

*A.V. Petruшенко*

**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1-ГО ТИПА И ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ ПАТОЛОГИЙ**

*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. Petruшенко*

**TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND THYROID DYSFUNCTION GLANDS.  
MUTUAL INFLUENCE OF PATHOLOGIES**

*Tutor: associate professor 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.

**Материал 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  $13 \pm 2$  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.

Анализу подвергали данные лабораторной: показатели уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (T4), 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 значимы 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  $FT4 \times TTG$  [3]. У детей с СД1 в случае развития АИТ отмечено снижение чувствительности к TTG 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
TTG, мМЕ/л	$1,98 \pm 0,78$	$1,87 \pm 0,90$	$6,04 \pm 1,48 *$
T4 св., пмоль/л	$16,57 \pm 1,24$	$17,38 \pm 2,09$	$16,03 \pm 3,22$
TSHI	$4,22 \pm 0,99$	$4,16 \pm 1,11$	$8,05 \pm 2,12 *$
TT4RI	$32,70 \pm 4,21$	$33,0 \pm 3,72$	$96,98 \pm 11,36 *$
Гликированный гемоглобин, %	$7,48 \pm 1,77$	$7,84 \pm 1,13$	$8,06 \pm 1,34$
Тощаковая гликемия, ммоль/л	$8,01 \pm 2,01$	$8,23 \pm 1,54$	$8,44 \pm 1,99$

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

Изменение чувствительности к тиреоидным гормона при АИТ обусловлено развитием гипотиреоза (таблица 4). Однако состояние гипотиреоза лишь частично объяснило эти различия в индексах чувствительности к тиреоидным гормонам, так как повышенные пороговые значения 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 атТПО у пациентов с неизмененными 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
TTG, мМЕ/мл	$2,074 \pm 0,87$	$9,57 \pm 4,21 *$
T4 св., пмоль/л	$17,00 \pm 2,91$	$15,45 \pm 1,59$
TSHI	$4,13 \pm 1,58$	$11,54 \pm 2,34 *$
TT4RI	$35,66 \pm 8,59$	$155,36 \pm 16,54 *$
Гликированный гемоглобин, %	$7,94 \pm 1,34$	$8,17 \pm 2,33$
Тощаковая гликемия, ммоль/л	$7,44 \pm 1,99$	$9,55 \pm 1,75$

\*- 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).

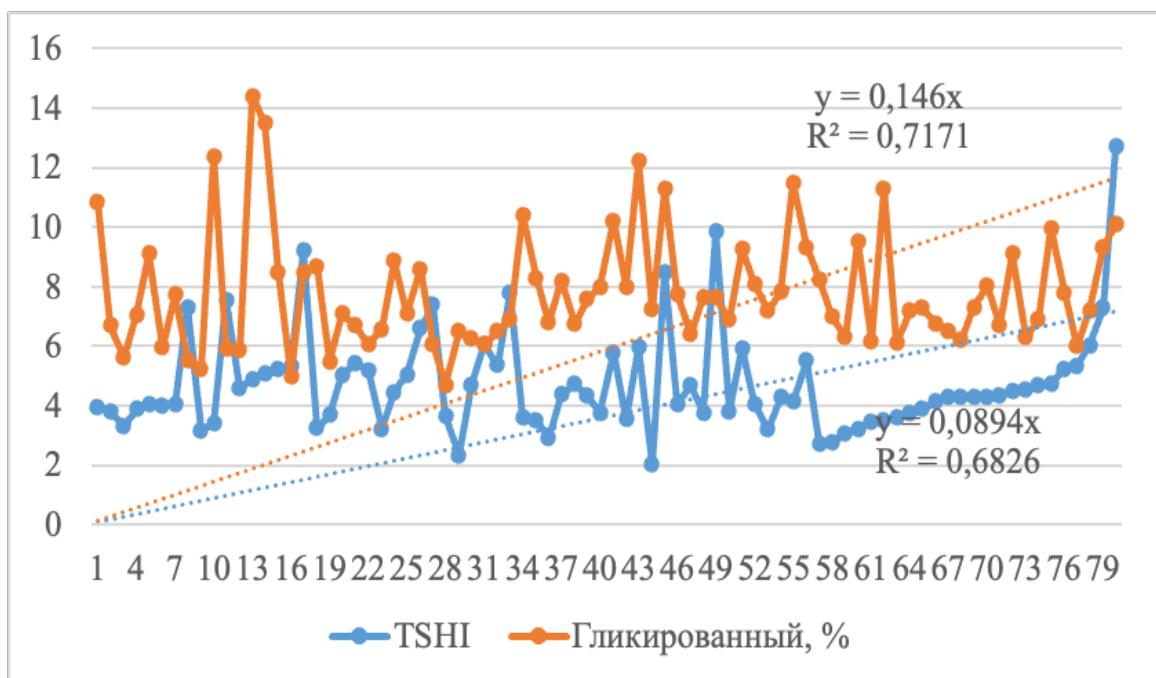


Рис. 1 – Зависимость между индексом чувствительности к тиреоидным гормонам (TSHI) и величиной гликированного гемоглобина

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:

- 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.

- Наружение функции ЩЖ диагностировано в 21,2% случаев и было обусловлено

автоиммунным 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 щитовидной железы даже в состоянии эутиреоза.

4. В случае диагностирования СД1 при уровне гликемированного гемоглобина 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 автоиммунным тиреоидитом.

5. Математически установили слабую, но статистически достоверную корреляцию между величиной HbA1c и значениями индекса TSHI ( $Rs = 0,32$ ,  $P < 0,05$ ), 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

- 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.
- Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2004. – №33. – Р.1-16.
- 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).
- Gietka-Czernel M. Diagnostyka laboratoryjna chorob tarczycy // Zgliczyński W. (ed.). Wielka Interna, Endokrynologia, cz. I. — Medical Tribune Polska, Warszawa 2011. — 185-197.