

А.В. Петрушенко

**ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА
И ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Научный руководитель: д-р. мед. наук, доц. И.М. Хмара

*Кафедра детской эндокринологии, клинической генетики и иммунологии с курсом
повышения квалификации и переподготовки
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

A.V. Petrushenko

**THE MUTUAL INFLUENCE OF TYPE 1 DIABETES AND PATHOLOGY OF
THE THYROID GLAND**

Tutor: I.M. Khmara

*Department of Pediatric Endocrinology, Clinical Genetics and Immunology
with Advanced Training and Retraining Course
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. В последние годы у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа часто выявляют различные варианты сочетаний СД с поражением щитовидной железы (ЩЖ). Причины данной взаимосвязи могут быть связаны как с единым аутоиммунным генезом, так и прямым влиянием СД на гормоны ЩЖ и ингибирование активности дейодиназы 1-го типа. Тем самым прогрессирование данных заболеваний может усугублять их течение и снижать качество жизни пациента.

Ключевые слова: сахарный диабет, патология щитовидной железы, эутиреоз, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, индексы тиреоидной чувствительности.

Resume. In recent years, patients with type 1 diabetes mellitus (DM) have often been diagnosed with various combinations of DM with thyroid gland (thyroid gland) damage. The reasons for this relationship may be related to both a single autoimmune genesis and the direct effect of diabetes on thyroid hormones and inhibition of type 1 deiodinase activity. Thus, the progression of these diseases can worsen their course and reduce the patient's quality of life.

Keywords: diabetes mellitus, thyroid pathology, euthyroidism, hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, thyroid sensitivity indices.

Актуальность. Сахарный диабет (СД) и патология щитовидной железы (ЩЖ) являются наиболее распространенными заболеваниями эндокринной системы. Согласно данным Международной федерации диабета (IDF, 2017г.), к 2040 году прогнозируется рост числа пациентов с СД до 642 миллионов [1]. Гормоны ЩЖ играют важную роль в обменных процессах и непосредственно в регуляции гомеостаза глюкозы. Это воздействие заключается в изменении уровня инсулина и гормонов-антагонистов в крови, абсорбции глюкозы в кишечнике, продукции глюкозы печенью и утилизации ее периферическими тканями (жировой и мышечной).

Цель: изучить структуру заболеваний щитовидной железы у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и взаимное влияние данных патологий.

Задачи:

1. Проанализировать частоту встречаемости и дать характеристику тиреоидной патологии у пациентов с СД 1-го типа.
2. Дать оценку функции ЩЖ с расчетом индексов чувствительности

тиреотропина (TSH) и индекса резистентности к тироксину (TT4RI).

3. Изучить структуру осложнений СД 1-го типа и их зависимость от показателей компенсации заболевания.

4. Выполнить статистический анализ зависимостей между показателями углеводного обмена и содержанием тиреоидных гормонов, индексами чувствительности к тиреотропину и резистентности к тироксину.

Материалы и методы. В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ 85 медицинских карт амбулаторного пациента в возрасте 5 - 18 лет с диагнозом сахарный диабет 1 типа (СД1), наблюдающихся на базе государственного учреждения «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения». Диагноз СД1 был установлен у детей на основании клинических данных манифестации заболевания, результатах лабораторных тестов с исследованием диабет-ассоциированных антител.

В анализ методом случайной выборки детей с СД1 вошло 41 мальчика и 44 девочки. Средний возраст пациентов в целом по группе, а также у девочек и мальчиков составил 13 ± 2 лет и не имел гендерных различий.

Диагноз заболеваний ЩЖ основывался на результатах ультразвукового исследования (УЗИ), определении содержания тиреоидных гормонов и антител к тиреоидной пероксидазе. Пациенты с СД1 были обследованы на наличие коморбидной патологии, в частности – целиакию. С учетом начала пубертата и/или пубертатного возраста, пациенты с СД1 обследованы на наличие диабетической микроангиопатии: ретинопатия, полинейропатия и нефропатия. Диагноз выставлялся профильными врачами-специалистами: диабетическая ретинопатия – врачом-офтальмологом, диабетической нейропатии - после осмотра врача-невролога, диабетическая нефропатия – на основании повторных исследований альбуминурии и расчета скорости клубочковой фильтрации.

Аналізу подвергали данные лабораторной: показатели уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4), антител к тиреопероксидазе (ТПО), гликированного гемоглобина (HbA1c), уровень глюкозы натощак и функциональной диагностики: данные УЗИ ЩЖ. В ходе работы проводились исследования на определение коморбидных сахарному диабету состояний и осложнений: целиакии (лабораторное определение антител к тканевой трансглутаминазе класса IgA).

Статистический анализ выполнили с использованием методов вариационной статистики с использованием программы Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и их обсуждение. Результаты частоты диагностирования заболеваний ЩЖ на основании результатов клинического, ультразвукового и гормональных исследований представлено в таблице 1. Как видно у детей с СД1 в 61,2% случаев диагностировали структурные изменения в ЩЖ по данным ультразвукового исследования. У каждого третьего пациента (37,6%) визуализировали признаки аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Диагноз АИТ выставлялся с учетом значений содержания антител к тиреоидной пероксидазе в периферической крови (атТПО). Медиана уровня атТПО у детей с АИТ составила 207,61 МЕ/л [128,2; 536,1] против 13,3 МЕ/л [8,5; 15,3] в случаях коллоидного зоба и 16,4 МЕ/л [9,4; 24,0] у пациентов с диффузным зобом. Отмечена тенденция ($P < 0,1$)

к несколько большей частоте обнаружения неоднородного снижения эхогенности и неоднородности эхоструктуры ткани ЩЖ у девочек с СД1: 50% против 29,3% у мальчиков. 128,2 МЕ/л [98,9; 536,1] против 184,0 МЕ/л [84,4; 600,0] у мальчиков.

Признаки диффузного и/или коллоидного зоба при сонографии были обнаружены также у каждого третьего, и как следует из табличных данных частота их визуализации не имела гендерных различий.

Табл. 1. Частота диагностирования ультразвуковых признаков нарушения

Признак	Мальчики		Девочки		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Простой нетоксический зоб	3	7,3	3	6,8	6	7,1
Коллоидный зоб	7	17,1	7	15,9	14	16,5
АИТ	12	29,3	22	50,0*	32	37,6
Итого:	22	53,7	32	72,7	52	61,2

*- достигнутая статистическая значимость различий, $P < 0,1$

Нарушение функции ЩЖ установлено у 18 (21,2%) детей с АИТ и только в одном случае на фоне коллоидного зоба (таблица 2). Согласно табличным данным, развитие аутоиммунного гипотиреоза не зависело от пола ребенка с СД1, частота его диагностирования составила более 50%.

Табл. 2. Частота диагностирования первичного гипотиреоза у детей с СД1

Признак	Мальчики		Девочки		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гипотиреоз	7	17,1	12	27,3	18	21,2
Доля от числа случаев с АИТ	12	58,3	22	54,5	32	56,2

Трое детей с СД1 имели уровни ТТГ выше 10 мМЕ/л, у 8 пациентов обнаружили субклинический гипотиреоз, у остальных 7 пациентов уровни ТТГ указывали на достижение компенсации на фоне приема левотироксина натрия и значения не превышали 3,44 мМЕ/л. Наличие субклинического и клинического гипотиреоза определило статистически значимый рост уровня ТТГ в сыворотке крови у детей с АИТ (таблица 3). С целью оценки функции ЩЖ и чувствительности её гормонов нами были рассчитаны показатели: TSHI, TT4RI. Индекс TSHI рассчитывался как $\ln TSH + 0,1345 \times FT4$, а индекс резистентности к тироксину как $FT4 \times ТТГ$ [3]. У детей с СД1 в случае развития АИТ отмечено снижение чувствительности к ТТГ при росте резистентности к тиреоидным гормонам, что отражалось в статистически значимо больших величинах индексов (таблица 3).

Табл. 3. Показатели тиреоидного статуса и углеводного обмена у пациентов с СД1 в зависимости от тиреоидной патологии и нарушения функции ($m \pm SDS$)

Показатель	Нет нарушений ЩЖ, n = 6	Коллоидный зоб, n = 14	АИТ, n = 32
ТТГ, мМЕ/л	1,98 ± 0,78	1,87 ± 0,90	6,04 ± 1,48 *

Продолжение таблицы 3

Т4 св., пмоль/л	16,57 ± 1,24	17,38 ± 2,09	16,03 ± 3,22
Гликированный гемоглобин, %	7,48 ± 1,77	7,84 ± 1,13	8,06 ± 1,34
Тошачковая гликемия, ммоль/л	8,01 ± 2,01	8,23 ± 1,54	8,44 ± 1,99

*- достигнутая статистическая значимость различий, $P > 0,05$

Изменение чувствительности к тиреоидным гормонам при АИТ обусловлено развитием гипотиреоза (таблица 4). Однако состояние гипотиреоза лишь частично объяснило эти различия в индексах чувствительности к тиреоидным гормонам, так как повышенные пороговых значений для индекса TSHI (более 4,1) установили у 50 пациентов (58,8 %) и индекса TT4RI (более 30) – у 51 (60%) пациентов с СД. Это указывает на сниженную у данной группы чувствительность к гормонам ЩЖ. Кроме того не установили различий в уровне атГПО у пациентов с неизменными величинами индексов: $77,74 \pm 30,22$ Ме/л при нормальных значениях и $100,39 \pm 28,99$ при их повышении ($P > 0,1$).

Табл. 4. Показатели тиреоидного статуса и углеводного обмена у пациентов с СД1 в зависимости от тиреоидной патологии и нарушения функции ($m \pm sds$)

Показатель	Эутиреоз	Гипотиреоз
ТТГ, мМЕ/мл	2,074 ± 0,87	9,57 ± 4,21*
Т4 св., пмоль/л	17,00 ± 2,91	15,45 ± 1,59
TSHI	4,13 ± 1,58	11,54 ± 2,34 *
TT4RI	35,66 ± 8,59	155,36 ± 16,54 *
Гликированный гемоглобин, %	7,94 ± 1,34	8,17 ± 2,33
Тошачковая гликемия, ммоль/л	7,44 ± 1,99	9,55 ± 1,75

*- достигнутая статистическая значимость различий, $P > 0,05$

Показан рост величин индекса TT4RI умеренно повышен при АИТ [4]. В нашем исследовании были получены аналогичные результаты. Также Gietka-Czernel M. [4] обратили внимание, что повышение индексов TSHI и TT4RI связано с более высокой распространенностью метаболического синдрома.

Анализ индексов чувствительности к тиреоидным гормонам в зависимости от достижения целевых уровней гликированного гемоглобина (HbA1c) позволил установить, что при уровнях HbA1c до 6,5% изменения индексов были обнаружены у 9 (39,1%) детей из 23 пациентов с СД1. Остальные 62 ребенка с уровнем HbA1c выше 6,5% имели отклонения в величинах индексов в 66,1% случаев ($P < 0,05$). Математически установили ассоциацию между величиной HbA1c и значениями индекса TSHI с коэффициентом Пирсона равного 0,32 ($P < 0,05$) (рисунок 1).

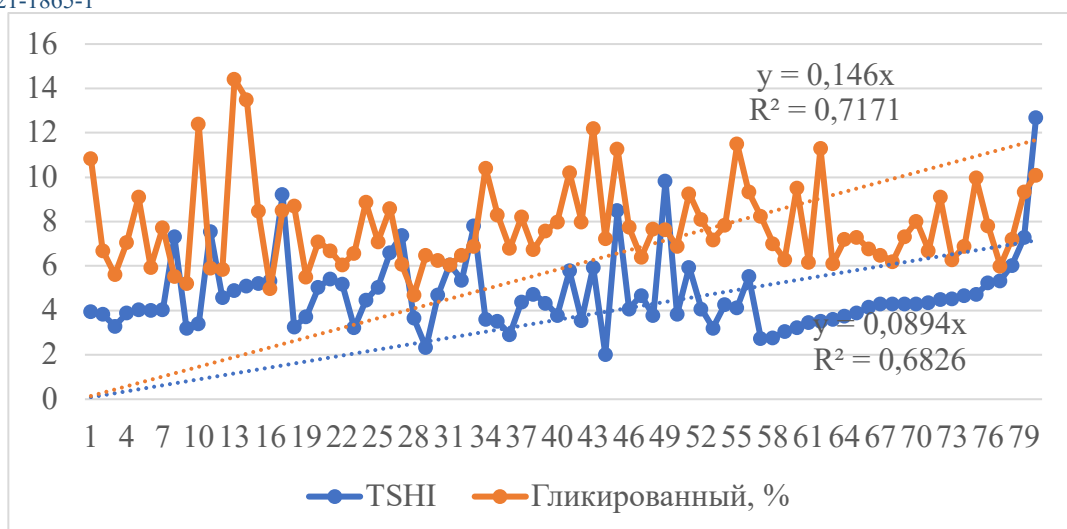


Рис. 1 – Зависимость между индексом чувствительности к тиреоидным гормонам (TSHI) и величиной гликированного гемоглобина

Анализ зависимости между диагностированием микроангиопатий при СД1 (диабетическая полинейропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия) и индексами тиреоидной чувствительности (TSHI, TT4RI) не выявили зависимости: у 7 (8,2%) пациентов подросткового периода отмечены проявления полиневропатии, из которых трое обнаружили умеренно повышенные величины индексов.

Выводы:

1. Структурные изменения ЩЖ установлены у 61,2% детей с СД1, которые у каждого третьего пациента (37,6%) были обусловлены аутоиммунным тиреоидитом, у каждого пятого (16,5%) – коллоидным зобом и в 7,1% случаев диагностирован простой нетоксический зоб.

2. Нарушение функции ЩЖ диагностировано в 21,2% случаев и было обусловлено аутоиммунным тиреоидитом с развитием гипотиреоза более, чем у половины пациентов (56,2%).

3. Вне зависимости от развития гипотиреоза повышение значений индексов тиреоидной чувствительности (TSHI, TT4RI) выявлены более чем у 58,8% педиатрических пациентов с СД1, что указывает в пользу сниженной у данной группы пациентов чувствительности к гормонам ЩЖ даже в состоянии эутиреоза.

4. В случае диагностирования СД1 при уровне гликированного до 6,5% изменение индексов тиреоидной чувствительности установили в 39% случаев, а при значениях выше 6,5% - у 66% пациентов. Наибольшие изменения в величинах TSHI и TT4RI имели дети с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом.

5. Математически установили слабую, но статистически достоверную корреляцию между величиной HbA1c и значениями индекса TSHI ($R_s = 0,32$, $P < 0,05$), которая не имела ассоциации с развитием диабетической микроангиопатии.

6. Снижение тиреоидной чувствительности детей с СД1, установленной по величинам индексов TSHI, TT4RI при эутиреозе вне связи с продукцией антитиреоидных антител, предполагает при недостаточном абсолютном содержании

инсулина существование особенностей рецепторных механизмов ТТГ и/или тиреоидных гормонов.

Литература

1. Хасанов Э.Н., Гильмуллин И.Ф., Куприянова-Ашина Н.В. К вопросу об эпидемиологии сахарного диабета в Республике Татарстан (по данным регистра сахарного диабета). // Практическая медицина. – 20012. – №8(64). – Т.1. – С.68-69.
2. Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2004. – №33. – P.1-16.
3. Xie, H., Li, N., Zhou, G. *et al.* The association between the thyroid feedback quantile-based index and serum uric acid in U.S. adults. Eur J Med Res 28, 259 (2023).
4. Gietka-Czernel M. Diagnostyka laboratoryjna chorob tarczycy // Zgliczyński W. (ed.). Wielka Interna, Endokrynologia, cz. I. — Medical Tribune Polska, Warszawa 2011. – 185-197.