Оригинальные работы

МЕТФОРМИН КАК МОДИФИКАТОР ТИРЕОТРОПИН-ИНГИБИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА ТИРОКСИНА

Л.М. Берштейн, Е.В. Цырлина, А.А. Крюковских (Порозова), Т.Е. Порошина, И.Г. Коваленко

ГУН НИИ онкологии Росздрава им. проф. Н.Н. Петорва (генеральный директор – член-корреспондент РАМН, профессор В.Ф. Семиглазов), Санкт-Петербург

У 22 пациентов без сахарного диабета (8 – первичный гипотиреоз, 9 – нетоксический узловой зоб, 5 – дифференцированный рак щитовидной железы не менее чем после 6 мес с момента операции) в возрасте 24–65 лет исследовали влияние назначения метформина (1 г/день) на тиреотропинингибирующий эффект фиксированной дозы (в среднем 66,4 мкг/день) L-тироксина. Установлено, что у 11 больных (без особой зависимости от формы тиреоидной патологии) назначение метформина привело к достоверному (-72,8%; p = 0,035) снижению уровня ТТГ в крови, не вызывая изменений концентрации св. T_4. В целом, подтверждая и расширяя результаты исследований R. Vigersky et al. (2006), настоящая работа нуждается в продолжении в отношении уточнения предикативных критериев для назначения метформина с обозначенной целью (тип тиреоидной патологии, доза тироксина и бигуанида, ТПО-антителоносительство, состояние углеводного обмена, возраст и т.д.).

Metformin as a modifier of thyrotropin-inhibiting effect of thyroxine

L.M. Berstein, E.V. Tsyrlina, A.A. Krjukovskih (Porozova), T.E. Poroshina, I.G. Kovalenko,

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

In 22 patients aged 24-65 without diabetes mellitus (8 with primary hypothyroidism, 9 with nontoxic nodular goiter and 5 with differentiated thyroid carcinoma not less than 6 mo after surgery) the study was conducted with the aim to discover whether metformin (1 g/day) added to the fixed dose of L-thyroxine (in average 66.4 mcg/day) demonstrates any additional inhibitory effect on blood serum TSH level. In 11 responding to such treatment patients (practically, not depending of the type of thyroid pathology) this additional effect was rather significant (-72.8%, p = 0.035) and was not associated with change in the fT4 level. Supporting and expanding observations of R. Vigersky et al. (2006), this approach warrants further study especially in relation to discovery of the factors predicting mentioned favourable metformin effect.

Введение

Влияние бигуанидов на функцию щитовидной железы (ЩЖ) изучено недостаточно: за исключением отрывочных клинических и экспериментальных наблюдений отсутствуют четкие указания на их способность существенным образом влиять на активность гипоталамогипофизарно-тиреоидной системы. В частности, применение метформина в течение 3 мес не индуцировало заметных изменений в уровне ТТГ, а также свободных фракций T_3 и T_4 в крови больных с абдоминальной (висцеральной) формой ожирения [13]. Однако тот же препарат препятствовал развитию морфологических и лабораторных признаков угнетения функционального состояния щитовидной железы у кроликов, которым в течение длительного времени скармливался холестерин [12]. Липидиндуцированная блокада функции щитовидной железы подтверждалась, кстати, и в экспериментах, проводившихся на крысах [4]. При этом по данным, достаточно давно полученным в нашей лаборатории, использование фенформина в программе метаболической реабилитации страдавших гиперлипидемией больных раком молочной железы и толстой кишки приводило к повышению содержания связанного с белком йода в их крови [6], и с помощью этого лекарственного средства удалось предотвратить опосредованное гиперинсулинемией повышение массы новорожденных у экспериментальных животных, подвергшихся иммунизации экстрактом тиреоидной ткани [3]. Как следствие, недавнее сообщение R. Vigersky et al. [14] привлекло к себе внимание на том основании, что у 4 больных гипотиреозом (трое из которых страдали сахарным диабетом) присоединение метформина к L-тироксину приводило к дополнительному и достоверному подавлению уровня ТТГ в крови.

Сочтя целесообразным расширить эти наблюдения как за счет числа пациентов, так и характера заболевания щитовидной железы, мы провели исследование, в котором у больных, *не страдающих сахар-*

ным диабетом, оценили эффект сочетанного воздействия метформина и L-тироксина по сравнению с изолированным приемом тироксина.

Материал и методы

В исследование было включено 22 больных (из них 21 женщина). У 9 (возраст – 36–65 лет) имелся нетоксический зоб с узловым образованием, размеры которого превышали 1 см. 8 человек (37–57 лет) страдали первичным гипотиреозом и 5 пациентов (24–57 лет) – дифференцированным раком щитовидной железы (РЩЖ). В последнем случае больные привлекались к исследованию не менее чем через 6 мес после оперативного лечения и не имели каких-либо признаков прогрессирования заболевания. Критериями исключения из исследования были наличие у больных сахарного диабета, какой-либо иной, помимо упомянутой, соматической патологии и постоянный прием каких-либо фармакологических препаратов в течение 3 мес, предшествующих началу работы. Гиперхолестеринемия свыше 6,0 ммоль/л отмечена у 13 больных.

Схема исследования была следующей. Исходное обследование на фоне ведения больных на L-тироксине (не менее 3 мес)[1], присоединение к фиксированной, то есть ранее использовавшейся дозе L-тироксина метформина (“Сиофор”, “Берлин-Хеми”) по 0,5 г 2 раза в день в течение 3 мес). Далее происходила отмена метформина, и пациенты продолжали получать ту же дозу L-тироксина (этап после отмены метформина в данной статье не рассматривается, поскольку необходимые материалы находятся в стадии накопления). Особенностью настоящей работы явилось использование умеренных дневных доз L-тироксина (в среднем – 64,4 ± 6,8 мкг, при РЩЖ – 102,5 ± 7,5 мкг).

Обследование включало осмотр, антропометрию, УЗИ щитовидной железы (исходно), определение в крови ТТГ, св. T_4 и антител к ТПО, а также глюкозы, общего холестерина и суммарных липопротеидов. Кровь для анализов отбиралась из локтевой вены не позднее 10.00 утра и после 12–14-часового ночного голодания. После 30–40 мин отстаивания при комнатной температуре кровь центрифугировали и сохраняли сыворотку при –20 °С вплоть до определения. После получения предварительной информации все основные одноименные анализы одного и того же больного производились одномоментно, чтобы не было необходимости вносить поправку на погрешности процедуры, связанные с определением в разные дни или с помощью различных наборов. Уровень св. T_4 определяли иммуноферментным методом с помощью наборов Monobind (Коста-Меса, США), а содержание в крови ТТГ и антител к ТПО – ИФА-наборами “Хема-Медика” (Россия). Необходимые измерения проводили на автоматическом анализаторе АИФ-Ц-01С (Санкт-Петербург). Глюкозу в сыворотке крови определяли энзимоколориметрическим (глюкозооксидазным) методом с помощью наборов фирмы “Импакт” (Москва). Содержание в крови суммарных β- и пре-β-липопротеидов оценивали по М. Ледвина [7], холестерин – энзимоколориметрически (“Ольвекс”, Санкт-Петербург).

Статистическая обработка данных производилась при помощи программного пакета STATISTICA 6.0 и программы SigmaPlot 2000. Приводимые ниже результаты представлены как M ± SE, то есть как среднее значение и его ошибка. Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Динамика содержания ТТГ в крови больных, получавших только тироксин или последний в комбинации с сиофором, отражена в таблице 1.

Выяснилось, что *снижение уровня* ТТГ в крови в результате приема тироксина и метформина составляет в среднем 35,6% по сравнению с концентрацией ТТГ у тех же больных в момент завершения изолированного приема тироксина. Однако выявленное различие при сравнительной оценке тиреотропинемии не достигает статистической значимости ($p = 0,13$). На фоне комбинации тироксина и метформина *частота подавления* уровня ТТГ в крови не менее чем на 30% от его концентрации, достигнутой

Таблица 1. Динамика содержания ТТГ и св. T_4 в крови больных на фоне лечения тироксином и комбинацией тироксина с сиофором ($n = 22$)

Параметр	К окончанию изолированного приема тироксина	К завершению 3-месячного курса приема той же дозы тироксина и сиофора	p
ТТГ (мЕд/л)	3,23 ± 0,52	2,08 ± 0,53	p 0,13
св. T_4 (пмоль/л)	14,7 ± 0,9	14,8 ± 0,9	p 1,0

[1] 7 больных, которым тироксин назначался впервые, принимали его в течение 3 мес, затем обследовались и переводились на комбинацию тироксина с метформином. Данные о них в настоящем сообщении не выделялись и рассматривались в общей группе.

Таблица 2. Сравнение исходных антропометрических и лабораторных данных у больных, ответивших (А; n = 11) и не ответивших (Б; n = 11) дополнительным подавлением уровня ТТГ в ответ на присоединение к тироксину метформина

Группа	Возраст (лет)	Дневная доза тироксина (мкг)	Индекс массы тела (ИМТ), (Кетле)	ТТГ (мЕд/л)	АТ к ТПО (мЕд/л)	Холестерин (ммоль/л)	p
А	46,6 ± 3,0	76,2 ± 9,6	26,2 ± 1,7	3,7 ± 0,8	220,5 ± 215,5	6,8 ± 0,3	0,13
Б	49,6 ± 2,7	57,0 ± 7,7	27,5 ± 0,8	2, 7± 0,7	316,3 ± 159,3	6,5 ± 0,5	0,71

Примечание. Под ответом на прием комбинации тироксина и метформина понималась способность к подавлению уровня ТТГ в крови не менее чем на 30% от его концентрации, достигнутой в результате изолированного приема той же дозы тироксина (см. текст).

Таблица 3. Сопоставление характеристик настоящего исследования с работой R.Vigersky et al.

Параметр	Работа R.Vigersky et al.	Настоящее исследование
Число больных	4	22
Нозологические формы	Гипотиреоз	Гипотиреоз, узловой нетоксический зоб, рак щитовидной железы
Сахарный диабет у больных	Да	Нет
Средний возраст (лет)	66,5	48,0
Средняя дневная доза тироксина (мкг)	170,0	66,4
Исходный уровень ТТГ (мЕд/л)	1,31	3,23
Средняя степень подавления уровня ТТГ на комбинации тироксина с метформином (сиофором) (%)	–77,8	–35,6

в результате изолированного приема той же дозы тироксина (что рассматривалось как показатель положительного ответа), определялась в 4 случаях из 9 (узловой зоб), в 4 из 8 (гипотиреоз), в 3 из 5 (РЩЖ) и в 11 из 22 (все наблюдения), то есть наблюдалась у каждого второго пациента и в небольшой степени зависела от характера заболевания. При этом концентрация св. T_4 достоверно не изменялась и в сравниваемых группах не различалась (табл. 1). В целом в группе при приеме комбинации тироксина с метформином не было зафиксировано и существенного изменения уровня антител к ТПО (388,20 ± 141,67 мЕд/л к моменту завершения изолированного приема тироксина и 310,71 ± 133,47 мЕд/л через 3 мес от присоединения метформина к тироксину; p = 0,69).

Сопоставление характеристик 11 больных, ответивших снижением уровня ТТГ на прием упомянутой комбинации лекарственных средств (**responders, А**), и 11 больных, не ответивших подобным снижением (**non-responders, Б**), выявило отсутствие заметных различий в исходной концентрации ТТГ и холестерина в крови, уровне антител к ТПО, возрасте и индексе массы тела (табл. 2).

При этом динамика уровня ТТГ от момента завершения изолированного приема тироксина к окончанию приема комбинации тироксина и метформина была следующей: от 3,7 ± 0,8 мЕд/л до 1,0 ± 0,3 мЕд/л (-72,8%; p = 0,035) в группе А и от 2,7 ± 0,7 мЕд/л до 3,2 ± 0,9 мЕд/л (+15,6%; p = 0,38) в группе Б. Усредненная дневная доза тироксина демонстрировала тенденцию к более высоким значениям в группе А (см. табл. 2). Соответственно при расчете на единицу ИМТ средняя доза тироксина в группе А составила 2,9 мкг, а в группе Б лишь 2,07 мкг.

В то же время следует отметить, что, помимо отличий в числе прослеженных больных и изученных заболеваний щитовидной железы, а также того фактора, что привлеченные пациенты не страдали диабетом, в нашем исследовании возраст больных и дневная доза тироксина были существенно ниже, а исходный уровень ТТГ – выше, чем в упоминавшейся работе R. Vigersky et al. [14] (табл. 3).

Рассматривая возможные механизмы и причины, по которым метформин мог бы усиливать тиреотропинингибирующее действие тироксина, очевидно, следует принимать во внимание возможность влияния его как на центральные, так и периферические отделы гипоталамогипофизарно-тиреоидной системы. Порог чувствительности центрального регуляторного звена последней к торможению тиреоидными гормонами (set-point) постоянно находится в центре внимания исследователей. В частности, недавно показано, что селективные ретиноиды или рексиноиды (бексаротен) способны оказывать влияние на этот порог, причем скорее всего на уровне гипофиза [10]. В этом отношении существенно, что постоянное (в течение не менее 5 мес) введение крысам фенформина усиливало ингибирующий эффект тироксина на компенсаторную гипертрофию остав-

шейся после гемитиреоидэктомии доли щитовидной железы, то есть на процесс, опосредуемый продукцией/секрецией тиреотропина [1].

Учитывая данный аспект проблемы, не следует забывать, что чувствительность set-point к модификации может быть различной при применении различных (умеренных и более высоких) доз тироксина. Данное обстоятельство необходимо принимать во внимание при сопоставлении полученных нами данных с результатами работы R. Vigersky et al. [14], а также при планировании дальнейших исследований. При этом отметим, что хотя чувствительность использовавшегося нами ИФА-набора для определения уровня ТТГ не была сверхвысока (<0,12 мЕд/л), вряд ли этот момент мог сыграть решающую роль при проведении настоящей работы или значимо отразиться на ее итогах.

Говоря о возможном "периферическом механизме", прежде всего, необходимо иметь в виду тот упоминавшийся факт, что холестерин и некоторые фракции белок-ассоциированных липидов крови способны оказывать модифицирующее, причем преимущественно ингибирующее влияние на морфологию и функцию щитовидной железы. Соответственно снятие "липидного тормоза" (что, по крайней мере, частично, может достигаться и с помощью бигуанидов), вероятно, небезразлично для взаимодействия тиреоидных гормонов с тиреотропин-секретирующим аппаратом. Интересно, что хотя недавно обнаруженный самостоятельный (то есть вне приема тироксина) тиреотропининингибирующий эффект статинов объяснялся преимущественно на основе иммунологических механизмов [8], их гиполипидемическое действие могло, как следует из только что сказанного, также быть вовлечено в этот процесс. Следует, правда, подчеркнуть, что, по нашим данным (см. табл. 1) и другим наблюдениям [3], достаточно длительный прием метформина в отличие от ситуации с симвастатином [8] не оказывает влияния на содержание в крови свободного тироксина, что оставляет этот вопрос открытым для дальнейшего анализа.

Возможно, необходимо упомянуть также многообразные связи, существующие между щитовидной железой, тиреоидным гомеостатом и эстрогенами [2, 5], одним из практических приложений чего явилась недавняя попытка применить ингибиторы ароматазы в целях терапии нетоксического мультинодулярного зоба [11]. В настоящее время трудно сказать, имеет ли данное обстоятельство отношение к модификации под влиянием бигуанида тиреотропининингибирующего эффекта тироксина. Тем не менее заслуживает в качестве одного из примеров упоминание, что, помимо хорошо известного использования метформина в терапии поликистоза яичников, этот препарат способен задерживать наступление менархе у девочек с ее ранненормальным приходом и не исключено, что позитивный эффект в данном случае связан не только с устранением инсулинорезистентности, но и с воздействием на стероидный (не только андрогенный, но и эстрогенный) компонент [9]. Такой вывод подтверждается и некоторыми другими наблюдениями [15].

В итоге данного этапа исследования можно сделать вывод, что метформин демонстрирует наклонность к усилению подавляющего секрецию тиреотропина эффекта L-тироксина и это, по крайней мере, частично подтверждает и расширяет наблюдения R. Vigersky et al. В перспективе такой подход может позволить снизить дозу L-тироксина у больных узловым зобом и особенно раком щитовидной железы, страдающих сопутствующей патологией (типа кардиопатии, гипертонии и др.). Не исключен и дополнительный позитивный эффект в отношении влияния на липидный обмен, избыток массы тела и ряд других параметров, связанных в том числе с противоопухолевой резистентностью организма.

Список литературы

1. *Берштейн Л.М.* Влияние некоторых препаратов на способность тироксина к подавлению компенсаторной гипертрофии щитовидной железы у крыс // Фармакология и токсикология. 1979. № 6. С. 651–654.
2. *Берштейн Л.М.* Онкоэндокринология: традиции, настоящее и перспективы. СПб.: Наука, 2004.
3. *Берштейн Л.М., Окулов В.Б., Александров В.А. и др.* Влияние фенформина на массу плодов у крыс, предварительно иммунизировавшихся экстрактом гомологичной щитовидной железы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1981. Т. 91, № 5. С. 616–617.
4. *Берштейн Л.М., Саатов Т.С., Саипов Т.Д. и др.* Влияние липопротеидов сыворотки крови человека на некоторые показатели тиреоидной функции у крыс // Проблемы эндокринологии. 1982. Т. 28, № 3. С. 72–76.
5. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Эндокринология. М.: Медицина. 2000.
6. *Дильман В.М., Берштейн Л.М., Цырлина Е.В. и др.* Коррекция гормонально-метаболических нарушений у онкологических больных. Влияние бигуанидов (фенформина и адебита), мисклерона и дифенина // Вопросы онкологии 1975. Т. 21, № 11. С. 33-39.
7. *Ледвина М.* Определение β-липопротеидов сыворотки турбидиметрическим методом // Лабораторное дело. 1960. № 3. С.13–17.
8. *Gullu S., Emral R., Bastemir M. et al.* In vivo and in vitro effects of statins on lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis // Eur. J. Endocrinol. 2005. V. 153. P. 41–48.
9. *Ibanez L., Valls C., Ong K. et al.* Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth, and augments adult

height: a randomized study in low-birthweight girls with early-normal onset of puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. V. 91. P. 2068–2073.

10. *Janssen J.S., Sharma V., Berenz A.J. et al.* RXR-selective retinoids (rexinoids) affect TSH "set-point" in thyrotropes. Proc. 88-th Annual Meeting of Endocrine Soc. (USA). Boston, 2006.
11. *Knight J.S., Satchidanand R.Y., Yiangu C. et al.* A double-blind randomised trial to evaluate the effect of anastrozole for the treatment of non-toxic multinodular goiter // Int. J. Clin. Pract. 2006. V. 60. P. 911–913.
12. *Marquie G., Agid R.* Prevention with dimethylbiguanide of thyroid changes caused by an atherogenic diet in rabbits // J. Physiol (Paris). 1972. V. 65 (Suppl.). P. 270–271.
13. *Oleandri S.E., Maccario M., Rosetto R. et al.* Three-month treatment with metformin or dexfenfluramine does not modify the effects of diet on anthropometric and endocrine-metabolic parameters in abdominal obesity // J. Endocrinol. Invest. 1999. V. 22. P. 134–140.
14. *Vigersky R.A., Filmore-Nassar A., Glass A.R.* Thyrotropin suppression by metformin // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. V. 91. P. 225–227.
15. *Vrbikova J., Hill M., Starka L. et al.* The effects of long-term metformin treatment on adrenal and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome // Eur. J. Endocrinol. 2001. V. 144. P. 619–628.

Редакционный комментарий к статье Л.М. Берштейна и соавт.

Хотя ранее в медицинской литературе уже появлялись сообщения о способности метформина снижать уровень ТТГ у получающих тироксин пациентов, в отечественной литературе – это первая работа, специально посвященная изучению данной проблемы. Надо сказать, что у клинициста при чтении этой статьи возникает ряд вопросов, прежде всего, связанных с назначением метформина лицам без диабета при отсутствии решения этического локального комитета о возможности такого назначения и о неоднородности выборки лиц, получающих тироксин (в частности, упомянутые узловые образования в 1 см без цитологической характеристики). Вместе с тем работа, несомненно, важна для клиницистов (возможно, не только по тем позициям, которые привлекли внимание авторов как способ снизить уровень ТТГ при супрессивной терапии, но и, в большей степени, как информация к размышлению об адекватности критериев компенсации гипотиреоза у лиц, принимающих метформин. В этом плане работа, бесспорно, заслуживает обсуждения и публикуется как оригинальная работа с дискуссионным дизайном и выводами.

Г.А. Мельниченко