О.З. Ліщук, О.П. Кіхтяк, Х.А. Москва, Б.Ф. Ліщук

ЗМІНИ ЧУТЛИВОСТІ ДО ІНСУЛІНУ В ПАТОГЕНЕЗІ ДИФУЗНОГО ТОКСИЧНОГО ЗОБА

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

Сучасний погляд на патогенез дифузного токсичного зоба

Частота ендокринної патології в Україні невпинно зростає. Перше місце належить захворюванням щитоподібної залози (46,67%), які випереджають частоту виникнення цукрового діабету (31,88%). Важливою медико-соціальною проблемою є синдром тиреотоксикозу, частота якого у загальній популяції сягає 1-2%. Щорічний приріст числа зареєстрованих хворих становить 4,7% [6]. Хоча синдром тиреотоксикозу властивий багатьом захворюванням, близько 90% випадків припадає на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) [10]. Захворювання трапляється у 5 разів частіше у жінок, ніж у чоловіків, і може розвинутись у будь-якому віці [6]. Водночас основна маса хворих із ДТЗ – особи репродуктивного віку, що втрачають працездатність через інвалідизацію [4].

ДТЗ – системне автоімунне захворювання, що розвивається внаслідок вироблення антитіл до рецепторів тиреотропного гормону та проявляється розвитком синдрому тиреотоксикозу. Перебіг тиреотоксикозу часто є тяжким і характеризується поліморфізмом клінічної картини.

Найчутливішими за ДТЗ є структури з найбільшою щільністю рецепторів до тиреоїдних гормонів. Відповідно спостерігаються функціональні ураження нервової системи (підвищена збудливість і пітливість, зниження концентрації уваги, плаксивість, швидка стомлюваність, розлади сну, тремтіння усього тіла та, надто, пальців рук, почервоніння обличчя, стійкий червоний дермографізм, підвищення сухожилкових рефлексів), серцево-судинної системи (тахікардія, біль у ділянці серця, артеріальна гіпертензія, збільшення пульсового тиску, порушення серцевого ритму, розвиток серцевої недостатності), шлунково-кишкового тракту (блювота, нестійкі випорожнення зі схильністю до проносів, порушення функції печінки аж до розвитку тиреотоксичного гепатиту), опорно-рухового апарату (остеопороз, зменшення маси та сили м'язів, артропатії), очей (екзофтальм, розширення очних щілин, припухлість повік і гіперемія кон'юнктиви, сльозотеча, світлобоязнь, диплопія, порушення конвергенції) [1, 8].

Останнім десятиліттям значну увагу приділяють розвитку інсулінорезистентності (ІР) на тлі захворювань щитоподібної залози (ЩЗ). Як виявилось, тиреоїдні гормони не лише регулюють диференціацію, ріст і метаболізм майже всіх клітин організму людини, але й причетні до різних аспектів обміну глюкози та інсулінової відповіді [2]. З'ясовано, що тиреоїдні гормони можуть стимулювати експресію й активувати низку білків, які відповідають за регуляцію чутливості до інсуліну [38]. Описано тісний зв'язок між тироксином, трийодтироніном та ІР [26, 28, 33]. Клінічні дослідження виявили позитивну кореляцію між рівнями глюкози у плазмі крові та вільного тироксину у хворих на ДТЗ [41].

Хоча традиційно ІР вважають підґрунтям цукрового діабету 2-го типу, синдрому полікістозних яєчників, артеріальної гіпертензії, синдрому Іценка-Кушинга, акромегалії, останнім десятиліттям з'ясували, що за ДТЗ також розвиваються порушення рецепторного та пострецепторного впливу інсуліну [19]. У клінічних та експериментальних дослідженнях виявлено, що за наявності тиреотоксикозу інсулін по-різному взаємодіє зі своїми тканинами-мішенями (печінка, м'язи, жирова тканина, ендотелій) [24, 25, 43]. Зокрема встановлено, що частота та ступінь порушення толерантності до глюкози, як і дисфункція β-клітин острівців Лангерганса, прямо залежать від тяжкості клінічного перебігу ДТЗ [42].

За ДТЗ розвивається печінкова ІР, яка супроводжується зростанням рівня глюкози в плазмі натще, збільшенням ендогенного вироблення глюкози печінкою через підвищення доступності попередників глюконеогенезу та активацію глікогенолізу [44]. Низка авторів звернули увагу на те, що тироксин, як і інсулін, стимулює експресію гексокінази та глікогенсинтетази, які відповідають за поглинання й утилізацію глюкози через утворення глюкозо-6-фосфату та глюкозо-1-фосфату [22, 40]. Дослідження на молекулярному рівні виявили, що у печінці щурів більшість ферментів, які беруть участь у глюконеогенезі, регулюються гормонами ЩЗ [27].

Відомо, що значний вплив на розвиток ІР справляють гормонально активні речовини, що синтезуються жировою тканиною. Одним із таких гормонів є адипонектин – специфічний протеїн, що виробляється адипоцитами. Рівень адипонектину в сироватці негативно корелює з рівнями глюкози, інсуліну, тригліцеридів та індексом маси тіла, знижується за ожиріння та ІР і підвищується у разі нормалізації маси тіла та приймання інсулінових сенситайзерів. Раніше вважали, що низький рівень адипонектину за тиреотоксикозу у хворих із ДТЗ пов'язано зі зниженням маси тіла [46]. Проте у дослідженні Chin-Hsun C. і співавт., де оцінювали взаємозв'язок між рівнем адипонектину та чутливістю до інсуліну у хворих із ДТЗ, констатували позитивний кореляційний зв'язок між інсуліном, індексом HOMA-IR з одного боку, та тироксином і трийодтироніном – з іншого. Водночас не спостерігали взаємозв'язку адипонектину з гормонами ЩЗ, інсуліном та індексом HOMA-IR. Ці дані дають можливість припустити, що резистентність до інсуліну, наявна за ДТЗ, не опосередковується впливом адипонектину.

Особливості змін маркерів ІР на тлі лікування ДТЗ

Ми провели аналіз лабораторних показників, зафіксованих в амбулаторних картах 17 пацієнтів (середній вік 47±6 років), серед яких було 10 жінок і 7 чоловіків. Ці хворі перебували на обліку у Львівському обласному ендокринологічному диспансері та мали ДТЗ. Перед початком і після місяця лікування тіамазолом було оцінено основні маркери ІР: індекси HOMA-IR, HOMA-β, Caro (глюкоза/інсулін), співвідношення глюкози до С-пептиду, а також рівні тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та активність аланінамінотрансферази. Статистичний аналіз проводили варіаційноста-тистичним методом. Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм (критерій Стьюдента). Відмінності вважали вірогідними за умови $p<0,05$.

У результаті проведеного ретроспективного дослідження після місяця лікування тіамазолом спостерігали підвищення індексу HOMA-IR до значень 2,79±0,16, вірогідне порівняно з вихідними показниками 1,99±0,19 ($p<0,05$). Індекс HOMA-β вірогідно збільшився від 110,0±3,2% до 121,0±3,4% ($p<0,05$). Співвідношення глюкози до С-пептиду вірогідно збільшилось від 2,21±0,02 до 3,01±0,03 ($p<0,05$). Вірогідних змін індексу Caro та показників активності аланінамінотрансферази не спостерігали.

Зазвичай зростання рівня ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів спостерігається за гіпотиреозу та незначно змінюється у процесі лікування. Нами зафіксовано підйом концентрації тригліцеридів від 1,01±0,08 ммоль/л до 1,6±0,12 ммоль/л ($p<0,05$) і рівня ЛПНЩ від 2,02±0,20 ммоль/л до 3,00±0,11 ммоль/л ($p<0,05$) після місяця лікування хворих на ДТЗ. Дані змін ліпідограми узгоджуються з результатами, отриманими V. Sundaram у хворих із ДТЗ після проведеного лікування похідними тіосечовини. Інші дослідники, навпаки, вказують на низькі показники загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів у хворих із гіперфункцією щитоподібної залози перед початком і після тиреостатичної терапії [39, 51].

Отже, результати проведених нами досліджень вказують на порушення чутливості до інсуліну у хворих на ДТЗ після одного місяця лікування, про що свідчать отримані дані індексів HOMA-IR, HOMA-β і співвідношення глюкози до С-пептиду, а також підйом рівнів ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів.

Наші спостереження співпадають із дослідженнями низки авторів [20, 29, 50], які також виявили різного роду порушення чутливості до інсуліну у хворих із ДТЗ. З метою з'ясування механізму розвитку ІР пропонується звернути увагу на високий рівень прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкіну-6 і чинника некрозу пухлин α (TNFα) у хворих із гіперфункцією щитоподібної залози. У дослідженні P. Mitrouat і співавт. виявлено тісний кореляційний зв'язок між IL-6, TNFα та індексом HOMA-IR на тлі ДТЗ. Крім того, останні публікації містять дані про вплив цитокінів не лише на ІР, але й на секрецію, транспорт і метаболізм тиреоїдних гормонів [5]. Водночас існує безліч суперечних поглядів щодо розвитку ІР у хворих на ДТЗ [18, 31, 49]. Крім того, ІР не спостерігають за наявності згладженої клінічної картини ДТЗ, малої тривалості захворювання та у хворих із субклінічним гіпертиреозом [34]. Наші попередні дослідження дозволяють припустити, що чутливість до інсуліну може також бути різною у різні терміни від початку та після лікування ДТЗ.

Нові можливості лікування ДТЗ з огляду на ІР

Основною метою лікування ДТЗ є корекція гіпертиреозу та нормалізація рівня гормонів ЩЗ. Ще з 40-х років минулого століття цього досягають за допомогою похідних тіосечовини (тиреостатиків) [7].

Основна дія тіонамідів полягає у пригніченні двох стадій біосинтезу йодованих гормонів ЩЗ: органіфікації та конденсації. Даний ефект здійс-

нюється шляхом зниження активності пероксидази, брак якої призводить до зниження швидкості окислення та органіфікації йоду. Крім того, препарати тіосечовини конкурують із залишками тирозину в молекулі тиреоглобуліну в процесах окислення йоду. Доведено також, що тиреостатичні препарати справляють імуносупресивну дію, що проявляється пригніченням під їх впливом трансформації лімфоцитів in vitro, а також інгібуючим і стимулюючим ефектами на лімфоцити, моноцити, нейтрофіли і на утворення розчинних медіаторів і цитокінів, зокрема IL-2. Тиреостатики зменшують активність перекисного окислення ліпідів, знижують експресію генів системи HLA на тиреоцитах [7].

Серед лікарських засобів для корекції ІР використовують препарати з групи бігуанідів (метформін) і тіазолідиндіонів (піоглітазон). Відомо, що бігуаніди більшою мірою впливають на інсулінорезистентність печінки, тіазолідиндіони – на інсулінорезистентність м'язів і жирової тканини [14].

Доведено, що метформін ефективно знижує ІР, впливаючи на основні ланки її розвитку [21]. На рівні печінки метформін підвищує інсулінопосередковане пригнічення продукції глюкози, в основному знижуючи глюконеогенез [11]. Метформін сприяє зниженню всмоктування вуглеводів у кишечнику, посилює зв'язування інсуліну з рецепторами, викликає збільшення перетворення глюкози на лактат у шлунково-кишковому тракті, активує транслокацію GLUT-1 і GLUT-4. Під впливом метформіну знижується вміст тригліцеридів і ЛПНЩ, підвищуються рівні ліпопротеїнів високої щільності, зменшуючи в цілому прояви дисліпідемії. На рівні жирової тканини метформін посилює реетерифікацію вільних жирних кислот і пригнічує ліполіз. Знижений рівень вільних циркулюючих жирних кислот зменшує ліпотоксичність на рівні печінки, скелетних м'язів і β-клітин. Отже, метформін непрямим шляхом посилює дію інсуліну та сприяє збереженню функції β-клітин [14].

Відомо, що тіазолідиндіони є лігандами-активаторами ядерних транскрипційних чинників – рецепторів, що активують проліферацію пероксисом гамма (PPARγ) [30]. Наразі встановлено, що під впливом активації PPARγ-рецепторів змінюється регуляція вуглеводного обміну, а саме, підвищується чутливість до інсуліну жирової, м'язової й печінкової тканин. Під впливом тіазолідиндіонів у жировій тканині, поряд із прискоренням диференціювання адипоцитів, на їх мембранах збільшується кількість рецепторів до інсуліну й підвищується експресія генів транспортерів глюкози GLUT-1 і GLUT-4. Антиліполітичний ефект тіазолідиндіонів веде до зниження рівня вільних жирних кислот і зменшення експресії у жировій тканині прозапальних цитокінів, які мають здатність пригнічувати секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози та провокувати ІР [16]. Крім цього, вони справляють значний вплив на ліпідний профіль крові, а саме, сприяють підвищенню рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності та зниженню концентрації тригліцеридів [36].

Очевидно, спираючись на наведені вище дані, з'явилися дослідження, що вивчають вплив агоністів PPAR-γ у хворих на ДТЗ. Зокрема, вдалося встановити, що піоглітазон знижує показники ІР через пригнічення рівня TNFα у хворих на ДТЗ [12]. Як відомо, TNFα порушує PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase) – сигнальний шлях, якому належить провідна роль в опосередкуванні дії інсуліну та його перехресної взаємодії з тиреоїдними гормонами. Нездатність інсуліну працювати через PI3K назвали ІР ендотелію [3, 38]. Відзначено позитивний вплив піоглітазону щодо гальмування розвитку очних ускладнень за ДТЗ [13]. Натомість, на противагу піоглітазону, лікування розіглітазоном призводило до погіршення перебігу тиреотоксичної офтальмопатії за рахунок активації орбітальних фібробластів і ретробульбарних преадипоцитів [47]. PPAR-γ агоністи підвищують вміст адипонектину, зниження якого погіршує чутливість до інсуліну [17]. У хворих на цукровий діабет спостерігається нормалізація рівня тиреотропного гормону після досягнення компенсації вуглеводного обміну інсуліном або пероральними цукрознижувальними засобами, що свідчить про те, що тиреоїдний статус змінюється вторинно після корекції глікемії [32].

Щодо метформіну – розпочато його вивчення за гіпотиреозу, який також супроводжується ІР. Клінічні дослідження показали, що на тлі гіпофункції ЩЗ метформін знижує рівень тиреотропного гормону, не впливає на вміст вільного тироксину в крові та поліпшує чутливість периферичних тканин до інсуліну [45]. За даними Москви Х.А. і співавт., метформін вірогідно знижував вміст глікованого гемоглобіну та ІР у хворих на гіпотиреоз на тлі замісної терапії левотироксином, крім того, використання метформіну сприяло нормалізації індексу HOMA-IR за рахунок зниження рівнів інсуліну та глюкози натще.

Подальші наукові пошуки мають бути спрямованими на вивчення клініко-патогенетичного

взаємозв'язку між показниками ІР і дифузним токсичним зобом, а також шляхів корекції ІР на тлі патології ЩЗ.

ВИСНОВКИ

1. Згідно з даними літератури, тиреоїдні гормони можуть стимулювати експресію й активувати низку білків, які відповідають за регуляцію чутливості до інсуліну.
2. У клінічних та експериментальних дослідженнях виявлено позитивну кореляцію між рівнями глюкози в плазмі крові та вільного тироксину у хворих із ДТЗ. Описано тісний зв'язок між тироксином, трийодтироніном та ІР. Знайдено вірогідні зміни вмісту прозапальних цитокінів (IL-6 і TNFα) та індексу HOMA-IR за ДТЗ.
3. У результаті нашого дослідження у хворих на ДТЗ після місяця лікування тіамазолом виявлено підвищення індексів HOMA-IR і HOMA-β, а також підйом рівня ліпопротеїнів низької щільності та концентрації тригліцеридів.
4. Проведені нами спостереження підтверджують наявність ІР у хворих на ДТЗ, що спонукає до подальшого вивчення змін інсулінової чутливості, зв'язку ІР із тиреотропним гормоном, гормонами щитоподібної залози та пошуку шляхів корекції цих відхилень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Камінський О.В., Афанасьєв Д.Є., Коваленко О.М. та ін.* Зведені стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної залози. Дифузний токсичний зоб // Новая медицина тыся-челетия. – 2011. – № 4. – С. 23-30.
2. *Кіхтяк О.П.* Механізми розвитку інсулінорезистентності та її мішені // Український медичний часопис. – 2013. – № 5 (97). – С. 99-102.
3. *Кіхтяк О.П., Орел Ю.Г., Скрипник Н.В., Москва Х.А.* Центральні важелі розвитку периферичної інсулінорезистентності // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2012. – № 2 (39). – С. 16-18.
4. *Кравченко В.І., Постол С.В.* Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 3 (35). – С. 5-8.
5. *Паньків В.І.* Взаємозв'язок між патологією щитоподібної залози і цукровим діабетом 2 типу // Здоров'я України. – 2013. – № 2. – С. 36-37.
6. *Паньків В.І.* Симпозіум 77 «Синдром тиреотоксикозу» // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 4 (44). – С. 44-49.
7. *Панькив В.И.* Тиреостатические препараты в терапии диффузного токсического зоба // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – № 3 (51). – С. 10-16.
8. *Мітченко О.І., Романов В.Ю., Логвиненко А.О. та ін.* Серцево-судинний ризик на тлі дисфункції щитоподібної залози // Здоров'я України. – 2012. – № 20. – С. 27-29.
9. *Москва Х.А., Лаповець Л.Є., Кіхтяк О.П.* Особливості дії метформіну на гормони щитоподібної залози у хворих з гіпотиреозом та інсулінорезистентністю // Матеріали XII з'їзду ВУЛТ. – Київ, 2013. – С. 186-187.
10. *Скибчик В.А.* Інсулінорезистентність: клінічне значення, методи визначення, підходи до лікування // Український медичний часопис. – 2006. – № 6 (56). – С. 61-68.
11. *Abbasi F., Chu J.W., Laughlin T. et al.* Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus // Metabolism. – 2004. – Vol. 53. – P. 159-164.
12. *Antonelli A., Ferrari S.M., Fallahi P. et al.* Cytokines (interferon-γ and tumor necrosis factor-α)-induced nuclear factor-κB activation and chemokine (C-X-C motif) ligand 10 release in Graves disease and ophthalmopathy are modulated by pioglitazone // Metabolism. – 2011. – Vol. 2. – P. 227-283.
13. *Antonelli A., Ferrari S.M., Fallahi P. et. al.* Monokine induced by interferon(IFN) (CXCL9) andIFNinducible T-Cell-Chemoattractant (CXCL11) involvement in Graves' disease and ophthalmopathy: modulation by peroxisome proliferator-activated receptor-agonists // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2009. – Vol. 94 (5). – P. 1803-1809.
14. *Bailey C.J.* Metformin its botanical background // Practical diabetes. – 2004. – Vol. 21. – P. 115-117.
15. *Biondi B.* Heart failure and thyroid dysfunction // European Journal of Endocrinology. – 2012. – Vol. 167. – P. 609-618.
16. *Bloomgarden Z.T.* Concepts of insulinresistance // Metabolic Syndrome and Related Disorders. – 2005. – Vol. 3(4). – P. 284-293.
17. *Bouskila M., Pajvani U.B., Scherer P.E.* Adiponectin: a relevant player in PPAR-γ agonist-mediated improvements in hepatic insulin sensitivity // Inter-national Journal of Obesity. – 2005. – Vol. 21. – P. 17-23.
18. *Brenta G.* Diabetes and thyroid disorders // The British Journal ofDiabetes and Vascular Disease. – 2010. – Vol. 10. – P. 172-177.
19. *Brenta G.* Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? // Journal of Thyroid Research. – 2011. – Vol. 10. – P. 1-9.
20. *Cavallo-Perin P., Bruno A., Boine L. et al.* Insulin resistance in Graves' disease: a quantitative in-vivo evaluation // European Journal of Clinical Investigation. – 1988. – Vol. 18 (6). – P. 607-613.
21. *Chan N.* Improved end othelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus // Journal of the American College of Cardiology. – 2001. – Vol. 38 (7). – P. 1344-1350.
22. *Chidakel A., Mentuccia D., Celi F.S.* Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis // Thyroid. – 2005. – Vol. 15. – P. 899-904.
23. *Chin-Hsun Chu, Hing-Chung Lam, Jenn-Kuen Lee.* Hyperthyroidism-associated insulin resistance is not mediated by adiponectin levels // Journal of Thyroid Research. – 2011. – Vol. 30. – P. 91-95.

24. *Dimitriadis G., Hatziagelaki E., Mitrou P. et al.* Effect of hyperthyroidism on clearance and secretion of glucagon in man // Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. – 2011. – Vol. 119 (4). – P. 214-217.
25. *Dimitriadis G., Maratou E., Boutati E. et. al.* IGF-I increases the recruitment of GLUT4 and GLUT3 glucose transporters on cell surface in hyperthyroidism // European Journal of Endocrinology. – 2008. – Vol. 158. – P. 361-366.
26. *Farasat T., Cheema A.M., Khan M.N.* Relationship of thyroid hormones with serum fasting insulin and insulin resistance in euthyroid glycemic anomalies // Thyroid Hormones in glycemic anomalies. – 2011. – Vol. 43 (2). – P. 379-386.
27. *Feng X., JIlang Y., Meltzer P., Yen P.M.* Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray // Journal of Clinical Endocrinology. – 2000. – Vol. 14. – P. 947-955.
28. *Garcia J., Carrasco G., Mendoza E. et. al.* TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects // European Journal of Endocrinology. – 2010. – Vol. 163. – P. 273-278.
29. *Ikeda T. Fujiyama K., Hoshino T. et al.* Oral and intravenous glucose induced insulin secretion in hyperthyroid patients // Metabolism. – 1990. – Vol. 39(6). – P. 633-637.
30. *Issemann, I., Green S.* Activation of a member of the steroidhormone receptor superfamily by peroxisome proliferators // Metabolism. – 1990. – Vol. 45. – P. 645-650.
31. *Jenkins R.C., Valcavi R., Zini M. et al.* Association of elevated insulin-like growth factor binding protein-1 with insulin resistance in hyperthyroidism // Journal of Clinical Endocrinology. – 2000. – Vol. 52 (2). – P. 187-195.
32. *Kadiyala R., Peter R., Okosieme O.* Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies // International Journal of Clinical Practice. – 2010. – Vol. 64 (8). – P. 1130-1139.
33. *Kapadia K.B., Bhatt P.A., Shah J.S.* Association between altered thyroid state and insulin resistance // Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics. – 2012. – Vol. 3. – P. 156-160.
34. *Karlander S.G., Khan A., Wajngot A. et al.* Glucose turnover in hyperthyroid patients with normal glucose tolerance // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1989. – Vol. 68 (4). – P. 780-786.
35. *Klieverik P., Sarah F., Annelieke R.* Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2009. – Vol. 106. – P. 5966-5971.
36. *Masoudi F. A., Inzucchi S. E., Wang Y. et al.* Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study // Journal of Cellular Biochemistry. – 2005. – Vol. 72. – P. 583-590.
37. *Mitrou P., Boutati E., Lambadiari V. et al.* Insulin resistance in hyperthyroidism: the role of IL6 and TNFα // European Journal of Endocrinology. – 2010. – Vol. 162. – P. 121-126.
38. *Muniyappa R., Quon M.* Insulin action and insulin resistance in vascular endothelium // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2007. – № 32 (10). – P. 523-530.
39. *Nishitani H., Okamura K., Noguchi S., Inoue K.* Serum lipid levels in thyroid dysfunction with special reference to transient elevation during treatment in hyperthyroid graves' disease // Hormone and Metabolic Research. – 1990. – Vol. 22 (9). – P. 490-493.
40. *Ortega E., Koska J., Pannacciulli N., Bunt J. Krakoff J.* Free triiodothyronine plasma concentrations are positively associated with insulin secretion in euthyroid individuals // European Journal of Endocrinology. – 2008. – Vol. 158. – P. 217-221.
41. *Paul D.T., Mollah F.H., Alam M.K. et al.* Glycemic status in hyperthyroid subjects // Mymensingh Medical Journal. – 2004. – Vol. 13 (1). – P. 71-75.
42. *Pavliuk P.M.* 1990. Disordered glucose tolerance in diffuse toxic goiter // Prob. Endokrinol. – 1990. – Vol. 36 (2). – P. 17-21.
43. *Purohin P.* Estimation of serum insulin, homeostasis model assessment-insulin resistance and C-peptide can help identify possible cardiovascular disease risk in thyroid disorder patients // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2012. – Vol. 16. – P. 97-103.
44. *Raboudi N., Arem R., Jones R.H., et al.* Fasting and postabsorptive hepatic glucose and insulin metabolism in hyperthyroidism // Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism. – 1989. – Vol. 256. – P. 159-166.
45. *Rezzonico J., Niepomniszcze H., Rezzonico M.* The association of insulin resistance with subclinical thyrotoxicosis // Thyroid. – 2011. – Vol. 21(9). – P. 45-49.
46. *Saito T., Kawano T., Saito T. et al.* Elevation of serum-adiponectin levels in Basedow disease // Metabolism. – 2005. – Vol. 54 (11). – P. 1461-1466.
47. *Seongmu L., Tsirbas A., Goldberg A.* Thiazolidinedione induced thyroid associated orbitopathy // BMC Ophthalmology. – 2007. – Vol. 51. – P. 74-79.
48. *Sundaram V., Hanna A., Koneru N.* Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1997. – Vol. 82 (10). – P. 3421-3424.
49. *Tosi F., Moghetti P., Castello R. et al.* Early changes in plasma glucagon and growth hormone response to oral glucose in experimental hyperthyroidism // Metabolism. – 1996. – Vol. 45 (8). – P. 1029-1033.
50. *Yaturu S., Prado S., Grimes S.R.* Changes in adipocyte hormones leptin, resistin, and adiponectin in thyroid dysfunction // Journal of Cellular Biochemistry. – 2004. – Vol. 93 (3). – P. 491-496.
51. *Zhu X., Cheng S.Y.* New insights into regulation oflipid metabolism by thyroid hormone // Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. – 2010. – Vol. 17(5). – P. 408-413.

РЕЗЮМЕ

Изменения чувствительности к инсулину в патогенезе диффузного токсического зоба

О.З. Лищук, О.П. Кихтяк, К.А. Москва, Б.Ф. Лищук

В последнее время участились сообщения о нарушении чувствительности к инсулину при заболеваниях щитовидной железы. Хотя традиционно инсулинорезистентность считают основой сахарного диабета 2-го типа, синдрома поликистозных яичников, артериальной гипертензии, синдрома Иценко-Кушинга, акромегалии, в последнее десятилетие выяснили, что при диффузном токсическом зобе развиваются нарушения рецепторного и пострецепторного взаимодействия инсулина. В работе приведены данные лабораторных маркеров, подтверждающие наличие нарушений периферической чувствительности к инсулину у больных с диффузным токсическим зобом, и предложены средства коррекции инсулинорезистентности инсулиновыми сенситайзерами (метформин и пиоглитазон) на фоне основной тиреостатической терапии. Результаты исследования показали увеличение индексов HOMA-IR и HOMA-β, уровней липопротеинов низкой плотности и концентрации триглицеридов у больных диффузным токсическим зобом после месяца лечения тиамазолом.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, инсулинорезистентность, метформин, пиоглитазон.

SUMMARY

Changes in sensitivity to insulin in the pathogenesis of diffuse toxic goiter

O. Lishchuk, O. Kikhtyak, K. Moskva, B. Lishchuk

Recently reports on disturbances of insulin sensitivity in the diseases of the thyroid gland have become frequent. Though insulin resistance is traditionally considered the cause of diabetes mellitus type 2, polycystic ovary syndrome, arterial hypertension, Cushing syndrome and acromegaly in the last decades it has been found that disturbances of receptor and post receptor insulin interaction develop in diffusive toxic goiter. The paper presents data on laboratory markers that prove the presence of peripheral sensitivity to insulin in patients with diffuse toxic goiter and results of using medications in correction of insulin resistance with insulin sensitizers (metformin, pioglitazone) based on main antithyroid therapy. The results of our investigation show the increased indices of HOMA-IR and HOMA-b, the level of low-density lipoproteins and concentration of triglycerides in patients with diffuse toxic goiter after one month treatment with thiamazole.

Key words: diffuse toxic goiter, insulin resistance, metformin, pioglitazone.

Дата надходження до редакції 05.01.2014 р.