

Thyroid International

3 | 2011

редактор: Питер Смит (Дублин)

издатель: компания Мерк KGaA, Дармштадт, Германия
В России при поддержке компании «Такеда»



Сахарный диабет и щитовидная железа

Габриела Брента



Сахарный диабет и щитовидная железа

Габриела Брента

под редакцией В.В. Фадеева

Медицинский факультет – один из тринадцати факультетов Университета Буэнос-Айреса, основанного в 1822 году. В состав Университета входило три кафедры, первый выпуск врачей состоялся в 1827 году.

Головной офис Университета, открытый в 1944 году, располагается напротив площади Бернардо Альберто Усяя в центральном районе Буэнос-Айреса – Реколета.

На обложке изображена фотография, сделанная со стороны площади, названной в честь Бернардо Альберто Усяя – первого в Аргентине и Латинской Америке лауреата Нобелевской премии по медицине 1947 года. Его открытия о влиянии гипофиза, глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов на функцию поджелудочной железы вдохновили последователей Бернардо Усяя на дальнейшие научные исследования.



Габриела Брента
(Gabriela Brenta)

Доктор Габриела Брента защитила диссертацию в Университете Буэнос-Айреса в 1986 году, после чего закончила резидентуру по внутренним болезням в Italian Hospital Буэнос-Айреса и прошла тренинг по эндокринологии под эгидой Аргентинского сообщества по эндокринологии и метаболизму (SAEM). Затем в течение года Габриела в качестве научного сотрудника занималась изучением рака щитовидной железы в лаборатории доктора James Fagin в медицинском центре Cedars-Sinai Лос-Анджелеса. По возвращении в Аргентину она продолжила свою научную работу по гранту «Consejo Nacional de Investigaciones Cientificas y Tecnicas» (CONICET) под руководством доктора Mario Pisarev в Национальном комитете атомной

энергии (CNEA). В настоящее время Габриела является консультантом-эндокринологом в клинике Cesar Milstein Буэнос-Айреса, где занимается клинической и преподавательской деятельностью в отделении патологии щитовидной железы. Кроме того, она старший преподаватель в Университете Буэнос-Айреса и Университете им. Рене Фавалоро, где занимается пред- и послеузовской подготовкой. С 2009 года Габриела является членом научного комитета Латиноамериканской тиреоидологической ассоциации (LATS) и тиреоидологического блока Аргентинского сообщества по эндокринологии и метаболизму (SAEM). Клинические и научные интересы доктора Бренты посвящены влиянию тиреоидных гормонов на метаболизм и сердечно-сосудистую систему. В странах Латинской Америки она читает лекции на эндокринологических конференциях, имеет множество публикаций, посвященных гипотиреозу, в международных журналах и книгах. Более того, Габриела является рецензентом некоторых журналов по эндокринологии.

Thyroid International

Редактор: Питер Смит (Дублин)

В России издается при поддержке компании «Такеда».

Серия публикаций компании Мерк KGaA
Дармштадт, Германия.

В серии публикуются работы крупных международных экспертов в области тиреоидологии с целью передачи обширного опыта, накопленного авторами в их области, широкому кругу врачей, сталкивающимися с проблемами диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы.

Ответственный за издание со стороны фирмы
Мерк KGaA, Дармштадт,

Германия: Gernot Beronet

Обложка: Университет Буэнос-Айреса

Thyroid international 3 – 2011

Merck KGaA, Darmstadt, Germany – D-64271

Darmstadt

В России при поддержке компании «Такеда»

ISSN 0946-5464

Thyroid International (на русском языке)

В России – под редакцией профессора В.В. Фадеева.
Ответственная за издание от компании «Такеда»
менеджер по препарату С.В. Сырчина

Сахарный диабет и щитовидная железа

Введение

Распространённость сахарного диабета (СД) уже давно приобрела масштабы неинфекционной эпидемии. В настоящее время во всем мире насчитывается около 285 миллионов человек, страдающих сахарным диабетом, что составляет 6,4% всего взрослого населения планеты.¹ Несмотря на попытки, направленные на разработку новых лекарственных препаратов, макро- и микрососудистые осложнения диабета остаются основной проблемой здравоохранения. С другой стороны, уже давно известно о влиянии тиреоидных гормонов на углеводный обмен. Как тиреотоксикоз, так и гипотиреоз могут нарушать метаболизм глюкозы, приводя к недостаточному метаболическому контролю у пациентов с сахарным диабетом.² Таким образом, ряд аспектов сахарного диабета может быть рассмотрен со стороны щитовидной железы.

Сочетание таких метаболических нарушений, как ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и инсулинорезистентность обозначается термином

метаболический синдром, сопровождающийся увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний.³ Однако эти же компоненты метаболического синдрома встречаются и при гипотиреозе: явном и субклиническом,^{2,4-6} что отчасти подтверждает предположение о том, что снижение функции щитовидной железы, даже когда тиреоидные гормоны находятся в рамках нормальных значений, может увеличивать сердечно-сосудистый риск, связанный с метаболическим синдромом.

Этот обзор посвящен вопросам регуляции углеводного обмена тиреоидными гормонами и влиянию на неё тиреотоксикоза и гипотиреоза. Кроме того, раскрывается взаимосвязь минимальной (субклинической) дисфункции щитовидной железы и метаболического синдрома, а также распространенность и последствия субклинических заболеваний щитовидной железы у пациентов с сахарным диабетом. В обзоре кратко представлено влияние инсулинорезистентности на структурные изменения щитовидной железы.

Гормоны щитовидной железы и углеводный обмен

Прежде чем перейти к обсуждению общих патофизиологических механизмов диабета и нарушений функции щитовидной железы, необходимо заметить, что гормоны щитовидной железы оказывают выраженное влияние на регуляцию гомеостаза глюкозы. Это воздействие заключается в изменении уровня инсулина в крови и контррегуляторных гормонов, абсорбции глюкозы в кишечнике, продукции глюкозы печенью и утилизации ее периферическими тканями (жировой и мышечной).⁷ Тиреоидные гормоны в различных органах (рис. 1) играют роль как агонистов, так и антагонистов инсулина. Тиреоидные гормоны стимулируют не толь-

ко глюконеогенез в печени, но и инсулинозависимый транспорт глюкозы в мышечную и жировую ткань. Оказывая прямое влияние на транскрипцию генов в печени и не прямое – через центральный симпатический путь, тиреоидные гормоны усиливают продукцию глюкозы печенью. Влияние гормонов щитовидной железы на углеводный и липидный обмен также осуществляется посредством 5'аденозин-монофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФК), контролирующей энергетический баланс клетки. В последнее время широко изучается не только модуляция чувствительности к инсулину, но и влияние тиреоидных гормонов на аппетит и потребление энергии.⁸

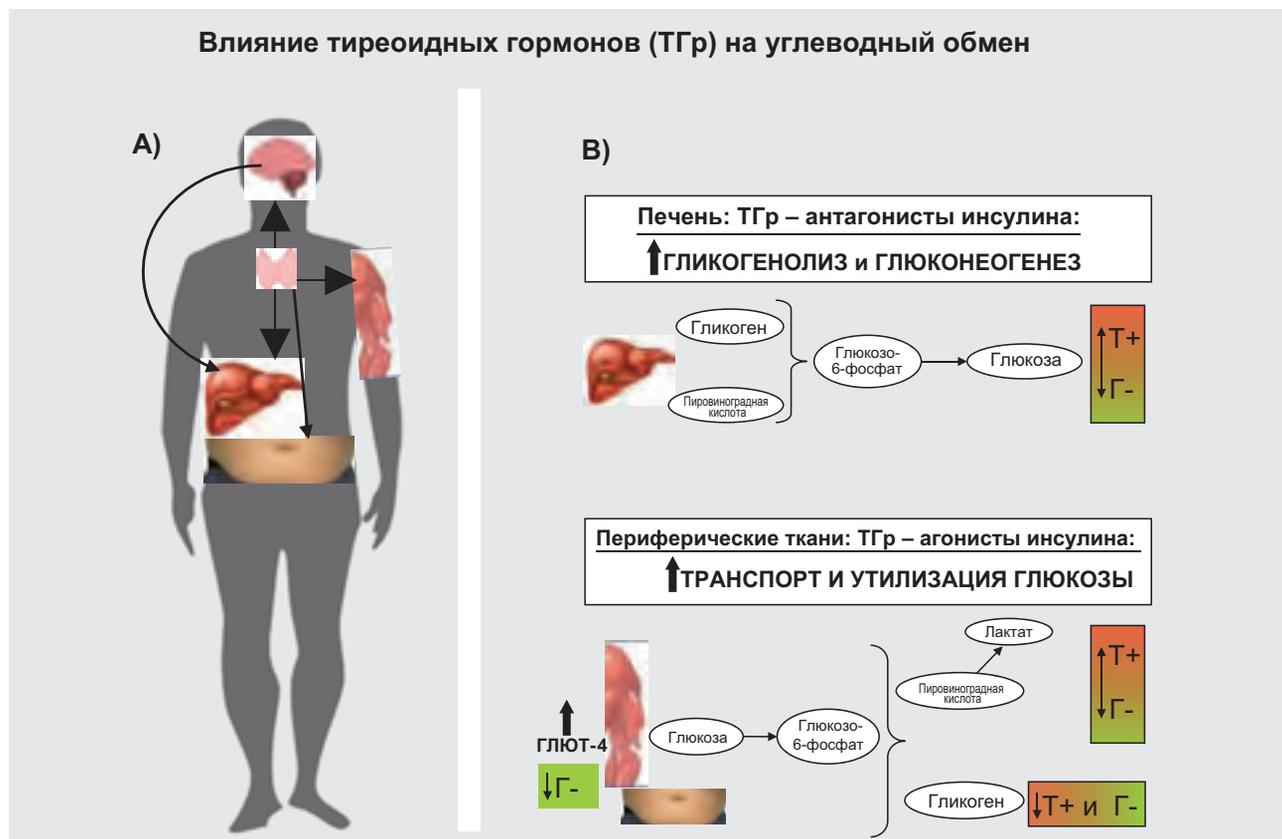


Рис. 1

А) Стрелками указаны основные органы и ткани, в которых тиреоидные гормоны оказывают влияние на метаболизм глюкозы.

В) Тиреоидные гормоны оказывают как прямое, так и не прямое действие (через паравентрикулярное ядро гипоталамуса) на печень, что в конечном итоге приводит к увеличению продукции глюкозы. Так, тиреотоксикоз (Т+) усиливает образование глюкозы посредством усиления инсулинорезистентности в печени, тогда как гипотиреоз сопровождается снижением продукции глюкозы.

В периферических тканях (мышечной и жировой) тиреоидные гормоны контролируют процессы транспорта и утилизации глюкозы. В то время как при гипотиреозе оба процесса снижены, при тиреотоксикозе помимо усиления инсулинорезистентности процессы гликолиза и образования лактата начинают преобладать над синтезом гликогена.

Прямые эффекты тиреоидных гормонов на печень

Установлено, что тиреоидные гормоны оказывают влияние на некоторые гены гепатоцитов, участвующие в глюконеогенезе, метаболизме гликогена и передаче инсулинового сигнала. Примером такого влияния являются ферменты глюконеогенеза: пируваткарбоксилаза и фосфоенолпируваткарбоксикиназа. В митохондриях пируват под влиянием пируваткарбоксилазы карбоксилируется с образованием оксалоацетата.⁹ Затем оксалоацетат превращается в фосфоенолпируват в ходе реакций декарбоксилирования и фосфорилирования, катализируемых фосфоенолпируваткарбоксикиназой (ФЕПКК),¹⁰ являющейся мишенью для Т3. Более того, Т3 вызывает усиление экспрессии мРНК глюкозо-6-фосфатазы, конечного фермента глюконеогенеза и гликогенолиза, катализирующего гидролиз глюкозо-6-фосфата с образованием глюкозы.¹¹

Имеются данные, что тиреоидные гормоны снижают экспрессию мРНК протеинкиназы В, серин-треониновой киназы – продукта гена Akt2 – ключевой молекулы, участвующей в передаче инсулинового сигнала.¹¹ Akt2 участвует в синтезе гликогена в печени посредством ингибирования киназы-3 гликогенсинтазы, что приводит к активации гликогенсинтазы. Таким образом, снижение активности Akt2, в свою очередь приводящее к снижению синтеза гликогена, является примером влияния тиреоидных гормонов на печень в качестве антагонистов инсулина. Индукция мРНК β_2 -адренергических рецепторов и подавление РНК G-белка, ингибирующего аденилатциклазу (Gi),¹¹ под влиянием тиреоидных гормонов приводит к потенцированию гликогенолитического и глюконеогенного эффектов адреналина и глюкагона.

Другим примером влияния тиреоидных гормонов на печень в качестве антагонистов инсулина является увеличение экспрессии транспортера глюкозы ГЛЮТ-2,¹² что приводит к увеличению выхода глюкозы из печени в кровь.

Непрямые эффекты тиреоидных гормонов на печень

Совсем недавно было описано влияние Т3 на метаболизм глюкозы в печени через

гипоталамус, независимо от уровня в плазме гормонов, влияющих на углеводный обмен.¹³ Показано, что селективное влияние Т3 на паравентрикулярное ядро гипоталамуса приводит к увеличению синтеза глюкозы и усилению выхода ее в кровь, независимо от уровня Т3, инсулина и кортикостероидов в крови. Указанные эффекты реализуются через симпатические волокна, иннервирующие гепатоциты.

Прямые эффекты тиреоидных гормонов на периферические ткани

В периферических тканях тиреоидные гормоны регулируют экспрессию генов, влияющих на гликолиз и транспорт глюкозы.¹⁴⁻¹⁶ Но, в отличие от влияния тиреоидных гормонов на печень, в периферических тканях они оказывают действие, сходное с эффектами инсулина. В скелетных мышцах транспортер глюкозы ГЛЮТ-4 индуцируется тиреоидными гормонами, что приводит к увеличению базального и инсулинстимулированного транспорта глюкозы в мышцы.¹⁷ Кроме того, установлено, что в фибробластах кожи Т3 усиливает транскрипцию мРНК фактора 1, индуцируемого гипоксией (HIF-1), ключевого медиатора гликолиза.¹⁸ Другой точкой приложения тиреоидных гормонов является 1 α коактиватор гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PGC-1 α), основного транскрипционного регулятора митохондриального биогенеза, окисления жирных кислот и глюконеогенеза.¹⁹ Снижение экспрессии PGC-1 α при снижении уровня тиреоидных гормонов может привести к увеличению внутриклеточного содержания липидов и ухудшению их окисления, что характерно для сахарного диабета 2 типа.²⁰

Эффекты Т3 зависят не только от его содержания в плазме, но и от его внутриклеточной концентрации, в зависимости от активности дейодиназ. Так снижение экспрессии и активности йодтиронин-дейодиназы 2 типа (D2) ассоциировано с инсулинорезистентностью.^{21, 22} В настоящее время проводятся исследования по изучению роли желчных кислот, мощных стимуляторов дейодиназы,²³ и полиморфизма дейодиназы 2-го типа, например Thr92Ala, приводящего к снижению активности этого фермента.²⁴

Тиреотоксикоз и инсулинорезистентность

При тиреотоксикозе увеличение базальной продукции глюкозы печенью и снижение печеночной чувствительности к инсулину²⁵ компенсируется повышенной утилизацией глюкозы периферическими тканями. Обнаружено ускорение инсулинстимулированного окисления глюкозы в мышечной и жировой ткани.²⁶⁻³⁰ Тем не менее снижение инсулинстимулированной неоксидативной утилизации глюкозы в периферических тканях посредством подавления гликогеногенеза^{28,31,32} свидетельствует о том, что избыток гормонов щитовидной железы может вызывать периферическую инсулинорезистентность, что было подтверждено в нескольких,^{33,34} но не во всех^{35,29} исследованиях. Одним из объяснений таких разночтений является тот факт, что при тиреотоксикозе утилизация глюкозы не увеличивается параллельно с увеличением кровотока.³³ Другие авторы предполагают, что увеличение секреции биоактивных медиаторов (адипокинов) в жировой ткани, таких как интерлейкин 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухолей α (ФНО- α),³⁶ объясняет развитие инсулинорезистентности при тиреотоксикозе.

Что касается уровня инсулина в плазме, то при тиреотоксикозе определялся как нормальный или сниженный, так и повышенный

уровень инсулина.³⁷ Тиреотоксикоз сопровождается усиленной деградацией инсулина,^{28,38} а тяжелый тиреотоксикоз, посредством Т3-индуцированного апоптоза бета-клеток, может привести к необратимому повреждению инсулярного аппарата.^{39,40} Что касается уровня глюкагона, то его секреция и метаболический клиренс при тиреотоксикозе усиливаются, что объясняет нормальный уровень глюкагона в плазме натощак.⁴¹

Кроме того, проводились исследования по оценке влияния субклинического тиреотоксикоза на чувствительность к инсулину. В одном из них не было выявлено разницы по чувствительности к инсулину между пациентами с раком щитовидной железы, которые находились на заместительной или супрессивной терапии L-T₄.⁴² Тем не менее в других исследованиях⁴³⁻⁴⁵ как при эндогенном, так и при ятрогенном субклиническом тиреотоксикозе определялась инсулинорезистентность различной степени выраженности. Более того, у пациентов с эндогенным субклиническим тиреотоксикозом инсулинорезистентность оказалась более выраженной, чем в группе ятрогенного тиреотоксикоза, что объясняется продолжительностью тиреотоксикоза и более высоким уровнем Т3 по сравнению с терапией L-T₄.⁴⁵

Гипотиреоз и инсулинорезистентность

У крыс с гипотиреозом адипоциты и скелетные мышцы менее чувствительны к инсулину.⁴⁶⁻⁵¹ Возможными объяснениями инсулинорезистентности при гипотиреозе являются нарушение транслокации GLUT-4,¹⁷ нарушение действия лептина на гипоталамус,⁵¹ снижение кровотока по отношению к экстракции глюкозы тканями,⁵² увеличение уровня циркулирующих свободных жирных кислот.⁵³

С другой стороны, выявлено, что при гипотиреозе подавление глюконеогенеза, приводящее к снижению продукции глюкозы печенью,^{50,54} компенсируется недостаточной утилизацией глюкозы мышцами и другими периферическими тканями.

У пациентов, прооперированных по поводу рака щитовидной железы, на фоне прекращения приема L-T₄, в ходе инсулинотолерантного теста была выявлена инсулинорезистентность.⁵⁵ В более ранних исследованиях при этом было продемонстрировано снижение утилизации глюкозы, выявленное с помощью эугликемического гиперинсулинемического клэмпа.^{53,56,57} Это же было выявлено у женщин с первичным гипотиреозом с использованием артериовенозной разницы по постпрандиальной глюкозе в крови из лучевой артерии, вены подкожножировой клетчатки передней брюшной стенки и глубокой вены предплечья.⁵² Однако в других исследованиях связи между гипотиреозом

и инсулинорезистентностью выявлено не было ни с использованием расчетного индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR),⁵⁸ показывающего чувствительность к инсулину натощак, ни при оценке кровотока в мышцах предплечья, ни при использовании комбинации последнего метода с эугликемическим гиперинсулинемическим клэмпом.⁵⁹

При гипотиреозе секреция инсулина может быть как в норме, так и незначительно снижена или повышена.⁶⁰ Последние данные свидетельствуют о том, что секреция инсулина при гипотиреозе снижена, т.к. после начала терапии L-T₄ концентрации инсулина и проинсулина значительно увеличиваются.⁵³ И напротив, при гипотиреозе было выявлено повышение глюкозоиндуцированной секреции инсулина с последующим ее снижением на фоне терапии L-T₄, поскольку при восстановлении эутиреоза снижается нагрузка на бета-клетки.⁵³

Щитовидная железа и диабет

Сочетание сахарного диабета 1 типа (СД 1 типа) с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (АИЗ ЩЖ) обозначается как аутоиммунный полигландулярный синдром; оба эти заболевания объединяет аутоиммунный генез.⁶⁵ У пациентов с сахарным диабетом 1 типа антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ) встречаются чаще, чем в общей популяции.⁶⁶ Повышенные уровни АТ-ТПО⁶⁷ и высокий ТТГ^{68,69} являются предикторами нарушения функции щитовидной железы у пациентов с диабетом. АТ-ТГ у пациентов с СД 1 типа, образующиеся в ответ на эпитоп, единый для пациентов с АИТ ЩЖ и СД 1 типа, также являются предиктором тиреоидной дисфункции.⁷⁰

Выявлены гены, позволяющие объяснить связь между СД 1 типа и АИЗ ЩЖ. К ним относятся, прежде всего, гены HLA, локализованные на коротком плече 6-ой хромосомы (6p21).^{71,72} Двукратное увеличение риска развития болезни Грейвса ассоциировано с гаплотипом HLA-DR3, в то время как риск развития СД 1 типа, ассоциированный с этим же гаплотипом, увеличивается в 3-4 раза. Другим возможным геном,

то, что касается субклинического гипотиреоза, то лишь в нескольких работах проводилась оценка индекса НОМА; инсулинорезистентность была выявлена в некоторых^{44,53,61}, но не во всех исследованиях.⁶²⁻⁶⁴ Тем не менее в исследованиях, в которых инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе выявлено не было,^{62,63} авторы обнаружили гиперинсулинемию, как первый признак нарушения метаболизма глюкозы. Maratou⁴⁴ с соавторами обнаружили увеличение индекса НОМА и снижение индекса Матсуда у пациентов с субклиническим гипотиреозом, предположив, что инсулинорезистентность определяется как натощак, так и после приема глюкозы. Кроме того, было выявлено снижение инсулин-стимулированного транспорта глюкозы в моноциты, что объясняется нарушением транслокации GLUT-4 на плазматической мембране.

предрасполагающими к развитию АИЗ ЩЖ и СД 1 типа, является ген RTPN22 и ген STLA-4. Тирозиновая фосфатаза лимфоидных клеток, которая кодируется геном RTPN22, является негативным регулятором иммунного ответа, осуществляя дефосфорилирование белков, передающих сигнал от антигенных рецепторов Т-клеток (CD3).^{71,72}

У трети взрослых пациентов с СД 1 типа было выявлено нарушение функции щитовидной железы.^{67,73} 20% детей с СД 1 типа имели положительные антитела к щитовидной железе и 3-8% – гипотиреоз.⁷⁴ Более того, у 25% беременных с СД 1 типа развивается послеродовой тиреоидит.^{75,76}

Многие клинические рекомендации предлагают всем пациентам с СД 1 типа проводить исследование уровня ТТГ и антител к щитовидной железе с последующим ежегодным определением ТТГ, особенно у пациентов с АТ-ТПО, на предмет раннего выявления бессимптомных нарушений функции щитовидной железы.^{77,78}

В отличие от СД 1 типа при сахарном диабете 2 типа (СД 2 типа) распространенность

заболеваний щитовидной железы, видимо, такая же, как и в общей популяции,^{79,80} поэтому необходимость скрининга на ТТГ в этой когорте пациентов до сих пор не определена. Тем не менее у пациентов с СД 2 типа с положительными антителами к изоформе глутаматдекарбоксилазы с молекулярной массой 65 кДа (GAD65), с так называемым латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA), повышен риск развития аутоиммунного тиреоидита.⁸¹ У тучных детей с СД 2 типа и аутоиммунным поражением бета-клеток (двойной диабет или диабет 1,5 типа) распространенность высокого уровня антител к щитовидной железе и АИЗ ЩЖ сходна с таковой при СД 1 типа.⁸² Вероятно, только высокий уровень антител к GAD ассоциирован с развитием АИЗ ЩЖ у пациентов с СД 1 типа и LADA.⁸³

Установлено, что при развитии тиреотоксикоза у пациентов с СД 1 типа потребность в инсулине увеличивается. Периферические ткани плохо справляются с гиперпродукцией глюкозы печенью, что приводит к нарушению толерантности к глюкозе. Более того, было описано несколько случаев кетоацидоза.⁸⁴ Гипотиреоз редко оказывает влияние на метаболический контроль у пациентов с СД. При гипотиреозе утилизация глюкозы снижена, однако вследствие сниженного выхода глюкозы из печени в кровь, гипергликемия не развивается. Тем не менее иногда при гипотиреозе у пациентов с СД 1 типа может снижаться потребность в инсулине и увеличиваться риск гипогликемий, и это может встречаться не только при явном, но и при субклиническом гипотиреозе. В одном из ретроспективных исследований было показано увеличение частоты гипогликемий у детей с СД 1 типа и повышенным уровнем ТТГ.⁸⁵

Исходы диабета и нарушений функции щитовидной железы

Данных относительно отдаленных последствий и смертности при СД в сочетании с заболеваниями щитовидной железы недостаточно. Вероятно, у пациентов с СД 2 типа и субклиническим гипотиреозом повышен риск развития микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В недавно проведенном исследовании на Тайвани было обнаружено, что у пациентов с СД 2 типа и субклиническим гипотиреозом⁸⁶ в 3 раза повышен

риск развития диабетической нефропатии после поправки на возраст, пол и HbA_{1c} . На четвертом году исследования у этой же группы пациентов было зафиксировано большее число ССЗ. После дополнительной поправки на соотношение альбумин/креатинин в моче различий между группами выявлено не было, что свидетельствует о том, что увеличение риска ССЗ при субклиническом гипотиреозе обусловлено нефропатией. В другом исследовании, в котором сравнивалось 127 пациентов с СД 2 типа и субклиническим гипотиреозом с пациентами с СД 2 типа и эутиреозом, было обнаружено увеличение вероятности развития тяжелой ретинопатии в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом.⁸⁷ Данные относительно смертности не позволяют сделать окончательных выводов. 9-летнее фримантлийское исследование (Fremantle Disease Study – FDS)⁸⁸ показало, что смертность пациентов с СД 2 типа и субклиническим гипотиреозом такая же, как и в общей популяции, в то время как у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом смертность выше. Более того, ретроспективный анализ группы пациентов с СД 2 типа выявил, что субклинический гипотиреоз ассоциирован со снижением смертности от всех причин.⁸⁹ Однако на результаты исследования могли оказать влияние следующие факторы: возраст включенных пациентов составил 60-70 лет, преобладание женщин в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом (83 vs 18%). Так, в преклонном возрасте смертность среди пациентов с субклиническим гипотиреозом может быть снижена,⁹⁰ а смертность среди женщин в целом, у которых гипотиреоз развивается существенно чаще, ниже, чем среди мужчин. Мета-анализ, в который вошли и данные FDS, проведенный Haentjens с соавторами,⁹¹ несколько поменял представление об отношении к смертности, ассоциированной с субклиническими заболеваниями щитовидной железы у пациентов с СД. Субклинический тиреотоксикоз сопровождался 1,49-кратным увеличением относительной вероятности смерти от всех причин по сравнению с пациентами без нарушения функции щитовидной железы. После того как анализ был подтвержден исследованиями, включавшими пациентов с сопутствующими заболеваниями (выживших после ядерного взрыва, с СД 2 типа, ССЗ, инсультом, с переломом бедра), оказалось, что смертность от всех

причин была значительно выше у пациентов с субклиническим гипотиреозом по сравнению с группой без нарушения функции щитовидной железы.⁹¹

Использование гиполипидемических и антигипертензивных препаратов, контроль глюкозы крови, отказ от курения, контроль массы тела, регулярная физическая активность позволяют снизить сердечно-сосудистый риск у пациентов с диабетом. Тем не менее несмотря на выполнение всех вышеобозначенных рекомендаций, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД сохраняется. С другой стороны, увеличение заболеваемости и смертности у пациентов моложе 65 лет с субклиническим гипотиреозом было подтверждено в нескольких мета-анализах (Ochs N. *Ann Int Med*, 2008; Razvi S. *JCEM*, 2008; Naentjens P. *EJE*, 2008). В недавно проведенном мета-анализе также было выявлено увеличение риска развития ИБС и смертности у лиц

с субклиническим гипотиреозом, при этом различий по риску между разными возрастными группами получено не было (Rodondi N. et al. *JAMA*, September 22/29, 2010; vol. 304, No. 12).

Основываясь на эпидемиологической связи между субклиническим гипотиреозом и сердечно-сосудистым риском, можно предположить, что в случае выявления субклинического гипотиреоза и его коррекции, остаточный риск у пациентов с СД может быть снижен. Однако данных, подтверждающих эффективность такого рода вмешательства, немного. Тем не менее поскольку пациенты с СД имеют высокий сердечно-сосудистый риск, любое терапевтическое воздействие, направленное на снижение риска, оправдано. Осторожность с назначением заместительной терапии L-T₄ следует соблюдать у пожилых пациентов с СД, у которых уровень ТТГ не превышает 10 мЕд/л, однако это требует дополнительных исследований.

Щитовидная железа и метаболический синдром

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность факторов, определяющих сердечно-сосудистый риск, таких как инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия, повышение АД. Гипотиреоз также связан с перечисленными состояниями, которые могут развиваться и при нормальном уровне тиреоидных гормонов. В связи с этим можно предположить, что нарушение функции щитовидной железы

может усиливать риск ССЗ у пациентов с МС (рис. 2).

В литературе есть данные о более частом развитии субклинического гипотиреоза у лиц с МС.^{92,93} Так, в одномоментном исследовании, проведенном в Индии, приняли участие 420 пациентов с МС (по критериям NCEP-АТР III) и 406 лиц контрольной группы без признаков МС; по возрасту и полу группы между

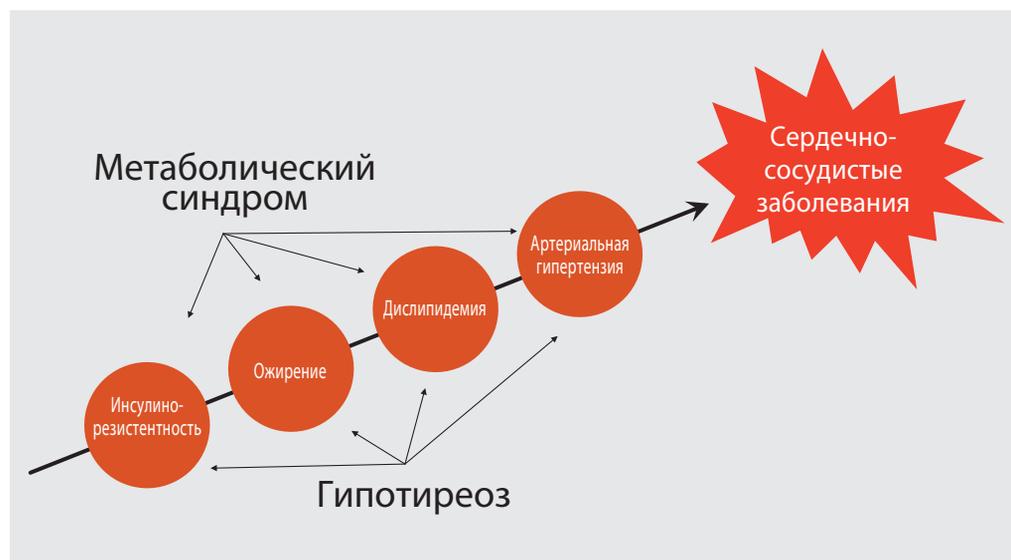


Рис. 2 Взаимодействие компонентов метаболического синдрома, которые могут сопутствовать и гипотиреозу, усиливает риск ССЗ у пациентов с СД.

собой не различались. В результате оказалось, что распространенность субклинического гипотиреоза у пациентов с МС выше, чем в группе контроля (22% vs 6%).⁹² Похожие результаты были получены и в турецком исследовании: у 16,4% из 220 пациентов с МС был выявлен субклинический гипотиреоз, тогда как из 190 лиц группы контроля лишь у 5,8%.⁹³

Что касается распространения МС у пациентов с гипотиреозом, то по результатам исследования, проведенного в Мексике⁹⁴ – стране с высокой распространенностью МС – в группе лиц без нарушения функции щитовидной железы и лиц с субклиническим гипотиреозом распространенность МС оказалась одинаковой (31,6% vs 32,06%).⁹⁴ Тем не менее в этом исследовании была установлена положительная корреляция уровня ТТГ с общим холестерином, триглицеридами и окружностью талии, тогда как уровень св. Т4 положительно коррелировал с ЛПВП и отрицательно коррелировал с окружностью талии, уровнем инсулина и НОМА-IR. В другом одномоментном исследовании в Турции приняли участие 100 пациентов с субклиническим гипотиреозом, 100 с явным гипотиреозом и 200 лиц без нарушения функции щитовидной железы.⁹⁵ Было показано, что МС встречается чаще только в группе пациентов с клиническим гипотиреозом по сравнению с другими группами. Тем не менее количество пациентов с абдоминальным ожирением было также выше в группе субклинического гипотиреоза, чем в группе контроля. В исследовании в Китае, в котором почти 7000 участников соответствовали критериям Международной Федерации Диабета (IDF) для МС, у 21,3% лиц без нарушения функции щитовидной железы был выявлен МС, тогда как в группе субклинического гипотиреоза этот процент составил 25,7% ($p < 0,05$). Несмотря на поправку на возраст, это различие не достигло статистически значимого значения.⁹⁶ Возможным объяснением противоречивых результатов исследований является использование различных уровней ТТГ, на основании которых диагностируется субклинический гипотиреоз, различные критерии МС, обеспечение йодом, раса, возраст, пол и др. отличия изучаемых групп.

Как упоминалось ранее, существует связь между высококонормальным уровнем ТТГ

и МС. В одномоментном исследовании, проведенном в Германии, приняли участие 1333 человека без нарушения функции щитовидной железы.⁹⁷ У лиц с уровнем ТТГ от 2,5 до 4,5 мЕд/л риск МС был повышен в 1,7 раза по сравнению с группой, где ТТГ был ближе к нижней границе нормы. Схожие результаты были получены и в Корее при обследовании 2205 женщин в постменопаузе.⁹⁸ Кроме того, приняв во внимание факт, что снижение функции щитовидной железы может увеличивать риск ССЗ у пациентов с МС, несколько проведенных исследований среди пациентов с нормальной функцией щитовидной железы показали связь с некоторыми традиционными и нетрадиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. В популяционном исследовании в Нидерландах у лиц без нарушения функции щитовидной железы уровень св. Т4 обратно пропорционально коррелировал с триглицеридами, холестерином, АД, абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью.⁹⁹ Более того, в исследовании, включавшем 337 женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), при уровне ТТГ выше 2 мЕд/л инсулинорезистентность была более выражена, чем в группе женщин с уровнем ТТГ менее 2 мЕд/л. Отрезная точка ТТГ, равная 2 мЕд/л, обладала большей чувствительностью и специфичностью в выявлении женщин с высоким значением НОМА-IR.¹⁰⁰ Увеличение индекса массы тела (ИМТ)⁶ и уровня АД¹⁰¹ с увеличением уровня ТТГ было продемонстрировано в двух крупных популяционных исследованиях в Европе. Что касается дислипидемии, то у лиц без нарушения функции щитовидной железы как с СД¹⁰², так и без СД¹⁰³ связь между инсулинорезистентностью и высококонормальным ТТГ определяла худший липидный профиль. Тем не менее в одном из исследований также была выявлена корреляция между уровнем ТТГ и развитием дислипидемии независимо от инсулинорезистентности.¹⁰⁴

Amati с соавторами предоставили косвенные доказательства того, что у пациентов с СД и субклиническим гипотиреозом при отсутствии лечения последнего показатели сердечно-сосудистого риска хуже, чем в ситуации, когда гипотиреоз компенсировался.¹⁰⁵ Для женщин с субклиническим

гипотиреозом и женщин с нормальным уровнем тиреоидных гормонов с нарушением толерантности к глюкозе была разработана 16-недельная программа умеренных аэробных упражнений в сочетании с диетой. Важным результатом этого исследования стал тот факт, что благодаря разработанной программе восстановление чувствительности к инсулину и снижение массы тела произошло только в группе эутиреоза. Существуют данные о восстановлении чувствительности к инсулину при назначении терапии L-T₄ пациентам с субклиническим гипотиреозом. Kowalska с соавторами¹⁰⁶ в небольшой по численности группе женщин с ТТГ выше 6 мЕд/л отметили улучшение чувствительности к инсулину, измеренное посредством эугликемического гиперинсулинемического клэмп, после непродолжительного лечения L-T₄. Однако

в другом исследовании⁵³ у пациентов с субклиническим гипотиреозом после назначения L-T₄ чувствительность к инсулину не изменилась, несмотря на улучшение профиля секреции инсулина и снижение нагрузки на бета-клетки, выявленной с помощью орального глюкозотолерантного теста.

У пациентов с гипотиреозом и инсулинорезистентностью необходимо принимать во внимание влияние принимаемых ими препаратов. Так, метформин значительно снижает уровень ТТГ у пациентов с сахарным диабетом и гипотиреозом. Указанный эффект наблюдался как в группе пациентов с СД и гипотиреозом, получавшим терапию L-T₄,¹⁰⁷ так и в группе без терапии L-T₄,¹⁰⁸ и у женщин с гипотиреозом и СПКЯ.¹⁰⁹ Механизм такого влияния до сих пор неизвестен.

Инсулинорезистентность и структурные изменения щитовидной железы

Известно, что инсулин и ИФР-1 могут стимулировать канцерогенез, что частично объясняет причину, почему сахарный диабет признан независимым фактором риска онкологических заболеваний.^{110,111} Вероятно, высокодифференцированный рак щитовидной железы не является исключением из этого правила. Недавно полученные сообщения подтверждают, что

пациенты с инсулинорезистентностью более склонны к развитию узлового зоба.^{112,113} Более того, у пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы инсулинорезистентность встречается чаще.¹¹⁴ Таким образом, необходимо помнить о влиянии высокого уровня ТТГ и гиперинсулинемии на пролиферацию тиреоцитов у пациентов с МС.

Заключение

Гормоны щитовидной железы оказывают сильное влияние на углеводный обмен. Так, многим пациентам с СД приходится корректировать потребность в инсулине при развитии тиреотоксикоза или гипотиреоза. Своевременная коррекция нарушений функции щитовидной железы приводит к восстановлению метаболических изменений. Одним из направлений в изучении сахарного диабета является изучение возможной связи субклинических нарушений функции щитовидной железы с инсулинорезистентностью.

Отсутствие проспективных контролируемых исследований, свидетельствующих о преимуществах лечения легких форм нарушения функции щитовидной железы, препятствует созданию стандартов лечения. Тем не менее, вероятно, у пациентов с СД и МС польза от лечения субклинических заболеваний щитовидной железы перевешивает возможный риск. Хотя исследования в этой области только начинаются, в скором времени возможно удастся предложить еще один способ коррекции риска ССЗ у пациентов с СД.

Литература

1. The fourth edition of the IDF Diabetes Atlas, last updated 5-5-2011, at <http://www.worlddiabetesfoundation.org/composite-35.htm>.
2. Brenta G. Diabetes and thyroid disorders. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2010; 10(4): 172-177.
3. Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M.; American Diabetes Association; European association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(9): 2289-2304.
4. Cappola A.R., Ladenson P.W. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(6): 2438-2444.
5. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008; 29(1): 76-131.
6. Knudsen N., Laurberg P., Rasmussen L.B. et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(7): 4019-4024.
7. Beylot M., Laville M. Thyroid hormones and intermediary metabolism // *The thyroid and tissues* / eds by J. Orgiazzi, J. Leclère, U. Hostalek. Schattauer, Stuttgart and NY, 1994. P. 47-59.
8. Duntas L.H., Orgiazzi J., Brabant G. The Interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Feb 24. DOI 10.1111/j.1365-2265.2011.04029.
9. Weinberg M.B., Utter M.F. Effect of thyroid hormone on the turnover of rat liver pyruvate carboxylase and pyruvate dehydrogenase. *J Biol Chem*. 1979; 254(19): 9492-9499.
10. Park E.A., Jerden D.C., Bahouth S.W. Regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene transcription by thyroid hormone involves two distinct binding sites in the promoter. *Biochem J*. 1995; 309(3): 913-919.
11. Feng X., Jiang Y., Meltzer P., Yen P.M. Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray. *Mol Endocrinol*. 2000; 14(7): 947-955.
12. Weinstein S.P., O'Boyle E., Fisher M., Haber R.S. Regulation of GLUT2 glucose transporter expression in liver by thyroid hormone: evidence for hormonal regulation of the hepatic glucose transport system. *Endocrinology*. 1994; 135(2): 649-654.
13. Klieverik L.P., Janssen S.F., van Riel A. et al. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 5966-5971.
14. Torrance C.J., Usala S.J., Pessin J.E., Dohm G.L. Characterization of a low affinity thyroid hormone receptor binding site within the rat GLUT4 gene promoter. *Endocrinology*. 1997; 138: 1215-1223.
15. Viguier N., Millet L., Avizou S. et al. Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 630-634.
16. Clement K., Viguier N., Diehm M. et al. In vivo regulation of human skeletal muscle gene expression by thyroid hormone. *Genome Res*. 2002; 12: 281-291.
17. Weinstein S.P., O'Boyle E., Haber R.S. Thyroid hormone increases basal and insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle. The role of GLUT4 glucose transporter expression. *Diabetes*. 1994; 43(10): 1185-1189.
18. Moeller L.C., Dumitrescu A.M., Walker R.L. et al. Thyroid hormone responsive genes in cultured human fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 936-943.
19. Crunkhorn S., Patti M.E. Links between thyroid hormone action, oxidative metabolism, and diabetes risk? *Thyroid*. 2008; 18(2): 227-237.
20. Patti M.E., Butte A.J., Crunkhorn S. et al. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: potential role of PGC1 and NRF1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 8466-8471.
21. Mentuccia D., Proietti-Pannunzi L., Tanner K. et al. Association between a novel variant of the human type 2 deiodinase gene Thr92Ala and insulin resistance: evidence of interaction with the Trp64Arg variant of the beta-3-adrenergic receptor. *Diabetes*. 2002; 51: 880-883.
22. Dora J.M., Machado W.E., Rheinheimer J. et al. Association of the type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism with type 2 diabetes: case-control study and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2010; 163(3): 427-434.
23. Watanabe M., Houten S.M., Matakci C. et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*. 2006; 439: 484-489.
24. Chidakel A., Mentuccia D., Celi F.S. Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis. *Thyroid*. 2005; 15: 899-903.
25. Cavallo-Perin P., Bruno A., Boine L. et al. Insulin resistance in Graves' disease: a quantitative in-vivo evaluation. *Eur J Clin Invest*. 1988; 18: 607-613.
26. Celsing F., Blomstrand E., Melichna J. et al. Effect of hyperthyroidism on fibre-type composition, fibre area, glycogen content and enzyme activity in human skeletal muscle. *Clin Physiol*. 1986; 6(2): 171-181.
27. Foss M.C., Paccola G.M., Saad M.J. et al. Peripheral glucose metabolism in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 70(4): 1167-1172.
28. Dimitriadis G., Baker B., Marsh H. et al. Effect of thyroid hormone excess on action, secretion, and metabolism of insulin in humans. *Am J Physiol*. 1985; 248: E593-E601.
29. McCulloch A.J., Nosadini R., Pernet A. et al. Glucose turnover and indices of recycling in thyrotoxicosis and primary thyroid failure. *Clin Sci (Lond)*. 1983; 64(1): 41-47.
30. Sandler M.P., Robinson R.P., Rabin D. et al. The effect of thyroid hormones on gluconeogenesis and forearm metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 56(3): 479-485.
31. Dimitriadis G., Leighton B., Vlachonokolis I. et al. Effects of hyperthyroidism on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in the soleus muscle of the rat. *Biochem J*. 1988; 253: 87-92.
32. Randin J., Scarriga B., Jequier F., Felber J. Studies of glucose and lipid metabolism and continues indirect calorimetry in Graves'

- disease: effect of an oral glucose load. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61: 1165-1171.
33. Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V. et al. Insulin-stimulated rates of glucose uptake in muscle in hyperthyroidism: the importance of blood flow. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2413-2415.
 34. Shen D.C., Davidson M.B., Kuo S.W., Sheu W.H. Peripheral and hepatic insulin antagonism in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66(3): 565-569.
 35. Laville M., Riou J.P., Bougneres P.F. et al. Glucose metabolism in experimental hyperthyroidism: intact in vivo sensitivity to insulin with abnormal binding and increased glucose turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58(6): 960-965.
 36. Mitrou P., Boutati E., Lambadiari V. et al. Insulin resistance in hyperthyroidism: the role of IL6 and TNF alpha. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162(1): 121-126.
 37. Dimitriadis G.D., Raptis S.A. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001; 109(2): S225-239.
 38. Randin J.P., Tappy L., Scazziga B. et al. Insulin sensitivity and exogenous insulin clearance in Graves' disease. Measurement by the glucose clamp technique and continuous indirect calorimetry. *Diabetes.* 1986; 35(2): 178-181.
 39. Lenzen S., Kicking H. Inhibition of insulin secretion by L-thyroxine and thyroxine treatment in rats under the influence of drugs affecting the adrenergic nervous system. *Acta Endocrinologica.* 1982; 100: 527-533.
 40. Ximenes H.M., Lortz S., Jörns A. et al. Triiodothyronine (T3)-mediated toxicity and induction of apoptosis in insulin-producing INS-1 cells. *Life Sci.* 2007; 80: 2045-2050.
 41. Dimitriadis G., Hatzigelaki E., Mitrou P. et al. Effect of hyperthyroidism on clearance and secretion of glucagon in man. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011; 119(4): 214-217.
 42. Heemstra K.A., Smit J.W., Eustatia-Rutten C.F. et al. Glucose tolerance and lipid profile in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomised controlled trial. *Clinical Endocrinol (Oxf).* 2006; 65: 737-744.
 43. Yavuz D.G., Yüksel M., Deyneli O. et al. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients. *Clinical Endocrinol (Oxf).* 2004; 61: 515-521.
 44. Maratou E., Hadjidakis D.J., Peppas M. et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163: 625-630.
 45. Rezzonico J., Niepomniszcze H., Rezzonico M. et al. The Association of Insulin Resistance with Subclinical Hyperthyroidism. *Thyroid* (in press). DOI:10.1089/thy.2010.0402.
 46. Czech M.P., Malbon C.C., Kerman K. et al. Effect of thyroid status on insulin action in rat adipocytes and skeletal muscle. *J Clin Invest.* 1980; 66: 574-582.
 47. Dimitriadis G.D., Leighton B., Parry-Billings M. et al. Effects of hypothyroidism on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in the soleus muscle of the rat. *Biochem J.* 1989; 257(2): 369-373.
 48. Dimitriadis G., Parry-Billings M., Bevan S. et al. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hypothyroid rats. *Eur J Clin Invest.* 1997; 27: 475-483.
 49. Dubaniewicz A., Kaciuba-Uscilko H., Nazar K., Budohoski L. Sensitivity of the soleus muscle to insulin in resting and exercising rats with experimental hypo- and hyperthyroidism. *Biochem J.* 1989; 263(1): 243-247.
 50. McCulloch A.J., Johnston D.G., Baylis P.H. et al. Evidence that thyroid hormones regulate gluconeogenesis from glycerol in man. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1983; 19(1): 67-76.
 51. Cettour-Rose P., Theander-Carrillo C., Asensio C. et al. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilization, a defect partially corrected by central leptin infusion. *Diabetologia.* 2005; 48: 624-633.
 52. Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V. et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4930-4937.
 53. Handisurya A., Pacini G., Tura A. et al. Effects of thyroxine replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical and overt hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69(6): 963-969.
 54. Okajima F., Ui M. Metabolism of glucose in hyper and hypothyroid rats in vivo. Glucose turnover values and futile cycle activities obtained with 14 C and 3H labelled glucose. *Biochem J.* 1979; 182: 565-575.
 55. Brenta G., Celi F.S., Pisarev M. et al. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance. *Thyroid.* 2009; 19: 665-669.
 56. Rochon C., Tauveron I., Dejax C. et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci (Lond).* 2003; 104(1): 7-15.
 57. Stanická S., Vondra K., Pelikánová T. et al. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clin Chem Lab Med.* 2005; 43: 715-720.
 58. Owecki M., Nikisch E., Sowinski J. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totally thyroidectomized patients. *Acta Clin Belg.* 2006; 61: 69-73.
 59. Harris P.E., Walker M., Clark F. et al. Forearm muscle metabolism in primary hypothyroidism. *Eur J of Clin Invest.* 1993; 23: 585-588.
 60. Lenzen S., Bailey C.J. Thyroid hormones, gonadal and adrenocortical steroids and the function of the islets of Langerhans. *Endocr Rev.* 1984; 5: 411-434.
 61. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. *Thyroid.* 2004; 14: 443-446.
 62. Tuzcu A., Bahceci M., Gokalp D. et al. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J.* 2005; 52(1): 89-94.
 63. Al Sayed A., Al Ali N., Bo Abbas Y., Alfadhli E. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocrine Journal.* 2006; 53: 653-657.
 64. Brenta G., Berg G., Arias P. et al. Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity, and insulin sensitivity in subclinical hypothyroidism: response to L-T4 treatment. *Thyroid.* 2007; 17: 453-460.

65. Dittmar M., Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and longterm follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 2983-2989.
66. Barker J.M. Clinical review: type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1210-1217.
67. Umpierrez G.E., Latif K.A., Murphy M.B. et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1181-1185.
68. Warren R.E., Perros P., Nyirenda M.J., Frier B.M. Serum thyrotropin is a better predictor of future thyroid dysfunction than thyroid autoantibody status in biochemically euthyroid patients with diabetes: implications for screening. *Thyroid.* 2004; 14: 853-857.
69. Ramasamy V., Kadiyala R., Fayyaz F. et al. Value of baseline serum thyrotropin as a predictor of hypothyroidism in patients with diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2011; 17(1): 26-32.
70. Okosieme O., Wijeyaratne C., Lazarus J., Premawardhana L. Restricted thyroglobulin antibody epitope specificities in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161(3): 489-493.
71. Villano M.J., Huber A.K., Greenberg D.A. et al. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(4): 1458-1466.
72. Pearce S.H., Merriman T.R. Genetics of type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2009; 38: 289-301.
73. Perros P., McCrimmon R.J., Shaw G. et al. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med.* 1995; 12: 622-627.
74. Kordonouri O., Maguire A.M., Knip M. et al. Other complications and associated conditions with diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes.* 2009; 10: 204-210.
75. Gerstein H.C. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type I diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1993; 118 (6): 419-423.
76. Okosieme O.E., Marx H., Lazarus J.H. Medical management of thyroid dysfunction in pregnancy and the postpartum. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9(13): 2281-2293.
77. Kadiyala R., Peter R., Okosieme O.E. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(8): 1130-1139.
78. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2008. *Diabetes Care.* 2008; 31(1): S12-S54.
79. Chubb S.A., Davis W.A., Inman Z. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62: 480-486.
80. Ishay A., Chertok-Shaham I., Lavi I., Luboshitzky R. Prevalence of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes. *Med Sci Monit.* 2009; 15(4): CR151-155.
81. Gambelunghe G., Forini F., Laureti S. et al. Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. *Clinical Endocrinol* 2000; 52: 565-573.
82. Libman I.M., Sun K., Foley T.P., Becker D.J. Thyroid autoimmunity in children with features of both type 1 and type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2008; 9: 266-271.
83. Jin P., Huang G., Lin J. et al. High titre of antiglutamic acid decarboxylase autoantibody is a strong predictor of the development of thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 74(5): 587-592.
84. Potenza M., Via M.A., Yanagisawa R.T. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr Pract.* 2009; 15(3): 254-262.
85. Mohn A., Di Michele S., Di Luzio R. et al. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2002; 19(1): 70-73.
86. Chen H.S., Wu T.E., Jap T.S. et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2007; 24(12): 1336-1344.
87. Yang J.K., Liu W., Shi J., Li Y.B. An association between subclinical hypothyroidism and sight-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2010; 33(5): 1018-1020.
88. Chubb S.A.P., Davis W.A., Davis T.M.E. Subclinical hypothyroidism and mortality in women with type 2 diabetes. *Clinical Endocrinology.* 2006; 64: 474-477.
89. Sathyapalan T., Manuchehri A.M., Rigby A.S., Atkin S.L. Subclinical hypothyroidism is associated with reduced all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33(3): e37.
90. Gussekloo J., van Exel E., de Craen A.J. et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA.* 2004; 292(21): 2591-2599.
91. Haentjens P., van Meerhaeghe A., Poppe K., Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159(3): 329-341.
92. Shantha G.P., Kumar A.A., Jeyachandran V. et al. Association between primary hypothyroidism and metabolic syndrome and the role of C reactive protein: a cross-sectional study from South India. *Thyroid Res.* 2009; 2(1): 1-7.
93. Uzunlulu M., Yorulmaz E., Oğuz A. Prevalance of Subclinical Hypothyroidism in Patients with Metabolic Syndrome. *Endocr J.* 2007; 54: 71-76.
94. Garduño-García J.de J., Alvirde-García U., López-Carrasco G. et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163(2): 273-278.
95. Erdogan M., Canataroglu A., Ganidagli S., Kulaksızoglu M. Metabolic syndrome prevalence in subclinical and overt hypothyroid patients and the relation among metabolic syndrome parameters. *J Endocrinol Invest.* 2010; DOI:10.3275/7202.
96. Liu C., Scherbaum W.A., Schott M., Schinner S. Subclinical hypothyroidism and the prevalence of the metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 2011; 43(6): 417-421.
97. Ruhla S., Weickert M.O., Arafat A.M. et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72(5): 696-701.
98. Park H.T., Cho G.J., Ahn K.H. et al. Thyroid stimulating

- hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. *Maturitas*. 2009; 62(3): 301-305.
99. Roos A., Bakker S.J., Links T.P. et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 491-496.
 100. Mueller A., Schöfl C., Dittrich R. et al. Thyroid-stimulating hormone is associated with insulin resistance independently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2009; 24: 2924-2930.
 101. Asvold B.O., Bjoro T., Nilsen T.I., Vatten L.J. Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (3): 841-845.
 102. Chubb S.A., Davis W.A., Davis T.M. Interactions among thyroid function, insulin sensitivity, and serum lipid concentrations: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(9): 5317-5320.
 103. Bakker S., Maaten J.C., Popp-Snijders C. et al. The Relationship between Thyrotropin and Low Density Lipoprotein Cholesterol Is Modified by Insulin Sensitivity in Healthy Euthyroid Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1206-1211.
 104. Liu C., Scherbaum W.A., Schott M., Schinner S. Subclinical hypothyroidism and the prevalence of the metabolic syndrome. *Horm Metab Res*. 2011; 43(6): 417-421.
 105. Amati F., Dube J.J., Stefanovic-Racic M. et al. Improvements in insulin sensitivity are blunted by subclinical hypothyroidism. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41(2): 265-269.
 106. Kowalska I., Borawski J., Nikołajuk A. et al. Insulin sensitivity, plasma adiponectin and sICAM-1 concentrations in patients with subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine therapy. *Endocrine*, 2011; DOI:10.1007/s12020-011-9446-5.
 107. Cappelli C., Rotondi M., Pirola I. et al. TSH-lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients: differences between euthyroid, untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T4 therapy patients. *Diabetes Care*. 2009; 32(9): 1589-1590.
 108. Vigersky R.A., Filmore-Nassar A., Glass A.R. Thyrotropin suppression by metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(1): 225-227.
 109. Rotondi M., Cappelli C., Magri F. et al. Thyroidal effect of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; DOI:10.1111/j.1365-2265.2011.04042.
 110. Godsland I.F. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci (Lond)*. 2009; 118: 315-332.
 111. Jalving M., Gietema J.A., Lefrandt J.D. et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer*. 2010; 46(13): 2369-2380.
 112. Rezzonico J., Rezzonico M., Pusiol E. et al. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid*. 2008; 18(4): 461-464.
 113. Gursoy A., Kut A., Anil C. et al. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volumen and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161: 599-605.
 114. Rezzónico J.N., Rezzónico M., Pusiol E. et al. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009; 7(4): 375-380.

Предыдущие номера журнала Thyroid International, переведенные на русский язык:

- N 2 – 2011** Тиреостатические препараты (Луиджи Барталена)
- N 1 – 2011** Клинические рекомендации по диагностике и лечению узлового зоба (Махмуд Хариб, Хоссейн Хариб)
- N 4 – 2010** Взаимодействие гормона роста и гипофизарно-тиреоидной системы (Люси Энн Бехан, Амар Ага)
- N 3 – 2010** Транзиторная гипотироксинемия недоношенных (Невена Симик, Жоан Ровет)
- N 2 – 2010** 3-йодотиронамин (T₃AM): новый гормон щитовидной железы? (Барбара Хеттингер, Катрин Шуфф, Томас Сканлан)
- N 1 – 2010** Материалы 34-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 5 – 2009** Факторы, влияющие на абсорбцию тиреоидных гормонов в желудочно-кишечном тракте (Кеннет Бурман)
- N 4 – 2009** Йододефицитные заболевания: скрытая пандемия (Ферейдан Азизи)
- N 3 – 2009** Материалы 79-го ежегодного съезда Американской Тиреоидной Ассоциации
- N 2 – 2009** Эпидемиология нарушений функции щитовидной железы: гипо- и гипертиреоза (Марк Вандерламп)
- N 1 – 2009** Материалы 33-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 4 – 2008** Аутоиммунная патология щитовидной железы и бесплодие у женщин (Крис Поп, Даниэль Глино, Бриджит Велкенер)
- N 3 – 2008** Новый референсный интервал для ТТГ? (Георг Брабант)
- N 2 – 2008** Материалы 78-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 1 – 2008** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 4 – 2007** Близнецовые исследования в изучении заболеваний щитовидной железы (Пиасков Хансен, Томас Хайберг Брикс, Ласло Хегедюс)
- N 3 – 2007** Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста (В.В. Фадеев)
- N 2 – 2007** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 1 – 2007** История ТироМобила (Деланж Ф., Истман С., Хосталек У., Бутц З., Смит П.)
- N 3 – 2006** Тиреоидная пероксидаза – фермент и антиген (Барбара Чарнока)
- N 2 – 2006** Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы (Дагмар Фюрер)
- N 1 – 2006** Материалы 13-го международного тиреологического конгресса
- N 4 – 2005** Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии (Герасимос Крассас, Вильмар Вирсинга)
- N 3 – 2005** Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ (Дэвид Калебирио, Лука Перзани, Паоло Бэк-Пэκος)
- N 2 – 2005** Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных (Роберт Хьюм, Фиона Уильямс, Тео Виссер)
- N 1 – 2005** Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы (Энтони Уитман)
- N 5 – 2004** Послеродовый тиреоидит (Кувера Е. Премавардана, Джон Лазарус)
- N 4 – 2004** Материалы 29-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 3 – 2004** Аутоиммунный тиреоидит и беременность (Алекс Ф. Мулер и Ари Бергхаут)
- N 2 – 2004** Материалы 75-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 1 – 2004** Щитовидная железа и липиды: современные представления (Леонидас Дунтас)
- N 5 – 2003** Использование рекомбинантного человеческого ТТГ при заболеваниях щитовидной железы (Сара Толаней и Пол Ладенсон)
- N 4 – 2003** Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (Кэрол Энн Спенсер)
- N 3 – 2003** Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике (Альдо Пинкера, Михель Мариньо, Эмилио Фиорэ)
- N 2 – 2003** Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса (Энтони Уитман)
- N 1 – 2003** Материалы 74-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 6 – 2002** Материалы 28-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации
- N 5 – 2002** Йодный дефицит в Европе – состояние проблемы на 2002 год (Франсуа Деланж)
- N 4 – 2002** Исследование щитовидной железы в ядерной медицине (Дик Квеккебум, Эрик Креннинг)
- N 3 – 2002** Врожденный гипотиреоз (Дельберт Фишер)
- N 2 – 2002** Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (Антонино Бельфиоре)
- N 1 – 2002** Материалы 73-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации
- N 6 – 2001** Материалы 27-го ежегодного съезда Европейской Тиреологической Ассоциации в Варшаве
- N 5 – 2001** Субклинический тиреотоксикоз (Э. Пирс, Л. Бравеман)
- N 4 – 2001** Терапия препаратами тиреоидных гормонов. Как и когда? (А.Д. Тофт)
- N 3 – 2001** Резистентность к тиреоидным гормонам (О. Баккер, В.М. Версинга)
- N 1/2 – 2001** Материалы 12-го международного тиреологического конгресса 22 – 27 октября, Киото (Япония)
- N 5 – 2000** Чрескожные инъекции этанола в лечении заболеваний щитовидной железы (Энио Мартино, Фаусто Богацци, Альдо Пинкера)
- N 4 – 2000** Наследственные формы рака щитовидной железы (Мартин Шлумбергер)
- N 3 – 2000** Многоузловой зоб (Петер Лаурберг)
- N 2 – 2000** Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы (Джан Р. Стокигт)

Полнотекстовые варианты предыдущих выпусков «*Thyroid International*» на английском языке Вы можете найти в интернете: <http://www.thyrolink.com>

Полный текст русских переводов «*Thyroid International*», а также другую информацию по тиреологии Вы можете найти в интернете на сервере ТИРОНЕТ: www.thyronet.ru

ЭУТИРОКС®

ЛЕВОТИРОКСИН НАТРИЯ

Просто дозировать – легко компенсировать



ЭУТИРОКС: БОЛЬШЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
Впервые в России 9 дозировок левотироксина

25 мкг • 50 мкг • 75 мкг • 88 мкг • 100 мкг • 112 мкг • 125 мкг • 137 мкг • 150 мкг

Сокращенная информация по медицинскому применению. Регистрационный номер: П: №015039/01 от 21.11.2008, ЛП-000910 от 18.10.2011. **Торговое название:** Эутирокс®. **Международное непатентованное название:** левотироксин натрия. **Таблетки:** 25 мкг, 50 мкг, 75 мкг, 88 мкг, 100 мкг, 112 мкг, 125 мкг, 137 мкг, 150 мкг. **Показания:** гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после резекции щитовидной железы; рак щитовидной железы (после оперативного лечения); диффузный токсический зоб; после достижения эутиреоидного состояния тиреостатиками (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к препарату; нелеченый тиреотоксикоз; нелеченая гипопитуитарная недостаточность; нелеченая недостаточность надпочечников. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита и острого панкреатита. **С осторожностью** следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы; ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии; при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем

гипотиреозе, синдроме мальабсорбции. **Способ применения и дозы.** Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний. Эутирокс® принимают внутрь. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у больных моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний Эутирокс® назначают в суточной дозе 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела; у больных старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг на 1 кг массы тела. **Побочное действие:** при повышенной чувствительности к препарату могут наблюдаться аллергические реакции. Полная информация содержится в инструкции по применению.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»
119048 Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1
тел.: +7 (495) 933 55 11
факс: +7 (495) 502 16 25
www.thyronet.ru, www.nycomed.ru



Дата выпуска рекламы: апрель 2013



ГЛЮКОФАЖ[®] ЛОНГ

метформин пролонгированного действия



Уникальная¹ форма метформина замедленного высвобождения

Однократный приём – эффективный контроль сахарного диабета 2 типа



- ▶ **Удобство применения – 1 раз в сутки^{2, 5}**
- ▶ **Лучшая переносимость в сравнении с обычной формой метформина³**
- ▶ **Эффективный контроль уровня глюкозы крови в течение суток⁴**
- ▶ **Оригинальный препарат метформина**



Входит в Перечень ЖНВЛП*

Сокращённая информация по медицинскому применению препарата Глюкофаж[®] Лонг.

Регистрационный номер: ЛСР-002098/10 от 16.03.10, ЛП-000509 от 01.03.11. Торговое название: Глюкофаж[®] Лонг. Международное непатентованное название: метформин. Таблетки пролонгированного действия 500, 750 мг. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа у взрослых (особенно у больных с ожирением) при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, диабетический кетоацидоз, прекома, кома, нарушение функции почек, острое заболевание, протекающее с риском развития нарушения функции почек, дегидратация, лихорадка, тяжёлые инфекционные заболевания, острые и хронические заболевания, которые могут привести к развитию тканевой гипоксии, серьёзные хирургические операции и травмы; нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; применение в течение не менее 48 часов до и после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества; беременность, период грудного вскармливания; лактоацидоз, соблюдение гипокалорийной диеты, возраст до 18 лет. С осторожностью: у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжёлую физическую работу. Побочное действие: возможно нарушение вкуса, лактоацидоз, желудочно-кишечные нарушения. Способ применения и доз: таблетки проглатывают целиком, не разжёвывая, во время ужина (1 раз в день). Начальная доза – 1 таблетка 1 раз в сутки. Через каждые 10–15 дней дозу увеличивают до максимальной суточной дозы. Максимальная суточная доза – 3 таблетки Глюкофаж[®] Лонг по 750 мг 1 раз в день или 4 таблетки по 500 мг 1 раз в день во время ужина. Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Патент W099/47128. 2. Timmins P, Donahue S, Meaker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. Clin Pharmacokinet 2005; 44(7): 721–729. 3. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr Med Res Opin 2004; 20: 565–72. 4. Fujioka K, Brazg RL, Raz I et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two doubleblind, placebo-controlled studies. Diabetes Obes Metab 2005; 7: 28–39. 5. Инструкция по применению.

* Распоряжение Правительства РФ от 11.11.10 №1928-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2011 г.».

Информация для специалистов здравоохранения. ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Всачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru, www.glucophage.ru.

Дата выхода рекламы: апрель 2013 г.

6089215