

Оригінальні дослідження

УДК 616.441-008.64+616.12-008.46+615.252.349.7+616-056.52

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.1

Т.С. Вацеба

ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ НА КАРДІОВАСКУЛЯРНИЙ РИЗИК У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ ІЗ ОЖИРІННЯМ ТА ПОРУШЕННЯМ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ НА СТАДІЇ ПРЕДІАБЕТУ

ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Дані новітніх досліджень доводять збільшення ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів із гіпотиреозом, які зумовлені ендотеліальною дисфункцією, збільшенням периферичного опору судин, зміною прокоагулянтних систем організму та дисліпидемією. Клінічні спостереження демонструють наявність дисметаболических змін та їх проявів у пацієнтів із компенсованим гіпотиреозом. Інсулінорезистентність – спільний патогенетичний механізм для вказаних змін.

Проведено клінічне дослідження оцінки динаміки кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із некомпенсо-

ваним гіпотиреозом, ожирінням та порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету шляхом порівняння результатів лікування із застосуванням базової терапії левотироксином та комбінованої терапії із застосуванням метформіну. Доведено достовірне зниження кардіоваскулярного ризику при застосуванні метформіну в комбінованій терапії пацієнтів з гіпотиреозом, ожирінням та порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету.

Ключові слова: гіпотиреоз, інсулінорезистентність, кардіоваскулярний ризик, метформін, ожиріння.

Вступ. Вплив гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) на серцево-судинну систему (ССС) є доведеним фактом. Дія тиреоїдних гормонів реалізується через певні механізми, які проявляються прямою дією на міокард, впливом на симпатoadреналову систему, а також через стимуляцію адренергічної іннервації кардіоміоцитів та регулювання серцевого викиду [4, 5].

Статистичні дані доводять наявність гіпотиреоїдної міокардіодистрофії у 70-80 % хворих на гіпотиреоз, у тому числі і субклінічний [4, 5].

Гіпотиреоз визнаний фактором ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) не лише через ліпідні порушення і через вплив на гемодинаміку, але і у зв'язку з коагуляційними та мікроциркуляторними змінами [4, 5, 9].

Серед неліпідних факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) при гіпотиреозі виявлені порушення вазодилатуючої функції судин. Некомпенсований гіпотиреоз, викликаючи вазоконстрикцію, у тому числі ниркових судин, сприяє розвитку артеріальної гіпертензії (АГ). Статистично доведено наявність АГ у 15-28 % хворих на гіпотиреоз [2, 3, 4, 6].

Враховуючи новітні дослідження, зокрема доведену ІР при гіпотиреозі, гіпертензію можливо розглядати також і через послідовні реакції, зумовлені гіперінсулінемією. Інсулін, впливаючи на судини безпосередньо, сприяє їх дилатації. Але при ІР вазодилатуючий ефект інсуліну зникає. Хронічна гіперінсулінемія викликає парадоксальну вазоконстрикцію і збільшення хвилиного об'єму кровотоку в результаті стимуляції симпатичної нервової системи, збільшення об'єму циркулюючої крові під впливом збільшення реабсорбції іонів натрію і води в проксимальних і дистальних каналлях нефронів, порушення фун-

кції ендотелію і, нарешті, звуження просвіту артерій за рахунок проліферації їх гладеньком'язових клітин. Тобто, хронічна гіперінсулінемія призводить до розвитку артеріальної гіпертензії [6].

Іншим причинним фактором зростання кардіоваскулярного ризику при гіпотиреозі є ендотеліальна дисфункція (ЕД), яка зумовлена багатьма патогенетичними чинниками захворювання. Зокрема, в умовах гіперхолестеринемії відбувається активація синтезу диметиларгініну – інгібітора оксиду азоту. Оксидативний стрес та гіпоксія при гіпофункції ЩЗ стимулюють активацію процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та накопичення вільних радикалів, які підвищують тонус судинної стінки, стимулюють процеси адгезії та агрегації тромбоцитів, проліферативні процеси в ендотелії, зумовлюючи розвиток хронічного запалення та прокоагулянтного стану. У вказаних умовах зростає продукція вазоконстрикторних субстанцій (ендотеліну-1 та ангіотензину-2) із подальшим розвитком АГ із зміною адаптаційних властивостей судин. Важливим наслідком ЕД є утворення насичених ЛПНГ та пінистих клітин – макрофагів, які продукують прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-6) та стимулюють запальний атеросклеротичний процес судинної стінки [2, 3].

Дисфункція судин при гіпотиреозі пояснюється також через накопичення в інтерстиції продуктів білкового обміну – глікозаміногліканів, які зумовлюють муцинозний набряк [6].

Додатковий фактор, що сприяє збільшенню кардіоваскулярного ризику – порушення в системі гемостазу. Зміни, які стосуються системи коагуляції, характеризуються можливим виникненням сладжу мікротромбів. Чинником, що впливає на такі зміни реології крові, вважається збільшення в'язкості та густини крові [6].

У пацієнтів із тиреоїдною недостатністю спостерігається зниження фібринолітичної активності крові, що виявляється низьким рівнем d-димера, а також високим рівнем тканинного інгібітора активатора плазміногена 1-го типу (ІАП-1), який сприяє посиленню прокоагуляційної активності ендотелію [2, 3]. Вважається, що причиною підвищення рівня ІАП-1 є: гіперінсулінемія, гіпертригліцеридемія і високий рівень TNF- α , який прямо корелює з ТТГ [6, 8]. Зниження фібринолітичної активності крові, особливо внаслідок підвищення рівня ІАП-1, збільшує ризик виникнення інфаркту міокарда навіть за легкої тиреоїдної недостатності. Доведено також високу активність VII фактора згортання крові у пацієнтів із гіпотиреозом [2, 3].

Таким чином, вплив гіпотиреозу на ССС здійснюється через такі механізми, як атерогенна дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, активація системи гемокоагуляції, підвищення периферичного опору та зниження вазодилатаційних властивостей судин, підвищення тонуусу симпатoadrenalової системи.

Клінічні спостереження вказують на те, що часто при компенсованому гіпотиреозі в пацієнтів зберігається дисліпідемія з проявами ІХС, АГ. Указані зміни не завжди достовірно корелюють із рівнем ТТГ і Т4 [8]. Ці висновки спонукають до пошуку додаткового медикаментозного впливу на фактори формування кардіологічних ризиків при гіпотиреозі.

З огляду на доведену ІР у пацієнтів із гіпотиреозом, метформін обґрунтовано може бути розглянутий як препарат із необхідними кардіопротекторними механізмами. Основний із них – активація аденозин-монофосфат-активованої протеїнкінази (АМПК), що сприяє збільшенню фосфорилування ендотеліальної синтетази оксиду азоту (eNOS) та усуненню ЕД [1, 7]. Другий механізм полягає в зменшенні кардіального фіброзу шляхом інгібування дії трансформуючого фактора росту бета (TGF- β 1) у кардіальних фібробластах. Третій механізм пов'язаний із збільшенням утилізації глюкози через її окиснення в клітинах міокарда та зменшення перекисного окиснення ВЖК. У низці робіт показано, що метформін зменшує активність ІАП-1 і збільшує фібринолітичну активність крові [1, 7, 10].

Мета дослідження. Визначити ризики серцево-судинних захворювань у хворих на первинний гіпотиреоз та порівняти ефективність базової та комбінованої терапії з метформіном у пацієнтів з гіпотиреозом, ожирінням та порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету.

Матеріал і методи. У дослідження увійшли 45 пацієнтів з явним гіпотиреозом та ожирінням, із порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету (n=45).

Для вивчення впливу досліджуваного препарату на перебіг захворювання обстежені були розподілені на дві групи. У контрольній групі

пацієнти отримували базову терапію левотироксином (23 особи). У групі порівняння хворі приймали комбіновану терапію левотироксином і метформіном (22 особи).

Критеріями включення хворих у дослідження були: діагноз явного гіпотиреозу в поєднанні з ожирінням та порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету, згода пацієнта.

При дослідженні вивчали поширеність ССЗ у хворих на некомпенсований гіпотиреоз та оцінювали ризики серцево-судинних захворювань за системою SCORE, а також визначали показники функціональної активності ЩЗ та ліпідограми в динаміці диференційованого лікування пацієнтів із гіпотиреозом.

Визначення концентрації гормонів ЩЗ (Т3 (вільн.), Т4 (вільн.)), ТТГ, антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ до ТПО) проводилося методом імуноферментного аналізу на автоматичному аналізаторі Stat fax 303 + (США).

Ліпідний спектр крові: загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди високої густини (ЛПВГ) визначали автоматичним аналізатором Humma Star 600 (Німеччина) ферментативним методом. Рівень ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ), ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ) та коефіцієнт атерогенності (КА) вираховували за алгоритмом діагностики дисліпопротеїдемії, за допомогою математичної формули W.T. Friedwald: $XC\text{ ЛПНГ} = ЗХ - [XC\text{ ЛПВГ} + (ТГ / 2,2)]$. Рівень ЛПДНГ обчислювали шляхом застосування математичної формули: $ЛПДНГ = ТГ / 2,2$. КА розраховували за формулою: $КА = (ЗХ - ЛПВГ) / ЛПВГ$.

В обстежених пацієнтів вивчали ризик серцево-судинних захворювань за системою SCORE. Індекс SCORE < 5 % визначений як показник низького ризику, 5-10 % – середнього, > 10 % – високого кардіоваскулярного ризику.

Середня індивідуальна доза левотироксину становила 82,6 мкг/добу. Метформін застосовувався в дозі 850 мг 1 раз на добу.

Аналіз отриманих результатів проводили шляхом порівняння показників обстеження пацієнтів до лікування та через 6 місяців після застосування диференційованої терапії.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми Statistica-8 і пакета статистичних функцій програми «Microsoft Excel». Для представлення даних використали середню арифметичну величину M та середню похибку середньої арифметичної m, число варіанта (n), достовірність різниці двох середніх арифметичних визначали за t-критерієм Стьюдента. Вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$. Для порівняння достовірності різниці між групами дослідження щодо виникнення клінічних симптомів та фізикальних змін використовувався критерій χ^2 .

Результати дослідження та їх обговорення. Після проведеного лікування виявлено позитивну динаміку досліджуваних параметрів у пацієнтів,

Таблиця 1

Динаміка показників функціонального стану щитоподібної залози та ліпидограми у хворих на первинний гіпотиреоз після лікування (M±m)

Показники	Терміни лікув.	ПЗО	Група I, n=23	Група II, n=22
ТТГ, мкМО/мл	до лік.	2,08±0,16	16,58±1,04 *	16,77±1,02 *
	ч/з 6 міс.		5,28±0,36 **/##	2,53±0,15 **/##
Т3 (в.), пг/мл	до лік.	4,54±0,09	2,26±0,14 *	2,29±0,15 *
	ч/з 6 міс.		3,63±0,19 **/##	4,38±0,28 **/##
Т4 (в.), пмоль/л	до лік.	16,05±0,93	7,65±0,39 *	7,55±0,29 *
	ч/з 6 міс.		14,34±0,80 **	16,15±0,66 **
ЗХ, ммоль/л	до лік.	4,55±0,06	6,60±0,15 *	6,58±0,15 *
	ч/з 6 міс.		4,94±0,08**/##	4,57±0,12 **/##
ТГ, ммоль/л	до лік.	1,38±0,04	4,84±0,20 *	4,88±0,20 *
	ч/з 6 міс.		2,22±0,11 **/##	1,87±0,09 **/##
ЛПДНГ, ммоль/л	до лік.	0,63±0,02	2,20±0,09 *	2,22±0,09 *
	ч/з 6 міс.		1,01±0,05**/##	0,85±0,04 **/##
ЛПВГ, ммоль/л, ж	до лік.	1,46±0,03	0,86±0,03 *	0,89±0,03 *
	ч/з 6 міс.		0,92±0,04 *	1,43±0,05 **/##
ч	до лік.	1,48±0,05	0,89±0,04 *	0,91±0,03 *
	ч/з 6 міс.		0,91±0,03 *	1,26±0,05* **/##
ЛПНГ, ммоль/л, ж	до лік.	2,47±0,03	3,34±0,19 *	3,34±0,23 *
	ч/з 6 міс.		2,85±0,20	2,13±0,17 **/##
ч	до лік.	2,44±0,05	3,76±0,30 *	3,62±0,22 *
	ч/з 6 міс.		3,22±0,10 *	2,67±0,17 **/##
КА, ж	до лік.	2,09±0,03	6,50±0,20 *	6,30±0,25 *
	ч/з 6 міс.		4,46±0,34 **/##	2,09±0,14 **/##
ч	до лік.	2,12±0,04	6,84±0,44 *	6,48±0,24 *
	ч/з 6 міс.		4,66±0,27 **/##	2,87±0,15 **/##

Примітка. 1. * – різниця вірогідна порівняно з показником ПЗО ($p < 0,05$); 2.** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$); 3. # – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих I групи ($p < 0,05$)

яка підтверджена досягненням медикаментозної компенсації гіпотиреозу в обох групах. Але лише у хворих II групи рівень ТТГ набув значення $2,53 \pm 0,15$ мкМО/мл, наближеного до показника ПЗО $2,08 \pm 0,16$ мкМО/мл ($p < 0,05$) (табл. 1).

Проведена терапія в обох групах пацієнтів сприяла корекції дисліпидемії. Через 6 міс. лікування у хворих обох груп спостерігалось достовірне зниження показників ЗХ і ТГ ($p < 0,05$) (табл.1). У відсотковому порівнянні рівень ЗХ знизився в осіб I групи на 25,2 %, а в II групі – на 30,5 %, рівень ТГ у пацієнтів I групи став нижчим на 54,1 %, а в II групі – на 61,7 %.

Після лікування показник ЛПНГ достовірно знизився ($p < 0,05$), а рівень ЛПВГ достовірно підвищився ($p < 0,05$) лише в пацієнтів II групи. КА позитивно змінився в обох групах хворих ($p < 0,05$). У пацієнтів I групи КА знизився на 31,4 % у жінок і на 31,9 % у чоловіків, а в осіб II групи показник знизився на 66,8 % у жінок і на 58,0 % у чоловіків (табл. 1).

Таким чином, нами виявлений більш ефективний вплив комбінованої терапії із застосуванням

метформіну на досягнення компенсації гіпотиреозу та нормалізацію ліпідного обміну у хворих на гіпотиреоз.

Отримані результати обстеження пацієнтів після лікування демонструють зниження кардіо-васкулярного ризику у хворих обох груп за індексом SCORE. У пацієнтів I групи індекс знизився на 31,3 %, у хворих II групи – на 54,6 %. Але достовірно позитивні зміни виявлені лише в представників II групи ($p < 0,05$) (табл. 2).

Варто відзначити, що змінився не лише середній показник індексу, але і перерозподіл величин. До лікування в I групі індекс SCORE < 10 % визначений у 17 осіб (73,9 %), а > 10 % – у 6 пацієнтів (26,1 %). Після проведеної базової терапії та досягнення стану медикаментозної компенсації через 6 міс. показник із величиною < 10 % визначений у 20 осіб (87,0 %), а в 3 пацієнтів (13,0 %) залишився > 10 %.

У II групі індекс SCORE до лікування < 10 % визначений у 9 осіб (40,9 %), а > 10 % – у 13 осіб (59,1 %); після лікування індекс SCORE < 10 %

Таблиця 2

Динаміка ризику серцево-судинних захворювань (M±m)

Показник	Терміни лікув.	I група n=23	II група n=22
SCORE	до лік.	7,39±1,28	8,19±1,31
	ч/з 6 міс.	5,08±0,89	3,72±0,64*

Примітка. 1.* – різниця достовірна по відношенню до показників до лікування (p<0,05). 2. # – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у пацієнтів I групи (p<0,05)

виявлений у 17 пацієнтів (77,3 %), а > 10 % – у 5 осіб (22,7 %).

Таким чином, отримані дані вказують, що комбінована терапія левотироксином та метформіном сприяє більш ефективному зниженню ризиків серцево-судинних захворювань у пацієнтів із первинним гіпотиреозом, що зумовлено додатковим впливом метформіну на фактори розвитку ССЗ, такі, як дисліпідемія, гіперкоагуляція, надмірна маса тіла, інсулінорезистентність та ендотеліальна дисфункція.

Висновки

1. Некомпенсований гіпотиреоз супроводжується підвищеним кардіоваскулярним ризиком, що зумовлений ендотеліальною дисфункцією, збільшенням периферичного опору судин, зміною прокоагулянтних систем організму та дисліпідемією.

2. Застосування метформіну в комбінованій терапії хворих на первинний гіпотиреоз із ожирінням та порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету призводить до зниження ризиків серцево-судинних захворювань більш ефективно, аніж традиційна базова терапія.

Перспективи подальших досліджень варто спрямувати на вивчення подальшої динаміки кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із гіпотиреозом, ожирінням та порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету на фоні комбінованої терапії з використанням метформіну.

Література

1. Arrigo Ф.Г. Ціцера. Метформин и его клиническое применение: новое представление об известном лекар-

ственном препарате в клинической практике / Ф.Г. Ціцера Arrigo, Е. Тартагні, С. Ертеке // *Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром.* – 2013. – № 2. – С. 90-96.

- Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // *Consilium medicum Ukraina.* – 2008. – № 11. – С. 38-40.
- Зубкова С.Т. Оцінка стану ендотеліальної функції судин у хворих на гіпотиреоз / С.Т. Зубкова, О.В. Булат, О.Ю. Михайленко // *Ендокринологія.* – 2011. – Т. 6. – С. 49-54.
- Зубкова С.Т. Факторы сердечно-сосудистого риска при гипотиреозе / С.Т. Зубкова, Ю.В. Булдыгина, Е.Ю. Михайленко // *Сім. мед.* – 2011. – № 4. – С. 31-36.
- Серцево-судинний ризик на тлі дисфункції щитоподібної залози / О.І. Мігченко, В.Ю. Романов, А.О. Логвиненко [та ін.] // *Здоров'я України.* – 2012. – № 20 (297). – С. 27-29.
- Скрипник Н.В. Спосіб діагностики гіпотиреоз-індукованого метаболічного синдрому / Н.В. Скрипник // *Бук. мед. вісник.* – 2009. – № 3. – С. 83-88.
- Соколова Л.К. Метформин. Настоящее и будущее известного препарата / Л.К. Соколова // *Ендокринологія.* – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 89-93.
- Association between blood pressure and serum thyroid – stimulating hormone concentration within the reference range: a population – based study / B.O. Asvold, T. Bjoro, T.L. Nilsen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 841-845.
- Biondi B. Cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism / B. Biondi: materials I Forum of endocrinology [« Treatment of subclinical hypothyroidism in children, women and adults »] (10-12 May 2013, Baveno-Stresa). – Baveno-Stresa, 2013. – P. 73-75.
- Papanas N. Metformin and heart failure: never say never again / N. Papanas, E. Maltezos, D.P. Mikhailidis // *Expert Opin Pharmacother.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1-8.

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК У БОЛЬНЫХ С ГИПОТИРЕОЗОМ, ОЖИРЕНИЕМ И НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА НА СТАДИИ ПРЕДИАБЕТА

Т.С. Вацеба

Резюме. Данные современных исследований показывают повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гипотиреозом, обусловленное эндотелиальной дисфункцией, увеличением периферического сопротивления сосудов, изменением прокоагулянтных систем организма и дислипидемией. Клинические наблюдения показывают наличие дисметаболических изменений, а также их проявлений у пациентов с компенсированным гипотиреозом. Инсулинорезистентность – общий патогенетический механизм для указанных изменений.

Проведенное клиническое исследование оценки динамики кардиоваскулярного риска у пациентов с некомпенсированным гипотиреозом, ожирением и нарушениями углеводного обмена на стадии предиабета путем сравнения результатов лечения с применением базовой терапии левотироксином и комбинированной терапии с применением метформина. Доказано достоверное снижение кардиоваскулярного риска при применении метформина в комбинированной терапии пациентов с гипотиреозом, ожирением и нарушениями углеводного обмена на стадии предиабета.

Ключевые слова: гипотиреоз, инсулинорезистентность, кардиоваскулярный риск, метформин, ожирение.

**THE EFFECT OF METFORMIN ON THE CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS
WITH HYPOTHYROIDISM, OBESITY AND IMPAIRED GLUCOSE METABOLISM
IN THE PREDIABETES STAGE**

T.S. Vatsaba

Abstract. These modern studies show an increased risk of cardiovascular disease in patients with hypothyroidism due to endothelial dysfunction, increased peripheral vascular resistance, procoagulant changes and dyslipidemia. Clinical observations show the presence of dysmetabolic changes and their manifestations in patients with compensated hypothyroidism. Insulin resistance is a common pathogenic mechanism for these changes.

Clinical trials were held evaluating the dynamics of the cardio-vascular risk in patients with uncompensated hypothyroidism, obesity and impaired glucose metabolism at the stage of prediabetes by comparing the results of treatment with levothyroxine basic therapy and combination therapy with metformin. The significant decrease of the cardiovascular risk in metformin combination therapy in patients with hypothyroidism, obesity and impaired glucose metabolism in the prediabetes stage is proved.

Key words: hypothyroidism, insulin resistance, cardiovascular risks, metformin, obesity.

HSEI of Ukraine “National Medical University” (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 3-7

Надійшла до редакції 07.02.2017 року