

Вплив інсулінорезистентності на функціональний стан щитоподібної залози у дітей з ожирінням



О.В. Шушляпіна, О.А. Будрейко

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

Мета роботи — вивчити особливості функціонального стану щитоподібної залози залежно від наявності інсулінорезистентності у дітей з ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 213 дітей з ожирінням віком від 6 до 16 років, яких розподілили на дві групи залежно від наявності інсулінорезистентності за індексом НОМА-IR, а також на чотири групи залежно від наявності тиреопатії. Діагностику тиреοїдної патології здійснювали за допомогою пальпаторного та ультразвукового дослідження щитоподібної залози, визначення антитиреοїдних антитіл, рівня тиреотропного гормона, вільного тироксину та трийодтироніну у сироватці крові імуноферментним методом. За величиною співвідношення тиреотропного гормона і вільного тироксину визначали наявність мінімальної тиреοїдної недостатності. Всім дітям проведено дослідження вмісту інсуліну, глюкози в крові та визначення індексу НОМА-IR.

Результати та обговорення. Встановлено, що у дітей з ожирінням наявність інсулінорезистентності впливала лише на формування аутоімунного тиреοїдиту, частота якого серед хворих зі зниженою чутливістю до інсуліну була в 5 разів вищою порівняно з пацієнтами без інсулінорезистентності. З порушень тиреοїдної регуляції найчастіше виявляли патологічні зміни вмісту тиреотропного гормона, переважно у вигляді його збільшення (на 17,9 %). Зв'язок гіпотиреозу зі зниженням чутливості до інсуліну встановлено у хворих на аутоімунний тиреοїдит, у яких підвищення рівня тиреотропного гормона мало місце лише за наявності інсулінорезистентності. Зниження тиреοїдної функції у дітей з ожирінням без тиреопатій та з мінімальними змінами структури щитоподібної залози виявляли частіше за умови нормальної чутливості до інсуліну, особливо у хлопчиків.

Висновки. Інсулінорезистентність має значущий негативний вплив на формування аутоімунного тиреοїдиту та зниження функції щитоподібної залози у дітей з ожирінням. Існують гендерні відмінності у негативному впливі зниженої чутливості до інсуліну на формування патології щитоподібної залози при ожирінні, зокрема більша схильність до її виникнення у хворих чоловічої статі, що підтверджено розвитком аутоімунного тиреοїдиту в хлопчиків з ожирінням лише за наявності інсулінорезистентності, а також тенденцією до зниження функції щитоподібної залози при нижчих значеннях НОМА-IR у хлопчиків порівняно з дівчатками.

Ключові слова: діти, ожиріння, дифузний нетоксичний зоб, аутоімунний тиреοїдит, гіпотиреоз, мінімальна тиреοїдна недостатність, інсулінорезистентність.

Дисфункцію щитоподібної залози (ЩЗ) і порушення вуглеводного обміну можна зарахувати до найбільш поширених ендокринних розладів. Ці патологічні стани пов'язані зі значною захворюваністю та смертністю і тому є важливою проблемою охорони здоров'я в світі.

Дедалі більше даних свідчать про те, що не лише гіпертиреоз, а і гіпотиреоз призводять до

інсулінорезистентності (ІР) — складової метаболічного синдрому (МС). Існують докази тісних зв'язків усіх компонентів МС з функцією ЩЗ, що відображує глибокі зміни енергетичного гомеостазу на різних рівнях регуляції [4], а єдність формування МС, ІР та тиреοїдної дисфункції активно обговорюється у сучасній літературі [5, 8, 9].

Стаття надійшла до редакції 6 червня 2017 р.

Шушляпіна Олена Володимирівна, аспірант відділення ендокринології
61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А
E-mail: alenka.shu1980@gmail.com

ЩЗ відіграє важливу роль у регуляції метаболізму в організмі людини: бере участь в обміні глюкози та формуванні чутливості тканин до інсуліну, регулює диференціацію, ріст і метаболізм клітин організму, впливає на функцію інсулінових рецепторів та білкових транспортерів глюкози.

Із етіопатогенетичних теорій виникнення МС велику увагу приділяють гіпотезі гіпотиреоз-індукованого МС, згідно з якою одним з механізмів розвитку ожиріння та МС є порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдній осі регуляції, особливо гіпофункція ЩЗ [1]. Асоціацію субклінічного гіпотиреозу з ІР доведено в багатьох дослідженнях, в яких виявлено прямо пропорційний зв'язок рівня тиреотропного гормона (ТТГ) з індексом НОМА-ІР як маркером ІР [6, 7]. Вважають, що тиреоїдні гормони беруть участь у каскаді реакцій розвитку ІР [3]. Однак дані щодо впливу дисфункції ЩЗ на стан ліпідного обміну та обмін глюкози є суперечливими [2], а у дитячій популяції це питання не вивчено.

Мета роботи – вивчити особливості функціонального стану щитоподібної залози залежно від наявності інсулінорезистентності у дітей з ожирінням.

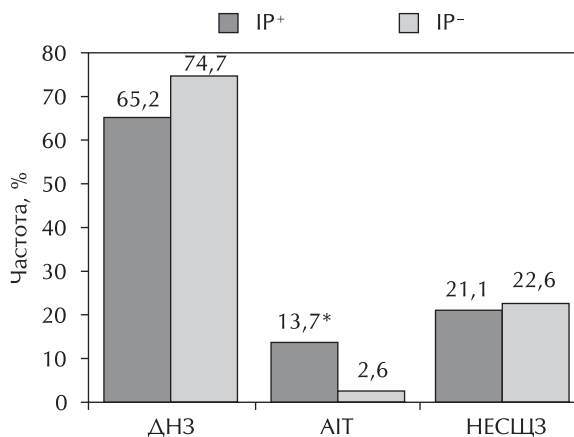
Матеріали та методи

Обстежено 170 дітей (100 хлопчиків та 70 дівчаток) з ожирінням і тиреопатією віком від 6 до 16 років, з них 118 (67 хлопчиків та 51 дівчинка) з дифузним нетоксичним зобом (ДНЗ), 15 (8 хлопчиків та 7 дівчаток) з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) та 37 (25 хлопчиків та 12 дівчаток) з неоднорідністю ехоструктури ЩЗ (НЕСЩЗ) без збільшення її об'єму та наявності аутоантитіл. До групи контролю залучено 43 дитини (22 хлопчики та 21 дівчинка), хворих на ожиріння без патології ЩЗ.

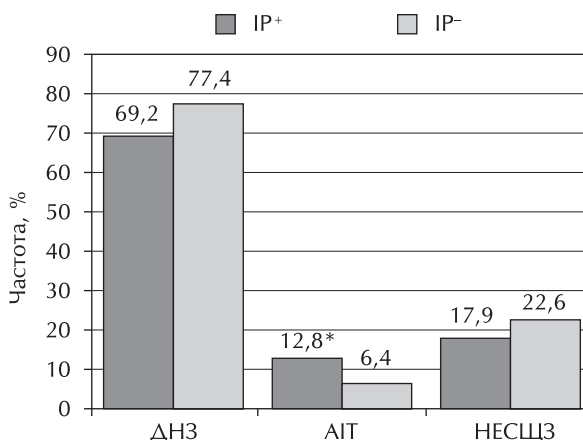
Діагностику тиреоїдної патології здійснювали за допомогою пальпаторного та ультразвукового дослідження ЩЗ, визначення антитіл до тиреоглобуліну (АтТГ) та тиреопероксидази (АтТПО), а також ТТГ, вільного трийодтироніну (вТ3) і тироксину (вТ4) у сироватці крові імуноферментним методом. За величиною співвідношення ТТГ/вТ4 визначали наявність мінімальної тиреоїдної недостатності (МТН) – 0,19–0,29 од. та субклінічного гіпотиреозу (СГ) – >0,29 од.

Усім дітям проведено дослідження рівня інсуліну, глюкози в крові та визначення індексу інсулінорезистентності (НОМА-ІР) за загальноприйнятою методикою. Залежно від наявності ІР пацієнтів розподілили на дві групи: ІР+ (НОМА-ІР ≥ 3,5) та ІР- (НОМА-ІР < 3,5).

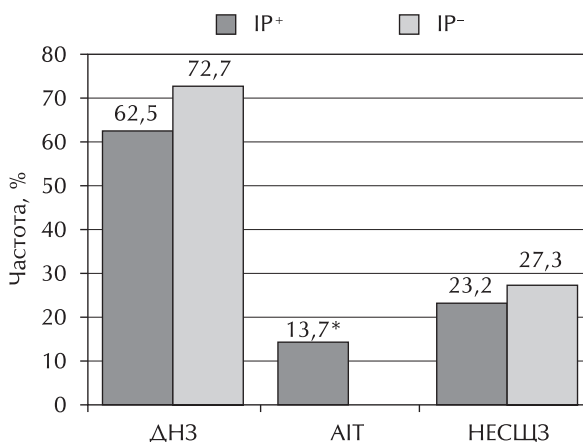
Обробку отриманих даних здійснювали з використанням пакета прикладних програм Statgraphicscenturion XV та Microsoft Excel 2007.



А



Б



В

Рис. 1. Частота тиреопатій залежно від наявності інсулінорезистентності у дітей з ожирінням (А – всі хворі; Б – дівчатка; В – хлопчики)

* Відмінність групи ІР+ від групи ІР- є статистично значущою (p < 0,05).

Результати та обговорення

Аналіз виявив тиреопатії у групі дітей з ожирінням показав, що патологічні зміни об'єму та структури ЩЗ мали місце у третини обстежених (32,7 %) без суттєвих гендерних відмінностей.

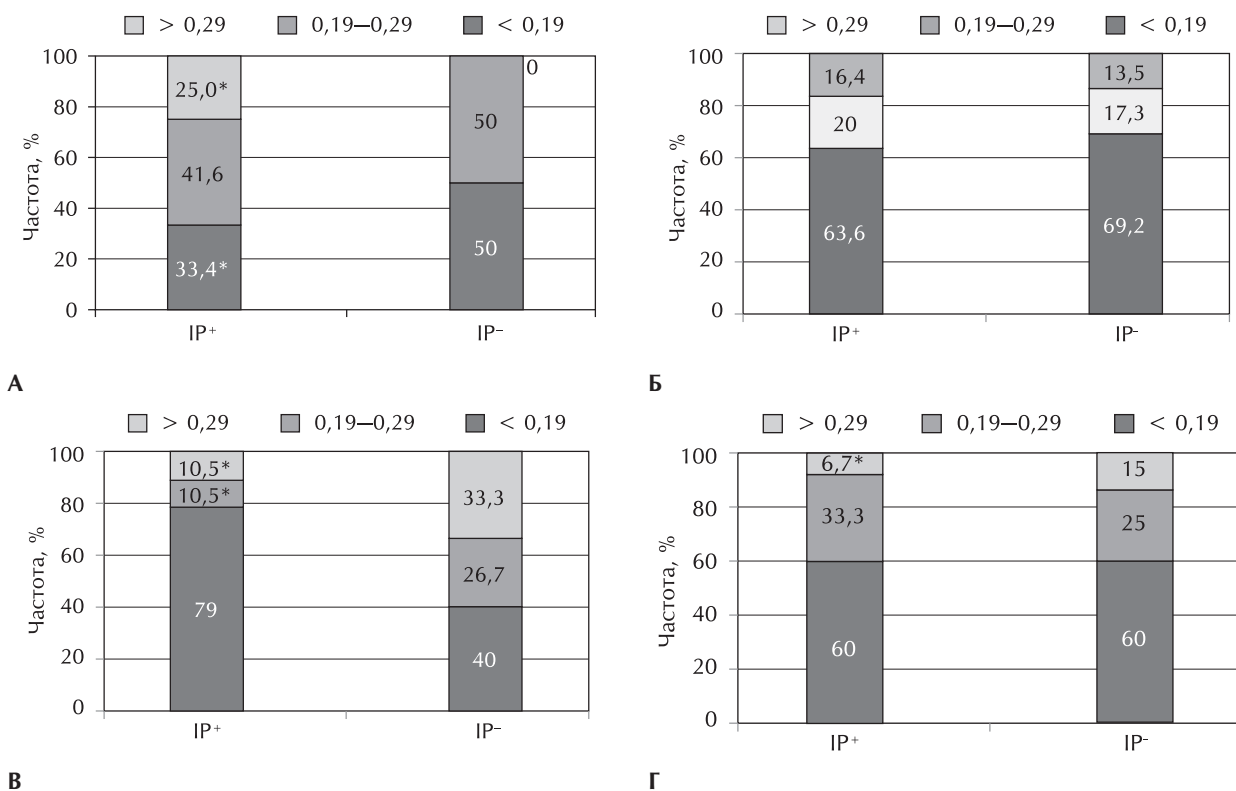


Рис. 2. Частота гіпотиреозу залежно від наявності інсулінорезистентності у дітей з ожирінням (А — діти з ожирінням та аутоімунним тиреоїдитом; Б — діти з ожирінням та дифузним нетоксичним зобом; В — діти з ожирінням та неоднорідністю ехоструктури щитоподібної залози, Г — діти з ожирінням без тиреопатій)

* Відмінність групи ІР+ від групи ІР- є статистично значущою ($p < 0,05$).

Наявність ІР у дітей з ожирінням впливала лише на формування АІТ, частота якого серед хворих зі зниженою чутливістю до інсуліну була в 5 разів вищою порівняно з пацієнтами без ІР (13,7 % проти 2,6 % відповідно; $p < 0,05$) як у дівчаток (12,8 % проти 6,4 %; $p < 0,05$), так і у хлопчиків, у яких АІТ діагностували лише за наявності ІР (14,3 %). Частота ДНЗ та НЕСЩЗ статистично значущо не відрізнялася залежно від характеру чутливості до інсуліну (рис. 1).

Ці дані підтверджено значеннями НОМА-ІР. Так, у групі хворих з тиреопатіями величина НОМА-ІР була дещо вищою ($(4,5 \pm 3,1)$ ум. од.), ніж у групі хворих без тиреопатій ($(3,9 \pm 3,3)$ ум. од.), з вираженішими відмінностями у дівчаток ($(4,8 \pm 3,5)$ ум. од. проти $(3,3 \pm 2,6)$ ум. од. ($p < 0,1$)), ніж у хлопців ($(4,3 \pm 2,8)$ ум. од. проти $(4,6 \pm 3,8)$ ум. од.). Найбільше значення НОМА-ІР серед хворих з тиреопатіями виявлено в групі дітей з ожирінням та АІТ — $(6,4 \pm 2,9)$ ум. од., переважно у хлопчиків — $(6,9 \pm 2,4)$ ум. од., ніж у дівчаток — $(5,8 \pm 3,4)$ ум. од. У групах дітей з НЕСЩЗ та ДНЗ величина НОМА-ІР була статистично значущо нижчою ($(4,8 \pm 3,8)$ і $(4,2 \pm 2,8)$ ум. од. відповідно), ніж у групі хворих на ожиріння з ознаками АІТ ($p < 0,05$). У групі хворих на ДНЗ значущих гендерних відмінностей не виявлено, а серед пацієнтів з НЕСЩЗ величина

НОМА-ІР була дещо вищою у дівчаток ($(4,6 \pm 3,4)$ ум. од. проти $(3,9 \pm 2,2)$ ум. од.).

Розлади тиреоїдної регуляції за вмістом тиреоїдних гормонів виявлено у третини дітей з ожирінням. При цьому рівень периферійних тиреоїдних гормонів більшості хворих (86,9 %) не виходив за межі контрольних значень, а їх патологічні зміни були представлені зниженням у десятої частини пацієнтів і збільшенням — у поодиноких випадках. Виявлено незначні гендерні відмінності патологічних змін вмісту периферійних тиреоїдних гормонів: у дівчаток дещо більша частота зниження рівня вТ4 (10,6 % проти 7,4 %; $p < 0,05$) та збільшення вмісту вТ3 (7,1 % проти 5,9 %; $p < 0,1$).

Установлено, що найчастіше з порушень тиреоїдної регуляції виявляли патологічні зміни вмісту ТТГ (у 17,9 % хворих, зокрема у 18,7 % дівчаток та 21,2 % хлопчиків), переважно у вигляді його збільшення — у 17,9 % (у 17,6 % дівчаток і 18,1 % хлопчиків). Зниження рівня ТТГ зафіксували у 2,2 % дітей з ожирінням (у 1,1 % дівчаток та 3,1 % хлопчиків).

Частота гіпотиреозу ($\text{ТТГ} > 3,5$ мкМО/мл) суттєво не залежала від наявності ІР та була нижчою в групі пацієнтів без ознак ураження ЩЗ (13,3 % у групі ІР+ та 20,0 % у групі ІР-) порівняно з групою дітей з ожирінням та супутніми тирео-

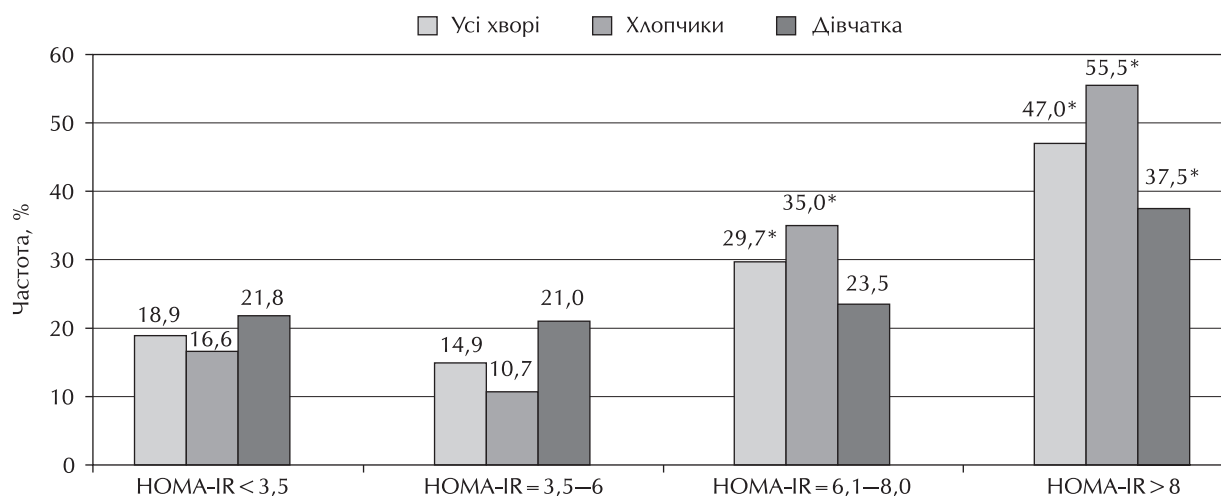


Рис. 3. Частота мінімальної тиреоїдної недостатності залежно від величини індексу НОМА-ІР у дітей з ожирінням
* Відмінність щодо групи НОМА-ІР < 3,5 ум. од. є статистично значущою ($p < 0,05$).

патіями (26,7 % у групі ІР⁺ та 29,2 % у групі ІР⁻), що пояснювалося значною частотою підвищення вмісту ТТГ серед хворих на АІТ (50,0 % у групі ІР⁺) та з ознаками НЕСЦЗ (у 53,3 % у групі ІР⁻). Серед хворих на ожиріння та ДНЗ відмінностей у частоті гіпотиреозу залежно від наявності ІР не виявлено (27,3 % у групі ІР⁺ та 25,0 % у групі ІР⁻). Частота підвищення вмісту ТТГ у дівчаток була вищою, ніж у хлопчиків, незалежно від наявності ІР.

Ці дані підтверджено частотою патологічних змін величини співвідношення ТТГ/вТ4 (рис. 2). Так, у хворих на АІТ зниження функції ЩЗ виявляли лише за наявності ІР.

У хворих з НЕСЦЗ частота збільшення величини співвідношення ТТГ/вТ4 понад 0,29 була вищою в групі ІР⁻ порівняно з групою ІР⁺ (33,3 % проти 10,5 %).

Подібні відмінності серед хворих з НЕСЦЗ зафіксовано щодо частоти МТН — 26,7 % у групі ІР⁻ проти 10,5 % у групі ІР⁺. Виявлені порушення частіше спостерігали у хлопчиків з НЕСЦЗ, в яких частота МТН та гіпотиреозу за величиною співвідношення ТТГ/вТ4 була вищою за відсутності ІР (27,3 і 45,4 % відповідно) порівняно з групою ІР⁺ (15,4 та 0 %; $p < 0,05$). У дівчаток відмінності встановлено лише щодо МТН (25,0 % у групі ІР⁻ проти 0 % у групі ІР⁺), а гіпотиреоз частіше виявляли за наявності ІР.

Серед хворих без тиреопатій частота МТН за величиною співвідношення ТТГ/вТ4 була вищою в групі ІР⁻ порівняно з групою ІР⁺ (15,0 % проти 6,7 %; $p < 0,05$). Серед хворих на ожиріння з ДНЗ статистично значущих відмінностей у частоті гіпотиреозу та МТН за величиною співвідношення ТТГ/вТ4 не виявлено.

Аналіз вмісту периферійних тиреоїдних гормонів не виявив статистично значущих відмінностей залежно від наявності та ступеня вираженості ІР.

Величина співвідношення ТТГ/вТ4 була тісно пов'язана із рівнем НОМА-ІР, хоча статистично значущим цей зв'язок був лише при значному зниженні чутливості до інсуліну (при НОМА-ІР > 6 ум. од. у хлопчиків та при НОМА-ІР > 8 ум. од. у дівчаток) (рис. 3).

Виявлені порушення підтверджено також аналізом середніх значень співвідношення ТТГ/вТ4, яке у дітей з ожирінням статистично значущо зростало із погіршенням чутливості до інсуліну — від (0,15 ± 0,01) ум. од. при НОМА-ІР < 3,5 ум. од. до (0,20 ± 0,03) ум. од. при НОМА-ІР = 3,5–6,0 ум. од. та (0,22 ± 0,05) ум. од. при НОМА-ІР > 8 ум. од. ($p < 0,05$) без суттєвих відмінностей у хворих різної статі.

Таким чином, отримані результати свідчать про існування тісних зв'язків між порушенням тиреоїдної регуляції зі зниженою чутливістю до інсуліну на тлі ожиріння у дітей, що може бути підґрунтям формування у них тиреопатій та прогресування метаболічних розладів. Потребують додаткового вивчення гендерні відмінності механізмів порушень тиреоїдної регуляції та ролі інсулінорезистентності в їх виникненні.

Висновки

Формування АІТ при ожирінні у дітей тісно пов'язане з ІР, за наявності якої частота АІТ збільшується в 5 разів порівняно з групою хворих з нормальною чутливістю до інсуліну.

Стан ІР у дітей з ожирінням характеризується більшою частотою гіпотиреозу, що виявляється переважно при значному ступені зниження чутливості до інсуліну (при НОМА-ІР > 6 ум. од.).

У дітей з ожирінням виявлено гендерні відмінності у впливі ІР на функціональний стан ЩЗ із формуванням гіпотиреозу у хлопчиків при нижчих значеннях НОМА-ІР (> 6 ум. од.) порівняно з дівчатками (> 8 ум. од.).

Зниження тиреоїдної функції у дітей з ожирінням без тиреопатій та з мінімальними змінами структури ЩЗ виявляється найчастіше за нормальної чутливості до інсуліну, особливо у хлопчиків.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: розробка концепції дослідження, статистична обробка даних та аналіз отриманих результатів — О.В. Шушляпіна; узагальнення отриманих даних та їх інтерпретація з точки зору сучасних тенденцій в галузі дитячої ендокринології — О.А. Будрейко.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондар П.М., Скрипник Н.В. Метаболічний синдром: патогенез, діагностика і лікування // Ендокринолог. — 2010. — Т. 15, № 2. — С. 295–304.
2. Вацеба Т.С., Скрипник Н.В. Корекція інсулінорезистентності у хворих на первинний гіпотиреоз в умовах йодної недостатності // Междунар. ендокринолог. журн. — 2013. — Т. 6, № 54. — Режим доступу до ресурсу: <http://www.mit-ua.com/archive/article/36968>.
3. Кіхтяк О.П. Механізми розвитку інсулінорезистентності та її мішені // Укр. мед. часопис. — 2013. — Т. 5, № 97. — С. 99–101.
4. Iwen K.A., Schröder E., Brabant G. Thyroid hormones and the metabolic syndrome [Електронний ресурс] // Eur Thyroid J. — 2013. — Режим доступу до ресурсу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24783045>.
5. Knight B., Shields B., Hattersley A., Vaidya B. Maternal hypothyroxinaemia in pregnancy is associated with obesity and adverse maternal metabolic parameters // Eur J Endocrinol. — 2016. — Vol. 174. — P. 51–57.
6. Maratou E., Hadjidakis D.J., Peppas M. et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism // Eur J. Endocrinol. — 2010. — Vol. 163, N 4. — P. 625–630.
7. Pacifico L., Bonci E., Ferrato F. et al. Hepatic steatosis and thyroid function tests and obese children // Int. J. Endocrinol. — 2013. — Режим доступу до ресурсу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23431294>.
8. Saroj K., Sah S., Rajendra K.C. et al. Thyroid dysfunction in metabolic syndrome patients and its relationship with components of metabolic syndrome // Clinical Diabetes and Endocrinology. — 2016. — Vol. 2:3. — DOI: 10.1186/s40842-016-0021-0 — <https://clindiaabetesendo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40842-016-0021-0>.
9. Udenze I., Nnaji I., Oshodi T. Thyroid function in adult Nigerians with metabolic syndrome // PanAfr Med J. — 2014. — Режим доступу до ресурсу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25574328?dopt=Abstract>.

Влияние инсулинорезистентности на функциональное состояние щитовидной железы у детей с ожирением

Е.В. Шушляпина, Е.А. Будрейко

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

Цель работы — изучить особенности функционального состояния щитовидной железы в зависимости от наличия инсулинорезистентности у детей с ожирением.

Материалы и методы. Обследованы 213 детей с ожирением в возрасте от 6 до 16 лет, которых распределили на две группы в зависимости от наличия инсулинорезистентности по индексу НОМА-IR, а также на четыре группы в зависимости от наличия тиреопатии. Диагностику тиреоидной патологии осуществляли с помощью пальпаторного и ультразвукового исследования щитовидной железы, определения антитиреоидных антител, уровня тиреотропного гормона, свободного тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови иммуноферментным методом. По величине соотношения тиреотропного гормона и свободного тироксина определяли наличие минимальной тиреоидной недостаточности. Всем детям проведено исследование уровня инсулина, глюкозы в крови и определение индекса НОМА-IR.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у детей с ожирением наличие инсулинорезистентности влияло только на формирование аутоиммунного тиреоидита, частота которого среди больных с пониженной чувствительностью к инсулину была в 5 раз выше по сравнению с пациентами без инсулинорезистентности. Из нарушений тиреоидной регуляции чаще всего выявляли патологические изменения содержания тиреотропного гормона, преимущественно в виде его увеличения (на 17,9 %). Связь гипотиреоза со снижением чувствительности к инсулину установлена у больных аутоиммунным тиреоидитом, у которых повышение уровня тиреотропного гормона имело место лишь при наличии инсулинорезистентности. Снижение тиреоидной функции у детей с ожирением без тиреопатий и с минимальными изменениями структуры щитовидной железы выявляли чаще при нормальной чувствительности к инсулину, особенно у мальчиков.

Выводы. Инсулинорезистентность имеет значимое негативное влияние на формирование аутоиммунного тиреоидита и снижение функции щитовидной железы у детей с ожирением. Существуют гендерные отличия в негативном влиянии сниженной чувствительности к инсулину на формирование патологии щитовидной железы при ожирении, в частности большая склонность к ее возникновению у больных мужского пола, что подтверждается развитием аутоиммунного тиреоидита у мальчиков с ожирением только при наличии инсулинорезистентности, а также тенденцией к снижению функции щитовидной железы при низких значениях НОМА-IR у мальчиков по сравнению с девочками.

Ключевые слова: дети, ожирение, диффузный нетоксический зоб, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, минимальная тиреоидная недостаточность, инсулинорезистентность.

Impact of insulin resistance on functional state of thyroid gland in children with obesity

O.V. Shushlyapina, O.A. Budreiko

SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

Objective – to study peculiarities of functional state of thyroid gland in dependence of presence of insulin resistance in children with obesity.

Materials and methods. We examined 213 children with obesity, aged 6 to 16 years, divided into two groups based on presence of insulin resistance according to HOMA-IR index, as well as into four groups based on presence of thyropathy. Diagnosis of thyroid pathology was conducted by means of palpation and ultrasonography of thyroid gland, as well as identification, by immunoenzymatic method, of antithyroid antibodies, level of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4) and triiodothyronine (T3) in blood serum. Presence of minimal thyroid deficiency was determined by calculating TSH/fT4 ratio. For all children we investigated level of insulin and sugar in blood and determined the HOMA-IR index.

Results and discussion. It has been determined that in children with obesity the presence of insulin resistance impacted only development of autoimmune thyroiditis, prevalence of which among patients with lower insulin sensitivity was 5 times higher than in patients without insulin resistance. Among disorders of thyroid regulation most frequently identified were pathological changes of TSH level, mainly in the form of its increase (by 17.9 %). A connection between hypothyroidism and lower insulin sensitivity was identified in patients with autoimmune thyroiditis who displayed an increase in level of TSH only against presence of insulin resistance. In children with obesity, without thyropathies and with minimal change in structure of thyroid gland, reduction of thyroid function was detected more often against normal insulin sensitivity, especially in boys.

Conclusions. Insulin resistance has a significant negative impact on development of autoimmune thyroiditis and reduction of thyroid gland function in children with obesity. There are sex-associated differences in negative impact that lower insulin sensitivity has on development of thyroid gland pathology against obesity. They include bigger predisposition to its emergence in male patients, confirmed by development of autoimmune thyroiditis in boys with obesity only against presence of insulin resistance, as well as by tendency for reduction of thyroid gland function against lower HOMA-IR index in boys compared to girls.

Key words: children, obesity, diffuse nontoxic goiter, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, minimal thyroid deficiency, insulin resistance.