УДК 616.441-008.64-098:577.124/.125

Гипотиреоз и его роль в развитии нарушений углеводного и жирового обмена (обзор литературы)

Магомедова И.М.[1], **Камалов К.Г.**[1], **Атаев М.Г.**[1], **Арсланбекова А.Ч.**[1]

[1]ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала

Цель: привести результаты некоторых работ, демонстрирующих механизмы воздействия тиреотропного гормона на процессы регуляции углеводного обмена, а также его взаимосвязь с увеличением массы тела.

Результаты. Снижение уровня гормонов щитовидной железы оказывает влияние на печень, вызывая изменения в углеводном обмене, например, в качестве антагонистов инсулина посредством увеличения экспрессию глюкозного транспортера тип 2. Повышение концентрации тиреотропного гормона связано с риском нарушений липидного и углеводного обмена и, следовательно, повышенными риском развития метаболического синдрома, сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена.

Заключение. Все это показывает важность проблемы сочетания сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы в частности гипотиреоза.

Ключевые слова: тиреотропный гормон, углеводный обмен, щитовидная железа, гипотиреоз, инсулинорезистентность.

Для цитирования: Магомедова И.М., Камалов К.Г., Атаев М.Г., Арсланбекова А.Ч. Гипотиреоз и его роль в развитии нарушений углеводного и жирового обмена (обзор литературы). Экологическая медицина 2019:2(1):9-15. doi: 10.34662/EM.2019.2.1.9-15.

Для корресподенции: Магомедова Исли Мурадхановна – младший научный сотрудник НИИ экологической медицины, аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: isli.m1@mail.ru.

Hypothyroidism and its role in the development of disorders of carbohydrate and fat metabolism (literature review)

Magomedova I.M.[1], **Kamalov K.G.**[1], **Ataev M.G.**[1], **Arslanbekova A.Ch**.[1]

[1]Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Objective. To present the results of some works demonstrating the mechanisms of the action of thyroid-stimulating hormone on the processes of regulation of carbohydrate metabolism, as well as its correlation with weight gain.

Results. A decrease in the level of thyroid hormones has an effect on the liver, thus causing changes in carbohydrate metabolism, for example, as insulin antagonists by increasing the expression of the glucose transporter type 2. An increase in the concentration of thyroid-stimulating hormone is associated with a risk of lipid and carbohydrate metabolism disorders and therefore, increased chances of developing metabolic syndrome, diabetes

Keywords: stimulating hormone, carbohydrate metabolism, thyroid gland, hypothyroidism, insulin resistance

mellitus and other disorders of carbohydrate metabolism.
Conclusion. All this shows the importance of the problem of combined diabetes mellitus and thyroid diseases, in particular hypothyroidism.
***For citation*:** Magomedova I.M., Kamalov K.G., Ataev M.G., Arslanbekova A.Ch. Hypothyroidism and its role in the development of disorders of carbohydrate and fat metabolism (literature review). Ecological medicine 2019;2(1):9-15. doi: 10.34662/EM.2019.2.1.9-15.
For correspondence: Magomedova Isli Muradkhanovna - Research Institute of Ecological Medicine, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia, e-mail: isli.m1@mail.ru.

В последние годы большое внимание уделяется заболеваниям щитовидной железы, в частности, такому состоянию, как гипотиреоз. Особенность гипотиреоза заключается в распространенности его как манифестирующей формы, так и субклинической и в довольно длительном скрытом периоде, связанном с большим количеством масок, под которыми он протекает. Работа щитовидной железы регулируется гипофизом через тиреотропный гормон (ТТГ), который при первичном гипотиреозе повышается. ТТГ продуцируется передним отделом гипофиза (аденогипофиз) и регулирует синтез и выход гормонов щитовидной железы по типу отрицательной обратной связи. Кроме того, ТТГ может оказывать и другое влияние на организм человека.

Цель: привести результаты некоторых работ, демонстрирующих механизмы воздействия тиреотропного гормона на процессы регуляции углеводного обмена, а также его взаимосвязь с увеличением массы тела.

Обсуждение

Многочисленные эпидемиологические и экспериментальные исследования показали связь между сывороточным ТТГ и нарушениями уровня глюкозы [8, 25].

Исследования показывают, что уровень глюкозы плазмы натощак поддерживается глюконеогенезом и гликогенолизом [28].

Следует отметить, что печень играет решающую роль в поддержании системного гомеостаза глюкозы [9, 45], участвуя в глюконеогенезе [47]. После приема пищи печень увеличивает поглощение глюкозы и превращает глюкозу в гликоген и липиды. В периоды кратковременного голодания печень вырабатывает и высвобождает глюкозу в основном за счет гликогенолиза. Во время длительного голодания гликоген истощается, а гепатоциты синтезируют глюкозу через глюконеогенез с использованием лактата, пирувата, глицерина и аминокислот [45]. Большим количеством исследований было показано, что тиреоидные гормоны оказывают влияние на глюконеогенез, метаболизм гликогена и передачу инсулинового сигнала посредством воздействия на некоторые гены гепатоцитов. Примером такого влияния являются ферменты глюконеогенеза: пируваткарбоксилаза и фосфоенолпируваткарбоксикиназа.

Ключевым аспектом контроля глюконеогенеза печени является транскрипционная регуляция генов, кодирующих ферменты, контролирующие скорость процессов, включая каталитическую субъединицу глюкозо-6-фосфатазы (G6Pase, кодируемую геном G6pc) и цитозольную фосфоенолпируваткарбоксикиназу (PEPCK, кодируемую геном Pck1) [34]. В митохондриях пируват под влиянием пируваткарбоксилазы карбоксилируется с образованием оксалоацетата [49]. Фосфоенолпируват кароксилаза способствует декарбоксилированию оксалоацетата до фосфоенолпирувата, являющегося мишенью для трийодтиронина (Т3). Более того, Т3 вызывает усиление экспрессии мРНК глюкозо-6-фосфатазы, конечного фермента глюконеогенеза и гликогенолиза. Глюкозо-6-фосфатаза гидролизует глюкозо-6-фосфат в свободную глюкозу и неорганический фосфат на заключительном этапе синтеза глюкозы и глюконеогенеза de novo [11, 32].

Имеются данные, что тиреоидные гормоны снижают экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) протеинкиназы В, серин-треониновой киназы – продукта гена Akt2 – ключевой молекулы, участвующей в передаче инсулинового сигнала [15]. Akt2 участвует в синтезе гликогена в печени через ингибирование киназы-3 гликогенсинтазы, которое 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 β2-адренергических рецепторов и подавление РНК G-белка, ингибирующего аденилатциклазу (Gi) [15], под влиянием тиреоидных гормонов приводит к потенциро-

ванию гликогенолитического и глюконеогенного эффектов адреналина и глюкагона. Другим примером влияния тиреоидных гормонов на печень в качестве антагонистов инсулина является увеличение экспрессии глюкозного транспортера тип 2 (ГЛЮТ-2) [48], что приводит к увеличению выхода глюкозы из печени в кровь. Были проведены исследования, в которых наблюдались повышение уровня глюкозы в крови натощак и продукции глюкозы на фоне субклинического гипотиреоза. Субклинический гипотиреоз (СГ) представляет собой состояние, при котором имеется повышение ТТГ, но уровень свободного тироксина (свТ4) находится в переделах нормы [17]. Несмотря на то, что связь между СГ и метаболизмом глюкозы является спорной, ряд научных работ показали, что сосуществование СГ и сахарного диабета 2 типа достаточно распространено [10, 35, 40]. Кроме того, было сообщено, что лечение L-тироксином у пациентов с СГ значительно снижает уровень гликированного гемоглобина, глюкозы натощак и после еды, а также повышает чувствительность к инсулину [8, 44].

Также были проведены исследования, в которых указывалось на то, что блокирование рецепторов ТТГ приводит к снижению глюкозы [46]. Эти данные показывают, что ТТГ может играть важную роль в метаболизме глюкозы. Однако молекулярный механизм, с помощью которого ТТГ влияет на уровень циркулирующей глюкозы, полностью не выяснен.

Эпидемиологические данные показали, что повышение уровня ТТГ связано с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [6, 16, 26, 36]. Таким образом, ТТГ может способствовать повышению уровня глюкозы в крови с помощью нескольких механизмов.

ТТГ действует через классический путь циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) / протеинкиназа А (ПКА), а коактиватор CREB (CREB-regulated transcription coactivator 2 – CRTC2) регулирует гомеостаз глюкозы. ТТГ увеличивает экспрессию CRTC2 через путь ТТГ/цАМФ/ПКА, который, в свою очередь, регулирует глюконеогенные гены печени. ТТГ стимулирует дефосфорилирование CRTC2, активируя CRTC2 через путь ТТГ/цАМФ/ПКА и приводя к образованию комплекса CRTC2:CREB, а также увеличивая печеночный глюконеогенез.

Кроме того, было описано влияние Т3 на метаболизм глюкозы в печени через гипоталамус, независимо от уровня в плазме гормонов, влияющих на углеводный обмен [23]. Оказывая селективное влияние на паравентрикулярное ядро гипоталамуса, Т3 приводит к увеличению синтеза глюкозы и усилению выхода ее в кровь. Этот эффект реализуется независимо от концентрации Т3, инсулина и кортикостероидов в крови. Указанные эффекты реализуются через симпатические волокна, иннервирующие гепатоциты.

Снижение концентрации свТ4, по-видимому, связано с повышением инсулинорезистентности и развитием метаболического синдрома, что способствует повышению сердечно-сосудистого риска [22, 27].

Помимо вышеперечисленных механизмов, повышение уровня ТТГ может быть ассоциировано с другими характеристиками состояния пациента, таким, к примеру, как избыточный вес, который может участвовать в развитии и течении сахарного диабета. Ожирение является одним из проявлений сахарного диабета, а также предиктором общей смертности во всем мире [5, 21, 31]. За последние десятилетия распространенность и заболеваемость им неуклонно растет [20].

Функция щитовидной железы играет важную роль и в потреблении пищи [38]. Был проведен ряд исследований, которые показали такую взаимосвязь. Исследование Tiller et al. продемонстрировало выраженную положительную корреляцию между концентрацией ТТГ и окружностью талии и отношением окружности талии к окружности таза [42] в большой группе немецкого населения. В ходе проведенного турецкого исследования на группе из 111 подростков с повышенной массой тела и 42 здоровых были представлены данные, продемонстрировавшие, что у тучных пациентов были более высокие концентрации ТТГ, которые положительно коррелировали с общим холестерином, холестерином липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридами и концентрациями инсулина натощак [39].

Аналогичные выводы были сделаны норвежскими исследователями, которые, изучив медицинские записи 30 000 пациентов без сопутствующего заболевания щитовидной железы, показали, что наряду с увеличением концентрации ТТГ (все еще в пределах общепринятого референтного диапазона для населения) наблюдалось статистически значимое увеличение концентра-

ции общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [3]. С другой стороны, Radetti et al. в своем ретроспективном исследовании на 833 подростках показали, что повышенный уровень ТТГ у тучных подростков может негативно влиять на сердечный статус пациентов из-за более высокого уровня общего холестерина, а также более высокого артериального давления [37].

Поэтому большинство исследователей сходятся во мнении, что, чем выше концентрация тиреотропина, тем больше нарушается углеводный обмен (выше концентрация глюкозы натощак и после орального глюкозотолерантного теста), что сопровождается увеличением сердечно-сосудистого риска за счет повышения концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов.

Выше представленные исследования показывают целесообразность регулярного контроля функции щитовидной железы у взрослых и детей с избыточным весом и ожирением [24].

Результаты [2] исследования также показали, что сывороточный ТТГ в пределах контрольного диапазона был связан с размером окружности талии.

Для изучения связи гипотиреоза с нарушением углеводного обмена и ожирения были проведены исследования на крысах. Выяснилось, что у крыс с гипотиреозом адипоциты и скелетные мышцы менее чувствительны к инсулину [12, 13]. Инсулинорезистентность, выявленная при гипотиреозе, может быть объяснена нарушением транслокации глюкозного транспортера типа 4 (ГЛЮТ-4) [48], снижением кровотока по отношению к экстракции глюкозы тканями [14], нарушением действия лептина на гипоталамус [7], повышением уровня циркулирующих свободных жирных кислот [18].

Было проведено исследование пациентов, перенесших тиреоидэктомию по поводу рака щитовидной железы, им провели инсулинотолерантный тест на фоне прекращения приема L-T4, в ходе которого была выявлена инсулинорезистентость [4]. Кроме того, в более ранних исследованиях было продемонстрировано снижение утилизации глюкозы, выявленное с помощью эугликемического гиперинсулинемического клэмпа [18, 41]. Это же было выявлено у женщин с первичным гипотиреозом с использованием артериовенозной разницы по постпрандиальной глюкозе, полученной из лучевой артерии, вены подкожножировой клетчатки передней брюшной стенки и глубокой вены предплечья [14]. Однако в других исследованиях связи между гипотиреозом и инсулинорезистентностью выявлено не было, ни с использованием расчетного индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) [33], показывающего чувствительность к инсулину натощак, ни при оценке кровотока в мышцах предплечья, ни при использовании комбинации последнего метода с эугликемическим гиперинсулинемическим клэмпом [19].

При гипотиреозе секреция инсулина может быть как в норме, так и незначительно снижена или повышена [29]. Последние данные свидетельствуют о том, что секреция инсулина при гипотиреозе снижена, т.к. после начала терапии L-тироксином (L-T4) концентрация инсулина и проинсулина значительно увеличивается [18]. И напротив, при гипотиреозе было выявлено повышение глюкозо-индуцированной секреции инсулина с последующим ее снижением на фоне терапии L-T4, поскольку при восстановлении эутиреоза снижается нагрузка на бета-клетки [18].

В небольшом количестве работ была проведена оценка индекса HOMA, в ходе которой была выявлена инсулинорезистентность при субклиническом гипотиреозе [18, 30], однако это наблюдалось не во всех исследованиях [1, 43]. В тех исследованиях, в которых при субклиническом гипотиреозе не была выявлена инсулинорезистентность [1, 43], авторы обнаружили гиперинсулинемию, что является первым признаком нарушения метаболизма глюкозы. Maratou [30] с соавторами обнаружили увеличение индекса HOMA 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 ГЛЮТ-4 на плазматической мембране.

Заключение

Снижение уровня гормонов щитовидной железы оказывает влияние на печень, вызывая изменения в углеводном обмене, например, в качестве антагонистов инсулина посредством увеличения экспрессии ГЛЮТ-2.

Повышение концентрации ТТГ связано с риском нарушений липидного и углеводного обмена и, следовательно, повышенной вероятностью развития метаболического синдрома, сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена.

Все это показывает важность проблемы сочетанного сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы, в частности гипотиреоза.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Данное исследование проведено на личные средства членов авторского коллектива.

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена на личные средства членов авторского коллектива.

Участие авторов: концепция и написание текста – Магомедова И.М.; редактирование текста – Камалов К.Г., Атаев М.Г., Арсланбекова А.Ч.

Литература / References

1. 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.
2. Agger C, Tiller D, Ittermann T, Greiser KH, Meisinger C, Hofman A, Thuesen BH, Linneberg A, Peeters RP, Franco OH, Heier M, Kluttig A, Werdan K, Stricker BH, Schipf S, Markus MRP, Dörr, Völzke H, Haerting J. Association of serum TSH with anthropometric markers of obesity in the general population. *J. Thyroid* 26(9):1205-1214.
3. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TIL, et al. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. *The HUNT Study. Eur J Endocrinol.* 2007;156(2):181–186. doi: 10.1530/eje.1.02333, indexed in Pubmed: 17287407.
4. Brenta G, Celi FS, Pisarev M, et al. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance. *Thyroid* 2009;19:665-669.
5. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.
6. Celik C, Abali R, Tasdemir N, Guzel S, Yuksel A, Aksu E. and Yilmaz M., 2012. Is subclinical hypothyroidism contributing dyslipidemia and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome?, *Gynecol Endocrinol* 28:615-8.
7. 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.
8. Cheserek MJ, Wu G, Shen L, Shi Y. and Le G. Evaluation of the relationship between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome components among workers, *Int J Occup Med Environ Health* 2014;27:175-87.
9. Chichelnitskiy E, Vegiopoulos A, Berriel Diaz M., Ziegler A, Kleiman A, Rauch A, Tuckermann J. and Herzig S. In vivo phosphoenolpyruvate carboxykinase promoter mapping identifies disrupted hormonal synergism as a target of inflammation during sepsis in mice, *Hepatology* 2009;50:1963-71.
10. Chubb SA, Davis WA, Inman Z. and Davis TM. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:480-6.
11. Conkright MD, Canettieri G, Screaton R, Guzman, E, Miraglia L, Hogenesch JB. and Montminy, M. TORCs: transducers of regulated CREB activity. *Mol Cell* 2003; 668(12):413-23.
12. Czech MP, Malbon CC, Kerman K, et al. Effect of thyroid status on insulin action in rat adipocytes and skeletal muscle. *J Clin Invest* 1980;66:574-582.
13. Dimitriadis GD, 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):369-73.
14. 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.
15. Feng X, Jiang Y, Meltzer P, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray. *Mol Endocrinol* 2000;14(7):947-55.
16. Galofre JC, Pujante P, Abreu C, Santos S, Guillen-Grima F, Fruhbeck G. and Salvador J.

Relationship between thyroid-stimulating hormone and insulin in euthyroid obese men, *Ann Nutr Metab* 2008;53:188-94.
17. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Auer R. and Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and 686 cardiovascular outcomes among prospective cohort studies, *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2013;13:4-12.
18. 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):963-9.
19. Harris PE, Walker M, Clark F, et al. Forearm muscle metabolism in primary hypothyroidism. *Eur J of Clin Invest* 1993;23:585–588.
20. Haslam DW, James WPT Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-1209.
21. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-977.
22. Januszek-Trzciakowska A, Malecka-Tendera E. Subkliniczna niedoczynność tarczycy u otyłych dzieci [Subclinical hypothyroidism in obese children]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2013;67:770–774, doi: 10.5604/17322693.1061415, indexed in Pubmed: 24018443.
23. 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. U.S.A.* 2009;106:5966–5971.
24. Korzeniowska KA, Brzezinski M, Szarejko K, Radziwiłł M., Anyszek T, Czupryniak L, Soszyński P, Berggren PO, Mysliwiec M. The association of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (fT4) concentration levels with carbohydrate and lipid metabolism in obese and overweight teenagers. *Endokrynologia Polska* 2018;(28)Nov.
25. Kota SK, Meher LK, Krishna S. and Modi K. Hypothyroidism in metabolic syndrome, Indian *J Endocrinol Metab* 2012;16:332-3.
26. Kouidhi S, Berhouma R, Ammar, M, Rouissi, K., Jarboui, S, Clerget-Froidevaux, MS, Seugnet I, Abid, H, Bchir F, Demeneix B, Guissouma H and Elgaaied AB. Relationship of thyroid function with obesity and type 2 diabetes in euthyroid Tunisian subjects, *Endocr Res* 2013;38:15-23.
27. Kulaga Z, Litwin M, Tkaczyk M, et al. The height-, weight-, and BMI-for-age of Polish school-aged children and adolescents relative to international and local growth references. *BMC Public Health* 2010;10:109. doi: 10.1186/1471-2458-10-109, indexed in Pubmed: 20199693.
28. Lai G, Wu J, Liu X, Zhao Y. 20-HETE induces hyperglycemia through the cAMP/PKA-PhK-GP pathway, *Mol Endocrinol* 2012;26:1907-16.
29. Lenzen S, Bailey CJ. Thyroid hormones, gonadal and adrenocortical steroids and the function of the islets of Langerhans. *Endocr Rev* 1984;5:411-434.
30. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppa M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2010;163:625-630.
31. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2001; 289:76-79.
32. Nordlie RC, Foster JD and Lange AJ. Regulation of glucose production by the liver, *Annu Rev* 744 Nutr. 1999;19:379-406.
33. Owecki M, Nikisch E, Sowiński J. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totally thyroidectomized patients. *Acta Clin Belg* 2006;61:69-73.
34. Patel K, Foretz M, Marion A, Campbell DG, Gourlay R, Boudaba N, Tournier E, Titchenell P, Peggie M, Deak M, Wan M, Kaestner KH, Goransson O, Viollet B, Gray NS, Birnbaum MJ, Sutherland, C. and Sakamoto K,. The LKB1-salt-inducible kinase pathway functions as a key gluconeogenic suppressor in the liver, *Nat Commun* 2014;5:4535.
35. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G. and Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995;12:622-7.
36. Proces S, Delgrange E, Vander Borght TV, Jamart J and Donckier JE. Minor alterations in thyroid-function tests associated with diabetes mellitus and obesity in outpatients without known thyroid illness. *Acta Clin Belg* 2001;56:86-90.
37. Radetti G, Grugni G, Lupi F, et al. The relationship between hyperthyrotropinemia and metabolic and cardiovascular risk factors in a large group of overweight and obese children and adolescents. *J Endocrinol Invest* 2017;40(12):1311–1319. doi: 10.1007/s40618-017-0705-z, indexed in Pubmed: 28585021.
38. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, Magri F, Chiovato L. Raised serum TSH levels in patients with mor-

bid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 2009;160:403-408.
39. Sert A, Pirgon O, Aypar E, et al. Subclinical Hypothyroidism as a Risk Factor for the Development of Cardiovascular Disease in Obese Adolescents With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pediatric Cardiology* 2013;34(5):1166–1174, doi: 10.1007/s00246-013-0638-z.
40. Smithson MJ. Screening for thyroid dysfunction in a community population of diabetic patients *Diabet 771 Med* 1998;15:148-50.
41. 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.
42. Tiller D, Ittermann T, Greiser KH, et al. Association of Serum Thyrotropin with Anthropometric Markers of Obesity in the General Population. *Thyroid* 2016;26(9):1205–1214. doi: 10.1089/thy.2015.0410, indexed in Pubmed: 27393002.
43. 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.
44. Velija-Asimi Z. and Karamehic J. The effects of treatment of subclinical hypothyroidism on metabolic control and hyperinsulinemia. *Med Arh* 2007;61:20-1.
45. Wahren J and Ekberg K. Splanchnic regulation of glucose production. *Annu Rev Nutr* 2007;27:329-45.
46. Wahren J and Ekberg K. Splanchnic regulation of glucose production. *Annu Rev Nutr.* 2007;27:329-45.
47. Wang T, Xu J, Bo T, Zhou X, Jiang X, Gao L and Zhao J. Decreased fasting blood glucose is 784 associated with impaired hepatic glucose production in thyroid-stimulating hormone receptor knockout mice, *785 Endocr J* 2013;60:941-50.
48. 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- 54.
49. Weinstein SP, O'Boyle E, Haber RS. Thyroid hormone increases basal and insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle. The role of GLUT4 glucose transporter expression. *Diabetes* 1994;43(10):1185-9.

Сведения об авторах:

Магомедова Исли Мурадхановна – младший научный сотрудник НИИ экологической медицины, аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: isli.m1@mail.ru.

Камалов Камал Гаджиевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: kamalovkam@mail.ru.

Атаев Магомедрасул Гаджиевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, директор НИИ экологической медицины ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Арсланбекова Абаханум Чопановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: asya.ars@mail.ru.