю НАСП, холестерозом ЖМ і гіпотонічно-гіпокінетичною дискінезією ЖМ.

У групах хворих на ЦД-2 із субклінічним гіпотиреозом спостерігаються найгірші показники короткострокової та довгострокової компенсації вуглеводного балансу.

Субклінічний гіпотиреоз є додатковим фактором ризику діабетичної макроангіопатії, оскільки супроводжується збільшенням рівня атерогенних ліпідів.

Література

1. Мельниченко Г.А. Субклинический гипотиреоз: проблемы лечения/ Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев В.В. // Врач. – 2002. – №7. – С. 41-43.
2. Максимова М.Е. Особенности тиреоидного статуса у пациентов с внебольничной пневмонией /М.Е. Максимова //Здравоохранение Чувашии. – 2005. – № 4. – С. 12-17.
3. Петунина Н.А. Субклинический гипотиреоз: подходы к диагностике и лечению/ Н.А. Петунина // Трудный пациент. – 2006. – №2. – С. 64-68.
4. Cooper D.S. Subclinical hypothyroidism /D.S. Cooper // N Engl J Med. – 2001. – vol.345 – №4 – P. 260-265.
5. Karmisholt J. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism / J. Karmisholt, S. Andersen, P.

- Laurberg//... *Thyroid* 2008. – vol.18 – №3. – P. 303-308.
6. Surks M.I. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management/ M.I. Surks, E. Ortiz, G.H. Daniels // *JAMA*. – 2004. – vol. 291 – №2. – P. 228-238.
 7. Surks M.I. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism / M.I. Surks, J.G. Hollowell // *J. Clin. Endocrinol Metab.* – 2007. – December. – vol. 92. – №12. – P. 4575-4582.
 8. Spencer C.A. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction / C.A. Spencer, J.G. Hollowell, M. Kazarosyan, L.E. Braverman // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – vol.92. – №11. – P. 4236-4240.
 9. Surks M.I. The thyrotropin reference range should remain unchanged / M.I. Surks, G. Goswami, G.H. Daniels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. – vol.90. – №9. – P.5 489-5496.
 10. Wartofsky L. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling / L. Wartofsky, R.A. Dickey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – vol.90. – №9. – P. 5483-5488.
 11. Rodondi N. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death/ N. Rodondi, A.B. Newman, E. Vittinghoff // *Archives of Internal Medicine.* – 2005. – vol.165. – №21. – P. 2460-2466.
 12. Razvi S. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort / S. Razvi, J.U. Weaver, M.P. Vanderpump // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – vol. 95. – №4. – P. 1734-1740.
 13. Демидова Т.Ю. Динамика гормонального статуса у пациентов с ожирением на фоне длительного непрерывного комбинированного лечения/ Т.Ю. Демидова, Л.П. Иванова, Е.Л. Круглова//. – 2008. – С. 2-4.
 14. Иценко Е.Н. Тиреоидный статус пациентов терапевтической клиники с артериальной гипертензией / Е.Н. Иценко // *Вестник РАМН: Материалы V Конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины»*. – 2008. – № 6, приложение. – С. 172-173.
 15. Иценко Е.Н. Взаимосвязь артериальной гипертензии и нарушений тиреоидного статуса у пациентов разного пола и возраста / Е.Н. Иценко, И.Ш. Герасимова, Э.Л. Астраханцева, О.В. Петренко, И.В. Обухов, В.Г. Селятицкая, А.И. Пальцев // *Бюллетень СО РАМН.* – 2008. – №3. – С. 83-88.
 16. Лелькин М.К. Нарушение тиреоидного статуса у работающих мужчин и женщин в зависимости от длительности проживания на Севере / М.К. Лелькин, В.Г. Селятицкая, Ю.В. Луттов, Н.А. Пальчикова, Е.А. Гинсар, О.И. Кузьминова, В.Р. Кейль // *Бюллетень СО РАМН.* – 2009. – №5. – С. 9-15.
 17. Строгий В.В. Инсулинорезистентность у детей и подростков как основа формирования метаболического синдрома // *Здравоохранение.* – 2006. – № 4. – С. 12-14.
 18. Lin Y. Thyroid Hormone Promotes Insulin-induced Glucose Uptake by Enhancing Akt Phosphorylation and VAMP2 Translocation in 3T3-L1 Adipocytes / Y. Lin, Z. Sun // *J. Cell. Physiol.* – 2011. – vol. 226. – №10. – P. 2625-2632.
 19. Lin Y., Sun Z. Thyroid hormone potentiates insulin signaling and attenuates hyperglycemia and insulin resistance in a mouse model of type 2 diabetes / Y. Lin, Z. Sun // *Br J Pharmacol.* 2010. – vol.30. – №10. – P. 1476-5381.
 20. Bryzgalova G. Anti-obesity, anti-diabetic, and lipid lowering effects of the thyroid receptor beta subtype selective agonist KB-141 /G. Bryzgalova, S. Effendic, A. Khan, S. Rehnmark // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2008. – vol.111. – №3-5. – P. 262-267.
 21. Pérez-Méndez O. HDL physicochemical characteristics as determinants of their plasma concentrations: what we have learned from thiazolidinediones. In: Columbus F, editor. *HDL and LDL Cholesterol: Physiology and Clinical Significance*/ O. Pérez-Méndez, J.E. Carreón-Torres, M. Franco, M.A. Juárez-Oropeza // *Nova Science.* – 2009. – vol. 226. – №10. – P. 2613-2624.
 22. Flamant F. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: thyroid hormone receptors / F. Flamant, J.D. Baxter, D. Forrest // *Pharmacological Reviews.* – 2006. – vol.58(4): P. 705-711.
 23. Watanabe M. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation/ M. Watanabe, S.M. Houten, C. Matakki // *Nature.* – 2006. – Vol. 439. – № 7075. – P. 484-489.
 24. Watanabe M. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c/ M. Watanabe, S.M. Houten, L. Wang / *The Journal of Clinical Investigation.* – 2004. – vol. 113. – № 10. – P. 1408-1418.

DYSTHYROIDISM IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 ASSOCIATED WITH OBESITY AND WITHOUT IT

L.V. Zhuravlyova, T.A. Moiseenko

Summary

72 patients with diabetes mellitus type 2 associated with obesity and normal body weight were examined as well as 12 healthy individuals of corresponding age. Patients with diabetes mellitus type 2 associated with non-alcoholic liver steatosis and obesity had signs of thyroid imbalance as subclinical hypothyroidism with compensatory increased level of TTH, relative deficit of T3 against the background of relative excess of T4. The most significant changes in thyroid status occurred in patients with hepatic steatosis, cholesterosis and hypotonic-hypokinetic dyskinesia of the gallbladder. Subclinical hypothyroidism is an additional risk factor for diabetic macroangiopathy, because it is often accompanied by increased levels of atherogenic lipids.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, obesity, thyroid hormone imbalance, cholesterosis of gallbladder, dyskinesia of the gallbladder, bile acids.