

Х. А. Москва¹, Л. Є. Лаповець², О. П. Кіхтяк²
ЛЬВІВСЬКИЙ ОБЛАСНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ДИСПАНСЕР¹
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО²

ВПЛИВ ПІОГЛІТАЗОНУ НА РІВЕНЬ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНУ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ ТА ПРЕДІАБЕТ

За останнє десятиліття вдалося з'ясувати, що у хворих на гіпотиреоз спостерігають інсулінорезистентність, що часто відповідає стадії предіабету. В результаті проведеного дослідження виявлено додаткові можливості піоглітазону щодо його впливу на тиреоїдний статус, а саме посилення впливу замісної терапії левотироксином. Після додаткового призначення піоглітазону хворим на гіпотиреоз з інсулінорезистентністю і предіабетом відзначено зниження рівня глікованого гемоглобіну, глюкози та інсуліну натще, індексу НОМА-IR. Наше спостереження дозволяє підтвердити раніше висловлене припущення про можливість перехресної взаємодії між рецепторами до тиреоїдних гормонів та PPAR-γ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпотиреоз, інсулінорезистентність, піоглітазон, індекс НОМА-IR, індекс НОМА-β.

ВСТУП. Згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги “Цукровий діабет 2 типу”, затвердженим наказом МОЗ України від 21.12.2012 р., під терміном “предіабет” розуміють порушення глікемії натще та/або порушення толерантності до глюкози [1]. Окрім вищезгаданого, Американська діабетична асоціація розглядає і такий параметр, як глікований гемоглобін, який повинен бути вищим 5,6 % і нижчим 6,5 % для діагнозу предіабету [3]. В основі патогенезу предіабету лежить інсулінорезистентність, яку зазвичай оцінюють за даними глюкози та інсуліну.

За останнє десятиліття вдалося з'ясувати, що інсулінорезистентність розвивається і при гіпотиреозі. Ймовірно, саме цей механізм пояснює коморбідність гіпотиреозу із цукровим діабетом 2-го типу (розвивається з предіабету), бо є спільним для обох патологій [10]. Достеменно невідомо, чи інсулінорезистентність відіграє роль провокатора розвитку гіпотиреозу, чи з'являється у процесі порушень тиреоїдного статусу. Все ж у будь-якому разі при гіпотиреозі часто фіксують такі стани, як порушення толерантності до глюкози, порушення рівнів глюкози натще, підвищення глікованого гемоглобіну або лише інсулінорезистентність. Саме тому виник інтерес до інсулінових сенситайзерів

© Х. А. Москва, Л. Є. Лаповець, О. П. Кіхтяк, 2013.

(зокрема агоністів PPAR-γ) як препаратів, які призначають для підвищення чутливості тканин до інсуліну при цукровому діабеті 2-го типу та за умови предіабету.

Рецептори до тиреоїдних гормонів і PPAR-γ відносять до однієї суперсім'ї ядерних рецепторів, що може призводити до перехресних реакцій між відповідними сигнальними шляхами. Зокрема, було встановлено, що інтрацеребральне введення PPAR-γ агоніста розглітазону змінювало транскрипцію тиреотропіна-рилізингового гормону в гіпоталамусі та підвищувало вміст тироксину в крові [8].

Метою даної роботи було з'ясувати, чи PPAR-γ агоніст піоглітазон (дозволений до використання в Україні) впливатиме на тиреоїдний статус через підвищення чутливості до інсуліну в пацієнтів з гіпотиреозом та інсулінорезистентністю.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У дослідженні брали участь 25 осіб, хворих на гіпотиреоз, серед них 8 чоловіків і 17 жінок, середній вік яких становив 53,04 року. Пацієнтів відбирали під час консультацій на амбулаторному прийомі Львівського обласного ендокринного диспансеру та консультацій на кафедрі ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Умовами включення в дослідження

були: згода пацієнта на участь в обстеженні та лікування, наявна інсулінорезистентність, відсутність цукрового діабету та інших тяжких супутніх захворювань.

Тривалість дослідження – (180 ± 15) днів. Дослідження проводили у два етапи по 3 місяці кожен. На першому етапі всі пацієнти не приймали жодного іншого лікування, крім замісної терапії, призначеної під час консультації. Хворі отримували левотироксин залежно від необхідності – від 50 до 125 мкг на добу з метою досягнення еутиреозу. До і після курсу терапії у пацієнтів визначали рівень тиреотропного гормону (ТТГ) гіпофіза, вільного тироксину, вільного трийодтироніну, концентрацію глюкози натще, інсулін натще, глікований гемоглобін (HbA1c), обчислювали НОМА-індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) та НОМА-індекс функції β -клітин (НОМА- β). У хворих визначали також показники ліпідного обміну, такі, як загальний холестерин, тригліцериди, ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), та вираховували коефіцієнт атерогенності (КА).

На початку другого етапу всім пацієнтам до замісної терапії додатково призначили піоглітазон у дозі 30 мг на добу зранку незалежно від приймання їжі. Через три місяці усіх їх повторно було обстежено.

Вміст глюкози в крові, глікованого гемоглобіну, загального холестерину, тригліцеридів, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ визначали на біохімічному аналізаторі "COBAS INTEGRA 400 plus"; вміст С-пептиду, інсуліну – імунохемилюмінесцентним методом на імунологічному аналізаторі "Immulite 1000"; тиреотропний гормон,

вільний трийодтиронін, вільний тироксин – імуноферментним методом на автоматичному мікропланшетному зчитувачі "Sunrise Tecan". НОМА-IR, НОМА- β [9] та КА розраховували за такими формулами:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мМО/л)}}{22,5}$$

$$\text{НОМА-}\beta = \frac{\text{інсулін натще (мМО/л)} \times 20}{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} - 3,5}$$

$$\text{КА} = \frac{\text{загальний холестерин (ммоль/л)} - \text{ЛПВЩ (ммоль/л)}}{\text{ЛПВЩ (ммоль/л)}}$$

Параметричні дані представлено як $(M \pm m)$, оскільки розподіл показників був нормальним. Статистичну обробку даних проводили варіаційно-статистичним методом за допомогою програмного забезпечення "Excel" ("Microsoft Office", США) і "Statistica" 7.0 ("Statsoft", США).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як показано на рисунку 1, на фоні лікування левотироксином відмічено достовірне зниження концентрації ТТГ від $(40,21 \pm 3,18)$ до $(3,52 \pm 0,28)$ наприкінці першого етапу і до $(1,57 \pm 0,15)$ мМО/л ($p < 0,001$) у кінці другого етапу дослідження. Підвищення рівнів гормонів щитоподібної залози також було достовірним ($p < 0,001$), вільний тироксин на початку дослідження визначався на рівні $0,51 \pm 0,06$ нг/дл, згодом збільшився до $(1,23 \pm 0,09)$ і $(1,65 \pm 0,08)$ нг/дл відповідно, що вказувало на ефективність лікування, а саме компенсацію гіпотиреозу та досягнення рівнів еутиреозу.

Щодо ліпідного обміну, то було відмічено поступове зниження показників загального холестерину ($(5,82 \pm 0,28)$ при монотерапії та $(5,40 \pm 0,25)$ ммоль/л у комбінації з піоглітазоном) порівняно з вихідними даними

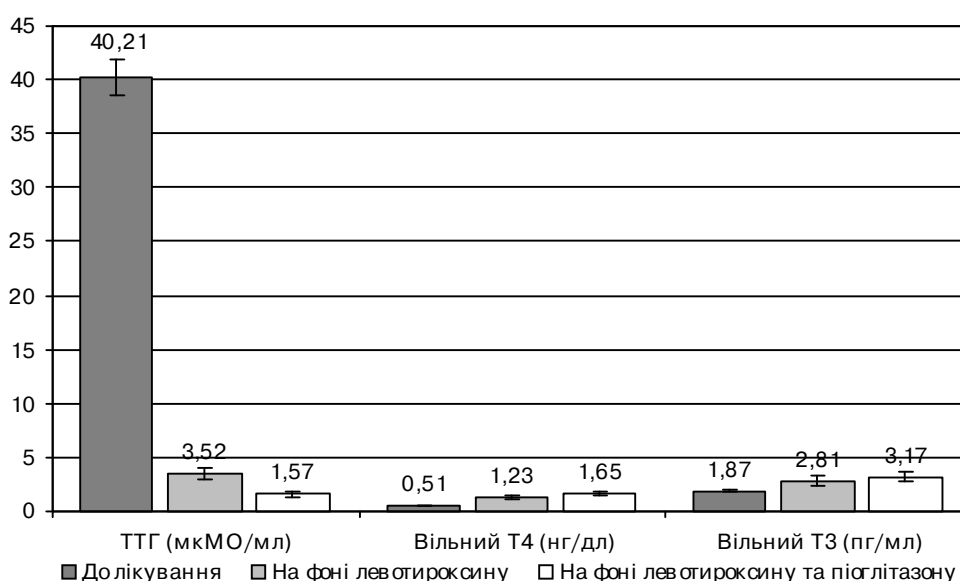


Рис. 1. Зміни гормональних показників залежно від лікування.

((6,04±0,33) ммоль/л), що відображено на рисунку 2. Така тенденція проявилася також при аналізі показників ЛПНЩ – з (3,44±0,32) до (3,22±0,31) та (2,91±0,29) ммоль/л на останньому етапі дослідження. Концентрація тригліцеридів у крові змінювалась від (1,65±0,17) до (1,45±0,15) ммоль/л після другого етапу лікування, та по жодному з цих показників не було досягнуто достовірної різниці. Щодо ЛПВЩ, то після проведеного лікування левотироксинам та піоглітазоном було досягнуто достовірної різниці порівняно з вихідними даними (до лікування 1,42±0,06 та 1,62±0,06 після комбінованої терапії, $p < 0,05$). При обчисленні коефіцієнта атерогенності відзначено достовірність ($p < 0,001$) між значеннями на початку дослідження (3,45±0,33) та після проведеної терапії левотироксинам і піоглітазоном (2,43±0,2). Враховуючи те, що КА обчислюють, виходячи з даних

загального холестерину та ЛПВЩ, наявна достовірність стосовно останнього показника суттєво вплинула на вірогідність цього коефіцієнта.

При аналізі вуглеводного обміну (рис. 3, 4) достовірних змін не було виявлено між вихідними даними та після проведення замісної монотерапії по жодному з показників, натомість після отримання результатів у кінці другого етапу дослідження відмічено достовірні зміни ($p < 0,001$) за даними глікованого гемоглобіну, глюкози натще, інсуліну й індексу НОМА-IR порівняно з початковими та проміжними даними.

Отримані нами дані свідчать про доцільність призначення піоглітазону для корекції вуглеводного обміну та підвищення периферійної чутливості до інсуліну. Можливо, призначення піоглітазону зумовило наявність достовірної різниці також і в показниках тиреоїдних гор-

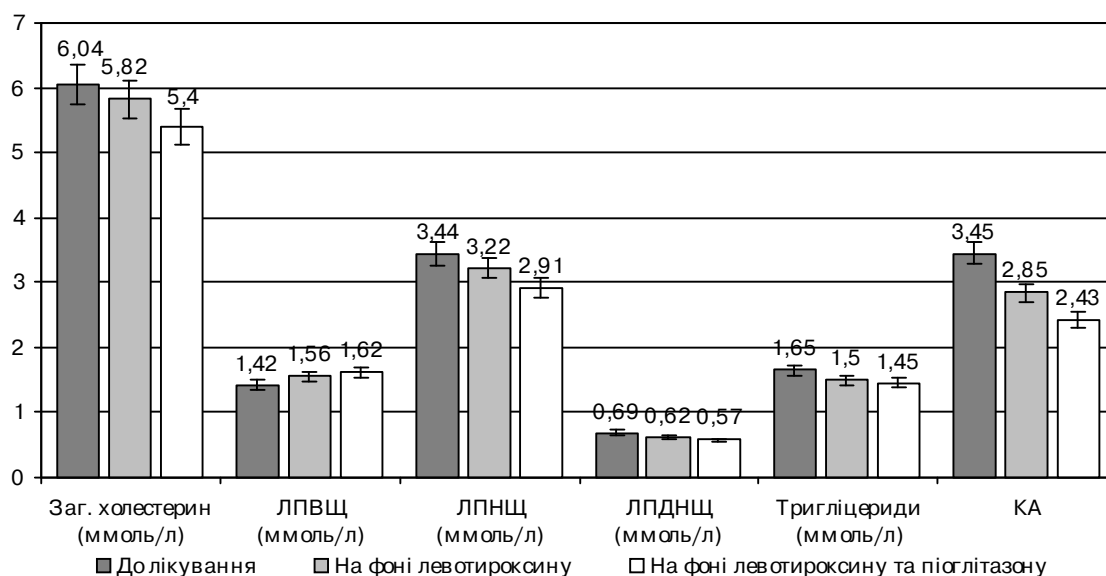


Рис. 2. Зміни показників ліпідного профілю залежно від лікування.

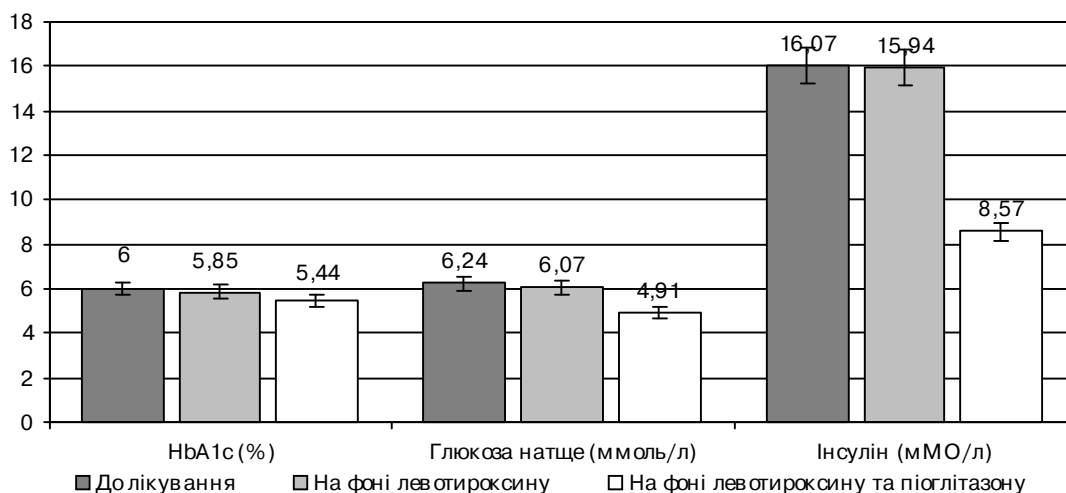


Рис. 3. Зміни показників HbA1c, глюкози та інсуліну натще залежно від лікування.

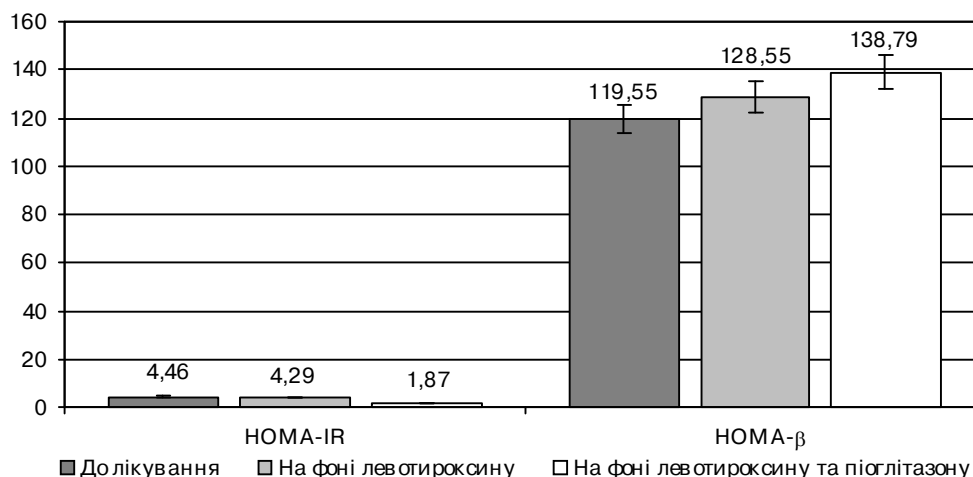


Рис. 4. Зміни індексів інсулінорезистентності залежно від лікування.

монів, оскільки спостерігали достовірне зниження ТТГ після додаткового призначення піоглітазону до левотироксину. Це питання потребує подальшого дослідження. Деякі вчені пояснюють даний процес приналежністю рецепторів тиреоїдних гормонів і PPAR-γ до однієї суперсім'ї нуклеарних рецепторів, що передбачає перехресну взаємодію між ними [8].

У результаті проведеного лікування, як показано в таблиці, у пацієнтів було досягнуто еутиреозу (нормалізація показників ТТГ, вТ4 та вТ3), що свідчило про компенсацію гіпотиреозу. Слід також відмітити позитивні зміни у значеннях загального холестерину і його складових, хоча лише ЛПВЩ досягнули достовірної різниці. Ці результати збіглися з даними інших наукових досліджень – при досягненні еутиреозу в пацієнтів з гіпотиреозом реєструють покращення показників ліпідного профілю [2, 4].

Під впливом піоглітазону на фоні замісної терапії не вдалося досягнути достовірної відмінності за даними HOMA-β, що може вказувати на відсутній вплив піоглітазону на функцію β-клітин острівців Лангерганса, при достовірному зниженні рівнів глюкози, інсуліну натще та індексу HOMA-IR порівняно з початковими та проміжними даними.

Наші спостереження відрізняються від спостережень ряду авторів [5, 7], які виявили достовірні відмінності у показниках інсулінорезистентності між вихідними даними та даними, отриманими після проведення замісної монотерапії. Можливо, причинами даних розбіжностей у дизайні дослідження в нашому випадку були невелика група хворих та короткий період досліджень. Вважаємо, що при подовженні до одного року тривалості спостереження пацієнтів, які перебувають на замісній монотерапії та комбінованій терапії з додаванням піоглітазону, отримаємо більш точні й досто-

вірні дані щодо інсулінорезистентності в даній групі пацієнтів. Існують також дані про те, що на рівень глікованого гемоглобіну можуть впливати різноманітні фактори, які пригнічують еритропоез [6]. У нас були відсутні клінічні дані, які могли б вказувати на ці обставини, та, незважаючи на це, ми не можемо повністю відкинути таке припущення.

Наше дослідження доводить зв'язок між гіпотиреозом та предіабетом. На фоні додаткового призначення піоглітазону до замісної монотерапії левотироксином достовірно покращувалися показники гормонального та вуглеводного обміну (табл.). Проте ця клінічна картина потребує глибшого дослідження, що дозволить уточнити патогенетичний зв'язок між гіпотиреозом та предіабетом. У результаті проведеного аналізу можна буде визначити найбільш ефективне і доцільне лікування.

ВИСНОВКИ. 1. Замісна терапія левотироксином дозволила знизити рівні тиреотропного гормону, підвищити значення тироксину і трийодтироніну та досягнути еутиреозу.

2. Досягнення еутиреозу не супроводжувалося достовірними змінами за даними ліпідного профілю, крім ліпопротеїнів високої щільності та коефіцієнта атерогенності.

3. Додаткове призначення піоглітазону до замісної терапії левотироксином хворим на гіпотиреоз з наявною інсулінорезистентністю та предіабетом супроводжувалося зниженням рівня глікованого гемоглобіну, глюкози та інсуліну натще, індексу HOMA-IR.

4. Під впливом піоглітазону на фоні замісної терапії не вдалося досягнути достовірної відмінності за даними HOMA-β.

5. Призначення піоглітазону сприяло посиленню дії левотироксину на тиреотропний гормон і тиреоїдні гормони.

Таблиця – Динаміка досліджуваних показників залежно від етапу лікування (n=25)

Параметр	Референтне значення	До лікування	На фоні левотироксину	На фоні левотироксину та піоглітазону
ТТГ, мМО/л	0,27–4,2	40,21±3,81	3,52±0,28	1,57±0,15
Вільний T ₄ , нг/дл	0,93–1,7	0,51±0,06	1,23±0,09	1,65±0,08
Вільний T ₃ , пг/мл	2,5–4,3	1,87±0,10	2,81±0,08	3,17±0,09
HbA1c, %	4,8–5,6	6,00±0,06	5,85±0,06	5,44±0,06 ^{#*}
Глюкоза натще, ммоль/л	4,11–6,05	6,24±0,07	6,07±0,09	4,91±0,08 ^{#*}
Інсулін, мМО/л	2,6–24,9	16,07±0,59	15,94±0,57	8,57±0,15 ^{#*}
НОМА-IR, ум. од.	<2,77	4,46±0,17	4,29±0,16	1,87±0,04 ^{#*}
НОМА-β, ум. од.	100	119,55±5,86	128,55±7,19	138,79±13,95
Заг. холестерин, ммоль/л	<5,2	6,04±0,33	5,82±0,28	5,40±0,25
ЛПВЩ, ммоль/л	>1,68	1,42±0,06	1,56±0,06	1,62±0,06 [*]
ЛПНЩ, ммоль/л	<4,78	3,44±0,32	3,22±0,31	2,91±0,29
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,26–1,00	0,69±0,07	0,62±0,07	0,57±0,08
Тригліцериди, ммоль/л	<2,3	1,65±0,17	1,50±0,15	1,45±0,15
КА	<3	3,45±0,33	2,85±0,24	2,43±0,20 [*]

Примітки:

1) * – достовірна різниця порівняно з показниками до лікування (p<0,05);

2) # – достовірна різниця порівняно з показниками при монотерапії левотироксином (p<0,05).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу”. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги “Цукровий діабет 2 типу” // Міжнар. ендокрин. журн. – 2013. – № 1 (49). – С. 115–165.
2. Паньків В. І. Особливості перебігу гіпотиреозу у поєднанні з ішемічною хворобою серця / В. І. Паньків // Практична ангіологія. – 2009. – № 9–10 (28–29). – С. 52–56.
3. American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. – 2011. – **34** (Suppl. 1) – P. 62–69.
4. Insulin sensitivity, plasma adiponectin and sICAM-1 concentrations in patients with subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine therapy / I. Kowalska, J. Borawski, A. Nikolajuk [et al.] // Endocrine. – 2011. – **40**. – P. 95–101.
5. Mee Kyoung K. Effects of thyroid hormone in A1C and glycated albumin levels in nondiabetic subjects with overt hypothyroidism / K. Mee Kyoung, S. Kwon Hyuk, K. H. Baek // Diabetes Care. – 2010. – **12**, № 33. – P. 2546–2548.
6. Melpomeni P. Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease / P. Melpomeni // J. Biomed. Biotechnol. – 2010. – **5**, № 10. – P. 1775–1789.
7. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) modulates hypothalamic Trh regulation in vivo / S. Kouidhi, I. Seugnet, S. Decherf [et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. – 2010. – **317** (1–2). – P. 44–52.
8. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism / E. Maratou, D. J. Hadjidakis, A. Kollias // European Journal of Endocrinology. – 2009. – **5**, № 160. – P. 785–790.
9. Wallace T. M. Use and Abuse of HOMA Modeling / T. M. Wallace, J. C. Levy, D. R. Matthews // Diabetes Care – 2004. – **27**, № 29. – P. 1487–1495.
10. Wang C. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases / C. Wang // J. Diabetes. Res. – 2013. – **337**. – P. 414–422.

Х. А. Москва¹, Л. Е. Лаповец², О. П. Кихтяк²
ЛЬВОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР¹
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО²

ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИТАЗОНА НА УРОВЕНЬ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА У БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ И ПРЕДИАБЕТОМ

Резюме

В последнее десятилетие удалось выяснить, что гипотиреоз сопровождается инсулинорезистентностью, что часто соответствует стадии предиабета. В результате проведенного исследования выявлено дополнительные возможности пиоглитазона, что касаются его влияния на тиреоидный статус, а именно усиление действия заместительной терапии левотироксином. После дополнительного назначения пиоглитазона больным гипотиреозом с инсулинорезистентностью и предиабетом отмечено снижение уровня гликированного гемоглобина, глюкозы и инсулина натощак, индекса HOMA-IR. Наше наблюдение разрешает подтвердить ранее высказанное предположение о перекрестном взаимодействии между рецепторами к тиреоидным гормонам и PPAR- γ .

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипотиреоз, инсулинорезистентность, пиоглитазон, индекс HOMA-IR, индекс HOMA- β .

Kh. A. Moskva¹, L. Ye. Lapovets², O. P. Kikhtyak²
LVIV REGIONAL ENDOCRINOLOGY CLINIC¹
DANYLO HALYTSKYI LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY²

EFFECT OF PIOGLITAZONE ON THYROID STIMULATING HORMONE IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM AND PREDIABETES

Summary

During last decade it was discovered that patients with hypothyroidism also may have insulin resistance and prediabetes. We observed additional abilities of pioglitazone relatively its effect on thyroid status, mainly by enhancing replacement treatment. Following adding of pioglitazone to patients with insulin resistance and prediabetes decrease in glycated hemoglobin, fasting insulin and glucose as well as HOMA-IR index were established. Our observation may prove early suggestion about crosstalk between thyroid hormone receptors and PPAR- γ .

KEY WORDS: hypothyroidism, insulin resistance, pioglitazone, index HOMA-IR, index HOMA- β .

Отримано 12.03.13

Адреса для листування: Л. Є. Лаповець, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна.