

УДК 616.379-008.61-06:616.441-008

В.Д. Немцова

Харківський національний медичний університет

ВПЛИВ СУБКЛІНІЧНОЇ ГІПОФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА СТУПІНЬ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ В ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

У осіб похилого віку при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії (АГ) і цукрового діабету 2-го типу (ЦД2Т) за нормального функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) та субклінічного гіпотиреозу (СГТ) оцінювали ступінь інсулінорезистентності (ІР). Досліджено пацієнтів трьох груп: 1-ша – з ізольованою АГ; 2-га – з АГ і ЦД2Т; 3-тя – з АГ, ЦД2Т та СГТ. Усім хворим вимірювали антропометричні дані, визначали показники ліпідного, вуглеводного та тиреоїдного обмінів стандартними методами, концентрації інсуліну в сироватці крові та глікозильованого гемоглобіну – методом імуноферментного аналізу, ІР – за індексом НОМА-ІР. Показано, що індекс НОМА-ІР достовірно розрізняється у хворих 2-ї та 3-ї груп і пацієнтів з ізольованою АГ, що зумовлено синергічним негативним впливом на метаболічні процеси коморбідної патології. У пацієнтів 2-ї групи спостерігаються більш високі рівні глюкози натще та індекс НОМА-ІР при порівнянні з показниками пацієнтів як 1-ї, так і 3-ї групи. Компенсація ЦД2Т супроводжувалась не тільки достовірно меншими рівнями НОМА-ІР, а й тенденцією до зниження рівнів ТТГ. Виявлено порогове значення ТТГ, після якого має місце достовірне збільшення індексу ІР, – 6,5 мкМОд/мл. При поєднаному перебігу АГ і ЦД2Т на тлі субклінічної гіпофункції щитоподібної залози достовірно менше виражена ІР, ніж при її нормальній функції. Досягнення компенсаторного стану ЦД2Т у таких хворих на тлі вживання метформіну супроводжується не тільки достовірним зниженням ІР, а й тенденцією до зниження рівнів ТТГ у крові. При поєднаному перебігу АГ, ЦД2Т та СГТ виявлено субклінічні рівні ТТГ, які супроводжуються більш значущими показниками ІР, що необхідно враховувати при оцінюванні загального кардіоваскулярного ризику та, відповідно, і прогнозу.

Ключові слова: *артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, субклінічний гіпотиреоз, інсулінорезистентність.*

Вступ

Інсулінорезистентність (ІР) – це зниження дії інсуліну в чутливих до нього тканинах (печінці, м'язовій, жировій), унаслідок чого знижується біологічна відповідь на його фізіологічну концентрацію. За сучасними уявленнями резистентність до інсуліну може бути зумовлена як внутрішніми (первинними), так і зовнішніми (вторинними) причинами. До первинних причин ІР відносять перш за все гене-

тичні. За останні роки описано більш ніж 50 мутацій гена до інсулінових рецепторів, що призводять до ІР [1]. До вторинних причин розвитку ІР відносять особливі періоди і стани організму (вагітність, похилий вік і т. п.) або способу життя (гіподинамія, ожиріння, зловживання алкоголем і т. д.), у результаті чого інсулін утрачає активність. Крім того, розвиток резистентності до інсуліну пов'язують з багатьма ендокринними розладами, такими як

© В.Д. Немцова, 2018

тиреотоксикоз, гіпотиреоз та гіперпаратиреоз, та іншими потенційними механізмами, що сприяють несприйнятливості до інсуліну, зокрема порушеннями транспорту інсуліну через судинний ендотелій [1]. Таким чином, установлено, що стан ІР досить поширений у клінічній практиці.

За даними ВООЗ, цукровий діабет (ЦД) і патологія щитоподібної залози (ЩЗ) є найбільш поширеними захворюваннями ендокринної системи. Станом на 01.01.11 в Україні зареєстровано понад 80 тис. хворих на гіпотиреоз [2]. У хворих на ЦД дисфункція ЩЗ зустрічається частіше, ніж у загальній популяції, і може негативно впливати на метаболічний контроль діабету [3]. Відомим є той факт, що поширеність не тільки ЦД, а й тиреоїдної дисфункції у світі зростає, останньої – особливо в регіонах з наявністю йододефіциту, до яких належить Україна. Частота гіпотиреозу в результаті аутоімунного тиреоїдиту в йододефіцитних регіонах коливається, за даними різних джерел, у інтервалах від 9 до 16 % [4]. У загальній популяції патологія ЩЗ виявляється приблизно в 7 % дорослого населення, тоді як у пацієнтів з ЦД такий стан діагностується у 11–30 % хворих, переважно в жінок [5]. Є дані щодо більшої частоти гіпотиреозу у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) у поєднанні з ЦД 2-го типу (ЦД2Т). Так, у Індії хворих з такою поєднаною патологією 28,9 %, у 22,7 % з яких – субклінічний гіпотиреоз (СГТ) [6].

Установлено, що як маніфестний, так і субклінічний гіпотиреоз призводять до підвищення резистентності до інсуліну, що пов'язано з порушенням засвоєння глюкози в периферичних тканинах [7]. Функціональна активність ЩЗ впливає на секрецію й активність інсуліну. Крім того, у хворих на ЦД було відмічено зниження нічної пікової секреції тиреотропного гормону (ТТГ) і порушення відповіді останнього на стимуляцію тиреоліберином [5]. Однак, незважаючи на явну очевидність, є роботи, у яких не виявлено зв'язку між гіпотиреозом, у тому числі й субклінічним, і ІР [4].

Відомо, що за поєднання АГ і ЦД підвищується ризик розвитку ішемічної хвороби серця, інсульту та ниркової недостатності у 2–3 рази. У епідеміологічних дослідженнях доведено наявність загальних генетичних і набутих факторів, що призводять до розвитку як АГ, так і ЦД. Інсулінорезистентність і ви-

кликана нею компенсаторна гіперінсулінемія патогенетично пов'язані з розвитком АГ при ЦД, особливо при ожирінні.

У зв'язку із суперечливими даними щодо розвитку ІР при субклінічному гіпотиреозі, а також із достатньо високою поширеністю його серед осіб старших вікових груп та з високою частотою захворюваності таких пацієнтів на АГ у поєднанні з ЦД2Т **метою нашого дослідження** було оцінювання ступеня інсулінорезистентності в осіб похилого віку при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу за нормального функціонального стану щитоподібної залози та субклінічного гіпотиреозу.

Матеріал і методи

У дослідження включено 107 пацієнтів з АГ II стадії у віці від 60 до 75 років, тривалість захворювання – $(10,1 \pm 3,8)$ року. Серед них 40 осіб мали ізольовану АГ (група порівняння) та становили 1-шу групу дослідження, 67 осіб (19 чоловіків і 48 жінок) одночасно мали й ЦД2Т без наявності ускладнень, тривалість захворювання – $(4,3 \pm 2,6)$ року, та додатково були розподілені на дві групи: пацієнти з АГ у поєднанні з ЦД2Т і нормальною функцією ЩЗ ($n=39$) – 2-га група в дослідженні та пацієнти з поєднаним перебігом АГ, ЦД2Т та СГТ ($n=28$) – 3-тя група в дослідженні. У дослідження не включали пацієнтів із симптоматичною АГ, ЦД 1-го типу та іншими ендокринологічними порушеннями, клінічними ознаками ішемічної хвороби серця (ІХС) або тяжкими супутніми хронічними захворюваннями. Крім того, критеріями не включення пацієнтів у дослідження були прийом препаратів йоду, глюкокортикоїдів, аміодарону, препаратів літію, препаратів, що містять естрогени; раніше встановлений діагноз маніфестного гіпотиреозу або СГТ, при якому пацієнти отримують терапію, та після хірургічного лікування щодо ЩЗ.

Для відбору пацієнтів були використані діагностичні критерії АГ, схвалені Європейськими рекомендаціями з діагностики й лікування АГ (2013) [8]. Діагноз СГТ та ЦД2Т ставили згідно з рекомендаціями Європейської тиреоїдологічної асоціації (ЕТА, 2013), Американської діабетичної асоціації (the American Diabetes Association) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (the European Association for the Study of Diabetes, 2015) [9, 10].

На тлі дієтичних рекомендацій усі пацієнти отримували базисну терапію згідно з міжнародними й національними рекомендаціями щодо ведення хворих відповідної патології [8–10]. Так, антигіпертензивну терапію всі пацієнти отримували не менш ніж 6 місяців до включення в дослідження в індивідуально підібраних дозах з використанням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину II, діуретиків (торасемід або індапамід); частина пацієнтів отримувала антагоністи кальцію (амлодипін або лерканідипін). Як антидіабетичну терапію пацієнти з ЦД2Т отримували метформін в індивідуально підібраних дозах від 1 000 до 2 000 мг на добу, 2 пацієнти (2,98 %) додатково приймали інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT2) та 3 пацієнти (4,48 %) – агоніст глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1).

Усім хворим вимірювали антропометричні показники (зріст, маса тіла), розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за стандартною формулою Кетле, визначали показники ліпідного й вуглеводного обмінів стандартними методами. Рівень артеріального тиску оцінювали за середнім показником, отриманим у результаті трьох вимірювань через 2-хвилинні інтервали в положенні сидячи. З метою верифікації діагнозу СГТ визначали концентрацію тиреоїдного гормону (ТТГ), вільного трийодтироніну (Т3в.) та вільного тироксину (Т4в.) у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів реактивів ТОВ НПЛ «Гранум» (Україна) та проводили ультразвукове дослідження ЩЗ на апараті «LOGIQ5».

Концентрацію інсуліну в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу. Для визначення ІР використовували індекс НОМА-ІР, який розраховували за формулою ((глюкоза натще, ммоль/л) × (інсулін натще, мкОд/мл)) / 22,5. Імуноферментним методом з використанням набору реактивів «Hummer» (США) визначали рівень глікозильованого гемоглобіну (Hb_{A1c}) у крові.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою комп'ютерної програми SPSS 21.0. При проведенні статистичного аналізу кількісні змінні було подано у вигляді середньої та стандартної похибки (M±m). Перевірку значущості відмінностей двох груп здійсню-

вали за t-критерієм Ст'юдента. Частоту ознак у групах порівнювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Робота виконана з дотриманням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини (1964–2000) і наказу МОЗ України від 23.09.09 № 690. Стаття є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету «Оптимізація діагностики і лікування коморбідної патології (ГХ та ЦД-2) на підставі оцінки кардіогемодинаміки, метаболізму і фармакогенетичного аналізу», № 0118U000923.

Результати та їх обговорення

Індекс НОМА-ІР достовірно розрізнявся в пацієнтів груп з поєднаною патологією та ізольованою АГ. Автори вважають, що наявність коморбідної патології надає синергічний негативний вплив на метаболічні процеси, що призводить до прогресування ІР. У пацієнтів з АГ у поєднанні з ЦД2Т та нормальною функцією ЩЗ спостерігались більш високі показники не тільки маси тіла й ІМТ, а й рівня глюкози натще та індексу НОМА-ІР, ніж у пацієнтів з ізольованою АГ, що було очікувано, та пацієнтів при супутньому СГТ (*таблиця*). Зниження цих показників при приєднанні СГТ у пацієнтів 3-ї групи потребує поглибленого вивчення даного питання. З одного боку, даний факт, можливо, пов'язано з тим, що тиреоїдні гормони мають двоякий вплив на вуглеводний обмін, оскільки вони не тільки є антагоністами інсуліну і справляють контрінсулярну дію, а й за своїм впливом на периферичні тканини є ще й синергістами інсуліну і сприяють транспорту й утилізації глюкози.

З другого боку, наявність достовірно більш низьких значень індексу НОМА-ІР у пацієнтів 3-ї групи може пояснюватись сприятливим впливом метформіну, який приймали всі учасники дослідження з цукровим діабетом. У останні роки з'явилась значна кількість робіт, у яких указується на позитивний вплив метформіну не тільки на вуглеводний обмін, а й на тиреоїдний [11]. Це може більшою мірою позитивно впливати на ступінь ІР, ніж при порушенні тільки вуглеводного обміну, що спо-

Порівняльна характеристика антропометричних
і метаболічних показників у досліджуваних групах ($M \pm m$)

Показник	Група обстежених		
	1-ша (n=40)	2-га (n=39)	3-тя (n=28)
Маса тіла, кг	84,07±1,45	87,91±1,64	80,81±1,27 p ₂₋₃ =0,001
ІМТ, кг/м ²	29,01±0,90	30,32±0,64	28,69±0,40 p ₂₋₃ =0,034
Глюкоза натще, ммоль/л	5,45±0,12	8,90±0,50 p ₁₋₂ =0,000	6,94±0,30 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₃ =0,000
Hb _{A1c} , %	6,13±0,11	7,61±0,20 p ₁₋₂ =0,000	7,19±0,15 p ₁₋₃ =0,000
Інсулін натще, мкМО/мл	17,87±1,78	21,46±2,07	20,29±1,53
НОМА	4,40±0,51	8,06±0,68 p ₁₋₂ =0,000	6,64±0,63 p ₂₋₃ =0,040 p ₁₋₃ =0,007
ТТГ, мкМОд/мл	2,76±0,23	2,41±0,17	5,95±0,21 p ₂₋₃ =0,000 p ₁₋₃ =0,000
Т4в., нмоль/л	17,75±3,65	14,49±0,43	17,71±2,75
ТЗв., нмоль/л	6,20±0,39	5,75±0,37	5,73±0,33

Примітка. Достовірності при порівнянні показників груп: p₁₋₂ – 1-ї та 2-ї; p₁₋₃ – 1-ї та 3-ї; p₂₋₃ – 2-ї та 3-ї.

стерігається при ЦД2Т. Однак ці дані доволі суперечливі та потребують подальшого вивчення [12].

Для підтвердження позитивного впливу метформіну на вуглеводно-тиреоїдний обмін проаналізували показники ІР та рівні ТТГ у сироватці крові при різних рівнях компенсації ЦД на тлі терапії. Так, при компенсації ЦД2Т (рівень Hb_{A1c} ≤ 7,0 %) не тільки мали місце достовірно менші рівні НОМА-ІР (відповідно 4,75±0,89 та 8,63±1,02, p<0,05), а й спостерігалась тенденція до зниження рівнів ТТГ до (5,48±0,96) та (6,23±1,17) мкМОд/мл відповідно (p>0,05).

У метааналізі 11 проспективних досліджень, у яких було обстежено понад 50 000 осіб, показано, що смертність від ішемічної хвороби серця збільшується при рівні ТТГ, що перевищує 7 мкМОд/мл, а ризик розвитку ішемічної хвороби серця в осіб, які не мають серцево-судинних захворювань, збільшується при вмісті ТТГ понад 10 мкМОд/мл [13]. Нами проаналізовано ступінь ІР у хворих 3-ї групи, що розрізнялись за рівнем ТТГ. У результаті отримано, що порогове значення ТТГ, після якого має місце достовірне збільшення індексу

ІР, – 6,5 мкМОд/мл (НОМА-ІР при вмісті ТТГ до 6,5 мкМОд/мл становить 6,12±0,56, при вмісті ТТГ більш ніж 6,5 мкМОд/мл – 8,03±1,15, p<0,05). Приймаючи за порогове значення ТТГ 7,0 мкМОд/мл відмінності значення НОМА-ІР були ще більш виражені (НОМА-ІР при ТТГ до 7,0 мкМОд/мл – 6,17±0,52, при рівні ТТГ більш ніж 7,0 мкМОд/мл – 8,48±1,32, p<0,05). При пороговому значенні ТТГ 6,0 мкМОд/мл достовірних відмінностей не отримано (НОМА-ІР при рівні ТТГ до 6,0 мкМОд/мл – 6,15±0,61, при рівні більш ніж 6,0 мкМОд/мл – 7,46±1,34, p>0,05). Незважаючи на те, що при кореляційному аналізі не виявлено сильного зв'язку між рівнями ТТГ та індексом НОМА-ІР у досліджуваних групах, ці дані співпадають з думкою ряду авторів щодо рівнів ТТГ у межах 6–7 мкМОд/мл як порогових з точки зору серцево-судинного ризику [14]. Крім того, дані цієї роботи підтверджують думку щодо обтяжливої ролі гіпофункції ЩЗ, навіть на субклінічному рівні, на процеси метаболізму. Інсулінорезистентність сьогодні розцінюється як додатковий фактор кардіоваскулярного ризику. Результати нашої роботи свідчать про те, що субклінічний гіпо-

тиреоз є фактором збільшення кардіоваскулярного ризику. Даний факт активно обговорюється в останні роки [15, 16].

Висновки

1. При поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу за субклінічної гіпофункції щитоподібної залози спостерігається достовірно менш виражена інсулінорезистентність, ніж за її нормальної функції.

2. Досягнення компенсаторного стану цукрового діабету 2-го типу на тлі вживання метформіну у хворих при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу та субклінічного гіпотиреозу супроводжується не тільки достовірним зниженням інсулінорезистентності, а й тенденцією до зниження рівнів тиреотропного гормону у крові.

3. При поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу та

субклінічного гіпотиреозу виявлено субклінічні рівні тиреотропного гормону, що супроводжується більш значущими показниками інсулінорезистентності. Останній факт необхідно враховувати при оцінюванні загального кардіоваскулярного ризику та, відповідно, і прогнозу.

Перспективність подальших досліджень

Наявність інсулінорезистентності при субклінічному гіпотиреозі, особливо в похилому віці, і досі є предметом наукової дискусії. У зв'язку з тим що інсулінорезистентність можна розцінювати як незалежний фактор кардіоваскулярного ризику, визначення її ступеня та ролі при субклінічному гіпотиреозі, особливо при коморбідній патології, дозволить оцінювати субклінічний гіпотиреоз як незалежний фактор, який поглиблює кардіоваскулярний ризик.

Список літератури

1. Соколова Л. А. Инсулинорезистентность как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / Л. А. Соколова, Е. В. Иевская // Трансляционная медицина. – 2015. – № 2 (6). – С. 32–38.
2. Городинська О. Ю. Регіональні особливості гіпотиреозу в Полтавській області / О. Ю. Городинська // Сімейна медицина. – 2015. – № 3 (59). – С. 186–188.
3. The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus / F. Song, C. Bao, M. Deng [et al.] // Endocrine. – 2017. – Vol. 55, issue 1. – P. 179–185.
4. Бобрик М. И. Взаимное влияние тиреоидного и углеводного обмена. Парадигмы и парадоксы / М. И. Бобрик // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – № 3 (67). – С. 127–132.
5. Взаимосвязь сахарного диабета и тиреоидной патологии (обзор литературы) / С. И. Исмаилов, Х. Р. Гулямова, Ш. У. Ахмедова, Н. Н. МаксUTOва // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – № 3 (67). – С. 148–152.
6. Talwalkar P. Prevalence of hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension in India: a cross-sectional observational study / P. Talwalkar, V. Deshmukh, M. Bhole // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. – 2019. – Vol. 12. – P. 369–376.
7. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes / V. Lambadiari, P. Mitrou, E. Maratou [et al.] // Endocrine. – 2010. – № 39 (1). – P. 28–32.
8. The European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. – 2013. – № 31 (7). – P. 1281–1357.
9. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism / Simon H. S. Pearce, G. Brabant, L. H. Duntas [et al.] // Eur. Thyroid. J. – 2013. – № (2). – P. 215–228.
10. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse [et al.] // Diabetes Care. – 2015. – № 38 (1). – P. 140–149.
11. The effect of metformin on TSH levels in euthyroid and hypothyroid newly diagnosed diabetes mellitus type 2 patients / D. Dimic, M. V. Golubovic, S. Radenkovic [et al.] // Bratisl. Lek. Listy. – 2016. – № 117 (8). – P. 433–435.

12. Effect of metformin on thyroid function tests in patients with subclinical hypothyroidism: an open-label randomised controlled trial / R. Palui, J. Sahoo, S. Kamalanathan [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2019. – May 24. – Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
13. Субклинический гипотиреоз как одна из причин дислипидемии / А. В. Будневский, А. Я. Кравченко, Е. С. Дробышева, А. А. Феськова // *Клиническая медицина.* – 2015. – № 1. – С. 13–17.
14. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study / C. McQuade, M. Skugor, D. M. Brennan [et al.] // *Thyroid.* – 2011. – № 21 (8). – P. 837–843.
15. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis / X. L. Liu, S. He, S. F. Zhang [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2014. – № 20. – P. 1432–1441.
16. Abnormal glucose metabolism and insulin resistance are induced via the IRE1 α /XBP-1 pathway in subclinical hypothyroidism / C. Xu, L. Zhou, K. Wu [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2019. – № 10. – P. 303.

References

1. Sokolova L.A., Ievskaia Ye.V. (2015). Insulinorezistentnost kak faktor riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Insulin resistance as a risk factor for cardiovascular diseases]. *Translatsionnaia meditsina – Translational Medicine*, № 2 (6), pp. 32–38 [in Russian].
2. Horodynska O.Yu. (2015). Rehionalni osoblyvosti hipotyreozy v Poltavskii oblasti [Regional features of hypothyroidism in the Poltava region]. *Simeina medytsyna – Family Medicine*, № 3 (59), pp. 186–188 [in Ukrainian].
3. Song F., Bao C., Deng M., Xu H., Fan M., Paillard-Borg St. et al. (2017). The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*, vol. 55 (1), pp. 179–185.
4. Bobrik M.I. (2015). Vzaimnoie vliianiie tireoidnoho i uhlevodnoho obmena. Paradihmy i paradoksy [Mutual influence of thyroid and carbohydrate metabolism. Paradigms and paradoxes]. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal – International Endocrinology Journal*, № 3 (67), pp. 127–132 [in Russian].
5. Ismailov S.I., Huliamova Kh.R., Akhmedova Sh.U., Maksutova N.N. (2015). Vzaimosviaz sakharnoho diabeta i tireoidnoi patolohii (obzor literatury) [Interrelation of diabetes mellitus and thyroid pathology (review of literature)]. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal – International Endocrinology Journal*, № 3 (67), pp. 148–152 [in Russian].
6. Talwalkar P., Deshmukh V., Bhole M. (2019). Prevalence of hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension in India: a cross-sectional observational study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, vol. 12, pp. 369–376.
7. Lambadiari V., Mitrou P., Maratou E., Raptis A.E., Tountas N., Raptis S.A., Dimitriadis G. (2010). Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes. *Endocrine*, № 39 (1), pp. 28–32.
8. The European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, № 31 (7), pp. 1281–1357.
9. Pearcel S.H.S., Brabant G., Duntas L.H., Monzani F., Peeters R.P., Razvi S., Wemeau J.L. (2013). 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur. Thyroid. J.*, № (2), pp. 215–228.
10. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M. et al. (2015). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, № 38 (1), pp. 140–149.
11. Dimic D., Golubovic M.V., Radenkovic S., Radojkovic D., Pesic M. (2016). The effect of metformin on TSH levels in euthyroid and hypothyroid newly diagnosed diabetes mellitus type 2 patients. *Bratisl. Lek. Listy*, № 117 (8), pp. 433–435.
12. Palui R., Sahoo J., Kamalanathan S., Kar S.S., Sridharan K., Durgia H. et al. (2019). Effect of metformin on thyroid function tests in patients with subclinical hypothyroidism: an open-label randomised controlled trial. *Endocrinol. Invest.*, May 24. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

13. Budnevskii A.V., Kravchenko A.Ya., Drobysheva Ye.S., Feskova A.A. (2015). Subklinicheskii hipotireoz kak odna iz prichin dislipidemii [Subclinical hypothyroidism is one of the causes of dyslipidemia]. *Klinicheskaiia meditsina – Clinical Medicine*, № 1, pp. 13–17 [in Russian].

14. McQuade C., Skugor M., Brennan D.M., Hoar B., Stevenson C., Hoogwerf B.J. (2011). Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid.*, № 21 (8), pp. 837–843.

15. Liu X.L., He S., Zhang S.F., Wang J., Sun X.F., Gong C.M. et al. (2014). Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit.*, № 20, pp. 1432–1441.

16. Xu C., Zhou L., Wu K., Li Y., Xu J., Jiang D., Gao L. (2019). Abnormal glucose metabolism and insulin resistance are induced via the IRE1 α /XBP-1 pathway in subclinical hypothyroidism. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, № 10, pp. 303.

В.Д. Немцова

ВЛИЯНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА СТЕПЕНЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

У лиц пожилого возраста с сочетанным течением артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета 2-го типа (СД2Т) при нормальном функциональном состоянии щитовидной железы (ЩЖ) и при субклиническом гипотиреозе (СГТ) оценивали степень инсулинорезистентности (ИР). Исследованы пациенты трёх групп: 1-я – с изолированной АГ; 2-я – с АГ и СД2Т; 3-я – с АГ, СД2Т и СГТ. Всем больным измеряли антропометрические данные, определяли показатели липидного, углеводного и тиреоидного обменов стандартными методами, концентрации инсулина в сыворотке крови и гликозилированного гемоглобина – методом иммуноферментного анализа, ИР – по индексу НОМА-ИР. Показано, что индекс НОМА-ИР достоверно различается у больных 2-й и 3-й групп и пациентов с изолированной АГ, что обусловлено синергическим негативным влиянием на метаболические процессы при коморбидной патологии. У пациентов 2-й группы наблюдаются более высокие уровни глюкозы натощак и индекс НОМА-ИР, чем у пациентов как 1-й, так и 3-й группы. Компенсация СД2Т сопровождается не только достоверно меньшими уровнями НОМА-ИР, но и тенденцией к снижению уровней ТТГ. Выявлено пороговое значение ТТГ, после которого имеет место достоверное увеличение индекса ИР, – 6,5 мкЕд/мл. При сочетанном течении АГ и СД2Т на фоне субклинической гипофункции щитовидной железы достоверно меньше выражена ИР, чем при её нормальной функции. Достижения компенсаторного состояния СД2Т у таких больных на фоне применения метформина сопровождается не только достоверным снижением ИР, но и тенденцией к снижению уровней ТТГ в крови. При одновременном течении АГ, СД2Т и СГТ обнаружены субклинические уровни ТТГ, которые сопровождаются более значимыми показателями ИР, что необходимо учитывать при оценке общего кардиоваскулярного риска и, соответственно, прогноза.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, субклинический гипотиреоз, инсулинорезистентность.

V.D. Nemtsova

EFFECT OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM ON THE INSULIN RESISTANCE DEGREE IN PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY

The degree of insulin resistance (IR) in elderly patients with comorbid course of hypertension (H) and diabetes mellitus 2 type (DM2T) with normal functional state of the thyroid gland (ThG) and subclinical hypothyroidism (SHT) have been assessed. The patients of three groups were investigated: 1st – with isolated H; 2nd – with H and DM2T; 3rd – with H, DM2T and SHT. All patients' anthropometric data, indicators of lipid, carbohydrate and thyroid metabolism using standard methods, serum insulin levels and glycosylated hemoglobin – by enzyme immunoassay, insulin resistance – by HOMA-IR index were measured. It is shown, that the HOMA-IR index is significantly different between groups 2 and 3 and patients with isolated H, which is due to the synergistic negative effect on metabolic processes in comorbid pathology. In patients of group 2, higher fasting glucose levels and an HOMA-IR index than in patients of groups 1 and 3 are observed. Compensation of DM2T was associated with not only significantly lower levels of HOMA-IR, but a tendency to a decrease in TSH levels. A threshold value of TSH 6.5 μ U/ml was revealed after which there was a significant increase in the IR index. In the combined course of H and

DM2T against the background of subclinical hypofunction of the thyroid gland, IR is significantly less pronounced than with its normal function. Achievement of the DM2T compensation in such patients against the background of metformin is accompanied not only by a significant decrease in IR, but also by a tendency to a decrease in TSH blood levels. In the combined course of H, DM2T and SHT, subclinical levels of TSH which are accompanied by more relevant IR levels were found. This has to be taken into account in the overall cardiovascular risk assessment and, accordingly, the prognosis.

Keywords: *arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, subclinical hypothyroidism, insulin resistance.*

Надійшла 20.09.18

Відомості про автора

Немцова Валерія Данилівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел.: +38(050)406-81-23.

E-mail: valeriyam@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7916-3168>.