

УДК 616.379 – 008.64 – 056.52: 616.441 – 008.63  
**ДИСТИРЕОЗ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ З  
ОЖИРІННЯМ ТА БЕЗ НЬОГО**

Журавльова Л.В., Моїсеєнко Т.А.

*Харківський національний медичний університет*

**Введення**

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. Чем важче нетиреоїдне захворювання у пацієнта, тем більш виражені зміни в балансі тиреоїдних гормонів. Цей феномен отримав назву «**синдром 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 з білками плазми, порушенням секреції тиреотропного гормону (ТТГ). Наприклад, у хворих на тяжку негоспітальну пневмонію мали місце функціональні зміни тиреоїдного статусу - зниження рівня загального трийодтироніну ( $T_3$ ) та вільного  $T_3$ , (синдром еутиреоїдної патології 1 типу) одночасно з підвищенням рівня ТТГ. Низький рівень  $T_3$ , високий вміст ТТГ та кортизолу можуть бути маркерами тяжкості стану пацієнтів з пневмоніями [2].

Порушення тиреоїдного балансу як супутні прояви основного захворювання отримували різні назви. **Субклінічний гіпотиреоз** – синдром, при якому відзначають підвищення концентрації ТТГ в крові на фоні нормального рівня вільних  $T_4$  и  $T_3$ . Критерій діагнозу субклінічного первинного гіпотиреозу - помірне підвищення рівня ТТГ (від 4,01 мЕД/л при нормі 0,4–4,0 мЕД/л) у поєднанні з нормальним рівнем  $T_4$ . У тяжкохворих людей с різними соматичними захворюваннями, травмами рівень ТТГ в 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 верхньої межі 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 з підвищеним ризиком застійної серцевої недостатності у літніх пацієнтів з рівнем ТТГ від 7,0 мМО/л або більше, але не пов'язаний з ішемічною хворобою серця, інсультом, захворюваннями периферичних артерій або серцево-судинною летальністю [11]. У ході багатоцентрового когортного дослідження Whickham Survey

виявлено зв'язок між епізодами ІХС та ІХС-зумовленими летальними наслідками, зумовленими субклінічним гіпотиреозом на протязі 20-річних спостережень [12].

Особливості тиреоїдного статусу у хворих на ожиріння та цукровий діабет досліджені недостатньо. У 40% пацієнтів з вираженим та тривалим ожирінням були виявлені гормональні зміни у вигляді підвищення рівня у крові ТТГ, пролактину та кортизолу. Через 96 тижнів лікування гіпокалорійною дієтою рівень ТТГ повернувся до норми [13]. Аналіз індивідуальних величин вмісту ТТГ в сироватці крові осіб старше 54 років 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<sub>3</sub> сприяє засвоєнню глюкози за допомогою підвищення інсулін-індукованого Акт-фосфорилування і транслокації VAMP2 і GLUT4 в адіпоцитах [18]. Ін'єкції T<sub>3</sub> швидко знижують рівень глюкози в крові, а хронічне введення T<sub>3</sub> підвищує чутливість до інсуліну у хворих на цукровий діабет мишей лінії (db/db) [19]. KB14, аналог гормону щитовидної залози, знижує рівень глюкози в плазмі крові у відповідь на тест толерантності до глюкози або тест толерантності до інсуліну у мишей, хворих на цукровий діабет з дефіцитом лептину лінії ob/ob [20].

Гормони щитовидної залози мають виражений вплив на внутрішньосудинний обмін ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), що надають антиатеросклеротичну дію [21]. Метаболічною основою високого вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) при гіпотиреозі є низька експресія рецепторів ЛПНЩ в печінці, так як ген, що кодує цей білок, активується T<sub>4</sub> [22].

Один з 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. Збільшення витрат енергії здійснюється за допомогою підвищення вмісту трийодтироніну в бурій жировій тканині і скелетних м'язах, що перешкоджає розвитку ожиріння і тканинній резистентності до інсуліну [23]. Цей ефект ЖК опосередковується ядерними рецепторами FXR, SHP, SREBP-1c, які, активуючись під впливом ЖК, стимулюють продукцію циклічного АМФ (цАМФ) і активність ензиму дейодінази 2-го типу [24].

**Метою** даного дослідження було визначення тиреоїдного балансу у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) з ізольованим перебігом та у поєднанні з ожирінням та дослідження можливих зв'язків із станом гепатобіліарної системи.

### **Матеріали та методи.**

У групу обстежених включали хворих на ЦД-2 у віці 40-74 роки, що знаходилися на лікуванні в ендокринологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Харкова. Всього 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 реципрокні за віком та кількістю пробандів чоловічої та жіночої статі. Антропометричним критерієм ожиріння був індекс Кетле (ІМТ). Фенотипічний варіант ожиріння визначався за співвідношенням ОТ/ОС (об'єм талії/об'єм стегон).

Діагноз ЦД формулювався відповідно класифікації порушень глікемії (ВООЗ, 1999). 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" в режимі реального часу. Ехосонографію проводили вранці, натщесерце, після нічного голодування при утриманні від їжі протягом 10 годин.

Для оцінки моторно-евакуаторної функції ЖМ використали метод динамічної ехохолецистографії. Рухова функція ЖМ оцінювалась за коефіцієнтом випорожнення:  $K_{\text{вип}} = (V_c) / V_0 \times 100\%$ ;  $V_0$  - 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 скоротності (ІС) – відношення максимального і мінімального об'ємів ЖМ, зареєстрованих при проведенні холекінетичної проби ( $IC = V_{\text{max}} / V_{\text{min}}$ ). Для верифікації стану ЖМ та ЖВШ застосовували багатофазове дуоденальне зондування (БФДЗ) за методом та Максимова В.А.

Біохімічне дослідження крові полягало у визначенні АсАТ, АлАТ, тимолової проби, білірубіну та його фракцій, білкових фракцій сироватки крові. Визначення рівня загального холестерину (ХС), холестерину ЛПВЩ та холестерину ЛПНЩ проводилося ензиматичним методом з допомогою біохімічного аналізатора «Stat fax 1904 plus» та 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., Неборачно В.С. та Щасливець В.Н. Глюкозу крові визначали глюкозооксидазним методом. Для моніторингу вуглеводного обміну застосовували показник ГКА – середня амплітуда коливань глікемії на протязі доби. Визначали рівень глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) за допомогою «Діабет-тесту».

Визначення рівня інсуліну в сироватці крові проводили радіоімунологічним методом з використанням діагностичних наборів інституту біофізичної хімії (Біларусь). Для з'ясування чутливості тканин до інсуліну використали показник показник НОМА-IR, що вираховується по формулі: [інсулін натщесерце (мкОД/мл) x глюкоза натщесерце (ммоль/л)] / 22,5.

Вміст у сироватці крові загального (зТ<sub>4</sub>) та вільного тироксину (вТ<sub>4</sub>), загального (зТ<sub>3</sub>) та вільного трийодтироніну (вТ<sub>3</sub>), тиреотропного гормону (ТТГ) і антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) та антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) визначали імунолюмінісцентним методом з 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, що відображають результати власних досліджень, для кожного показника приводиться середнє значення (M) і його помилка (m) та вірогідність по таблиці Стюдента.

### Результати та їх обговорення

Пацієнти були розділені на 4 групи відповідно наявності або відсутності таких ознак: надлишкової або нормальної маси тіла та неалкогольного стеатозу печінки (НАСП):

- 1) хворі на ЦД-2 із НАСП і ожирінням (включалися пацієнти, що мали надмірну вагу ІМС 25-30 кг/м<sup>2</sup> та ожиріння I-II ступеня ІМТ 30-35 кг/м<sup>2</sup>);
- 2) хворі на ЦД-2 із ожирінням без НАСП;
- 3) хворі на ЦД-2 з нормальною вагою і НАСП;
- 4) хворі на ЦД-2 з нормальною вагою без НАСП.

Основні антропометричні і клінічні характеристики представлені на табл. 1.

Таблиця 1- Основні антропометричні та клінічні характеристики обстежених хворих

Показники	Контр. група n =12	Хворі на ЦД-2			
		із ожир. із НАСП 1 гр n =18	із ожир. без НАСП 2 гр n =16	без ожир. із НАСП 3 гр n =20	без ожир. без НАСП 4 гр n =18
Вік (в 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 <sup>2</sup> )	24,1±1,8	33,6±2,2 к); 1-3); 1-4)	31,0±1,9 к); 2-3); 2-4)	22,3±1,0 к); 1-3)	21,5±0,8 к); 1-4)
ОТ/ОС	0,81± 0,01	0,98±0,02 к); 1-2); 1-4)	0,78±0,04	0,92±0,03 к); 3-4)	0,71±0,02 к); 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. <sup>к)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з показниками контрольної групи.
2. <sup>1-2)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 1-ї та 2-ї групи.
3. <sup>1-3)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 1-ї та 3-ї групи.
4. <sup>1-4)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 1-ї та 4-ї групи.
5. <sup>2-3)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 2-ї та 3-ї групи.
6. <sup>2-4)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 2-ї та 4-ї групи.
7. <sup>3-4)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 3-ї та 4-ї групи.

Наявність НАСП супроводжувалась андройдним типом відкладення жирової клітковини, високим співвідношенням ОТ/ОС та більшим стажем ЦД-2.

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

Оглядова ехосонаграфія ЖМ дозволяла виявити ознаки холестерозу ЖМ, а саме потовщення стінки ЖМ. Даний симптом найчастіше зустрічався у пацієнтів 1-ї та 3-ї групи.

Динамічна холецистосонаграфія виконувалася після сніданку Бойдена (прийняті всередину 2 сирих жовтка) з визначенням найважливіших параметрів через стандартні інтервали часу для об'єктивної оцінки моторно-евакуаторної функції ЖМ. Результати динамічної холецистосонаграфії дозволяли оцінити стан моторно-евакуаторної функції ЖМ і жовчовивідних шляхів (табл. 2).

Таблиця 2 – Показники динамічної ехолокації жовчного міхура ( $M \pm m$ ) у хворих на ЦД-2

Показники	Контр. гр., n=12	Хворі на ЦД-2			
		1 гр., ожир. НАСП n =18	2 гр., ожир. n =16	3 гр., НАСП n =20	4 гр., без ожир. без НАСП n =18
1	2	3	4	5	6
Латентний період (хв.)	7,2± 0,8	24,1± 0,7 <sup>к)</sup>	22,4±0,8 <sup>к)</sup>	23,5±0,8 <sup>к)</sup>	28,4±1,1 <sup>к)</sup>
Об'єм ЖМ початковий (V <sub>0</sub> ) (см <sup>3</sup> )	52,4± 2,1	80,2± 1,3 <sup>к)</sup>	81,5± 1,4 <sup>к)</sup>	80,0± 1,5 <sup>к)</sup>	62,2±1,2 <sup>к) 1-4) 3-4)</sup>
Об'єм ЖМ на 30 хвилині (V <sub>30</sub> ) (см <sup>3</sup> )	35,6± 1,9	80,3± 0,9 <sup>к)</sup>	82,1± 0,7 <sup>к)</sup>	81,0± 1,3 <sup>к)</sup>	61,1±0,8 <sup>к) 1-4) 2-4) 3-4)</sup>
Коеф. випорожнення ЖМ на 30 хв. (%)	31,3± 1,4	1,2±0,3 <sup>к)</sup>	1,3±0,2 <sup>к)</sup>	1,4±0,2 <sup>к)</sup>	1,5±0,2 <sup>к) 1-4) 2-4)</sup>
Об'єм ЖМ на 45 хвилині (V <sub>45</sub> ) (см <sup>3</sup> )	26,5± 2,2	72,1± 1,4 <sup>к)</sup>	71,8± 1,2 <sup>к)</sup>	72,9± 1,5 <sup>к)</sup>	52,1±1,7 <sup>к) 1-4) 2-4) 3-4)</sup>

Коеф. випорожнення ЖМ на 45 хв. (%)	51,8± 1,7	10,3± 0,4 <sup>к)</sup>	10,0± 0,3 <sup>к)</sup>	10,8± 0,5 <sup>к)</sup>	15,9±0,5 к)1-4) 2-4) 3-4)
Об'єм ЖМ на 60 хвилині (V <sub>60</sub> ) (см <sup>3</sup> )	14,6± 0,9	76,2± 1,4 <sup>к)</sup>	77,0± 1,2 <sup>к)</sup>	76,6± 1,0 <sup>к)</sup>	47,9±1,1 к)1-4) 2-4) 3-4)
Коеф. випорожнення ЖМ на 60 хв. (%)	75,3± 1,1	15,1± 1,2 <sup>к)</sup>	15,6± 1,0 <sup>к)</sup>	16,2± 1,4 <sup>к)</sup>	22,8±0,5 к) 1-4) 2-4)3-4)
Об'єм ЖМ кінцевий (см <sup>3</sup> )	15,1± 1,2	67,2± 1,4 <sup>к)</sup>	65,9± 1,2 <sup>к)</sup>	67,4± 1,7 <sup>к)</sup>	47,2±0,1 к)1-4) 2-4) 3-4)
Індекс скорочення V <sub>max</sub> /V <sub>min</sub>	2,8± 0,03	0,92± 0,01 <sup>к)</sup>	1,03± 0,01 <sup>к)</sup>	0,77± 0,01 <sup>к)</sup>	1,32±0,02 к) 1-4) 2-4) 3-4)

Примітки:

1. <sup>к)</sup> - різниця достовірна ( p<0,05) при порівнянні з показниками контрольної групи.
2. <sup>1-4)</sup> - різниця достовірна ( p<0,05) при порівнянні показників 1-ї та 4-ї групи.
3. <sup>2-4)</sup> - різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 2-ї та 4-ї групи.
4. <sup>3-4)</sup> - різниця достовірна (p<0,05) при порівнянні показників 3-ї та 4-ї групи.

Хворі 1-ї, 2-ї, 3-ї групи мали найбільші початкові величини об'єму ЖМ. Тривалість латентного періоду була збільшена. Типовим для даних 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 у порівнянні з контролем.

Пацієнти 4-ї групи мали достовірно збільшені початкові величини об'єму ЖМ. Достовірно подовження латентного періоду узгоджувалося з подібними змінами тривалості II фази БФДЗ. Характерним для даної 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 знижений.

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

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

Показники	Контр. гр. (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. <sup>к)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з показниками контрольної групи.
2. <sup>1-2)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 1-ї та 2-ї групи.
3. <sup>1-3)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 1-ї та 3-ї групи.
4. <sup>1-4)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 1-ї та 4-ї групи.
5. <sup>2-3)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 2-ї та 3-ї групи.
6. <sup>3-4)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 3-ї та 4-ї групи.

Рівень альбумінів у сироватці крові знижувався у пацієнтів 1-ї та 3-ї групи. В цих групах хворих була збільшена й добова секреція альбуміну з сечею, хоча втрата білка не була значною. Гіпоальбумінемію в даному випадку скоріше можна пояснити уповільненням синтезу альбумінів у печінці. Мікроальбумінурія у пацієнтів 1-ї та 3-ї групи вірогідно перевищувала даний показник у хворих 2-ї та 4-ї групи. Максимальна вираженість мікроальбумінурії була у пацієнтів 1-ї групи.

Проводився моніторинг стану вуглеводного обміну (табл. 4). Найбільш високі рівні глюкози крові натщесерце (ГКН) та після їжі (ГКП) виявлялись у 1-ї та 3-ї групі хворих. У цих же групах пацієнтів були найбільші амплітуди добових кливань глікемії (ГКА). Декомпенсація вуглеводного балансу мали тривалий характер, що доводиться високими показниками  $HbA_{1c}$ .

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

Показники	Контр. гр. 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)
$HbA_{1c}$ (%)	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 ЛПВГ (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 ЛПНГ (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. <sup>к)</sup> - різниця достовірна (  $p < 0,05$ ) при порівнянні з показниками контрольної групи.
2. <sup>1-2)</sup> - різниця достовірна (  $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 1-ї та 2-ї групи.
3. <sup>1-3)</sup> - різниця достовірна (  $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 1-ї та 3-ї групи.
4. <sup>1-4)</sup> - різниця достовірна (  $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 1-ї та 4-ї групи.
5. <sup>2-3)</sup> - різниця достовірна (  $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 2-ї та 3-ї групи.
6. <sup>2-4)</sup> - різниця достовірна (  $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 2-ї та 4-ї групи.
7. <sup>3-4)</sup> - різниця достовірна (  $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 3-ї та 4-ї групи.

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

Рівень іншої атерогенних фракцій ліпідів - загального ХС та ХС ЛПНЩ вірогідно був вищий у 1-ій та 3-ій групах відносно контролю та груп хворих без ураження печінки (2-ї та 4-ї).

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

Виявлена кореляція між ГКА та ХС ЛПНЩ ( $\tau=0,42$ ;  $P < 0,05$ ) і ГКА та тригліцеридами ( $\tau=0,37$ ;  $P < 0,05$ ) у 1-ій та 3-ій 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-ій та 3-ій групах, є додатковим фактором, що сприяє ушкодженню судин. Виявлені зміни показників балансу ЖК у плазмі хворих (табл. 5).

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

Показники	Контрольна група (n = 12)	Хворі на ЦД-2			
		1 група, із ожир. із ЖДП n = 18	2 група, із ожир. без ЖДП n = 16	3 група, без ожир. із ЖДП n = 20	4 група, без ожир. без ЖДП 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)
Дезоксіхолева 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)
Глікохенодезоксіхолева+глікодезоксіхолева (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. <sup>к)</sup> - різниця достовірна (  $p < 0,05$ ) при порівнянні з показниками контрольної групи.
2. <sup>1-3)</sup> - різниця достовірна (  $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 1-ї та 3-ї групи.



3. <sup>1-4)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 1-ї та 4-ї групи.
4. <sup>2-4)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 2-ї та 4-ї групи.
5. <sup>3-4)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 3-ї та 4-ї групи.

Помірно підвищувався вміст первинної ЖК холевої у хворих на ЦД-2, найбільшою гіперхолемія була у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп. Рівень кон'югатів холевої кислоти зменшувався – вміст таурохолевої ЖК та глікохолевої ЖК бум найнижчим у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп.

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

Гідрофобні ЖК є гепатотоксичними (літохолева > дезоксіхолева > хенодезоксіхолева), в залежності від концентрації вони викликають холестаза, некроз або апоптоз гепатоцитів. Гідрофобні (відповідно ліпофільні) ЖК мають здатність переміщатись через плазматичні та мітохондріальні мембрани та змінюють стан клітин. Гідрофільні ЖК мають гепатозахисні властивості (урсодезоксіхолева > холева).

Таким чином, у хворих на ЦД-2 змінювався баланс ЖК із домінуванням гепатотоксичних ЖК - дезоксіхолевої ЖК та суми гліцинових кон'югатів глікохенодезоксіхолевої+глікодезоксіхолевої ЖК.

При дослідженні тиреоїдного статусу хворих на ЦД-2 із груп обстеження виключалися хворі, що мали підвищені титри антитіл до антигенів щитовидної 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 щитовидної залози визначалося збільшення розмірів щитовидної залози (об'єм залози перевищував  $18 \text{ см}^3$ ). Зміни структури щитовидної залози у всіх пацієнтів даної групи виявлено не було. Зв'язків між величиною щитоподібної залози та тиреоїдним статусом не виявлено.

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

Показники	Контрол. 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 <sub>3</sub> (нмоль\л)	2,62± 0,31	1,94± 0,37	2,32 0,27	2,17± 0,34	2,43± 0,26
зТ <sub>4</sub> (нмоль\л)	90,8± 12,4	94,3± 11,0	92,1± 10,4	87,0± 14,4	93,1± 13,5
вТ <sub>3</sub> (пмоль\л)	4,62± 0,28	3,11±0,34	3,25±0,26	3,71±0,32	4,38±0,22
вТ <sub>4</sub> (пмоль\л)	14,22± 2,03	17,35±2,10	16,95±1,91	18,24±1,19	14,45±2,01
вТ <sub>4</sub> /вТ <sub>3</sub>	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. <sup>к)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з показниками контрольної групи.
2. <sup>1-2)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 1-ї та 2-ї групи.
3. <sup>1-3)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 1-ї та 3-ї групи.
4. <sup>1-4)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 1-ї та 4-ї групи.
5. <sup>2-3)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 2-ї та 3-ї групи.
6. <sup>2-4)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 2-ї та 4-ї групи.
7. <sup>3-4)</sup> - різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні показників 3-ї та 4-ї групи.

У хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї групи виявлена тенденція до зниження рівня вТ<sub>3</sub> у сироватці крові. Вміст вТ<sub>4</sub> мав тенденцію до підвищення у тих же групах пацієнтів.

Для більш поглибленого вивчення характеру гормональних взаємозв'язків були проаналізовані деякі відносні показники, що являють собою співвідношення значень гормонів, що вивчаються. Для об'єктивізації порушення взаємовідношення між основними тиреоїдними гормонами був використаний показник периферичної конверсії тиреоїдних гормонів – співвідношення вТ<sub>4</sub>/вТ<sub>3</sub>. У пацієнтів 1-ї групи показник вТ<sub>4</sub>/вТ<sub>3</sub> був достовірно найбільшим ( $p < 0,05$ ). Виявлене вірогідне збільшення відносно контрольних значень даного показника у хворих 2-ї та 3-ї групи. У 4-ій групі відмінностей від контролю вТ<sub>4</sub>/вТ<sub>3</sub> не зафіксовано. Таким чином, наявність ожиріння без НАСП або НАСП без ожиріння змінює периферичну конверсію тиреоїдних гормонів. Наявність лише ЦД-2 без ожиріння і без НАСП не змінює периферичний метаболізм тиреоїдних гормонів.

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

Тиреоїдний статус у хворих на ЦД-2 із ожирінням та НАСП характеризується наявністю мінімальних змін – відносного зниження рівня вТ<sub>3</sub> на фоні відносного підвищення рівня вТ<sub>4</sub>. Порушення балансу тиреоїдних гормонів з відносним переважанням біологічно малоактивної форми вТ<sub>4</sub> можна розцінити як варіант синдрому низького рівня Т<sub>3</sub>.

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 групи є не зниження синтезу тиреоїдних гормонів у самій щитоподібній залозі, а уповільнення конверсії  $T_4$  в  $T_3$  внаслідок зниження активності периферичного дейодування  $T_4$  в периферичних тканинах, зокрема в печінці (1-а та 3-я групи) та у 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  $vT_3$ . Таким чином, гіпоталамо-гіпофізарна система реагує на тиреоїдний дисбаланс як на гіпотиреоїдний синдром.

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

Виявлена пряма кореляція між рівнем ТТГ та рівнем тригліцеридів сироватки крові ( $r=0,43$ ;  $p<0,05$ ) та між ТТГ та 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 обернена залежність між рівнем ТТГ та індексом скорочення ЖМ ( $r=-0,27$ ;  $p<0,05$ ) – субклінічний гіпотиреоз поєднується із 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  $vT_3$  на фоні відносного надлишку  $vT_4$ .

Диспропорція між біологічно неактивною і активною формами тиреоїдних гормонів з 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 у пацієнтів з наявністю НАСП, холестерозом ЖМ та 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.

### **Перелік літературних послань:**

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.5489-5496.
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. Лутов, Н.А., Пальчикова, Е.А. Гинсар, О.И. Кузьмина, 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. Matakii// 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.

Резюме

### **ДИСТИРЕОЗ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ З ОЖИРІННЯМ ТА БЕЗ НЬОГО**

Журавльова Л.В., Моїсеєнко Т.А.

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 із неалкогольним стеатозом печінки та ожирінням виявлено ознаки тиреоїдного дисбалансу у вигляді субклінічного гіпотиреозу з компенсаторним підвищенням рівня ТТГ, відносному дефіциті вТ<sub>3</sub> на фоні відносного надлишку вТ<sub>4</sub>. Найбільш значні зміни тиреоїдного статусу мали місце у пацієнтів з 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

Резюме

### **ДИСТИРЕОЗ У БОЛЬНЫХ САХАРЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА С ОЖИРЕНИЕМ И БЕЗ НЕГО**

Журавлёва Л.В., Моисеенко Т.А.

Обследовано 72 больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующим ожирением и с нормальной массой тела и 12 здоровых волонтеров соответствующего возраста. У больных сахарным диабетом 2 типа с неалкогольным стеатозом печени и ожирением выявлено признаки тиреоидного дисбаланса в виде субклинического гипотиреоза с компенсаторным повышением уровня ТТГ, относительном дефиците сТ<sub>3</sub> на фоне относительного повышения сТ<sub>4</sub>. Наиболее значительные изменения тиреоидного статуса имели место у пациентов с наличием стеатоза печени, холестероза и гипотонически-гипокинетической дискинезией жолчного пузыря. Субклинический гипотиреоз является дополнительным фактором риска диабетической макроангиопатии, поскольку сопровождается повышением уровня атерогенных липидов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, ожирение, дисбаланс тиреоидных гормонов, холестероз желчного пузыря, дискинезия желчного пузыря, желчные кислоты

Summary

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

Zhuravlyova L.V., Moiseenko T.A.

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 T<sub>3</sub> against the background of relative excess of T<sub>4</sub>. 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