

Тиреоидная патология у больных сахарным диабетом

И.В. Терешенко, Е.С. Трефилова

Пермская государственная медицинская академия
(ректор — проф. В.А. Черкасов) МЗ РФ

Распространенность сахарного диабета (СД) и заболеваний щитовидной железы возрастает, однако вопрос об их сочетании недостаточно изучен. Не выяснено, что чаще предшествует — диабет тиреоидной патологии или заболевания щитовидной железы возникают раньше СД. Видимо, при СД 1 типа на фоне аутоиммунного инсулита может также развиваться аутоиммунный процесс в щитовидной железе. У больных СД 2 типа нельзя исключить ятрогенное поражение щитовидной железы сахароснижающими производными сульфаниламочевин или гипотензивными средствами, либо развитие синдрома «Эутиреоидной слабости», а при ожирении — T^3 -low-синдрома [1,6,7]. Очевидно, патогенетические механизмы тиреоидной патологии при СД 1 и 2 типов различны.

На тиреоидную систему больных СД влияют природный дефицит йода и экологические загрязнители, вызывающие относительную йодную недостаточность. Противоречивы сведения о функциональной активности щитовидной железы у больных СД. Недостаточно изучено влияние тиреоидной патологии на течение СД, формирование вторичной резистентности к сахароснижающим препаратам, темпы развития поздних осложнений СД и, наоборот, воздействие СД на тиреоидную систему. Не разработаны рекомендации по лечению сочетанной патологии. Отсутствуют меры профилактики заболеваний щитовидной железы у больных СД.

Объем и методы исследования

Нами обследовано 190 больных СД: СД 1 типа был у 24 человек в возрасте от 18 до 44 лет (12 мужчин и 12 женщин) с давностью заболевания от 1 года до 12 лет. Течение СД у них было средней тяжести, за исключением 4 пациентов с сосудистыми осложнениями (нефропатией III стадии и препролиферативной ретинопатией). Все больные находились на интенсивной инсулинотерапии; 3 больных получали свиной инсулин. СД 2 типа был у 166 пациентов в возрасте от 40 до 82 лет (124 женщины, 42 мужчины). Давность заболевания колебалась от 1 года до 35 лет. Диагноз СД обоих типов выставлен по критериям ВОЗ [4,5]. У больных СД 2 типа зарегистрирован метаболический синдром, СД у них сочетался с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией (АГ). Только у 27 больных СД 2 типа не было избыточной массы тела, у 12 из них была АГ. У всех пациентов давность АГ была от 10 до 20 лет, и в течение многих лет эти больные систематически получали гипотензивные препараты с антигипертензивным действием (клофелин, производные раувольфии) и только в последние 2-3 года пациенты переведены на ингибиторы АПФ.

Лечение СД 2 типа у 19 больных осуществлялось с помощью диеты, у 78 — сахароснижающими сульфаниламидными препаратами (ССП) II генерации, бигуанидами (15), инсулином (44). Комбинированную терапию получали 10 больных. Больные СД 2

типа, находившиеся на инсулинотерапии, ранее длительное время получали ССП, в том числе ССП I генерации, преимущественно букарбан, сульфаниламидорезистентность развилась у 54 больных.

Все пациенты проходили общеклиническое обследование. Анкетированием выявляли наследственную отягощенность по СД, тиреоидной патологии, данные по СД тиреоидной патологии и их лечению. Выясняли, какие лекарственные препараты длительно использовались ранее. Выявляли производственные контакты с химическими веществами, особенности экологической ситуации в местах проживания, учитывали миграцию. В динамике оценивали гликемию натощак и после еды, глюкозурию, периодически проверяли уровень HbA_{1c} . Контролировали показатели липидного обмена, функцию печени и почек, оценивали состояние глазного дна. Больных осматривала невропатолог, гинеколог, уролог.

Методом пальпации определяли размеры щитовидной железы, оценивали ее форму, консистенцию, смешаемость, наличие узлов. Проводилось сонографическое исследование щитовидной железы аппаратом Aloca-790, линейным датчиком 7,5 МГц: определяли объем щитовидной железы по Delange, экзогенность, экоструктуру паренхимы, наличие кист, кальцификатов и узлов, "хало"-ободков вокруг узлов.

Иммуноферментным методом с помощью отечественных наборов контролировали содержание в крови T_3 , T_4 , ТТГ, С-пептида, антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и набором фирмы «Хема» — к тиреопероксидазе (ТПО). По показаниям осуществляли пункционную биопсию щитовидной железы.

Группу сравнения составили здоровые лица без нарушений углеводного обмена и без патологии щитовидной железы. Полученные данные подвергали статистической обработке.

Результаты и их обсуждение

В дебюте СД 1 типа в 78,58 % случаев одновременно обнаруживалась тиреоидная патология. При СД 2 типа, как правило, патология щитовидной железы (диффузный или узловой зоб, хронический аутоиммунный тиреоидит — ХАТ, гипотиреоз) регистрировалась спустя несколько лет после заболевания диабетом, за исключением 25 больных с наследственной отягощенностью по тиреоидной патологии щитовидной железы не было обусловлено ни СД, ни воздействием сахароснижающей терапии (рис. 1). У большинства пациентов патология щитовидной железы являлась случайной находкой: преобладала симптоматика СД и его осложнений. Все жалобы больных, даже типичные для гипопаратиреоза щитовидной железы (сухость кожи, запоры, постоянная сонливость, вялость, заторможенность, апатия, зябкость, выпадение волос, отечность лица, языка, снижение памяти и интеллектуальной работоспособности и др.) трактовались пациентами и врачами как проявление СД. Лишь отдельные больные ранее лечились по поводу зоба препаратами тиреоидных гормонов. С нарастанием давности СД 2 типа достоверно увеличивалась частота тиреоидной патологии (рис. 2).

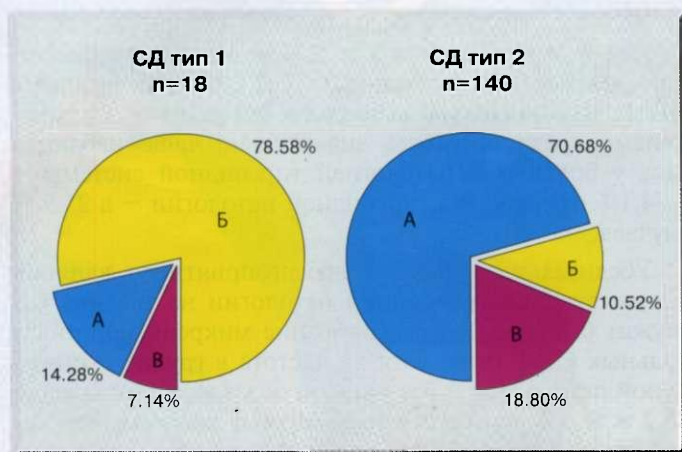


Рис. 1. Частота тиреоидной патологии у больных СД типа 1 и 2.
А – СД развился ранее патологии щитовидной железы;
Б – СД и тиреоидная патология выявлены одновременно;
В – СД проявился на фоне предшествующей тиреоидной патологии.

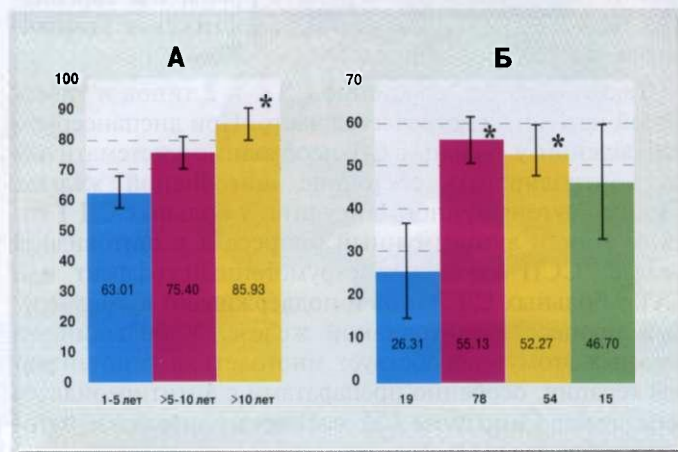


Рис. 2. Частота тиреоидной патологии в зависимости от давности заболевания (А) и вида лечения (Б).

Для А: 1- $p < 0,001$ при давности диабета > 10 лет.

Для Б: 1 - больные без медикаментозного лечения; 2 - принимавшие ССП; 3 - комбинированная терапия; 4 - больные получавшие бигуаниды.

* $p < 0,01$ по сравнению с больными без медикаментозной терапии.

В таблице представлены данные о характере поражения щитовидной железы у больных СД.

Патология щитовидной железы у 190 больных СД

СД	ЭЗ I степени n	ЭЗ II степени n	ХАТ n	Узловой зоб n	Гипотиреоз n
Тип 1, n=24	4 (16,67)	0 (0)	6 (25,0)	4 (16,67)	4 (16,67)
Муж, n=12	2 (16,67)	0 (0)	1 (8,33)	1 (8,33)	2 (16,67)
Жен, n=12	2 (16,67)	0 (0)	5 (41,66)	3 (25,00)	2 (16,67)
Тип 2, n=166	22 (13,25)	32 (19,28)	41 (24,70)	41 (24,70)	36 (21,69)
Муж, n=42	6 (14,29)	7 (16,67)	10 (23,81)	2 (4,76)	2 (4,76)
Жен, n=124	16 (12,90)	25 (20,16)	31 (25,00)	39 (31,45)	34 (27,42)

Примечание: в скобках – процент больных.

Из 190 больных зоб, который был расценен нами как эндемический (ЭЗ), обнаружен в $30,53 \pm 3,4$ % случаев, что недостоверно превышало распространенность зоба в пермской популяции – $26,3 \pm 3,12$ % [3]. При СД 1 типа установлено увеличение щитовидной железы только I степени; при СД 2 типа превалировала II степень зоба. Обращает на себя внимание в 2 раза большая частота зоба при СД 2 типа ($32,53 \pm 3,64$ %). Зоб был диффузным и мягкой консистенции в 27,9 % случаев, у большинства больных консистенция ткани неоднородная, с плотными участками. У 45 больных (23,68 %; 3 мужчины, 42 женщины) выявлены узлы, что не чаще, чем в популяции [2]; у ряда больных узлы в щитовидной железе определялись на фоне ее нормальных размеров.

Обнаружена зависимость распространенности узлового зоба от возраста. У больных в возрасте до 70 лет опухолевые образования в тиреоидной ткани встретились в $14,03 \pm 4,6$ % случаев, в возрасте 70 лет и старше – $28,45 \pm 4,19$ % ($p < 0,01$). Болезненности при пальпации шеи не наблюдалось ни в одном случае, хотя у одной больной были спонтанные локальные боли в проекции щитовидной железы. 9 пациенток ранее перенесли струмэктомию, в том числе у 2 больных СД 1 типа операция была по поводу диффузного токсического зоба, после чего у них проявился СД, а у одной из них – выраженный гипотиреоз. У 7 пациенток СД 2 типа была струмэктомия по поводу многоузлового эутиреоидного зоба без малигнизации; постструмэтомическая гормонотерапия препаратами T_4 не проводилась; СД развился у них значительно позднее. В последующем у 5 больных проявился гипотиреоз, у 3 больных возник рецидив узлового зоба. У 34 больных, из них у 31 больного СД 2 типа, отмечены выраженные признаки гипотиреоза, хотя струмэктомию не было.

Увеличение щитовидной железы у больных СД обусловлено разными процессами (эндемическим зобом, гипертрофическим вариантом ХАТ, опухолями). Для дифференциальной диагностики 110 больным с признаками тиреоидной патологии проведена сонография щитовидной железы. Диффузное изохогенное увеличение железы с однородной эхоструктурой, что характерно для ЭЗ, обнаружено только у 12 больных СД. В 36 случаях выявлены узлы, окруженные "халом", либо узлы с петрификатами, а также анэхогенные округлые образования (кисты). У 8 больных на основании симптомов и сонографических признаков (уменьшение объема щитовидной железы, гипоэхогенность, неоднородность эхоструктуры) поставлен диагноз атрофического варианта ХАТ и заподозрен гипотиреоз. Сочетанная патология – многоузловой зоб и ХАТ – была у одной больной.

По данным УЗИ, у 53 обследованных можно было заподозрить гипертрофический вариант ХАТ, который подтвержден у 41 больного пункционной биопсией и обнаружением повышенного титра АТ-ТГ и/или АТ-ТПО; контуры щитовидной железы у одних больных были нечеткими, у других имелось уплотнение капсулы (гиперэхогенный контур вокруг ткани, эхоструктура неоднородная с наличием гипо- и гиперэхогенных участков с линейными гиперэхогенными фиброзными прослойками с псевдоузлами).

Частота ХАТ и гипотиреоза достоверно возрастала с увеличением давности СД 2 типа: при давности СД до 5 лет и свыше 5 лет – $21,92 \pm 4,84\%$ и $47,17 \pm 6,86\%$ соответственно ($p < 0,001$). Ежедневный прием сахароснижающих препаратов способствовал возникновению тиреоидной патологии, в том числе и диффузного зоба; струмогенный эффект ССП описан давно.

На рис. 2 Б представлена частота тиреоидной патологии у больных СД 2 типа в зависимости от вида лечения диабета. Все больные, находившиеся на инсулинотерапии, ранее длительное время получали ССП, в том числе многие – ССП I-й генерации и в больших дозах. Оказывают ли бигуаниды струмогенный эффект, пока не выяснено, но можно полагать, что их свойство вызывать лактатацидоз и усиливать гипоксию способствует этому. Длительный прием антигипертензивных препаратов с антигипотиреоидным действием (препараты раувольфии, адrenoблокаторы, центральные симпатолитики) могли способствовать возникновению тиреоидной патологии или ее усугублять. Из 117 больных СД 2 типа, получавших длительное время гипотензивные препараты, ЭЗ выявлен в 39,5% случаев, узловой зоб – в 26,5%, ХАТ – в 31,6%, гипотиреоз – в 25,6% (у некоторых больных была сочетанная патология щитовидной железы); соответственно из 49 пациентов, не лечившихся антигипертензивными средствами. Следовательно, ХАТ и гипотиреоз встречались чаще ($p < 0,001$) при указании в анамнезе на гипотензивную терапию.

Гормональное обследование показало, что в группе сравнения ($n=32$) уровень в крови ТТГ составил $1,89 \pm 0,18$ мкЕд/мл. T_3 – $1,15 \pm 0,1$ нмоль/л, T_4 – $116,68 \pm 2,8$ нмоль/л. У больных СД типа 1 содержание ТТГ в крови было в пределах нормы, за исключением одной пациентки с картиной гипотиреоза средней тяжести, у которой уровень в крови ТТГ составлял $2,06 \pm 0,69$ мкЕд/мл ($p > 0,5$ по сравнению с контролем), причем у больных ожирением достоверно выше, чем у пациентов с нормальной массой тела ($n=22$) – соответственно $2,82 \pm 0,9$ мкЕд/мл и $1,3 \pm 0,97$ мкЕд/мл. При ХАТ у больных СД 2 типа показатели ТТГ в крови составили $3,56 \pm 0,93$ мкЕд/мл. Даже при явных признаках гипотиреоза у больных СД 2 типа гипертиреотропинемия была умеренной, что можно объяснить двумя факторами: гликированием ТТГ, нарушением белкового обмена [8]. Уровень T_3 и T_4 у больных 1 СД типа составил $1,79 \pm 0,75$ нмоль/л и $78,9 \pm 16,0$ нмоль/л соответственно, содержание T_3 достоверно выше. Т существенно ниже, чем в контроле. При СД 2 типа показатели тиреоидных гормонов в крови также достоверно не отличались от нормы. Видимо, при сочетании СД 2 типа и ожирении T_3 -low – синдром развивается реже, чем при ожирении без СД. T_3 -low – синдром выявлен у 21,43% больных СД 2 типа и ожирением. Важно отметить, что при терапии СД современными средствами не удалось отметить синдром "эутиреоидной слабости" ни в одном случае.

Уровень HbA_{1c} у больных СД 1 типа составлял $7,2 \pm 0,1\%$, при СД типа 2 – 6,37%. На фоне тиреоидной патологии у больных СД 2 типа уровень HbA_{1c} незначительно выше, чем без таковой. Сульфаниламидорезистентность значительно чаще наблюдалась у больных с патологией тиреоидной системы – в 74,1% случаев, без тиреоидной патологии – в 25,9% случаев.

Убедительным фактом неблагоприятного влияния сопутствующей тиреоидной патологии на течение СД служит быстрое прогрессирование микроангиопатий у больных СД 1 типа, хотя их частота в группе с тиреоидной патологией и без таковой оказалась одинаковой: 65,2 и 57,1% соответственно. Можно полагать, что гипопункция щитовидной железы усугубляет нарушение белкового обмена, поскольку активизирует синтез протеогликанов и гликопротеидов, что способствует прогрессированию сосудистых осложнений.

Наблюдаемым нами больным назначена адекватная терапия тиреоидной патологии, в том числе при ЭЗ, ХАТ и гипотиреозе применялись препараты тиреоидных гормонов, которые ускоряли достижение компенсации углеводного обмена.

Таким образом, сочетание СД 1 и 2 типов и тиреоидной патологии встречается часто. При диспансерном наблюдении у больных СД необходимо систематически контролировать состояние щитовидной железы. Помимо аутоиммунного инсулита, у больных СД 1 типа возможен аутоиммунный процесс и в щитовидной железе. ССП вызывают струмогенный эффект или ХАТ у больных СД 2 типа и поддерживают аутоиммунный процесс в щитовидной железе. У большинства больных этому способствует многолетняя гипотензивная терапия, особенно препаратами с антигипотиреоидным действием. Симптомы СД маскируют признаки патологии щитовидной железы и обуславливают несвоевременную диагностику тиреоидных заболеваний. Тиреоидная недостаточность ускоряет прогрессирование микроангиопатий, хотя их частота не зависит от патологии щитовидной железы, а у больных СД 2 типа способствует формированию сульфаниламидорезистентности. Адекватная терапия тиреоидной патологии улучшает компенсацию СД.

Литература

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М., "Медицина". – 1994.
2. Бубнов А.Н., Кузьмичев А.С., Трунин С.М., Гринев Е.Н. Узловой зоб. Диагностика и методы лечения. – СПб. – 1997.
3. Голдырева Т.П. Особенности течения йоддефицитного зоба в экологически неблагополучной местности: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Самара, 1998.
4. Дедов И.И., Фадеев В.В., Введение в диabetологию. – М., 1998.
5. Дедов И.И., Балаболкин М.И. Новая классификация, новые диагностические критерии и современные подходы к медикаментозной терапии сахарного диабета типа 2: Пособие для врачей. – М., 2000.
6. Майкл Т., МакДермотт. Секреты эндокринологии. – М., 1998. – С. 2721-272.
7. Munro G.E., Ford M.G. // Drug and appetite / Edited by T. Silver Stone. London – New York – Paris – San Diego, 1982. – P. 125-157.
8. Stocking J.R. // Clin. Chem. – 1996. – Vol. 42. N 1. – P. 188-192.