

А.В. Ткачук, М.С. Михина, Л.И. Ибрагимова,
Т.В. Никонова, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Российская Федерация

Сахарный диабет и дисфункция щитовидной железы, в том числе аутоиммунного генеза. Взаимное влияние патологий

Заболевания щитовидной железы, в том числе аутоиммунного генеза, и сахарный диабет являются двумя наиболее распространенными эндокринными нарушениями, встречающимися в клинической практике. Данные патологии оказывают взаимное влияние друг на друга. С одной стороны, гормоны щитовидной железы участвуют в регуляции углеводного обмена: избыточная продукция тиреоидных гормонов ассоциирована с гипергликемией, в то время как при гипотиреозе наблюдается сниженный уровень продукции глюкозы печенью. С другой стороны, нарушение в гомеостазе глюкозы воздействует на функциональное состояние щитовидной железы: в органе развиваются дистрофические, склеротические и атрофические процессы, что представляет собой проявление диабетической микроангиопатии. Данная статья демонстрирует необходимость учета взаимного влияния патологий для оптимального лечения этих состояний.

Ключевые слова: сахарный диабет, углеводный обмен, инсулинорезистентность, щитовидная железа, тиреоидные гормоны

Для цитирования: Ткачук А.В., Михина М.С., Ибрагимова Л.И., Никонова Т.В., Трошина Е.А. Сахарный диабет и аутоиммунные заболевания щитовидной железы. *Вестник РАМН.* 2020;75(6):647–652. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1182>

647

Сахарный диабет (СД) занимает лидирующие позиции в структуре всех эндокринных заболеваний в мире, являясь «эпидемией» нашего времени. Согласно данным Международной диабетической федерации, численность больных с СД в мире в 2017 г. составила 425 млн в возрасте от 20 до 79 лет, и по прогнозам к 2045 г. она увеличится до 629 млн человек в этом же возрастном диапазоне [1]. Второе место по распространенности среди эндокринопатий после СД занимает тиреоидная патология. Гипертиреоз наблюдается в 0,2–1,3% случаев в йодонасыщенных регионах, тогда как гипотиреоз составляет 1–2%, повышаясь до 7% у лиц в возрасте от 85 до 89 лет [2]. Результаты последних исследований свидетельствуют, что между данными заболеваниями существует тесная взаимосвязь. С одной стороны, тиреоидные гормоны участвуют в регуляции углеводного обмена и функции поджелудочной железы, а с другой — СД оказывает влияние на функцию щитовидной железы (ЩЖ) в различной степени. В 1980 г. Gray et al. в своем исследовании показали, что риск развития заболеваний ЩЖ, в частности аутоиммунного тиреоидита, значительно выше у паци-

ентов с СД 1 типа [3]. На сегодняшний день сочетание аутоиммунных заболеваний ЩЖ (аутоиммунного тиреоидита / болезни Грейвса) и СД 1 типа выделяется в отдельный синдром — аутоиммунный полигландулярный синдром 3 типа. Тем не менее риски развития патологии ЩЖ высоки и у пациентов с СД 2 типа, несмотря на различия в этиологии и патогенезе СД 1 и 2 типов. Наиболее распространенной дисфункцией ЩЖ при СД 2 типа является гипотиреоз, преимущественно субклинический: по данным метаанализа публикаций 1980–2014 гг., у пациентов с СД 2 типа риск развития субклинического гипотиреоза в 1,93 раза выше [4]. Кроме того, диабетические макро- и микрососудистые осложнения чаще выявлены у пациентов с СД 2 типа и субклиническим гипотиреозом, чем с СД 2 типа с нормальной функцией ЩЖ. Гипо- и гипертиреоз способствуют нарушению углеводного обмена с возможным развитием в последующем СД 2 типа. По данным различных исследований отмечено, что пациенты-женщины и пациенты моложе 65 лет с дисфункцией ЩЖ имеют более высокий риск развития СД 2 типа [5].

A.V. Tkachuk, M.S. Mikhina, L.I. Ibragimova, T.V. Nikonova, E.A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Diabetes Mellitus and Thyroid Dysfunction, Including Autoimmune Genesis. Mutual Influence of Pathologies

Thyroid disease, including autoimmune genesis, and diabetes mellitus are the two most common endocrine diseases in clinical practice. These pathologies have a mutual influence on each other. On the one hand, thyroid hormones are involved in regulation of carbohydrate metabolism: excessive production of thyroid hormones is associated with hyperglycemia, while hypothyroidism has a decreased level of glucose production by the liver. On the other hand, glucose homeostasis disorder affects the functional state of the thyroid gland: dystrophic, sclerotic and atrophic processes are developing in thyroid gland, what is a manifestation of diabetic microangiopathy. This article demonstrates the need to take into account the mutual influence of pathologies for optimal treatment of this conditions.

Keywords: diabetes mellitus, carbohydrate metabolism, insulin resistance, thyroid gland, thyroid hormones

For citation: Tkachuk AV, Mikhina MS, Ibragimova LI, Nikonova TV, Troshina EA. Diabetes Mellitus and Autoimmune Thyroid Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(6):647–652. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1182>

Состояние углеводного обмена при гипер- и гипопункции щитовидной железы

Гормоны ЩЖ оказывают значительное влияние на гомеостаз глюкозы. Избыточная продукция тиреоидных гормонов ассоциирована с гипергликемией. Впервые эта связь была выявлена в 1927 г. Collier и Huggins, подтвердившими зависимость декомпенсации углеводного обмена от гипертиреоза. Их работа показала, что хирургическое удаление части щитовидной железы способствует восстановлению толерантности к глюкозе у пациентов с гипертиреозом и СД. Гипергликемия при избыточной продукции тиреоидных гормонов связана с увеличением высвобождения биологически неактивных предшественников инсулина и сокращением периода его полувыведения, наиболее вероятно, вследствие увеличения скорости распада [15]. Связь между гипергликемией и гипертиреозом объясняется и другим механизмом: избыток тиреоидных гормонов опосредует увеличение абсорбции глюкозы в кишечнике. Кроме того, нарушения в гомеостазе глюкозы при гипертиреозе частично могут быть объяснены усилением глюконеогенеза и избыточным выходом глюкозы в кровь с помощью белка-переносчика GLUT2 в плазматических мембранах гепатоцитов, количество которого возрастает под влиянием тиреоидных гормонов [16]. Увеличение выхода глюкозы из печени провоцирует развитие гиперинсулинемии, являясь причиной формирования периферической инсулинорезистентности [17].

У пациентов, не страдающих диабетом, но с гипертиреозом наблюдаются нормальный или повышенный уровень инсулина натощак, концентрация С-пептида и проинсулина, что указывает на умеренную периферическую резистентность к инсулину. Установить точный механизм влияния тиреоидных гормонов на инсулинорезистентность пока не представляется возможным ввиду сложности патогенеза. С одной стороны, избыток тиреоидных гормонов приводит к увеличению утилизации глюкозы периферическими тканями, компенсируя усиленный печеночный глюконеогенез и снижение печеночной чувствительности к инсулину. С другой стороны, отмечается подавление гликогеносинтеза ввиду «перенаправления» внутриклеточной глюкозы в процесс гликолиза и выработки молочной кислоты. Лактат, высвобождаемый из периферических клеток, возвращается в печень, где он становится субстратом для печеночного глюконеогенеза. Свой вклад в развитие резистентности к инсулину в периферических тканях при избытке тиреоидных гормонов также вносят продуцируемые адипоцитами интерлейкин 6 и фактор некроза опухоли альфа [18].

Избыточная продукция ЩЖ свободных фракций T_3 и T_4 у пациентов с патологией углеводного обмена может привести к развитию кетоацидоза вследствие повышенной липолитической активности в жировой ткани и β -окисления жирных кислот в печени [19].

Вместе с тем в 2009 г. Klieverik et al. описали центральный путь влияния T_3 на глюконеогенез [20]. Вследствие влияния T_3 на паравентрикулярное ядро гипоталамуса увеличиваются эндогенная продукция глюкозы печенью и ее выход в кровь независимо от плазматического уровня T_3 , инсулина и кортикостероидных гормонов. Данные эффекты реализуются через симпатические волокна, иннервирующие гепатоциты.

При гипотиреозе наблюдается сниженный уровень продукции глюкозы печенью. Недостаточная утилизация глюкозы периферическими тканями компенсирует данный процесс. Dimitriadis et al. провели определение абсорб-

ции глюкозы у пациентов с гипотиреозом и в контрольной группе эутиреоидных лиц после приема смешанной пищи, оценивая артериовенозную разницу в подкожно-жировой клетчатке передней брюшной стенки и мышцах предплечья [21]. У пациентов с гипотиреозом было выявлено сниженное поступление глюкозы в сосудистое русло после еды и замедление скорости кровотока в жировой ткани и мышцах. Было предположено, что нарушение способности инсулина усиливать приток крови к гипотиреоидным тканям является возможным объяснением причины низкой утилизации глюкозы при гипотиреозе.

Взаимосвязь СД 1 типа и нарушений функции ЩЖ должна быть рассмотрена в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 3 типа.

Аутоиммунный полигландулярный синдром 3 типа

Сахарный диабет 1 типа — эндокринное заболевание, характеризующееся аутоиммунной деструкцией β -клеток поджелудочной железы и приводящее к снижению продукции инсулина. Ранее считалось, что СД 1 типа дебютирует только в детском и подростковом возрастах, однако в настоящее время установлено, что манифестация может произойти в любом временном промежутке с пиком заболеваемости до 30 лет [6]. На сегодняшний день идентифицировано около 50 генов, лежащих в основе развития данной патологии. Эти гены также несут потенциальный риск формирования других различных аутоиммунных заболеваний, манифестирующих одновременно с СД 1 типа или в течение узкого временного интервала у одной трети пациентов [7, 8]. Эти ассоциированные аутоиммунные нарушения проявляются либо поражением эндокринных желез с формированием аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПС), либо неэндокринными аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит или целиакия. Аутоиммунные заболевания ЩЖ (15–30%), аутоиммунный гастрит (15%), пернициозная анемия (10%), целиакия (4–9%), витилиго (1–7%), ревматоидный артрит (1,2%), системная красная волчанка (1,15%), болезнь Аддисона (0,5%) и рассеянный склероз (0,2%) могут считаться коморбидными патологиями при СД 1 типа [9, 10]. Наиболее распространенным вариантом АПС является 3 тип, включающий в себя СД 1 типа и аутоиммунные заболевания ЩЖ.

Сочетание гипотиреоза (вследствие тиреоидита Хашимото) и СД 1 типа часто сопровождается гипогликемией вследствие повышенной чувствительности к инсулину, сниженной резорбции глюкозы в 12-перстной кишке и низкого высвобождения глюкозы из печени. Из-за пониженного аппетита и потребления калорий риск развития гипогликемии значительно повышается [11]. У детей с гипотиреозом хроническая гипогликемия и снижение потребления пищи часто приводят к нарушениям роста. Гипертиреоз в 50% случаев сопровождается нарушением толерантности к глюкозе и в 3% случаев — развитием СД [12]. У пациентов с СД 1 типа данное состояние приводит к инсулинорезистентности, повышенному высвобождению жирных кислот и последующему развитию кетоацидоза [13]. Как было отмечено в японской популяции, у 60% пациентов с АПС 3 типа гипертиреоз может возникать до манифестации СД 1 типа в период до 10 лет [14]. Антитела к транспортеру цинка и особенно к глутаматдекарбоксилазе наблюдаются чаще в случае АПС 3 типа, чем при изолированном СД 1 типа, а антитела

к тирозинфосфатазе могут свидетельствовать о медленном развитии нарушения углеводного обмена [14].

Влияние дисфункции щитовидной железы на хронические осложнения сахарного диабета

Сосуществование дисфункции ЩЖ у пациентов с СД 2 типа утяжеляет макро- и микрососудистые осложнения диабета. В исследовании Moura et al. установлена взаимосвязь уровня тиреоидных гормонов с развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с СД 2 типа [22]. Пациенты с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом и нарушением углеводного обмена имели более высокий уровень реверсивного T_3 , сывороточного амилоида А как маркера воспаления и низкое отношение общего T_3 к реверсивному T_3 . Состояние длительной декомпенсации углеводного обмена в сочетании с избыточной продукцией свободных фракций тиреоидных гормонов увеличивает риск развития ССО вследствие усиления воспалительного процесса.

Общеизвестным фактом является связь СД с атеросклеротическими процессами в организме. Высокая концентрация липидов в сыворотке крови при СД является следствием мобилизации свободных жирных кислот из периферических депо из-за увеличения активности ТАГ-липазы, влияния глюкагона и катехоламинов. Дислипидемия — постоянный спутник и такой дисфункции ЩЖ, как гипотиреоз. Жировая ткань является эндокринным органом, продуцирующим и секретирующим большой спектр биологически активных веществ, называемых адипокинами. Недавние исследования продемонстрировали прямое влияние адипокинов на сердечно-сосудистую функцию. Некоторые из них были рассмотрены как потенциальные диагностические маркеры сердечно-сосудистой патологии, а также как терапевтические мишени для снижения риска развития атеросклероза [23]. Тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует выработку адипокинов в адипоцитах вследствие воздействия на свои рецепторы в жировой ткани. При заболеваниях ЩЖ, характеризующихся повышенной продукцией ТТГ, а именно при субклиническом или манифестном гипотиреозе, возникающий адипокиновый дисбаланс предрасполагает к развитию ССО. Такие адипокины, как оментин и висфатин, по последним данным, оказывают значительное влияние на состояние сосудистого русла.

Эндотелиальная дисфункция является первой вехой в развитии атеросклероза и последующих ССО. Экспрессия рецепторов к ТТГ доказана в эндотелиальных клетках [24]. Кроме того, многочисленные исследования показывают, что аутоиммунные заболевания ЩЖ сами по себе способствуют развитию эндотелиальной дисфункции [25, 26]. У пациентов с субклиническим гипотиреозом уровень оксида азота в крови существенно ниже, чем у эутиреоидных пациентов, что приводит к увеличению количества рецепторов ангиотензина. Кроме того, при гипотиреозе выявлены снижение активности печеночной липопротеинлипазы, нарушение адгезии и вазоконстрикции. Сочетанное влияние СД 2 типа и гипотиреоза на атеросклеротический процесс в организме остается вопросом, требующим дальнейших исследований.

Что касается микрососудистых осложнений, то у пациентов с СД 2 типа в комбинации с гипофункцией ЩЖ зафиксирован повышенный риск нефропатии [27]. Нарушение функции почек можно объяснить уменьшением

сердечного выброса и увеличением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) при гипотиреозе и, как следствие, уменьшением скорости почечного потока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Zhou et al. [28] провели метаанализ шести работ о влиянии субклинического гипотиреоза на прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с СД 2 типа. В исследование было включено 3154 пациента с субклиническим гипотиреозом и 35 270 эутиреоидных пациента, которые были поделены на две группы — с СД 2 типа и без нарушения углеводного обмена. В результате была установлена связь между субклинической патологией ЩЖ и почечной функцией в обеих группах (выше у пациентов с СД 2 типа). Авторы подтверждают предположение, что субклинический гипотиреоз как стадия манифестного гипотиреоза приводит к снижению СКФ в результате внутривисцерального сужения сосудов по механизму, упомянутому выше (снижение сердечного выброса, увеличение ОПСС). Более того, свой вклад в развитие ХБП вносят эндотелиальная дисфункция, изменение метаболизма йода и снижение периферической чувствительности к гормонам при субклиническом гипотиреозе. Также было установлено, что метаболический ацидоз, задержка йода и неудовлетворительный питательный статус вследствие снижения функции почек могут влиять на работу ЩЖ. Еще одним механизмом, приводящим к снижению СКФ у пациентов с субклиническим гипотиреозом, может быть отложение иммунных комплексов в клубочках почек вследствие аутоиммунного заболевания. Однако в данных работах авторы не выявили связи между присутствием антител к тиреоидной пероксидазе, субклиническим гипотиреозом и почечной функцией. Вероятно, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Гипертиреоз также может приводить к снижению СКФ в совокупности с влиянием на почечную функцию нарушения метаболизма глюкозы. Избыток тиреоидных гормонов приводит к повышению давления внутри клубочков почек, что обуславливает гиперфильтрацию. Индуцированный гипертиреозом митохондриальный энергетический обмен способствует увеличению генерации свободных радикалов и последующему повреждению почек [29]. Окислительный стресс также способствует гипертонии при гипертиреозе, ухудшая почечную функцию. Повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может ускорить почечный фиброз.

Что касается ретинопатии, в исследовании Yang et al. показано, что пациенты с СД 2 типа и субклиническим гипотиреозом имеют более выраженную ретинопатию, чем пациенты с диабетом и эутиреозом [30].

Гипотиреоз также может являться фактором, повышающим риск развития гипогликемических состояний у пациентов с нарушением углеводного обмена. Гипогликемии считаются неизбежной частью сахароснижающей терапии — как при терапии пероральными сахароснижающими препаратами, так и инсулинотерапии. Повышенный уровень ТТГ связан со слабым выбросом гормона роста и кортизола в ответ на индуцированную инсулином гипогликемию. Воздействуя как на гипоталамус, так и на гипофиз, гипотиреоз снижает уровень базального и стимулированного гормона роста [31]. В то же время у пациентов с данной дисфункцией ЩЖ наблюдается относительная надпочечниковая недостаточность: отмечается притупленный гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый ответ на гипогликемию. Кроме того, такие факторы, как снижение глюконеогенеза в жировой ткани и скелетных мышцах, нарушение гликогенолиза, умень-

шение секреции глюкагона и его влияния на гепатоциты, препятствуют адекватному выходу организма из гипогликемического состояния.

Узловые формы заболеваний щитовидной железы и углеводный обмен

Предполагается, что инсулинорезистентность и, как следствие, гиперинсулинемия, являясь неотъемлемыми составляющими СД 2 типа, провоцируют усиление клеточной пролиферации в ЩЖ. В настоящее время рассматривается несколько возможных механизмов, объясняющих данное явление. Первый возможный механизм заключается в активации митоген-активируемого протеинкиназного пути в результате гиперинсулинемии, необходимого для преодоления угнетения и впоследствии восстановления фосфоинозитид-3-киназного пути (PI3K), участвующего в регуляции уровня глюкозы инсулином и часто подавленного при инсулинорезистентности [32]. Второй потенциальный механизм заключается в возможности инсулина косвенно воздействовать на онкогенез, влияя на инсулиноподобный фактор роста (IGF). Гиперинсулинемия приводит к связыванию инсулина с белками, связывающими инсулиноподобный фактор роста (IGFBP), с последующим вытеснением и повышением уровня свободного IGF1. Инсулинорезистентность также связана с более высоким синтезом IGF1 и более низким синтезом IGFBP в печени, что приводит к более высоким уровням биологически активного IGF1 [33]. Появились данные о положительной связи инсулинорезистентности при СД 2 типа с узловыми заболеваниями и раком ЩЖ [34]. Эту информацию можно объяснить тем фактом, что в опухолевых клетках отмечается большая плотность рецепторов как к инсулину, так и к IGF. Рак ЩЖ, как и опухоли любой другой локализации, экспрессирует в избыточном количестве IGF I, IGF II и изоформы рецептора инсулина (IR), такие как IR-A, являющаяся более онкогенной [35]. При анализе 16 когортных исследований (10 725 884 наблюдения, из них 8032 случая рака ЩЖ) установлена связь вышеупомянутых патологий: у пациентов с СД заболеваемость раком ЩЖ на 20% выше по сравнению с пациентами без СД [36].

В работе Blanc et al. показано, что худший метаболический контроль, отраженный в более высоком уровне HbA1c, связан с изменением морфологии ЩЖ и может быть фактором риска появления узловых образований и увеличения объема ЩЖ у пожилых пациентов с СД 2 типа [37]. Кроме того, у пациентов с СД 2 типа регистрировался больший объем ЩЖ, чем у наблюдаемых лиц без диабета.

Скрининг патологии щитовидной железы у пациентов с сахарным диабетом

Повышенный риск микро- и макрососудистых осложнений, наблюдаемый у пациентов с диабетом и нарушением функции ЩЖ, позволяет говорить о том, что пациентам с СД 2 типа необходимы скрининг гипо- и гипертиреоза и лечение данных состояний при их выявлении.

Ввиду чрезвычайно высокой распространенности гипотиреоза у лиц с СД 1 типа оценка уровня ТТГ у данной категории пациентов должна проводиться систематически. Это позволит выявить значительное количество больных с бессимптомной дисфункцией ЩЖ, вове-

рмя инициировать заместительную гормональную терапию, добиться лучшей компенсации углеводного обмена и профилактировать развитие поздних осложнений СД.

Менее очевидны рекомендации по скринингу патологии ЩЖ для пациентов с СД 2 типа. Согласно рекомендациям Американской тиреодологической ассоциации, предлагается определять уровень ТТГ у пациентов с 35-летнего возраста и далее каждые 5 лет в независимости от того, имеются ли у них нарушения углеводного обмена или нет. Однако Американской рабочей группой по профилактическим мероприятиям в вопросе о скрининге дисфункции ЩЖ сделан вывод, что не существует достаточных данных для рекомендаций по мониторингу уровня ТТГ у небеременных или взрослых, не предъявляющих жалоб [38].

В исследовании Wangen et al. с участием 467 пациентов с СД проводилась оценка функции ЩЖ. Наблюдение за пациентами длилось около 6 лет, и были получены данные, свидетельствующие о том, что концентрация сывороточного ТТГ в верхнем диапазоне референсного интервала, по-видимому, является предиктором развития будущего гипотиреоза. У пациентов с СД как 1, так и 2 типа концентрация ТТГ выше 1,53 мМЕ/л оказалась прогностическим фактором последующего гипотиреоза [39]. Таким образом, пациенты, у которых ТТГ находится в верхнем диапазоне референсного интервала, вероятно, требуют более частой, возможно ежегодной, оценки функции ЩЖ.

Однако, принимая во внимание, что как СД, так и нарушения функции ЩЖ могут приводить к увеличению риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, целесообразно для снижения риска их потенцирования в отношении сердечно-сосудистых заболеваний рекомендовать контроль уровня ТТГ у пациентов с СД, кратность должна быть определена индивидуально и, вероятно, зависеть от длительности СД, наличия осложнений и степени компенсации СД.

Влияние дисфункции щитовидной железы на развитие гестационного сахарного диабета

Нарушение функции ЩЖ и гипергликемия — наиболее распространенные эндокринные патологии во время беременности, которые ассоциированы с неблагоприятными исходами беременности [40, 41]. Учитывая важную роль гормонов ЩЖ в метаболизме и гомеостазе глюкозы, было высказано предположение, что нарушение функции ЩЖ оказывает влияние на развитие гестационного сахарного диабета — гипергликемии, впервые выявленной во время беременности [42]. Однако имеющиеся в настоящее время данные проведенных исследований весьма противоречивы. В то время как в нескольких проспективных исследованиях [43–45] сообщается об увеличении заболеваемости гестационным сахарным диабетом у женщин с явным или субклиническим гипотиреозом, в других исследованиях [46–48] эти данные не находят подтверждения. Аналогичная ситуация складывается и с изолированной гипотироксинемией (низкий уровень свободного Т4, нормальный уровень ТТГ). Так, в нескольких проспективных исследованиях [46, 49, 50] было выявлено, что изолированная гипотироксинемия при беременности связана с повышенным риском развития гестационного сахарного диабета, по результатам же других исследований [47, 51, 52] подобной ассоциации выявлено не было.

Еще один потенциальный фактор риска развития гестационного сахарного диабета — наличие антител к тка-

ни ЩЖ. В 2012 г. Karakosa et al. [53] впервые выявили связь между уровнем ТТГ, уровнем аутоантител к ткани ЩЖ и гестационным сахарным диабетом: у пациенток с повышенным уровнем антител, но без нарушения функции ЩЖ риск развития гестационного сахарного диабета не увеличивался, в то время как у пациенток с повышенным уровнем ТТГ и наличием аутоантител риск развития гестационного сахарного диабета был выше в 4 раза. Противоположные результаты были получены в более крупном исследовании Ying et al.: выявлено увеличение риска развития гестационного сахарного диабета в 1,64 раза у беременных с нормальным уровнем ТТГ и наличием аутоантител к ткани ЩЖ [45].

Необходимы фундаментальные и клинические исследования для более детального изучения механизмов, лежащих в основе гестационного сахарного диабета, ассоциированного с субклиническим гипотиреозом.

Заключение

Нарушение углеводного обмена и патология ЩЗ, как гипер- и гипотиреоз, чаще аутоиммунной природы, характеризуются сложным взаимозависимым влиянием. Дисфункция ЩЗ затрудняет достижение компенсации углеводного обмена. Вклад в развитие патологии ЩЗ также вносит и инсулинорезистентность, являющаяся неотъемлемым спутником сахарного диабета.

Учитывая, что данные патологии — самые распространенные эндокринные заболевания, клиницистам важно вовремя диагностировать нарушения функции ЩЗ у пациентов с нарушением углеводного обмена с целью своевременной коррекции.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Публикация настоящей работы поддержана Российским научным фондом в рамках гранта «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация» № 17-75-30035.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.В. Ткачук — анализ литературных данных, написание текста статьи, редактирование статьи; М.С. Михина — анализ литературных данных, написание текста статьи, редактирование статьи; Л.И. Ибрагимова — анализ литературных данных, написание текста статьи, редактирование статьи; Т.В. Никонова — редактирование статьи; Е.А. Трошина — редактирование статьи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

651

ЛИТЕРАТУРА

- idf.org [Internet]. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th ed., 2017 [updated 1996 April 26]. Available from: <https://www.idf.org/>
- Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):301–316. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
- Gray RS, Borse DQ, Seth J, et al. Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;(50):1034–1037. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-50-6-1034>
- Han C, He X, Xia X, et al. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135233. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135233>
- Chen RH, Chen HY, Man KM, et al. Thyroid diseases increased the risk of type 2 diabetes mellitus: A nation-wide cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(20):e15631. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015631>
- Cerna M, Kolostova K, Novota P, et al. Autoimmune diabetes mellitus with adult onset and type 1 diabetes mellitus in children have different genetic predispositions. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1110:140–150. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1423.016>
- Xie Z, Chang C, Zhou Z. Molecular mechanisms in autoimmune type 1 diabetes: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;47:174–192. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8422-2>
- Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care.* 2011;34:1211–1213. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1756>
- Barker JM. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1210–1217. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1679>
- Kota SK, Meher LK, Jammula S, et al. Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2012;6:70–76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2012.08.006>
- Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract.* 2010;64:1130–1139. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02376.x>
- Hansen MP, Mathis N, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. *World J Diabetes.* 2015;6(1):67–79. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.67>
- Ahmad FA, Mukhopadhyay B. Simultaneous presentation of type 1 diabetes and Graves' disease. *Scott Med J.* 2011;56(1):59. doi: <https://doi.org/10.1258/smj.2010.010024>
- Horie I, Kawasaki E, Ando T, et al. Clinical and genetic characteristics of autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1043–E1050. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3109>
- Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. *J Thyroid Res.* 2011;2011:439463. doi: <https://doi.org/10.4061/2011/439463>
- Weinstein SP, O'Boyle E, Fisher M, Haber RS. 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. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.135.2.8033812>
- Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, et al. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes. *Endocrine.* 2011;39(1):28–32. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9408-3>
- 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. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0622>
- Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr Pract.* 2009;15(3):254–262. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.15.3.254>
- Klieverik LP, Janssen SF, 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(14):5966–5971. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0805355106>
- Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4930–4937. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0478>
- Moura Neto A, Parisi MC, Tambascia MA, et al. Relationship of thyroid hormone levels and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Endocrine.* 2014;45(1):84–91. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9938-6>
- Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, Dalekos GN. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2013;227(2):216–221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.029>

24. Donnini D, Ambesi-Impiombato FS, Curcio F. Thyrotropin stimulates production of procoagulant and vasodilative factors in human aortic endothelial cells. *Thyroid*. 2003;13(6):517–521. doi: <https://doi.org/10.1089/105072503322238764>
25. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):5076–5082. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1075>
26. Popławska-Kita A, Szelachowska M, Modzelewska A, et al. Endothelial dysfunction in Graves' disease. *Adv Med Sci*. 2013;58(1):31–37. doi: <https://doi.org/10.2478/v10039-012-0047-1>
27. Chen HS, Wu TE, Jap TS, 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. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02270.x>
28. Zhou JB, Li HB, Zhu XR, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of chronic kidney disease in T2D subjects: A case-control and dose-response analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(15):e6519. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006519>
29. Mori T, Cowley AW Jr. Renal oxidative stress in medullary thick ascending limbs produced by elevated NaCl and glucose. *Hypertension*. 2004;43(2):341–346. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000113295.31481.36>
30. Yang GR, Yang JK, Zhang L, An YH, Lu JK. Association between subclinical hypothyroidism and proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Tohoku J Exp Med*. 2010;222(4):303–310. doi: <https://doi.org/10.1620/tjem.222.303>
31. Liu M, Hu Y, Li G, Hu W. Low growth hormone levels in short-stature children with pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:283492. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/283492>
32. Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci (Lond)*. 2009;118(5):315–332. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20090399>
33. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2369–2380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.06.012>
34. Aschebrook-Kilfoy B, Sabra MM, Brenner A, et al. Diabetes and thyroid cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Thyroid*. 2011;21(9):957–963. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0396>
35. Malaguarnera R, Frasca F, Garozzo A, et al. Insulin receptor isoforms and insulin-like growth factor receptor in human follicular cell precursors from papillary thyroid cancer and normal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):766–774. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1255>
36. Li H, Qian J. Association of diabetes mellitus with thyroid cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8230. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008230>
37. Blanc E, Ponce C, Brodschi D, et al. Association between worse metabolic control and increased thyroid volume and nodular disease in elderly adults with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(5):221–226. doi: <https://doi.org/10.1089/met.2014.0158>
38. uspreventiveservicestaskforce.org [Internet]. US Preventive Services Task Force. Final update summary: thyroid dysfunction: screening. [updated 2019 April 14]. Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/thyroid-dysfunction-screening>
39. Warren RE, Perros P, Nyirenda MJ, Frier BM. 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. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.853>
40. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen*. 2000;7:127–130. doi: <https://doi.org/10.1136/jms.7.3.127>
41. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):574–580. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1687>
42. Toulis KA, Stagnaro-Green A, Negro R. Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr Pract*. 2014;20(7):703–714. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13440.RA>
43. Sahu MT, Das V, Mittal S, et al. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(2):215–220. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1105-1>
44. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 2012;119(5):983–988. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318250aeb>
45. Ying H, Tang YP, Bao YR, et al. Maternal TSH level and TPOAb status in early pregnancy and their relationship to the risk of gestational diabetes mellitus. *Endocrine*. 2016;54(3):742–750. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1022-6>
46. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;112(1):85–92. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181788dd7>
47. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1084–1094. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1904>
48. Chen LM, Du WJ, Dai J, et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population. *PLoS One*. 2014;9(10):e109364. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109364>
49. Oguz A, Tuzun D, Sahin M, et al. Frequency of isolated maternal hypothyroxinemia in women with gestational diabetes mellitus in a moderately iodine-deficient area. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(10):792–795. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1054801>
50. Yang S, Shi FT, Leung PC, et al. Low thyroid hormone in early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4237–4243. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1506>
51. Agarwal MM, Dhatt GS, Punnoose J, et al. Thyroid function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(5):261–266. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590600630470>
52. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, et al. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;109(5):1129–1135. doi: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000262054.03531.24>
53. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4464–4472. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2540>

652

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ткачук Арина Вадимовна, врач-эндокринолог, клинический ординатор [**Arina V. Tkachuk**, MD, Clinical Resident]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 | **address:** 11 Dm. Ul'yanova str., 117036, Moscow, Russia; **e-mail:** arinatarasova@inbox.ru, **SPIN-код:** 8825-8874, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5917-6869>

Михина Маргарита Сергеевна, врач-эндокринолог, н.с. [**Margarita S. Mikhina**, MD, Research Associate]; **e-mail:** docmikhina@mail.ru, **SPIN-код:** 3172-5538, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4382-0514>

Ибрагимова Людмила Ибрагимовна, к.м.н., в.н.с. [**Lyudmila I. Ibragimova**, MD, PhD, Leading Research Associate]; **e-mail:** ibragimovalyudmila@gmail.com, **SPIN-код:** 5013-8222, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3535-520X>

Никонова Татьяна Васильевна, д.м.н. [**Tatiana V. Nikonova**, MD, PhD]; **e-mail:** tatiana_nikonova@mail.ru, **SPIN-код:** 8863-0201, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5656-2596>

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [**Ekaterina A. Troshina**, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail:** troshina@inbox.ru, **SPIN-код:** 8821-8990, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>