

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ЛОМОНОВА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА

**РОЛЬ АДИПОКИНОВ В РАЗВИТИИ
ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
И ГИПОТИРЕОЗОМ**

14.01.02 – эндокринология

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Вербовой Андрей Феликсович

Самара 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Сахарный диабет и сердечно-сосудистая система.....	10
1.2. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных гипотиреозом	18
1.3. Особенности сочетанного течения гипотиреоза и сахарного диабета 2 типа	25
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Клиническая характеристика обследованных лиц	30
2.2. Методы исследования.....	36
2.3. Методы статистической обработки материала	38
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1. Состояние углеводного и липидного обменов у обследованных больных гипотиреозом, сахарным диабетом 2 типа и их сочетанием	39
3.2. Содержание адипокинов у обследованных больных гипотиреозом, сахарным диабетом 2 типа и их сочетанием	43
3.3. Данные эхокардиографического исследования пациенток	48
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	55
Выводы.....	75
Практические рекомендации.....	76
Список сокращений и условных обозначений.....	77
Список литературы.....	79

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

В современной клинической практике врачи все чаще встречаются с больными, имеющими не одну патологию, а несколько. Такое одновременное наличие у пациента сразу комплекса различных заболеваний называется коморбидностью и вносит определенные сложности в диагностику и лечение таких пациентов, так как заболевания могут отягощать течение друг друга.

Численность больных с коморбидными состояниями в настоящее время увеличивается. Типичным примером коморбидности является метаболический синдром. Основной его компонент – ожирение, на фоне которого возникают метаболические нарушения, приводящие к развитию таких заболеваний как сахарный диабет (СД) 2 типа, подагра, дислипидемия, сердечно-сосудистая патология. Число больных с СД 2 типа и сосудистой патологией неуклонно увеличивается и приводит к уменьшению продолжительности жизни пациентов, ранней инвалидизации, снижению качества жизни.

Определенную роль в развитии ожирения играет и тиреоидная недостаточность. Она приводит к снижению уровня основного обмена, что способствует набору веса. Также гиподисфункция щитовидной железы приводит к нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы и нарушениям липидного обмена.

Гипотиреоз является достаточно распространенной эндокринной патологией, занимая второе место после сахарного диабета. Распространенность этого заболевания зависит от многих факторов, среди которых возраст, пол, регион проживания. Наиболее часто первичный гипотиреоз регистрируется у лиц старшего возраста (причем чаще у женщин). У пациентов данной возрастной группы, как правило, имеется ряд сопутствующих заболеваний, а гипотиреоз может осложнять их течение.

По данным ряда авторов тиреоидная недостаточность у пациентов с СД 2 типа встречается чаще, чем в популяции и может даже увеличивать риск

развития сахарного диабета [Xu C., Zhou L., Wu K., et al., 2019]. Сочетание гипотиреоза и СД характеризуется более частыми диабетическими осложнениями [Brenta G., Caballero A.S., Nunes M.T., 2019], ухудшением контроля гликемии [Cho JH, Kim HJ, Lee JH, Park IR et al., 2016], более выраженными негативными изменениями липидного обмена [Юзвенко Т.Ю., 2015; Серкин Д.М., Серкина М.В., Серебрякова О.М., Гринь Н.О., 2017; Петрик Г.Г., 2011] и дополнительным отрицательным влиянием на сердечно-сосудистую систему [Крутиков Е. С., Цветков В. А. и соавт., 2017; Федорова А.П., Серебрякова О.В., Серкин Д.М. и соавт., 2016].

Важную роль в развитии обменных нарушений при ожирении играет непосредственно сама жировая ткань. Она является источником целого ряда биологически активных веществ – адипоцитокинов. Многие из них достаточно известны и их значение в развитии ряда ассоциированных с ожирением заболеваний продолжает изучаться в настоящее время. К таким адипокинам относятся лептин, резистин, адипонектин. Так, уровень лептина резко увеличивается при ожирении и СД 2 типа, что неоднократно подтверждалось в статьях отечественных и иностранных авторов [Долгих Ю.А. Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., 2013; Martins Mdo C, Lima Faleiro L, Fonseca A., 2012; Liu W., Zhou X., Li Y., et al., 2020]. Адипонектин, напротив, оказывает положительное воздействие на углеводный и жировой обмен, а его уровень снижается при избыточной массе тела и ожирении. Гипоадипонектинемия способствует развитию диабета и увеличивает риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии [Farooq R., Amin S., Nayat Bhat M., et al., 2017; Fisman E.Z., Tenenbaum A., 2014]. Роль резистина в развитии метаболических нарушений при ожирении окончательно не определена, хотя есть данные о его влиянии на развитие нарушений углеводного обмена [Knights A.J., Funnell A.P., Pearson R.C., et al., 2014; Derosa G., Catena G., Gaudio G., D'Angelo A, Maffioli P., 2019]. При этом в литературе имеются данные о роли гиперрезистинемии как предиктора сердечно-сосудистых заболеваний [Menzaghi C., Vacci S., Salvemini L., et al., 2014; Авсарагова А.З., Астахова З.Т., Ремизов О.В., 2019].

В связи с этим интерес представляет изучение особенностей сочетания этих заболеваний, а также изучение содержания адипокинов и их роли у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом в развитии метаболических нарушений по сравнению с пациентами, имеющими только СД либо только гипотиреоз.

Цель исследования: определить особенности сочетанного течения СД 2 типа и гипотиреоза путем оценки взаимосвязи адипокинов и гормонально-метаболических показателей.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинических проявлений у больных с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза.

2. Дать характеристику углеводного обмена обследованных лиц путем определения глюкозы плазмы натощак, базального уровня инсулина и расчета индекса инсулинорезистентности НОМА-IR.

3. Изучить особенности липидного обмена обследованных лиц путем определения общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, а также расчета индекса атерогенности.

4. Проанализировать взаимосвязи между адипонектином, лептином и резистином и показателями углеводного и жирового обменов у больных СД 2 типа, гипотиреозом и их сочетанием.

5. Оценить взаимосвязь эхокардиографических параметров с адипокинами и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR у больных СД 2 типа, гипотиреозом и их сочетанием.

Научная новизна работы.

В диссертации изучена роль адипокинов в развитии гормональных, метаболических и эхокардиографических нарушений при гипотиреозе, СД 2 типа и их сочетании.

Установлено, что сочетание СД 2 типа и гипотиреоза сопровождается большей частотой осложнений: диабетической полинейропатии, диабетической ретинопатии, ИБС, АГ.

Показано, что инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия наиболее выражены при сочетании гипотиреоза и СД 2 типа. Резистин принимает участие в развитии инсулинорезистентности у пациенток с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза.

Установлено, что сочетание сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза характеризуется максимальным уровнем лептина и минимальным – адипонектина.

Определено, что на развитие атерогенных нарушений при гипотиреозе, оказывают влияние гиперлептинемия и гипoadипонектинемия.

Показано, что на процесс ремоделирования миокарда при гипотиреозе оказывает влияние избыточная масса тела. Гипoadипонектинемия и гиперрезистинемия оказывают влияние на ремоделирование миокарда при СД 2 типа.

Теоретическая и практическая значимость.

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе, а также в работе врачей общей практики, терапевтов, эндокринологов.

Методология и методы исследования.

Методология диссертационного исследования основана на изучении и обобщении данных литературы о взаимосвязи адипокинов и гормонально-метаболических показателей у больных СД 2 типа и гипотиреозом. Для достижения цели и выполнения поставленных задач был составлен план всех этапов работы, выбраны объекты исследования, подобран комплекс современных методов исследования.

Объектами исследования стали женщины с сахарным диабетом 2 типа, гипотиреозом и их сочетанием. Были использованы следующие методы исследования: лабораторный (биохимический анализ крови), инструментальный (эхокардиография), клинико-статистический.

Математическую обработку полученных данных проводили, используя современные компьютерные программы.

Результаты исследований систематизированы и статистически обработаны.

Положения, выносимые на защиту.

1. Максимально выраженная инсулинорезистентность и гиперинсулинемия при сочетании сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза обуславливает более тяжелое совместное течение этих заболеваний. В развитии инсулинорезистентности у данной категории больных определенную роль играет резистин.

2. Сочетание СД 2 типа и гипотиреоза характеризуется более частым развитием диабетической полинейропатии, диабетической ретинопатии, ИБС и АГ, относительно пациенток с изолированными заболеваниями.

3. Гиперлептинемия и гипoadипонектинемия участвуют в развитии атерогенной дислипидемии при гипотиреозе.

4. Гипертрофия миокарда левого желудочка и его диастолическая дисфункция выявлена у пациенток всех трех групп. При гипотиреозе на процесс ремоделирования миокарда оказывает влияние избыточная масса тела, а при СД 2 типа – гипoadипонектинемия и гиперрезистинемия.

Внедрение результатов исследования.

Результаты диссертация внедрены в работу отделений эндокринологии №1 и №2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница №6». Также результаты диссертационной работы используются на различных этапах до- и последипломного образования: в курсе лекций и практических занятий по эндокринологии для студентов, клинических ординаторов, слушателей института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Степень достоверности.

Использование достаточного объема выборки и современных методов исследования определяет достоверность полученных результатов. Комиссия по проверке первичной документации под председательством д.м.н., профессора Шпигеля А.С., в составе членов комиссии: д.м.н., профессора Трухановой И.Г.; д.м.н., доцента Золотовской И.А.; к.м.н, доцента Дьячкова В.А. пришла к заключению, что материалы работы достоверны. Доля участия автора в накоплении информации более 80%, а в обобщении и анализе материала – до 100%.

Для обработки полученных данных использованы методы описательной статистики, корреляционного и регрессионного анализов.

Апробация работы.

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом 12.09.2018 (протокол № 194).

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на XIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2018), VI Съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2019), На XIV Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2019).

Диссертационная работа была заслушана и обсуждена на совместном заседании кафедр эндокринологии, терапии ИПО и хирургических болезней №1 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 30.11.20 г. (протокол №5).

Личный вклад автора.

Автором разработан план диссертационного исследования, обследованы пациенты с СД 2 типа, первичным гипотиреозом и их сочетанием, а также лица, вошедшие в контрольные группы. Диссертант принимал участие в клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании пациентов, составлял таблицы в программе Microsoft Office Excel для статистической обработки полученного материала.

Публикации.

По материалам исследования опубликовано 9 работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых Всероссийской аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 103 страницах машинописного текста, включает 7 таблиц и 7 рисунков. Работа написана в классическом стиле и содержит следующие разделы: оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы. Список литературы включает 202 источника, из них – 110 отечественных и 92 зарубежных.

Соответствие заявленной специальности и связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.02 – Эндокринология. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работа является частью комплексной темы «Комплексный подход к изучению гормональных и метаболических параметров при эндокринных заболеваниях» с номером государственной регистрации № АААА-А18-118112690087-6.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Сахарный диабет и сердечно-сосудистая система.

Число больных сахарным диабетом продолжает неуклонно расти как в РФ, так и во всем мире. По данным Федерального регистра общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете на окончание 2018 г., составила 4 584 575 человек (3,1% населения РФ), из них 92% - это пациенты с СД 2 типа [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., 2019]. В то же время, результаты исследования NATION показали, что более половины случаев СД2 (~54%) в России остаются недиагностированными, и его истинная распространенность может составлять порядка 5,6 %. [Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., 2016].

Более 90% пациентов с СД 2 типа имеют ожирение, которое рассматривается как независимый фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. [Аметов А.С., Прудникова М.А., 2016]. На фоне снижения массы тела на 5–10% отмечается улучшение гликемического контроля, а также снижение некоторых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инсулинорезистентность, уровень АД, концентрация триглицеридов и маркеров воспаления [Галстян Г.Р., Шестакова Е.А., Скляник И.А., 2017].

Сочетание висцерального ожирения, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гипергликемии при СД 2 типа ускоряет развитие и прогрессирование атеросклероза, а также связанных с ним заболеваний, повышая тем самым риск развития сердечно-сосудистых осложнений [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2012]. Развитие диабета повышает риск сердечно-сосудистой смертности в 2 раза у мужчин и в 4 раза у женщин, что позволяет определить этих пациентов в категорию высокого либо очень высокого сердечно-сосудистого риска. [Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А., 2014].

Для пациентов с СД 2 типа характерным является развитие у них атеросклероза в более молодом возрасте и значительно более быстрое его прогрессирование [Аметов А.С., Петрик Г.Г., Космачева Е.Д. и соавт., 2018]. Так, нарушения липидного обмена той или иной степени имеют 69% больных СД 2 типа [Slender M., Eaton S., Clark D., Hopkinson P., 2000]. Большое значение в развитии раннего атеросклероза имеет развитие специфического нарушения жирового обмена у больных СД 2 типа – диабетической дислипидемии. Диабетическая дислипидемия характеризуется повышением уровня триглицеридов (ТГ) и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Кроме того, происходит увеличение концентрации наиболее атерогенного холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [Демидова Т.Ю., 2011]. У больных СД высокий уровень триглицеридов и низкий уровень липопротеидов высокой плотности встречаются почти в три раза чаще, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. У 14% пациентов с гипертриглицеридемией имеется СД 2 типа [Christian J. B., Bourgeois N., Snipes R. et al., 2011].

Данные изменения липидного спектра способствуют развитию атеросклероза независимо от повышения уровня общего холестерина плазмы [Гуревич М.А., 2017]. При этом у женщин, больных СД 2 типа, отмечается более низкий уровень холестерина ЛПВП, чем у мужчин. А такие показатели, как общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности половых различий не имеют [Gilani, S. Y. et al., 2010].

При СД 2 типа инсулинорезистентность и гипергликемия также оказывают существенное влияние на атерогенез, индуцируя вазоконстрикцию, воспаление и тромбоз. При наличии инсулинорезистентности множественное атеросклеротическое поражение коронарных артерий определяется чаще, чем при нормальной чувствительности к инсулину [Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П., и соавт. 2011].

В исследовании DECODE было показано, что при гликемии более 8 ммоль/л риск развития сердечно-сосудистой патологии возрастает в 2 раза. В то же время, снижение гликемии всего лишь на 2 ммоль/л снижает риск смертельного исхода при СД на 20–30%. [Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А., 2014]. Снижение чувствительности к инсулину также значительно увеличивает предрасположенность к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2 типа. [Meier M., Hummel M., 2009, Арутюнов Г.П., 2004.]

К особенностям сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД можно отнести также стертость клинической картины. Лишь около 50% больных сахарным диабетом знают о наличии у них сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку частота безболевого формы ИБС при этом заболевании достигает 30–50%, а почти 25% инфарктов миокарда у лиц с диабетом протекают бессимптомно [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2012].

Диабетическая кардиомиопатия при СД 2 типа обуславливает развитие у пациентов сердечной недостаточности вне зависимости от наличия у них ИБС. Факторами риска формирования сердечной недостаточности у лиц с СД 2 типа являются неудовлетворительная компенсация углеводного обмена, пожилой возраст, увеличение индекса массы тела, инсулинотерапия, наличие микроальбуминурии, протеинурии и диабетической ретинопатии [MacDonald M.R., Petrie M.C., Varyani F. et al., 2008; Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б., 2016].

Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) у больных СД 2 типа является ранним доклиническим проявлением кардиомиопатии, по мере прогрессирования которого развиваются клинические симптомы ХСН. При наличии сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, особенно артериальной гипертензии, частота выявления ДДЛЖ значительно увеличивается и может достигать 85% [Аметов А.С., Сокарева Е.В. и соавт., 2008].

По данным Сапожниковой Е.И. и соавт. [2013] нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка у больных с АГ и

гипергликемией (СД 2 типа либо нарушением толерантности к глюкозе) определялась чаще, чем у пациентов с нормогликемией. В работе Денисовой А.Г. и соавт. [2016] эхокардиографические признаки нарушения диастолической функции ЛЖ были выявлены у всех больных СД 2 типа, однако при сочетании СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ и ИБС) степень выраженности диастолических расстройств нарастала, что проявлялось в увеличении частоты псевдонормального и рестриктивного типов диастолической дисфункции. Эти данные позволили авторам сделать вывод, что степень выраженности диастолической дисфункции ЛЖ при СД 2 типа является прогностически значимым фактором в формировании ХСН.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является важным предиктором сердечно-сосудистой смертности. Согласно данным, представленным Крюковым Н.Н., Титовой Ю.Ф. и соавт. [2015], у пациентов среднего сердечно-сосудистого риска, особенно с резистентностью к инсулину, уже имеются начальные изменения в геометрической структуре сердца без увеличения массы миокарда и нарушения релаксации миокарда.

Ремоделирование сердца – это процесс его комплексного изменения, включающий увеличение массы миокарда, дилатацию камер и нарушение геометрических параметров желудочков [Беленков Ю. Н., 2004]. Наиболее прогностически неблагоприятным вариантом ремоделирования миокарда является концентрическая гипертрофия левого желудочка (КГЛЖ). [Ganau A., Devereux R., Roman M., 1992].

Метаболические нарушения и ожирение при сахарном диабете 2 типа способствуют развитию гипертрофии ЛЖ, как в целом, так и при наличии сопутствующей артериальной гипертензии [Bertoni A.G., Goff D.C., D'Agostino R.V. et al., 2006]. По результатам исследования Strong Heart Study установлено достоверно значимое увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и утолщение стенок ЛЖ у больных СД 2 типа. При этом данные изменения не зависели от пола пациентов [Palmeri V., Bella J.N., Arnett D.K. et al., 2001]. Анализ 1932 результатов эхокардиографии показал, что ГЛЖ чаще

встречалась у пациентов с СД 2 типа [Eguchi K., Boden-Albala B., Jin Zh. et al., 2008]. Сапожникова Е.И. и соавт. [2012] сообщают о более частом формировании КГЛЖ у обследованных лиц с АГ и сахарным диабетом 2 типа, по сравнению с сопоставимыми по возрасту, длительности АГ и степени повышения АД пациентами с гипертензией и нормогликемией либо нарушенной толерантностью к углеводам. По мнению авторов, это может быть объяснено как более высокими значениями ИМТ у пациентов с СД 2 типа, так и с наличием у них длительно существующей гипергликемии.

В литературе также приводятся данные о том, что КГЛЖ чаще развивается на фоне абдоминального ожирения. [Turkbey E.B., McClelland R.L., Kronmal R. A. et al., 2010]. Эта взаимосвязь, вероятно, может быть обусловлена как инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией, приводящими к увеличению ММЛЖ, так и избыточной продукцией в жировой ткани цитокинов [Boudina S., Dale Abel E., 2010].

В жировой ткани секретируется целый ряд биологически активных веществ – адипокинов (лептин, адипонектин, резистин, оментин, висфатин и ряд других). Адипокины влияют на чувствительность клеток к инсулину, метаболизм глюкозы, процессы воспаления и атерогенеза, что позволяет рассматривать их как связующее звено между ожирением, СД 2 типа и сердечно-сосудистой патологией.

Наиболее изученным на сегодняшний день адипокином является лептин. Лептин секретируется адипоцитами в количестве, пропорциональном массе жировой ткани. Продукция лептина в норме выше в подкожной жировой клетчатке, по сравнению с висцеральными жировыми депо [Bluher M., 2014]. При ожирении уровень лептина в сыворотке крови повышается [Васюк Ю.А., Садулаева И.А., Ющук Е.Н. и соавт., 2007]. О.М. Драпкина и соавт. [2016] установили повышение концентрации лептина у пациентов с метаболическим синдромом. Авторами также отмечена достоверно более выраженная гиперлептинемия у женщин по сравнению с мужчинами. Половые различия уровня лептина могут быть обусловлены различиями в характере

распределения жировой ткани в организме, а также стимулирующим влиянием на синтез лептина эстрогенов и прогестерона и подавляющим – андрогенов [Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л., 2001].

Гиперлептинемия принимает участие в формировании инсулинорезистентности. В исследовании Пашенцевой А.В. [2012] установлена положительная взаимосвязь между уровнем лептина и индексом инсулинорезистентности при 2 типе сахарного диабета. I. Osegbe, H. Okpara, E. Azinge [2016] также выявили прямую связь между лептином и степенью инсулинорезистентности у женщин с различными значениями ИМТ. В работе А.Н. Фарман и соавт. [2012] у больных СД 2 типа также была выявлена гиперлептинемия, которая сопровождалась и выраженной дислипидемией. Наиболее высокий уровень лептина при этом был установлен у больных СД 2 типа женского пола с избыточной массой тела и ожирением, что указывает на наличие у них лептинорезистентности большей степени. Взаимосвязи нарушений углеводного обмена с гиперлептинемией авторами установлено не было.

Повышенная концентрация лептина также ассоциирована с основными факторами сердечно-сосудистого риска. По данным Е.Н. Смирновой и соавт. [2017] гиперлептинемия связана с атерогенными изменениями липидного профиля, снижением чувствительности к инсулину и увеличением уровня диастолического АД. Недавние исследования показали, что повышенный уровень лептина также ассоциирован с наличием коронарного атеросклероза [Wang Z., Nakayama T., 2010]. Длительная, хроническая гиперлептинемия у больных ожирением может служить показателем предрасположенности у данной категории лиц к формированию и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии. Драпкиной О.М. и соавт. [2018] было установлено, что с увеличением концентрации лептина повышается риск развития ГЛЖ у пациентов с метаболическим синдромом.

Еще один адипоцитокин – адипонектин рассматривается в качестве антиатерогенного и противовоспалительного фактора [Драпкина О.М.,

Корнеева О.Н., Палаткина Л.О., 2011]. Снижение концентрации адипонектина связано с формированием инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии, дисфункцией эндотелия и утолщением комплекса интима-медиа.

У пациентов с СД 2 типа уровень адипонектина снижен, по сравнению со здоровой группой лиц, сопоставимой по значениям ИМТ [Майоров А.Ю., 2009]. Также представлены корреляции уровня адипонектина с показателями чувствительности к инсулину, свидетельствующие об участии гипoadипонектинемии в формировании инсулинорезистентности. [Stefan N., Vozarova B., Funahashi T. et al., 2002]. Скудаевой Е.С. и соавт. [2011] была обнаружена отрицательная корреляция адипонектина и инсулина, а так же адипонектина и показателя HOMA-IR у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Бутровой С.А. с соавт. [2006] показана гипoadипонектинемия у мужчин с абдоминальным ожирением, которая была связана с такими метаболическими нарушениями, как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, снижение уровня холестерина высокой плотности, снижение чувствительности к инсулину. В то же время, повышение уровня адипонектина у мужчин с сахарным диабетом 2 типа сопровождается увеличением концентрации липопротеидов высокой плотности и снижением уровня триглицеридов и С-реактивного белка (СРБ), что обуславливает снижение сердечно-сосудистого риска [Schulze M.B., Shai I., Rimm E.B. et al., 2005].

По данным Pala L., Monami M., Ciani S. et al. [2012] у пациентов с ИБС уровень адипонектина был значимо ниже, чем в группе контроля. Авторами сделан вывод, что низкий уровень адипонектина может рассматриваться как предиктор развития ИБС. Н. В. Морковских [2010] показано, что гипoadипонектинемия у пациентов с СД 2 типа, может рассматриваться в качестве маркера риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В то же время метаанализ 16 проспективных исследований с участием 14063 пациентов с сердечно-сосудистой патологией показал, что гиперадипонектинемия

ассоциирована с увеличением риска смерти от всех причин и кардиоваскулярной смертности у пациентов с ССЗ [Wu Z.J., Cheng Y.J., Gu W.J., Aung L.H., 2014]. По мнению авторов необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить механизмы, лежащие в основе этого феномена.

На сегодняшний день имеются отдельные сообщения о том, что резистин принимает участие в развитии различных гормонально-метаболических нарушений, а также является фактором сердечно-сосудистого риска. В исследовании Барабановой Н.А. [2017] было установлено достоверное повышение концентрации резистина у мужчин и женщин с СД 2 типа по сравнению с группами контроля. Родионова Л.В. и соавт. [2017] сообщают о повышении уровня резистина у пациентов с АГ. Кроме того в данном исследовании была обнаружена обратная корреляция между содержанием резистина в сыворотке крови и уровнем холестерина ЛПВП.

В работе Takata Y., Osawa H., Kurata M. et al. [2008] установлена положительная взаимосвязь между уровнем резистина и АД у больных СД 2 типа. Множественный регрессионный анализ показал, что гиперрезистинемия служит независимым фактором риска развития АГ у больных СД 2 типа. Также отмечено, что резистин неблагоприятно воздействует на кардиомиоциты, особенно в условиях инсулинорезистентности и гипергликемии. [Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г., 2016]

По данным Н.В. Насрашвили [2017] увеличение концентрации резистина может быть связано с избыточной активацией воспалительных процессов в атероматозной бляшке, прогрессированием ишемического ремоделирования коронарных артерий и тяжестью коронарной и сердечной недостаточности. Ряд работ подтверждает то, что гиперрезистинемия может приводить к ухудшению сократительной способности миокарда и вызывать развитие диабетической сердечной дисфункции [Lebeche D., 2015; Bobbert P, Jenke A., Bobbert T., et al., 2012]. Повышение содержания резистина в плазме на каждые 7,45 нг/мл ассоциировано с увеличением риска возникновения впервые

диагностированной сердечной недостаточности на 26% [Frankel D.S., Vasan R.S., D'Agostino R.B. et al., 2009].

1.2. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных гипотиреозом.

Патология щитовидной железы занимает одну из лидирующих позиций в современной клинической эндокринологии. Одним из наиболее часто встречаемых заболеваний этой железы внутренней секреции является гипотиреоз.

Под гипотиреозом понимают состояние, обусловленное длительным, стойким недостатком гормонов щитовидной железы в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2012]. Почти 95% случаев данного синдрома составляет первичный гипотиреоз, обусловленный поражением непосредственно щитовидной железы [Петунина Н.А., 2013]. Наиболее часто гипофункция щитовидной железы развивается вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита (атрофического или гипертрофического), а также в результате лечения тиреотоксикоза [Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., 2015].

Согласно литературным данным распространенность манифестного гипотиреоза в общей популяции составляет 0,2-3%, а субклинического — порядка 10-12%. При этом она значительно увеличивается с возрастом и достигает 12-20% среди женщин старшего и пожилого возраста [Аметов А.С., 2016]. В исследовании NHANES III было обследовано более 17 тысяч человек в возрасте старше 12 лет. Распространенность сниженной функции щитовидной железы составила 4,6% (0,3% — для манифестного гипотиреоза и 4,3% — для субклинического). Среди лиц старше 70 лет распространенность гипотиреоза достигала 14%. [Hollowell, J.G., Staehling, N.W., Flanders, W.D. et al., 2002].

Таким образом, распространенность гипотиреоза, особенно субклинического, на сегодняшний день достаточно высока. Основные симптомы гипотиреоза неспецифичны, в связи с чем это заболевание часто не диагностируется в течение длительного времени. Наиболее часто встречаемыми и клинически выраженными симптомами тиреоидной недостаточности являются симптомы поражения сердечно-сосудистой системы [Петунина Н.А., Трухина Л.В., 2011]. В результате дефицита тиреоидных гормонов происходит уменьшение частоты сердечных сокращений, снижение ударного объема, сердечного выброса, а также ухудшение сократимости миокарда.

Характерным для снижения функции щитовидной железы симптомом является избыточная масса тела и нерезко выраженное ожирение. К увеличению массы тела при тиреоидной недостаточности в первую очередь приводит снижение основного обмена. Установлено, что увеличение уровня ТТГ на 1 мМЕ/л приводит к повышению массы тела на 0,9 кг и увеличению ИМТ на 0,3 кг/м² у женщин, а у мужчин – на 0,8 кг и 0,2 кг/м² соответственно [Svare A., Nilsen T.I., Bjoro T. et al., 2011].

В литературе представлены различные данные об изменении концентрации гормонов жировой ткани – адипоцитокинов у пациентов с гипотиреозом. В работе И.Ю. Капраловой установлено повышение уровней лептина и резистина, а также снижение уровня адипонектина у женщин с первичным гипотиреозом. Также автором было показано, что концентрации данных адипокинов достоверно не отличались в группах женщин с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом, т.е. компенсация заболевания не приводила к нормализации уровня адипокинов [Капралова И.Ю., 2017].

Н. А. Петунина и Н. Э. Альтшулер [2013] не нашли повышения лептина и резистина у больных с субклиническим гипотиреозом, а количество адипонектина напротив, даже превышало значения групп контроля [Петунина

Н.А., Альтшулер Н.Э., 2013]. Однако следует учесть, что они обследовали пациентов с субклиническим гипотиреозом

По данным Kaushik K., Satwika S. [2017] гипотиреоз характеризуется увеличением уровня сывороточного лептина и индекса НОМА-IR, в то время как уровень адипонектина значительно снижен. Авторы предположили, что окислительный стресс, вызванный резистентностью к инсулину и гиперлептинемией может способствовать постепенной инактивации адипонектина, уменьшая тем самым его защитные свойства [Kaushik Kar, Satwika Sinha., 2017].

Ожирение, а также сопутствующая ему инсулинорезистентность, являются ключевыми компонентами метаболического синдрома [Вербовой А.Ф., 2018] и также увеличивают риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Повышение уровней инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR отмечено как у больных манифестным, так и субклиническим гипотиреозом [Guzel S., Seven A., Guzel E.C. et al., 2013; Vyakaranam S. et al., 2014]. Альтшулер Н.Э. [2012] в своей работе также выявила снижение чувствительности к инсулину при увеличении ИМТ у пациенток с субклиническим гипотиреозом.

На сегодняшний день известно, что гипотиреоз тесно ассоциирован и с нарушением обмена липидов. Дефицит гормонов щитовидной железы приводит к изменению метаболизма холестерина в печени в сторону увеличения синтеза липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Это обусловлено снижением активности рецепторов к липопротеидам низкой плотности, что приводит к снижению катаболизма липопротеидов низкой и промежуточной плотности [Abrams J.J., Grundy S.M., 1981]. Уменьшение количества и чувствительности рецепторов холестерина ЛПНП в печени приводит к уменьшению почечной экскреции холестерина и в дальнейшем повышению уровней холестерина ЛПНП и ЛПОНП. Кроме того, определенное значение имеет снижение фильтрационной функции почек и замедление скорости клиренса холестерина ЛПНП у больных манифестным гипотиреозом, что не всегда нормализуется

после заместительной гормональной терапии [Николаева А.В., Пименов Л.Т., 2002; Николаева А.В., Пименов Л.Т., Дударев М.В. и соавт., 2017].

Нарушения обмена липидов при гипотиреозе были исследованы в ряде работ. У пациентов с гипотиреозом установлены гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности [Мадиярова М.Ш., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В., 2015; Iqbal A., Jorde R., Figenschau Y., 2006; Sharma R., Sharma T.K., Kaushik G. G. et al., 2011]. Таким образом, дислипидемия при гипотиреозе носит атерогенный характер. При этом имеет место прямая связь между уровнем холестерина и ТТГ [Cappola A., Lanenson P., 2003].

С увеличением концентрации ТТГ, даже в пределах нормального диапазона, наблюдается увеличение всех атерогенных показателей жирового обмена [Asvold B.O., Vatten L.J., Nilsen T.I., Bjoro T., 2007]. В работе Подзолкова А.В. и Фадеева В.В. [2010] исследовалась динамика показателей липидного спектра у женщин с компенсированным гипотиреозом в зависимости от уровня ТТГ. Авторы выявили, что уровень атерогенных фракций липопротеидов в группе пациентов с высоконормальными значениями ТТГ (диапазон 2,1–4,0 мЕд/л) значительно превышал аналогичный показатель группы с низконормальным (диапазон 0,4–2,0 мЕд/л) тиреотропным гормоном. Также авторами была получена прямая корреляционная связь между концентрацией ТТГ и показателем индекса атерогенности.

В настоящее время доказано, что даже субклинический гипотиреоз оказывает влияние на формирование и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. Результаты клинических исследований установлено, что субклинический гипотиреоз ассоциирован с повышением риска развития ИБС, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и риска смерти от них независимо от пола, возраста и наличия предшествующей сердечно-сосудистой патологии [Rodondi N., denElzen W.P., Bauer D.C., 2010]. При метаанализе 11 проспективных исследований, в которых было обследовано более 50 000

человек, установлено, что смертность от ИБС выше при уровне тиреотропного гормона более 7,0 мЕд/л, а риск развития ИБС среди лиц, не имеющих сердечно-сосудистой патологии, увеличивается при значениях ТТГ, превышающих 10 мЕд/л [Udupa S.V., Manjrekar P.A., Udupa V.A., Vivian D., 2013].

Первоначальный анализ результатов Викгемского исследования не выявил отрицательного влияния аутоиммунного тиреоидита на течение сердечно-сосудистых заболеваний [Vanderpump M.P. et al., 1996]. Однако, повторный анализ данных показал более высокую заболеваемость ИБС и смертность от сердечно-сосудистой патологии среди лиц с выявленным субклиническим гипотиреозом [Razvi S., Weaver J.U., Vanderpump M. P. et al., 2010].

Диастолическая АГ при гипотиреозе встречается в 3 раза чаще, чем среди лиц без патологии щитовидной железы [Klein I., Danzi S., 2007]. Формирование АГ при гипотиреозе обусловлено прежде всего эндотелиальной дисфункцией и нарушением расслабления гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что вызывает увеличение периферического сосудистого сопротивления [Napolì R., Biondi V., Guardasole V. et al., 2001]. Представленные в литературе данные относительно влияния субклинического гипотиреоза на формирование АГ противоречивы. В ряде исследований показана большая распространенность АГ среди пациентов с субклиническим снижением функции щитовидной железы [Volzke H, Alte D, Dorr M, et al, 2006, Velkoska Nakova V., Krstevska B., Bosevski M. et al., 2009].

По данным Феськовой А. А. [2016] субклинический гипотиреоз оказывает неблагоприятное влияние на клиническое течение АГ и приводит к снижению эффективности антигипертензивной терапии. Также автором была установлена прямая корреляция уровней систолического, диастолического и среднего АД с концентрацией ТТГ и обратная – с концентрацией свободного Т3. В то же время имеются работы, в которых не было обнаружено связи между

наличием у пациентов АГ и субклинического гипотиреоза [Duan Y., Peng W., Wang X. et al., 2009].

И манифестный, и субклинический гипотиреоз, связаны с увеличением вероятности развития ХСН, что позволяет рассматривать повышение уровня ТТГ в качестве фактора риска формирования сердечной недостаточности. В исследовании Cardiovascular Health Study была изучена частота развития сердечно-сосудистых осложнений среди более чем 3 тысяч пациентов с субклиническим гипотиреозом в возрасте старше 65 лет без проявлений сердечной недостаточности. Согласно результатам, сердечная недостаточность среди данной группы пациентов развивалась чаще у лиц с высоким уровнем ТТГ ≥ 10 МЕ/л по сравнению с лицами, у которых уровень ТТГ был в норме или повышен незначительно [Iacoviello M., Guida P., Guastamacchia E. et al., 2008]. Также по прошествии 5 лет у лиц с высокими значениями ТТГ было отмечено увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ).

Причины увеличения массы миокарда при гипотиреозе изучены не до конца. В качестве возможных факторов, способствующих развитию кардиомегалии, рассматриваются снижение сократимости миокарда, нарушение синтеза миозина, удлинение мышечных волокон, увеличение объема межклеточной жидкости и др.

Ремоделированию миокарда может также способствовать наличие АГ [Килейников Д.В. и соавт. 2011]. По данным Мазур Е.С. и соавт. [2012], компенсация первичного гипотиреоза приводит не только к снижению систолического и диастолического АД и объема внутриклеточной жидкости, но и к уменьшению индекса ММЛЖ. Увеличение ММЛЖ даже в пределах диапазона нормальных значений, атерогенная дислипидемия и некоторые другие факторы могут играть роль в нарушении расслабления миокарда при гипотиреозе [Некрасова Т.А. и соавт., 2012].

Среди вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ наиболее неблагоприятными по прогнозу и риску развития сердечно-сосудистых осложнений являются концентрическая и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ

[Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al., 2012]. В исследовании Килейникова Д.В. и соавт. [2011] нормальная геометрия и концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ выявлены у 48% обследованных с первичным гипотиреозом, а концентрическая гипертрофия ЛЖ – у 52% обследованных. По данным Капраловой И.Ю. и соавт. [2014] концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ имела место у 42,85% обследованных женщин с первичным гипотиреозом. В тоже время Кравец Е.Б. и соавт. [2009] установили наличие эксцентрической гипертрофии ЛЖ у 25,9% пациентов с субклиническим и 60% пациентов с манифестным гипотиреозом. При этом ими также было отмечено ослабление систолической и диастолической функций ЛЖ, уменьшение фракции выброса, которые зависели от функционального состояния щитовидной железы.

Ремоделирование миокарда ЛЖ может приводить к снижению его насосной функции, что выражается в снижении фракции выброса ЛЖ. В ряде исследований было установлено снижение фракции выброса у пациентов как с манифестным, так и с субклиническим гипотиреозом [Кравец Е.Б. и соавт. 2009, Кулабухова И.С. и соавт., 2015]. Хотя Вахитовой З.Р. и соавт. [2013] не выявлены изменения фракции выброса у пациентов с тиреоидной недостаточностью.

Компенсация гипотиреоза сопровождается уменьшением толщины стенок и массы миокарда левого желудочка, а также улучшением диастолической функции желудочков сердца, о чем сообщают Килейников и соавт. [2014]. Аналогичные результаты представили в своей работе Erkan G., Erkan A.F., Cemri M. et al. [2011]. Так, у пациенток с субклиническим гипотиреозом отмечено обратимое ремоделирование миокарда левого желудочка и улучшение диастолической функции сердца на фоне компенсации гипотиреоза препаратами левотироксина.

В работе И.Ю. Капраловой [2017] показано, что на процесс ремоделирования миокарда у пациентов с гипотиреозом влияют атерогенная дислипидемия и снижение уровня адипонектина. В настоящее время продолжается дискуссия о связи адипокинов с инсулинорезистентностью и

дислипидемией у больных со сниженной функцией щитовидной железы, а также об их влиянии на состояние сердечно-сосудистой системы у данных пациентов.

1.3. Особенности сочетанного течения гипотиреоза и сахарного диабета 2 типа.

Сахарный диабет 2 типа — заболевание, на фоне которого в настоящее время отмечается рост коморбидной патологии. Под коморбидностью понимается одновременное существование у больного двух и более заболеваний, которые взаимосвязаны патогенетически, протекают одновременно либо являются осложнением основного заболевания или его терапии.

Для пациентов с сахарным диабетом 2 типа характерны большое разнообразие и высокая частота встречаемости коморбидной патологии [Елсукова О.С., Никитина Е.А., Журавлева О.Л., 2014]. В условиях коморбидности многие заболевания приобретают атипичное течение, возрастает риск развития осложнений, присоединяется проблема полипрагмазии и снижается приверженность пациентов к лечению.

Коморбидность — мощный фактор декомпенсации диабета 2 типа, ухудшающий его течение и прогноз. Так, по данным И.А. Цанава [2018] сочетание подагры и СД 2 типа сопровождалось более выраженными нарушениями липидного и углеводного обмена, а также — максимально выраженной гипертрофией ЛЖ, в сравнении с пациентами с изолированной патологией. В работе Р.И. Сагировой [2017] было изучено сочетание СД 2 типа и бронхиальной астмы. Ею было показано, что при сочетанной патологии имеют место более выраженные нарушения внешнего дыхания по сравнению с пациентами с изолированной бронхиальной астмой.

В общей структуре коморбидных заболеваний у пациентов с СД 2 типа достаточно велик удельный вес и другой эндокринной патологии, в том числе и

нарушений функции щитовидной железы. Различные клинические и эпидемиологические исследования показали, что частота встречаемости патологии щитовидной железы среди пациентов с СД 2 типа достоверно выше, чем в общей популяции. [Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G., 2011] Так, при обследовании 1112 пациентов с СД 2 типа признаки снижения функции щитовидной железы были выявлены у 7,1% из них, в то время как у лиц без диабета — только у 4,8%. При этом различия между группами с СД и без были наиболее выражены среди лиц старше 65 лет, а также у пациентов с макро- и микроангиопатиями. [Díez JJ, Iglesias P., 2012] Наиболее часто гипофункция ЩЖ у больных с СД 2 типа протекает в виде субклинического гипотиреоза. [Ashrafazzaman S.M., Taib A.N., Rahman R., Latif Z.A., 2012, Brenta G., Caballero A.S., Nunes M.T., 2019]

Сочетание СД 2 типа и первичного гипотиреоза отмечается в 5,0–6,9% случаев. Тиреоидная недостаточность может предшествовать СД 2 типа, развиваться с ним одновременно или возникнуть на фоне уже имеющегося СД 2 типа. Вероятность развития гипотиреоза у пациентов с СД 2 типа достоверно выше у женщин и повышается с увеличением возраста, продолжительности и тяжести заболевания, а также положительно коррелирует с индексом ИР. [Ashrafuzzaman SM, Taib AN, Rahman R, Latif ZA., 2012]

Гипофункция щитовидной железы усугубляет нарушения углеводного обмена при СД [Дубинина И.И., Урясьев О.М., Берстнева С.В. и соавт., 2016]. По данным И.И. Дубининой и С.В. Берстневой [2014] при оценке показателей углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа и его сочетанием с первичным гипотиреозом было установлено, что показатели гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и HbA_{1c} были значимо выше у пациентов с сочетанием заболеваний. Также в этой группе было выявлено достоверное повышение уровня ИРИ и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR в сравнении с пациентами только с СД 2 типа.

В свою очередь, недостаточный гликемический контроль при СД 2 типа может стать одним из ведущих факторов, способствующих развитию

латентного гипотиреоза. Так, встречаемость данной патологии существенно повышается у пациентов с СД 2 типа, уровень HbA1c у которых превышает 9%, и эта взаимосвязь в наибольшей степени выражена среди женщин старше 60 лет. [Cho JH, Kim HJ, Lee JH, et al., 2016]

Сочетание СД 2 типа и гипотиреоза способствует ускорению прогрессирования атеросклероза и, как следствие, ангиопатий у данных пациентов. У больных СД 2 типа в сочетании со сниженной функцией щитовидной железы установлен более высокий уровень ОХС, триглицеридов и индекса атерогенности в сравнении с больными СД 2 и эутиреозом [Крутиков Е. С., Глушко А. С., Цветков В. А., 2016]. В исследовании Глушко А.С. [2018] также было установлено, что у больных СД 2 типа, сочетающимся как с манифестным, так и субклиническим гипотиреозом, уровни общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов были значимо выше, а уровень ХС ЛПВП – значимо ниже аналогичных показателей больных СД 2 типа без нарушения функции щитовидной железы. Кроме того, автором была установлена прямая зависимость между уровнем ТТГ, при его значении более 4,0 мМЕ/мл, и уровнем липопротеинов низкой плотности, а также индексом атерогенности.

При дефиците тиреоидных гормонов на фоне СД 2 типа отмечается более высокая активность системного воспалительного ответа, о чем свидетельствует повышенный уровень провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1 α и фактора некроза опухоли α) [Крутиков Е. С., Глушко А. С., Цветков В. А., 2016]. Сочетание СД 2 типа, субклинического или манифестного гипотиреоза также связано с такими отрицательными процессами, как гиперактивность тромбоцитов и снижение дезагрегационных свойств крови [Петрик Г.Г., 2011]. Вследствие этого, дисфункция эндотелия развивается быстрее, что может влиять на развитие сосудистых осложнений у таких больных.

У пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза повышен риск развития не только микрососудистых осложнений, но и

сердечно-сосудистых заболеваний – артериальной гипертензии, ИБС и др. [Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J., Pearce S.H., 2012]. Тяжелая пролиферативная диабетическая ретинопатия существенно чаще встречается среди пациентов с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза (32,8%) в сравнении с эутиреоидными пациентами с СД 2 типа (19,6%). [Kim BY, Kim CH, Jung CH, et al., 2011] В свою очередь компенсация гипотиреоза препаратами для заместительной гормональной терапии приводит к улучшению параметров качества жизни у больных СД 2 типа с первичным гипотиреозом, осложненным дистальной нейропатией. [Дубинина И.И., Урясьев О.М., Карапыш Т.В., 2011]

По данным различных исследований у 41-57% больных СД 2 типа в сочетании с тиреоидной патологией выявлены различные сердечно-сосудистые заболевания. При этом преобладает ИБС, которая диагностируется практически у трети данных пациентов [Sharma M., Nazareth I., Petersen I., 2016]. Ведущими факторами риска сердечно-сосудистой патологии у этих лиц выступают дислипидемия и АГ [Приступюк А.М., 2013].

Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов у пациентов с СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом может оказывать положительное влияние на метаболические процессы, нарушенные в условиях диабета и способствовать снижению риска развития диабетических микро- и макрососудистых осложнений. Применение препаратов левотироксина у больных СД 2 типа, имеющих также субклинический гипотиреоз, позволило снизить содержание атерогенных фракций липидов крови и скорректировать показатели системного воспаления и дисфункции эндотелия, тем самым способствовало замедлению прогрессирования атеросклероза и улучшению качества жизни пациентов и дальнейшего прогноза [Глушко А.С., 2018].

Лечение субклинического гипотиреоза у больных СД 2 типа и ИБС способствовало снижению неблагоприятных и летальных сердечно-сосудистых исходов в течение первого года коррекции гипотиреоза [Касаткина С.Г., Панова Т.Н., Горбунова О.Е., 2017].

СД 2 типа и гипотиреоз на сегодняшний день являются наиболее распространенными эндокринными заболеваниями. Имеются свидетельства того, что СД 2 типа и патология щитовидной железы взаимосвязаны. С одной стороны, недостаток тиреоидных гормонов при гипотиреозе может способствовать развитию инсулинорезистентности и, в дальнейшем, приводить к СД 2 типа. С другой стороны метаболические и гормональные нарушения, изменения концентрации адипокинов, возникающие при СД, могут приводить к формированию дисфункции в системе гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, способствуя тем самым возникновению заболеваний щитовидной железы [Шпаков А.О., 2017].

В доступной литературе нам не встретились работы, посвященные изучению изменений концентрации адипокинов при сочетании СД 2 типа и гипотиреоза. В связи с этим, представляет научный интерес изучение гормонально-метаболических показателей, уровня адипокинов а также структурно-функционального состояния сердца у пациентов с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных.

Для решения поставленных задач нами было проведено обследование 119 женщин. Все они были разделены на три группы. В 1-ю группу были включены 42 женщины с первичным манифестным гипотиреозом, медиана возраста которых составила 58,00 [52,00;62,25] лет. Во 2-ю группу вошли 38 женщин с сахарным диабетом 2 типа, медиана возраста которых была 60,00 [55,00;64,00] лет. 3-ю группу составили 39 женщин с сочетанием СД 2 типа и первичного гипотиреоза и медианой возраста 64,00 [60,25;68,00] года. Контролем служили данные, полученные при обследовании практически здоровых женщин, составивших контрольные группы молодого и старшего возраста. В контрольную группу лиц 21-40 лет вошли 22 женщины с медианой возраста 21,00 [20,00;22,00] год. Контрольную группу от 41 до 60 лет составили 15 женщин в возрасте 51,00 [47,00;57,00] год.

Группа контроля молодого возраста была набрана для исключения атеросклероза. У пациенток, входящих в контрольные группы обеих возрастных категорий, не было жалоб, отсутствовала отягощенная наследственность по СД, в анамнезе не было сведений о наличии нарушений углеводного обмена. Осмотр и физикальное обследование лиц, составивших группы контроля, патологии не выявили.

На основании критериев ВОЗ (2013) пациенткам был выставлен диагноз «сахарный диабет 2 типа» [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., 2017]. Диагноз первичного гипотиреоза устанавливался в соответствии с классификацией гипотиреоза, на основании результатов клинико-лабораторного обследования [Петунина Н.А., Трухина Л.В., 2011]. Диагноз ИБС, стенокардии напряжения ставился кардиологом согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013). Диагностика артериальной

гипертензии базировалась на рекомендациях ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2016).

В исследование не включались пациенты с СД 1 типа, печеночной и почечной недостаточностью, тяжелыми хроническими заболеваниями легких, пороками сердца, сердечной недостаточностью IIБ и III стадии, 3 и 4 функционального класса по NYHA.

Осмотр пациентов включал опрос, сбор жалоб, истории основного заболевания и истории жизни, физикальный осмотр, измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) с последующим расчетом отношения ОТ/ОБ. Оценка общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови с определением уровней мочевины, креатинина, трансаминаз и фракций билирубина, позволила исключить больных с почечной и печеночной недостаточностью. Также пациенты были осмотрены офтальмологом и кардиологом. На основании полученных результатов пациентки рассматривались на предмет включения в исследование. За месяц до включения в настоящее исследование всем пациенткам была проведена отмена гиполипидемической терапии.

В качестве заместительной терапии женщины с гипотиреозом получали левотироксин. Медиана его дозы составила 62,5 [31,25;93,75] мкг. Медианы уровней ТТГ и Т4св. у пациенток с гипотиреозом составили 1,73 [0,81;3,89] мМЕ/л и 12,97 [10,83;15,28] пмоль/л соответственно. ХАИТ послужил причиной тиреоидной недостаточности у 32 (76,2%) женщин в данной группе, а у 10 (23,8%) женщин гипотиреоз был обусловлен тотальной (субтотальной) резекцией щитовидной железы. Среди сопутствующих заболеваний у пациенток в этой группе были установлены: гипопаратиреоз - у 6 (14,3%), ИБС, стенокардия напряжения I и II функционального класса - у 10 (23,8%), АГ I и II стадии - у 16 (38,1%) обследованных (рис. 2).

Группу пациенток с СД 2 типа составили 38 женщин, которые принимали препараты групп бигуанидов, производных сульфонилмочевины, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в качестве сахароснижающей терапии. Диабетическая

ретинопатия в данной группе была диагностирована у 6 больных (15,8%), диабетическая полинейропатия – у 20 больных (52,6%). У 26 (68,4%) пациенток с СД 2 типа наблюдалась АГ I и II стадии. ИБС, стенокардия напряжения I и II функционального класса была выявлена у 15 женщин (39,5%). ОНМК в анамнезе имела 1 больная (2,6%), перенесенный инфаркт миокарда – 2 больных (5,3%) (рис. 1).

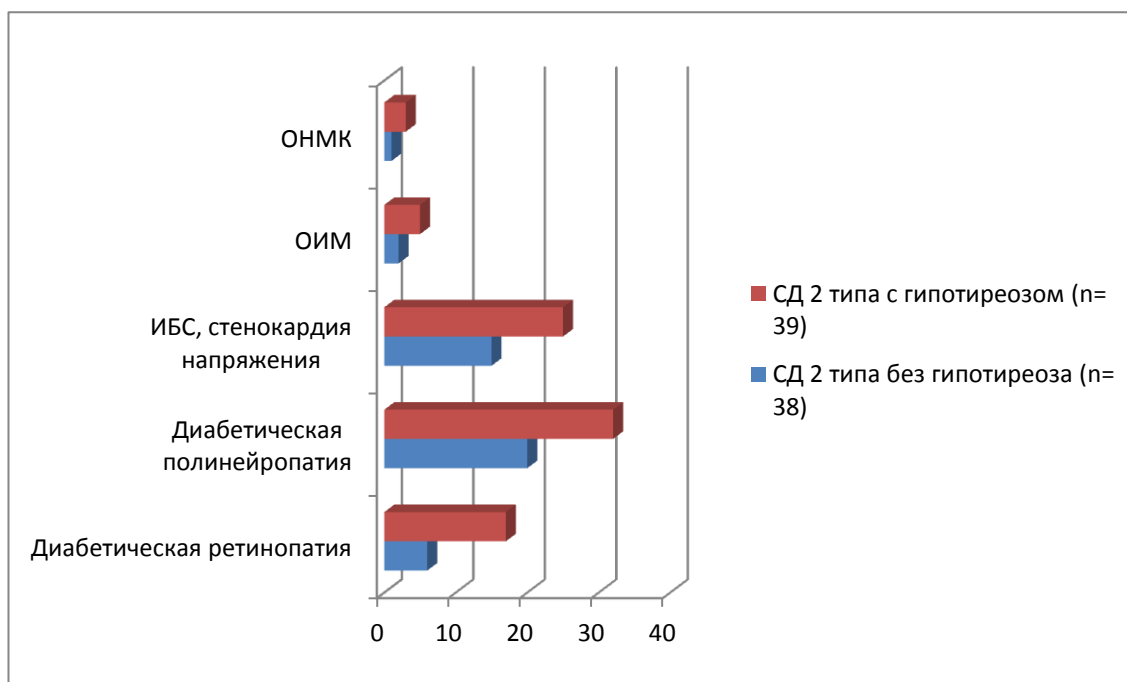


Рисунок 1. Распространенность микро- и макрососудистых осложнений у обследованных женщин с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом.

В группе женщин с сочетанием СД 2 типа и первичного гипотиреоза диабетическая ретинопатия была диагностирована у 17 (43,6%) больных, диабетическая полинейропатия – у 32 больных (82,05%). У 28 (71,8%) пациенток гипотиреоз и сахарный диабет сочетались с артериальной гипертензией, а у 25 женщин (64,1%) - с ИБС, стенокардией напряжения I и II функционального класса. Перенесенный инфаркт миокарда был в анамнезе у 5 женщин (12,8%), ОНМК – у 3 (7,7%) (рис. 1 и 2). У 26 женщин (66,7%) в этой группе к снижению функции щитовидной железы привел хронический аутоиммунный тиреоидит, а у 13 женщин (33,3%) тиреоидная недостаточность развилась вследствие тотальной либо субтотальной резекции щитовидной

железы. У 2 пациенток (5,1%) был диагностирован послеоперационный гипопаратиреоз.

Было установлено, что в группе женщин с сочетанием гипотиреоза и СД 2 типа достоверно чаще встречались диабетическая ретинопатия ($\chi^2 = 7,101$; $p = 0,008$), диабетическая полинейропатия ($\chi^2 = 7,598$; $p = 0,006$) и ИБС ($\chi^2 = 4,677$; $p = 0,031$) по сравнению с группой пациенток с СД 2 типа. Сравнение частоты осложнений также выявило большую частоту ИБС ($\chi^2 = 11,084$; $p = 0,000$) и артериальной гипертензии ($\chi^2 = 6,928$; $p = 0,009$) у женщин с сочетанием заболеваний относительно женщин с гипотиреозом.

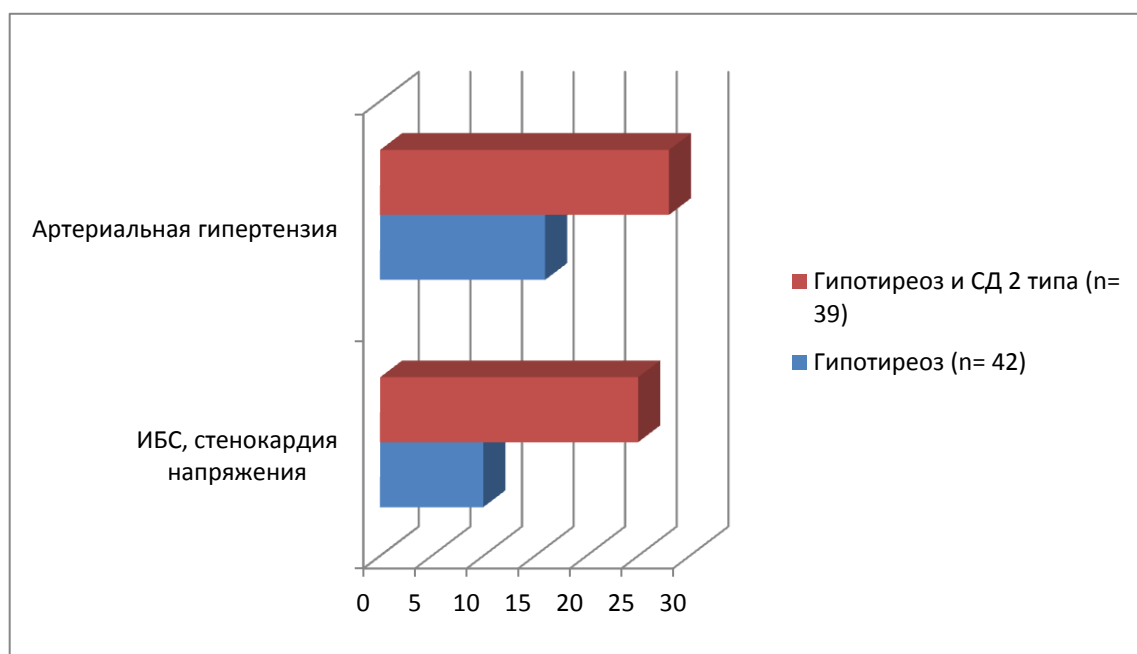


Рисунок 2. Распространенность сопутствующих заболеваний у обследованных женщин с гипотиреозом и его сочетанием с СД 2 типа.

Гипотиреоз при его сочетании с СД 2 типа компенсировался назначением левотироксина, медиана дозы которого составила 100,0 [50,0;106,25] мкг. Медиана уровня ТТГ у женщин с сочетанием заболеваний составила 2,06 [0,78;3,68] мМЕ/л, а Т4св. - 12,75 [11,29;14,98] пмоль/л. 20 пациенток этой группы (51,3%) получали таблетированные сахароснижающие препараты (бигуаниды, производные сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4), 10 (25,6%) пациенток находились на

инсулинотерапии, а 9 (23,1%) женщин получали пероральные сахароснижающие препараты в комбинации с инсулином.

На основании данных антропометрического обследования рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле, предложенной экспертами ВОЗ [1997]:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$

Степень ожирения оценивалась в соответствии со следующими критериями:

- избыточная масса – ИМТ 25-29,9 кг/м²,
- ожирение I степени – ИМТ 30-34,9 кг/м²,
- ожирение II степени – ИМТ 35-39,9 кг/м²,
- ожирение III степени – ИМТ 40 кг/м² и более.

Величина соотношения ОТ/ОБ более 0,85 позволила диагностировать висцеральный (абдоминальный) тип ожирения у обследованных женщин.

У женщин с СД 2 типа и с его сочетанием с гипотиреозом ИМТ достоверно превышал контрольные значения ($p < 0,05$) и соответствовал I степени ожирения (таблица 1). В группе пациенток с гипотиреозом ИМТ достоверно превышал значения только контрольной группы молодого возраста и соответствовал избыточной массе тела ($p < 0,001$). У женщин всех трех групп значение отношения ОТ/ОБ превысило 0,85, что соответствовало висцеральному типу распределения жировой ткани.

Таблица 1.

Данные антропометрического обследования женщин.

Группы Показатели	Группа контроля 21-40 лет 0	Группа контроля 41-60 лет 1	Обследованные 1 группы 2	Обследованные 2 группы 3	Обследованные 3 группы 4
Индекс массы тела, кг/м ²	20,28 [19,26;21,49]	28,00 [23,90;35,00]	27,91 [24,33;31,36] p ₀₋₂ <0,001 p ₁₋₂ =0,899	31,98 [28,75;36,03] p ₀₋₃ <0,001 p ₁₋₃ =0,008 p ₂₋₃ <0,001	32,59 [28,65;36,40] p ₀₋₄ <0,001 p ₁₋₄ =0,013 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,836
Окружность талии (ОТ), см	69,00 [62,25;72,75]	73,00 [66,00;76,50]	87,00 [79,00;98,50] p ₀₋₂ <0,001 p ₁₋₂ =0,002	102,00 [92,00;112,50] p ₀₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	104,00 [94,00;115,00] p ₀₋₄ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,337
Окружность бедер (ОБ), см	93,00 [90,00;97,00]	90,00 [82,00;97,00]	106,50 [98,75;112,25] p ₀₋₂ <0,001 p ₁₋₂ =0,002	110,00 [100,50;114,00] p ₀₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,194	114,00 [108,00;126,50] p ₀₋₄ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,007
Отношение ОТ/ОБ	0,73 [0,71;0,76]	1,03 [0,81;1,06]	0,83 [0,79;0,87] p ₀₋₂ <0,001 p ₁₋₂ =0,011	0,92 [0,88;0,97] p ₀₋₃ <0,001 p ₁₋₃ =0,685 p ₂₋₃ <0,001	0,90 [0,86;0,95] p ₀₋₄ <0,001 p ₁₋₄ =0,530 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,017

Примечание:

p₀₋₂ – достоверность различий между показателями контрольной группы 21-40 лет и 1 группы обследованных; p₀₋₃ – достоверность различий между показателями обследованных 2 группы и контроля 21-40 лет; p₀₋₄ – достоверность различий между показателями обследованных 3 группы и контрольной группы возраста 21-40 лет; p₁₋₂ – достоверность различий между показателями пациенток 1 группы и контрольной группой 41-60 лет; p₁₋₃ – достоверность различий между показателями пациенток 2 группы и контрольной группы 41-60 лет; p₁₋₄ – достоверность различий между показателями обследованных 3 группы и контрольной группой 41-60 лет; p₂₋₃ – достоверность различий между показателями обследованных 1 группы и обследованных 2 группы; p₂₋₄ – достоверность различий между показателями обследованных 1 группы и 3 группы; p₃₋₄ – достоверность различий между показателями обследованных 2 группы и обследованных 3 группы.

2.2. Методы исследования.

Всем обследованным женщинам производился забор венозной крови из локтевой вены натощак после голодания в течение 12 часов. Уровень гликемии определен глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе «Erba XL-200» (Erba Lachema, Чехия). Содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) определялось методом иммуноферментного анализа на аппарате «Architect i1000SR» (Abbot, Германия).

Всем пациенткам с целью оценки инсулинорезистентности проводился расчет индекса НОМА-IR (Homeostasis model assessment – малая модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности) по формуле:

$$\frac{\text{Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} \times \text{ИРИ плазмы натощак (мкЕД/мл)}}{22,5}$$

Значение индекса НОМА-IR более 2,77 свидетельствовало о наличии резистентности к инсулину.

Содержание триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определялись спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе «Screen Master Plus» (Hospitex diagnostic, Швейцария). Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле:

$$\text{КА} = (\text{ОХ} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$$

Уровни адипонектина, лептина и резистина в сыворотке крови также определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «Expert Plus» (Asys, Австрия).

ЭХО-КГ исследование было выполнено 25 женщинам с гипотиреозом, 20 женщинам с СД 2 типа и 34 женщинам с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза. Контролем служили результаты обследования двух контрольных групп – 21-40 лет (10 женщин с медианой возраста 21,00 [20,00;22,00] год) и 41-60 лет (10 женщин, медиана возраста которых составила 51,00 [47,00;57,00] год).

Для количественной оценки показателей ЭХО-КГ использовали рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества [R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux et al., 2012]. Морфометрические показатели левого желудочка (ЛЖ) оценивались путем определения толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд) и в систолу (МЖПс), толщины задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСЛЖд) и систолу (ЗСЛЖс), конечного диастолического (КДР) и конечного систолического (КСР) размеров, предсердно-желудочковое соотношения (ЛП/КДР). Изучение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), конечного диастолического и систолического объемов (КДО, КСО), с последующим расчетом отношения КДО/ММЛЖ, позволяло охарактеризовать объемно-функциональные параметры левого желудочка. Индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИОТС} = \frac{2 \times \text{ЗСЛЖд}}{\text{КДР}}$$

В качестве критериев гипертрофии миокарда ЛЖ использовали наличие 2 из 3 показателей: гипертрофия стенок ЛЖ (МЖПд и/или ЗСЛЖд), увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ более 95 г/м² для женщин. Геометрическая модель ремоделирования ЛЖ определялась на основании величин ИММЛЖ и ИОТС. Концентрическую гипертрофию ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ >95 г/м² и ОТС > 0,42, эксцентрическую гипертрофию — при ИММЛЖ > 95 г/м² и ОТС ≤ 0,42, концентрическое ремоделирование — при ОТС > 0,42 и ИММЛЖ ≤ 95 г/м².

Сократительную способность миокарда левого желудочка оценивали по фракции выброса (ФВ), нормальное значение ФВ которой составляет более 55%. Анализ величин скоростей раннего (Е) и позднего (А) наполнения позволял установить диастолическую функцию ЛЖ. Признаком диастолической дисфункции ЛЖ считали отношение скоростей Е/А менее 1,0.

2.3. Методы статического анализа материала.

Статистическая обработка полученных данных проводилась консультантом кафедры доказательной медицины и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России с использованием Microsoft Excel 2007 и пакета программ SPSS 11.5 (SPSSInc., США). При описании полученных результатов использовали медиану, 25-й и 75-й процентиля (Me [25;75]). Нормальность распределения оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Статистическую обработку осуществляли непараметрическими методами, т.к. полученные количественные признаки имели распределение, отличное от нормального. Критерий Манна-Уитни использовался для оценки значимости различий между группами. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена. Анализ качественных признаков проводился путем построения таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 . При проверке всех гипотез использовался уровень значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Состояние углеводного и липидного обменов у обследованных больных гипотиреозом, сахарным диабетом 2 типа и их сочетанием.

Данные о показателях углеводного обмена у обследованных лиц с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Показатели углеводного обмена у обследованных женщин.

Группы Показатели	Группа контроля 21-40 лет 0	Группа контроля 41-60 лет 1	Обследованные 1 группы 2	Обследованные 2 группы 3	Обследованные 3 группы 4
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,60 [4,10;5,00]	5,03 [4,91;5,42]	5,48 [4,82;6,03] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,140$	7,70 [6,60;9,58] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	9,56 [6,42;12,03] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,019$
Инсулин, мкЕД/л	6,90 [6,18;10,03]	8,00 [6,40;10,70]	9,40 [7,05;13,80] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,185$	14,00 [10,15;21,95] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}<0,001$	17,20 [10,48;31,85] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,043$
Инсулинорезист ентность НОМА-IR	1,48 [1,22;2,19]	1,79 [1,39;2,58]	2,25 [1,56;3,38] $p_{0-2}=0,004$ $p_{1-2}=0,188$	5,15 [3,50;7,87] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}<0,001$	7,00 [3,45;14,04] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,019$

Примечание: см. примечание к таблице 1.

Установлено, что уровень глюкозы крови в группах женщин с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом достоверно превышал аналогичные показатели обеих контрольных групп ($p<0,001$). При этом максимальные значения гликемии натощак были в группе пациенток с сочетанием гипотиреоза и СД 2

типа. В группе больных гипотиреозом уровень гликемии натощак значимо превышал аналогичный показатель контрольной группы 21-40 лет ($p < 0,001$), но при этом не выходил за границы нормального диапазона.

У обследованных женщин с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом выявлена инсулинорезистентность, которая сопровождалась компенсаторной гиперинсулинемией (таблица 2). У больных гипотиреозом было установлено увеличение значения индекса НОМА-IR относительно контрольной группы молодого возраста ($p < 0,05$), однако оно не достигало значений инсулинорезистентности (более 2,77). Снижение чувствительности к инсулину у женщин с тиреоидной недостаточностью также сопровождалось компенсаторным повышением уровня инсулина. Наиболее выраженные гиперинсулинемия и инсулинорезистентность отмечены у больных с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза (рис.3). Они были статистически достоверно выше, чем у пациентов с СД 2 типа. Это согласуется с данными работы Е.А. Азизовой [2013], выявившей более высокую инсулинорезистентность и гиперинсулинемию у женщин с поликистозом яичников и сопутствующей тиреоидной недостаточностью относительно лиц только с поликистозом [Азизова Е., Хашаева Т., 2013].

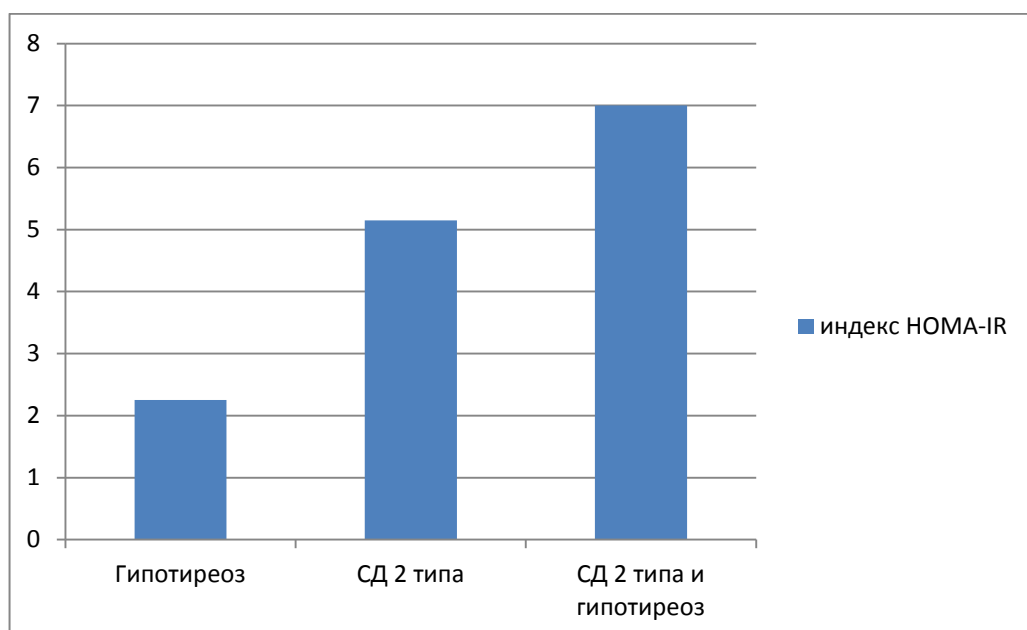


Рисунок 3. Значение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR у обследованных женщин с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием.

В группах женщин с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом установлены положительные взаимосвязи индекса НОМА-IR с индексом массы тела ($r = 0,38$; $p < 0,001$ и $r = 0,294$, $p = 0,025$ соответственно), отношением ОТ/ОБ ($r = 0,167$; $p = 0,049$ и $r = 0,34$, $p = 0,010$ соответственно), уровнем глюкозы ($r = 0,393$; $p = 0,001$ и $r = 0,701$, $p < 0,001$ соответственно). В группе пациенток с гипотиреозом также выявлены положительные корреляции НОМА-IR с индексом массы тела ($r = 0,493$; $p < 0,001$), отношением ОТ/ОБ ($r = 0,218$; $p = 0,038$) и уровнем глюкозы ($r = 0,28$; $p = 0,006$). В развитии инсулинорезистентности у пациенток с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом определенную роль играет висцеральное ожирение, что подтверждают приведенные корреляции.

В таблице 3 представлены полученные значения показателей липидного обмена у всех обследованных женщин. У женщин с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием была выявлена атерогенная дислипидемия. Во всех группах достоверно повышено содержание общего холестерина, триглицеридов и значение коэффициента атерогенности относительно контрольной группы молодого возраста. В сравнении с показателями контрольной группы 41-60 лет достоверное повышение общего холестерина, холестерина ЛПНП и снижение холестерина ЛПВП установлено в группе пациенток с СД 2 типа.

Таблица 3.

Показатели липидного обмена у обследованных женщин.

Группы Показатели	Группа контроля 21-40 лет 0	Группа контроля 41-60 лет 1	Обследованные 1 группы 2	Обследованные 2 группы 3	Обследованные 3 группы 4
Триглицериды, ммоль/л	1,19 [1,10;1,32]	1,93 [1,81;2,73]	1,64 [1,36;2,01] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,008$	2,25 [1,64;3,15] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,632$ $p_{2-3}<0,001$	1,76 [1,37;2,44] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}=0,120$ $p_{2-4}=0,256$ $p_{3-4}=0,001$
Общий холестерин, ммоль/л	4,84 [4,64;5,24]	5,65 [4,90;6,13]	5,77 [5,00;6,62] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,403$	6,26 [5,18;7,11] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,026$ $p_{2-3}=0,004$	5,71 [4,92;6,57] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}=0,644$ $p_{2-4}=0,610$ $p_{3-4}=0,004$
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,11 [1,09;1,19]	1,14 [1,11;1,19]	1,06 [0,96;1,11] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$	1,01 [0,85;1,06] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	1,14 [1,03;1,24] $p_{0-4}=0,472$ $p_{1-4}=0,596$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,19 [2,96;3,50]	3,69 [3,29;4,34]	3,89 [3,31;4,63] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,409$	4,34 [3,42;5,05] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,045$ $p_{2-3}=0,015$	3,40 [2,75;3,88] $p_{0-4}=0,239$ $p_{1-4}=0,081$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
Коэффициент атерогенности	3,38 [3,02;3,82]	4,00 [3,19;4,46]	4,34 [3,57;5,85] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,603$	5,46 [4,01;7,06] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	4,00 [3,01;5,23] $p_{0-4}=0,004$ $p_{1-4}=0,613$ $p_{2-4}=0,064$ $p_{3-4}<0,001$

Примечание: см. примечание к таблице 1.

Максимальные изменения показателей липидного обмена выявлены у женщин с СД 2 типа (рис. 4), тогда как при сочетании СД 2 типа и гипотиреоза эти показатели были статистически ниже, чем у больных СД 2 типа, но сопоставимы с таковыми у пациенток с гипотиреозом. Уровень холестерина ЛПВП в группе пациенток с сочетанием заболеваний был достоверно выше, а холестерина ЛПНП - достоверно ниже, чем у больных гипотиреозом. По-видимому, лечение левотироксином приводит к улучшению жирового обмена.

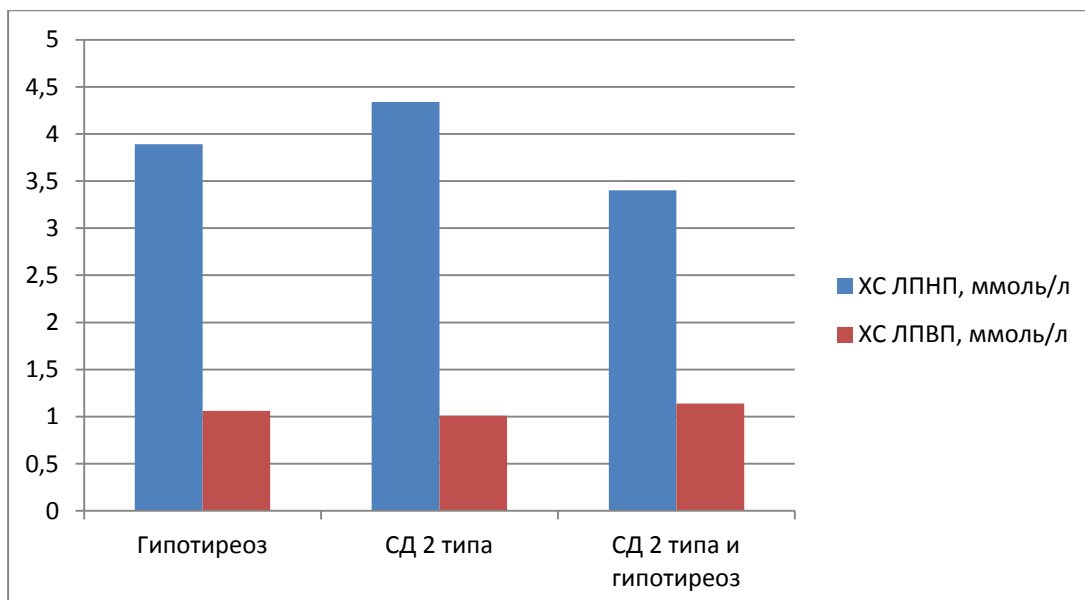


Рисунок 4. Уровень ХС ЛПНП и ХС ЛПВП у обследованных женщин с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием.

Уровень триглицеридов у женщин с гипотиреозом был положительно взаимосвязан с ОТ ($r = 0,22$; $p = 0,032$) и с ОБ ($r = 0,247$; $p = 0,018$). У пациенток с СД 2 типа отношение ОТ/ОБ было прямо взаимосвязано с общим холестерином ($r = 0,18$; $p = 0,028$), триглицеридами ($r = 0,198$; $p = 0,016$) и обратно - с липопротеидами высокой плотности ($r = -0,255$; $p = 0,002$).

3.2. Содержание адипокинов у обследованных больных гипотиреозом, сахарным диабетом 2 типа и их сочетанием.

Данные по содержанию адипокинов в сыворотке крови обследованных женщин представлены в таблице 4. Если содержание лептина у всех трех групп обследованных было достоверно выше, чем в обеих контрольных группах, то снижение адипонектина достигало статистической значимости относительно групп контроля и молодого, и старшего возраста только у женщин с гипотиреозом и его сочетанием с СД 2 типа. При этом при сочетании заболеваний снижение адипонектина было максимальным. Необходимо также отметить, что у пациенток с сочетанием заболеваний содержание лептина было достоверно выше ($p < 0,05$), чем у женщин с изолированной патологией.

Повышение уровня резистина по сравнению со старшей и младшей контрольными группами установлено в группе пациенток с гипотиреозом и группе пациенток с СД 2 типа.

Полученные данные о наличии у женщин с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием на фоне избыточной массы тела и висцерального ожирения гиперлептинемии и гипoadипонектинемии согласуются с опубликованными ранее [Капралова И.Ю., 2017; Савельева С.А., Крячкова А.А., Курумова К.О. и соавт., 2010]. В то же время, в работе А.А. Суслиной [2016] было показано, что при сочетании СД 2 типа, ожирения и гипотиреоза уровень адипонектина повышен по сравнению с лицами с СД 2 типа и нормальной функцией щитовидной железы.

Таблица 4.

Содержание адипокинов у обследованных женщин.

Группы	Группа контроля 21-40 лет	Группа контроля 41-60 лет	Обследованные 1 группы	Обследованные 2 группы	Обследованные 3 группы
Показатели	0	1	2	3	4
Адипонектин, мкг/мл	15,42 [11,30;19,80]	12,38 [11,44;13,00]	10,18 [8,00;11,57] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,012$	9,00 [5,70;12,70] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,109$ $p_{2-3}=0,303$	6,00 [5,00;8,65] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,005$
Резистин, нг/мл	7,90 [5,65;8,90]	5,67 [4,35;6,30]	9,45 [7,66;11,72] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$	10,40 [6,95;14,20] $p_{0-3}=0,004$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,244$	7,67 [5,90;11,80] $p_{0-4}=0,259$ $p_{1-4}<0,05$ $p_{2-4}=0,064$ $p_{3-4}=0,015$
Лептин, нг/мл	9,92 [7,46;10,55]	8,37 [6,75;10,90]	28,20 [20,95;37,28] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$	31,50 [20,90;46,95] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,294$	39,50 [30,80;53,15] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,006$

Примечание: см. примечание к таблице 1.

В группах пациенток с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом установлена прямая взаимосвязь лептина с ИМТ ($r = 0,48$; $p < 0,001$ и $r = 0,500$; $p < 0,001$ соответственно) и с ОТ ($r = 0,386$; $p < 0,001$ и $r = 0,526$; $p < 0,001$ соответственно). Это свидетельствует о роли висцерального ожирения в повышении концентрации лептина у женщин с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом. Кроме того, у пациенток с сочетанием заболеваний уровень адипонектина обратно коррелировал с ИМТ ($r = -0,37$; $p = 0,002$), а также с ОТ ($r = -0,40$; $p = 0,001$).

У пациенток с гипотиреозом установлены положительные корреляции адипонектина с липопротеидами высокой плотности ($r = 0,319$; $p = 0,006$) и отрицательные – с общим холестерином ($r = -0,504$, $p < 0,001$), триглицеридами ($r = -0,27$, $p = 0,02$), липопротеидами низкой плотности ($r = -0,523$, $p < 0,001$) и коэффициентом атерогенности ($r = -0,448$, $p < 0,001$). Уровень лептина в этой группе напротив положительно коррелировал с общим холестерином ($r = 0,239$; $p = 0,018$), холестерином ЛПНП ($r = 0,229$; $p = 0,023$), коэффициентом атерогенности ($r = 0,276$; $p = 0,006$) и отрицательно – с холестерином ЛПВП ($r = -0,290$; $p = 0,004$). Можно предположить, что у данных больных снижение адипонектина и повышение лептина влияют на развитие атерогенной дислипидемии.

В группе пациенток с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза резистин прямо коррелировал с инсулином ($r = 0,466$; $p = 0,001$) и НОМА-IR ($r = 0,388$; $p = 0,003$). Повышение уровня резистина и его положительные корреляции с показателями инсулинорезистентности у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе показаны в исследовании Hivert M.F. и соавт. [2008].

Как было отмечено выше, обследованные женщины с сочетанием гипотиреоза и СД 2 типа получали различную сахароснижающую терапию. Нами была изучена концентрация адипокинов у пациенток данной группы в зависимости от наличия инсулинотерапии в лечении СД 2 типа. Одну группу составили женщины, получавшие таблетированные сахароснижающие препараты, другую – получавшие только инсулин или его комбинацию с

таблетированными препаратами. ИМТ у обследованных обеих групп соответствовал I степени ожирения, но у женщин на инсулинотерапии этот параметр (34,00 [30,84;37,00] кг/м²) был значимо выше ($p < 0,05$), чем у женщин на таблетированной сахароснижающей терапии (31,20 [27,56;35,25] кг/м²). Более высокий индекс массы тела у пациенток на инсулинотерапии сопровождался значимо более выраженной ($p < 0,001$) инсулинорезистентностью (НОМА-IR = 13,38 [10,14;21,12]), в сравнении с женщинами, получающими только таблетированные препараты (НОМА-IR = 4,47 [2,97;7,78]). Это объясняет и более высокий уровень гликемии (11,13 [9,30;13,85]) и гликированного гемоглобина (9,95 [7,90;10,98]) у лиц на инсулинотерапии, в сравнении с больными, находящимися на пероральной сахароснижающей терапии (6,74 [5,78;10,05] и 6,40 [5,83;7,98] соответственно).

Можно предположить, что больший вес и более выраженная инсулинорезистентность у женщин, которым был назначен инсулин в какой-то степени обусловлены худшей компенсацией гипотиреоза. Уровень ТТГ у них составил 2,19 [0,97;3,61] мМЕ/л, Т4св. – 12,70 [11,82;14,76] пмоль/л, а у обследованных, получающих только таблетированные препараты уровень ТТГ был 1,63 [0,69;3,69] мМЕ/л, а Т4св. – 13,22 [10,59;15,38] пмоль/л. Так, это предположение подтверждается и данными Vyakaranam S., Vanaparthi S., Nori S. et al. [2014], которые в своей работе установили достоверное повышение инсулина и индекса НОМА-IR у пациентов с субклиническим гипотиреозом по сравнению с лицами с нормальной функцией щитовидной железы. Также авторами была показана положительная взаимосвязь уровня ТТГ, концентрации инсулина и НОМА-IR. Анализ показателей жирового обмена у больных, получающих инсулин, и получающих только таблетированные гипогликемические препараты не выявил значимых различий между этими группами.

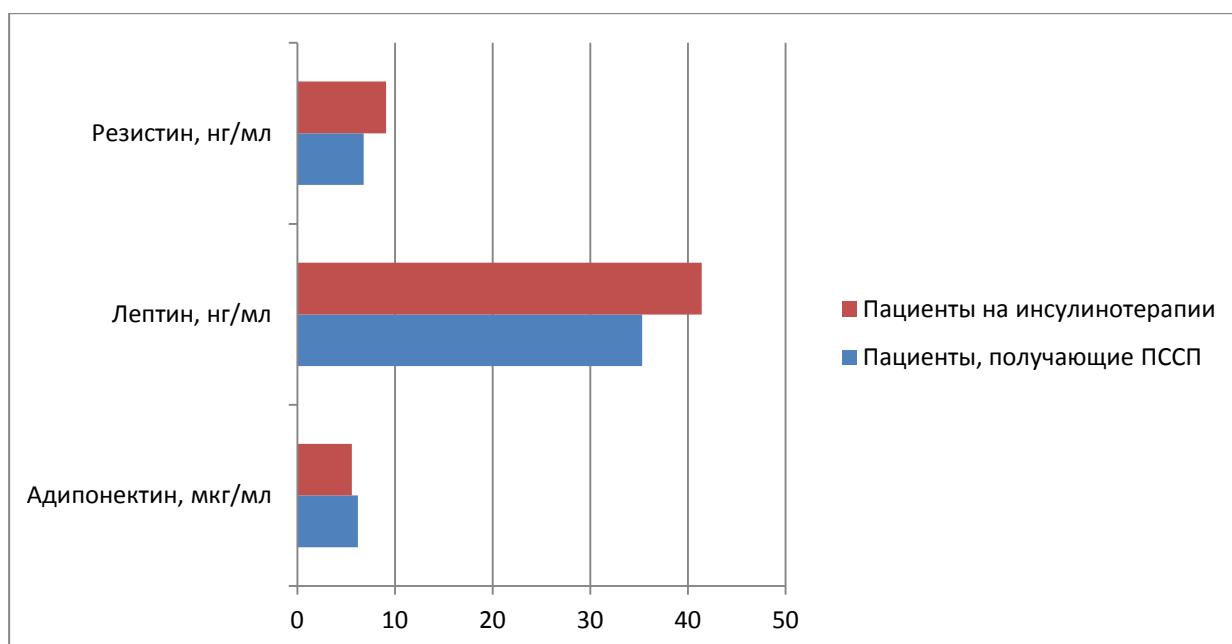


Рисунок 5. Содержание адипокинов у обследованных женщин с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза в зависимости от вида сахароснижающей терапии.

Если у женщин с СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом, в лечении которых использовался инсулин, уровень лептина был недостоверно выше ($p > 0,05$), чем у находящихся на пероральной сахароснижающей терапии (41,40 [34,43;55,25] и 35,30 [26,05;49,68] нг/мл соответственно), то повышение резистина у них достигло статистически значимого отличия от его уровня у лиц, не получавших инсулин (9,09 [6,78;14,18] и 6,81 [5,68;10,05] нг/мл соответственно, $p = 0,024$). Максимальное снижение адипонектина (5,60 [4,35;7,30] мкг/мл) было выявлено у пациенток, которым был назначен инсулин, вероятно, это объясняется более высоким ИМТ. У женщин, находящихся на таблетированной терапии СД 2 типа его уровень составил 6,20 [5,75;9,55] мкг/мл (рис.5).

3.3. Данные эхокардиографического обследования пациенток.

При анализе морфометрических показателей ЛЖ (таблица 5) установлено, что толщина межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу у женщин с гипотиреозом была значимо больше, чем в контрольной группе 21-40 лет ($p < 0,05$). Значения конечного систолического размера и толщины задней стенки ЛЖ в диастолу у пациенток с тиреоидной недостаточностью превышали значения обеих контрольных групп.

У женщин с СД 2 типа значения МЖПд, МЖПс, ЗСЛЖд, ЗСЛЖс и КСР достоверно превышали значения и контрольных групп, и группы обследованных с гипотиреозом. В группе пациенток с сочетанием гипотиреоза и СД 2 типа отмечено увеличение таких показателей толщины миокарда ЛЖ как МЖПд и МЖПс относительно обеих групп контроля, а также – толщины ЗСЛЖд относительно контрольной группы молодого возраста.

Достоверных отличий величины конечного диастолического размера у пациенток с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием и группами контроля установлено не было.

У пациенток с СД 2 типа установлены отрицательные взаимосвязи адипонектина с МЖПд ($r = -0,75$; $p = 0,019$) и с ЗСЛЖд ($r = -0,685$; $p = 0,042$). Также в этой группе уровень резистина положительно коррелировал с ИММЛЖ, КДР и КСР ($r = 0,339$; $p = 0,040$; $r = 0,366$; $p = 0,013$ и $r = 0,411$; $p = 0,005$ соответственно). У женщин с гипотиреозом выявлена прямая взаимосвязь ИМТ с размерами левого предсердия ($r = 0,54$; $p = 0,005$), правого желудочка ($r = 0,45$; $p = 0,023$), толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу ($r = 0,504$; $p = 0,01$) и в систолу ($r = 0,546$; $p = 0,005$).

Таблица 5.

**Морфометрические показатели левого желудочка
у обследованных женщин.**

Группы	Группа контроля 21-40 лет	Группа контроля 41-60 лет	Обследованные 1 группы	Обследованные 2 группы	Обследованные 3 группы
Показатели	0	1	2	3	4
Межжелудочко вая перегородка в диастолу, мм	9,00 [8,00;10,00]	10,00 [9,00;11,00]	11,00 [8,50;12,00] $p_{0-2}=0,007$ $p_{1-2}=0,473$	11,00 [10,08;13,00] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,016$ $p_{2-3}=0,014$	11,00 [10,00;12,00] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}=0,035$ $p_{2-4}=0,095$ $p_{3-4}=0,408$
Межжелудочко вая перегородка в систолу, мм	13,00 [12,00;14,00]	14,00 [13,00;15,00]	15,00 [13,00;16,00] $p_{0-2}=0,012$ $p_{1-2}=0,365$	17,00 [15,00;19,00] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}<0,001$	16,00 [15,00;17,00] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}=0,003$ $p_{2-4}=0,005$ $p_{3-4}=0,119$
Задняя стенка левого желудочка в диастолу, мм	8,00 [7,00;9,00]	8,00 [7,00;9,00]	11,00 [8,00;12,00] $p_{0-2}=0,006$ $p_{1-2}=0,044$	11,50 [10,00;12,00] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,017$	9,50 [8,00;11,00] $p_{0-4}=0,006$ $p_{1-4}=0,051$ $p_{2-4}=0,415$ $p_{3-4}<0,001$
Задняя стенка левого желудочка в систолу, мм	14,00 [13,00;16,00]	14,00 [14,00;14,00]	16,00 [13,00;17,50] $p_{0-2}=0,091$ $p_{1-2}=0,220$	16,00 [15,00;19,00] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,036$	14,00 [13,00;16,00] $p_{0-4}=0,360$ $p_{1-4}=0,420$ $p_{2-4}=0,291$ $p_{3-4}=0,001$
Конечный систолический размер, мм	26,00 [26,00;27,00]	27,00 [25,00;27,00]	29,00 [28,00;31,50] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,008$	33,50 [30,00;36,30] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,017$	28,50 [25,80;34,00] $p_{0-4}=0,036$ $p_{1-4}=0,170$ $p_{2-4}=0,352$ $p_{3-4}=0,004$
Конечный диастолический размер, мм	48,00 [43,00;49,00]	45,00 [44,00;47,00]	46,00 [45,00;48,00] $p_{0-2}=0,830$ $p_{1-2}=0,240$	48,00 [45,50;52,00] $p_{0-3}=0,056$ $p_{1-3}=0,054$ $p_{2-3}=0,036$	46,00 [43,00;50,00] $p_{0-4}=0,731$ $p_{1-4}=0,715$ $p_{2-4}=0,498$ $p_{3-4}=0,044$

Примечание: см. примечание к таблице 1.

Таблица 6 содержит сведения об изменении объемно-функциональных параметров левого желудочка у обследованных.

Таблица 6.

Объемно-функциональные показатели левого желудочка у обследованных женщин.

Группы / Показатели	Группа контроля 21-40 лет 0	Группа контроля 41-60 лет 1	Обследованные 1 группы 2	Обследованные 2 группы 3	Обследованные 3 группы 4
Масса миокарда левого желудочка, г	118,20 [103,10-141,90]	128,00 [123,10-148,10]	171,70 [127,35-205,00] $p_{0-2}=0,001$ $p_{1-2}=0,110$	208,75 [182,48-231,30] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,002$	183,20 [137,78-205,13] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}=0,038$ $p_{2-4}=0,586$ $p_{3-4}=0,002$
Индекс массы миокарда левого желудочка	68,00 [61,13-80,28]	77,00 [73,70;82,00]	93,90 [71,35-111,05] $p_{0-2}=0,009$ $p_{1-2}=0,227$	109,65 [92,35-115,90] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,021$	91,15 [76,45-106,98] $p_{0-4}=0,002$ $p_{1-4}=0,052$ $p_{2-4}=0,812$ $p_{3-4}=0,011$
Конечный систолический объем, мл	25,00 [23,00;27,00]	23,32 [22,00;29,00]	33,00 [30,00;39,50] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,009$	39,00 [34,00;50,00] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,109$	35,50 [25,00;48,50] $p_{0-4}=0,001$ $p_{1-4}=0,024$ $p_{2-4}=0,859$ $p_{3-4}=0,269$
Конечный диастолический объем, мл	102,00 [87,00;109,00]	99,00 [94,00;118,00]	101,50 [92,00;111,00] $p_{0-2}=0,796$ $p_{1-2}=0,970$	119,00 [105,50;131,50] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,033$ $p_{2-3}=0,009$	98,00 [78,75;116,00] $p_{0-4}=0,933$ $p_{1-4}=0,677$ $p_{2-4}=0,475$ $p_{3-4}=0,001$
Соотношение конечного диастолического объема к массе миокарда ЛЖ, мл/г	0,73 [0,69-0,90]	0,70 [0,67-0,90]	0,65 [0,48-0,88] $p_{0-2}=0,086$ $p_{1-2}=0,232$	0,55 [0,49-0,65] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,154$	0,56 [0,47-0,67] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}=0,003$ $p_{2-4}=0,146$ $p_{3-4}=0,881$
Фракция выброса, %	74,00 [69,00;78,00]	78,00 [69,00;81,00]	65,50 [60,25;67,00] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,003$	67,00 [60,00;73,25] $p_{0-3}=0,004$ $p_{1-3}=0,024$ $p_{2-3}=0,212$	64,00 [56,00;66,00] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,173$ $p_{3-4}=0,017$

Примечание: см. примечание к таблице 1.

У пациенток с гипотиреозом установлено увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ в сравнении только контрольной группой возраста 21-40 лет. У женщин с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом ММЛЖ была значимо больше относительно обеих групп контроля. Максимальная величина ММЛЖ отмечена в группе женщин с СД 2 типа.

Величина КСО у пациенток всех трех групп достоверно превышала значения обеих контрольных групп. КДО был достоверно выше контрольных значений только в группе женщин с СД 2 типа, что, по-видимому, можно объяснить значительным разбросом данных в других группах обследованных.

У всех обследованных женщин выявлено достоверное увеличение размеров ЛП и повышение соотношения ЛП/КДР (таблица 7), что может быть следствием изменений объемно-функциональных показателей желудочков сердца. Так, у женщин с гипотиреозом, СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом выявлено достоверное ($p < 0,001$) увеличение размеров левого предсердия и повышение отношения ЛП/КДР относительно контрольной группы молодого возраста (таблица 7), что может быть следствием изменений объемно-функциональных показателей желудочков сердца.

Таблица 7.

Объемно-функциональные показатели левого предсердия у обследованных женщин.

Группы	Группа контроля 21-40 лет	Группа контроля 41-60 лет	Обследованные 1 группы	Обследованные 2 группы	Обследованные 3 группы
Показатели	0	1	2	3	4
Левое предсердие (ЛП), мм	27,00 [25,00;30,00]	37,00 [32,00;38,00]	36,00 [32,50;38,50] $p_{0-2}=0,036$ $p_{1-2}=0,855$	35,50 [34,00;40,00] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,664$ $p_{2-3}=0,583$	38,00 [35,00;43,00] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}=0,243$ $p_{2-4}=0,047$ $p_{3-4}=0,133$
Отношение ЛП/КДР	0,60 [0,58;0,61]	0,74 [0,71;0,90]	0,78 [0,69;0,83] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,636$	0,74 [0,67;0,82] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,437$ $p_{2-3}=0,050$	0,81 [0,74;0,95] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}=0,435$ $p_{2-4}=0,527$ $p_{3-4}=0,013$

Примечание: см. примечание к таблице 1.

Анализ индивидуальных данных о величинах ОТС и ИММЛЖ позволил определить различные варианты структурно-геометрического ремоделирования ЛЖ у обследованных женщин (рис. 6). В группе женщин с гипотиреозом нормальная геометрия отмечена у 10 (40%), концентрическое ремоделирование — у 3 (12%), концентрическая гипертрофия — у 10 (40%), эксцентрическая гипертрофия — у 2 (8%) обследованных. У женщин с СД 2 типа преобладала концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ — у 14 (70%) пациенток. Концентрическое ремоделирование ЛЖ выявлено у 2 (10%), эксцентрическая гипертрофия — у 1 (5%) и нормальная геометрия ЛЖ — у 3 (15%) пациенток в этой группе. В группе обследованных с сочетанием гипотиреоза и СД 2 типа нормальная геометрия ЛЖ установлена у 8 (23,5%) женщин, концентрическая гипертрофия — у 11 (32,35%), эксцентрическая гипертрофия — у 4 (11,8%), концентрическое ремоделирование — у 11 (32,35%) женщин.

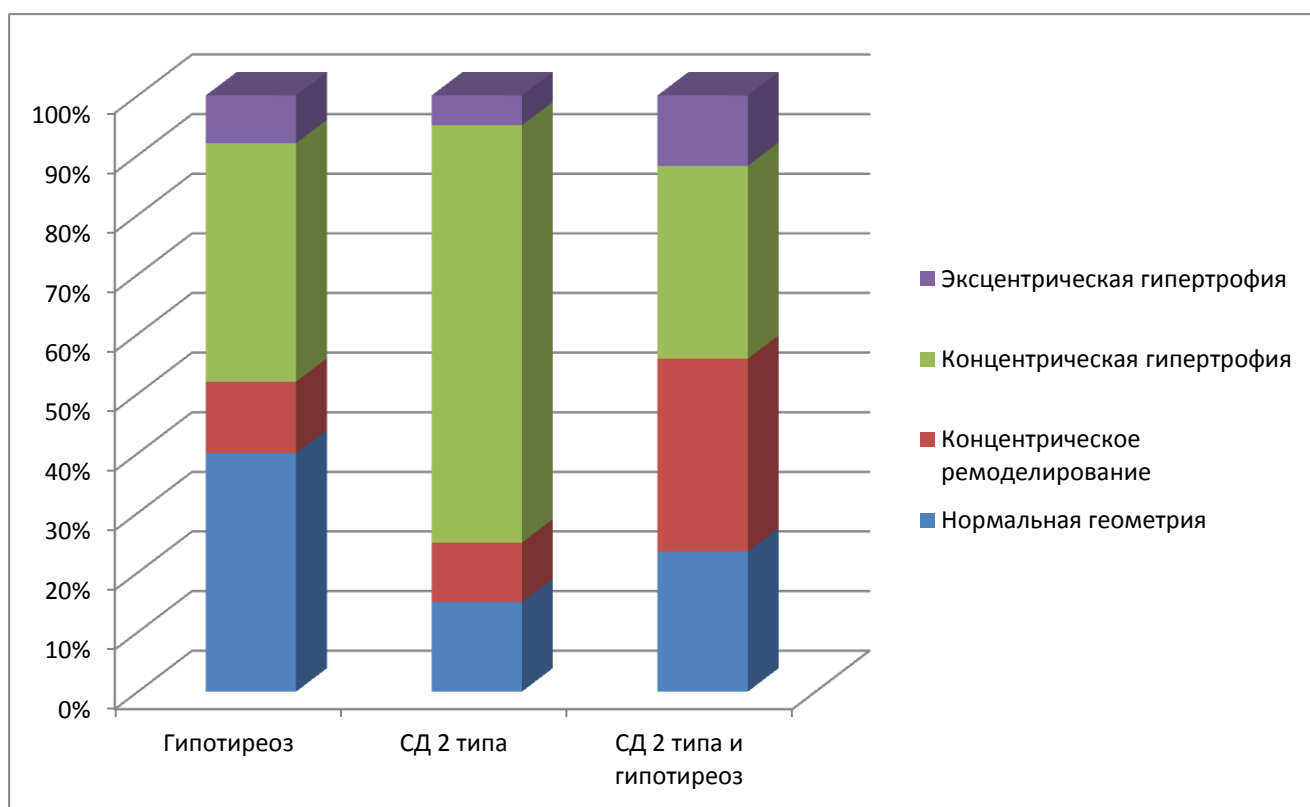


Рисунок 6. Варианты ремоделирования миокарда ЛЖ у обследованных женщин с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием.

Наиболее прогностически неблагоприятный вариант ремоделирования миокарда ЛЖ – концентрическая гипертрофия – достоверно чаще встречался у женщин с СД 2 типа ($\chi^2 = 5,744$; $p = 0,017$) относительно группы пациентов с сочетанием заболеваний. Также в этой группе обследованных отмечалась тенденция к увеличению частоты концентрической гипертрофии относительно группы женщин с гипотиреозом ($\chi^2 = 2,903$; $p = 0,066$). Сравнение частоты встречаемости эксцентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования между обследованными группами достоверных различий не выявило.

С процессом ремоделирования миокарда связаны и его функциональные изменения. Величина ФВ у всех обследованных женщин была достоверно снижена, относительно обеих групп контроля, но при этом соответствовала диапазону нормальных значений (таблица 6).

В рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (2012) одним из диагностических критериев нарушения диастолической функции ЛЖ указывается соотношение скоростей раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения. Во всех трех группах обследованных нами пациенток соотношение Е/А было меньше 1 (рис. 7).

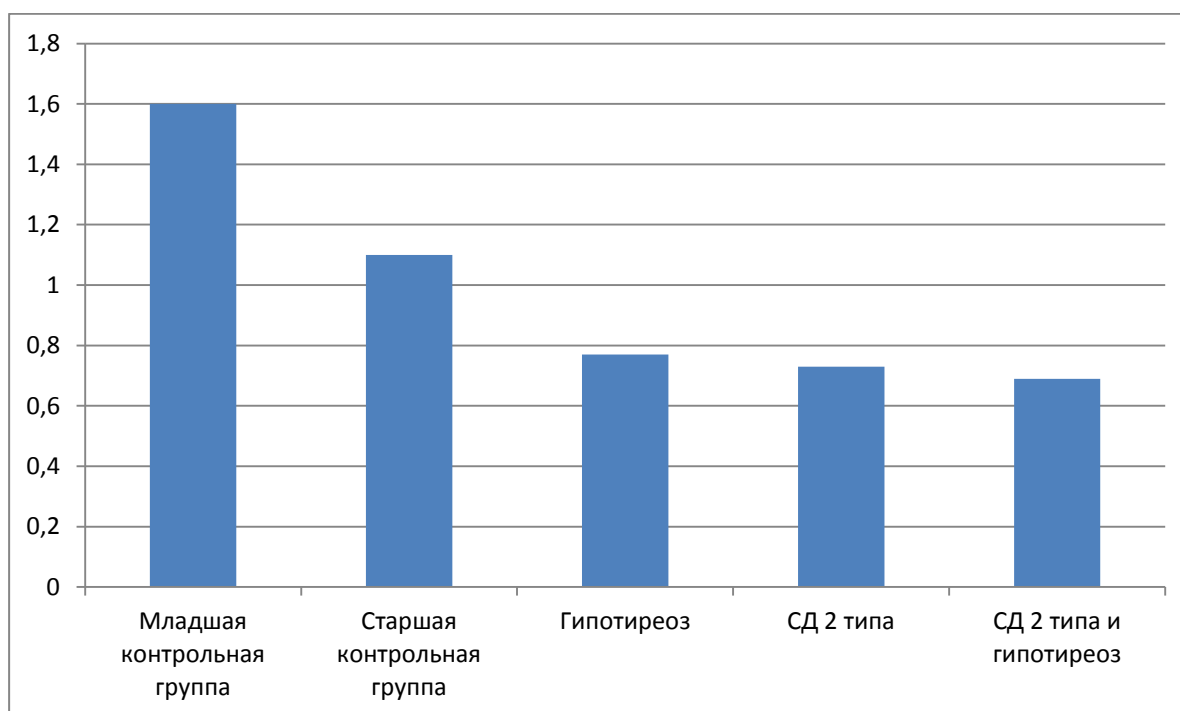


Рисунок 7. Значение соотношения Е/А у обследованных женщин.

Так, у женщин с гипотиреозом оно составило 0,77 [0,62;1,25] и было достоверно ниже, чем в контрольной группе 21-40 лет. У женщин с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом значение E/A составило 0,69 [0,60;0,93] и 0,73 [0,70;0,90] соответственно, что было достоверно ниже относительно обеих групп контроля.

Таким образом, данные изменения свидетельствуют о формировании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, гипотиреозом и их сочетанием диастолической дисфункции левого желудочка.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Среди актуальных проблем современной медицины выделяется проблема коморбидности, распространенность которой прогрессивно увеличивается в развитых странах [Pefoyo A.J., Bronskill S.E., Gruneir A., 2015]. Коморбидность представляет собой наличие у пациента одновременно нескольких заболеваний. Как правило, количество коморбидных пациентов увеличивается с возрастом. Это приводит к сложностям в диагностике и лечении, а также способствует увеличению смертности [Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., 2017; Ширинский В.С, Ширинский И.В., 2014].

Затрагивая проблему коморбидности, стоит обратить внимание на метаболический синдром, так как с этим симптомокомплексом ассоциирован целый ряд различных заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, а также нарушения липидного и пуринового обменов. Все эти состояния объединяет наличие у пациента ожирения и инсулинорезистентности.

Ожирение – основной фактор риска развития нарушений углеводного обмена, в частности СД 2 типа. Сахарный диабет бесспорно считается серьезной проблемой в современном мире. Это объясняется тем, что данное заболевание приводит к различным осложнениям, тем самым способствуя снижению качества жизни пациентов, их инвалидизации, а также увеличению затрат здравоохранения на лечение таких пациентов. Также сахарный диабет 2 типа является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, а также смертности от ее осложнений.

Сахарный диабет является самым распространенным эндокринным заболеванием, причем его распространенность постоянно увеличивается. В Российской Федерации с 2000 года численность больных с СД 2 типа повысилась в 2,2 раза и к 2019 году составила более 4 млн. человек [Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и соавт., 2019]. Столь высокое распространение СД 2 типа объясняется старением населения, так как основная

доля лиц в структуре заболеваемости сахарного диабета 2 типа приходится на пациентов старше 65 лет [Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и соавт., 2019], а также распространением среди населения ожирения, неправильного питания и низкой физической активности.

При этом СД 2 типа редко протекает изолированно. Его течение усугубляется не только осложнениями, вызванными непосредственно самим СД, но и заболеваниями других органов и систем. Сахарный диабет 2 типа является независимым предиктором, повышающим уровень коморбидности [Сумин А.Н., Корок Е.В., Щеглова А.В., Барбараш О.Л., 2018]. По данным О.В. Руиной и соавт. [2019] у пациентов с СД 2 типа наиболее часто регистрируются сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, которые являются одной из частых причин гибели больных на фоне СД 2 типа. С.П. Мелихова, В.И. Шевцова и соавт. [2018] в своей работе также изучили структуру коморбидной патологии у больных СД 2 типа. Было установлено, у больных с сахарным диабетом 2 типа помимо кардиоваскулярной патологии часто встречаются заболевания нервной и мочеполовой систем. Причем имеются определенные гендерные различия: у мужчин на первом месте стоят сердечно-сосудистые заболевания, в то время как у женщин – неврологические нарушения, а также имеется сопутствующая патология эндокринной системы, представленная в основном заболеваниями щитовидной железы (у 53,3%).

Тиреоидная патология среди эндокринных заболеваний является достаточной распространенной и стоит на втором месте после сахарного диабета. У женщин данная патология диагностируется чаще, чем у мужчин. Также структура заболеваний щитовидной железы имеет зависимость от возраста. С увеличением возраста наблюдается увеличение очаговых изменений в структуре ткани железы, а также возникают функциональные нарушения. Среди последних наиболее часто регистрируется первичный гипотиреоз [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2012]. В РФ частота патологии щитовидной железы отличается по данным различных авторов и может

составлять от 15 до 40%, а в отдельных регионах страны этот показатель достигает 95% [Дедов И.И., Мельниченко А.М., 2019].

Современные исследования показали, что распространенность патологии щитовидной железы среди больных СД 2 типа выше, чем в общей популяции, хотя в некоторых работах это повышение было недостоверным [Sotak S., Felsoci M., Lazurova I, 2018]. По данным литературы, у лиц с СД 2 типа нарушения тиреоидной функции встречаются в 17-30% случаев, причем в 44-70% наблюдается ее снижение, которое часто протекает в виде субклинического гипотиреоза [Brenta G., Caballero A.S., Nunes M.T., 2019; Ashrafazzaman S.M., Taib A.N., Rahman R., et al., 2012; Elgazar E.H., Esheba N.E., Shalaby S.A. et al., 2019]. В работах зарубежных авторов было обнаружено, что даже субклиническая тиреоидная недостаточность может увеличивать риск развития СД 2 типа в 2,29 раза [Xu C., Zhou L., Wu K., et al., 2019].

Кроме того, гипотиреоз ухудшает течение сахарного диабета 2 типа и ассоциируется с более высокой распространенностью диабетической нефропатии [Furukawa S., Yamamoto S., Todo Y. et al., 2014]. В то же время наличие СД 2 типа у пациентов с гипотиреозом также имеет негативные последствия. Особенно это касается влияния на развитие атеросклероза и сердечно-сосудистую систему, так как при диабете также усиливаются процессы атерогенеза и имеются нарушения липидного обмена. Снижение функции щитовидной железы также приводит к формированию дислипидемии, способствует развитию артериальной гипертензии и ее более тяжелому течению [Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И. и соавт., 2017], повышает кардиоваскулярные риски [Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Жданова О.Н. и соавт., 2019]. Таким образом, взаимное влияние этих заболеваний на жировой обмен и сердечно-сосудистую систему может приводить к более выраженным нарушениям.

Поскольку СД 2 типа и гипотиреоз являются наиболее распространенными эндокринными заболеваниями, а также достаточно часто сочетаются между собой, их изучение на сегодняшний день является

актуальным. Интерес представляет также и изучение роли гормонов жировой ткани в развитии гипотиреоза и СД 2 типа, поскольку ожирение в большинстве случаев сопутствует данной эндокринной патологии.

Цель нашей работы – определение особенности сочетанного течения СД 2 типа и гипотиреоза путем оценки взаимосвязи адипокинов и гормонально-метаболических показателей.

Для того, чтобы достигнуть поставленной цели мы провели обследование 119 женщин, среди которых 42 пациентки имели первичный манифестный гипотиреоз (медиана возраста составила 58,00 [52,00;62,25] лет), у 38 женщин был СД 2 типа (медиана возраста 60,00 [55,00;64,00] лет) и 39 пациенток имели сочетанную патологию – СД 2 типа и гипотиреоза (медиана возраста этой группы составила 64,00 [60,20;68,00] года). В качестве контроля нами обследовались две группы лиц: контрольная группа 21-40 лет, в которую вошли 22 практически здоровые женщины с медианой возраста 21,00 [20,00;22,00] год, и контрольная группа 41-60 лет, состоящая из 15 практически здоровых женщин с медианой возраста 51,00 [47,00;57,00] год. Контрольная группа молодого возраста была набрана с целью исключения атеросклероза

У всех обследованных женщин оценивались антропометрические параметры, исследовались показатели углеводного и липидного обменов, концентрации лептина, резистина и адипонектина. 25 женщинам с гипотиреозом, 20 женщинам с СД 2 типа и 34 женщинам с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза также было выполнено эхокардиографическое исследование.

У женщин с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом значения ИМТ соответствовали I степени ожирения и достоверно превышали ИМТ обеих групп контроля ($p < 0,05$). ИМТ у обследованных с гипотиреозом достоверно отличался только от контрольной группы 21-40 лет и соответствовал значению избыточной массы тела ($p < 0,001$). Во всех трех группах значение отношения ОТ/ОБ превышало 0,85, что соответствовало висцеральному типу распределения жировой ткани.

Полученные результаты согласуются с данными ряда авторов. Показано, что в большинстве случаев при СД 2 типа имеется ожирение различной степени выраженности [Пашенцева А.В., 2012; Аметов А.С., Прудникова М.А., 2016]. Связь ожирения и избыточной массы тела с дефицитом тиреоидных гормонов также продемонстрирована в различных работах. Отмечено наличие ожирения у пациентов с гипотиреозом [Roos A, Bakker SJ, Links TP, et al., 2007], в то время как назначение заместительной терапии левотироксином приводит к снижению массы тела [Фадеев В.В., 2005]. Gómez-Zamudio J.H. et al., [2016] обнаружили снижение тиреоидной функции у 48,5% пациентов с выраженным ожирением. При этом наблюдалась прямая связь уровня ТТГ с величиной ОТ [Gómez-Zamudio J.H., Mendoza-Zubieta V., Ferreira-Hermosillo A. et al., 2016], свидетельствующая о связи гипотиреоза с абдоминальным распределением жировой ткани, что показано и в нашем исследовании.

Согласно данным литературы [Севостьянова Е.В., Николаева Ю.А., Митрофанов И.М. и соавт., 2017] выраженный рост ИМТ сопровождается повышением индекса полиморбидности. Профилактика развития ожирения и лечение уже имеющегося заболевания позволит замедлить увеличение числа пациентов с коморбидной патологией. Также терапия ожирения будет способствовать уменьшению полипрагмазии [Севостьянова Е.В., Николаева Ю.А., Митрофанов И.М. и соавт., 2017].

В результате обследования пациенток с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза была установлена более частая встречаемость осложнений СД, таких как диабетическая ретинопатия (43,6%), диабетическая полинейропатия (82,05%), а также ИБС (64,1%) и артериальной гипертензии (71,8%). Это может быть обусловлено наличием у них более выраженной резистентности к инсулину. В нашем исследовании наблюдались значительно более высокие показатели инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА в группе женщин с СД 2 типа, а также при его сочетании с гипотиреозом на фоне висцерального ожирения по сравнению с обеими группами контроля. При этом у женщин с сочетанной патологией данные показатели были максимальными и

достоверно более высокими, чем в группе обследованных с гипотиреозом ($p < 0,001$) и с СД 2 типа ($p < 0,05$). Это связано с одновременным влиянием на резистентность к инсулину и СД 2 типа, и гипотиреоза.

В группе больных гипотиреозом нами отмечено снижение чувствительности к инсулину, которое также сопровождалось компенсаторным повышением уровня ИРИ, достоверно более высоким по сравнению с группой контроля 21-40 лет. Это совпадает с данными литературы. Родионова Т.И., Самитин В.В. [2007], Капралова И.Ю. [2017] в своих работах также установили увеличение индекса инсулинорезистентности у пациентов с гипотиреозом, а в исследовании Gómez-Zamudio J.H., Mendoza-Zubieta V., Ferreira-Hermosillo A. et al. [2016] показана корреляция уровня ТТГ с инсулином у пациентов с выраженным ожирением.

Уровень гликемии у больных СД 2 типа и при его сочетании с гипотиреозом значимо превышал аналогичный показатель обеих контрольных групп ($p < 0,001$). Это согласуется с результатами исследований ряда авторов, которые также обнаружили связь снижения тиреоидной функции и ухудшения гликемического контроля [Cho J.H., Kim H.J., Lee J.H. et al., 2016; Elgazar E.H., Esheba N.E., Shalaby S.A., et al., 2019]. Так, по данным J.H. Cho, H.J. Kim, J.H. Lee [2016] частота субклинического гипотиреоза была выше в группе пациентов с самым высоким уровнем гликированного гемоглобина. По мнению авторов недостаточный гликемический контроль связан с риском субклинического гипотиреоза, особенно у женщин.

У больных гипотиреозом содержание глюкозы было значимо выше гликемии группы контроля молодого возраста ($p < 0,001$), хотя и находилось в пределах нормального диапазона. В работе S. Sotak, M. Felsoci, I. Lazurova [2018] также выявлены более высокие уровни гликемии натощак у пациентов с гипотиреозом вследствие аутоиммунного тиреоидита [Sotak S., Felsoci M., Lazurova I, 2018].

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия часто сочетаются с нарушениями липидного обмена. Так, у 69% больных сахарным диабетом 2

типа встречается дислипидемия [Демидова Т.Ю., 2011], что является неблагоприятным фактором риска кардиоваскулярной патологии. Выраженные нарушения липидного обмена характерны для сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с сахарным диабетом 2 типа [Чернявская И.В., 2015]. При резистентности к инсулину в висцеральных адипоцитах происходит липолиз, из-за которого в кровоток попадает избыточное количество свободных жирных кислот (СЖК). В результате повышается продукция холестерина ЛПНП и триглицеридов, а уровень холестерина ЛПВП уменьшается [Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г., 2001]. При анализе показателей липидного обмена у женщин с СД 2 типа нами были обнаружены аналогичные изменения.

У пациенток с сахарным диабетом 2 типа уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, а также коэффициент атерогенности были достоверно выше аналогичных показателей контрольных групп, а уровень холестерина высокой плотности, напротив, достоверно снижался. Увеличение концентрации триглицеридов было значимо лишь в сравнении с контрольной группой 21-40 лет. Наличие в этой группе обследованных женщин положительных корреляций отношения ОТ/ОБ с общим холестерином ($r = 0,18$; $p = 0,028$), триглицеридами ($r = 0,198$; $p = 0,016$) и отрицательной – с холестерином ЛПВП ($r = -0,255$; $p = 0,002$) свидетельствует об основополагающей роли висцеральной жировой ткани в формировании дислипидемии и согласуется с упоминаемыми выше данными литературы.

Для гипотиреоза также характерны изменения показателей липидного обмена, которые способствуют развитию атеросклероза: повышение уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов [Каджарян В.Г., Мельник А.И., Бидзиля П.П. и соавт., 2014; Волкова А.Р., Красильникова Е.И., Дора С.В. и соавт., 2014; Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А. и соавт., 2019]. Указанные изменения выявляются уже при субклиническом гипотиреозе [Дурыгина Е.М., 2009; Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В. и соавт., 2014]. Среди пациентов с дислипидемией от 1 до 11% человек имеют субклиническую гипофункцию щитовидной железы [Будневский А.В.,

Кравченко А.Я., Дробышева Е.С. и соавт., 2015].

В нашем исследовании у женщин с гипотиреозом также установлено значимое повышение холестерина липопротеидов низкой плотности и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности относительно групп контроля. Уровень триглицеридов был повышен только в сравнении с контрольной группой 21-40 лет.

Ряд авторов указывает на дополнительное неблагоприятное влияние сопутствующего гипотиреоза на жировой обмен при СД 2 типа. Так, по данным А.С. Глушко [2018] у больных СД 2 типа, в сочетании как с явной, так и с субклинической тиреоидной недостаточностью уровни общего холестерина и ЛПНП были повышены в 1,3 раза, а триглицеридов – в 2,2 раза по сравнению с показателями эутиреоидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В работе И.В. Терещенко, Я.А. Каменских и соавт. [2015] также было установлено, что дислипидемия у больных СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом является более выраженной, чем при изолированном СД 2 типа.

Нами установлено, что нарушения жирового обмена максимально выражены в группе пациенток с изолированным сахарным диабетом 2 типа. В нашей работе в группе обследованных с сочетанием сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза было обнаружено достоверное повышение общего холестерина и триглицеридов относительно лишь группы контроля молодого возраста. У этих пациенток атерогенные изменения липидного профиля были достоверно менее выражены, чем в группе с изолированным СД 2 типа, что может быть связано с получением ими заместительной терапии препаратами левотироксина. Показано, что назначение такой терапии оказывает положительное влияние на показатели обмена липидов. В среднем для коррекции дислипидемии длительность лечения должна быть от 4 до 6 недель [Rizos C.V., Elisaf M.S., Liberopoulos E.N., 2011]. Хотя у некоторых пациентов нарушения липидного спектра могут сохраняться и при достижении эутиреоза. Это может объяснять сохранение дислипидемии, хоть и не столь выраженной, как в группе с СД 2 типа, у пациенток с гипотиреозом и сочетанной патологией, несмотря на прием

левотироксина.

В настоящее время активно изучается влияние гормонов жировой ткани на развитие ожирения и инсулинорезистентности, а также ассоциированных с ними заболеваний. В нашей работе мы провели оценку содержания лептина, резистина и адипонектина у женщин с СД 2 типа, гипотиреозом и их сочетанием.

У всех обследованных нами женщин на фоне избыточной массы тела и висцерального ожирения установлено достоверное снижение уровня адипонектина и повышение уровня лептина в крови относительно обеих групп контроля. Максимально выраженные гиперлептинемия и гипoadипонектинемия выявлены в группе женщин с сочетанием гипотиреоза и СД 2 типа. Концентрация резистина в группах пациенток с гипотиреозом и с СД 2 типа было достоверно выше по сравнению с контрольными группами как молодого, так и старшего возраста. При этом у женщин с сочетанной патологией уровень этого адипокина достоверно превышал значения только контрольной группы 41-60 лет и был ниже, чем в группе только с СД 2 типа и только с гипотиреозом.

Ранее были опубликованы различные данные об изменении уровня адипокинов как при гипотиреозе, так и при СД 2 типа. Так, о снижении концентрации адипонектина у пациентов с СД 2 типа сообщают Harke S.M. et al., [2016], Liu W. et al. [2020], Осина А.С. [2010], Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. [2017]. Повышение уровня лептина как при сахарном диабете 2 типа, так и при гипотиреозе также было подтверждено в ряде исследований [Пашенцева А.В., 2012; Yadav A., Kataria M.A., Saini V. et al., 2013; Барабанова Н.А., 2015; Kaushik Kar, Satwika Sinha, 2017].

В работе Капраловой И.Ю. [2017] показано значимое увеличение концентрации лептина и резистина и снижение уровня адипонектина у женщин с гипотиреозом. Однако в другом исследовании уровни лептина и резистина у женщин с субклиническим гипотиреозом достоверно не отличались от показателей контрольной группы, которая была сопоставима по возрасту и

ИМТ, а содержание адипонектина даже превышало контрольные величины [Н.А. Петунина, Н.Э. Альтшулер, 2013]. Аналогично в работе А.А. Суслиной [2016] было показано, что при сочетании СД 2 типа, ожирения и гипотиреоза уровень адипонектина повышался относительно этого показателя у эутиреодных пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Возможно, данные расхождения связаны с разным дизайном исследования и критериями выборки пациенток.

Обнаруженное нами снижение уровня адипонектина и повышение уровня лептина у пациенток с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием может быть связано с наличием у них висцерального ожирения. Роль ожирения в этом вопросе доказывается работами Митрошиной Е.В. [2011], Berg А.Н., Scherer Р.Е. [2005], Кирилловой и соавт. [2014]. По данным О.Д. Беляевой, Е.А. Баженовой и соавт. [2009] у пациентов с ожирением отмечается снижение концентрации адипонектина в крови, а также достоверная отрицательная связь между уровнем адипонектина, ОТ и ИМТ. Кроме того авторами было установлено, что гипoadипонектинемия прогрессировала по мере увеличения степени ожирения. Связь лептина с ожирением в настоящее время подтверждена и не вызывает сомнений, также как и ассоциация его уровня с ИМТ независимо от пола пациентов [Liu W, Zhou X, Li Y. et al, 2020].

В нашей работе также выявлены взаимосвязи этих адипокинов с антропометрическими показателями обследованных женщин. Обнаружена обратная корреляция адипонектина с индексом массы тела ($r = -0,374$; $p = 0,002$) и величиной ОТ ($r = -0,404$; $p = 0,001$) у пациенток с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза. Уровень лептина у этих женщин напротив, положительно коррелировал с ИМТ и ОТ ($r = 0,500$; $p < 0,001$ и $r = 0,526$; $p < 0,001$ соответственно). Таким образом, гипoadипонектинемия и гиперлептинемия зависят как от выраженности ожирения, так и от типа распределения жировой ткани и связаны с висцеральным ожирением.

Наиболее выраженные нарушения содержания этих адипокинов мы обнаружили в группе пациенток с сочетанием сахарного диабета 2 типа и

гипотиреоза. Возможно, что с этим фактом связаны наблюдаемые нами в этой группе же максимальные значения инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Лептин и адипонектин оказывают противоположное действие на чувствительность к инсулину посредством влияния на секрецию провоспалительных цитокинов. Так, лептин способствует увеличению уровня таких медиаторов воспаления как фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6, усиливая тем самым резистентность к инсулину. В противоположность ему адипонектин снижает экспрессию и высвобождение этих веществ, предотвращая развитие метаболических нарушений [Whitehead J.P., Richards A.A., Hickman I.J. et al., 2006; Brocker C., Thompson D., Matsumoto A. et al., 2010; Katagiri H., Yamada T., Oka Y., 2007]. T.S. Vatsuba [2014] полагает, что низкий уровень адипонектина может быть независимым фактором развития инсулинорезистентности при гипотиреозе [Vatsuba T.S., 2014]. По мнению Л.П. Кузьминой и А.Г. Хотулевой [2016] лептин и адипонектин могут быть использованы как маркеры активности воспаления в жировой ткани для прогнозирования метаболических расстройств при различных заболеваниях.

Адипонектин сегодня известен как адипокин, обладающий также антиатерогенными свойствами. Низкий уровень адипонектина в плазме крови ассоциируется с гипертриглицеридемией и снижением уровня холестерина ЛПВП [Guerre-Millo M., 2008]. Об участии гипoadипонектинемии в развитии атерогенной дислипидемии у женщин с гипотиреозом могут свидетельствовать полученные нами в этой группе положительные корреляции адипонектина с холестерином ЛПВП ($r = 0,319$; $p = 0,006$) и отрицательные – с общим холестерином ($r = -0,504$, $p < 0,001$), триглицеридами ($r = -0,271$, $p = 0,024$), холестерином ЛПНП ($r = -0,523$, $p < 0,001$) и коэффициентом атерогенности ($r = -0,448$, $p < 0,001$).

Существуют разные точки зрения о влиянии резистина на инсулинорезистентность и развитие СД 2 типа. О.О. Кириллова и соавт. [2014] установили прямую корреляцию между содержанием глюкозы и резистина ($r=0,18$; $p < 0,05$) у пациентов с ожирением. Смирнова Е. Н., Шулькина С. Г.

[2016] также обнаружили связь резистина с показателями резистентности к инсулину. Данные M.S. Burnett и соавт. [2006] позволяют рассматривать уровень циркулирующего резистина в качестве прогностического маркера инсулинорезистентности и развития СД 2 типа.

А.В. Пашенцева [2012] продемонстрировала в своей работе, что у пациентов с СД 2 типа наблюдалась гиперрезистинемия. Хотя в работах других авторов показано, что уровень резистина при СД 2 типа значимо не менялся [Цанова И.А., 2018] и даже снижался [Урбанова К.А., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р. и соавт., 2010].

В результате нашей работы мы установили, что концентрация резистина в группе женщин с СД 2 типа достоверно превышала значения обеих контрольных групп. В тоже время, у пациенток с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза уровень резистина был достоверно выше относительно только контрольной группы старшего возраста, что возможно обусловлено большим разбросом данных. В этой группе были установлены прямые корреляции резистина с инсулином ($r = 0,466$; $p = 0,001$) и НОМА-IR ($r = 0,388$; $p = 0,003$), что может свидетельствовать о влиянии этого адипокина на инсулинорезистентность.

Как СД 2 типа, так и гипотиреоз являются факторами риска развития ССЗ. Высокий уровень заболеваемости и смертности среди больных СД 2 типа от патологии сердечно-сосудистой системы связывают в первую очередь с быстрым развитием и прогрессированием атеросклероза. Это связано с возникающими у данной категории больных дислипидемией, гипергликемией и глюкозотоксичностью, оксидативным стрессом, которые приводят к эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии. Еще одним фактором развития атеросклероза является висцеральный тип ожирения, часто сопутствующий пациентам с сахарным диабетом 2 типа [Аметов А. С., Курочкин И.О., Зубков А. А., 2014; Дедов И.И., Шестакова М. В., 2016].

Снижение тиреоидной функции также сопровождается избытком массы тела или ожирением, резистентностью к инсулину, атерогенной дислипидемией

и, следовательно, может также рассматриваться как фактор повышенного риска развития ССЗ [Garduño-García Jde J., Alvirde-García U., López-Carrasco G. et al., 2010]. Наличие субклинического гипотиреоза может приводить, в том числе, и к дисфункции эндотелия [Ahirwar A. K., Singh A, Anju Jain, et al., 2017]. Кроме того, тиреоидные гормоны непосредственно воздействуют на сердечно-сосудистую систему, а снижение их уровня приводит к брадикардии, более низкому сердечному выбросу, понижению ударного объема и сократительной способности миокарда. Даже субклинический гипотиреоз повышает риск развития кардиоваскулярной патологии и смертности [Duntas L.H., Chiovato L., 2014].

Нами было изучено морфофункциональное состояние сердечной мышцы у 25 женщин с гипотиреозом, 20 женщин с СД 2 типа и 34 женщин с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза методом эхокардиографии.

Анализ результатов эхокардиографии у женщин с гипотиреозом показал наличие у них признаков структурного ремоделирования миокарда. У пациенток этой группы по сравнению с контролем были увеличены толщина миокарда задней стенки ЛЖ в диастолу, толщина межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу, а также конечный систолический размер ЛЖ. Величины ММЛЖ, ИММЛЖ и размер ЛП у женщин с гипотиреозом были значимо выше аналогичных показателей контрольной группы молодого возраста.

Данные о наличии структурных изменений миокарда у пациентов с гипофункцией щитовидной железы представлены в работах ряда авторов. В работе Просяник В.И., Серебряковой О.В. [2014] сообщается об увеличении размеров левого предсердия, значительном утолщении стенок ЛЖ и нарастании массы миокарда при гипотиреозе. Скаржинская Н. С. и соавт. [2011] выявили большие значения толщины задней стенки ЛЖ и ИММЛЖ у женщин с АГ и пониженной функцией щитовидной железы в сравнении с женщинами с АГ и эутиреозом.

Несмотря на то, что при гипотиреозе увеличение значения ММЛЖ может быть в пределах нормальных значений, тем не менее оно способствует нарушению процесса релаксации сердца [Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В. и соавт., 2012]. Причины кардиомегалии при тиреоидной недостаточности до конца не изучены. Среди факторов, влияющих на увеличение сердца, стоит отметить удлинение мышечных волокон миокарда, снижение его сократимости, увеличение объема межклеточной жидкости, нарушение синтеза миозина и другие [Мазур Е. С., Килейников Д.В., Орлов Ю.А. и соавт., 2012; Просяник В.И., Серебрякова О.В., 2014].

Следовательно, значение имеет не только гипертрофия миокарда, так как иначе при назначении заместительной терапии не возникало бы ее обратного развития. В одной из работ было показано, что компенсация первичного гипотиреоза сопровождается уменьшением толщины стенок и массы миокарда ЛЖ, улучшением диастолической функции сердца, повышением эластичности аорты, а также улучшением сосудодвигательной функции эндотелия.

Гипертрофия миокарда ЛЖ у пациентов с гипотиреозом может быть связана с наличием у них избыточной массы тела и ожирения [Капралова И.Ю., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., 2014]. В нашей работе в группе женщин с гипотиреозом обнаружены прямые ассоциации ИМТ с размерами ЛП ($r=0,541$; $p=0,005$), ПЖ ($r=0,454$; $p=0,023$), МЖПд ($r=0,504$; $p=0,010$) и МЖПс ($r=0,546$; $p=0,005$), что также может свидетельствовать о влиянии избыточной массы тела данных пациентов на процессы ремоделирования миокарда.

На основании анализа величин ИММЛЖ и ИОТС в группе женщин с гипотиреозом были выделены следующие варианты структурно-геометрического ремоделирования ЛЖ: концентрическое ремоделирование — у 3 (12%), концентрическая гипертрофия — у 10 (40%), эксцентрическая гипертрофия — у 2 (8%), нормальная геометрия ЛЖ — у 10 (40%) обследованных.

Аналогичные результаты приведены и в работе И.Ю. Капраловой [2017]. При обследовании женщин с первичным гипотиреозом автор установила, что

39,3% пациенток имели нормальную геометрию ЛЖ, у 42,85% была выявлена концентрическая гипертрофия, а у 17,85% - эксцентрический вариант гипертрофии ЛЖ. Д.В. Килейников и соавт. [2011] также выявили концентрическую гипертрофию ЛЖ у 52% больных гипотиреозом. У 48% были обнаружены нормальная геометрия и концентрическое ремоделирование ЛЖ.

Таким образом, у пациентов с гипофункцией щитовидной железы чаще выявляется наименее благоприятный вариант ремоделирования миокарда ЛЖ – концентрическая гипертрофия, на фоне которой формируется сердечная недостаточность [Roberto M., Lang Michelle B., Richard B., Devereux, et al., 2007]. В то же время в другой работе эксцентрическая гипертрофия левого желудочка встречалась чаще. Ее частота при субклиническом гипотиреозе составляла 25,9%, а при манифестном – 60%, при этом частота концентрического варианта гипертрофии ЛЖ была 59,3 и 25,0% соответственно [Кравец Е.Б., Идрисова Е.М., Дамдиндорж Д и соавт., 2009].

Величина фракции выброса у обследованных женщин с гипотиреозом была достоверно ниже контрольных значений, хотя находилась при этом в диапазоне нормальных значений. Эти данные совпадают с полученными ранее [Кравец Е.Б., Идрисова Е.М., Дамдиндорж Д и соавт., 2009; Капралова И.Ю., 2017]. Также у пациенток с гипотиреозом была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ, о чем свидетельствовало значение E/A менее 1 (у обследованных оно составило 0,77 [0,62;1,25]). Савчук Н.О. и соавт. [2018] в своей работе отметили наличие гипертрофии миокарда ЛЖ в сочетании с его диастолической дисфункцией у больных АГ в сочетании со сниженной функцией щитовидной железы.

Анализ морфометрических показателей миокарда ЛЖ у женщин с СД 2 типа показал, что значения таких параметров, как толщина МЖП_с и МЖП_д, толщина ЗСЛЖ_с и ЗСЛЖ_д, КСР левого желудочка, были достоверно выше, чем в контрольных группах и группе обследованных пациенток с гипотиреозом. У женщин с сочетанием сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза также было

выявлено достоверное увеличение толщины МЖП и ЗСЛЖ в диастолу относительно контроля.

Величины ММЛЖ и ИММЛЖ в группе пациенток с СД 2 типа достоверно превышали значения групп контроля и группы женщин с гипотиреозом. У пациенток с сочетанием гипотиреоза и СД 2 типа данные показатели также превышали контрольные. У женщин с СД 2 типа преобладала концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ – у 14 (70%) пациенток. Концентрическое ремоделирование ЛЖ было выявлено у 2 (10%), эксцентрическая гипертрофия – у 1 (5%) и нормальная геометрия ЛЖ – у 3 (15%) пациенток в этой группе. В группе обследованных с сочетанием гипотиреоза и СД 2 типа нормальная геометрия ЛЖ установлена у 8 (23,5%) женщин, концентрическая гипертрофия – у 11 (32,35%), эксцентрическая гипертрофия – у 4 (11,8%), концентрическое ремоделирование – у 11 (32,35%) женщин. Таким образом, наиболее выраженные изменения геометрии ЛЖ наблюдались у женщин с сахарным диабетом 2 типа.

По литературным данным СД 2 типа является серьезным фактором риска развития структурного ремоделирования ЛЖ. Для большинства пациентов с впервые диагностированным СД характерно наличие таких эхокардиографических нарушений как диастолическая дисфункция, систолическая дисфункция, гипертрофия ЛЖ [Muddu M., Mutebi E., Mondo Ch., 2016]. И.В.Чернявская [2015] показала, что у больных СД 2 типа в сочетании с сердечно-сосудистой патологией наблюдаются более выраженная, чем у пациентов без диабета, гипертрофия миокарда левого желудочка.

На развитие гипертрофии миокарда при сахарном диабете 2 типа указывают как отечественные, так и зарубежные исследователи [Campbell D.J., Somaratne J.V., Jenkins A.J. et al., 2011; Пашенцева А.В., 2012; Сагирова Р.И., 2017]. Н.А. Барабанова [2015] в своей работе отмечает, что гипертрофия миокарда левого желудочка имеется у большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа, причем ее эксцентрический и концентрический варианты регистрировались с одинаковой частотой. По данным Х.Ю. Козловской

[2013] у лиц с сахарным диабетом 2 типа наблюдалось преобладание концентрического варианта гипертрофии ЛЖ и его диастолической дисфункции с увеличением жесткости миокарда. Автором также была установлена прямая корреляционная взаимосвязь структурно-геометрических показателей миокарда ЛЖ с уровнем альбуминурии, инсулинорезистентностью, длительностью СД, уровнем систолического АД и гликированного гемоглобина у обследованных больных.

Гипертрофия миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа развивается вследствие нескольких причин. Одной из них является АГ, которая встречается у значительного количества пациентов с СД 2 типа. Характерные для СД 2 типа гиперинсулинемия и инсулинорезистентность также способствуют увеличению массы миокарда. Также в процессе гипертрофии миокарда участвуют конечные продукты гликирования, концентрация которых высока при СД 2 типа. Они накапливаются в стенке сосуда, нарушая структуру экстрацеллюлярного матрикса и способствуя отложению коллагена в миокарде.

На процессы ремоделирования оказывают влияние и адипокины. Так, в работе Boudina S. et al., [2010] показано, что в опытах *in vitro* лептин и резистин оказывали прямое индуцирующее влияние на гипертрофию кардиомиоцитов.

Корреляционный анализ показал наличие отрицательных взаимосвязей адипонектина с МЖПд ($r = -0,754$; $p = 0,019$) и с ЗСЛЖд ($r = -0,685$; $p = 0,042$), в группе пациенток с СД 2 типа.

Наши результаты совпадают с данными Сагировой Р.И. [2017], в работе которой также было показано, что гипoadипонектинемия оказывает определенное влияние на формирование структурных изменений миокарда у женщин при СД 2 типа. Роль снижения уровня адипонектина в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и повышении риска их возникновения подтверждают данные как отечественных, так и зарубежных авторов [Ковалева О.Н., 2009; Zoccali, C., 2002; Pischon T., 2004]. По данным Schulze M.B. [2005] у гипoadипонектинемия является предиктором кардиоваскулярной патологии у

больных СД 2 типа. Также Chen W. J Y. et al. [2011] обнаружили связь гипoadипонектинемии с метаболизмом глюкозы в миокарде [Chen W. J Y., Rijzewijk J L., van der Meer W R. et al., 2011].

Также обнаружены положительные взаимосвязи резистина с ИММЛЖ, КДР и КСР ($r = 0,339$; $p = 0,040$; $r = 0,366$; $p = 0,013$ и $r = 0,411$; $p = 0,005$ соответственно) у женщин с СД 2 типа. Аналогично в работе Ghanem S.E., et al. [2020] была выявлена связь резистина с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка [Ghanem S. E., Abdel-Samiee M., Hamdy Torky M. et al., 2020].

На роль резистина в формировании нарушений геометрии миокарда указывают и другие работы. Так, резистин отрицательно влияет на кардиомиоциты, особенно в условиях инсулинорезистентности и гипергликемии, которые являются патогенетической основой СД 2 типа [Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г., 2016]. Ранее Kim M., Oh J. K., Sakata S. et al. [2008] выявили, что кардиомиоциты, выделенные из миокарда пациентов с сахарным диабетом 2 типа, экспрессируют высокие уровни резистина. Сверхэкспрессия резистина изменяет сердечную сократимость, придает первичным кардиомиоцитам все особенности гипертрофического фенотипа и способствует гипертрофии сердца [Kim M., Oh J. K., Sakata S., et al., 2008].

Таким образом, можно предположить, что снижение уровня адипонектина и повышение уровня резистина влияют на процессы ремоделирования миокарда при СД 2 типа.

Прогностически неблагоприятным фактором возникновения кардиоваскулярных осложнений является увеличение размеров ЛП, которое возникает из-за изменения объемно-функциональных показателей левого желудочка [Kizer J. R., Bella J. N., Palmieri V. et al., 2006; Tsang T.S., Barnes M.E., Gersh B.J. et al., 2002, 2003]. В нашем исследовании увеличение размеров левого предсердия и соотношения ЛП/КДР наблюдалось у всех обследованных женщин, как с сочетанной патологией, так и при изолированном наличии СД 2 типа и гипотиреоза, в сравнении с контрольной группой 21-40 лет. По литературным данным значение отношения ЛП/КДР более 0,75 косвенно

отражает степень перегрузки левого предсердия. Поэтому этот показатель может использоваться как ранний маркер ремоделирования миокарда [Портнова Е.В., 2013]. Нами обнаружено повышение этого показателя выше 0,75 в группах пациенток с гипотиреозом и при сочетании СД 2 типа и гипотиреоза. Возможно, это свидетельствует о роли гипотиреоза в формировании гипертрофических изменений миокарда.

С целью исследования систолической функции миокарда ЛЖ у пациенток с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом был оценен такой показатель, как фракция выброса. Величина ФВ у данных пациентов была ниже контрольных, однако находилась в нормальных пределах (была более 55%). Минимальным значение ФВ было у женщин с сочетанной патологией, при этом оно было значимо снижено и в сравнении с группой пациенток с СД 2 типа ($p < 0,05$).

Мы проводили оценку диастолической функции ЛЖ у пациенток с СД 2 типа и в сочетании с гипотиреозом. По данным зарубежных авторов диастолическая дисфункция у лиц с сахарным диабетом 2 типа встречается в 47,8% случаев [Yadava S.K., Dolma N., Lamichhane G. et al., 2017]. Для этого анализировали величины скоростей трансмитрального потока в период раннего (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ, а также соотношение скоростей Е/А. Значение соотношения Е/А в группах с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом составило менее 1,0, что позволило говорить о наличии у данных пациенток диастолической дисфункции миокарда ЛЖ [Пристром М.С., 2008; Swedberg К., 2005]. Полученные результаты согласуются с данными, полученными в работах А.В. Пашенцевой [2012] и И.А. Цанава [2018], где также было установлено нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ у больных СД 2 типа.

Итак, нами установлено, что сочетание СД 2 типа и гипотиреоза характеризуется более тяжелым течением. Это выражается более высокой частотой диабетической ретинопатии, диабетической полинейропатии, ИБС и

артериальной гипертензии у пациентов с сочетанием гипотиреоза и СД 2 типа по сравнению с пациентами с изолированными заболеваниями.

Также при сочетании данных заболеваний установлены более выраженные гормонально-метаболические нарушения углеводного и адипокинового обменов.

ВЫВОДЫ.

1. Сочетание СД 2 типа и гипотиреоза сопровождается более частым развитием диабетической ретинопатии (43,6%), диабетической полинейропатии (82,05%), ИБС (64,1%) и АГ (71,8%) в сравнении с группами с изолированными заболеваниями.

2. У женщин с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием выявлены гиперинсулинемия и увеличение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Наиболее выраженная инсулинорезистентность отмечена в группе женщин с сочетанием гипотиреоза и СД 2 типа. Висцеральное ожирение оказывает влияние на формирование инсулинорезистентности у женщин с СД 2 типа и с гипотиреозом.

3. У обследованных женщин с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием выявлены атерогенные изменения в виде повышения уровня общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПНП, КА и снижения уровня ХС ЛПВП. Наиболее выраженные атерогенные нарушения выявлены у пациентов с СД 2 типа.

4. У женщин с СД 2 типа, гипотиреозом и их сочетанием выявлены снижение адипонектина и повышение лептина. Максимальный уровень лептина и минимальный – адипонектина установлены в группе обследованных с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза. Корреляции средней силы показателей липидного профиля с содержанием адипонектина и лептина могут свидетельствовать о роли этих адипокинов в развитии атерогенной дислипидемии при этих заболеваниях. У обследованных и с гипотиреозом, и с СД 2 типа повышен уровень резистина. При сочетании этих заболеваний резистин играет определенную роль в развитии инсулинорезистентности.

5. У обследованных женщин с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием выявлена гипертрофия ЛЖ без дилатации его полости, а также диастолическая дисфункция левого желудочка. На процессы ремоделирования миокарда при гипотиреозе оказывает влияние избыточная масса тела. Гипоадипонектинемия

и гиперрезистинемия влияют на процессы ремоделирования миокарда у пациенток с СД 2 типа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. С целью снижения инсулинорезистентности и предотвращения формирования гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ пациентам с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием следует рекомендовать коррекцию образа жизни, способствующую снижению массы тела.

2. Пациентам с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием необходимо проведение эхокардиографического исследования с целью как можно более раннего обнаружения структурных и функциональных нарушений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ:

Изучение тяжести течения гипотиреоза в сочетании с СД 2 типа, изучение влияния компенсации гипотиреоза на состояние углеводного и липидного обменов у пациентов с сочетанием этих заболеваний позволит углубить и расширить представления врачей о клинических особенностях данной сочетанной патологии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ЗСЛЖ_д - толщина задней стенки левого желудочка в диастолу
- ЗСЛЖ_с - толщина задней стенки левого желудочка в систолу
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- ИОТС – индекс относительной толщины стенок
- ИРИ - иммунореактивный инсулин
- КА – коэффициент атерогенности
- КДО - конечный диастолический объем левого желудочка
- КДР - конечный диастолический размер левого желудочка
- КСО - конечный систолический объем левого желудочка
- КСР - конечный систолический размер левого желудочка
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
- ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности
- МЖП_д - толщина межжелудочковой перегородки сердца в диастолу
- МЖП_с - толщина межжелудочковой перегородки сердца в систолу
- ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
- ОБ - окружность бедер
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОТ - окружность талии
- ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер
- ПЖ – правый желудочек

СД – сахарный диабет

ТГ – триглицериды

ТТГ – тиреотропный гормон

Т4 св. – тироксин свободный

ФВ – фракция выброса

ХС – холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭхоКГ - эхокардиография

НОМА-IR - Homeostasis model assessment - малая модель оценки гомеостаза
для инсулинорезистентности

IDF – The International Diabetes Federation

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авсарагова, А.З. Влияние адипокина резистина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с острым коронарным синдромом [Текст] / А.З. Авсарагова, З.Т. Астахова, О.В. Ремизов // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т.4. – С.49–52.
2. Азизова, Е. Липидный спектр и гликемический профиль у больных с синдромом поликистозных яичников и патологией щитовидной железы [Текст] / Е. Азизова, Т. Хашаева // Врач. – 2013. - № 6. – С.81-83.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Текст] / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // 9-й выпуск. М., 2019. – 211с.
4. Альтшулер, Н.Э. Роль гормонов жировой ткани в развитии кардиоваскулярных заболеваний у женщин с субклиническим гипотиреозом [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед.наук: 14.00.02 / Альтшулер Натаван Эльшад. – Москва, 2012. – 25 с.
5. Аметов, А.С. Избранные лекции по эндокринологии / А.С. Аметов. - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2016. - 720с.
6. Аметов, А.С. Влияние лептина на регуляцию массы тела [Текст] / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, А.Л. Целиковская // Сердечная недостаточность. – 2001. - № 2(3). – С.309-311.
7. Аметов, А.С. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания [Текст] / А.С. Аметов, И.О. Курочкин, А.А. Зубков // Русский медицинский журнал. – 2014. - № 22(13). – С.943-958.
8. Аметов, А.С. Особенности метаболизма и гемостаза на этапах развития сахарного диабета 2 типа [Текст] / А.С. Аметов, Г.Г. Петрик, Е.Д. Космачева, [и др.] // В книге Сахарный диабет - пандемия XXI. Сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием. Москва. – 2018. – С.56-57.

9. Аметов, А.С. Ожирение и сахарный диабет типа 2: современные аспекты фармакотерапии [Текст] / А.С. Аметов, М.А. Прудникова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2016. - № 4. – С.16-21.
10. Аметов, А.С. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст] / А.С. Аметов, Е.В. Сокарева, С.Р. Гиляревский, Т.Е. Дикова // Сахарный диабет. – 2008. - №1. – С.40-44.
11. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? [Текст] / Г.П. Арутюнов // Сердце. – 2004. - № 1(13). – С.36-40.
12. Барабанова, Н.А. Роль адипокинов и остеопротегерина в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистого ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Барабанова Наталья Александровна. – Самара, 2015. – 118 с.
13. Беленков, Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход [Текст] / Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2004. – Т.5. - №4. – С.161-164.
14. Беляева, О.Д. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением [Текст] / О.Д. Беляева, Е.А. Баженова, А.В. Березина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2009. - № 15(3). – С.309-313.
15. Будневский, А.В. Субклинический гипотиреоз как одна из причин дислипидемии [Текст] / А.В. Будневский, А.Я. Кравченко, Е.С. Дробышева, А.А. Феськова // Клиническая медицина. – 2015. - № 93(1). – С. 13-17.
16. Бутрова, С.А. Адипонектин у мужчин с абдоминальным ожирением [Текст] / С.А. Бутрова, Е.В. Ершова, А.В. Ильин, Г.А. Мельниченко // Ожирение и метаболизм. – 2006. - № 3(2). – С.32-36.
17. Вавилова, Т.П. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний [Текст] / Т.П. Вавилова, А.П. Плетень, Р.К. Михеев // Вопросы питания. – 2017. – Т.86. - №2. – С.5-13.

18. Васюк, Ю.А., Метаболический синдром: новые аспекты старой проблемы [Текст] / Ю.А. Васюк, И.А. Садулаева, Е.Н. Ющук [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2007. - № 13(2). – С.34-36.
19. Вахитова, З.Р. Сравнительная оценка факторов риска при артериальной гипертензии в сочетании с гипотиреозом [Текст] / З.Р. Вахитова, Г.А. Мухетдинова, Р.М. Фазыева // Практическая медицина. – 2013. - № 6(75). – С.163-166.
20. Вербовой А.Ф. Инсулинорезистентность: патогенез, диагностика, клиническое значение: Учебное пособие / А.Ф. Вербовой, А.В. Пашенцева, О.В. Косарева и др. – Самара: ООО «Офорт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2018. – 54 с.
21. Вербовой, А.Ф. Синдром гипотиреоза: лекция [Текст] / А.Ф. Вербовой, Л.А Шаронова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2015. - № 4. – С.71-75.
22. Волкова, А.Р. Выявляемость субклинического гипотиреоза и уровни тиреотропного гормона, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных многопрофильного госпиталя Северо-Западного региона [Текст] / А.Р. Волкова, О.Д. Дыгун, О.Н. Жданова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. - № 15(2). – С.174-179.
23. Волкова, А.Р. Тиреоидный статус и выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / А.Р. Волкова, Е.И. Красильникова, С.В. Дора [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2014. - № 2(46). – С.32-35.
24. Галстян, Г.Р. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения [Текст] / Г.Р. Галстян, Е.А. Шестакова, И.А. Скляник // Сахарный диабет. – 2017. – Т.20. - №4. – С.270-278.
25. Глушко, А.С. Роль сниженной функции щитовидной железы в формировании факторов риска атеросклероза и их коррекция у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Глушко Александр Сергеевич. – Симферополь, 2018. – 129 с.

26. Гуревич, М.А. Сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы [Текст] / М.А. Гуревич // Русский медицинский журнал. – 2017. - № 20. – С.1490-94.
27. Дедов, И.И. Эндокринология: национальное руководство / под ред. Дедова И. И., Мельниченко Г. А. - 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с
28. Дедов, И.И. Эндокринология. Учебник: для студентов медицинских вузов / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 432 с.
29. Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. - №19(2). – С.104-112.
30. Демидова, Т.Ю. Атеросклероз и сахарный диабет типа 2: механизмы и управление [Текст] / Т.Ю. Демидова // CardioСоматика. – 2011. – Т. 2. - № 2. – С.22-30.
31. Денисова, А.Г. Структурно-геометрические показатели левого желудочка в оценке электрического ремоделирования сердца при сахарном диабете [Текст] / А.Г. Денисова, И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова // Доктор.Ру. – 2016. - № 11 (128). – С.36–41.
32. Долгих, Ю.А. Оценка гормонально-метаболических показателей и состояния сердечно-сосудистой системы при ожирении, манифестировавшем в пубертатный период у юношей [Текст] / Ю.А. Долгих, А.Ф. Вербовой, Е.В. Митрошина // Справочник врача общей практики. – 2013. – Т.1. – С.41-49.
33. Драпкина, О.М. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы [Текст] / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Л.О. Палаткина // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т.17. - № 3. – С.203-208. Палаткина Л.О.
34. Драпкина, О.М. Оценка уровня лептина у пациентов с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца [Текст] / О.М.

Драпкина, Р.Н. Шепель, Т.А. Деева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. - № 15(3). – С.43-48.

35. Драпкина, О.М., Оценка уровня лептина в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом и гипертрофией миокарда левого желудочка [Текст] / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель, Т.А. Деева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. - № 14(1). – С.27-33.

36. Дубинина, И.И. Особенности заместительной терапии левотироксином у больных сахарным диабетом и гипотиреозом [Текст] / И.И. Дубинина, С.В. Берстнева // Эффективная фармакотерапия. – 2014. - № 27. – С.28-33.

37. Дубинина, И.И. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия при коморбидной патологии: сахарный диабет и первичный гипотиреоз [Текст] / И.И. Дубинина, О.М. Урясьев, С.В. Берстнева, А.А. Никифоров // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24. - № 4. – С. 42-55.

38. Дубинина, И.И. Оценка качества жизни и корреляции углеводного обмена, гормонального спектра у больных сахарным диабетом 2 типа с первичным гипотиреозом, осложненным дистальной нейропатией [Текст] / И.И. Дубинина, О.М. Урясьев, Т.В. Карапыш // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. - 2011. - Т. 19. - №4. - С. 99-103.

39. Дурыгина, Е.М. Клинические и гемодинамические особенности артериальной гипертензии, ассоциированной с субклиническим гипотиреозом [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Дурыгина Елена Митрофановна. – Нижний Новгород, 2009. – 109 с.

40. Елсукова, О.С. Изучение коморбидной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / О.С. Елсукова, Е.А. Никитина, О.Л. Журавлева // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XXXI междунар. науч.-практ. конф. – 2014. - № 5(31). – С.27-36.

41. Ершова, А.И. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез [Текст] / А.И. Ершова, Д.О. Аль Раши, А.А. Иванова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. - № 24(5). – С.74-81.
42. Каджарян В.Г. Оценка состояния липидного обмена при дисфункции щитовидной железы [Текст] / В.Г. Каджарян, А.И. Мельник, П.П. Бидзиля, А.О. Соловьев // Запорожский медицинский журнал. – 2014. - № 82(1). – С.20-22.
43. Капралова, И.Ю. Взаимосвязь адипокинов и гормонально-метаболических показателей у больных гипотиреозом [Текст]: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Капралова Ирина Юрьевна. – Самара, 2017. – 101 с.
44. Капралова, И.Ю. Содержание адипокинов и показатели эхокардиографии у женщин с гипотиреозом [Текст] / И.Ю. Капралова, А.Ф. Вербовой, Л.А. Шаронова // Клиницист. – 2014. - № 2. – С. 17-21.
45. Касаткина, С.Г. Влияние лечения субклинического гипотиреоза на исходы ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа [Электронный ресурс] / С.Г. Касаткина, Т.Н. Панова, О.Е. Горбунова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. - Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26149>
46. Квиткова, Л.В. Влияние инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена на течение острого периода инфаркта миокарда [Текст] / Л.В. Квиткова, Т.С. Еленская, О.П. Благовещенская [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2011. - № 2. – С.9-13.
47. Килейников, Д.В. Влияние заместительной терапии левотироксином на артериальную гипертензию и ремоделирование сердца у больных первичным гипотиреозом [Текст] / Д.В. Килейников, Ю.А. Орлов, В.В. Мазур [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7. - № 1. – С.41-44.
48. Килейников, Д.В. Влияние компенсации тиреоидного статуса на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных

первичным гипотиреозом [Текст] / Д.В. Килейников, Д.Г. Семенычев, В.В. Мазур [и др.] // Терапевт. 2014. - №1. – С.25-30.

49. Кириллова, О.О. Адипокины и метаболизм ключевых пищевых веществ у больных с ожирением [Текст] / О.О. Кириллова, И.В. Ворожко, К.М. Гаппарова [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. - № 86(1). – С.45-48.

50. Ковалева, О.Н. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты [Текст] / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова и соавт. // Внутренняя медицина. – 2009. - №3. – С.42.

51. Кравец, Е.Б. Эхокардиографические особенности у пациентов с гипотиреозом различной выраженности в исходе аутоиммунного тиреоидита [Текст] / Е.Б. Кравец, Е.М. Идрисова, Д. Дамдиндорж, В.Н. Латыпова // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2009. – Т. 5. - №2. – С.45-50.

52. Крутиков, Е.С. Коморбидность патологии щитовидной железы и сахарного диабета 2-го типа в развитии атеросклеротического поражения артерий [Текст] / Е.С. Крутиков, А.С. Глушко, В.А. Цветков // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19. - №4. – С. 42-46.

53. Крутиков, Е.С. Артериальная гипертензия и ремоделирование сосудов у больных с сахарным диабетом второго типа на фоне сниженной функции щитовидной железы [Текст] / Е.С. Крутиков, В.А. Цветков, С.И. Чистякова, А.С. Глушко // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. - № 20(4). – С.61-65.

54. Крюков, Н.Н., Инсулинорезистентность у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений [Текст] / Н.Н. Крюков, Ю.Ф. Титова, Г.И. Киселева, И.В. Губарева // Артериальная гипертензия. – 2015. - № 21(4). – С.378-385.

55. Кузьмина, Л.П. Адипокины как маркеры метаболических нарушений при профессиональной бронхиальной астме [Текст] / Л.П. Кузьмина, А.Г. Хотулева // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – Т.12-5. – №54 – С.100-102.

56. Кулабухова, И.С. Структурно-функциональные показатели миокарда левого желудочка у больных первичным гипотиреозом [Текст] / И.С. Кулабухова, Л.Н. Елисеева, М.Ш. Хуако [и др.] // Вестник молодого ученого. – 2015. – Т. 9. - №2. – С.12-15.

57. Мадиярова, М.Ш. Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы [Текст] / М.Ш. Мадиярова, Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев В.В // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2015. – Т.11. - №1. – С.22-34.

58. Мазур, Е.С. К вопросу о патогенезе артериальной гипертензии у больных с первичным гипотиреозом [Текст] / Е.С. Мазур, Д.В. Килейников, Ю.А. Орлов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. - Т.18. - №1. – С.58-61.

59. Майоров, А.Ю. Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета 2 типа [Текст]: автореф. дисс. ... докт.мед.наук: 14.00.03 / Майоров Александр Юрьевич. – Москва, 2009. – 60 с.

60. Марданов, Б.У. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения [Текст] / Б.У. Марданов, М.Н. Корнеева, Э.Б. Ахмедова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. - № 12(6). – С.743-748.

61. Мелихова, С.П. Изучение коморбидной патологии при сахарном диабете 2 типа как осложнении метаболического синдрома [Текст] / С.П. Мелихова, В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, Ю.А. Котова // Архивъ внутренней медицины. – 2018. - № 8(5). – С.366-371.

62. Митрошина, Е.В. Взаимосвязь уровней адипонектина с показателями липидного и углеводного обмена у юношей и мужчин с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период [Текст] / Е. В. Митрошина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 2 (18). – С. 11–18.

63. Морковских, Н.В. Маркеры эндокринной системы и воспаление как прогностические факторы риска сосудистых осложнений при сахарном диабете

2 типа [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Морковских Наталья Викторовна. – Самара, 2010. – 23 с.

64. Насрашвили, Н.В. Инновационные подходы стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа, подвергшихся эндоваскулярной коронарной реваскуляризации, вторичная профилактика [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.05; 14.01.04 / Насрашвили Наталья Всеволодовна. – Томск, 2017. – 28 с.

65. Некрасова, Т.А. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе [Текст] / Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин, О.В. Леденцова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2014. – Т. 10. - № 2. – С.16-21.

66. Некрасова, Т.А. Особенности диастолической функции сердца при аутоиммунном тиреоидите с разной степенью минимальной тиреоидной недостаточности [Текст] / Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин, О.В. Леденцова, Л.В. Казакова // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2012. – Т. 8. - № 4. – С.42-46.

67. Николаева, А.В. Липидный обмен и функциональное состояние почек у больных гипотиреозом в зависимости от фазы заболевания [Текст] / А.В. Николаева, Л.Т. Пименов // Терапевтический архив. – Т.74. - № 10. – С.20-23.

68. Николаева, А.В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гипотиреозом в зависимости от степени тиреоидной недостаточности [Текст] / А.В. Николаева, Л.Т. Пименов, М.В. Дударев, А.В. Мельников // Практическая медицина. – 2017. – Т. 2. - № 1(102). – С.84-88.

69. Оганов, Р.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации [Текст] / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Симаненков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. - № 16 (6). – С. 5-56.

70. Осина, А.С. Оценка взаимосвязи инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции у больных СД 2 типа [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Осина Анна Сергеевна. – Самара, 2010. – 22 с.
71. Пашенцева, А.В. Роль лептина и резистина в развитии инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст]: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Пашенцева Анна Владимировна. – Самара, 2012. – 104 с.
72. Перова, Н.В. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний [Текст] / Н.В. Перова, В.А. Метельская, Р.Г. Оганов // Международный медицинский журнал. – 2001. - № 7(3). – С.6-10.
73. Петрик, Г.Г. Показатели метаболизма и гемостаза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и гипотиреозом [Текст] / Г.Г. Петрик // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. - № 7(3). – С.62-66.
74. Петунина, Н.А. Сравнительный анализ уровней адипонектина, лептина, резистина, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином [Текст] / Н.А. Петунина, Н.Э. Альтшулер // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2013. - №2. – С.27-31.
75. Петунина, Н.А. Болезни щитовидной железы / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 216 с.
76. Петунина, Н.А. Гипотиреоз [Текст] / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина // Русский медицинский журнал. – 2013. - № 12. – С.664-667.
77. Подзолков, А.В. Оценка динамики показателей липидного спектра и ранних предикторов эндотелиальной дисфункции при первичном гипотиреозе в зависимости от уровня ТТГ в пределах референсного диапазона [Текст] / А.В. Подзолков, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. - № 6(3). – С.54-59.

78. Портнова, Е.В. Анализ поражения органов-мишеней у пациентов с гипертонической болезнью и суправентрикулярными нарушениями ритма на фоне когнитивных нарушений [Текст] / Е.В Портнова // Медицинские науки. – 2013. - № 9. – С.448-452.
79. Пристром, М.С. Диастолическая дисфункция миокарда: диагностика и подходы к лечению [Текст] / М.С. Пристром, В.Э. Сушинский // Медицинские новости. - 2008. - № 12. - С.17-19.
80. Приступюк, А.М. Гипотиреоз у больных сахарным диабетом 2 типа как фактор увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / А.М. Приступюк // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2013. - №1. – С.54-59.
81. Просяник, В.И. Изменение эхокардиографических показателей у больных с дисфункцией щитовидной железы [Текст] / В.И. Просяник, О.В. Серебрякова // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. - № 2. – С.31-37.
82. Родионова, Л.В. Содержание адипокинов в сыворотке крови у лиц различного сердечно-сосудистого риска [Текст] / Л.В. Родионова, Н.Г. Плехова, Д.Ю. Богданов, Н.В. Захарчук // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. - № 4(70). – С.77-82.
83. Родионова, Т.И. Взаимосвязь инсулинорезистентности и маркеров хронического воспаления при первичном гипотиреозе [Текст] / Т.И. Родионова, В.В. Самитин // Материалы IV Всероссийского тиреодологического конгресса. – 2007. – С.142.
84. Руина, О.В. Взаимосвязь структуры назначаемых препаратов с коморбидностью у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на госпитальном этапе [Текст] / О.В. Руина, М.В. Хазов, В.И. Борисов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. - № 1. – С.31.
85. Савельева, С.А. Ожирение - фактор риска поражения почек у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст] / С.А. Савельева, А.А. Крячкова, К.О. Курумова [и др.] // Сахарный диабет. – 2010. - № 13(2). – С. 45-49.

86. Савчук, О.Н. Влияние различных вариантов дисфункции щитовидной железы на характер ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией [Текст] / О.Н. Савчук, Т.А. Кожанова, Е.А. Савчук и соавт. // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т.24. - № 5. – С.538-547.

87. Сагирова, Р.И. Взаимосвязь адипокинов и гормонально-метаболических показателей у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с бронхиальной астмой [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Сагирова Рената Ильясовна. – Самара, 2016. – 114 с.

88. Сапожникова, И.Е. Варианты ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена [Текст] / И.Е. Сапожникова, Е.И. Тарловская, А.К. Тарловский // Кардиология. – 2013. – Т.53. - №8.

89. Сапожникова, И.Е. Некоторые особенности ремоделирования сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией [Текст] / И.Е. Сапожникова, Е.И. Тарловская, А.К. Тарловский // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т.18. - №5. – С.435-442.

90. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. Руководство / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2012. - 477 с.

91. Севостьянова, Е.В. Роль факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в развитии полиморбидной патологии [Текст] / Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов [и др.] // Клиническая медицина. - 2017. – Т.95. - № 8. – С.735-741.

92. Серкин, Д.М. Роль инсулинорезистентности в формировании дислипидемий у пациентов с дисфункциями щитовидной железы [Текст] / Д.М. Серкин, М.В. Серкина, О.М. Серебрякова, Н.О. Гринь // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. - №1. – С.1-10.

93. Скаржинская, Н.С. Структурно-функциональные характеристики левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и первичным гипотиреозом и их изменение на фоне медикаментозной терапии / Н.С.

Скаржинская, А.И. Чесникова, В.А. Сафроненко. // Проблемы женского здоровья. – 2011. – Т.6, № 4. – С.17-22.

94. Скудаева, Е.С. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена [Текст] / Е.С. Скудаева, А.В. Пашенцева, А.Ф. Вербовой // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т.8. - № 3. – С.57-60.

95. Смирнова, Е.Н. Динамика уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина и резистина при снижении массы тела у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением [Текст] / Е.Н. Смирнова, С.Г. Шулькина // Артериальная гипертензия. – 2016. - № 22(4). – С.382-388.

96. Смирнова, Е.Н. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом [Текст] / Е.Н. Смирнова, С.Г. Шулькина // Ожирение и метаболизм. – 2017. - №1. – С.30-34.

97. Сумин, А.Н. Гендерные особенности коморбидности у пациентов с ишемической болезнью сердца [Текст] / А.Н. Сумин, Е.В. Корок, А.В. Щеглова, О.Л. Барбараш // Терапевтический архив. – 2018. - № 90 (4). – С.42-49.

98. Суслина А.А. Адипонектинемия при сахарном диабете 2 типа в сочетании с ожирением и гипотиреозом [Текст] / А.А. Суслина // Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра. Сборник тезисов конференции. Москва. – 2016. – 84 с.

99. Терещенко, И.В. Дислипидемия у больных с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с гипотиреозом и желчно-каменной болезнью (ЖКБ) [Текст] / И.В. Терещенко, Я.А. Каменских, А.А. Суслина, П.Е. Каюшев // Материалы XIX Международной научной конференции «Онкология – XXI ВЕК». – 2015. – С.227-232.

100. Урбанова, К.А. Чувствительность к инсулину и адипоцитокينات у больных сахарным диабетом 2 типа и предиабетом [Текст] / К.А.Урбанова,

А.Ю.Майоров, Г.Р. Галстян [и др.] // Всероссийский диабетический конгресс. Сборник тезисов. – 23–26 мая 2010 г., Москва.

101. Фадеев, В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение / В.В. Фадеев. – М.: Издательский дом Видар, 2005.- 240 с.

102. Фарман, А.Н. Влияние гиперлептинемии на развитие отдельных компонентов метаболического синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа [Электронный ресурс] / А.Н. Фарман, А.А. Новожилова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №1. - Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=5441>

103. Федорова, А.П. Нарушения ритма сердца у женщин с коморбидностью ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа и субклинического гипотиреоза [Текст] / А.П. Федорова, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. - №1. – С.15-21

104. Феськова А.А. Качество жизни, особенности клинического течения и терапии больных артериальной гипертензией с субклиническим гипотиреозом [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Феськова Анна Александровна. – Воронеж, 2016. – 23 с.

105. Цанава, И.А. Содержание адипокинов и гормонально-метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа и подагрой [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Цанава Ирина Амирановна. – Самара, 2018. – 113 с.

106. Чернявская, И.В. Сочетание сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии: структура, особенности клинического профиля и изменения метаболизма [Текст] / И.В. Чернявская // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2015. – Т.52. - №4. – С.31-36.

107. Шестакова, М.В. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последние десятилетия? [Текст] / М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков // Терапевтический архив.- 2019. - Т.91. - №10. – С.4-13.

108. Ширинский, В.С. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины [Текст] / В.С. Ширинский, И.В. Ширинский // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29. - №1. – С.7-12.
109. Шпаков, А.О. Взаимосвязь между тиреоидной патологией и сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / А.О. Шпаков // Трансляционная медицина. – 2017. - № 4(2). – С.29-39.
110. Юзвенко, Т.Ю. Особенности течения сахарного диабета 2-го типа в сочетании с гипотиреозом [Текст] / Т.Ю. Юзвенко // Международный эндокринологический журнал. – 2015. - №8(72). – С.73-77.
111. Abrams, J.J. Metabolism of plasma triglycerides in hypothyroidism and hyperthyroidism in man [Text] / J.J. Abrams, S.M. Grundy, H.J Ginsberg // Lipid Res. – 1981 - №22(2). – С.307-322.
112. Ahirwar, A.K. Raised TSH is associated with endothelial dysfunction in Metabolic Syndrome: A case control study [Text] / A.K. Ahirwar, A. Singh, A. Jain [et al.] // Rom J Intern Med. – 2017. – № 55(4). – P.212-221.
113. Ashrafazzaman, S.M. Prevalence of diabetes among hypothyroid subjects [Text] / S.M. Ashrafuzzaman, A.N. Taib, R. Rahman, Z.A. Latif // Mymensingh Med J. – 2012. - № 2(1). – P.129-132.
114. Asvold, B.O. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study [Text] / B.O. Asvold, L.J. Vatten, T.I. Nilsen [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2007. –Vol. 156(2). – P.181–186.
115. Berg, A.H. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease [Text] / A.H. Berg, P.E. Scherer // Circ Res. – 2005. - № 96(9). – P.939-949.
116. Bertoni, A.G. Diabetic cardiomyopathy and subclinical cardiovascular disease [Text] / A.G. Bertoni, D.C. Goff, R.B. D’Agostino [et al.] // Diabetes Care. – 2006. - Vol. 29. – P.588-594.
117. Blüher, M. Adipose tissue - an endocrine organ [Text] / M. Blüher // Internist (Berl). – 2014 - Vol. 55. - № 6. – P.687-697.

118. Bobbert, P. High leptin and resistin expression in chronic heart failure: adverse outcome in patients with dilated and inflammatory cardiomyopathy [Text] / P. Bobbert, A. Jenke, Th. Bobbert [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2012. - Vol. 14. - № 11. – P.1265-1275.
119. Boudina, S. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects [Text] / S. Boudina, E. Dale Abel // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2010. Vol. 11. – P.31-39.
120. Brenta, G. Case finding for hypothyroidism should include type 2 diabetes and metabolic syndrome patients: a Latin American thyroid society (lats) position statement [Text] / G. Brenta, A.S. Caballero, M.T. Nunes // *Endocr Pract.* – 2019. – Vol. 25(1). – P.101-105.
121. Brocker, C. Evolutionary divergence and functions of human interleukin (IL) gene family [Text] / C. Brocker, D. Thompson, A. Matsumoto [et al.] // *Hum Genomics.* – 2010. – № 5(1). – P.30-55.
122. Burnett, M.S. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance [Text] / M.S. Burnett, J.M. Devaney, R.J. Adenika // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91(1). — P.64-68.
123. Campbell, D.J. Impact of type 2 diabetes and the metabolic syndrome on myocardial structure and microvasculature of men with coronary artery disease [Text] / D.J. Campbell, J.B. Somaratne, A.J. Jenkins [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2011. – № 10. – P.80.
124. Cappola, A. Hypothyroidism and atherosclerosis [Text] / A. Cappola, P. Lanenson // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P.2438–2440.
125. Chen, W.JY. Association of plasma osteoprotegerin and adiponectin with arterial function, cardiac function and metabolism in asymptomatic type 2 diabetic men [Text] / W.JY. Chen, J.L. Rijzewijk, W.R. van der Meer // *Cardiovasc Diabetol.* – 2011. – Vol. 10. – P.67.
126. Cho, J.H. Poor glycemic control is associated with the risk of subclinical hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / J.H. Cho, H.J. Kim, J.H. Lee [et al.] // *Korean J Intern Med.* – 2016. – Vol. 31. - № 4. – P.703-711.

127. Christian, J.B. Prevalence of severe (500 to 2,000 mg/dl) hypertriglyceridemia in United States adults. [Text] / J.B. Christian, N. Bourgeois, R. Snipes, K. A. Lowe // *Am J Cardiol.* – 2011. – Vol. 107. - № 6. – P.891-897.
128. Dedov, I. I. Diabetes mellitus-a dangerous treat to the mankind [Text] / I. I. Dedov // *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* - 2012. - Vol. 1. - P.7-13
129. Derosa, G. Adipose tissue dysfunction and metabolic disorders: Is it possible to predict who will develop type 2 diabetes mellitus? Role of markers in the progression of diabetes in obese patients (the resistin trial) [Electronic resource] / G. Derosa, G. Gaudio, A. D'Angelo, P. Maffioli // *Cytokine.* – 2020. – Vol. 127. - doi: 10.1016/j.cyto.2019.154947.
130. Díez, J.J. An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with Type 2 diabetes [Text] / J.J. Díez, P. Iglesias // *Diabet Med.* – 2012. – № 29(12). – P.1510-1514.
131. Duan, Yu. Community-based study of the association of subclinical thyroid dysfunction with blood pressure [Text] / Yu Duan, W. Peng, X. Wang [et al.] // *Endocrine.* – 2009. - Vol. 35(2). – P.136-142.
132. Duntas, L.H. Cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism [Text] / L.H. Duntas, L. Chiovato // *Eur Endocrinol.* – 2014. – № 10(2). – P.157-160.
133. Duntas, L.H. The interface between thyroid and diabetes mellitus [Text] / L.H. Duntas, J. Orgiazzi, G. Brabant // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2011. - Vol. 75(1). – P.1-9.
134. Eguchi, K. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multi-ethnic population [Text] / K. Eguchi, B. Boden-Albala, Zh. Jin [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2008. - Vol. 101. – P.1787-1791.
135. Elgazar, E.H. Thyroid dysfunction prevalence and relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / E.H. Elgazar, N.E. Esheba, S.A. Shalaby [et al.] // *Diabetes Metab Syndr.* – 2019. – № 13(4) – P.2513-2517.

136. Erkan, G. The evaluation of diastolic dysfunction with tissue Doppler echocardiography in women with subclinical hypothyroidism and the effect of L-thyroxine treatment on diastolic dysfunction: a pilot study [Text] / G. Erkan, A.F. Erkan, M. Cemri [et al.] // J. Thyroid. Res. – 2011. – Article ID 654304. doi: 10.4061/2011/654304.
137. Farooq, R. Type 2 diabetes and metabolic syndrome - adipokine levels and effect of drugs [Text] / R. Farooq, S. Amin, M. Hayat Bhat [et al.] // Gynecol Endocrinol. – 2017. – Vol. 33. - № 1. – P.75-78.
138. Fisman, E.Z. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? [Electronic resource] / E.Z. Fisman, A. Tenenbaum // Cardiovasc Diabetol. – 2014. – Vol. 13. – P.103. doi:10.1186/1475-2840-13-103.
139. Frankel, D.S. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure [Text] / D.S. Frankel, R.S. Vasan, R.B. D'Agostino [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2009. - Vol. 53(9). – P.754-762.
140. Furukawa, S. Association between subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / S. Furukawa, S. Yamamoto, Y. Todo [et al.] // Endocr J. – 2014. – Vol. 61(10). – P.1011-1018.
141. Ganau, A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension [Text] / A. Ganau, R. Devereux, M. Roman // J Am Coll Cardiol. – 1992. – Vol. 19. – P.1550-1558.
142. Garduño-García, Jde.J. 128. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects [Text] / Jde.J. Garduño-García, U. Alvirde-García, G. López-Carrasco [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2010. – Vol. 163(2). – P.273-278.
143. Ghanem, S.E. Role of resistin, IL-6 and NH2-terminal portion proBNP in the pathogenesis of cardiac disease in type 2 diabetes mellitus [Text] / S.E. Ghanem, M. Abdel-Samiee, M. Hamdy Torky [et al.] // BMJ Open Diabetes Res Care. – 2020. – Vol. 8(1):e001206.

144. Gilani, S.Y. Gender differences of dyslipidemia in type 2 diabetics. [Text] / S.Y. Gilani SY, S. Bibi, N. Ahmed, S.R. Shah // J Ayub Med Coll Abbottabad. – 2010. – Vol. 22. - № 3. – P.146-148.
145. Gómez-Zamudio, J.H. High Thyroid-stimulating hormone levels increase proinflammatory and cardiovascular markers in patients with extreme obesity [Text] / J.H. Gómez-Zamudio, V. Mendoza-Zubieta, A. Ferreira-Hermosillo [et al.] // Arch Med Res. – 2016. - № 47(6). – P. 476-482.
146. Guerre-Millo, M. Adiponectin: an update [Text] / M. Guerre-Millo // Diabetes Metab. – 2008. - № 34(1). – P.12-18.
147. Guzel, S. Visfatin, leptin, and TNF- α : interrelated adipokines in insulin-resistant clinical and subclinical hypothyroidism [Text] / S. Guzel, A. Seven, E.C. Guzel [et al.] // Endocr Res. – 2013. - № 38(3). – P.184-194.
148. Harke, S.M. Adipocytokines and anthropometric measures in type 2 diabetics [Text] / S.M. Harke, S.P. Khadke, A.A. Ghadge [et al.] // Diabetes Metab Syndr. – 2017. - №11/ - P. S273-S276.
149. Hivert, M.F. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance [Text] / M.F. Hivert, L.M. Sullivan, C.S. Fox [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. - № 93(8). – P.3165-72.
150. Hollowell, J.G. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) [Text] / J.G. Hollowell, N.W. Staehling, W.D. Flanders [et al.] // J. Clin.Endocrinol.Metab. – 2002. - Vol.87. - P. 489-499.
151. Iacoviello, M. Prognostic role of subclinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients [Text] / M. Iacoviello, P. Guida, E. Guastamacchia [et al.] // Curr. Pharm. Des. – 2008. – Vol.14 – №26. – P. 2686–2692.
152. Iqbal, A. Serum lipid levels in relation to serum thyroid stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study [Text] / A. Iqbal, R. Jorde, Y. Figenschau // J. Intern. Med. – 2006. – Vol. 260. – P. 53.

153. Katagiri, H. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals [Text] / H. Katagiri, T. Yamada, Y. Oka // *Circ Res.* – 2007. – Vol. 101(1). – P.27-39.
154. Kaushik, Kar Variations of adipokines and insulin resistance in primary hypothyroidism [Text] / Kaushik Kar, Satwika Sinha // *J Clin Diagn Res.* - 2017. - № 11(8). – P. BC07-BC09.
155. Kim, B.Y. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes [Text] / B.Y. Kim, C.H. Kim, C.H. Jung [et al.] // *Endocr J.* – 2011. - Vol. 58(12). – P.1065-1070.
156. Kim, M. Role of resistin in cardiac contractility and hypertrophy [Text] / M. Kim, J.K. Oh, S. Sakata [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2008. - Vol. 45(2). – P.270-280.
157. Kizer, J.R. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS) [Text] / J.R. Kizer, J.N. Bella, V. Palmieri [et al.] // *Am Heart J.* – 2006. - № 151(2). – P.412-8.
158. Klein, I. Thyroid disease and the heart [Text] / I. Klein, S. Danzi // *Circulation.* – 2007. - Vol. 116(15). – P.1725-1735.
159. Knights, A.J. Adipokines and insulin action: A sensitive issue [Text] / A.J. Knights, A.P. Funnell, R.C. Pearson [et al.] // *Adipocyte.* – 2014. – Vol. 3(2). – P.88-96.
160. Lang, R.M. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца [Text] / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2012. - №3 (95). Приложение 1. - 28 с.
161. Lebeche, D. Diabetic cardiomyopathy: is resistin a culprit? [Text] / D. Lebeche // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2015. - № 5(5). – P. – 387-393
162. Liu, W. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A population-based

study [Electronic resource] / W. Liu, X. Zhou, Y. Li, S. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99. - № 6. doi: 10.1097/MD.00000000000019052.

163. MacDonald, M.R. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme [Text] / M.R. MacDonald, M.C. Petrie, F. Varyani [et al.] // *Eur Heart J*. – 2008. - Vol. 29(11). – P.1377-1385.

164. Martins Mdo, C. Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population [Text] / C. Martins Mdo, L. Lima Faleiro, A. Fonseca // *Rev Port Cardiol*. – 2012. – Vol. 31. - № 11. – P.711-719.

165. Meier, M. Cardiovascular disease and intensive glucose control in type 2 diabetes mellitus: moving practice toward evidence-based strategies [Text] / M. Meier, M. Hummel // *Vasc. Health Risk. Manag.* – 2009. - Vol. 5. - P.859–871.

166. Menzaghi, C. Serum resistin, cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes [Electronic resource] / C. Menzaghi, S. Bacci, L. Salvemini [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 8. e64729. doi: 10.1371/journal.pone.0064729.

167. Muddu, M. Prevalence, types and factors associated with echocardiographic abnormalities among newly diagnosed diabetic patients at Mulago Hospital [Text] / M. Muddu, E. Mutebi, Ch. Mondo // *Afr Health Sci*. – 2016. - Vol. 16(1). – P.183-193.

168. Napoli, R. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans [Text] / R. Napoli, B. Biondi, V. Guardasole [et al.] // *Circulation*. – 2001. - Vol. 104(25). – P.3076-80.

169. Osegbe, I. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women [Text] / I. Osegbe, H. Okpara, E. Azinge // *Annals of African Medicine*/ - 2006. - Vol. 15(1). – P.14.

170. Pala, L. Adipokines as possible new predictors of cardiovascular diseases: a case control study [Text] / L. Pala, M. Monami, S. Ciani [et al.] // *J Nutr Metab*. – 2012. 253428. doi: 10.1155/2012/253428.

171. Palmeri, V. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: the HyperGEN Study [Text] / V. Palmeri, J.N. Bella, D.K. Arnett [et al.] // *Circulation*. – 2001. - Vol. 103. – P.102-107.
172. Pefoyo, A.J. The increasing burden and complexity of multimorbidity [Text] / A.J. Pefoyo, S.E. Bronskill, A. Calzavara [et al.] // *BMC Pub Health*. – 2015. - № 15. – P.415.
173. Pischon, T. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men [Text] / T. Pischon, C.J. Girman, G.S. Hotamisligil [et al.] // *JAMA*. – 2004. - Vol. 291(14). – P.1730-1737.
174. Razvi, S. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality [Text] / S. Razvi, J.U. Weaver, T.J. Butler, S.H. Pearce // *Arch Intern Med*. – 2012. - Vol. 172(10). – P.811-817.
175. Razvi, S. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Wickham Survey cohort [Text] / S. Razvi, J.U. Weaver, M.P. Vanderpump [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2010. – Vol. 95. - № 4. – P.1734-1740.
176. Rizos, C.V. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile [Text] / C.V. Rizos, M.S. Elisaf, E.N. Liberopoulos // *Open Cardiovasc Med J*. – 2011. - № 5. – P. 76-84.
177. Rodondi, N. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality [Text] / N. Rodondi, W.P. den Elzen, D.C. Bauer // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304(12). – P.1365–1374.
178. Roos, A. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects [Text] / A. Roos, S.J. Bakker, T.P. Links [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2007. – Vol. 92(2). – P.491-496.
179. Schulze, M.B. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes [Text] / M.B. Schulze, I. Shai, E.B. Rimm [et al.] // *Diabetes* / - 2005. – Vol. 54(2). P. 534-539.

180. Sharma, M. Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study [Text] / M. Sharma, I. Nazareth, I. Petersen // *BMJ Open*. – 2016. - 6(1):e010210.
181. Sharma, R. Subclinical hypothyroidism and its association with cardiovascular risk factors [Text] / R. Sharma, T.K. Sharma, G.G. Kaushik [et al.] // *Clin Lab*. – 2011. – Vol. 57. - №9-10. – P.719-24.
182. Sotak, S. Type 2 diabetes mellitus and thyroid disease: a two-sided analysis [Text] / S. Sotak, M. Felsoci, I. Lazurova // *Bratisl Lek Listy*. - 2018. – Vol. 119. - №6. – P.361-365.
183. Stefan, N. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans [Text] / N. Stefan, B. Vojarova, T. Funahashi [et al.] // *Diabetes*. – 2002. - Vol. 51(6). – P.1884-1888.
184. Stender, M. Cardiovascular risk factors and outcomes in type 2 diabetes patients in primary care. The future of diabetes care [Text] / M. Stender, S. Eaton, D. Clark [et al.] // *Selected Abstracts of the 36th Annual Meeting from the European Association for the Study of Diabetes*. – 2000. – P.1073-9.
185. Svare, A. Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway [Text] / A. Svare, T. L Nilsen, T. Bjørø [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2011. - Vol. 74(6). – P.769-775.
186. Takata, Y. Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes [Text] / Y. Takata, H. Osawa, M. Kurata [et al.] // *Hypertension*. – 2008. - Vol. 51(2). – P.534-539.
187. Tsang, T.S. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. [Text] / T.S. Tsang, M.E. Barnes, B.J. Gersh [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2002. - № 90 (12). – P.1284-9.

188. Tsang, T.S. Outcomes of clinically significant idiopathic pericardial effusion requiring intervention [Text] / T.S. Tsang, M.E. Barnes, B.J. Gersh [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2003. - № 91(6). – P.704-7.
189. Turkbey, E.B. The impact of obesity on the left ventricle [Text] / E.B. Turkbey, R.L. McClelland, R.A. Kronmal [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2010. – Vol. 3. – P.266-274.
190. Udupa, S.V. Altered fructosamine and lipid fractions in subclinical hypothyroidism [Text] / S.V Udupa, P.A Manjrekar, V.A Udupa, V. D'Souza // *J Clin Diagn Res.* – 2013. – Vol. 7(1). – P.18-22.
191. Vanderpump, M.P. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community [Text] / M.P. Vanderpump, W.M. Tunbridge, J.M. French [et al.] // *Thyroid.* – 1996. – Vol. 6(3). – P.155-160.
192. Vatsiba, T.S. The role of adipocytokines in the formation of insulin resistance in patients with primary hypothyroidism [Text] / T.S. Vatsiba // *Lik Sprava.* – 2014. - № 9-10. – P.123-128. [Article in Ukrainian]
193. Velkoska Nakova, V. Dyslipidaemia and hypertension in patients with subclinical hypothyroidism [Text] / V. Velkoska Nakova, B. Krstevska, M. Bosevski [et al.] // *Prilozi.* – 2009. – Vol. 30. - №2. – P. 93-102.
194. Volzke, H. The association between subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based study [Text] / H. Völzke, D. Alte, M. Dörr [et al.] // *J Hypertens.* – 2006. – Vol. 24. - №10. – P. 1947-53.
195. Vyakaranam, S. Study of insulin resistance in subclinical hypothyroidism [Text] / S. Vyakaranam, S. Vanaparthi, S. Nori [et al.] // *Int J Health Sci Res.* – 2014. – Vol. 4. - №9. – P. 147-153.
196. Wang, Z. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease [Electronic resource] / Z. Wang, T. Nakayama // *Mediators Inflamm.* – 2010. 535918. doi: 10.1155/2010/535918.

197. Whitehead, J.P. Adiponectin - a key adipokine in the metabolic syndrome [Text] / J.P. Whitehead, A.A. Richards, I.J. Hickman [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2006. – Vol. 8(3). – P.264-280.
198. Wu, Zhen-Jie. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / Zhen-Jie Wu, Yun-Jiu Cheng, Wan-Jie Gu, Lynn Htet Htet Aung // *Metabolism* / - 2014. – Vol. 63(9). – P.1157-1166.
199. Xu, C., Abnormal glucose metabolism and insulin resistance are induced via the IRE1alpha/XBP-1 pathway in subclinical hypothyroidism [Text] / C. Xu, L. Zhou, Y. Li [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2019. – Vol. 10. – P.303.
200. Yadav, A. 166. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance [Text] / A. Yadav, M.A. Kataria, V. Saini, A. Yadav // *Clin Chim Acta.* – 2013. - №417. – P. 80-84.
201. Yadava, S.K. Prevalence of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus [Text] / S.K. Yadava, N. Dolma, G. Lamichhane [et al.] // *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. – 2017. - №15(59). – P. 212-216.
202. Zoccali, C. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease [Text] / C. Zoccali, F. Mallamaci, G. Tripepi [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2002. - №13(1). – P.134-141.