

Мелешкевич Т.А.^{1,2}, Курникова И.А.¹, Митичкин А.Е.², Лучина Е.И.², Шевченко М.Е.¹,
Слонимская Г.А.¹, Зернова Е.В.², Мартынова Е.Н.², Кирьянова Л.В.³

ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ СОСУДИСТЫХ И НЕЙРОПАТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ (РУДН), 117198, Москва, Россия

²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы», 105187, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Московский государственный строительный университет», 129337, Москва, Россия

Интересными и приоритетными сегодня остаются вопросы формирования и прогрессирования поздних осложнений сахарного диабета, особенно в тех случаях, когда сахарный диабет (СД) 2-го типа сочетается с другими эндокринными заболеваниями. Патогенетическая связь механизмов, приводящих к поражению сосудов и нервов на фоне сахарного диабета, и механизмов, например, аутоиммунного поражения щитовидной железы (АИТ) представляется далеко неоднозначной, но сам факт ее существования отрицать невозможно. **Цель:** определить преобладающий тип коморбидности (транссиндромальная, транснозологическая или хронологическая) и уровень коморбидности по шкале рейтинга заболеваний (CIRS) у пациентов с СД 2-го типа и АИТ, изучить структуру поздних осложнений сахарного диабета у этой группы пациентов и оценить вклад отдельных факторов в увеличение риска развития осложнений. **Методы.** Обследовано 428 пациентов, находившихся на стационарном лечении в специализированном эндокринологическом отделении, и сформированы две группы: группа наблюдения — 213 человек с диагностированным СД 2-го типа и АИТ и группа сравнения — 215 человек с диагнозом СД 2-го типа, сравнимые по возрасту, длительности СД, индексу массы тела, компенсации заболевания. Анализ включал клиничко-лабораторные показатели, результаты исследования уровней гормонов (ТТГ, св.Т4, инсулин, С-пептид) и антител (АТ-ТПО), ультрасонографию щитовидной железы, вычисление индекса инсулинорезистентности (НОМА) и индекса уровня коморбидности (CIRS — cumulative illness rating scale) с последующим корреляционно-регрессионным анализом статистических данных. Состояние периферической нервной системы оценивалось у пациентов обеих групп с помощью электромиографии, и тяжесть диабетической нейропатии определялась по шкалам НДС (Neuropathy Disability Score) и ВАШ (визуальная аналоговая шкала). Состояние сосудистой системы изучали по данным ультразвукового исследования сосудов нижних конечностей и эхокардиографии, офтальмоскопии. **Результаты.** Полученные данные позволили определить факторы, влияющие на риск развития осложнений СД 2-го типа, и установить, что у пациентов с коморбидной эндокринной патологией раньше начинаются и быстрее прогрессируют нейропатические осложнения, однако в отношении сосудистых осложнений такой зависимости не обнаружено. По уравнению линейной регрессии зависимости суммарных осложнений от длительности заболевания выявлено, что развитие сосудистых осложнений у пациентов с сочетанной эндокринопатией происходит даже медленнее, чем у больных с диабетом. Вклад компенсации СД и выявленных факторов риска в прогрессировании диабетических осложнений имел меньшее значение для пациентов с эндокринопатиями. При оценке вклада отдельных параметров наиболее значимыми оказались длительность заболевания СД 2-го типа, альбуминурия, сформировавшийся атеросклероз сосудов нижних конечностей. **Заключение.** Помимо известных факторов риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений, у пациентов с сочетанной эндокринопатией имели значение сохранность остаточной секреции инсулина и функция почек (хроническая болезнь почек, протеинурия). Распространенность «суммарных» осложнений в группе пациентов с сочетанной эндокринной патологией была ниже, однако нейропатические осложнения у этой же группы наблюдались чаще, что свидетельствует о первичности влияния нарушений функции щитовидной железы на структуру нервной ткани.

Ключевые слова: сахарный диабет; аутоиммунный тиреоидит; диабетическая ретинопатия; диабетическая нефропатия; диабетическая нейропатия.

Для цитирования: Мелешкевич Т.А., Курникова И.А., Митичкин А.Е., Лучина Е.И., Шевченко М.Е., Слонимская Г.А., Зернова Е.В., Мартынова Е.Н., Кирьянова Л.В. Факторы риска формирования сосудистых и нейропатических осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и аутоиммунным тиреоидитом. *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):699–708. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-699-708>

Для корреспонденции: Мелешкевич Татьяна Антоновна — канд. мед. наук, доцент; e-mail: samson2012@yandex.ru

Meleshkevich T.A.^{1,2}, Kurnikova I.A.¹, Mitichkin A.E.², Luchina E.I.², Shevchenko M.E.¹,
Slonimskaya G.A.¹, Zernova E.V.², Martynova E.N.², Kiryanova L.V.³

RISK FACTORS OF THE DEVELOPMENT OF VASCULAR AND NEUROPATHIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

¹Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 117198, Moscow, Russia

²Inozemtsev Municipal Clinical Hospital, 105187, Moscow, Russia

³National Research Moscow State University of Civil Engineering, 129337, Moscow, Russia

Issues of the formation and progression of late complications of diabetes mellitus remain interesting and foreground today, especially in cases of type 2 diabetes mellitus (dm) combined with other endocrine diseases. The pathogenetic relation between the mechanisms leading to blood vessels and nerves damage against the background of diabetes mellitus, and, for example, mechanisms of autoimmune thyroid abnormality (ait), is far from being unambiguous, but the very fact of its existence cannot be denied. Purpose: to determine the predominant type of comorbidity (trans-syndromal, trans-nosological or chronological)

and the level of comorbidity according to the disease rating scale (cirs) in patients with type 2 diabetes and ait, to study the structure of later complications of diabetes mellitus in this group of patients and to assess the contribution of certain factors to increased risk of complications. **Methods.** 428 patients were examined in a specialized endocrinology department, and two groups were formed: an observation group — 213 people with diagnosed type 2 diabetes and ait, and a comparison group — 215 people with a diagnosis of type 2 diabetes. These groups were comparable in age, the duration of diabetes, body mass index, correction of the disease. The analysis included clinical and laboratory parameters, the results of hormones level studies (tsh, free t4, insulin, c-peptide) and antibodies (at-tpo), thyroid ultrasonography, calculation of the insulin resistance index (homa) and the comorbidity index (cirs — cumulative illness rating scale) followed by a correlation-regression analysis of statistical data. The state of the peripheral nervous system was evaluated with the use of electromyography in patients of both groups, and the severity of diabetic neuropathy was evaluated with the use of the neuropathy disability score and vas (visual analogue scale) scales. The state of the vascular system was studied according to the data of ultrasound examination of the vessels of the lower extremities, echocardiography, and ophthalmoscopy. **Results.** The obtained data made it possible to determine the factors influencing the risk of type 2 diabetes complications development, and to establish that neuropathic complications begin and progress faster in patients with comorbid endocrine pathology, however, there is no such dependence for vascular complications. According to the linear regression equation of the dependence of total complications on the duration of the disease, it was revealed that the development of vascular complications in patients with combined endocrinopathy occurs even more slowly than in patients with diabetes. The contribution of diabetes compensation and identified risk factors to the progression of diabetic complications was less important for patients with endocrinopathies. As for evaluating the contribution of individual parameters, the most significant were the duration of diabetes mellitus, albuminuria, atherosclerosis of the vessels of the lower extremities. **Conclusion.** In addition to the known risk factors for the development and progression of vascular complications, in patients with overlapping endocrinopathy, the preservation of residual insulin secretion and renal function (chronic kidney disease, proteinuria) were important. the prevalence of “total” Complications in the group of patients with combined endocrine pathology was lower; however, neuropathic complications in the same group were observed more often, which indicates the primary effect of thyroid dysfunction on the structure of the nervous tissue.

Key words: type 2 diabetes mellitus; autoimmune thyroiditis; diabetic retinopathy; diabetic nephropathy; diabetic neuropathy.

For citation: Meleshkevich T.A., Kurnikova I.A., Mitichkin A.E., Luchina E.I., Shevchenko M.E., Slonimskaya G.A., Zernova E.V., Martynova E.N., Kiryanova L.V. Risk factors of the development of vascular and neuropathic complications in patients with type 2 diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(9–10):699–708.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-699-708>

For correspondence: Tatiana A. Meleshkevich — MD, PhD, associate professor; e-mail: samson2012@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Meleshkevich T.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3229-3357>; eLibrary SPIN-код: 5839-5281

Kurnikova I.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5712-9679>; eLibrary SPIN-код: 8579-9455;

Mitichkin A.E., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0831-6977>;

Luchina E.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9911-2376>; eLibrary SPIN-код : 3102-0107,

Shevchenko M.E., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8164-4128>; eLibrary SPIN-код: 2036-8051

Slonimskaya G.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8283-5890>; eLibrary SPIN-код: 7498-6081

Zernova E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4565-6743>; eLibrary SPIN-код: 6597-7790

Martynova E.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3296-2226>; eLibrary SPIN-код: 3369-8212

Kiryanova L.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4087-037X>; eLibrary SPIN-код: 6904-6486

Received 16.03.2020

В новых условиях существования современного человечества с увеличением продолжительности жизни произошло и изменение структуры заболеваний. Практическая медицина, которая долгое время развивалась по пути «специализированной» в соответствии с основными системами органов (кардиология, пульмонология, эндокринология и др.), столкнулась с тем, что все чаще специалистам приходится иметь дело с коморбидным пациентом. На сегодняшний день в соответствии с Российскими рекомендациями по профилактике и лечению коморбидных заболеваний (2017) выделяют три типа коморбидности: транссиндромальная (появления нарушений со стороны различных органов и систем, связанных единым патогенетическим фактором); транснозологическая (два и более заболеваний, объединенных этиологическим фактором) и хронологическая (одновременное существование у пациента двух и более заболеваний, не имеющих единой этиологии или патогенеза) [1]. А само понятие коморбидность определено как «сочетание у од-

ного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически связанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости каждого из них» [1]. Поэтому в случае сочетания таких заболеваний, как сахарный диабет (СД) и аутоиммунный тиреоидит (АИТ), возможно говорить о коморбидной патологии, использовать этот термин и подходить к изучению вопроса с позиций коморбидности. Изначально являясь коморбидным транссиндромальным заболеванием, СД имеет повышенный риск для развития транснозологической коморбидной патологии — сердечно-сосудистых заболеваний, болезней желудочно-кишечного тракта, выделительной системы или других эндокринных заболеваний [2].

Отдельный и очень важный аспект проблемы — сочетание разных эндокринных заболеваний у одного пациента. И даже если они не объединены этиологически и патогенетически, то представляют хронологическую форму коморбидной патологии. Однако не всег-

да и в этом случае бывает легко определиться с типом коморбидности. В реальной клинической практике мы достаточно часто наблюдаем сочетание СД и АИТ, которое сопровождается взаимным влиянием этих двух системных заболеваний. С одной стороны, гормоны щитовидной железы вносят вклад в регуляцию углеводного обмена и работу поджелудочной железы, а с другой стороны, метаболические нарушения оказывают влияние на функционирование щитовидной железы [3]. Гипер- и гипотиреоз связаны с резистентностью к инсулину, которая служит основной причиной нарушения метаболизма глюкозы при СД 2-го типа [4]. Гипертиреоз уже давно признан фактором, способствующим развитию гипергликемии. В условиях гипертиреоза период полувыведения инсулина снижается, повышается высвобождение биологически неактивных предшественников инсулина [5]. Также установлено, что гормоны щитовидной железы приводят к увеличению концентраций гепатоцитарного GLUT2, который является основным транспортером глюкозы в печени, и, следовательно, повышенный уровень GLUT2 способствует увеличению выхода глюкозы из печени и аномальному метаболизму глюкозы [6]. Повышенный уровень липолиза, наблюдаемый при гипертиреозе, приводит к увеличению печеночного глюконеогенеза.

Снижение уровня продуцирования глюкозы в печени отмечено при гипотиреозе, что объясняет уменьшение потребности в инсулине у пациентов, у которых одновременно наблюдаются диабет и гипотиреоз. С другой стороны, как клинические, так и субклинические гипотиреозы были признаны состояниями, резистентными к инсулину. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что это обусловлено нарушением инсулинзависимой утилизации глюкозы в периферических тканях [7]. Поэтому принято считать, что адекватная терапия тиреоидной патологии улучшает компенсацию СД. А более высокий уровень ТТГ у пациентов с метаболическим синдромом, выявленный в исследовании G. Rajeswari и соавт. [8], позволил авторам предположить, что субклинический гипотиреоз может быть фактором риска метаболического синдрома, являться источником воздействий на дислипидемию, атерогенез и ожирение посредством взаимодействия с лептином, адипонектином и гастроинтестинальными гормонами, в частности с грелином.

Связь между СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями на сегодняшний день ни у кого сомнений не вызывает, и многочисленные исследования, посвященные этой проблеме, позволяют получить достаточно точное представление о механизмах происходящих процессов [9–11]. Что касается связи между заболеваниями сердечно-сосудистой системы и патологией щитовидной железы, то в настоящее время опубликованы научные данные о факторах риска развития сердечно-сосудистой патологии, обусловленной гипотиреозом, а именно: гиперхолестеринемии, повышении уровня гомоцистеина в сыворотке крови, диастолической гипертензии и дисфункции левого желудочка [8, 12].

Патология щитовидной железы, сопровождающаяся функциональными нарушениями, также может приво-

дить к поражению нервной системы. При гипотиреозе наблюдается гипотиреоидная нейропатия, развитие которой вызвано сегментарной демиелинизацией нервных волокон и дегенерацией аксонов. Чаще всего поражаются икроножный, малоберцовый, срединный нервы. Таким образом, в любом случае перечисленные варианты эндокринной патологии «накладывают» свой отпечаток на функциональное состояние органов и сосудов [13].

Может ли сочетание двух системных заболеваний (СД и АИТ) ускорить прогрессирование сосудистых и нейропатических осложнений — это вопрос, который требует тщательного изучения. Опубликованы пока немногочисленные данные о том, что тиреоидная недостаточность ускоряет прогрессирование микроангиопатии у больных диабетом [12–14]. Так, отмечен повышенный риск развития нефропатии у пациентов с СД 2-го типа и субклиническим гипотиреозом, связанный с увеличением периферического сосудистого сопротивления и снижением скорости клубочковой фильтрации, поэтому лечение гипотиреоза, как правило, улучшает функцию почек у пациентов с диабетом [12]. Отмечено, что у пациентов с диабетом и субклиническим гипотиреозом проявления пролиферативной ретинопатии наблюдаются значительно чаще, чем у пациентов с эутиреозом [14].

Однако возможно и влияние СД на течение патологических процессов в щитовидной железе — связь между нарушениями функции щитовидной железы и сахарным диабетом характеризуется сложным взаимодействием. В патогенезе АИТ лежит гиперактивация иммунной системы. Положительные ТПО- (ТРО) антитела были зарегистрированы у 38% пациентов с диабетом и было показано, что их наличие является прогностическим фактором риска развития клинического и субклинического гипотиреоза у этих пациентов [15]. Выявлены гены, позволяющие объяснить связь между СД 2-го типа и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. В настоящее время идентифицировано по меньшей мере четыре общих гена, включая *HLA* [16], *CTLA-4* [17], *PTPN22* [18] и *FOXP3* [19]. У пациентов с диабетом ночной ТТГ-пик «затуплен» и отмечено, что характерное «низкое состояние Т3» может быть обусловлено замедлением превращения Т4 в Т3 в периферических тканях, которое нормализуется с улучшением показателей гликемического контроля. Более высокий уровень циркулирующего инсулина, связанный с резистентностью к инсулину, оказывал пролиферативный эффект на ткань щитовидной железы, что приводило к увеличению ее размеров и образованию узлов [20].

Данные научной литературы по этому вопросу очень немногочисленны и противоречивы [4, 19–22], не разработаны рекомендации по лечению сочетанной патологии. Интересными и приоритетными на сегодня являются вопросы формирования и прогрессирования осложнений сахарного диабета в зависимости от наличия аутоиммунного поражения щитовидной железы, что послужило поводом для проведения данного исследования.

Цель исследования — определить преобладающий тип коморбидности (транссиндромальная, транснозоло-

гическая или хронологическая) и уровень коморбидности по шкале рейтинга заболеваний (CIRS) у пациентов с СД 2-го типа и АИТ, изучить структуру поздних осложнений сахарного диабета у этой группы пациентов и оценить вклад отдельных факторов в увеличение риска развития осложнений.

Материал и методы

Проведено одноцентровое когортное кросс-секционное исследование по оценке транссиндромальной и транснозологической коморбидности у пациентов с сочетанием СД и АИТ с определением вклада изучаемых осложнений в прогрессирование заболевания. Исследование проводилось на базе профильного эндокринологического отделения городской клинической больницы им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ г. Москвы. Выборка состояла из 428 пациентов, находившихся на лечении с диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» с 2016 по 2019 г. В группу наблюдения включали пациентов с сочетанной патологией (АИТ и СД 2-го типа), в группу сравнения — пациентов с СД 2-го типа.

Базовый диагностический комплекс обследования включал анамнестические и физикальные методы исследования, анализ гликемии по глюкометру в течение дня, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), гормональное исследование (инсулин, С-пептид), биохимический анализ крови, в т.ч. исследование холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, индекса атерогенности (ИА), АСТ, АЛТ, фибриногена. Произведен расчет индекса инсулинорезистентности (НОМА-2). Изучались показатели функции печени (трансаминазы, общий белок и фракции, ГГТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза) и почек (рассчитывался уровень СКФ по формуле MDRD). Проводилось ультразвуковое исследование щитовидной железы линейным датчиком 7,5 МГц: определяли объем щитовидной железы по Delange, эхо-структуру паренхимы, наличие кист, кальцификатов и узлов, «халло»-ободков вокруг узлов. По показаниям осуществляли пункционную биопсию щитовидной железы для исключения пролиферативных заболеваний другого генеза. Диагноз аутоиммунного тиреоидита устанавливался при наличии структурных изменений в щитовидной железе: уменьшения или увеличения размеров железы, неоднородности структуры, увеличения размеров «перешейка», снижения эхогенности, наличии гипоэхогенных структур. Достоверным критерием АИТ считался уровень антитиреоидных антител (АТ-ТПО, АТ-ТГ, АТ к рецепторам ТГ), превышающий верхний порог референсных значений более чем в 3 раза. Также изучались данные анамнеза, включая наследственность по патологии щитовидной железы и гормональный профиль. Иммуноферментным методом с помощью отечественных наборов контролировали содержание в крови свободных Т₄ (референсные значения 10,0–22,0 пмоль/л), Т₃ (2,6–5,7 пмоль/л), тиреотропного гормона — ТТГ (0,4–4,1 мЕд/л). У всех пациентов в анамнезе был выявлен манифестный или субклинический гипотиреоз (что так же, как структурные изменения по УЗИ и высокие титры антитиреоидных антител, относится к «большим» признакам АИТ), но на момент включения в исследование

был достигнут медикаментозный эутиреоз, что имело значение для объективизации данных проводимого исследования и послужило одним из критериев отбора (ТТГ $2,39 \pm 0,98$ мЕд/мл; св.Т₃ $4,41 \pm 0,74$ пмоль/л; св.Т₄ $13,88 \pm 1,9$ пмоль/л). Подбор дозы левотироксина производился индивидуально в процессе динамического наблюдения на амбулаторном этапе эндокринологом поликлиники, и у всех пациентов к моменту включения в исследование коррекции не требовалось. В среднем получаемая доза левотироксина у пациентов группы наблюдения составила $75,5 \pm 12,5$ мкг/сут.

В условиях стационара в рамках обследования ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии пациенты получали консультацию кардиолога. У всех были проведены исследования УЗИ сосудов нижних конечностей и эхокардиография. Всех участников исследования осматривали невропатолог с проведением электромиографии и офтальмолог для выявления диабетической ретинопатии. Электромиография производилась на аппарате Нейрософт (Нейро-МВП-4), оценка тяжести диабетической нейропатии проводилась с использованием шкалы НДС (Neuropathy Disability Score, или нейропатический дисфункциональный счет), предложенной J. Dyck в 1992 г. и M.J. Young в 1993 г. [20, 21], а степень болевого синдрома определялась по шкале ВАШ. Всем пациентам рассчитывались морфофункциональный индекс и индекс коморбидности с помощью шкалы кумулятивного рейтинга заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale — CIRS) [23].

Основной исход исследования. Конечной точкой исследования определен показатель суммарных осложнений, который представляет собой сумму стадий поздних осложнений СД 2-го типа: диабетической ретинопатии, нейропатии, нефропатии для каждой группы (по величине вклада факторов в развитие диабетической макро- и микроангиопатии — HbA_{1c}, экскурсии гликемии, длительности заболевания, сохранности секреции эндогенного инсулина по уровню С-пептида и базального инсулина, гипофункции щитовидной железы и наличия некоторых соматических заболеваний — ХБП, АГ, ИБС, хронической недостаточности артерий нижних конечностей).

Методы регистрации исходов. Оценка наличия и степени тяжести периферической сенсомоторной нейропатии проводилась на основании исследования порогов 4 видов чувствительности (тактильной, болевой, температурной и вибрационной) и исследования рефлексов (ахилловых и коленных).

Степень тяжести нейропатии определялась по шкале НДС (нейропатический дисфункциональный счет): I — легкая (0–4 балла), II — умеренно выраженная (5–13 баллов), III — выраженная (более 14 баллов), отдельно оценивалась степень выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ: более 5 баллов считалось выраженной болевой нейропатией.

Индекс коморбидности определяли с помощью шкалы кумулятивного рейтинга заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale — CIRS), количество баллов в соответствии с которой может составлять от 0 до 56. Высоким уровнем

принято считать количество баллов более 10. Подсчет проводился на основании записей в медицинской карте стационарного больного, прикрепленных данных анализов, результатов инструментальных методов обследования и консультаций специалистов.

Этическая экспертиза. Соответствие исследования нормам биомедицинской этики подтверждено заключением Комитета по этике Медицинского института Российского университета дружбы народов, протокол № 9 от 17 марта 2016 г.

Статистический анализ. Имеющиеся статистические данные рассматривались как результаты случайной выборки. Математико-статистическая обработка данных была проведена при помощи пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoftInc. версия 8.0, USA) и SPSS 11.0. Сначала была проведена первичная статистическая обработка исходных данных: оценено распределение групп, оно признано нормальным; рассчитаны выборочные средняя, мода, медиана, среднее квадратичное отклонение, дисперсия, коэффициенты асимметрии и эксцесса, максимальный и минимальный члены вариационного ряда. Затем был проведен корреляционно-регрессионный анализ статистических данных: рассчитаны и проанализированы парные и множественные коэффициенты корреляции, проверены гипотезы об их значимости; построены парные и множественные линейные регрессионные модели. Для каждой из них установлено соответствие анализируемым данным с помощью критерия Фишера. Значимость коэффициентов регрессии была проверена с помощью критерия Стьюдента. Также для каждой построенной модели был рассчитан коэффициент детерминации (R -квадрат), представляющий собой долю дисперсии зависимой переменной, показывающий процент влияния изменчивости принятых факторов на изменчивость результативного признака. В данном исследовании линейная зависимость (R -квадрат) является квадратом так называемого множественного коэффициента корреляции между зависимой переменной и объясняющими переменными. За уровень статистической значимости принимались значения коэффициента достоверности менее 0,05.

Результаты

На начальном этапе исследования при распределении в группы (наблюдения и сравнения) учитывалось наличие

или отсутствие аутоиммунного поражения щитовидной железы у пациентов с СД 2-го типа. Группа наблюдения включала 213 пациентов, мужчин среди них было 66, женщин — 147, средний возраст $59,61 \pm 10,87$ года. В группу сравнения были включены 215 пациентов, среди них мужчин 131, женщин 84, средний возраст составил $58,01 \pm 11,01$ года. Группы оказались полностью сопоставимы между собой по клиническим характеристикам за исключением уровня коморбидности по CIRS ($p = 0,047$), который превышал значения в 10 баллов в обеих группах пациентов, но в группе пациентов с сочетанной патологией (группа наблюдения) оказался выше, чем в группе пациентов с СД 2-го типа (табл. 1). По уровню лабораторных показателей принципиальных различий выявлено не было ($p > 0,05$), кроме уровня антитиреоидных антител, но этот критерий как дифференциально-диагностический закладывался изначально (табл. 2).

Группы были сопоставимы практически по всем параметрам за исключением гендерных и уровня коморбидности. В группе наблюдения женщин оказалось больше (69%), чем мужчин, что связано с большей частотой развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы именно у женщин [24]. И это различие было отнесено нами к числу ограничений исследования.

Известно, что мужской пол уже является фактором риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако для оценки факторов риска развития сосудистых заболеваний и их влияния на прогрессирование СД 2-го типа половые различия имеют меньшее значение. Результаты метаанализа 30-летнего исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) свидетельствуют о том, что случаи СД и инфаркта миокарда чаще наблюдались у лиц женского пола [25]. Однако по результатам другого исследования ACCORD (Action To Control Cardiovascular Risk In Diabetes) не было выявлено гендерных различий в частоте развития поражения миокарда (в том числе и бессимптомных) у больных СД [26].

СД не только является установленным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе за счет раннего развития атеросклероза, но и приводит к развитию атеросклероза у женщин раньше, чем обычно (до наступления менопаузы), т.е. приблизительно в те же возрастные периоды, что и у мужчин [11]. Поэтому и риск развития ИБС у больных СД 2-го типа

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов обследованных групп

Критерии	Группа сравнения ($n = 215$)	Группа наблюдения ($n = 213$)	p
Возраст, годы	$58,01 \pm 11,01$	$59,61 \pm 10,87$	0,13
Пол (муж./жен.)	131/84	66/147	< 0,005
Длительность СД, годы	$7,38 \pm 7,52$	$8,58 \pm 7,47$	0,1
ИМТ, кг/м ²	$31,5 \pm 6,02$	$32,6 \pm 6,13$	0,06
CIRS	$11,41 \pm 2,37$	$16,72 \pm 3,43$	0,047

Примечания: CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) — индекс коморбидности (кумулятивная шкала рейтинга заболеваний). За уровень статистической значимости принимались значения $p < 0,05$.

в 2–4 раза выше, независимо от половой принадлежности [9, 11]. Приведенный механизм объясняет, почему риск сердечно-сосудистой смертности у мужчин выше в 2 раза, а у женщин в 4 раза, чем в аналогичных возрастных группах без диабета [27]. Также СД увеличивает частоту встречаемости ХСН у мужчин в 4 раза, а у женщин — в 8 раз [11]. Такое выравнивание сердечно-сосудистых рисков позволило нам продолжить рассмотрение пациентов в сформированных группах и сосредоточить внимание на оценке коморбидности.

У всех пациентов был отмечен высокий уровень коморбидности (более 11 баллов по CIRS), но в группе наблюдения этот показатель был достоверно выше — более 16 баллов (см. табл. 1).

В выделенных группах была проанализирована частота встречаемости поздних осложнений СД на предварительном этапе по каждому осложнению отдельно. Ретинопатия в обеих группах встречалась с одинаковой частотой — 158/156 в группах сравнения и наблюдения соответственно. Пропорциональность в соотношении численности пациентов обеих групп в зависимости от стадии диабетической ретинопатии и макулопатии также сохранялась (табл. 3). Клинические и лабораторные признаки нарушения со стороны мочевыделительной системы, обусловленные поражением почечных сосудов, также имели незначительные различия в сравниваемых группах.

Не отмечено достоверных различий в показателях, характеризующих функцию почек. На стадии микроальбуминурии доля пациентов с выявленными нарушениями была практически одинакова (17,2 и 17,8% соответственно). На стадии макроальбуминурии изменения наблюдались чаще у пациентов группы сравнения — 5,1% (в группе наблюдения — 1,9%), хотя различия в показателях и не достигали уровня статистической значимости

(см. табл. 3). Полученные данные позволяют думать, что у пациентов с сочетанной патологией формирование поздних сосудистых осложнений определяется только влиянием СД 2-го типа.

А вот на частоту развития диабетической периферической полинейропатии АИТ отрицательное влияние оказывал, и уровень достоверности, подтверждающий это влияние, увеличивался параллельно увеличению степени тяжести осложнения ($p < 0,05$) (см. табл. 3). Количество пациентов с ДН 2 в группе наблюдения было больше на 10,5%, а с ДН 3 — на 51%.

Другим важным разделом нашего исследования было изучение вклада отдельных факторов в развитие осложнений СД 2-го типа у пациентов сравниваемых групп. Согласно проведенному корреляционному анализу мы выбрали наиболее значимые показатели, характеризующие компенсацию диабета (гликированный гемоглобин, вариабельность гликемии, уровень постпрандиальной гликемии), сохранность остаточной секреции инсулина (значения С-пептида), длительность сахарного диабета, наличие и уровень антитела к ТПО, а также структуру коморбидных заболеваний (наличие хронической болезни почек (ХБП), артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической артериальной недостаточности сосудов нижних конечностей).

По величине, показывающей долю в процентах, вносимую конкретным фактором в прогрессирование осложнений, выявлено, что для группы сравнения все исследуемые факторы (HbA1c, экскурсия гликемии, постпрандиальная гликемия, С-пептид, суточная экскреция белка с мочой, длительность СД, ХБП, гипертензия, ИБС, ХАН — стадии хронической недостаточности артерий нижних конечностей по классификации Фонтена–Покровского) определяют 51% прогрессирования суммарных осложнений (диабетической ретинопатии, нефропа-

Таблица 2

Структура лабораторных показателей в сравниваемых группах

Критерии	Группа сравнения ($n = 215$)	Группа наблюдения ($n = 213$)	p
HbA1c, %	$7,94 \pm 1,62$	$7,86 \pm 1,64$	0,64
Общий холестерин, ммоль/л	$5,57 \pm 1,3$	$5,47 \pm 1,45$	0,44
Триглицериды, ммоль/л	$2,38 \pm 1,48$	$2,30 \pm 1,69$	0,59
Лейкоциты, $10^9/\text{мл}$	$7,18 \pm 2,15$	$7,15 \pm 4,44$	0,93
Лимфоциты, %	$34,84 \pm 7,28$	$34,72 \pm 7,8$	0,87
Нейтрофилы, %	$55,0 \pm 8,3$	$55,60 \pm 8,5$	0,46
Индекс NL	$1,71 \pm 0,68$	$1,75 \pm 0,76$	0,55
АТ ТПО, МЕ/мл	$0,13 \pm 0,85$	$45,45 \pm 183,23$	0,0003
Гликемия натощак, ммоль/л	$6,75 \pm 1,31$	$6,59 \pm 1,29$	0,2
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	$8,64 \pm 1,84$	$8,52 \pm 1,91$	0,5
НОМА 2	$2,26 \pm 1,18$	$2,35 \pm 1,02$	0,45
Вариабельность гликемии, ммоль/л	$1,89 \pm 1,51$	$1,93 \pm 1,68$	0,79
Суточная экскреция альбумина мочи, мг/сут	$62,0 \pm 225,48$	$40,56 \pm 117,0$	0,22

Примечания: АТ к ТПО — антитела к ТПО; Индекс NL — коэффициент отношения нейтрофилов к лимфоцитам крови. За уровень статистической значимости принимались значения $p < 0,05$.

Таблица 3

Структура поздних осложнений сахарного диабета в сравниваемых группах

Осложнение	Группа сравнения (n = 215)		Группа наблюдения (n = 213)		Z	p
	n	%	n	%		
ДР (стадии):						
ДР 0	158	73	156	73	–0,11	0,91
ДР 1	43	20	44	21	0,14	0,89
ДР 2	5	2,3	8	3,8	0,62	0,53
ДР 3	9	4,2	5	2,3	0,84	0,40
Диабетическая макулопатия (±):						
отсутствует (–)	182	84,6	180	84,5	–0,13	0,89
выявлена (+)	33	15,3	33	15,5	–0,08	0,94
Выделения белка с мочой не выявлено	164	76,3	166	77,93	0,28	0,78
Микроальбуминурия	37	17,2	38	17,8	0,04	0,97
Макроальбуминурия	11	5,1	4	1,9	1,54	0,12
ДН:						
ДН 0	37	17,2	21	9,86	2,07	0,04
ДН 1	29	13,5	25	11,7	–0,04	0,081
ДН 2	135	62,9	148	69,5	–0,15	0,02
ДН 3	11	5,1	16	7,5	–0,07	0,02
ДН 4	3	1,4	3	1,4	0	1,0

Примечание. Диабетическая ретинопатия — ДР; ДР 0 — проявления ретинопатии отсутствуют; ДР 1 — неproлиферативная ретинопатия; ДР 2 — проproлиферативная ретинопатия; ДР 3 — пролиферативная ретинопатия; ДН — диабетическая периферическая полинейропатия; ДН 0 — проявления диабетической полинейропатии отсутствуют; ДН 1 — легкая полинейропатия; ДН 2 — умеренная полинейропатия; ДН 3 — выраженная полинейропатия; ДН 4 — нейропатия с выраженным болевым синдромом. Z — разность долей; p — стандартная ошибка разности (за уровень статистической значимости принимались значения $p < 0,05$).

тии, нейропатии), а для группы наблюдения — 47% при $p < 0,0001$ для двух групп.

При оценке отдельных параметров наиболее выраженное влияние на прогрессирование осложнений оказывала длительность сахарного диабета: в группе сравнения — 32%, в группе наблюдения — 17%.

Обращает на себя внимание, что прогрессирование осложнений менее выражено в группе наблюдения, несмотря на то что изначально (при выявлении СД) осложнения у пациентов этой группы были более выражены. Уравнение линейной регрессии зависимости суммарных осложнений от длительности заболевания сахарным диабетом:

$y = 0,12x + 1,32$ ($R^2 = 0,32$) — для группы сравнения;

$y = 0,09x + 1,71$ ($R^2 = 0,17$) — для группы наблюдения.

Вторым по степени значимости параметром, определяющим развитие осложнений СД, оказалось количество суточного белка в моче, причем в группе сравнения этот параметр определял прогрессирование на 13%, а при сочетании СД с аутоиммунным поражением щитовидной железы (группа наблюдения) доля его влияния увеличилась до 35%. Однако сам факт наличия ХБП оказался более значим для пациентов группы сравнения — 11% (в группе наблюдения — на 3%).

Показатели атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей имели большее значение для пациентов группы сравнения (15%), ишемическая болезнь сердца определяет 11%, артериальная гипертензия — 12% влияния на риск развития суммарного осложнения. Напротив, в группе наблюдения влияние артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца оказалось статистически незначимо — 0,2 и 0,7% соответственно, но обнаружено более выраженное влияние облитерирующего атеросклероза нижних конечностей — 9%, хотя и этот показатель был ниже, чем в группе сравнения (табл. 4).

Обсуждение

Эндокринная система, состоящая из отдельных органов и клеток и контролирующая все метаболические процессы в системе (организме человека), работает как единый механизм, в котором все биохимические процессы централизованно контролируются и уровень всех гормонов уравновешен в соответствии с текущими потребностями организма. В случае «сбоя» функционирования системы наблюдаются генерализованные эндокринные нарушения, достаточно быстро приводящие к развитию системных (сосудистых, нейропатических) осложнений,

Таблица 4

Клинико-лабораторные критерии, значимые в оценке прогрессирования показателя суммарных осложнений в сравниваемых группах

Параметр	Сравнение (%)	Наблюдение (%)	<i>p</i> /сравнение	<i>p</i> /наблюдение	Уравнение линейной регрессии/сравнение	Уравнение линейной регрессии/наблюдение
HbA1c	2,9	1,3	0,07	0,24		Незначимо
Вариабельность гликемии	5,1	5,5	0,016	0,013		
Постпрандиальная гликемия	11,2	4,9	0,0002	0,02		
С-пептид	6	10	0,009	0,0008		
Суточный белок мочи	13	35	0,0001	< 0,0001		
Длительность СД	32	17	< 0,0001	< 0,0001		
АТ к ТПО	0,1	1,5	0,69	0,12	Незначимо	Незначимо
ХБП	11	3	< 0,0001	0,02		
Гипертензия	12	0,2	< 0,0001	0,53		Незначимо
ИБС	11	0,7	< 0,0001	0,27		Незначимо
ХАН	15	9	< 0,0001	0,0001		

Примечание. СД — сахарный диабет; АИТ — аутоиммунный тиреоидит; HbA1c — гликозилированный гемоглобин; АТ к ТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе; ХБП — хроническая болезнь почек по стадиям; ИБС — ишемическая болезнь сердца по стадиям; ХАН — стадии хронической недостаточности артерий нижних конечностей по классификации Фонтена–Покровского.

даже если в патологический процесс вовлечен только один эндокринный орган. Поэтому естественно предположить, что при нарушении функции двух и более эндокринных желез развитие и прогрессировании осложнений только ускорится. Однако, как показали наши исследования, ответ на этот вопрос не так однозначен.

В настоящем исследовании было показано, что уровень транссиндромальной и трансоэнологической коморбидности по показателю CIRS в группе пациентов с полиэндокринной патологией (СД 2-го типа и АИТ) — 16,72 балла ($p < 0,05$) — выше, чем у пациентов с СД 2-го типа без патологии щитовидной железы. Принципиальных отличий по распространенности сосудистых осложнений как в целом, так и с различной степенью тяжести в сравниваемых группах не обнаружено. Периферическая полинейропатия наблюдалась чаще у пациентов с сочетанной патологией (90,14%), чем в группе пациентов с СД 2-го типа (82,8%), и проявления диабетической полинейропатии отличались большей степенью тяжести у пациентов, имеющих помимо сахарного диабета аутоиммунный тиреоидит (ДН 2 — 69,5%, $p = 0,02$; ДН 3 — 7,55, $p = 0,02$), причем независимо от того, что медикаментозный эутиреоз был достигнут у всех пациентов.

При оценке влияния на скорость формирования и прогрессирования проявлений диабетической периферической полинейропатии в сравниваемых группах выборочных факторов наиболее значимыми из числа факторов, влияющих на сумму осложнений, оказались HbA1C, excursion гликемии, постпрандиальная гликемия, С-пептид, суточная экскреция белка с мочой, длительность СД, наличие ХБП, артериальной гипертензии, ИБС, атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей.

Значения для этой группы составили 51% для пациентов с СД 2-го типа ($p < 0,0001$) и 47% для пациентов в группе СД 2-го типа в сочетании с АИТ.

Наибольший интерес представляют данные о том, что показатели, характеризующие состояние гликемического контроля и достижение целевых значений гликемии, среди совокупных факторов влияния у пациентов с сочетанной патологией занимали значительно меньшую долю: гликозилированный гемоглобин — 1,3% (группа сравнения — 2,9%); постпрандиальная гликемия — 4,9% (группа сравнения — 11,2%). Так же как и тяжелые сопутствующие заболевания (ИБС — 0,7%, АГ — 0,2%), которые давали значительный вклад в развитие показателя совокупных осложнений для пациентов с изолированным сахарным диабетом (группа сравнения: ИБС — 11%, АГ — 12%). Хотя в целом уровень коморбидности у пациентов группы наблюдения был выше.

СД 2-го типа, несомненно, относится к числу коморбидных заболеваний с транссиндромальной и трансоэнологической коморбидностью и, по данным научной литературы и клинической практики, очень часто в группе сочетанных с сахарным диабетом заболеваний оказываются другие болезни эндокринных органов [3, 6, 8, 13]. Первое место среди них занимают аутоиммунные заболевания щитовидной железы [12, 13, 19].

Одной из концептуальных задач, которую мы планировали решить в процессе проведения исследования, было определить влияние АИТ на развитие сосудистых и нейропатических осложнений сахарного диабета, а ожидаемым результатом было влияние отрицательное. Однако в процессе исследования было установлено, что в отношении сосудистых осложнений прогноз оправдался, в группе пациентов с сочетанной патологией (АИТ

и СД 2-го типа) распространенность сосудистых осложнений оказалась не выше, чем у пациентов, наблюдавшихся с диагнозом СД 2-го типа (группа сравнения). Снижение риска развития сосудистых осложнений у пациентов с коморбидной эндокринной патологией мы связали с протективным эффектом низкого уровня активности метаболических процессов у пациентов с АИТ и субклиническим гипотиреозом.

Но коморбидная патология в виде сочетания СД и АИТ повышала риск развития периферической нейропатии у пациентов в 2 раза. По нашему мнению, помимо влияния известных и общих для сахарного диабета и гипотиреоза факторов гипоксии и сегментарной демиелинизации, это обусловлено дополнительным воздействием муцинозной инфильтрации периневрия, характерным для системного поражения нервной ткани при гипотиреозе [28, 29]. Несмотря на то что все включенные в исследование пациенты с АИТ имели медикаментозную компенсацию при отборе, предшествующее течение заболевания несомненно включало периоды, и достаточно длительные, когда проявления гипотиреоза приводили к изменению нервной ткани и влияли на клиническое течение заболевания.

Ограничения в проведенном исследовании были связаны с тем, что изучались только карты стационарных пациентов, находившихся на лечении в специализированном эндокринологическом отделении только за период с 2016 по 2019 г.; соотношение числа пациентов женского и мужского пола имело достоверное различие в группах наблюдения и сравнения; проведенный анализ позволяет установить только статистические связи.

Различие в соотношении пациентов мужского и женского пола в сравниваемых группах мы посчитали необходимым внести в ограничения нашего наблюдения, несмотря на то, что по результатам многолетнего исследования ACCORD (Action To Control Cardiovascular Risk In Diabetes) не было выявлено гендерных различий в частоте развития поражения миокарда (в том числе и бессимптомных) у больных СД [26]. Однако в многолетнем многоцентровом исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) было установлено, что случаи СД и ИМ чаще наблюдались у лиц женского пола и, как следует из результатов, опубликованных N. Sarwar с соавт. (2010) и С. Nwaneri с соавт. (2013), у женщин с СД 2-го типа развитие атеросклероза начинается значительно раньше, чем у женщин без СД 2-го типа [1, 9, 11, 25].

Заключение

В группе пациентов с СД 2-го типа и АИТ наблюдался более высокий уровень коморбидности, чем в группе пациентов только с СД, и преобладала транснозологическая коморбидность. У пациентов с СД 2-го типа (группа сравнения) отмечалась преимущественно транссиндромальная коморбидность.

Развитие и прогрессирование поздних осложнений сахарного диабета у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с АИТ определялось типом осложнения. Наличие аутоиммунного процесса в щитовидной железе не ока-

зывало значимого влияния на развитие сосудистых осложнений, но имело очень большое значение для увеличения риска развития периферической нейропатии.

Риск развития «суммарных осложнений» в группе пациентов с коморбидной эндокринной патологией оказался несколько меньше в целом, однако для пациентов этой группы имели большое значение сохранность остаточной секреции инсулина (С-пептид) и функция почек (ХБП, протеинурия). Распространенность сосудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с АИТ была ниже, однако нейропатические осложнения у этой же группы пациентов наблюдались чаще. Высокий риск развития нейропатических осложнений у этих пациентов свидетельствует о первичном влиянии гипотиреоза на структуру нервной ткани.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Проведение клинического исследования было осуществлено в рамках выполнения научных исследований по приоритетным направлениям кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики РУДН.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Российскому университету дружбы народов и городской клинической больнице им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы за помощь в организации и проведении исследования. Публикация подготовлена при поддержке программы РУДН «5–100».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике: клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5–56. [Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. et al. Comorbid pathology in clinical practice: clinical recommendations. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2017; 16(6):5–56. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
2. Aschner P., Adler A., Bailey C. et al. *IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care*; 2017. [Electronic resource]. URL: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>.
3. Kalra S. Thyroid disorders and diabetes. *J. Pak. Med. Assoc.* 2014;64(8):966–968. DOI: 10.4061/2011/439463
4. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Res.* 2013;2013(Article ID 390534):1–9. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/390534>
5. Riis A.L.D., Gravholt C.H., Djurhuus C.B. et al. Elevated regional lipolysis in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(10):4747–4753. DOI: 10.1210/jc.2002-020174
6. Potenza M., Via M., Yanagisawa R. Excess Thyroid Hormone and Carbohydrate Metabolism. *Endocr. Pract.* 2009;15(3):254–262. DOI: 10.4158/EP.15.3.254
7. van Wijngaarden R.P.T., Overbeek J.A., Heintjes E.M. et al. Relation Between Different Measures of Glycemic Exposure and Microvascular and Macrovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: An Observational Cohort Study. *Diabetes Ther.* 2017;8(5):1097–1109. DOI: 10.1007/s13300-017-0301-4
8. Rajeswari G., Gopal P.S., Srinivas P.S., Suresh E. Study of insulin levels in hypothyroidism patients. 2015;3(8):2000–2003.
9. Nwaneri C., Cooper H., Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and

- meta-analysis. *British J. Diab. Vasc. Dis.* 2013;4(13):192–207. DOI: 10.1177/1474651413495703
10. Haffner S.M., Lehto S., Ronnemaa T. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* 1998;339:229–34. DOI: 10.1056/NEJM199807233390404
 11. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
 12. Zhang J., Jiang R., Li L. et al. Serum thyrotropin is positively correlated with the metabolic syndrome components of obesity and dyslipidemia in Chinese adolescents. *Int. J. Endocrinol.* 2014;2014. DOI: 10.1155/2014/289503
 13. Занозина О.В., Рунов Г.П. Сахарный диабет и патология щитовидной железы. *Эндокринология.* 2015;6(136):15–17. [Zanozina O.V., Runov G.P. Diabetes mellitus and thyroid pathology. *Endocrinology.* 2015;6(136):15–17. (in Russian)]
 14. Chen H.-S., Wu T.-E.J., 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. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02270.x
 15. Wu J., Yue S., Geng J. et al. Relationship between Diabetic Retinopathy and Subclinical Hypothyroidism: A meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015;5:1–6. DOI: 10.1038/srep12212
 16. Dittmar M., Ide M., Wurm M., Kahaly G.J. Early onset of polyglandular failure is associated with HLA-DRB1*03. *Eur. J. Endocrinol.* 2008;159(1):55–60. DOI: 10.1530/EJE-08-0082
 17. Kawasaki E., Imagawa A., Makino H. et al. Differences in the contribution of the CTLA4 gene to susceptibility to fulminant and type 1A diabetes in Japanese patients. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1608–1610. DOI: 10.2337/dc08-0280
 18. Bulut F., Erol D., Elyas H., Doğan H., Ahmet Özdemir F., Keskin L. Protein tyrosine phosphatase non-receptor 22 gene C1858T polymorphism in patients with coexistent type 2 diabetes and Hashimoto's thyroiditis. *Balkan Med. J.* 2014;31(1):37–42. DOI: 10.5152/balkanmedj.2014.9418
 19. Villano M.J.B., Huber A.K., Greenberg D.A., Golden B.K., Concepcion E., Tomer Y. 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. DOI: 10.1210/jc.2008-2193
 20. Shin J., Kim M.H., Yoon K.H., Kang M. Il, Cha B.Y., Lim D.J. Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules in healthy Koreans. *Korean J. Intern. Med.* 2016;31(1):98–105. DOI: 10.3904/kjim.2016.31.1.98
 21. Терещенко И.В. Тиреоидная патология у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2001;4:22–24. [Tereshchenko I.V. Thyroid pathologists in patients with diabetes mellitus. *Diabetes.* 2001;4:22–24. (in Russian)]
 22. Radaideh A.-R., Nusier M., Amari F., Bateiha A., El-Khateed M. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan. *Saudi Med. J.* 2004;25(8):1046–1050.
 23. Harboun M., Ankri J. Comorbidity indexes: review of the literature and application to the elderly population. *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* 2001;49 (3):287–298.
 24. Colin M.D., Gilbert H.D. Chronic autoimmune thyroiditis. *New Engl. J. Med.* 2016;335:99–107.
 25. Davis T.E., Coleman R.L., Holman R.R. et al. Prognostic Significance of Silent Myocardial Infarction in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2013;127:980–7.
 26. Stiles M.C., Seaquist E.R., Yale J.F. et al. Is silent myocardial infarction more common in women with type 2 diabetes than in men? *J. Diabetes Complications.* 2012;26(2):118–22.
 27. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2011;23(32):2999–3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr236
 28. Access N.P., As: AMMNA manuscript; available in P 2012 S 1. P in final edited form, Doi: 10.1002/mus.22074. MN. 2011 S; 44(3):340–345., Polyneuropathy MNCC for D of D, Peter J. Dyck, MD1, Rickey E. Carter, Ph.D2, and William J. Litchy M. Modeling Nerve Conduction Criteria for Diagnosis of Diabetic Polyneuropathy. 2011;44(1):340–345. DOI: 10.1088/1367-2630/15/1/015008.Fluid
 29. Jin H.Y., Park T.S. What is the ideal biological marker in diagnosis of diabetic neuropathies? *J. Diabetes Investig.* 2013;4(2):154–156. DOI: 10.1111/jdi.12054