

Тернопільський національний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Тернопільський національний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**МУСІЄНКО ВОЛОДИМИР АНАТОЛІЙОВИЧ**

УДК 616.441-002-06:616.379-008.64:616.16

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТИРЕОЇДНОЇ ПАТОЛОГІЇ У**  
**ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ**  
**ТА МАКРОСУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ В УМОВАХ**  
**КОМОРБІДНОСТІ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело  
\_\_\_\_\_ В.А. Мусієнко

Науковий керівник – **Марущак Марія Іванівна**, доктор медичних наук,  
професор

Тернопіль – 2022

## АНОТАЦІЯ

*Мусієнко В.А.* Прогнозування ризику розвитку тиреоїдної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу та макросудинних ускладнень в умовах коморбідності – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 2022.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

У дисертації наведено нове, науково-обґрунтоване теоретичне узагальнення та здійснено розв'язання актуального завдання, яке полягає у встановленні основних патогенетичних особливостей коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з дифузним нетоксичним зобом та гіпотиреозом, підвищенні ефективності діагностики та профілактики тиреоїдної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу та прогнозуванні макросудинних ускладнень в умовах їх коморбідного перебігу.

Проведено ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, що перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради протягом 2019 року. У дослідження включено 596 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, що були поділені на 4 дослідних групи в залежності від виявленої коморбідної патології щитоподібної залози.

Критерій включення: клінічні, лабораторні та інструментальні ознаки цукрового діабету 2 типу, дифузного нетоксичного зобу та гіпотиреозу.

Критерії виключення: пацієнти, що мали в анамнезі хвороби щитоподібної залози (крім гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу),

вагітні жінки або в період лактації, пацієнти з інфекційними або серйозними неврологічними, психічними (депресія, тривога та шизофренія), онкологічними захворюваннями, а також ті, хто на момент дослідження приймав гормональні препарати, які можуть прямо чи опосередковано сприяти підвищенню схильності до захворювань щитоподібної залози.

Діагноз цукровий діабет 2 типу було встановлено згідно з рекомендаціями Американської асоціації діабету. Діагностичним критерієм служив глікозильований гемоглобін  $\geq 6,5$  %. Гіпотиреоз діагностували згідно з критеріями Європейської тиреоїдної асоціації: підвищений рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у поєднанні із зниженням рівня тироксину. Дифузний нетоксичний зоб діагностували, якщо при пальпації щитоподібної залози кожна її частка була більша ніж термінальна фаланга великого пальця руки. Дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ) підтверджували збільшенням загального об'єму щитоподібної залози на УЗД та нормальною концентрацією ТТГ у сироватці крові. Функцію щитоподібної залози оцінювали за допомогою визначення концентрації тиреотропного гормону та вільного тироксину у сироватці крові хемілюмінесцентним аналізом. За нормальні значення ТТГ було прийнято показники 0,4-4,0 мкМО/мл, Т4 – 10,3-24,5 пмоль/л. Кожному пацієнту виконували ультразвукове дослідження щитоподібної залози. Об'єм частки розраховували за методом Bruno. Показники індексу маси тіла оцінювали згідно з рекомендаціями ВООЗ. Показники ліпідного профілю сироватки крові вимірювали у лабораторії Тернопільської університетської лікарні. Концентрацію загального холестеролу, триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів високої щільності визначали за допомогою комерційно доступних наборів на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Hitachi, Німеччина).

Розповсюдженість дисфункції щитоподібної залози серед хворих на цукровий діабет 2 типу у нашому дослідженні становить 15,94 %. Порівнюючи дослідні групи за гендерним розподілом отримали значно вищу

частоту дисфункції щитоподібної залози в осіб жіночої статі, тоді як у пацієнтів із лише цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) спостерігали рівномірний розподіл за статевою ознакою. Середній вік хворих становив ( $57 \pm 7,23$ ) роки. За ступенем компенсації переважали пацієнти декомпенсовані.

При порівнянні антропометричних даних між дослідними групами було виявлено вірогідно вищі показники маси тіла та індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів із коморбідним перебігом ЦД2, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу порівняно із пацієнтами з лише ЦД2. Зріст відповідно був нижчим у пацієнтів із ЦД2, гіпотиреозом та дифузним нетоксичним зобом стосовно даних хворих лише із ЦД2. Варто відмітити, що 27,68 % пацієнтів були із надмірною масою тіла, 55,87 % мали ожиріння.

Порівнюючи соціальні фактори, дійшли висновку, що частота коморбідності гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу не залежить від місця проживання, оскільки не знайшли статистично значимої різниці між кількістю міських та сільських жителів у структурі пацієнтів, включених у дослідження.

Загальний об'єм та об'єм правої і лівої часток щитоподібної залози вірогідно були вищими у пацієнтів із групи ЦД2 + ДНЗ та ЦД2 + ГТ + ДНЗ стосовно пацієнтів із лише ЦД2. У групі цукрового діабету 2 типу та коморбідним дифузним нетоксичним зобом 70 % мали збільшення щитоподібної залози I ступеня, 30 % – II ступеня. Водночас у групі з цукровим діабетом, гіпотиреозом та дифузним нетоксичним зобом було 55,56 % із збільшенням щитоподібної залози I ступеня та 44,44 % – II ступеня.

У хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу та дифузного нетоксичного зобу виявлено вірогідно вищий рівень ШОЕ ( $p = <0,001$ ), глікозильованого гемоглобіну ( $p = 0,480$ ), а також прогресує дисліпідемія за рахунок ХС-не-ЛПВЩ ( $p = 0,036$ ), порівняно із хворими на цукровий діабет 2 типу.

При коморбідності цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу виявляються нижчі значення гемоглобіну ( $p = <0,001$ ) та еритроцитів ( $p = 0,043$ ), вірогідно вищий рівень ШОЕ ( $p = 0,047$ ), глікозильованого гемоглобіну (на 10,0 %), а також прогресує дисліпідемія за рахунок холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), холестеролу не ліпопротеїнів високої щільності (ХС-не-ЛПВЩ), залишкового (реманентного) холестеролу (РХС) та триацилгліцеролів, порівняно із хворими на цукровий діабет 2 типу.

У хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу виявляються вірогідно вищі показники ІМТ ( $p = <0,001$ ), зростає глікозильований гемоглобін ( $p = 0,005$ ) та показник ШОЕ ( $p = 0,038$ ), знижується рівень гемоглобіну та еритроцитів ( $p = 0,044$  та  $p = 0,026$ ) порівняно з пацієнтами лише із цукровим діабетом 2 типу, що є загальною тенденцією у хворих на цукровий діабет 2 типу та тиреоїдину патологію.

Порушення ліпідного обміну у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу характеризується вірогідним зниженням рівня ХС-ЛПВЩ ( $p = <0,001$ ), а також підвищенням залишкового холестеролу ( $p = <0,001$ ) та триацилгліцеролів ( $p = 0,008$ ).

Отримані дані вказують на незначні зміни лабораторних показників у хворих на коморбідний перебіг ЦД2 та тиреоїдної патології залежно від ступеня компенсації, зокрема, у хворих на некомпенсований ЦД2 у поєднанні з ДНЗ був вірогідно вищий рівень глікозильованого гемоглобіну, при поєднанні з ГТ – знижений вміст загального протеїну ( $p < 0,05$ ). У хворих при декомпенсації цукрового діабету 2 типу, поєданого з ГТ, а також з ГТ та ДНЗ виявляється вірогідно нижча кількість еозинофілів, стосовно субкомпенсованих пацієнтів.

Розроблений алгоритм та математична модель прогнозування розвитку тиреоїдної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу є високоінформативними і дають можливість завчасно визначити контингент пацієнтів з високою ймовірністю виникнення дифузного нетоксичного зобу на основі визначення рутинних лабораторних показників – глікозильованого гемоглобіну, НОМА індексу, тиреотропного гормону та тироксину, а також гіпотиреозу на основі визначення рутинних лабораторних показників – гемоглобіну, загального холестеролу, ХС-не-ЛПВЩ, глікозильованого гемоглобіну та тиреотропного гормону.

При дослідженні ліпідного профілю вірогідно відрізнялося відношення шансів вище цільових значень за показниками загального ХС, ХС-не-ЛПВЩ та нижче цільових значень за показником ХС-ЛПВЩ у пацієнтів із коморбідним перебігом ЦД2 + ГТ та ЦД2 + ДНЗ. Крім того, у вірогідної більшості пацієнтів з ЦД2 + ГТ рівень ХС-ЛПВЩ був вище цільових значень. У групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ виявлено, що у всіх пацієнтів була вища цільового рівня концентрація загального ХС. Також діагностовано вірогідно більшу кількість пацієнтів із вище цільових значень рівнями тригліцеролів та нижче цільових значень ХС-ЛПВЩ, що вірогідно відрізняється від показників у групі ЦД2. При цьому у хворих на поєднаний перебіг ЦД2, ГТ та ДНЗ вірогідно відрізнялися відношення шансів вище цільових за показником ТГ (у 7,1 рази) та нижче цільових значень за показником ХС-ЛПВЩ (у 8,4 рази).

У пацієнтів з коморбідністю цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу наявність макроангіопатії асоціюється з дисліпідемією, зокрема, загальний ХС ( $p=0,026$ ), ХС-ЛПВЩ ( $p=0,008$ ) та ХС-не-ЛПВЩ ( $p=0,008$ ) вірогідно вищі у хворих із макросудинними ускладненнями. У цих хворих виявляються вірогідно вищі показники загального ХС (на 8,9 %), ТГ (на 30,4 %), ХС-не-ЛПВЩ (на 24,8 %), РХС (на

64,5 %) та нижчі ХС-ЛПВЩ (на 22,9 %) порівняно із пацієнтами з лише ЦД2 та макроангіопатіями.

Рівні загального ХС  $> 5,11$  ммоль/л, ТГ  $\geq 2,03$  ммоль/л, ХС-ЛПНЩ  $\geq 2,97$  ммоль/л та ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,29$  у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідним гіпотиреозом; загальний ХС  $\geq 4,97$  ммоль/л, ТГ  $\geq 2,54$  ммоль/л, ХС-ЛПНЩ  $\geq 3,21$  ммоль/л та ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,20$  ммоль/л у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідним дифузним нетоксичним зобом; загальний ХС  $\geq 4,89$  ммоль/л, ТГ  $\geq 1,56$  ммоль/л, ХС-ЛПНЩ  $\geq 2,93$  ммоль/л, ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,04$  ммоль/л та РХС  $\geq 1,14$  ммоль/л у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зоба можна використовувати для стратифікації пацієнтів із ЦД2 та дисфункцією щитоподібної залози в категорію підвищеного ризику розвитку макросудинних ускладнень.

*Наукова новизна одержаних результатів.* У результаті проведеного наукового дослідження вперше розроблено математичні моделі прогнозування розвитку тиреоїдної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу, які на основі рутинних лабораторних показників дозволяють виокремити контингент пацієнтів з високою ймовірністю виникнення гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу.

Доповнено наукові дані щодо порушень ліпідного профілю при цукровому діабеті 2 типу та його коморбідності. При дослідженні ліпідного профілю вірогідно відрізнялося відношення шансів вище цільових значень за показниками загального ХС, ХС-не-ЛПВЩ та нижче цільових значень за показником ХС-ЛПВЩ у пацієнтів із коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу, а також цукрового діабету 2 типу та дифузного нетоксичного зоба. Крім того, у вірогідної більшості пацієнтів з ЦД2 і гіпотиреозом рівень ХС-ЛПНЩ був вище цільових значень. У групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ виявлено, що у всіх пацієнтів була вища цільового рівня концентрація загального ХС. При цьому у хворих на поєднаний перебіг

цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу вірогідно відрізнялися відношення шансів вище цільових за показником ТГ та загального ХС та нижче цільових значень за показником ХС-ЛПВЩ. Вперше встановлено взаємозв'язок поєднаного перебігу цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу, дифузного нетоксичного зобу та макроангіопатій з дисліпідемією.

Вперше за допомогою ROC-аналізу були розраховані оптимальні точки відсікання параметрів ліпідограми, які визначають відносний ризик макроваскулярних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу та гіпотиреоз: загальний ХС  $> 5,11$  ммоль/л, ТГ  $\geq 2,03$  ммоль/л, ХС-ЛПНЩ  $\geq 2,97$  ммоль/л та ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,29$ ; у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідним дифузним нетоксичним зобом: загальний ХС  $\geq 4,97$  ммоль/л, ТГ  $\geq 2,54$  ммоль/л, ХС-ЛПНЩ  $\geq 3,21$  ммоль/л та ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,20$  ммоль/л; у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зоба загальний ХС  $\geq 4,89$  ммоль/л, ТГ  $\geq 1,56$  ммоль/л, ХС-ЛПНЩ  $\geq 2,93$  ммоль/л, ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,04$  ммоль/л та РХС  $\geq 1,14$  ммоль/л.

*Практичне значення одержаних результатів* полягає в тому, що вони є підставою для ранньої діагностики та прогнозування розвитку тиреоїдної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу, а також впровадження оптимальних точок відсікання параметрів ліпідограми у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зоба для стратифікації пацієнтів із ЦД2 та дисфункцією щитоподібної залози в категорію підвищеного ризику розвитку макросудинних ускладнень.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу; дифузний нетоксичний зоб; гіпотиреоз; кардіоваскулярні ускладнення; коморбідність; патогенез; вуглеводневий обмін; метаболічний статус, гормональний статус, дисліпідемія.



## ANNOTATION

*Musiienko V.A.* Prediction factors for the risk of thyroid pathology in type 2 diabetic patients and macrovascular complications in comorbid conditions. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation of the degree of doctor philosophy in specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, 2022.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

The thesis deals with a new scientifically based theoretical generalization and provides a solution to a pressing matter, which is outlining main pathogenic features typical of comorbid type 2 diabetes in combination with diffuse non-toxic goiter and hypothyroidism, as well as increasing the efficiency of thyroid pathology diagnostics and prophylaxis in patients with type 2 diabetes, and prognosis of macrovascular complications under the condition of their comorbid presence.

Within the research a retrospective analysis was conducted of the medical documentation of patients with type 2 diabetes, who were hospitalized to the Endocrinology department of the municipal non-profit enterprise "Ternopil University Hospital" of Ternopil Regional Council in 2019. The research included 596 patients with T2DM, who were divided into 4 research groups depending on the found comorbid thyroid pathology.

Inclusion criteria: clinical, laboratory, and instrumental signs of T2DM, DNG and hypothyroidism.

Exclusion criteria: patients with thyroid disorders in medical history (except for hypothyroidism and diffuse non-toxic goiter), pregnant and lactating women, patients with infectious, or severe neurological, mental (depression, anxiety, and schizophrenia), oncological disorders, as well as those patients, who at the moment

of the research were taking hormone medications, which can either directly or indirectly promote proneness to thyroid disorders.

T2DM was diagnosed in accordance with the recommendations provided by the American Diabetes Association. Diagnostic criteria was glycosylated hemoglobin  $\geq 6.5\%$ . Hypothyroidism was diagnosed in accordance with the criteria provided by the European Thyroid association, which are: increased level of TSH combined with decreased level of fT4. Diffuse non-toxic goiter was diagnosed if during palpation of thyroid each lobe was bigger than terminal phalanx of thumb. DNG was confirmed by an enlarged volume of thyroid shown by ultrasound and normal concentration of TSH in blood serum. Thyroid function was evaluated with the help of measuring the concentration of thyroid stimulating hormone and free thyroxine in blood serum by the means of chemiluminescent analysis. Normal level of TSH was estimated as 0.4 - 4.0 mU/L, T4 – 10.3 - 24.5 pmol/L. Each patient underwent thyroid ultrasound. Lobe volume was calculated using Brunn`s formula method. Body mass index was calculated following the recommendations by WHO. Serum lipid profile was measured in the laboratory at Ternopil University Hospital. Concentration of total cholesterol, triacylglycerol, high-density lipoprotein cholesterol was measured with the help of commercially available kits using Cobas 6000 Analyzer (Roche Hitachi, Germany).

Thyroid dysfunction prevalence among patients with type 2 diabetes within the scope of our research estimates 15.94%. Comparing the research groups on the basis of sex it was found out that thyroid dysfunction prevalence is higher among women. However, among patients with T2DM exclusively sex distribution was even. Patients` average age was  $57 \pm 7.23$  years old. According to the level of compensation most patients were decompensated.

While comparing anthropometric data of the research groups it was found out that body mass and BMI were significantly higher in patients with comorbid course of T2DM, hypothyroidism and diffuse non-toxic goiter in comparison with patients with T2DM exclusively. At the same time patients with T2DM,

hypothyroidism and diffuse non-toxic goiter were shorter than patients with T2DM exclusively. It should also be noted that 27.68% of patients had excess body weight, while 55.87% struggled with obesity.

Having compared social factors it was concluded that frequency of hypothyroidism and diffuse non-toxic goiter comorbidity does not depend on the place of living, as no statistically important difference between the numbers of urban and rural citizens included into the research was found.

Total volume and volume of each right and left thyroid lobes were significantly higher in patients from the group T2DM + DNG and T2DM + HT + DNG in comparison with patients with T2DM exclusively. Within the group type 2 diabetes and comorbid diffuse non-toxic goiter 70% of patients had thyroid enlargement of the 1st degree, 30% – of the 2nd degree. At the same time, in the group type 2 diabetes, hypothyroidism and diffuse non-toxic goiter 55.56% of patients had thyroid enlargement of the 1st degree, and 44.44% – of the 2nd degree

Patients with comorbid type 2 diabetes and diffuse non-toxic goiter have significantly higher level of ESR ( $p = <0.001$ ), glycosylated hemoglobin ( $p = 0.480$ ); moreover, dyslipidemia progresses due to non-HDL cholesterol ( $p = 0.036$ ), in comparison with patients with type 2 diabetes.

Comorbid type 2 diabetes and hypothyroidism are characterized by lower levels of hemoglobin ( $p = <0.001$ ) and erythrocytes ( $p = 0.043$ ), significantly higher levels of ESR ( $p = 0.047$ ), glycosylated hemoglobin (by 10.0 %); moreover, dyslipidemia progresses due to HDL cholesterol, non-HDL cholesterol, RC and TG, in comparison with patients with type 2 diabetes.

Patients with comorbid type 2 diabetes, hypothyroidism and diffuse non-toxic goiter have significantly higher levels of BMI ( $p = <0.001$ ), glycosylated hemoglobin rises ( $p = 0.005$ ) as well as ESR ( $p = 0.038$ ), levels of hemoglobin and erythrocytes drop ( $p = 0.044$  and  $p = 0.026$ ) in comparison with patients with type 2 diabetes exclusively, which is a general tendency among patients with type 2 diabetes and thyroid disease.

Lipid metabolism disorders in patients with comorbid type 2 diabetes, hypothyroidism and diffuse non-toxic goiter is characterized by significantly decreasing level of HDL cholesterol ( $p = <0.001$ ), as well as increasing levels of remnant cholesterol ( $p = <0.001$ ) and triacylglycerol ( $p = 0.008$ ).

Obtained data indicates slight changes in laboratory results in patients with comorbid T2DM and thyroid dysfunction depending on compensation degree; in particular in patients with uncompensated T2DM combined with DNG glycosylated hemoglobin level was significantly higher, when combined with HT – decreased level of total protein ( $p < 0.05$ ). Patients with decompensation of T2DM combined with HT, as well as HT and DNG have significantly lower amount of eosinophils compared with subcompensated patients.

Designed algorithm and mathematical model of thyroid dysfunction development prognosis in patients with type 2 diabetes are highly informative and give an opportunity to predict the cohort of patient with high risk of development of diffuse non-toxic goiter in advance on the basis of measuring routine laboratory tests results – glycosylated hemoglobin, HOMA-IR, TSH and thyroxine; as well as hypothyroidism on the basis of measuring routine laboratory tests results – hemoglobin, total cholesterol, non-HDL cholesterol, glycosylated hemoglobin and TSH.

Within the course of researching lipid profile it was noted that odds ratio was significantly higher than target levels in regard to the levels of TC, non-HDL cholesterol, and lower than target levels in regard to the level of HDL cholesterol in patients with comorbid T2DM + HT, and T2DM + DNG. Moreover, a significantly bigger amount of patients with T2DM + HT had higher level of LDL cholesterol than target level. Within the group T2DM + HT + DNG it was found out that concentration of TC was higher than target level in all patients. Besides that, a significantly bigger amount of patients was diagnosed with level of TG higher than target levels, and level of HDL cholesterol lower than target levels; that is significantly different from the results in group T2DM. At the same time, in

patients with comorbid T2DM, HT and DNG odds ratio was significantly higher than target levels in regard to the levels of TG (7.1 times) and significantly lower than target levels in regard to the levels of HDL cholesterol (8.4 times).

In patients with comorbid type 2 diabetes, hypothyroidism and diffuse non-toxic goiter the presence of macroangiopathy is associated with dyslipidemia, in particular, TC ( $p=0.026$ ), LDL cholesterol ( $p=0.008$ ) and non-HDL cholesterol ( $p=0.008$ ) are significantly higher in patients with macrovascular complications. These patients have significantly higher levels of TC (by 8.9%), TG (by 30.4%), non-HDL cholesterol (by 24.8%), RC (by 64.5%) and lower level of HDL cholesterol (by 22.9%) in comparison with patients with only T2DM and macroangiopathy.

Levels of TC  $> 5.11$  mmol/L, TG  $\geq 2.03$  mmol/L, LDL cholesterol  $\geq 2.97$  mmol/L and non-HDL cholesterol  $\geq 4.29$  in patients with type 2 diabetes with comorbid hypothyroidism; TC  $\geq 4.97$  mmol/L, TG  $\geq 2.54$  mmol/L, LDL cholesterol  $\geq 3.21$  mmol/L and non-HDL cholesterol  $\geq 4.20$  mmol/L in patients with type 2 diabetes with comorbid diffuse non-toxic goiter; TC  $\geq 4.89$  mmol/L, TG  $\geq 1.56$  mmol/L, LDL cholesterol  $\geq 2.93$  mmol/L, non-HDL cholesterol  $\geq 4.04$  mmol/L and RC  $\geq 1.14$  mmol/L in patients with comorbid type 2 diabetes, hypothyroidism and diffuse non-toxic goiter can be used as a basis for stratification of patients with T2DM and thyroid dysfunction into the category of patients with higher risk of macrovascular complications development.

*Scientific novelty of the obtained research results.* Due to the conducted scientific research mathematical models of thyroid disease development prognosis in patients with type 2 diabetes were designed for the first time; these models give an opportunity to single out cohort of patients with high risk of development of hypothyroidism and diffuse non-toxic goiter on the basis of routine laboratory tests results.

This research adds to the scientific data on lipid profile disorders in patients with T2DM and its comorbidities. Researching lipid profile it was found out that

odds ratio was significantly higher than target levels in regard to the levels of TC, non-HDL cholesterol, and lower than target levels in regard to the level of HDL cholesterol in patients with comorbid T2DM and hypothyroidism, as well as T2DM and diffuse non-toxic goiter. Moreover, a significantly bigger number of patients with T2DM and hypothyroidism had higher level of LDL cholesterol than target level. Within the group T2DM + HT + DNG it was found out that concentration of TC was higher than target level in all patients. At the same time, in patients with comorbid T2DM, HT and DNG odds ratio was significantly higher than target levels in regard to the levels of TG and TC; and significantly lower than target levels in regard to the levels of HDL cholesterol. For the first time the connection among comorbid type 2 diabetes, hypothyroidism, diffuse non-toxic goiter and macroangiopathy with dyslipidemia was established.

For the first time with the help of ROC-analysis optimal lipid profile cut-offs points were calculated; they indicate relative risk of macrovascular complications in patients with T2DM and hypothyroidism: TC > 5.11 mmol/L, TG  $\geq$  2.03 mmol/L, LDL cholesterol  $\geq$  2.97 mmol/L and non-HDL cholesterol  $\geq$  4.29 mmol/L; in patients with type 2 diabetes with comorbid diffuse non-toxic goiter: TC  $\geq$  4.97 mmol/L, TG  $\geq$  2.54 mmol/L, LDL cholesterol  $\geq$  3.21 mmol/L and non-HDL cholesterol  $\geq$  4.20 mmol/L; in patients with comorbid type 2 diabetes, hypothyroidism and diffuse non-toxic goiter TC  $\geq$  4.89 mmol/L, TG  $\geq$  1.56 mmol/L, LDL cholesterol  $\geq$  2.93 mmol/L, non-HDL cholesterol  $\geq$  4.04 mmol/L and RC  $\geq$  1.14 mmol/L.

*Practical value of the obtained results.* Practical value of the obtained results lies in the fact that they are a basis for early diagnostics and development prognosis of thyroid disease in patients with type 2 diabetes, as well as implementing optimal lipid profile cut-offs points in patient with comorbid type 2 diabetes, hypothyroidism and diffuse non-toxic goiter in order to assign patients with T2DM and thyroid dysfunction to the category of patients with high risk of macrovascular complications development

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; diffuse non-toxic goiter; hypothyroidism; macrovascular complications; comorbidity; pathogenesis; hydrocarbon metabolism; metabolic status; hormonal status; dyslipidemia.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. Мусієнко В, Марущак М. Генетичні маркери цукрового діабету 2 типу. Медична та клінічна хімія. 2019;21(4):184–91. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10688. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/10688>
2. Мусієнко В, Марущак М. Цукровий діабет 2 типу та захворювання щитоподібної залози: пошук спільних механізмів. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2020;1:74-82. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.1.11006. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/bmbr/article/view/11006>
3. Мусієнко В, Марущак М. Коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та патологій щитоподібної залози: пошук лабораторних маркерів. Медична та клінічна хімія. 2021;23(4):45-52. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12651. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/12651/11921>
4. Мусієнко В, Марущак М. Особливості коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу: лабораторні дані. Медична та клінічна хімія. 2021;23(3):74-9. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i3.12448. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/12448>
5. Musiienko V, Marushchak M, Sverstiuk A, Filipyuk A, Krynytska I. Prediction factors for the risk of hypothyroidism development in type 2 diabetic patients. PharmacologyOnLine. 2021;3:585-94. **SCOPUS (Q4)** [https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol3/PhOL\\_2021\\_3\\_A063\\_Musiienko.pdf](https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol3/PhOL_2021_3_A063_Musiienko.pdf)
6. Marushchak M, Vivsiana I, Musiienko V, Krynytska I, Kozak K. Subclinical Hypothyroidism as a Contributor to Macrovascular Complications in

Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Acta Clinica Croatica. 2021;60(3):483-95. doi: 10.20471/acc.2021.60.03.20. **SCOPUS (Q3)** <https://hrcak.srce.hr/file/393747>

7. Мусієнко В, Марущак М. Коморбідність цукрового діабету 2 типу та дифузного зоба: дані лабораторного дослідження. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021;4(10):58-63. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12554. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/bmbr/article/view/12554>

8. Musiienko V, Sverstiuk A, Lepyavko A, Mazur L, Danchak S, Lisnianska N. Prediction factors for the risk of diffuse non-toxic goiter development in type 2 diabetic patients. Polski Merkurusz Lekarski. 2022;50(296):94-8. **SCOPUS (Q4)** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35436270/> ; <http://pml.medpress.com.pl/ePUBLI/free/PML296-094.pdf>

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

9. Musiienko V, Marushchak M. Prevalence of comorbid pathology in patients with type 2 diabetes mellitus and thyroid dysfunction. In: 20th International Congress of Young Medical Scientists; 28-30 May. Poznan; 2020, p. 46.

10. Musiienko V, Vivsiana I, Krynytska I, Marushchak M. Lipid profile cutoff values for predicting macrovascular complications in patients with comorbid type 2 diabetes mellitus: role of subclinical hypothyroidism. In: 18th Annual World Congress Insulin Resistance Diabetes & Cardiovascular Disease; 3-6 Desember. Los Angeles, California; 2020, p. 23. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154523.

11. Мусієнко В, Вівсяна І, Марущак М. Показники ліпідного профілю як потенційні маркери макроваскулярних ускладнень у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та субклінічний гіпотиреоз. В: Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм, присвяченої Ювілейним датам



засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О.; 29–30 жовтня. Тернопіль; 2020, с. 77-8.

12. Мусієнко В, Марущак М. Частота дифузного зобу у хворих на цукровий діабет 2 типу та його вплив на вуглеводний обмін. В: Матеріали 81 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнародною участю Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021; 15-16 квітня. Запоріжжя; 2021, с. 97.

13. Musiienko V, Marushchak M. Laboratory peculiarities in patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. In: II International Halich congress on multidisciplinary scientific research; October 29–30, 2021; Istanbul. Istanbul; 2021, p. 142.

14. Musiienko V, Marushchak M. Prediction factors for the risk of hypothyroidism development in type 2 diabetic patients. In: 3rd International conference on medical & health sciences; December 24-25, 2021; Bingol. Bingol; 2021, p. 143.

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів	20
Вступ	22
Розділ 1 Сучасні погляди на епідеміологію, патогенез та перебіг цукрового діабету 2 типу, поєднаного з тиреоїдною патологією (огляд літератури)	28
1.1 Поширеність цукрового діабету 2 типу та його коморбідності	28
1.2 Цукровий діабет 2 типу та захворювання щитоподібної залози: пошук спільних механізмів	33
1.3 Особливості вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з патологією щитоподібної залози	46
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	56
2.1 Характеристика пацієнтів, включених у дослідження	56
2.2 Методи дослідження лабораторних показників	62
2.3 Методика проведення ультразвукового дослідження щитоподібної залози	64
2.4 Статистична обробка результатів	65
Розділ 3 Особливості коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу і тиреоїдної патології та прогнозування ризику її виникнення	67
3.1 Особливості коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу та дифузного нетоксичного зобу	67
3.2 Лабораторні критерії коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу	72
3.3 Пошук маркерів коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу та патології щитоподібної залози	77

3.4 Особливості змін досліджуваних показників у хворих на коморбідність цукрового діабету 2 типу та патології щитоподібної залози залежно ступеня компенсації	83
3.5 Прогнозування ризику виникнення дифузного нетоксичного зобу у хворих на цукровий діабет 2 типу	90
3.6 Прогнозування ризику виникнення гіпотиреозу у хворих на цукровий діабет 2 типу	95
Розділ 4 Прогнозування макроваскулярних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу та тиреоїдну патологію	102
4.1 Гіпотиреоз як потенційний фактор макроваскулярних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу	102
4.2 Відносний ризик макроангіопатій у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним дифузним нетоксичним зобом	
4.3 Показники ліпідограми як маркери ризику виникнення макроангіопатій у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним гіпотиреозом та дифузним нетоксичним зобом	107
	112
Розділ 5 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	119
Висновки	135
Список використаних джерел	137
Додатки	174

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АлАТ	– аланінамінотрансфераза
апо-В	– аполіпопротеїн В
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
ГТ	– гіпотиреоз
ДНЗ	– дифузний нетоксичний зоб
ЗХС	– загальний холестерол
ІМТ	– індекс маси тіла
ІМТ	– індекс маси тіла
ІР	– інсулінорезистентність
НЕЖК	– нестерифіковані жирні кислоти
РХС	– залишковий (реманентний) холестерол
СГТ	– субклінічний гіпотиреоз
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
Т3	– трийодтиронін
Т4	– тироксин
ТГ	– триацигліцероли
ТРГ	– тиреотропін-релізинг-гормон
ТТГ	– тиреотропний гормон
ХС-ЛПВЩ	– холестерол ліпопротеїнів високої щільності
ХС-ЛПДНЩ	– холестерол ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХС-ЛПНЩ	– холестерол ліпопротеїнів низької щільності
ХС-ЛППЩ	– холестерол ліпопротенів проміжної щільності
ХС-не-ЛПВЩ	– холестерол не ліпопротеїнів високої щільності
ЦД	– цукровий діабет
ЦД1	– цукровий діабет 1 типу

- ЦД2 – цукровий діабет 2 типу  
ЩЗ – щитоподібна залоза  
HbA1c – глікований гемоглобін  
НОМА-IR – індекс інсулінорезистентності  
МСV – макроваскулярні ускладнення

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) є одним з найпоширеніших хронічних ендокринних розладів, зумовлюючи низку ускладнень, які пов'язані зі збільшенням захворюваності та смертності [1, 2]. ЦД поширений у 9,3 % населення світу [3]. Рівень смертності від ЦД зріс з 2010 по 2016 рік у розвинутих країнах світу та країнах з низьким рівнем доходу [4], що, насамперед, пов'язане з малорухомим способом життя. В Україні, за даними В.І. Кравченко та співавт., до цього часу реальна кількість хворих на ЦД2 невідома [5], тоді як за даними діабетичного атласу Міжнародної діабетичної федерації поширеність ЦД в Україні складає 8,0 (5,3-15,1) % [6].

Ускладнення ЦД2 виявляються у понад 80 % пацієнтів, з яких 50 % мають два або більше ускладнень [7]. Встановлено, що надмірна маса тіла, ожиріння, дисліпідемія та гіпертензія (32 %, 35 %, 44 % і 23,1 % відповідно), сприяють подальшому ризику ЦД2 та його ускладненням [8]. Результати досліджень показали, що поширеність дисфункції щитоподібної залози вища у пацієнтів з ЦД2, ніж у загальній популяції, з поширеністю в межах 5,4–31,4 % [9-11]. Варто зазначити, що більшість дослідників вивчали поширеність захворювань щитоподібної залози серед пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу (ЦД1) через аутоімунну природу цього захворювання [12, 13], проте М.Ф. Ballyizek та Р.А. Ignat'eva показали, що 76,9 % пацієнтів із ЦД2 мають патологію щитоподібної залози з переважанням дифузного нетоксичного зобу з наступним аутоімунним тиреоїдитом [14]. При цьому автори зазначають, що підвищена частота захворювань щитоподібної залози пов'язана з тривалістю ЦД2 та судинними ускладненнями. Гіперінсулінемія у зв'язку з резистентністю до інсуліну має проліферативний ефект на тканину щитоподібної залози, що призводить до збільшення та утворення вузлів [15]. З іншого боку, R. Kadiyala та співавт. також вказують на високу частоту

гіпотиреозу у пацієнтів із ЦД2 [16]. Р. Talwalkar та співавт. повідомляють про високу поширеність гіпотиреозу у пацієнтів із ЦД2 (24,8 %) і поєднанням ЦД2 та гіпертензії (28,9 %) [17]. Гормони щитоподібної залози відіграють важливу роль у підтримці нормального рівня глюкози в крові, рівня циркулюючого інсуліну та контррегуляторного гормону адреналіну. При цьому, дисфункція тиреоїдних гормонів прискорює структурні зміни в судинній тканині, підвищує загальний периферичний опір, сприяючи розвитку артеріальної гіпертензії, збільшуючи вивільнення норадреналіну, змінюючи вегетативну нервову функцію та знижуючи дофамінергічну активність у мозку. Результати досліджень щодо коморбідності ЦД2, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу в доступній науковій літературі відсутні.

Тому, обґрунтованим є пошук ранніх прогностичних маркерів розвитку тиреоїдної патології у хворих на ЦД2 та макросудинних ускладнень, оскільки рання діагностика може привести не тільки до кращого контролю ЦД, але також може бути корисною в лікуванні ускладнень ЦД, що обумовлює актуальність даного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України на тему «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (№ державної реєстрації 0118U000361), де здобувач є співвиконавцем.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики та профілактики тиреоїдної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу та прогнозування макросудинних ускладнень в умовах їх коморбідного перебігу.

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити лабораторні показники у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та патології щитоподібної залози і виявити можливі маркери їх коморбідного перебігу.

2. Визначити прогностично значущі фактори ризику виникнення тиреоїдної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу на основі лабораторних даних.

3. Розробити алгоритм прогнозування ризику виникнення гіпотиреозу і дифузного зобу у хворих на цукровий діабет 2 типу за математичною моделлю, отриманою за допомогою регресійного аналізу.

4. Проаналізувати показники ліпидограми у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідним гіпотиреозом та дифузним нетоксичним зобом залежно від наявності макроангіопатії.

5. Оцінити прогностичні значення даних ліпідної панелі щодо розвитку макросудинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідним гіпотиреозом, дифузним нетоксичним зобом та їх поєднанням.

*Об'єкт дослідження:* гіпотиреоз та дифузний нетоксичний зоб у хворих на цукровий діабет 2 типу, макроангіопатії при їх коморбідному перебігу.

*Предмет дослідження:* показники загального й біохімічного аналізу крові, вуглеводного й ліпідного обмінів, тиреоїдного статусу у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та тиреоїдної патології.

*Методи дослідження:* анамнестичні; антропометричні; інструментальні (ультразвукова діагностика щитоподібної залози); лабораторні: клінічні (загальний аналіз крові), біохімічні (оцінка ліпідного і вуглеводного обмінів, печінковий і нирковий профілі), імуноферментні (рівень інсуліну, тиреоїдний статус); математико-статистичні (математичні



моделі прогнозування, обробка отриманих цифрових результатів дослідження).

**Наукова новизна одержаних результатів.** У результаті проведеного наукового дослідження вперше розроблені математичні моделі прогнозування розвитку тиреоїдної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу, які на основі рутинних лабораторних показників дозволяють виокремити контингент пацієнтів з високою ймовірністю виникнення гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу.

Доповнено наукові дані щодо порушень ліпідного профілю при ЦД2 та його коморбідності. При дослідженні ліпідного профілю вірогідно відрізнялося відношення шансів вище цільових значень за показниками ЗХС, ХС-не-ЛПВЩ та нижче цільових значень за показником ХС-ЛПВЩ у пацієнтів із коморбідним перебігом ЦД2 та гіпотиреозу, а також ЦД2 та дифузного нетоксичного зоба. Крім того, у вірогідної більшості пацієнтів з ЦД2 і гіпотиреозом рівень ХС-ЛПНЩ був вище цільових значень. У групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ виявлено, що у всіх пацієнтів була вища цільового рівня концентрація ЗХС. При цьому у хворих на поєднаний перебіг ЦД2, ГТ та ДНЗ вірогідно відрізнялися відношення шансів вище цільових за показником ТГ та ЗХС та нижче цільових значень за показником ХС-ЛПВЩ. Вперше встановлено взаємозв'язок поєднаного перебігу цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу, дифузного нетоксичного зобу та макроангіопатій з дисліпідемією.

Вперше за допомогою ROC-аналізу були розраховані оптимальні точки відсікання параметрів ліпідограми, які визначають відносний ризик макроваскулярних ускладнень у хворих на ЦД2 та гіпотиреоз: ЗХС  $> 5,11$  ммоль/л, ТГ  $\geq 2,03$  ммоль/л, ХС-ЛПНЩ  $\geq 2,97$  ммоль/л та ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,29$ ; у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідним дифузним нетоксичним зобом: ЗХС  $\geq 4,97$  ммоль/л, ТГ  $\geq 2,54$  ммоль/л, ХС-ЛПНЩ  $\geq 3,21$  ммоль/л та ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,20$  ммоль/л; у хворих на коморбідний

перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зоба  $ZXC \geq 4,89$  ммоль/л,  $TG \geq 1,56$  ммоль/л,  $XC\text{-ЛПНЩ} \geq 2,93$  ммоль/л,  $XC\text{-не-ЛПВЩ} \geq 4,04$  ммоль/л та  $PXC \geq 1,14$  ммоль/л можна.

**Практичне значення одержаних результатів.** Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що вони є підставою для ранньої діагностики та прогнозування розвитку тиреоїдної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу, а також впровадження оптимальних точок відсікання параметрів ліпідограми у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зоба для стратифікації пацієнтів із ЦД2 та дисфункцією щитоподібної залози в категорію підвищеного ризику розвитку макросудинних ускладнень.

Теоретичні положення дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету та Івано-Франківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора, який проаналізував наукові праці з досліджуваної теми, виконав патентно-інформаційний пошук, провів ретроспективний аналіз медичної документації, виконав статистичну обробку отриманих даних, проаналізував та зробив підсумки щодо отриманих результатів. Сформував базові наукові положення та висновки дисертації, оформивши та написавши дисертаційну роботу. Розробив концепцію та алгоритм виконання дисертаційної роботи спільно із науковим керівником. Фактичний матеріал дисертації висвітлено у наукових працях, опублікованих у співавторстві.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи оприлюднено на 20th International Congress of Young Medical Scientists (Poznan, 2020), 81 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та

фармації – 2021» (Запоріжжя, 2021), 18th Annual World Congress Insulin Resistance Diabetes & Cardiovascular Disease (Los Angeles, 2020), XII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяченій Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О., Галицькі читання II (Тернопіль, 2020), II International Halich congress on multidisciplinary scientific research (Istanbul, 2021), International conference on medical & health sciences (Bingol, 2021).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, із яких 3 статті в іноземних періодичних виданнях, що індексуються у наукометричній базі SCOPUS, 5 – у фахових виданнях, що включені у Перелік наукових фахових видань України, 6 публікацій в матеріалах наукових конференцій і конгресів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 180 сторінках друкованого тексту і складається із 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, що містить 289 бібліографічних описів, та додатків. Роботу проілюстровано 48 таблицями та 15 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 43 сторінках.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ПЕРЕБІГ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ, ПОЄДНАНОГО З ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1 Поширеність цукрового діабету 2 типу та його коморбідності

Цукровий діабет є глобальною проблемою охорони здоров'я у зв'язку з швидкими культурними та соціальними змінами, постарінням населення, посиленням урбанізації, зміною харчування, зменшенням фізичної активності. Цукровий діабет є найпоширенішим ендокринним розладом у всьому світі [18]. Показники захворюваності на цукровий діабет сягнули ендемічних значень, що являється серйозним викликом для сучасної системи охорони здоров'я. У 2021 в світі нараховується 537 мільйонів хворих на діабет. Це відповідає 10,5 % населення Землі і прогнозується подальше зростання до 643 мільйонів до 2030, та 783 мільйони до 2045. Також у 2021 році нараховують 541 мільйонів людей що страждають порушеною толерантністю до глюкози. Значне занепокоєння також викликає велика кількість не діагностованого діабету (45 %). Майже 90 % людей з не діагностованим діабетом живуть у країнах з низьким і середнім рівнем доходу [19]. Пацієнти із ЦД2 складають майже 90 % усіх хворих на діабет [20]. Загалом захворюваність на цукровий діабет 2 типу постійно зростає у всіх регіонах планети, що тісно пов'язано з ожирінням та інсулінрезистентністю [21, 22]. Цукровий діабет 2 типу також часто реєструється серед підлітків та молодих людей [23]. Існують стійкі докази того, що ЦД2 можна запобігти або відстрочити, також є дані, що ремісія ЦД2 іноді може бути можливою [20]. При ЦД2 гіперглікемія спочатку є результатом нездатності клітин організму адекватно реагувати на інсулін, що називається інсулінорезистентністю. З настанням інсулінорезистентності

гормон стає менш ефективним і з часом викликає збільшення вироблення інсуліну. Згодом може розвинутися недостатнє вироблення інсуліну в результаті неспроможності бета-клітин підшлункової залози відповідати потребам. ЦД2 може мати симптоми, подібні до ЦД1, але загалом симптоми набагато менш виражені, і стан може бути абсолютно безсимптомним. Крім того, точний час виникнення ЦД2, як правило, визначити неможливо. Як наслідок, часто є тривалий попередній діагностичний період, і від однієї третини до половини людей із ЦД2 у популяції можуть бути не діагностовані [24, 25].

Якщо ЦД2 не лікувати це може призвести до частих госпіталізацій та передчасної смерті. Більшість пацієнтів з ЦД2 мають хоча б одне ускладнення [26]. Цукровий діабет вражає багато органів і систем організму, що призводить до швидкого розвитку ускладнень, та спричиняють інвалідність і смертність [27, 28]. ЦД2 скорочує очікувану тривалість життя на цілих 10 років, причому серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті пацієнтів із ЦД2 [29]. Наприклад, у Сполучених Штатах смертність від ССЗ приблизно в 2 рази вища серед хворих із цукровим діабетом [30]. Повідомляється що пацієнти з ЦД мають в 2-4 рази підвищену ймовірність розвитку ССЗ, при цьому ЦД2 є незалежним фактором ризику інсульту та інфаркту міокарда. Хворі на ЦД2 мали на 15 % підвищений ризик передчасної смерті [31]. Однак відносний ризик ССЗ може відрізнятись в різних регіонах і між країнами з високим і низьким рівнем доходу, і є мало конкретних даних щодо цієї мінливості [34-36]. Зв'язок між ЦД2 та ССЗ підтримується хронічним запаленням судин, дисфункцією ендотелію та тромбоцитів, що схиляє таких пацієнтів до макросудинних ускладнень ще до встановлення діагнозу ЦД2 [32, 33]. На ризик також сильно впливають куріння та низький рівень фізичної активності. Контроль артеріального тиску та рівня глюкози, використання препаратів, що знижують рівень холестерину, можуть значно зменшити ризик розвитку ССЗ.

Європейські рекомендації щодо профілактики ССЗ перераховують такі статистично значущі фактори розвитку ССЗ з летальним наслідком: стать, вік, рівень холестерину, артеріальний тиск та куріння [34]. У той же час ЦД2 асоціюється не тільки з гіперхолестеринемією, а й з іншими порушеннями ліпідного обміну, такими як дисліпідемія [35, 36], що виявляється у 72–85 % пацієнтів із ЦД2 [37].

Зараз пандемія ожиріння та надмірної ваги вражає майже кожную культуру та етнічну групу, покладаючи величезний тягар на сучасні системи охорони здоров'я. Серед численних супутніх захворювань, пов'язаних із надлишковою вагою, найпомітнішими є цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні захворювання та деякі види, переважно, шлунково-кишкового раку [38]. Ожиріння є одним із основних факторів ризику розвитку діабету 2 типу. Тому втрата ваги, досягнута дієтою, фармакологією або бариатричною хірургією [39-41] покращує метаболічний контроль, і численні клінічні дослідження продемонстрували, що втрата ваги з вирахуванням плацебо навіть на 5 % є достатньою для того, щоб показати значне покращення системного метаболізму глюкози та інших супутніх захворювань, пов'язаних з ожирінням [42]. Ще більше підкреслюючи прямий зв'язок між масою тіла і контролем глюкози, втрата ваги, викликана бариатричною хірургією, найчастіше призводить до значного покращення протікання діабету 2 типу. Це спостереження спонукало Американську діабетичну асоціацію навіть рекомендувати таке хірургічне втручання за певних обставин для лікування цукрового ЦД2 [43]. Оскільки кореляція між масою тіла та контролем рівня глюкози надійно підтверджена численними доклінічними та клінічними дослідженнями [44], препарати для контролю маси тіла інтуїтивно є перспективними для покращення метаболізму глюкози. У відповідності з цим яскравими прикладами такої стратегії є, наприклад введення міметиків GLP-1, які не тільки покращують глікемічний контроль за рахунок інсулінотропної дії, але також опосередковано покращують метаболізм

глюкози через здатність знижувати масу тіла за рахунок центральної регуляції споживання їжі [45]. Хоча було показано, що безліч препаратів для зниження ваги мають сприятливий вплив на глікемію, включаючи міметики GLP-1 [46], гормони щитоподібної залози, амфетаміни, серотонінергічні засоби або інгібітори ліпази [47-49], як відомо, гормони, здатні збільшувати масу тіла, скоріше погіршуючи метаболізм глюкози. Яскравим прикладом останнього є пептидний гормон грелін, що походить від кишківника, який збільшує масу тіла та жирову масу тіла за рахунок активації гіпоталамуса та шляхом незалежної стимуляції ліпогенезу від прийому їжі [50].

Цукровий діабет є основною причиною смертності у всьому світі, хоча його вплив залежить від регіону. Без урахування ризиків смертності, пов'язаних з пандемією COVID-19, приблизно 6,7 мільйонів дорослих у віці від 20 до 79 років померли від цукрового діабету або його ускладнень у 2021 році. Це відповідає 12,2 % смертей у світі від усіх причин у цій віковій групі. Приблизно одна третина (32,6 %) всіх смертей від цукрового діабету припадає на людей працездатного віку (віком до 60 років). Це відповідає 11,8 % загальної кількості смертей у світі серед людей до 60 років [20].

Проведені дослідження показали, що люди з цукровим діабетом мали особливо високий ризик розвитку важких ускладнень від інфекції COVID-19, включаючи пневмонію, гострий респіраторний дистрес-синдром та дихальну недостатність [51-53]. Також люди з цукровим діабетом мали більшу потребу в госпіталізації, штучній вентиляції легень та інших заходах підтримання життя, ніж люди без цукрового діабету [53-55].

До основних факторів етіологічного ризику ЦД2 відносять вік, ожиріння, сімейний анамнез, етнічну приналежність, малорухливий спосіб життя та харчування [56]. Ці фактори, очевидно, відіграють головну роль у розвитку діабету, проте вони мають різний вплив, оскільки при однакових

етіологічних чинниках не у всіх осіб розвивається ЦД2 [57]. Тому вважається, що ЦД2 є полігенним розладом, який розвивається через складну взаємодію між декількома генами та факторами навколишнього середовища. Темпи дослідження складної генетики ЦД2 протягом останнього десятиліття були вражаючими. На даний час відомо понад 300 локусів, які тісно пов'язані з ЦД2 [58, 59]. Тому, важливо проаналізувати сучасні генетичні маркери, які беруть участь у механізмах розвитку цукрового діабету 2 типу.

Поліморфізм гену *KCNJ11* rs5219 був пов'язаний з ЦД2 у кількох великих дослідженнях, і ця знахідка була підтверджена декількома останніми дослідженнями асоціації, пов'язаних з геномом (GWAS) [60]. Ген *TCF7L2* вважається одним з найважливіших генів-кандидатів, який відіграє головну роль у гомеостазі глюкози в крові та функції бета-клітин [61]. Сильну асоціацію *TCF7L2* з ЦД2 було показано у дослідженнях для різних етнічних груп та зосереджені на п'яти одномолекулярних поліморфізмах (rs12255372, rs7903146, rs7901695, rs11196205 та rs7895340) *TCF7L2* [62-63]. Ген *PPARG* кодує рецептор, що активує проліферацію пероксисом гамма та є мішенню для гіпоглікемічних препаратів, відомих як тiazолідиндіони [64]. Одна з форм гена *PPARγ* (Pro) знижує чутливість до інсуліну та збільшує ризик ЦД2 у кілька разів [65, 66]. Ген *IRS1* кодує однойменний білок. [67-69]. Його поліморфізми Gly972Arg, Pro170Arg та Met209Thr [70] пов'язані із ЦД2 та асоціюються зі зниженням фосфатидил інозитол-3-кіназної активності, що призводить до інсулінорезистентності різного ступеня вираженості [71]. Ген *PON 1* кодує білок параоксоназу 1, що належить до гідролаз. Поліморфізми алелей Q192R та L55M та ензимна активність параоксонази 1, а також сприйнятливості до розвитку певних захворювань, пов'язаних з параоксоназами відрізняються між популяціями [72]. Результати GWAS показали, що поліморфізм rs13266634 гена *SLC30A8* сильно пов'язаний із зменшенням вивільнення інсуліну та сприйнятливостю до ЦД2 [73]. Асоціація була підтверджена у європейців та азійських груп населення [74-



78]. Підтверджено що поліморфізм rs9939609 гена FTO GWAS ЦД у європейського населення через вплив на індекс маси тіла.

Визначення ролі поліморфізму генів у розвитку і прогресуванні цукрового діабету 2 типу відкриває шлях для нових підходів до діагностики, стратифікації, моніторингу, профілактики та лікування даного захворювання.

1.2 Цукровий діабет 2 типу та захворювання щитоподібної залози: пошук спільних механізмів

Цукровий діабет та захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) – два найпоширеніші ендокринні порушення в клінічній практиці, оскільки порушення обміну речовин, інсуліну та тиреоїдних гормонів можуть впливати один на одного [79]. Виробляючи гормони щитоподібна залоза відіграє важливу роль у регулюванні метаболічних процесів організму людини. Йод є важливим компонентом цих гормонів і його дефіцит може сильно вплинути на їх продукцію [80].

Розповсюдженість дисфункції ЩЗ залежить від віку, статі, расової приналежності, а також географічно в залежності від кількості споживання йоду населенням [81]. У ряді робіт повідомляється про поширеність дисфункції щитоподібної залози серед хворих на діабет у межах від 2,2 до 17 % [9, 82, 83]. Однак у кількох дослідженнях спостерігається дуже висока поширеність дисфункції ЩЗ при діабеті 2 типу, тобто 31 % та 46,5 % відповідно [84, 85]. Вплив розладу ЩЗ на діабет відомий з 1979 року [86]. Розлади ЩЗ не лише погіршують метаболічний контроль, але й впливають на лікування діабету [87]. В останні роки науковці все більше уваги приділяють хворим із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та дисфункцією ЩЗ.

Щитоподібна залоза – одна з найбільших ендокринних залоз в організмі. Гормони ЩЗ – це регуляторні гормони, які впливають на обмінні

процеси в усьому організмі, а також відіграють життєво важливу роль у гомеостазі глюкози, контролюючи секрецію інсуліну та впливаючи на надходження глюкози в кров [88]. Тиреотропін-релізінг-гормон (ТРГ) – це гормон, що секретується гіпоталамусом, регулює синтез та вивільнення тиреотропного гормону (ТТГ) із гіпофіза, який стимулює вироблення та секрецію тиреоїдних (трийодтиронін та тироксин) гормонів щитоподібною залозою. Через класичний цикл зворотного зв'язку тиреоїдні гормони гальмують вироблення ТРГ та ТТГ. У тканинах-мішенях дейодиназа типу 1 і 2 перетворює тироксин (Т4) в активний гормон – трийодтиронін (Т3), тоді як дейодиназа типу 3 перетворює тироксин в неактивний зворотний трийодтиронін.

Дисфункція ЩЗ може проявлятися кількома шляхами – при збільшеному синтезі тиреоїдних гормонів виникає гіпертиреоз, зменшення ж веде до гіпотиреозу, при збільшенні залози у розмірах виникає дифузний або вузловий зоб, також може протікати безсимптомно у вигляді субклінічного гіпо- або гіпертиреозу [89]. Перші дві ендокринопатії викликаються аутоімунним процесом, і вони включаються до спектру аутоімунних захворювань щитоподібною залози.

Гормони щитоподібною залози впливають на метаболізм глюкози за допомогою кількох механізмів. Давно було визнано, що гіпертиреоз сприяє гіперглікемії [90]. Під час гіпертиреозу період напіввиведення інсуліну скорочується, швидше за все, внаслідок збільшення швидкості деградації та посиленого вивільнення біологічно неактивних попередників інсуліну [91]. При нелікованому гіпертиреозі спостерігалось підвищення рівня проінсуліну у відповідь на прийом їжі [92]. Крім того, нелікований гіпертиреоз був пов'язаний зі зниженим співвідношенням С-пептиду до проінсуліну [93]. Іншим механізмом, що пояснює зв'язок між гіпертиреозом і гіперглікемією, є збільшення всмоктування глюкози в кишечнику, опосередковане надлишком гормонів ЩЗ. Ендогенне вироблення глюкози також посилюється при

гіпертиреозі за допомогою кількох механізмів. Тиреоїдні гормони викликають підвищення концентрації GLUT-2 у плазматичній мембрані гепатоцитів, який є основним транспортером глюкози в печінці, і, отже, підвищений рівень GLUT-2 сприяє підвищенню вироблення глюкози печінкою та порушенням метаболізму глюкози [94]. Крім того, при гіпертиреозі спостерігається посилення ліполізу, що призводить до збільшення вільних жирних кислот, що стимулює глюконеогенез. Також порушується окислення глюкози, що призводить до надлишкової продукції лактату, який вступає в цикл Корі і сприяє подальшому печінковому глюконеогенезу. Підвищення рівнів гормону росту, глюкагону та катехоламінів, пов'язане з гіпертиреозом, додатково сприяє порушенню толерантності до глюкози [95]. У хворих на цукровий діабет та гіпертиреоз частіше виникає діабетичний кетоацидоз, як наслідок погіршеного глікемічного контролю [96].

Що стосується гіпотиреозу, то на метаболізм глюкози також впливає кілька механізмів. Спостерігається знижена швидкість продукції глюкози печінкою при гіпотиреозі, що пояснює зниження потреби в інсуліні у пацієнтів з гіпотиреоїдним діабетом. Повторювані епізоди гіпоглікемії є ознаками розвитку гіпотиреозу у пацієнтів з ЦД1, а замісна терапія гормонами щитоподібної залози зменшувала коливання рівня глюкози в крові [97]. З іншого боку, як клінічний, так і субклінічний гіпотиреоз були визнані інсулінорезистентними станами [98]. Повідомляється про вищий рівень ТТГ у пацієнтів із метаболічним синдромом, що може свідчити про роль субклінічного гіпотиреозу як фактора ризику виникнення метаболічного синдрому [99]. Крім того було виявлено підвищену частоту метаболічного синдрому при субклінічному та явному гіпотиреозі порівняно зі здоровими об'єктами. Тому доречно досліджувати у пацієнтів з вперше діагностованим метаболічним синдромом рівень гормонів щитоподібної залози. Також існує підвищений ризик розвитку нефропатії у пацієнтів з ЦД2 та субклінічним

гіпотиреозом [100], що можна пояснити зниженням серцевого викиду та збільшенням периферичного судинного опору, що спостерігається при гіпотиреозі, і, як наслідок, зниженням ниркового кровотоку та швидкості клубочкової фільтрації [101]. Лікування гіпотиреозу може покращувати функцію нирок у хворих на цукровий діабет [102]. Ретинопатія протікає складніше у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом та цукровим діабетом порівняно з еутиреоїдними діабетиками [103].

Високий чи низький рівень гормонів щитоподібної залози пов'язані з периферичною резистентністю до інсуліну [104]. Показано, що Т3 відіграє роль у захисті  $\beta$ -клітин підшлункової залози від апоптозу [105]. Цукровий діабет порушує функцію щитоподібної залози, впливаючи як на гіпоталамічний контроль вироблення ТТГ, так і на трансформацію Т4 до Т3 в периферичній тканині [106]. Тому пацієнтів з діабетом потрібно обстежувати на предмет дисфункції щитоподібної залози. Підвищений рівень ТТГ у хворих на діабет може бути результатом прийому медикаментів, які пригнічують рівень вільного Т4 [81]. Інша причина – інсулін, який підвищує рівень Т4, пригнічуючи рівень Т3, пригнічуючи печінкову конверсію Т4 в Т3. Також причиною можуть бути аутоімунні захворювання та поширеність тиреоїдних антитіл у хворих на ЦД2 [107].

Гормони щитоподібної залози можуть впливати на метаболізм вуглеводів через їх взаємодію з адипоцитокінами та гормонами кишечника. Адипонектин є найпоширенішим адипоцитокіном, який секретується жировою тканиною, і має важливі властивості, що сенсibiliзують інсулін. Було показано, що низький рівень адипонектину підвищує ризик розвитку ЦД2. Адипонектин і гормони щитоподібної залози мають деякі біологічні властивості, включаючи зменшення жиру в організмі за рахунок посилення термогенезу та окислення ліпідів [108]. Було припущено, що адипонектин може впливати на вироблення гормонів ЩЗ через свою взаємодію з рецептором  $gC1q$ , що міститься в мітохондріях щитоподібної залози [109]. З

іншого боку, нещодавно було показано, що ТЗ на моделях щурів виявляв інгібуючий ефект на експресію мРНК адипонектину, особливо на білій жировій тканині [110]. Зв'язок між гормонами щитоподібної залози та адипонектином ще належить з'ясувати, і обмежені дослідження, присвячені цьому питанню, показали суперечливі результати. Деякі дослідження показали, що адипонектин підвищується при гіпертиреозі [111], тоді як інші дослідження повідомляють про незмінні рівні при надлишку гормонів щитоподібної залози [112]. При гіпотиреозі виявляли знижений рівень адипонектину [113]. Тому поки що не можна зробити жодного певного висновку, і необхідні подальші дослідження, щоб прояснити вищезазначені суперечки.

Лептин – ще один гормон, що виробляється адипоцитами, який регулює витрати енергії та масу тіла. Кореляція між лептином і гормонами щитоподібної залози була продемонстрована в кількох дослідженнях. Однак результати також були суперечливими. Деякі дослідження показали зниження рівня лептину при гіпертиреозі [114], тоді як інші спостерігали незмінні рівні [115]. Подібним чином повідомлялося про підвищені [115], незмінні [116] і навіть знижені [117] значення лептину у пацієнтів з гіпотиреозом. Підвищення рівня лептину та інсуліну в сироватці крові було описано у собак з гіпотиреозом [118]. Зміни жирової маси, що супроводжують захворювання щитоподібної залози, ускладнюють інтерпретацію результатів досліджень лептину та дисфункції щитоподібної залози. Однак складна взаємодія між гормонами щитоподібної залози та лептину та його можливий вплив на вуглеводний обмін ще не з'ясовані.

Грелін отримують з препрогреліну, попередника з 117 амінокислот, який виробляється Х/А-подібними клітинами шлунка [119]. Препрогрелін розщеплюється на невеликий сигнальний пептид, грелін і обестатин. Раніше вважалося, що обестатин відіграє певну роль у споживанні їжі через дію на

рецептор, пов'язаний з G-білком 39 (GPR39), але це не знайшло підтвердження [120]. Було показано, що він має ряд діабетогенних ефектів, включаючи зниження секреції інсулін-сенсibiliзуючого гормону адипонектину [121]. Крім того, грелін циркулює у двох різних формах: ацильований і дезацильований грелін, причому останній є основною циркулюючою формою. Рівень греліну нижчий у пацієнтів із ожирінням та у хворих на цукровий діабет 2 типу, стан, пов'язаний з гіперінсулінемією [122]. Знижені рівні греліну спостерігалися у пацієнтів з гіпертиреозом [123], і ці рівні підвищувалися до нормальних значень після фармакологічного лікування гіпертиреозу [124]. Гіпертиреоз, як стан негативного енергетичного балансу, повинен призвести до підвищення рівня греліну. Цікаво, що рівень греліну схоже, корелює з резистентністю до інсуліну, а не з споживанням їжі та енергетичним балансом [125]. Гіпертиреоз асоціюється з інсулінорезистентністю [125], а гіперінсулінемія пригнічує рівень греліну [126]. Підвищений рівень греліну спостерігався у пацієнтів з гіпотиреозом, і ці рівні нормалізувалися при лікуванні L-тироксинам [127]. У моделях з гіпотиреозом щурів виявлено підвищення рівня циркулюючого греліну та мРНК греліну шлунка [128]. Проте в інших дослідженнях повідомлялося, що у пацієнтів з гіпотиреозом рівень греліну статистично не відрізнявся ніж у здорових людей, крім того він не змінювався після корекції гормонів щитоподібної залози [129]. Тому обмежена кількість досліджень, що оцінюють зв'язок між дисфункцією щитоподібної залози, з одного боку, і греліном та адипокінами, з іншого, дали суперечливі результати. Ці невідповідності потенційно можна пояснити відмінностями в індивідуальних характеристиках, змінами жирової маси та витрат енергії, що супроводжують гіпер- або гіпотиреоз, тривалість і ступінь дисфункції щитоподібної залози, а також варіабельність аналізів, що використовуються для гормональних вимірювань, зокрема греліну. Як згадувалося раніше, грелін циркулює у двох основних формах: ацилгрелін, який надає стимулюючу дію на споживання

їжі, і дезацил грелін, який зменшує споживання їжі, викликаючи стан негативного енергетичного балансу.

Деякі дослідження показали, що рівень циркуляції фактору диференціації росту 15 (GDF-15) у пацієнтів із ЦД2 був значно вищим [130] та пов'язаним з гіперплазією клітин при ЦД2 [131]. Також GDF-15 пов'язаний із збільшенням ризику раку при ЦД2 [131]. Оскільки GDF-15 володіє потенційною здатністю до активізації росту клітин, а його циркулюючі концентрації при діабеті 2 типу підвищені, логічно розглядати GDF-15 як перспективного кандидата для оцінки ризику дисфункції ЩЗ у хворих на ЦД2. Деякі дослідження показали, що GDF-15 пов'язаний зі злякисною фолікулярною неоплазією щитоподібної залози [132].

Кілька авторів повідомили про позитивні кореляції між дефіцитом вітаміну D та дисфункцією ЩЗ серед пацієнтів з ЦД2 [133, 134]. Його вплив на захворювання щитоподібної залози широко висвітлюються в клінічній практиці [133, 135]. Дефіцит вітаміну D та ЦД2 зазвичай визнаються ускладненням та ризиком захворювання щитоподібної залози. Хоча варто зазначити, що можливу роль дефіциту вітаміну D можна розглядати у патогенезі як ЦД, так і захворювання ЩЗ. Однак він також може бути вторинним для цих захворювань. Пероральні протидіабетичні препарати, а також терапевтичне обмеження дієти можуть впливати на рівень вітаміну D у пацієнтів з діабетом. Крім того, дисфункція щитоподібної залози може також змінювати споживання вітаміну D, абсорбцію або метаболізм.

Дейодиназа II типу (D2) кодується геном DIO2 і каталізує перетворення T4 у біоактивний T3. Хоча точна роль експресії DIO2 та активності D2 у білій жировій тканині у сприянні патогенезу ЦД2, залишається майже невідомими, останні дослідження показують потенційний вплив. Як поліфеноли, так і жовчні кислоти посилюють експресію / активацію DIO2, покращують мітохондріальне дихання у білій жировій тканині та скелетних

м'язах та посилюють втрату ваги [136]. Крім того, поліморфізми в D1O2 були пов'язані з підвищеною резистентністю до інсуліну, ризиком розвитку ЦД2 та поганим контролем глікемії [137]. На сьогоднішній день було знайдено кілька поліморфізмів D1O2, які можуть впливати на рівень гормонів щитоподібної залози. Виявлено, що часто зустрічається поліморфізм Thr92Ala, що пов'язується з ожирінням та інсулінорезистентністю. Активність D2 виявилася зниженою серед гомозиготних варіантів Ala92Ala порівняно з Thr / Thr та гетерозиготними генотипами Thr / Ala [138]. Поліморфізм D1O2 Thr92Ala також був пов'язаний з підвищеним ризиком остеоартриту, гіпертонічної хвороби, дифузним токсичним зобом, зміни когнітивної сфери, пов'язаних з дефіцитом йоду а також зменшення кісткової маси [138]. Цікаво, що більшість цих асоціацій не залежать від рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові, що підкреслює важливість місцевої регуляції тиреоїдних гормонів у периферичних тканинах.

Хворі на цукровий діабет 2 типу частіше хворіють первинним гіпотиреозом та мають вищі рівні вільного трийодтироніну та тиреотропного гормонів порівняно із еутиреоїдними особами [139]. Поширеність гіпертиреозу становить від 0,2 % до 1,3 % у країнах із достатнім споживанням йоду [140]. Мета-аналіз європейських досліджень оцінив середній показник поширеності 0,75 % та рівень захворюваності 51 випадок на 100 000 на рік [141]. При цьому жінки хворіють у 10 разів частіше ніж чоловіки [142]. Загалом, захворюваність на гіпертиреоз залежить від споживання йоду населенням, причому більш високі показники гіпертиреозу виникають у країнах з дефіцитом йоду [104]. З іншого боку, у хворих на ЦД2 за оцінкою різних авторів поширеність ГТ коливається від 5,7 % до 37,1 % [10, 17, 143].

Гіпотиреоз часто є результатом аутоімунного руйнування фолікулів щитоподібної залози за допомогою антитіл. Вік, стать та сімейний анамнез захворювання щитоподібної залози розглядаються як споріднені фактори



гіпотиреозу у хворих на ЦД2 [10]. Однак асоціації між гіпотиреозом та курінням, рівнем ліпопротеїнів та тривалістю діабету є непереконливими та конфліктними [144]. Перехресне дослідження показало, що жіноча стать, сімейний анамнез захворювання щитоподібної залози та куріння можуть збільшити ризик виникнення гіпотиреозу у хворих на діабет [145]. Giandalia A. та ін. також було встановлено, що жінки з діабетом мали нижчий рівень вільного Т4 та більш високий рівень ТТГ у сироватці крові порівняно з чоловіками, хворими на діабет [146]. Явний та субклінічний гіпотиреоз може призвести до порушення функції нирок через зменшення ШКФ, змін у роботі серця та судин, а також до порушення ренін-ангіотензинової системи [147]. Гіпотиреоз також асоціювався з неалкогольною жировою хворобою печінки, смертністю від раку, артритом та дисфункцією нирок, але причинність у цих ситуаціях суперечлива [148]. Крім того, лікування гіпотиреозу може покращити чутливість до інсуліну [149]. Також деякі перспективні дослідження [149, 150] показали, що лікування левотироксином може значно знизити співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі і має захисну дію на нирки у пацієнтів з діабетичною нефропатією. Навпаки, було встановлено, що пацієнти з поганим контролем глікемії мають високий ризик виникнення субклінічного гіпотиреозу [151], можливо, через стимулюючу дію більш високих рівнів лептину на вісь гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза [152].

Також поєднання гіпотиреозу та діабету характеризується більш частими ускладненнями діабету, погіршенням глікемічного контролю та більш вираженими негативними змінами ліпідного обміну, а також спостерігається додатковий негативний вплив на серцево-судинну систему [153, 154].

Субклінічний гіпотиреоз (СГТ) визначається як безсимптомний стан, який характеризується високою сироватковою концентрацією ТТГ та нормальною сироватковою концентрацією Т4. Субклінічний гіпотиреоз часто

не діагностується через його непомітні симптоми. Однак він являє собою легку недостатність щитоподібної залози і має несприятливі клінічні наслідки. Субклінічний гіпотиреоз не є рідкісним ендокринним розладом, оскільки, як повідомляється, його поширеність варіювала від 4 % до 10 % [155]. Характерними ознаками СГТ є виражені зміни в метаболізмі вуглеводів і ліпідів, такі як зниження всмоктування глюкози в шлунково-кишковому тракті, тривале нагромадження глюкози на периферії, посилення глюконеогенезу, зниження викиду глюкози печінкою, зниження утилізації глюкози в печінці та гіперліпідемія. Патогенез СГТ пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією, гіперліпідемією та атеросклерозом, які збільшують ризик серцево-судинних захворювань [155]. Зв'язок між СГТ та цукрового діабету добре відомий і його поширеність при коливалася від 2,2 % до 17 % [155]. Близько 2-5 % пацієнтів із СГТ можуть прогресувати у явний гіпотиреоз за рік, якщо не лікуватись [79] та викликати несприятливі клінічні наслідки. В декількох дослідженнях було помічено зв'язок між СГТ та ішемічною хворобою серця, хоча результати були суперечливими [156, 157]. Проте лише незначна частина з них була зосереджена на популяції з діабетом. Існує ряд факторів, що визначають клінічне прогресування СГТ при ЦД2. Вони включають потенційне прогресування до явного гіпотиреозу, метаболічний контроль діабету та досягнуті позитивні результати лікування гормонами щитоподібної залози [158]. Поряд з цими змінами, СГТ впливає на секрецію інсуліну та впливає як на мікро-, так і на макросудинні функції, підвищуючи серцево-судинні ризики у пацієнтів із цукровим діабетом [159-161]. На даний час існує не достатня кількість даних про взаємозв'язок СГТ та мікроангіопатією як одним із ускладнень ЦД2. Субклінічний гіпотиреоз середньої тяжкості пов'язаний з більш високим ризиком серцевої недостатності та інсульту у молоді [151]. Кілька клінічних досліджень [162, 163] повідомили, що субклінічний гіпотиреоз також пов'язаний з розвитком діабетичної нефропатії та

мікроальбумінурії. Chubb S.A. та ін. [164] продемонстрували, що антитіла до тиреопероксидази (АТПО) були незалежно пов'язані з СГТ у пацієнтів з ЦД2. Повідомляється також, що СГТ пов'язаний з резистентністю до інсуліну [165].

Дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ) це прояв гіперплазії ЩЗ. ДНЗ є показником хронічного дефіциту йоду та основною проблемою охорони здоров'я в кількох регіонах світу, особливо в країнах, що розвиваються. Близько 30 % людей населення світу страждає від йододефіцитних розладів [80]. Поширеність ДНЗ зростає із збільшенням дефіциту йоду і стає ендемічним у популяціях, де споживання йоду становить менше 10 мкг на добу [166]. В даний час поширеність ДНЗ визначається за допомогою загальної частоти зобу, що еквівалентна відношенню кількості випадків зобу 1 та 2 ступенів, виявлених у населення, до загальної кількості обстежених [80]. Поширеність зобу у світі в загальній популяції становить 15,8 %, варіюючи від 4,7 % в Америці до 28,3 % в Африці [167]. Дифузний нетоксичний зоб є однією з найпоширеніших патологій щитоподібної залози в Україні. Причинами цього, ймовірно, є випадок ядерних опадів внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС у 1986 році та погіршення екологічної ситуації з одного боку та йододефіциту з іншого [168]. За даними різних досліджень основними факторами ризику виникнення ДНЗ є вік, стать, спадковий анамнез, рівень йоду в побутовій солі та соціально-економічний статус [169-172]. Ожиріння також розглядають як фактор, що пов'язаний з більшим об'ємом ЩЗ та розвитком вузлів ЩЗ [173]. Останні дослідження говорять про важливу роль інсулінорезистентності у формуванні вузлового зоба [143]. Добре відомо, що інсулін та інсуліноподібний фактор росту (IGFs) надають мітогенну дію на клітинні культури, збільшуючи проліферацію клітин. Показано, що сигнальні шляхи IGF-1 та IGF-2 / інсуліну модулюють регуляцію та експресію генів ЩЗ [143]. Таким чином, інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія можуть брати участь у проліферації

клітин ЩЗ та утворенні вузлів ЩЗ [174]. Є дані що описують більший об'єм ЩЗ та велику частоту вузлового зоба у пацієнтів з гіперінсулінемією та метаболічним синдромом [174]. Добре відомо, що метаболічний синдром частіше проявляється у пацієнтів з ожирінням. Рівень ТТГ був повзаний з індексом маси тіла у дослідженні Anil та ін., що також виявило більш високі рівні ТТГ у пацієнтів з ЦД2, ніж у контрольній групі та у пацієнтів з предіабетом [175]. Більш висока поширеність вузлового зоба щитоподібної залози у пацієнтів з ЦД2 може бути пояснена такою ж більшою поширеністю ожиріння у цих пацієнтів щодо пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. У будь-якому випадку, резистентність до інсуліну – не єдина можлива причина утворення вузлів ЩЗ [143].

При оцінці частоти зобу при ЦД може бути важливим ефект лікування, зокрема зобогенний ефект похідних сульфонілсечовини [176]. Тому важливо спрогнозувати фактори ризику розвитку дифузного нетоксичного зобу у пацієнтів із ЦД2. Водночас, попередніх досліджень відносного ризику розвитку дифузного нетоксичного зобу у хворих на ЦД2 в Україні не проводилося.

Рак щитоподібної залози є найпоширенішим злоякісним захворюванням ендокринної системи у світі у жінок [177]. До найчастіших типів відносяться папілярні, фолікулярні та диференційовані карциноми щитоподібної залози [178]. Американське товариство раку повідомило про захворюваність на рак щитоподібної залози 1 на 10000 у США [179]. Попередні метааналізи ілюстрували вплив численних факторів на ризик виникнення раку ЩЗ [179-181], тоді як вплив діабету менш вивчений та з обмеженими і непереконливими результатами. У кількох когортних дослідженнях зазначено, що хворі на ЦД2 можливо мали підвищений ризик розвитку раку ЩЗ [182], тоді як інші дослідження не знаходили взаємозв'язку [177]. Підвищений ризик раку ЩЗ у діабетиків може бути пов'язаний з декількома факторами, серед яких – підвищений рівень

глікозильованого гемоглобіну та тригліцеридів, метаболічний синдром, ожиріння, порушення харчування та спосіб життя [183]. Пацієнти з ожирінням, мали ризик розвитку діабету в 10 разів вище, а ожиріння було пов'язане з підвищеним ризиком раку ЩЗ [149].

Що стосується можливого впливу медикаментів, які застосовуються для лікування ЦД2 на захворюваність на рак ЩЗ, останні дослідження показали, що метформін полегшує апоптоз клітин раку щитоподібної залози і що вживання метформіну у пацієнтів з ЦД2 може знизити ризик раку щитоподібної залози [184]. Також терапія метформіном знижує рівень ТТГ у хворих на ЦД та гіпотиреоз, можливо завдяки його дії в гіпоталамусі [185]. Існують дослідження, які підтверджують, що метформін має супресивну дію на рівні ТТГ, не втручаючись у рівень гормонів щитоподібної залози. Цей ефект не залежить від аутоімунних процесів у ЩЗ та лікування тироксином [185]. Метформін має нейтральну дію на зоб, тоді як інсулінотерапія, можливо, виконує захисну роль проти утворення вузлового зобу. В одному дослідженні, проведеному у дорослих, пацієнти з цукровим діабетом 1 типу виявляли нижчу частоту захворювання вузлів щитоподібної залози порівняно з хворими на ЦД2 [186].

Зв'язок між функцією ЩЗ та ЦД2 є двонаправленим та підлягає складним взаємодіям. Найпоширенішими розладами ЩЗ, що зустрічається серед хворих на ЦД2, є субклінічний та клінічний гіпотиреоз. Перехресне дослідження показало, що жіноча стать, сімейний анамнез захворювання щитоподібної залози та куріння можуть збільшити ризик виникнення гіпотиреозу у хворих на діабет.

Вузловий зоб є другим по частоті коморбідного перебігу з ЦД2. Інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія можуть брати участь у проліферації клітин ЩЗ та утворенні вузлів ЩЗ.

### 1.3 Особливості вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний з патологією щитоподібної залози

Патологічні ознаки ЦД2 включають підвищене всмоктування глюкози в кишечнику, знижену секрецію інсуліну та зміну маси  $\beta$ -клітин [187]. Крім того, симптоми також включають підвищену деградацію інсуліну [188], збільшення секреції глюкагону [189], збільшення синтезу глюкози печінкою [189], підвищення рівня катехоламінів та інсулінорезистентність [67]. Ці фактори також були досліджені як невід'ємна частина гіпертиреозу [190]. Таким чином, відбувається перетин патологічних шляхів, що дає нам сигнал до низки фізіологічних відхилень, які є поширеними при гіпертиреозі та ЦД2. Серед вищезгаданих симптомів резистентність до інсуліну була найважливішим аспектом, що пов'язує дисфункцію ЩЗ та ЦД2.

При тиреотоксикозі рівень інсуліну визначається 2 ключовими факторами: підвищеним вивільненням біологічно неактивних попередників інсуліну та підвищеним розпадом інсуліну. Реакція  $\beta$ -клітин підшлункової залози на їжу у пацієнтів з гіпертиреозом характеризується високим викидом проінсуліну в стані гіперглікемії [191]. Співвідношення С-пептиду до проінсуліну зменшується в стані гіпертиреозу, що свідчить про дефект процесу розщеплення [191]. Гіперметаболічна швидкість вивільнення гранул інсуліну, ймовірно, не забезпечує належного розщеплення проінсуліну до інсуліну, що призводить до зниження рівня активного інсуліну у відповідь на гіперглікемію. У пацієнтів з гіпертиреозом рівень гормонів щитоподібної залози обернено пов'язаний зі швидкістю вивільнення інсуліну, що свідчить про «лінійний» зв'язок між зміненою секрецією інсуліну та тяжкістю гіпертиреозу [192]. При гіпертиреоїдному стані проінсулін, С-пептид та інсулін руйнуються в нирках з більшою швидкістю, що має пряму залежність від тяжкості захворювання щитоподібної залози [191]. Підвищений кліренс

цих молекул створює додаткові труднощі в оцінці вивільнення інсуліну підшлункової залози при гіпертиреозі. Збільшення серцевого викиду при гіпертиреозі призводить до збільшення швидкості клубочкової фільтрації і, отже, збільшення кліренсу інсуліну. Поєднання підвищеної секреції проінсуліну та збільшення кліренсу інсуліну призводить до зниження рівноважного стану циркулюючого інсуліну при гіпертиреозі. На додаток до цих змін секреції та кліренсу, жінки з гіпертиреозом та надмірною вагою втрачають реакцію першої фази на гіперглікемію, демонструючи нижчі піки інсуліну після внутрішньовенного введення глюкози, подібно до того, що спостерігається у пацієнтів з раннім ЦД2 [191]. Потім ці пацієнти демонструють більший ступінь резистентності до інсуліну при гіпертиреоїдному стані, ніж пацієнти із нормальним ІМТ, що свідчить про те, що люди з предіабетом або діабетом можуть мати посилені дефекти в надлишку гормонів щитоподібної залози, зміненого вуглеводного обміну.

Існують докази щодо впливу гормонів ЩЗ на резистентність печінки до інсуліну. У порівнянні з еутиреоїдними пацієнтами у хворих на гіпертиреоз вироблення глюкози натще збільшується на 90 % і зменшується на 50 % у відповідь на інсулін [191, 193]. Механічно зв'язування інсуліну з рецептором печінки не змінюється [194]. Т3 безпосередньо стимулює печінковий ліпогенез (тобто, ймовірно, не залежить від інсуліну) і підживлює цикл ліпогенезу та окислення ліпідів, що, у свою чергу, сприяє кетоацидозу [195]. На відміну від цього прямого ефекту, моделі культури гепатоцитів демонструють, що за наявності надлишку Т3 синтез інсулін стимульованого глікогену, пригнічення глюконеогенезу інсуліном та інсуліно-індукований ліпогенез зменшуються, що демонструє інсулінорезистентний стан [191]. Проте надлишок Т3 не впливає на інсуліно-індуковане поглинання амінокислот та інсуліно-індуковане окислення глюкози [191].

Транспортер глюкози GLUT-2 відповідає за відтік глюкози через мембрану гепатоцитів у кровообіг. Мембранна концентрація GLUT-2 збільшується на моделях тварин з гіпертиреозом і зменшується на моделях з гіпотиреоїдною функцією ЩЗ [94]. Високі рівні GLUT-2, що спостерігаються при тиреотоксикозі, безпосередньо сприяють підвищенню вироблення глюкози печінкою. Рівні глюкагону, гормону росту та катехоламіну також підвищуються при гіпертиреозі і теоретично можуть сприяти гіперглікемії та резистентності печінки до інсуліну, що спостерігається при тиреотоксикозі [196]. Однак ці гормони стресу можуть мати притуплений вплив на глюконеогенез у пацієнтів з гіпертиреозом порівняно з пацієнтами з еутиреозом, оскільки експериментальні інфузії глюкагону та адреналіну у пацієнтів з гіпертиреозом не викликають очікуваного підвищення рівня глюкози в плазмі [191]. Повідомляється про підвищену частоту гіпоглікемії у пацієнтів з гіпертиреозом які мають підвищені фізичні навантаження. Можливо цей стан було викликано нездатністю глюкагону та адреналіну регулювати рівень глюкози в крові [191]. Таким чином, гормон щитоподібної залози сам по собі, а не інші циркулюючі стресові фактори, викликає резистентність до інсуліну на рівні печінки.

Резистентність до інсуліну та підвищена активність GLUT-2 в гепатоцитах дозволяють збільшити експорт глюкози з печінки більш ніж на 50 % [191]. Хоча глікогеноліз частково відповідає за початкове підвищення рівня глюкози в печінці, стійка реакція під час перебігу гіпертиреозу у пацієнта повинна бути наслідком посилення глюконеогенезу [197]. Введення пірувату та аланіну пацієнтам з гіпертиреїдною та еутиреїдною функцією ЩЗ демонструє збільшення глюконеогенезу в групі хворих на гіпертиреоз порівняно з еутиреїдними пацієнтами, що підтверджує це уявлення про те, що гормони ЩЗ безпосередньо стимулює глюконеогенез [198]. Гіпертиреоз також призводить до збільшення експресії GLUT-3 і GLUT-4 в периферичних тканинах, що викликає збільшення припливу глюкози [199]. Підвищений



рівень внутрішньоклітинної глюкози перевантажує цикл Кребса. В результаті посилюється неокислювальний метаболізм глюкози, що, у свою чергу, призводить до збільшення утворення пірувату та експорту лактату в кров [191]. Як частина циклу Корі, лактат виробляється з скелетних м'язів з пірувату і в крові потрапляє в печінку, де він перетворюється назад у піруват, а потім у глюкозу. Цикл Корі призводить до чистої втрати енергії 4 молекули аденозинтрифосфату на молекулу глюкози [200]. Цей тип циклу допомагає підтримувати високий рівень вироблення глюкози печінкою, який спостерігається при гіпертиреозі, але з високими витратами енергії [198].

Утилізація глюкози на рівні м'язів виявляється збільшеною при гіпертиреозі, порівняно з тим, що спостерігається у еутиреодних осіб [200]. Це можна пояснити специфічними змінами в метаболізмі глюкози скелетних м'язів, які відбуваються при тиреотоксикозі, включаючи збільшення швидкості неокислювального та окислювального утилізації глюкози та збільшення неінсулінозалежного транспорту глюкози. У пацієнтів з тиреотоксикозом спостерігається посилення окисного метаболізму глюкози в тканині скелетних м'язів. Збільшення експресії мітохондріальних білків, що беруть участь в окисному фосфорилуванні, яке спостерігається при гіпертиреозі, може частково пояснити це явище і вказати на прямий вплив гормону ЩЗ на трансляцію цих білків [201]. Інші фактори гіпертиреозу обмежують окисне фосфорилування. Високі рівні циркулюючих катехоламінів, присутніх у гіпертиреодному стані, мають продемонстрований інгібуючий ефект на окислювальну утилізацію глюкози, як і продукти гіпертиреодної збільшеної швидкості гліколізу [191]. Стимуляція окисного метаболізму гормонами ЩЗ здатна подолати ці гальмівні ефекти.

При гіпертиреодних станах інсулін у м'язовій тканині не може належним чином стимулювати синтез глікогену, що призводить до загального виснаження запасів глікогену [194]. Втрата синтезу глікогену

призводить до утворення більшої кількості пірувату, який потім переповнює цикл Кребса. Отриманий в результаті вироблення лактат потрапляє в цикл Корі, щоб стимулювати гліюконеогенез в печінці. У сукупності окисна та неокислювана утилізація глюкози збільшується, але це збільшення не залежить від інсуліну. Більше того, оскільки основним шляхом неокислювальної утилізації глюкози стає цикл Корі, глюкоза не «утилізується» в м'язах, а повертається назад у печінку для гліюконеогенезу. Таким чином, ефектом зміненої утилізації глюкози в скелетних м'язах є гіперглікемія, яка не залежить від підвищеного рівня інсуліну.

Гормони адипоцитів адипонектин і лептин, а також грелін впливають на чутливість до інсуліну та гомеостаз глюкози [202], і на ці гормони впливає гіпертиреоїдний стан. Як адипоцитокіни, так і гормон ЩЗ можуть впливати на енергетичний баланс і маса тіла. Грелін, що виділяється G-клітинами дна шлунка, збільшується натщесерце, знижується після їжі та діє як потужний стимулятор апетиту. Грелін сприяє позитивному енергетичному балансу, зменшуючи окислення глюкози і жирів і збільшуючи запас енергії [123]. Рівень греліну пригнічується при станах гіперінсулінемії, наприклад при ожирінні та цукровому ЦД2 [122, 203]. У пацієнтів з гіпертиреозом рівень греліну також пригнічується, що відповідає ступеню тиреотоксикозу та рівням глюкози [123]. Гормони ЩЗ зменшують експресію гена греліну на моделях мишей [128]. При лікуванні гіпертиреозу рівень греліну повертається до контрольного діапазону [204]. Лептин секретується адипоцитами і має ряд дій, які протидіють активності греліну, включаючи пригнічення апетиту та збільшення споживання енергії. На відміну від греліну, лептин підвищений у людей з ожирінням. Результати останніх досліджень вказують на запальні властивості лептину як чинники, що сприяють підвищеному серцевому ризику, пов'язаному з ожирінням [205]. При гіпертиреозі рівень лептину знижується, що створює унікальний стан з низьким вмістом греліну та низьким вмістом лептину.

У пацієнтів з цукровим діабетом гіпотиреоз може впливати на метаболічний контроль через вплив на метаболізм глюкози, протилежний тому, що спостерігається при гіпертиреозі. Ці ефекти включають знижене всмоктування глюкози з шлунково-кишкового тракту, що супроводжується тривалим периферичним накопиченням глюкози, глюконеогенезом, зниженням вироблення глюкози печінкою та зниженою утилізацією глюкози. При явному або субклінічному гіпотиреозі інсулінорезистентність призводить до стимульованої глюкозою секреції інсуліну [207]. При субклінічному гіпотиреозі зниження швидкості транспорту глюкози спричинене порушенням експресії гена транспортера глюкози GLUT 2, що може призвести до інсулінорезистентності. Крім того, через зниження ниркового кліренсу інсуліну при гіпотиреоїдних станах фізіологічні потреби в інсуліні були знижені. Для полегшення гіпотиреозу потрібна підвищена доза інсуліну, але терапія вимагає обережності при недостатності надниркових залоз або гіпофіза [207]. Результатом цих процесів є схильність до гіпоглікемії [16]. Часті епізоди гіпоглікемії були задокументовані у дітей та підлітків із цукровим діабетом та субклінічним гіпотиреозом [208]. Крім того, корекція гіпотиреозу призвела до поліпшення симптомів гіпоглікемії у цих пацієнтів [208]. У свою чергу, глікемічний статус може впливати на функцію щитоподібної залози. Низький стан Т3 спостерігається у пацієнтів із тяжкою гіперглікемією [16]. Повідомляється про високу частоту порушень функції ЩЗ при госпіталізації з погано контрольованим цукровим діабетом [16]. Ці відхилення були переважно субклінічними і поверталися до норми з покращенням контролю глюкози в крові у більшості пацієнтів [16]. Супутній цукровий діабет може впливати на ефективність лікування гормонами ЩЗ у пацієнтів з гіпотиреозом.

Варто враховувати, що резистентність до інсуліну була доведеним станом як при гіпертиреозі, так і при гіпотиреозі. Згідно з останніми даними, інсулінорезистентність також призводить до порушення ліпідного

метаболізму [209]. Таким чином, виявляється, що резистентність до інсуліну є можливим зв'язком між ЦД2 та дисфункцією ЩЗ. Інсулінорезистентність і функція клітин обернено корелюють з ТТГ, що можна пояснити інсуліно-антагоністичними ефектами гормонів ЩЗ разом із підвищенням ТТГ.

Діабет впливає на функцію щитоподібної залози, змінюючи рівень ТТГ і порушуючи Т4 у Т3 у периферичних тканинах [210, 211]. У пацієнтів з еутиреоїдним ЦД нічний пік ТТГ відсутній або знижений. Тривала гіперглікемія може мати кумулятивний вплив на дисфункцію ЩЗ [211]. Інтерпретуючи тести функції ЩЗ, важливо враховувати, що діабетичний кетоацидоз може знижувати рівні Т3 і Т4, тоді як рівень ТТГ залишається нормальним [212]. Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія призводять до проліферації тканин щитоподібної залози, збільшення частоти виникнення вузлів ЩЗ та збільшення зобу [210, 213]. У пацієнтів з гіпотиреозом із супутнім цукровим діабетом ефективність лікування гормонами щитоподібної залози може бути порушена [210].

Дисліпідемія при ЦД2 характеризується високим рівнем триацилгліцеролів (ТГ) і зженням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) [214]. Останні дані свідчать про те, що низький рівень ХС-ЛПВЩ є незалежним фактором не тільки для серцево-судинних захворювань, але й для розвитку самого цукрового діабету [215]. Ці зміни та наявність малих щільних частинок холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), ймовірно, сприяють прискоренню атеросклерозу ще до того, як цукровий діабет буде офіційно діагностовано [214]. Ряд факторів може сприяти змінам ліпідного обміну, що спостерігаються у пацієнтів з цукровим діабетом, включаючи дефіцит або резистентність до інсуліну, адипоцитокіни та гіперглікемію [216]. Багато аспектів патофізіології та наслідків діабетичної дисліпідемії залишаються неясними, але механізм, за допомогою якого виникає гіпертригліцеридемія, досить добре зрозумілий [217]. Дефіцит інсуліну або інсулінорезистентність активує

внутрішньоклітинну гормон-чутливу ліпазу, яка збільшує вивільнення неетерифікованих жирних кислот (НЕЖК) з ТГ [214]. Високий рівень НЕЖК збільшує вироблення ТГ печінкою. Підвищення синтезу ТГ у печінці пов'язане зі збільшенням секреції аполіпопротеїну В (апо-В) [218]. Схильність до гіпертригліцеролемії додатково посилюється зниженим катаболізмом ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ) [216]. Ліпопротеїнліпаза, розташована на ендотелії судин, значною мірою визначає швидкість виведення ТГ з кровообігу. На відміну від внутрішньоклітинної гормон-чутливої ліпази, ця ліпопротеїнліпаза може бути зниженою при інсулінорезистентності або дефіциті інсуліну [216]. Існує тісний зв'язок між ТГ та ІХС при цукровому діабеті 1 і 2 типу. ТГ позитивно корелюють з холестерином, ожирінням, непереносимістю глюкози, курінням сигарет і гіперурикемією, а також негативно корелюють з холестерином ЛПВЩ. Відомо, що багаті ТГ ліпопротеїни (хіломікрони та ХС-ЛПДНЩ) безпосередньо не беруть участь в атерогенезі, але вони є центральними в механізмі утворення ХС-ЛПНЩ і зниження рівня ХС-ЛПВЩ при цукровому діабеті [214].

Повідомлялося про зниження антиоксидантних і протизапальних ефектів ХС-ЛПВЩ у пацієнтів з цукровим діабетом, а також порушення здатності ХС-ЛПВЩ протидіяти пригніченню ендотелійзалежної вазорелаксації окисленими ХС-ЛПНЩ [217]. Глікація ХС-ЛПВЩ додатково посилює його катаболізм [214]. Таким чином, цукровий діабет призводить до порушення зворотного транспорту холестеролу як через зниження концентрації ХС-ЛПВЩ, так і через дисфункцію ХС-ЛПВЩ [218]. Низький рівень холестерину ХС-ЛПВЩ, мабуть, має більшу вагу у пацієнтів із високим кардіометаболічним ризиком і є одним із факторів, які в даний час сприяють рішенню щодо подальшого зниження рівня холестерину ХС-ЛПНЩ [214].

При гіпертиреозі (ГТ) спостерігаємо посилене виведення холестеролу жовчю разом із незміненою або збільшеною кишково-печінковою циркуляцією жовчних кислот [219]. Гормони ЩЗ можуть стимулювати гідрокси метилглутарил-КоА редуктазу (HMG-CoA), ключовий фермент біосинтезу холестеролу [219]. Однак рівень холестеролу в сироватці крові знижується в основному за рахунок одночасного посилення обміну ХС-ЛПНЩ. Це призводить до подальшого зниження загального холестеролу (ЗХС) та ХС-ЛПНЩ при ГТ. Рівні ХС-ЛПВЩ у плазмі нормальні або знижені. Пацієнти з субклінічним гіпертиреозом або пацієнти, які отримували L-тироксин, демонстрували значне зниження рівня ХС-ЛПВЩ у плазмі крові. Підвищена активність печінкової ліпази, що спостерігається при гіпертиреозі, в основному відповідає за зниження ХС-ЛПВЩ. Гормони ЩЗ впливають на механізм зворотного транспорту холестерину, впливаючи на активність печінкової ліпази та білка, що переносить ефір холестеролу (СЕТР), і таким чином модулює розподіл ХС-ЛПВЩ [220].

Хоча зниження функції ЩЗ супроводжується зниженою активністю HMG-CoA, у пацієнтів з гіпотиреозом збільшуються рівні ЗХС і ХС-ЛПНЩ [221, 222]. Це пов'язано зі зниженням активності рецепторів ХС-ЛПНЩ, що призводить до зниження катаболізму ХС-ЛПНЩ і холестеролу ліпопротенів проміжної щільності (ХС-ЛППЩ) [223]. Крім того, зниження активності ліпопротеїнової ліпази виявлено при гіпотиреозі, що знижує кліренс ліпопротеїнів, багатих на ТГ [223]. Таким чином, у пацієнтів із явним гіпотиреозом також може спостерігатися підвищення рівня ТГ, пов'язане з підвищенням рівня ХС-ЛПДНЩ та інколи хіломікронемією натще [224, 225]. У пацієнтів з гіпотиреозом також можуть виявляти підвищений рівень ХС-ЛПВЩ [221]. Внаслідок зниження активності печінкової ліпази спостерігається зниження катаболізму ХС-ЛПВЩ [223, 223]. Пацієнти з гіпотиреозом мають підвищений рівень ліпопротеїнів [226], що асоціюється з підвищеним ризиком ССЗ [227].

## РЕЗЮМЕ

Цукровий діабет вражає багато органів і систем організму, що призводить до швидкого розвитку ускладнень, та спричиняють інвалідність і смертність. ЦД2 скорочує очікувану тривалість життя на цілих 10 років, причому серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті пацієнтів із ЦД2.

Цукровий діабет та захворювання щитоподібної залози – два найпоширеніші ендокринні порушення в клінічній практиці, оскільки порушення обміну речовин, інсуліну та тиреоїдних гормонів можуть впливати один на одного. Хворі на цукровий діабет 2 типу частіше хворіють первинним гіпотиреозом та мають вищі рівні вільного трийодтироніну та тиреотропного гормонів порівняно з еутиреоїдними особами, однак асоціації між гіпотиреозом та відомими факторами ризику, рівнем ліпопротеїнів та тривалістю діабету є непереконливими та конфліктними. Останні дослідження говорять про важливу роль інсулінорезистентності у формуванні вузлового зоба. Вузловий зоб є другим по частоті коморбідного перебігу з ЦД2.

Зв'язок між функцією ЩЗ та ЦД2 є двонаправленим та підлягає складним взаємодіям. Інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія можуть брати участь у проліферації клітин ЩЗ та утворенні вузлів ЩЗ. Згідно з останніми даними, інсулінорезистентність також призводить до порушення ліпідного метаболізму. Таким чином, виявляється, що резистентність до інсуліну є можливим зв'язком між ЦД2, дисфункцією ЩЗ та кардіоваскулярними ускладненнями.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [240, 241].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Характеристика пацієнтів, включених у дослідження

Проведено ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, що перебували на стаціонарному лікуванні у ендокринологічному відділенні комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради протягом 2019 року. У дослідження включено 596 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, що були поділені на 4 дослідних групи в залежності від виявленої коморбідної патології щитоподібної залози. Розподіл груп наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Характеристика груп включених у дослідження (n=596)

№ групи	Характеристика групи	n	%
1	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу без патології щитоподібної залози	501	84,1
2	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу та коморбідним гіпотиреозом	37	6,2
3	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу та коморбідним дифузним нетоксичним зобом	40	6,7
4	Пацієнти із коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу	18	3,0

Діагноз ЦД2 типу було встановлено згідно з рекомендаціями Американської асоціації діабету. Діагностичним критерієм служив



глікозильований гемоглобін  $\geq 6,5$  % [28]. Пацієнти мали помірний і високий ступені кардіоваскулярного ризику згідно з онлайн-калькулятором, опублікованим в 2013 р. в ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk.

У переважної більшості пацієнтів із коморбідністю ЦД2 та гіпотиреозу (76,7 %) було виявлено макроваскулярні ускладнення. Водночас у пацієнтів із лише ЦД2 у близько половини хворих відмічались MVC (57,5 %). У хворих на поєднаний перебіг ЦД2 та ДНЗ макроваскулярні ускладнення діагностовано у 67,50 % пацієнтів. У пацієнтів із коморбідним перебігом ЦД2, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу у більшості хворих реєстрували також наявність макроваскулярних ускладнень (77,8 %). Серед макроваскулярних ускладнень переважали цереброваскулярні захворювання в анамнезі, перенесені понад останніх 6 місяців.

Гіпотиреоз діагностували згідно з критеріями Європейської тиреоїдної асоціації: підвищений рівень ТТГ у поєднанні із зниженням рівня Т4 [228]. Поширеність гіпотиреозу серед пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу у нашому дослідженні становив 6,88 %.

ДНЗ діагностували якщо при пальпації ЩЗ: кожна її частка була більша ніж термінальна фаланга великого пальця руки [229]. ДНЗ підтверджували збільшенням загального об'єму щитоподібної залози на УЗД та нормальною концентрацією ТТГ у сироватці крові.

Варто відмітити, що розповсюдженість дисфункції щитоподібної залози серед хворих на цукровий діабет 2 типу у нашому дослідженні становить 15,94 %. За віковим розподілом вірогідної відмінності між дослідними групами не виявлено (табл. 2.2). Середній вік хворих становив  $(57,0 \pm 7,23)$  роки. Жителі сільської місцевості склали 55,2 %, міської – 44,8 % відповідно.

Критерії включення: клінічні, лабораторні та інструментальні ознаки ЦД2, ДНЗ та гіпотиреозу.

Критерії виключення: пацієнти, що мали в анамнезі хвороби щитоподібної залози (крім гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу), гострі цереброваскулярні захворювання, серцева недостатність за NYHA III-IV клас, хронічна хвороба нирок середнього і тяжкого ступенів (III-V ступінь), системні захворювання сполучної тканини, вагітні жінки або в період лактації, пацієнти з інфекційними або серйозними неврологічними, психічними (депресія, тривога та шизофренія), онкологічними захворюваннями, а також ті, хто на момент дослідження приймав гормональні препарати, які можуть прямо чи опосередковано сприяти підвищенню схильності до захворювань щитоподібної залози.

Таблиця 2.2 – Віковий поділ обстежених хворих на цукровий діабет 2 типу, включених у дослідження

№ групи	Характеристика групи	Вік, роки
1	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу без патології щитоподібної залози	56,00 ± 7,37
2	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу та коморбідним гіпотиреозом	56,00 ± 6,79
3	Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу та коморбідним дифузним нетоксичним зобом	58,00 ± 5,74
4	Пацієнти із коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу	58,00 ± 6,89

При порівнянні антропометричних даних (табл. 2.3) між дослідними групами було виявлено вірогідно вищі показники маси тіла та ІМТ у пацієнтів із коморбідним перебігом ЦД2, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу порівняно із пацієнтами з лише ЦД2. Зріст відповідно був

нижчим у пацієнтів із ЦД2, гіпотиреозом та дифузним нетоксичним зобом стосовно даних хворих лише ЦД2. Варто відмітити, що 27,68 % пацієнтів були із надмірною масою тіла, 55,87 % мали абдомінальне ожиріння. Розподіл пацієнтів за ступенем ожиріння представлено у таблиці 2.4.

Таблиця 2.3 – Антропометричні дані пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу включених у дослідження

Групи		Ріст	Маса	ІМТ
1	ЦД2	170 ± 6,97	87 ± 14,57	30,48 ± 4,77
2	ЦД2 + ГТ	164 ± 5,09	86 ± 17,58	31,6 ± 5,46
3	ЦД2 + ДНЗ	164 ± 3,56	87 ± 15,31	31,42 ± 4,89
4	ЦД2 + ГТ + ДНЗ	164 ± 3,70	94 ± 25,60	35,32 ± 7,59
Примітка 1: Ріст – $p < 0,05$ при порівнянні груп 1 та 4. Примітка 2: Маса тіла – $p < 0,05$ при порівнянні груп 1 та 4. Примітка 3: ІМТ – $p < 0,05$ при порівнянні груп 1 та 4.				

Таблиця 2.4 – Поділ хворих за ступенем ожиріння

Ступінь ожиріння	n (%)
I	202 (33,89)
II	86 (14,43)
III	45 (7,55)

При оцінці ступеня важкості перебігу цукрового діабету 2 типу виявили, що на стаціонарному лікуванні перебувало 328 (55,3 %) пацієнтів із середнім ступенем важкості та 268 (44,97 %) пацієнтів із важким перебігом. Розподіл пацієнтів за ступенем важкості цукрового діабету 2 типу у дослідних групах представлено у таблиці 2.5. За ступенем компенсації переважали пацієнти декомпенсовані 86,63 % (434 хворих), субкомпенсованих пацієнтів було 13,37 % (67 хворих) відповідно. Варто сказати, що у всіх

дослідних групах також пререважав некомпенсований цукровий діабет 2 типу (табл. 2.6).

Таблиця 2.5 – Важкість перебігу цукрового діабету 2 типу із коморбідними гіпотиреозом та дифузним нетоксичним зобом

Групи		Важкість					
		Легкий перебіг		Середньої тяжкості		Важкий перебіг	
		п	%	п	%	п	%
1	ЦД2	0	0	273	54,49	228	45,51
2	ЦД2 + ГТ	0	0	21	56,76	16	43,24
3	ЦД2 + ДНЗ	0	0	25	62,50	15	37,50
4	ЦД2 + ГТ + ДНЗ	0	0	8	44,44	10	55,56

Таблиця 2.6 – Ступінь компенсації цукрового цукрового діабету 2 типу із коморбідними гіпотиреозом та дифузним нетоксичним зобом

Групи		Ступінь компенсації					
		компенсований		субкомпенсований		декомпенсований	
		п	%	п	%	п	%
1	ЦД2	0	0	67	13,37	443	86,63
2	ЦД2 + ГТ	0	0	11	29,73	26	70,27
3	ЦД2 + ДНЗ	0	0	13	32,50	27	67,50
4	ЦД2 + ГТ + ДНЗ	0	0	6	33,33	12	66,67

Порівнюючи дослідні групи за гендерним розподілом отримали значно вищу частоту дисфункції щитоподібної залози у осіб жіночої статі, тоді як у пацієнтів із лише ЦД2 спостерігаємо рівномірний розподіл за статевою ознакою. Згідно з даними чисельних досліджень гіпотиреоз та зоб значно

частіше зустрічається у жінок, про що свідчать і наші результати. Гендерний розподіл представлений у таблиці 2.7.

Таблиця 2.7 – Гендерний розподіл пацієнтів на цукровий діабет 2 типу, включених у дослідження

Групи		Чоловіки		Жінки	
		n	%	n	%
1	ЦД2	274	54,69	227	45,31
2	ЦД2 + ГТ	4	10,81	33	89,19
3	ЦД2 + ДНЗ	4	10,00	36	90,00
4	ЦД2 + ГТ + ДНЗ	2	11,11	16	88,89

Примітка.  $p < 0,05$  при порівнянні груп 1 та 2-3.

Порівнюючи соціальні фактори, дійшли висновку, що частота комобідності гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу не залежить від місця проживання, оскільки не знайшли статистично значимої різниці між кількістю міських та сільських жителів у структурі пацієнтів, включених у дослідження (табл. 2.8).

Таблиця 2.8 – Соціальний фактор пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, включених у дослідження

Групи		Місто		Село	
		n	%	n	%
1	ЦД2	222	44,31	279	55,69
2	ЦД2 + ГТ	18	48,65	19	51,35
3	ЦД2 + ДНЗ	19	47,50	21	52,50
4	ЦД2 + ГТ + ДНЗ	8	44,44	10	55,56

Усі пацієнти із коморбідним гіпотиреозом (n=37) отримували замісну терапію левотироксином та були субкомпенсованими. Аутоімунний тиреоїдид зафіксовано у 13 хворих, що становить 35,14 % від усіх пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та коморбідним гіпотиреозом.

## 2.2 Методи дослідження лабораторних показників

Дослідження лабораторних показників проводили в лабораторіях комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради (свідоцтво про атестацію № 004245 від 16.07.2015 р.).

Функцію щитоподібної залози оцінювали за допомогою визначення концентрації тиреотропного гормону та вільного тироксину у сироватці крові хемілюмінесцентним аналізом за допомогою автоматичного аналізатора Cobas E411 (Roche Hitachi, Німеччина). За нормальні значення ТТГ було прийнято показники 0,4–4,0 мкМО/мл, Т4 – 10,3–24,5 пмоль/л.

При оцінці рівня гормонів щитоподібної залози у дослідних групах (табл. 2.9) отримали вірогідно нижчі показники ТТГ у групі пацієнтів ЦД2 порівняно із групою ЦД2 + ГТ + ДНЗ та ЦД2 + ГТ, вірогідно вищі показники тироксину відповідно. Також були вищі рівні ТТГ та нижчі Т4 в групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ порівняно із ЦД2 + ДНЗ .

Визначення показників загального аналізу крові проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі «Yumizen H500 СТ», рівень інсуліну в крові визначали на імуноферментному аналізаторі фірми “Thermo Scientific Multiskan FC”, концентрацію глюкози, активність аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ), загальної амілази, загального протеїну, креатиніну і сечовини визначали за допомогою стандартних наборів на автоматичному біохімічному аналізаторі фірми COBAS INTEGRA® 400 (Roche Diagnostics).

Таблиця 2.9 – Показники гормонів щитоподібної залози у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, включених у дослідження

Групи		ТТГ (мкМО/мл)	T4 (пмоль/л)
1	ЦД2	1,94 ± 1,57	16,04 ± 1,52
2	ЦД2 + ГТ	4,56 ± 4,89	9,91 ± 2,26
3	ЦД2 + ДНЗ	1,69 ± 1,56	14,80 ± 3,74
4	ЦД2 + ГТ + ДНЗ	4,00 ± 2,01	10,41 ± 1,77
Примітка. p<0,05 ТТГ та T4 при порівнянні груп 1, 3 та 2, 4.			

Показники ліпідного профілю сироватки крові вимірювали у лабораторії Тернопільської університетської лікарні. Концентрацію загального холестеролу, триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів високої щільності визначали за допомогою комерційно доступних наборів на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Hitachi, Німеччина).

Якщо рівень ТГ < 4,5 ммоль/л, ХС-ЛПНЩ вираховували за формулою Фрідевальда:

$$\text{ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)} = 3\text{ХС} - \text{ХС-ЛПВЩ} - (\text{ТГ} * 0,45).$$

ХС-не-ЛПВЩ розраховувався за наступною формулою (якщо рівень ТГ > 4,5 ммоль/л):

$$\text{ХС-не-ЛПВЩ} = 3\text{ХС} - \text{ХС-ЛПВЩ}.$$

Залишковий ХС (РХС) вираховували використовуючи формулу:

$$\text{РХС (ммоль/л)} = 3\text{ХС} - (\text{ХС-ЛПВЩ} + \text{ХС-ЛПНЩ}).$$

Отримані дані ліпідограми оцінювали згідно з чинними гайдлайнами, які рекомендують для пацієнтів із цукровим діабетом та коморбідністю цільові рівні ліпідограми наступні: рівень ХС-ЛПНЩ <1,8 ммоль/л; рівень ХС-ЛПВЩ становить  $\geq 1,0$  ммоль/л у чоловіків та  $\geq 1,2$  ммоль/л у жінок; рівень ТГ  $\leq 1,7$  ммоль/л; ЗХС <3,8 ммоль/л [230].

Індекс маси тіла вираховували за допомогою формули:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}.$$

Результати трактувалися згідно з рекомендаціями ВООЗ: 20,0–24,9 кг/м<sup>2</sup> – нормальна маса тіла; 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> – надмірна маса; 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup> – ожиріння 1 ступеня; 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup> – ожиріння 2 ступеня та ІМТ > 40 кг/м<sup>2</sup> – ожиріння 3 ступеня [231].

Індекс інсулінорезистентності НОМА-ІR був вирахований за допомогою показника глюкози натще (FPG) та інсуліну (FINS) за формулою:

$$\text{НОМА-ІR} = \text{FPG (mmol/L)} \times \text{FINS (mIU/L)} / 22,5 \text{ [232]}.$$

### 2.3 Методика проведення ультразвукового дослідження щитоподібної залози

Кожному пацієнту виконували ультразвукове дослідження ЩЗ: поздовжнє та поперечне сканування, що дозволяє виміряти глибину (d), ширину (w) та висоту (h) кожної частки. Об'єм частки розраховували за методом Bruno [233]:

$$V \text{ (cm}^3\text{)} = 0,479 * d * w * h,$$

де w, d, h – взаємо перпендикулярні розміри ЩЗ,

0,479 – коефіцієнт.

Об'єм ЩЗ – це сума об'ємів обох часток без розміру перешийка.

У групі цукрового діабету 2 типу та коморбідним дифузним нетоксичним зобом 28 пацієнтів (70 %) мали збільшення щитоподібної залози I ступеня, 12 пацієнтів (30 %) – II ступеня. У групі із цукровим діабетом, гіпотиреозом та дифузним нетоксичним зобом було 10 пацієнтів (55,56 %) із збільшенням щитоподібної залози I ступеня та 8 пацієнтів (44,44 %) – II ступеня. Загальний об'єм та об'єм правої і лівої часток



щитоподібної залози вірогідно були вищими у пацієнтів із групи ЦД2 + ДНЗ та ЦД2 + ГТ + ДНЗ стосовно пацієнтів із лише ЦД2. Розміри згідно з ультразвуковим дослідженням щитоподібної залози представлено у таблиці 2.10.

Таблиця 2.10 – Співставлення розмірів щитоподібної залози у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, включених у дослідження

Групи		Заг. об'єм (см <sup>3</sup> )	Права доля (см <sup>3</sup> )	Ліва доля (см <sup>3</sup> )	Перешийок (мм)
1	ЦД2	11,6 ± 3,40	6,1 ± 1,47	6,10 ± 2,01	5,0 ± 0,87
2	ЦД2 + ГТ	11,3 ± 2,85	5,4 ± 1,68	6,00 ± 1,37	4,3 ± 0,86
3	ЦД2 + ДНЗ	15,6 ± 4,85	8,1 ± 2,67	7,95 ± 2,50	5,0 ± 1,38
4	ЦД2 + ГТ + ДНЗ	17,1 ± 2,97	8,9 ± 1,88	7,85 ± 1,97	5,1 ± 0,79
Примітка. $p < 0,05$ загальний об'єм, права та ліва доля щитоподібної залози при порівнянні груп 1 та 3,4.					

#### 2.4 Статистична обробка результатів

Описову статистику здійснювали у вигляді розрахунку медіани (Me) та нижнього (Lq) та верхнього (Uq) кватилей. При оцінці рівня статистичної значущості проводили попарне порівняння груп з використанням U-критерію Манна-Уїтні.

Для визначення взаємозв'язку між показниками використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Статистично значущими взаємозв'язки вважали при отриманні значень  $p < 0,05$ . Зв'язок між величинами оцінювали як прямий (при позитивних значеннях коефіцієнта кореляції  $r$ ) та зворотній (при негативних значеннях коефіцієнта кореляції  $r$ ).

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням комп'ютерної програми STATISTICA 10.0. Залежність між показниками (кількісними, якісними) оцінювалася за допомогою коефіцієнта кореляції

Спірмена ( $R$ ) незалежно від їх розподілу. Для оцінки вірогідності відмінностей між коефіцієнтами кореляції у групах використовувалася опція «тест відмінностей для коефіцієнтів кореляцій». При аналізі всіх типів даних значущими вважалися відмінності між групами при  $p < 0,05$ ; тенденцію щодо змін вказували в діапазоні  $0,050 < p < 0,100$ . Побудову прогностичної моделі ризику розвитку зобу та гіпотиреозу у хворих на ЦД2 проводили за допомогою множинного регресійного аналізу. Для оцінки якості такої моделі розраховували коефіцієнт детермінації Нейджелкерка ( $R^2$ ). Для підтвердження якості розробленої прогностичної математичної моделі в цілому розраховували прогнозоване значення залежної змінної відносного ризику розвитку зобу та гіпотиреозу у хворих на ЦД2 за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA.

### РОЗДІЛ 3

## ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ І ТИРЕОЇДНОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ЇЇ ВИНИКНЕННЯ

3.1 Особливості коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу та дифузного нетоксичного зобу

Вивчення тиреоїдної функції в інших дослідженнях показують вищі рівні гормонів ТТГ та тироксину у хворих із коморбідним перебігом ЦД2 та дисфункцією ЩЗ порівняно із пацієнтами з ЦД2 [10, 234]. Отримані результати вказують на двонаправлений зв'язок між функцією ЩЗ та ЦД2, який підлягає складним взаємодіям та свідчить про спільні механізми ГТ та ДНЗ за умови ЦД2 [235].

Середній вік хворих у групі ЦД2 56,0 (50,0; 62,0) років та 58,0 (55,0; 64,3) у групі ЦД2 + ДНЗ. Індекс маси тіла (ІМТ) у дослідних групах вірогідно не відрізнявся. У групі ЦД2 + ДНЗ 36 осіб жіночої статі, що становить 90,0 % та 4 особи чоловічої статі, що становить 10,0 % відповідно. Водночас у групі ЦД2 274 (54,7 %) осіб чоловічої статі та 227 (45,3 %) жіночої (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Характеристика пацієнтів, включених у дослідження

	Вік (років)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Стать	
			Ч – n (%)	Ж – n (%)
ЦД2	56 (50; 62,0)	30,5 (26,3; 34,2)	274 (54,7)	227 (45,3)
ЦД2 + ДНЗ	58 (55; 64,3)	31,4 (28,1; 35,4)	4 (10,0)	36 (90,0)
p-value	0,139	0,164	< 0,001*	
Примітка. * – статистично вірогідна відмінність.				

При аналізі показників загального аналізу крові (табл. 3.2) було виявлено вірогідно вищі показники ШОЕ на 63,6 % у групі ЦД2 + ДНЗ порівняно з ЦД2 ( $p = <0,001$ ). Показники гемоглобіну, еритроцитів та КП вірогідно не відрізнялись між дослідними групами.

Таблиця 3.2 – Співставлення показників загального аналізу крові у пацієнтів із коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу і дифузним нетоксичним зобом стосовно хворих із цукровим діабетом 2 типу

	Гемоглобін (г/л)	Еритроцити ( $10^{12}$ )	КП	ШОЕ (мм/год)
ЦД2	138 (127; 149)	4,4 (4,0; 4,7)	0,9 (0,9; 1,0)	11 (6; 20)
ЦД2 + ДНЗ	130 (127; 145)	4,3 (4,0; 4,6)	0,9 (0,9; 1,0)	18 (12; 24)
p-value	0,284	0,267	0,060	<0,001*
Примітка. * – статистично вірогідна відмінність.				

У групі хворих ЦД2 показники лейкоцитів становили 6,4 (5,2; 7,6) \*  $10^9$ /л та 5,9 (4,8; 7,8) \*  $10^9$ /л у групі ЦД2 + ДНЗ ( $p = 0,423$ ), паличкоядрні нейтрофіли – 5 (3; 7) % та 6 (3; 7) % ( $p = 0,360$ ), сегментоядерні нейтрофіли – 58 (50; 64) % та 59 (54; 64) % ( $p = 0,910$ ), еозинофіли – 1 (1; 3) % та 2 (1; 3) % ( $p = 0,199$ ), лімфоцити – 31 (25; 39) % та 32 (25; 37) % ( $p = 0,838$ ), моноцити – 3 (1; 5) % та 3 (2; 5) % ( $p = 0,442$ ) відповідно. Вірогідної відмінності при порівнянні лейкограми у дослідних групах виявлено не було (рис. 3.1).

При оцінці показників вуглеводного обміну (табл. 3.3) встановлено вірогідно вищі показники глікозильованого гемоглобіну на 7,4 % у групі ЦД2 + ДНЗ порівняно із ЦД2 ( $p = 0,048$ ). Показники глюкози натще, інсуліну та індексу НОМА-IR вірогідно не відрізнялись між дослідними групами.

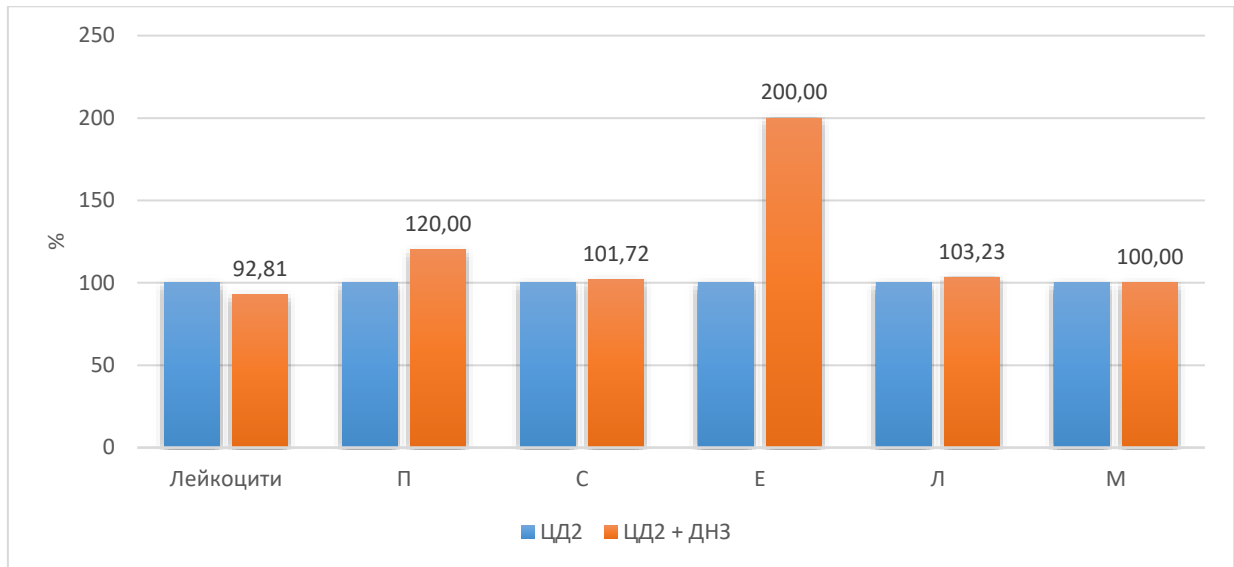


Рисунок 3.1 – Співставлення (%) показників лейкограми у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та дифузним нетоксичним зобом стосовно даних пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (П – паличкоядерні нейтрофіли, С – сегментоядерні нейтрофіли, Е – еозинофіли, Л – лімфоцити, М – моноцити)

Таблиця 3.3 – Показники вуглеводного обміну у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу із дифузним нетоксичним зобом порівняно із хворими на цукровий діабет 2 типу

	Глікемія натще (ммоль/л)	НbA1c (%)	Інсулін (мМО/мл)	НОМА-IR
ЦД2	9,4 (7,5; 12,1)	8,1 (7,0; 9,3)	13,9 (9,9; 17,3)	5,6 (4,6; 6,9)
ЦД2 + ДНЗ	8,9 (7,8; 10,2)	8,7 (7,6; 10,1)	15,0 (10,8; 18,7)	5,9 (4,6; 6,7)
p-value	0,148	0,048*	0,188	0,835

Примітка. \* – статистично вірогідна відмінність.

Досліджуючи показники біохімічного аналізу крові не виявлено вірогідних змін вмісту загального протеїну у групі ЦД2 + ДНЗ, що складав 73,2 (69,1; 75,9) Г/л порівняно із ЦД2 – 71,1 (67,6; 75,0) Г/л ( $p = 0,075$ ). Також не встановлено статистично значимої різниці між іншими досліджуваними

біохімічними показниками, зокрема, рівень креатиніну у групі ЦД2 складав 71,0 (60,0; 85,0) мкмоль/л та 66,5 (56,0; 75,7) мкмоль/л у ЦД2 + ДНЗ ( $p = 0,128$ ), сечовини – 5,4 (4,3; 6,8) мкмоль/л та 5,7 (4,7; 6,8) мкмоль/л ( $p = 0,663$ ), АЛАТ – 19,9 (14,0; 29,6) Од/л та 21,1 (13,2; 27,6) Од/л ( $p = 0,742$ ), АсАТ – 18,1 (14,2; 25,8) Од/л та 18,2 (13,3; 24,7) Од/л ( $p = 0,577$ ), загального білірубіну – 9,0 (6,0; 13,6) мкмоль/л та 10,0 (7,6; 13,8) мкмоль/л ( $p = 0,273$ ), загальної амілази – 44,0 (34,0; 66,0) Од/л та 38,0 (34,3; 53,3) Од/л ( $p = 0,435$ ) відповідно (рис. 3.2).

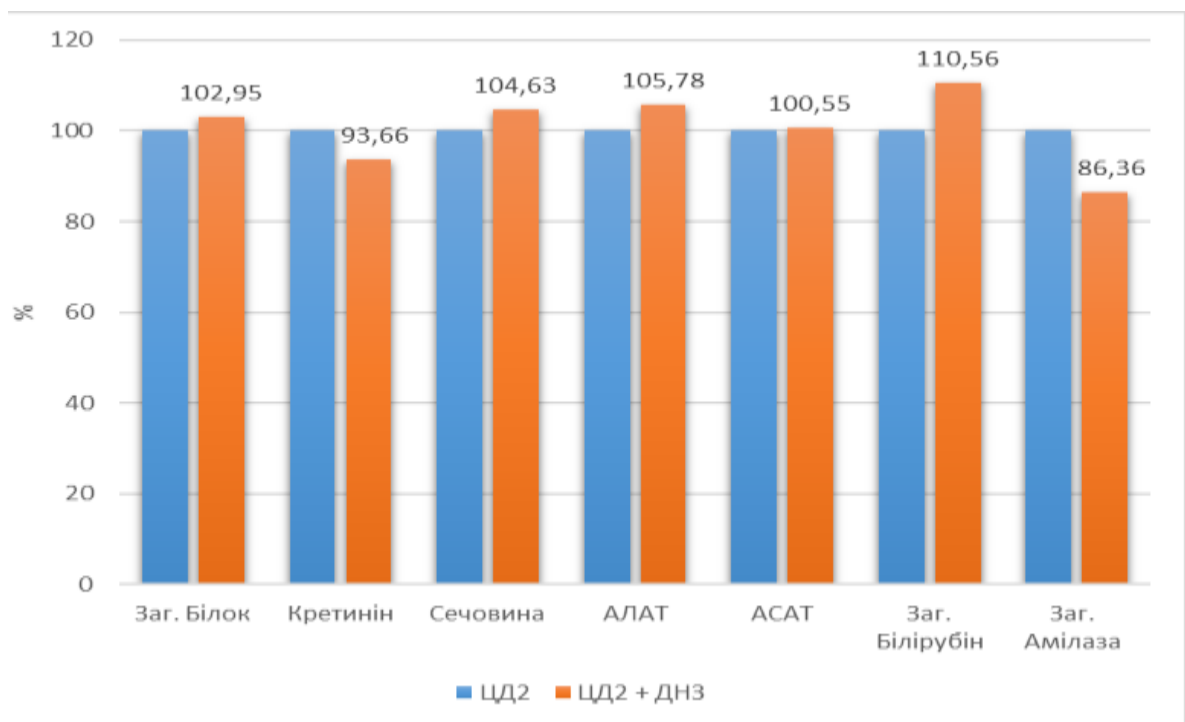


Рисунок 3.2 – Співставлення (%) показників біохімічного аналізу крові у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та дифузним нетоксичним зобом стосовно даних пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

Показники ХС-не-ЛПВЩ на 3,6 % вищі у групі ЦД2 + ДНЗ порівняно із ЦД2, що статистично достовірно ( $p = 0,036$ ). Відмічається тенденція до підвищення загального та залишкового холестеролу у групі ЦД2 + ДНЗ

порівняно із ЦД2 ( $p = 0,072$  та  $p = 0,053$  відповідно). Показники ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, ТГ вірогідно не відрізнялись у дослідних групах (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Показники ліпидограми у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу з дифузним нетоксичним зобом порівняно із хворими на цукровий діабет 2 типу

	ЗХС (ммоль/л)	ХС- ЛПВЩ (ммоль/л)	ХС- ЛПНЩ (ммоль/л)	РХС (ммоль/л)	ХС-не- ЛПВЩ (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)
ЦД2	5,0 (4,9; 5,9)	1,1 (1,0; 1,2)	3,1 (2,4; 3,9)	0,8 (0,4; 1,2)	3,9 (3,2; 4,7)	1,8 (1,1; 2,8)
ЦД2 + ДНЗ	5,3 (4,7; 6,0)	1,0 (0,8; 1,3)	3,2 (2,8; 4,1)	1,0 (0,6; 1,2)	4,1 (3,6; 4,8)	2,1 (1,4; 2,7)
p- value	0,072	0,316	0,943	0,053	0,036*	0,476
Примітка. * – статистично вірогідна відмінність.						

При оцінці функції ЩЗ вірогідної різниці у показниках гормонів ЩЗ (ТТГ та Т4) між пацієнтами з ЦД2 та коморбідними ЦД2 і ДНЗ виявлено не було (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Показники гормонів щитоподібної залози у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним дифузним нетоксичним зобом порівняно із пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу

	ТТГ (мкМО/мл)	Тироксин (пмоль/л)
ЦД2	1,94 (1,57; 2,84)	16,04 (14,95; 17,23)
ЦД2 + ДНЗ	1,69 (0,88; 3,46)	14,80 (12,43; 17,60)
p-value	0,393	0,350

Загальний об'єм ЩЗ у хворих із коморбідним перебігом ЦД2 та ДНЗ вірогідно вищий на 34,5 % ніж у хворих лише ЦД2 ( $p = 0,043$ ) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Дані ультразвукового дослідження щитоподібної залози у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу з дифузним нетоксичним зобом порівняно із хворими на цукровий діабет 2 типу

	Заг. об'єм (см <sup>3</sup> )	Права частка (см <sup>3</sup> )	Ліва частка (см <sup>3</sup> )	Перешийок (мм)
ЦД2	11,6 (9,1; 15,2)	6,1 (4,5; 7,2)	6,1 (4,6; 8,0)	5,0 (3,7; 5,5)
ЦД2 + ДНЗ	15,6 (12,7; 20,1)	8,1 (6,6; 10,1)	8,0 (5,6; 9,5)	5,0 (4,3; 6,2)
p-value	0,043*	0,034*	0,069	0,309
Примітка. * – статистично вірогідна відмінність.				

Отже, у хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу та дифузного нетоксичного зобу виявляються вірогідно вищий рівень ШОЕ ( $p = <0,001$ ), глікозильованого гемоглобіну ( $p = 0,480$ ), а також прогресує дисліпідемія за рахунок ХС-не-ЛПВЩ ( $p = 0,036$ ), порівняно із хворими на цукровий діабет 2 типу.

### 3.2 Лабораторні критерії коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу

При аналізі показників загального аналізу крові (табл. 3.7) було виявлено статистично значущу відмінність між значеннями гемоглобіну ( $p = <0,001$ ) та еритроцитів ( $p = 0,043$ ), у групі ЦД2 середні значення були на 8,7 % та 5,5 % вищі ніж у групі ЦД2 + ГТ відповідно. Показник ШОЕ у групі



ЦД2 був нижчий на 15,4 % порівняно із групою ЦД2 + ГТ, що також статистично достовірно ( $p = 0,045$ ).

Таблиця 3.7 – Показники загального аналізу крові у пацієнтів із коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу і гіпотиреозу стосовно хворих із цукровим діабетом 2 типу

	Гемоглобін (г/л)	Еритроцити ( $10^{12}$ )	КП	ШОЕ (мм/год)
ЦД2	138 (127; 149)	4,4 (4,0; 4,7)	0,9 (0,9; 1,0)	11 (6; 20)
ЦД2 + ГТ	126 (116; 139)	4,2 (4,0; 4,6)	0,9 (0,9; 1,0)	13 (10; 22)
p-value	< 0,001*	0,043*	0,488	0,045*
Примітка. * – статистично вірогідна відмінність.				

При дослідженні показників лейкограми (рис. 3.3) отримали такі дані: показник лейкоцитів у групі ЦД2 6,4 (5,2; 7,6) Г/л, у групі ЦД2 + ГТ 6,10 (4,87; 7,67) Г/л, ( $p = 0,669$ ), відповідно, паличкоядерні нейтрофіли 5 (3; 7) % та 5 (4; 6) % ( $p = 0,374$ ), сегментоядерні нейтрофіли 58 (50; 64) % та 57 (53; 63) % ( $p = 0,578$ ), еозинофіли 1 (1; 3) % та 1 (1; 2) % ( $p = 0,818$ ), лімфоцити 31 (25; 39) % та 33 (25; 39) % ( $p = 0,687$ ), моноцити 3 (1; 5) % та 3,0 (2,0; 6,1) % ( $p = 0,449$ ). Статистичної вірогідності між дослідними групами виявлено не було.

Отже, отримані дані вказують на зниження рівня гемоглобіну та еритроцитів у хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу та гіпотиреоз порівняно із хворими лише на ЦД2. Це узгоджується з даними інших дослідників, зокрема, у Naig A. та ін. [211] 26 % пацієнтів із коморбідним перебігом ЦД2 та дисфункцією ЩЗ мали анемію, а у Khassawneh A.H. та ін. [1] майже половина пацієнтів (47 %).

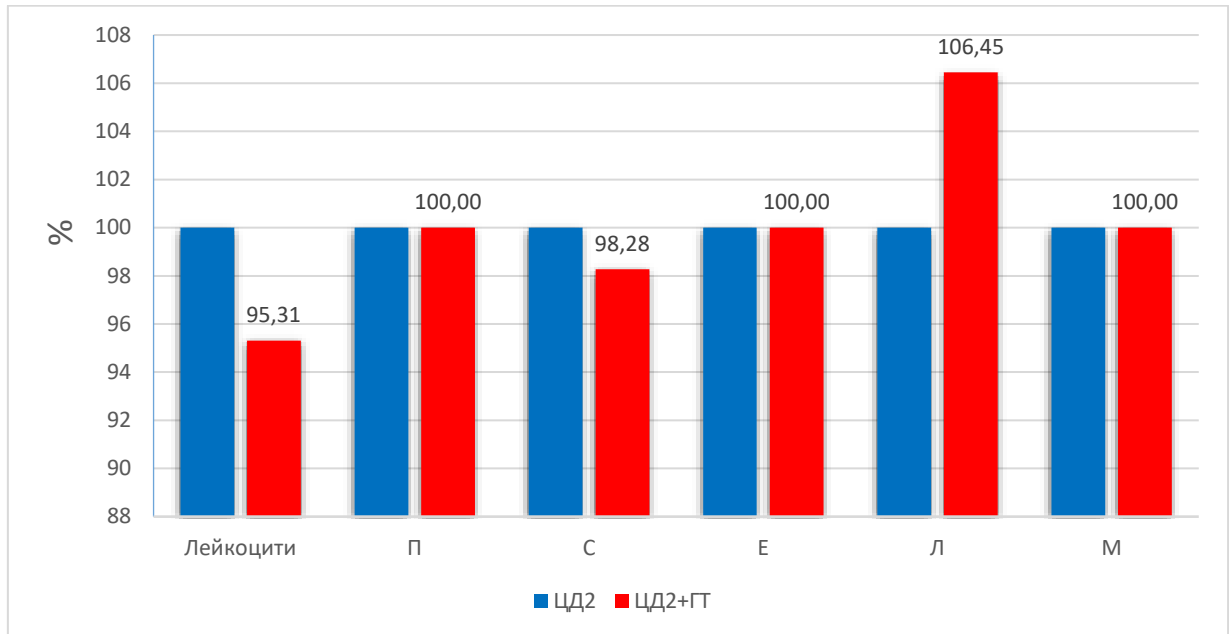


Рисунок 3.3 – Співставлення (%) показників лейкограми у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу стосовно даних пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (П – паличкоядерні нейтрофіли, С – сегментоядерні нейтрофіли, Е – еозинофіли, Л – лімфоцити, М – моноцити)

При оцінці показників вуглеводного обміну (табл. 3.8) встановлено, що глікозильований гемоглобін у групі ЦД2 + ГТ вірогідно вищий порівняно із групою ЦД2 на 10,0 % ( $p = 0,035$ ). У показниках глікемії натще, інсуліну та індексу НОМА-IR ймовірних відмінностей між групами не було виявлено. Рівень глікозильованого гемоглобіну  $> 7,0$  % як предиктор розвитку тиреоїдної дисфункції у пацієнтів із ЦД2 виділяють чимало науковців [89, 143, 237].

Встановлено, що в групі 1 (ЦД2) показник РХС (табл. 3.9) був на 29,2 % вірогідно нижчий ( $p = 0,004$ ) порівняно з ЦД2 + ГТ, ХС-не-ЛПВЩ на 12,9 % ( $p = 0,008$ ), ТГ на 27,7 % ( $p = 0,048$ ), відповідно. ХС-ЛПВЩ у групі з ЦД2 був вищий на 11 % ( $p = 0,01$ ) ніж у групі ЦД2 + ГТ. Водночас дані ЗХС та ХС-ЛПНЩ у дослідних групах статистично не відрізнялись.

Таблиця 3.8 – Показники вуглеводного обміну у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу з гіпотиреозом порівняно із хворими на цукровий діабет 2 типу

	Глікемія натще (ммоль/л)	Глікозильований гемоглобін (%)	Інсулін (мМО/мл)	HOMA-IR
ЦД2	9,4 (7,5; 12,1)	8,1 (7,0; 9,3)	13,85 (9,87; 17,34)	5,59 (4,58; 6,87)
ЦД2 + ГТ	9,9 (8,0; 12,4)	9,0 (7,5; 10,0)	14,32 (10,25; 17,15)	6,09 (4,52; 7,71)
p-value	0,556	0,035*	0,682	0,251
Примітка. * – статистично вірогідна відмінність.				

Таблиця 3.9 – Показники ліпидограми у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу з гіпотиреозом порівняно із хворими на цукровий діабет 2 типу

	ЗХС (ммоль/л)	ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	РХС (ммоль/л)	ХС-не-ЛПВЩ (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)
ЦД2	5,0 (4,3; 5,9)	1,1 (1,0; 1,2)	3,1 (2,4; 3,9)	0,8 (0,4; 1,2)	3,9 (3,2; 4,7)	1,8 (1,1; 2,8)
ЦД2 + ГТ	5,3 (4,8; 6,0)	1,0 (0,8; 1,2)	3,3 (2,6; 3,9)	1,1 (0,7; 1,3)	4,5 (3,7; 4,9)	2,5 (1,9; 2,9)
p-value	0,068	0,010*	0,140	0,004*	0,008*	0,047*
Примітка. * – статистично вірогідна відмінність.						

При міжгруповому порівнянні гормонів щитоподібної залози (табл. 3.10) отримали вірогідно нижчі на 57,5 % показники ТТГ у групі

пацієнтів ЦД2 порівняно із групою ЦД2 + ГТ ( $p = <0,001$ ) та вірогідно вищі на 38,2 % показники тироксину ( $p = <0,001$ ) відповідно.

Таблиця 3.10 – Показники рівня гормонів щитоподібної залози у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним гіпотиреозом порівняно із пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу

	ТТГ (мкМО/мл)	Тироксин (пмоль/л)
ЦД2	1,94 (1,57; 2,84)	16,04 (14,95; 17,23)
ЦД2 + ГТ	4,56 (2,53; 8,37)	9,91 (8,82; 12,64)
p-value	< 0,001*	< 0,001*
Примітка. * – статистично вірогідна відмінність.		

Досліджуючи лабораторні показники у хворих (рис. 3.4) виявили тенденцію до зниження показників: АсАТ у групі ЦД2 – 18,1 (14,2; 25,8) Од/л порівняно із ЦД2 + ГП – 23,0 (15,5; 30,3) Од/л ( $p = 0,077$ ), АлАТ – 19,9 (14,0; 29,6) Од/л і 22,0 (13,3; 32,1) Од/л ( $p = 0,445$ ), загального білірубіну – 9,0 (6,0; 13,6) мкмоль/л і 8,7 (5,6; 11,0) мкмоль/л ( $p = 0,440$ ), загальної амілази – 44 (34; 66) Од/л і 38 (31; 55) Од/л ( $p = 0,399$ ), загального протеїну – 71,1 (67,6; 75,0) г/л і 71,4 (68,0; 75,3) г/л ( $p = 0,608$ ), креатиніну – 71,0 (60,0; 85,0) мкмоль/л і 66,0 (58,0; 77,0) мкмоль/л ( $p = 0,253$ ), сечовини 5,4 (4,3; 6,8) ммоль/л і 5,7 (4,4; 6,6) ммоль/л ( $p = 0,652$ ) відповідно.

Отже, у хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу виявляються нижчі значення гемоглобіну ( $p = <0,001$ ) та еритроцитів ( $p = 0,043$ ), вірогідно вищий рівень ШОЕ ( $p = 0,047$ ), глікозильованого гемоглобіну (на 10,0 %), а також прогресує дисліпідемія за рахунок ХС-ЛПВЩ, ХС-не-ЛПВЩ, РХС та триацилгліцеролів, порівняно із хворими на цукровий діабет 2 типу.

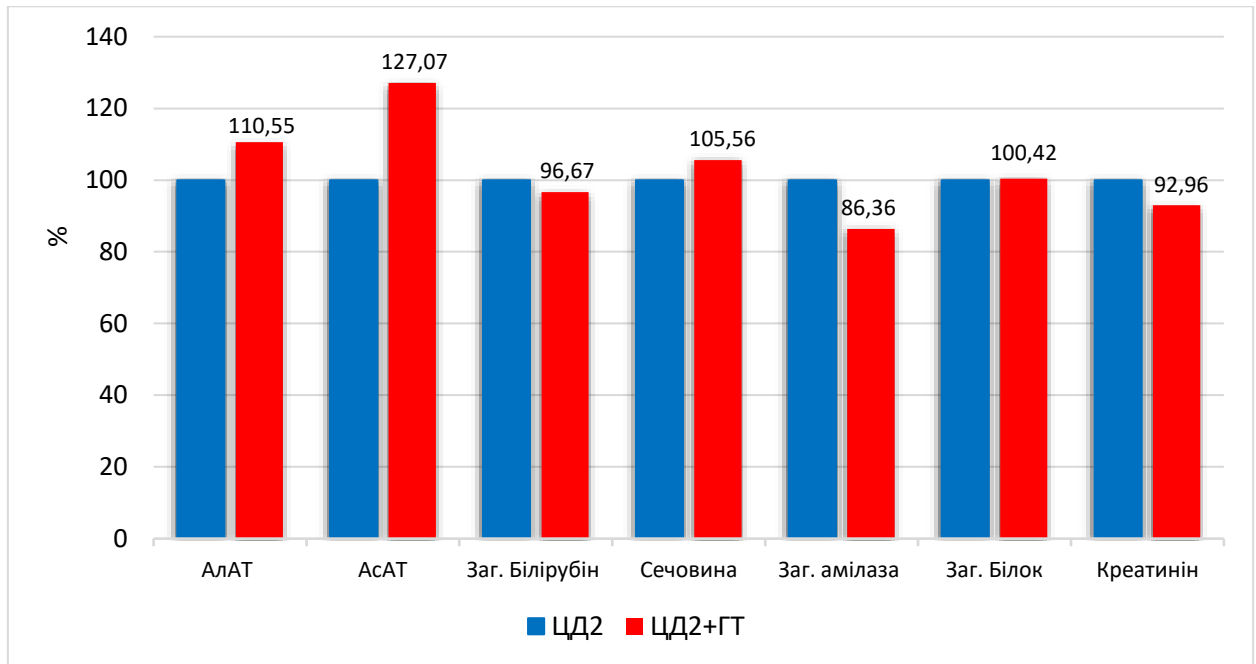


Рисунок 3.4 – Співставлення (%) показників біохімічного аналізу крові у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу стосовно даних пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

### 3.3 Пошук маркерів коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу та патології щитоподібної залози

Аналіз даних пацієнтів, включених у дослідження (табл. 3.11) показав, що середній вік хворих у групі ЦД2 становив 56,0 (50,0; 62,0) років, у групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ – 58,0 (57,0; 68,0) років. ІМТ у групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ був вірогідно вищий на 15,9 % порівняно із групою ЦД2 без патології ЩЗ. Ожиріння чи надмірна вага за даними ВООЗ зустрічається у 44,0 % пацієнтів із цукровим діабетом [21]. У дослідженні Naig A. та ін. [211] ІМТ вірогідно був вищим у хворих із коморбідним перебігом ЦД2 та ГТ ( $p = <0,001$ ) порівняно з еутиреоїдними пацієнтами ЦД2. Пацієнти із ІМТ  $> 35 \text{ кг/м}^2$  мали в 20 разів вищі шанси захворіти на ЦД2 [238]. У нашому дослідженні в групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ було 16 осіб жіночої статі та 2 чоловіки. Жінки хворіють ГТ у 10 разів частіше ніж чоловіки [142]. Також згідно з даними Gebremichael G.

та співавт. у жінок майже вдвічі більший ризик виникнення зобу порівняно з чоловіками [239].

Таблиця 3.11 – Характеристика пацієнтів, включених у дослідження

	Вік (років)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Стать	
			Ч – n (%)	Ж – n (%)
ЦД2	56,0 (50,0; 62,0)	3,48 (26,3; 34,2)	274 (54,7)	227 (45,3)
ЦД2 + ГТ + ДНЗ	58,0 (57,0; 68,0)	35,3 (30,4; 36,7)	2 (11,1)	16 (88,9)
p-value	0,176	<0,001*	<0,001*	
Примітка. * – статистично вірогідна відмінність.				

При оцінці показників загального аналізу крові виявили вірогідно вищий рівень ШОЕ ( $p = 0,038$ ) у хворих із коморбідним перебігом ЦД2 типу, ГТ та ДНЗ порівняно із ЦД2. Також рівень гемоглобіну та еритроцитів у групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ на 4,4 % та на 4,6 % відповідно нижчі порівняно із ЦД2. Водночас рівень кольорового показника статистично значимо не відрізнявся між дослідними групами (табл. 3.12). Варто відмітити, що результати наших попередніх досліджень коморбідного перебігу ЦД2 та ГТ показали у хворих лабораторні ознаки анемії (зниження гемоглобіну та еритроцитів). Також нами встановлено, що при поєднанні ЦД2 та ГТ вірогідно зростає рівень ШОЕ [235].

У групі ЦД2 показники лейкоцитів становили  $6,4 (5,2; 7,6) \cdot 10^9/\text{л}$  та  $7,9 (4,8; 8,9) \cdot 10^9/\text{л}$  у групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ ( $p = 0,371$ ), паличкоядріні нейтрофіли –  $5,0 (3,0; 7,0) \%$  та  $6,0 (4,0; 6,0) \%$  ( $p = 0,719$ ), сегментоядерні нейтрофіли –  $58,0 (50,0; 64,0) \%$  та  $59,0 (57,0; 62,0) \%$  ( $p = 0,418$ ), еозинофіли –  $1 (1,0; 3,0) \%$  та  $1,0 (1,0; 2,5) \%$  ( $p = 0,610$ ), лімфоцити –  $31,0 (25,0; 39,0) \%$  та  $31,0 (26,0; 35,0) \%$  ( $p = 0,489$ ), моноцити –  $3,0 (1,0; 5,0) \%$  та  $3,0 (2,0; 5,0) \%$  ( $p = 0,727$ ) відповідно. Вірогідної відмінності при порівнянні показників лейкограми у дослідних групах виявлено не було (рис. 3.5).

Таблиця 3.12 – Показники загального аналізу крові у пацієнтів із коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу стосовно хворих із цукровим діабетом 2 типу

	Гемоглобін (г/л)	Еритроцити (10 <sup>12</sup> )	КП	ШОЕ (мм/год)
ЦД2	138,0 (127,0; 149,0)	4,4 (4,0; 4,7)	0,9 (0,9; 1,0)	11,0 (6,0; 20,0)
ЦД2 + ГТ + ДНЗ	132,0 (122,0; 138,0)	4,2 (4,0; 4,3)	0,9 (0,9; 1,0)	12,0 (11,0; 24,0)
p-value	0,044*	0,026*	0,956	0,038*

Примітка. \* – статистично вірогідна відмінність.

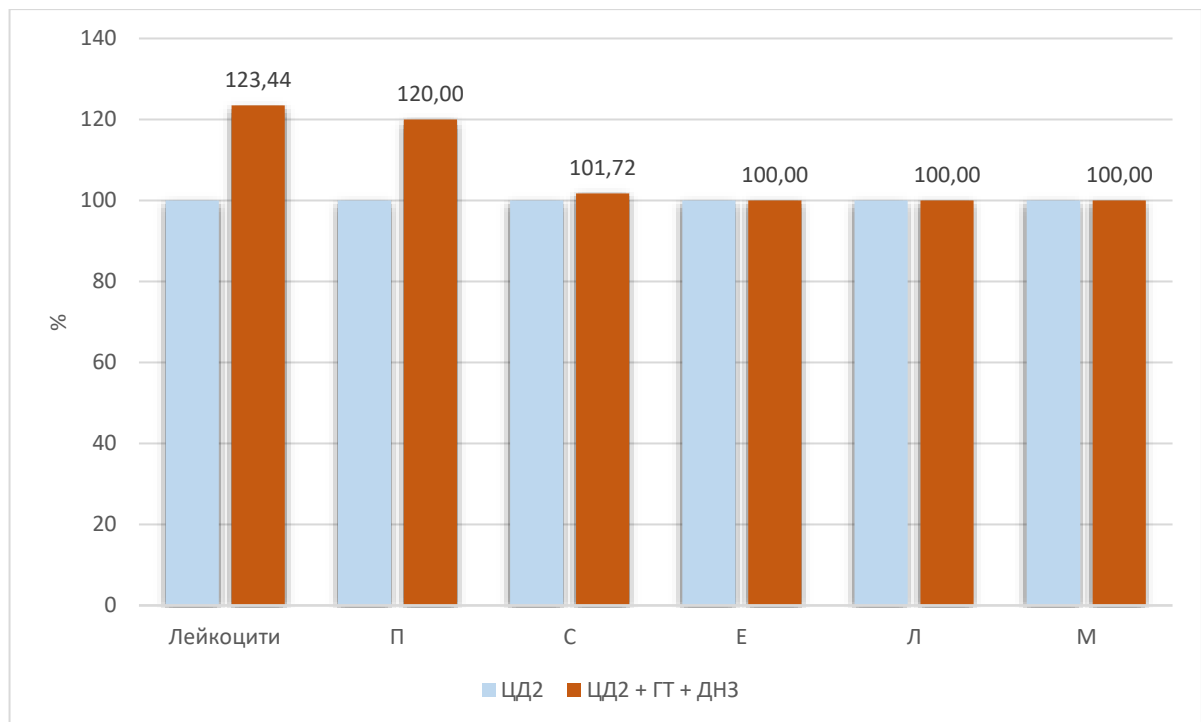


Рисунок 3.5 – Співставлення (%) показників лейкограми у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу стосовно даних пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (П – паличкоядерні нейтрофіли, С – сегментоядерні нейтрофіли, Е – еозинофіли, Л – лімфоцити, М – моноцити)

При оцінці вуглеводного обміну (табл. 3.13) виявлено достовірно вищі показники глікозильованого гемоглобіну на 20,4 % у групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ порівняно із ЦД2. Порівнюючи дані інсуліну, глікемії натще та індексу інсулінорезистентності НОМА-IR між дослідними групами не було виявлено вірогідних відмінностей.

Таблиця 3.13 – Показники вуглеводного обміну у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу порівняно із хворими на цукровий діабет 2 типу

	Глікемія натще (ммоль/л)	Глікозильований гемоглобін (%)	Інсулін (мМО/мл)	НОМА-IR
ЦД2	9,4 (7,5; 12,1)	8,1 (7,0; 9,3)	13,9 (9,9; 17,3)	5,6 (4,6; 6,9)
ЦД2 + ГТ + ДНЗ	9,4 (7,9; 10,7)	9,8 (8,1; 11,1)	16,3 (11,7; 17,3)	6,4 (5,9; 7,1)
p-value	0,975	0,005*	0,312	0,138
Примітка. * – статистично вірогідна відмінність.				

Оцінюючи дані ліпідограми (табл. 3.14) ми виявили вірогідно вищі показники РХС на 64,0 % та на 23,6 % нижчі показники ХС-ЛПВЩ у групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ порівняно із ЦД2. Також спостерігалось підвищення на 49,7 % показника ТГ у хворих із коморбідним ЦД2, ГТ та ДНЗ порівняно із ЦД2 без патології ЩЗ.

При дослідженні біохімічних показників (рис. 3.6) ми виявили вірогідно вищі рівні АсАТ у групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ 25,2 (22,0; 30,6) Од/л порівняно із ЦД2 18,1 (14,2; 25,8) Од/л ( $p = 0,014$ ). Не встановлено статистично значимої різниці між іншими досліджуваними біохімічними показниками, зокрема, рівень креатиніну у групі ЦД2 складав 71,0 (60,0; 85,0) мкмоль/л та 69,0 (63,0; 74,5) мкмоль/л у ЦД2 + ГТ + ДНЗ



( $p = 0,888$ ), загального протеїну 71,1 (67,6; 75,0) г/л та 74,4 (70,5; 75,1) г/л ( $p = 0,491$ ), сечовини – 5,4 (4,3; 6,8) мкмоль/л та 6,6 (3,9; 7,5) мкмоль/л ( $p = 0,530$ ), АлАТ – 19,9 (14,0; 29,6) Од/л та 22,0 (17,1; 28,5) Од/л ( $p = 0,500$ ), загального білірубину – 9,0 (6,0; 13,6) мкмоль/л та 9,9 (7,7; 11,0) мкмоль/л ( $p = 0,629$ ), загальної амілази – 44,0 (34,0; 66,0) Од/л та 45,5 (36,5; 75,8) Од/л ( $p = 0,766$ ) відповідно.

Таблиця 3.14 – Показники ліпідограми у пацієнтів з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу порівняно із хворими на цукровий діабет 2 типу

	ЗХС (ммоль/л)	ХС- ЛПВЩ (ммоль/л)	ХС- ЛПНЩ (ммоль/л)	РХС (ммоль/л)	ХС-не- ЛПВЩ (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)
ЦД2	5,0 (4,3; 5,9)	1,1 (1,0; 1,2)	3,1 (2,4; 3,9)	0,8 (0,4; 1,2)	3,9 (3,2; 4,7)	1,8 (1,1; 2,8)
ЦД2 + ГТ + ДНЗ	5,0 (4,8; 5,6)	0,8 (0,8; 1,0)	2,9 (2,6; 3,3)	1,2 (1,1; 1,3)	4,0 (3,7; 4,6)	2,7 (2,5; 2,9)
p- value	0,833	<0,001*	0,494	<0,001*	0,279	0,008*

Примітка 1. \* – статистично вірогідна відмінність.

Примітка 2. – ЗХС – загальний холестерол, ХС-ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїдів високої щільності, ХС-ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїдів низької щільності, ТГ – триацилгліцероли.

При міжгруповому порівнянні гормонів ЩЗ (табл. 3.15) отримали вірогідно нижчі показники ТТГ у групі пацієнтів ЦД2 ніж у групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ ( $p = <0,001$ ) та вірогідно вищі на 64,9 % показники тироксину ( $p = <0,001$ ) відповідно.

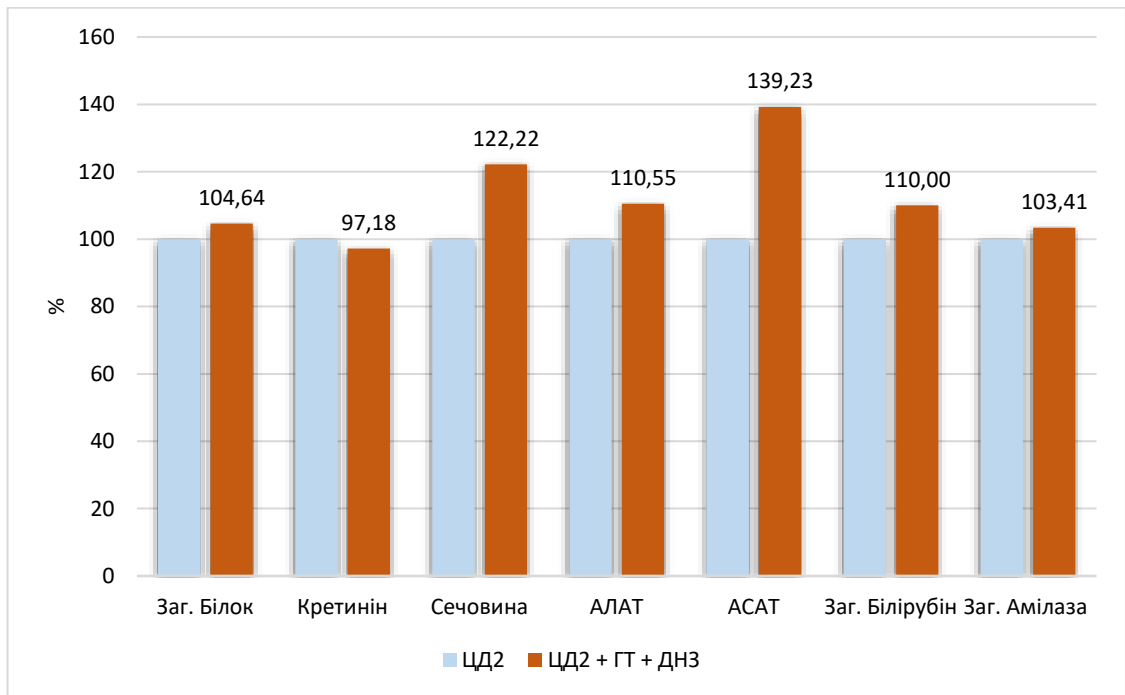


Рисунок 3.6 – Співставлення (%) показників біохімічного аналізу крові у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу стосовно даних пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

Таблиця 3.15 – Показники рівня гормонів щитоподібної залози у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним гіпотиреозом та дифузним нетоксичним зобом у порівнянні із пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу

	ТТГ (мкМО/мл)	Тироксин (пмоль/л)
ЦД2	1,9 (1,6; 2,8)	16,0 (15,0; 17,2)
ЦД2 + ГТ + ДНЗ	4,0 (2,8; 5,1)	10,4 (9,7; 12,4)
p-value	<0,001*	<0,001*
Примітка. * – статистично вірогідна відмінність.		

Отже, у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу виявляються вірогідно вищі показники ІМТ ( $p = <0,001$ ), зростає глікозильований гемоглобін ( $p = 0,005$ ) та показник ШОЕ ( $p = 0,038$ ), знижується рівень гемоглобіну та еритроцитів

( $p = 0,044$  та  $p = 0,026$ ) порівняно із пацієнтами лише із цукровим діабетом 2 типу, що є загальною тенденцією у хворих на цукровий діабет 2 типу та тиреоїдину патологію.

Порушення ліпідного обміну у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу характеризується вірогідним зниженням рівня ХС ЛПВЩ ( $p = <0,001$ ), а також підвищенням залишкового холестеролу ( $p = <0,001$ ) та триацилгліцеролів ( $p = 0,008$ ).

3.4 Особливості змін досліджуваних показників у хворих на коморбідність цукрового діабету 2 типу та патології щитоподібної залози залежно ступеня компенсації

Враховуючи, що більшість пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, включених у наше дослідження, були декомпенсованими, ми вирішили порівняти лабораторні дані згідно із ступенем компенсації. При оцінці даних загального аналізу крові не було виявлено вірогідної різниці між показниками гемоглобіну, еритроцитів, кольорового показника та ШОЕ, при порівнянні між субкомпенсованими та декомпенсованими пацієнтами (табл. 3.16).

При оцінці вуглеводного обміну виявили вірогідно вищі показники глюкози натще та глікозильованого гемоглобіну у декомпенсованих пацієнтів в групі із ЦД2 в порівнянні із компенсованими та вірогідно нижчі показники інсуліну. Глікозльований гемоглобін також був вірогідно вищий у декомпенсованих пацієнтів у групі ЦД2 + ДНЗ. При порівнянні показників індексу інсулінорезистентності НОМА-IR не виявили вірогідних відмінностей у дослідних групах між пацієнтами із різним ступенем компенсації. Показники інсуліну та глікемії натще також не відрізнялись у групах 2-4. Дані порівняння пацієнтів щодо ступеня компенсації ЦД2 представлені в табл. 3.17.

Таблиця 3.16 – Показники загального аналізу крові у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу включених у дослідження стосовно ступеня компенсації

Групи		Гемоглобін (г/л)	Еритроцити ( $10^{12}$ )	КП	ШОЕ (мм/год)	
1	ЦД2	Суб.	136,00 ± 13,62	4,38 ± 0,42	0,90 ± 0,05	9,00 ± 8,35
		р	0,323	0,541	0,510	0,343
		Дек.	138,00 ± 13,65	4,40 ± 0,39	0,90 ± 0,05	11,00 ± 8,82
2	ЦД2 + ГТ	Суб.	126,00 ± 12,74	4,30 ± 0,27	0,90 ± 0,03	11,00 ± 6,36
		р	0,630	0,423	0,200	0,166
		Дек.	124,50 ± 13,62	4,15 ± 0,4	0,90 ± 0,05	13,50 ± 8,65
3	ЦД2 + ДНЗ	Суб.	138,00 ± 12,04	4,50 ± 0,37	0,90 ± 0,05	12,00 ± 6,85
		р	0,434	0,506	0,752	0,082
		Дек.	130,00 ± 9,25	4,25 ± 0,42	1,00 ± 0,05	20,00 ± 6,34
4	ЦД2 + ГТ + ДНЗ	Суб.	134,50 ± 8,89	4,20 ± 0,38	0,90 ± 0,01	9,50 ± 10,67
		р	0,997	0,742	0,050	0,452
		Дек.	131,00 ± 8,13	4,17 ± 0,20	0,95 ± 0,05	18,00 ± 5,58
Примітка 1. Суб. – субкомпенсований ЦД2; Дек. – декомпенсований ЦД2.						
Примітка 2. * – статистично вірогідна відмінність.						

Таблиця 3.17 – Показники вуглеводного обміну у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу включених у дослідження стосовно ступеня компенсації

Групи		Глікемія натще (ммоль/л)	Глікозильований гемоглобін (%)	Інсулін (мМО/мл)	НОМА-IR	
1	ЦД2	Суб.	7,75 ± 2,30	6,80 ± 1,26	15,80 ± 4,21	5,58 ± 1,12
		р	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,656
		Дек.	9,81 ± 2,99	8,30 ± 1,46	13,45 ± 4,54	5,60 ± 1,57
2	ЦД2 + ГТ	Суб.	8,89 ± 2,85	7,47 ± 1,18	13,45 ± 4,40	5,94 ± 1,44
		Р	0,435	0,225	0,752	0,475
		Дек.	10,49 ± 2,49	9,45 ± 1,39	14,34 ± 4,11	6,26 ± 2,00
3	ЦД2 + ДНЗ	Суб.	8,35 ± 1,92	7,70 ± 0,98	17,85 ± 3,93	6,20 ± 0,78
		Р	0,299	0,025*	0,106	0,242
		Дек.	8,91 ± 2,54	8,80 ± 1,40	14,36 ± 5,24	5,58 ± 2,16
4	ЦД2 + ГТ + ДНЗ	Суб.	8,21 ± 3,90	9,75 ± 0,98	16,28 ± 4,16	6,93 ± 0,47
		р	0,963	0,742	0,742	0,742
		Дек.	9,92 ± 1,61	10,27 ± 2,00	15,73 ± 3,73	6,26 ± 1,86
Примітка 1: Суб. – субкомпенсований ЦД2; Дек. – декомпенсований ЦД2.						
Примітка 2: * – статистично вірогідна відмінність.						

Аналіз даних ліпідного профілю у пацієнтів із ЦД2 типу, включених у дослідження, показав вірогідно вищі показники ХС-ЛПВЩ у декомпенсованих пацієнтів порівняно із субкомпенсованих у групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ. Показники загального ХС, ХС-ЛПНЩ, ХС-не-ЛПВЩ, РХС, тригліцеридів вірогідно не відрізнялись в усіх дослідних групах (табл. 3.18).

Таблиця 3.18 – Показники ліпідного профілю у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу включених у дослідження стосовно ступеня компенсації

Групи		ЗХС, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	РХС, ммоль/л	ХС-не- ЛПВЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	
1	ЦД2	Суб.	4,94 ± 1,12	1,12 ± 0,17	2,97 ± 0,80	0,77 ± 0,82	3,85 ± 1,06	1,90 ± 1,59
		р	0,665	0,8472	0,2027	0,413	0,724	0,091
		Дек.	5,03 ± 0,97	1,10 ± 0,21	3,07 ± 0,87	0,75 ± 0,40	3,92 ± 0,91	1,82 ± 1,21
2	ЦД2 + ГТ	Суб.	4,94 ± 0,71	0,97 ± 0,22	3,21 ± 0,64	1,04 ± 0,38	3,96 ± 0,66	2,30 ± 0,85
		р	0,435	0,740	0,485	0,894	0,319	0,921
		Дек	5,51 ± 0,76	1,04 ± 0,18	3,39 ± 0,80	1,10 ± 0,29	4,58 ± 0,70	2,54 ± 0,86
3	ЦД2 + ДНЗ	Суб.	4,90 ± 0,70	0,94 ± 0,33	2,96 ± 0,76	0,71 ± 0,33	3,96 ± 0,61	1,57 ± 0,74
		р	0,279	0,488	0,525	0,333	0,427	0,341
		Дек	5,26 ± 0,82	1,10 ± 0,25	3,31 ± 0,72	0,99 ± 0,34	4,56 ± 0,75	2,19 ± 0,75
4	ЦД2 + ГТ + ДНЗ	Суб.	4,80 ± 0,70	0,74 ± 0,08	2,93 ± 1,16	1,04 ± 0,37	3,96 ± 0,78	2,30 ± 0,83
		р	0,369	0,005*	0,963	0,143	0,963	0,145
		Дек.	5,19 ± 0,45	1,00 ± 0,12	2,86 ± 0,39	1,26 ± 0,14	4,26 ± 0,45	2,80 ± 0,31
Примітка 1. Суб. – субкомпенсований ЦД2; Дек. – декомпенсований ЦД2.								
Примітка 2. * – статистично вірогідна відмінність.								

При оцінці даних біохімічних показників виявили вірогідно вищі показники загального протеїну у пацієнтів із декомпенсованим ЦД2 у групі ЦД2 + ГТ стосовно субкомпенсованих. На показники АсАТ, АлАТ, креатиніну, сечовини, загального білірубину, загальної амілази ступінь компенсації ЦД2 не впливав у всіх дослідних групах (табл. 3.19).

Таблиця 3.19 – Показники біохімічного аналізу крові у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу включених у дослідження стосовно ступеня компенсації.

Групи			Заг. протеїн	Креатинін	Сечовина	АлАТ	АсАт	Заг. білірубін	Заг. амілаза
1	ЦД 2	Суб	71,30 ± 4,75	73,00 ± 26,90	5,20 ± 2,52	17,50 ± 11,28	16,30 ± 9,46	9,20 ± 5,33	40,00 ± 40,45
		р	0,910	0,819	0,725	0,0904	0,189	0,306	0,767
		Дек	71,10 ± 4,55	71,00 ± 18,63	5,40 ± 2,00	20,60 ± 14,67	18,30 ± 12,30	8,80 ± 4,98	45,00 ± 20,99
2	ЦД 2 + ГТ	Суб	75,00 ± 2,65	64,00 ± 10,13	5,10 ± 1,31	31,80 ± 13,66	26,50 ± 8,39	7,70 ± 2,44	37,50 ± 17,19
		Р	0,036*	0,231	0,265	0,070	0,225	0,921	0,246
		Дек	70,25 ± 4,13	70,00 ± 21,63	5,33 ± 1,82	21,65 ± 10,28	21,10 ± 8,13	9,15 ± 5,33	40,00 ± 26,16
3	ЦД 2 + ДН 3	Суб	74,20 ± 3,90	71,00 ± 12,2	5,60 ± 1,03	20,90 ± 8,54	15,30 ± 9,37	10,00 ± 2,99	45,50 ± 15,03
		Р	0,436	0,305	0,942	1	0,654	0,686	0,865
		Дек	72,90 ± 4,11	63,00 ± 14,16	5,70 ± 1,37	21,50 ± 10,15	18,50 ± 8,72	9,90 ± 3,75	37,00 ± 23,94
4	ЦД 2 + ГТ + ДН 3	Суб	75,50 ± 2,56	64,00 ± 18,00	6,60 ± 2,11	21,20 ± 17,71	28,10 ± 11,56	7,70 ± 1,18	45,50 ± 7,50
		р	0,067	0,742	0,742	0,963	0,742	0,145	0,882
		Дек	72,65 ± 3,57	71,00 ± 7,25	6,40 ± 1,77	24,45 ± 7,75	24,70 ± 5,22	10,45 ± 3,03	88,00 ± 56,00

Примітка 1. Суб. – субкомпенсований ЦД2; Дек. – декомпенсований ЦД2.

Примітка 2. \* – статистично вірогідна відмінність.

При порівнянні даних лейкограми виявили вірогідно вищі показники еозинофілів у субкомпенсованих пацієнтів із ЦД2 у групах ЦД2 + ГТ та у ЦД2 + ГТ + ДНЗ стосовно даних декомпенсованих хворих. Також спостерігаємо вірогідно вищі показники лімфотичів у декомпенсованих пацієнтів у групі ЦД2 (табл. 3.20).

Таблиця 3.20 – Показники лейкограми у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу включених у дослідження стосовно ступеня компенсації.

Групи		Лейкоцити	П	С	Е	Л	М	
1	ЦД2	Суб	6,30 ± 1,75	4,00 ± 1,89	60,00 ± 6,75	1,00 ± 0,97	29,00 ± 6,62	3,00 ± 2,07
		р	0,368	0,851	0,062	0,371	0,037*	0,622
		Дек	6,40 ± 1,65	5,00 ± 2,55	57,00 ± 7,82	2,00 ± 1,33	32,00 ± 7,81	3,00 ± 2,15
2	ЦД2 + ГТ	Суб	6,70 ± 1,95	4,00 ± 2,83	54,00 ± 6,17	4,00 ± 2,78	34,00 ± 5,19	2,00 ± 1,95
		Р	0,618	0,520	0,494	0,033*	0,516	0,091
		Дек	6,00 ± 1,52	5,00 ± 1,43	58,00 ± 6,83	1,00 ± 0,87	32,00 ± 8,18	4,50 ± 2,63
3	ЦД2 + ДНЗ	Суб	6,70 ± 2,24	6,00 ± 2,72	57,00 ± 6,93	3,00 ± 0,89	33,00 ± 8,00	2,50 ± 2,00
		Р	0,534	0,570	0,497	0,054	0,806	0,169
		Дек	5,90 ± 1,72	5,00 ± 1,99	60,00 ± 8,40	2,00 ± 0,95	30,00 ± 9,19	4,00 ± 1,72
4	ЦД2 + ГТ + ДНЗ	Суб	7,90 ± 2,93	4,00 ± 2,89	59,00 ± 1,78	4,00 ± 0,00	33,00 ± 4,44	4,00 ± 0,67
		р	0,962	0,587	0,587	0,015*	0,738	0,273
		Дек	7,45 ± 1,87	6,00 ± 1,11	59,50 ± 3,22	1,00 ± 0,64	30,00 ± 4,89	2,50 ± 2,20
Примітка 1. Суб. – субкомпенсований ЦД2; Дек. – декомпенсований ЦД2.								
Примітка 2. П – паличкоядерні нейтрофіли, С – сегментоядерні нейтрофіли, Е – еозинофіли, Л – лімфоцити, М – моноцити.								
Примітка 3. * – статистично вірогідна відмінність.								



Дані гормонів щитоподібної залози та показники ультразвукового дослідження не відрізнялись у всіх дослідних групах між суб- та декомпенсованими пацієнтами із ЦД2 (рис. 3.7, 3.8).

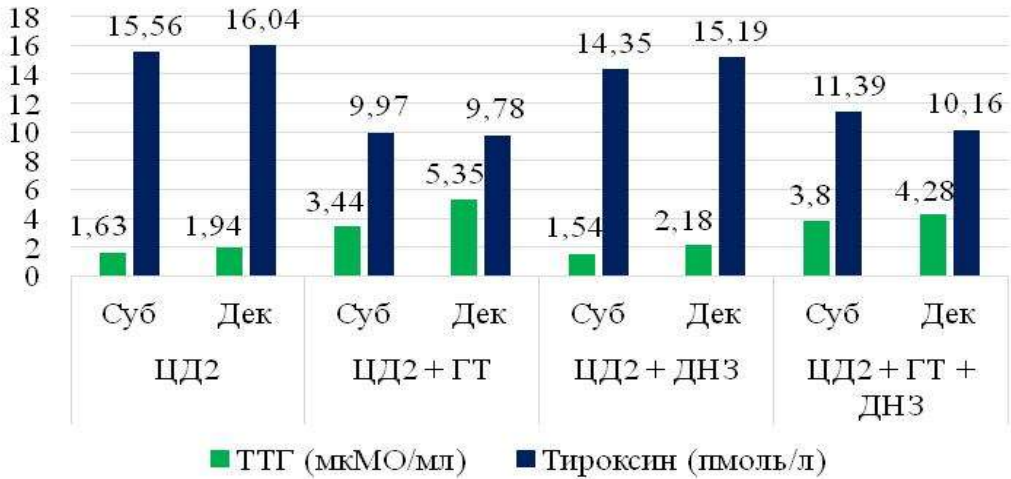


Рисунок 3.7 – Показники гормонів щитоподібної залози у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу включених у дослідження стосовно ступеня компенсації

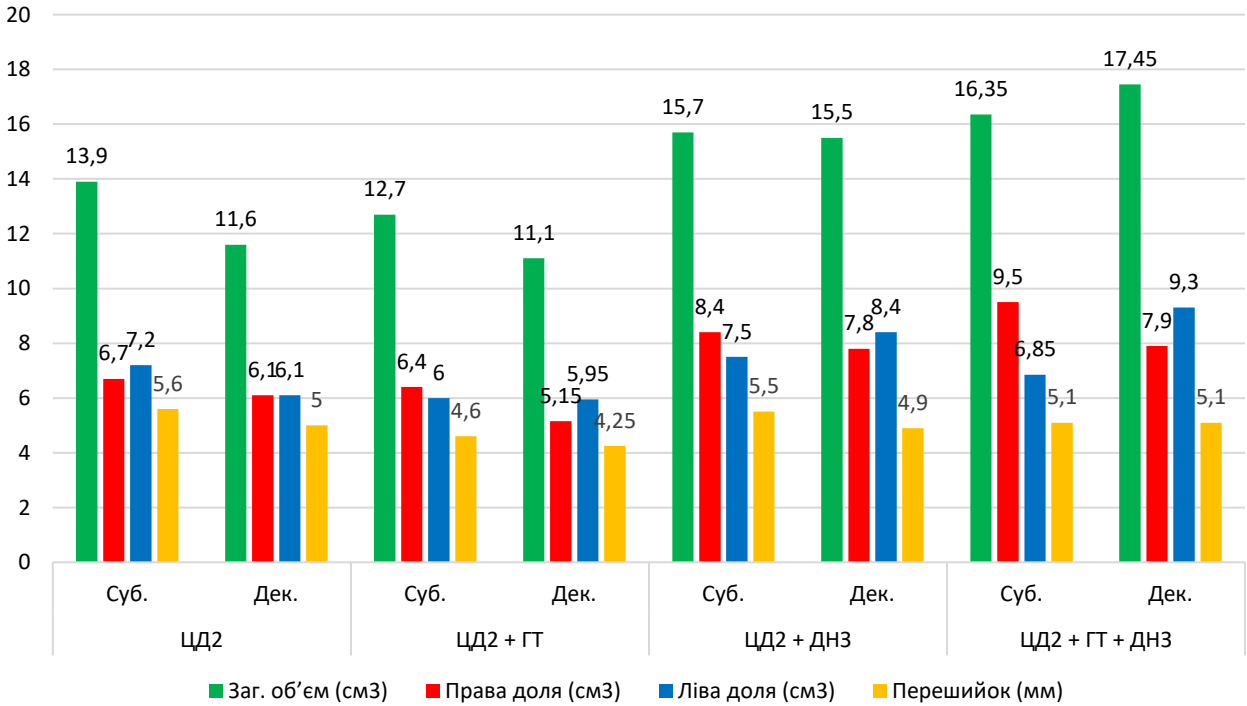


Рисунок 3.8 – Показники ультразвукового дослідження у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу включених у дослідження стосовно ступеня компенсації

Отримані дані вказують на незначні зміни лабораторних показників у хворих на коморбідний перебіг ЦД2 та тиреоїдної патології залежно від ступеня компенсації, зокрема, у хворих на некомпенсований ЦД2 у поєднанні з ДНЗ був вірогідно вищий рівень глікозильованого гемоглобіну, при поєднанні з ГТ – зниження вмісту загального протеїну ( $p < 0,05$ )

У хворих при декомпенсації ЦД2 поєданого з ГТ, а також з ГТ та ДНЗ виявляється вірогідно нижча кількість еозинофілів, стосовно субкомпенсованих пацієнтів.

### 3.5 Прогнозування ризику виникнення дифузного нетоксичного зобу у хворих на цукровий діабет 2 типу

Для прогнозування ризику виникнення ДНЗ у хворих із цукровим діабетом 2 типу було розроблено математичну модель на основі методу багатофакторного регресійний аналізу, який дозволяє за даними коефіцієнтів регресії та значень факторів ризику, що мають вірогідний вплив на розвиток зобу, виявити залежність між ними та спрогнозувати ймовірність його виникнення у хворих на ЦД2. Згідно з літературними даними було відібрано наступні показники, що вірогідно мають вплив на ризик розвитку ДНЗ у хворих на ЦД2: вік, стать, індекс маси тіла, рівень глікозильованого гемоглобіну, індекс інсулінорезистентності НОМА-IR, ТТГ, Т4 (табл. 3.21). Залежно від значущості їх впливу на розвиток зобу у хворих на ЦД2 було умовно проіндексовано (від 0 до 2). Для кожного пацієнта із коморбідним перебігом зобу та ЦД2 вираховано суму індексів.

Наступний етапом нашого дослідження було визначення відносної вагомості мультиколінеарних факторів в прогнозуванні виникнення ДНЗ у хворих на ЦД2 за коефіцієнтом регресії  $\beta$ . (табл. 3.22). Оскільки рівень значущості у 7 факторів був  $p < 0,05$ , їх було включено в математичну модель. Аналізуючи коефіцієнти регресії логістичної математичної моделі,

встановлено, що найвагомішими предикторами ризику розвитку ДНЗ у хворих на ЦД2 були: відсутність мікроангіопатії та збільшення рівня HbA1c.

Таблиця 3.21 – Ризик виникнення зобу у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Індексація	Фактори ризику						
	Вік	Стать	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	HbA1c, %	НОМА- IR	ТТГ, (мкМО/мл)	Т4 (пмоль/л)
0 (< 0,49)	< 40	Ч	< 25	< 7	< 3	> 3,5	103 – 14
1 (0,5-1,49)	40 – 59	Ж	25 – 30	7 – 9	2,7 – 6	3,5 – 2,5	15 – 17
2 (>1,5)	> 59		> 30	> 9	> 6	< 2,5	> 17

Таблиця 3.22 – Коефіцієнти множинної регресійної моделі для оцінки ризику розвитку дифузного нетоксичного зобу у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Показник	Коефіцієнт регресії ( $\beta$ )	Стандартна похибка (SE)	p-value
HbA1c	0,289	0,091	0,003
НОМА-IR	0,148	0,058	0,015
Перешийок	0,184	0,071	0,015
Т4	0,189	0,030	<0,001
ТТГ	-0,176	0,077	0,030
Мікроангіопатія	-1,572	0,330	<0,001
Вік	0,108	0,021	<0,001
Коефіцієнт	-3,304	1,690	0,060

Якість регресійної моделі перевіряли за допомогою аналізу залишків на нормальність їхнього розподілу та дисперсію на всьому діапазоні значень змінних (рис. 3.9). Оскільки гістограма залишків є симетричною, тому

гіпотеза про розподіл залишків, які відповідають нормальному закону розподілу, не відхиляється.

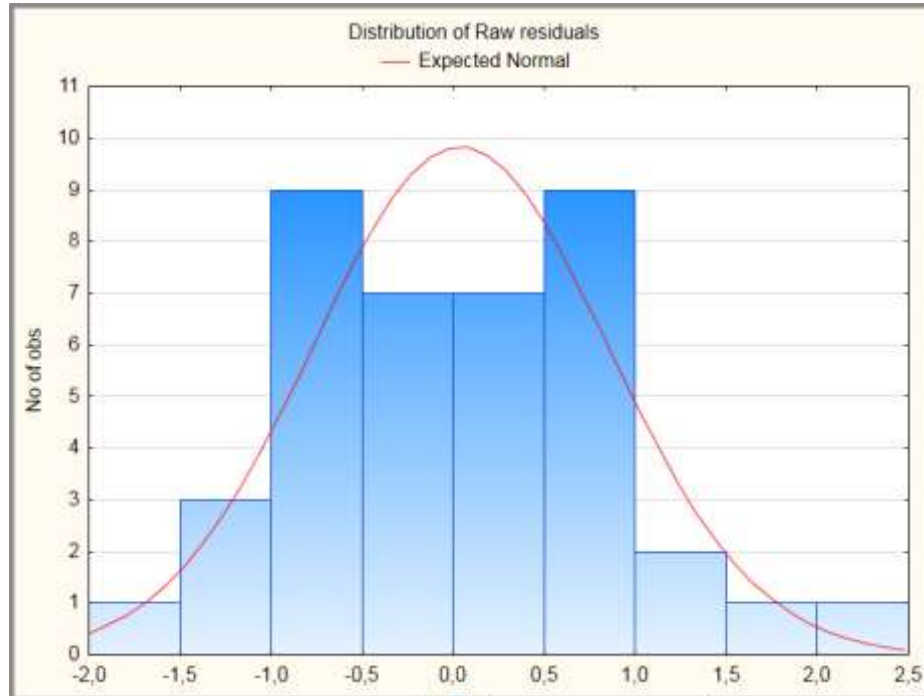


Рисунок 3.9 – Гістограма частоти залишків ризику розвитку дифузного нетоксичного зобу у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Для перевірки наявності або відсутності залежності залишків від прогнозованих значень побудовано діаграму розсіювання (рис. 3.10). Залишки відносно прогнозованих значень розсіяні хаотично, нема визначеної системи точності положень точок на всьому діапазоні значень змінних. Отже, аналіз залишків показав, що наша математична модель є адекватною для прогнозування ризику виникнення зобу у хворих на ЦД2.

Для оцінки якості математичної моделі розраховували коефіцієнт детермінації Нейджелкерка ( $R^2$ ) що показує, яка частина факторів врахована в нашій моделі. Показник змінюється від 0 до 1 і показує міру зв'язку однієї випадкової величини з безліччю інших. Чим ближче його значення до 1, тим краще лінійна регресійна модель апроксимує результативну ознаку. У

нашому дослідженні коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,8$ . Отже, 80 % факторів враховано в моделі прогнозування ризику виникнення зобу у хворих на ЦД2.

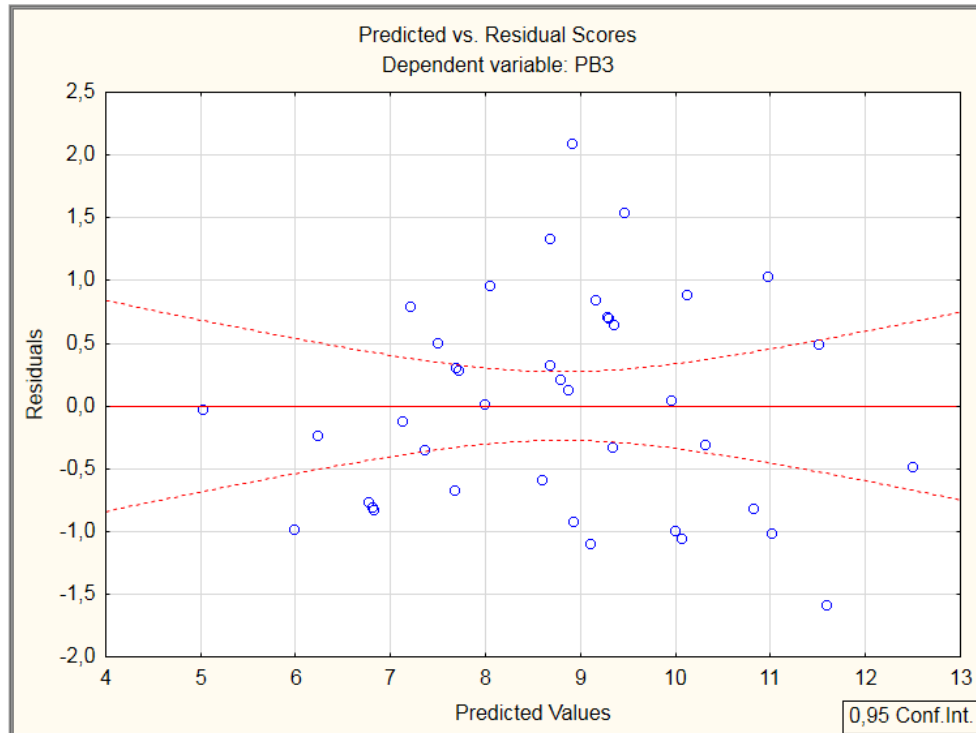


Рисунок 3.10 – Діаграма розсіювання залишків факторів ризику розвитку дифузного нетоксичного зобу у хворих на цукровий діабет 2 типу

На основі отриманих даних множинного регресійного аналізу прогнозування ймовірності виникнення ДНЗ у хворих на цукровий діабет 2 типу (див. табл. 3.21) будемо рівняння множинної регресії для визначення коефіцієнта ризику розвитку зобу:

$$PP3 = 0,108 \times B - 1,572 \times M - 0,176 \times TTT + 0,189 \times fT4 + 0,184 \times П + 0,148 \times \text{НОМА-IR} + 0,289 \times \text{HbA1c} - 3,304,$$

де PP3 – ризик розвитку дифузного нетоксичного зобу,

B – вік,

M – мікроангіопатія,

П – величина першийка ЩЗ,

3,304 – коефіцієнт.

Для оцінки ризику виникнення ДНЗ у хворих на ЦД2 було запропоновано наступні критерії: ризик відсутній  $PP3 \leq 5,0$ ; низький ризик  $5,1 \leq PP3 \leq 12,9$ ; високий ризик  $PP3 \geq 13,0$ .

Для підтвердження якості розробленої прогностичної математичної моделі в цілому розраховували прогнозоване значення залежної змінної відносного ризику розвитку ДНЗ у хворих на ЦД2 за допомогою аналізу ANOVA (табл. 3.23). Результати дисперсійного аналізу свідчать про високий рівень якості моделі прогнозування ризику виникнення ДНЗ у хворих на ЦД2, оскільки рівень значущості  $p = < 0,001$ , що підтверджує вищу ефективність даної моделі, стосовно простого прогнозу на основі середніх значень досліджуваних показників.

Таблиця 3.23 – Результат оцінки прийнятності моделі для прогнозування ризику розвитку дифузного нетоксичного зобу у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу за допомогою ANOVA.

	Суми квадратів відхилень (SS)	Ступінь свободи (df)	Середнє квадратичне значання	Критерій Фішера (F)	p-value
Між групами ( $SS_B$ )	107,368	7	15,338	17,779	< 0,001
В середині груп ( $SS_W$ )	27,607	32	0,863		
Загальне ( $SS_T$ )	134,975				

Дану модель успішно використовували при прогнозуванні ризику виникнення зобу у хворих на ЦД2, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні ендокринології та ендокринологічному диспансері університетської лікарні м. Тернополя.

Отже, розроблений алгоритм та математична модель прогнозування розвитку дифузного нетоксичного зобу у хворих на цукровий діабет 2 типу є високоінформативними і дають можливість завчасно визначити контингент пацієнтів з високою ймовірністю виникнення дифузного нетоксичного зобу на основі визначення рутинних лабораторних показників – глікозильованого гемоглобіну, НОМА індексу, ТТГ та тироксину.

### 3.6 Прогнозування ризику виникнення гіпотиреозу у хворих на цукровий діабет 2 типу

Для прогнозування ризику виникнення гіпотиреозу у хворих із цукровим діабетом 2 типу було розроблено математичну модель на основі методу багатофакторного регресійного аналізу, який дозволяє за даними коефіцієнтів регресії та значень факторів ризику, що мають вірогідний вплив на розвиток ГТ, виявити залежність між ними та спрогнозувати ймовірність його виникнення у хворих на ЦД2. За допомогою лінійного регресійного аналізу серед запропонованих ймовірних чинників (вік, стать, індекс маси тіла, показники загального й біохімічного аналізу крові, вуглеводного та ліпідного обмінів, рівень гормонів щитоподібної залози) було виділено наступні фактори ризику, що впливають на виникнення ГТ у хворих із ЦД2: гемоглобін, загальний холестерол, ХС-не-ЛПВЩ, глікозильований гемоглобін (HbA1c), тиреотропний гормон. (23) Згідно літературних даних їх було умовно проіндексовано (від 0 до 2) залежно від значущості їх впливу на ризик розвитку ГТ у хворих на ЦД2 (табл. 3.24).

Наступний етапом нашого дослідження було визначення відносної вагомості мультиколінеарних факторів в прогнозуванні виникнення ГТ у хворих на ЦД2 за коефіцієнтом регресії  $\beta$ . За результатами статистичного аналізу у 5 факторів ризику (табл. 3.25) рівень значущості, яких  $p = <0,05$  було використано при побудові математичної моделі ризику розвитку ГТ у

хворих на ЦД2. Аналізуючи коефіцієнти множинної регресійної математичної моделі, встановлено, що найвагомими предикторами були рівні ЗХ та ХС-не-ЛПВЩ.

Таблиця 3.24 – Фактори ризику виникнення гіпотиреозу у хворих на цукровий діабет 2 типу

Індексація	Фактор				
	Гемоглобін, г/л	ЗХ, ммоль/л	ХС-не- ЛПВЩ, ммоль/л	НbA1c, %	ТТГ, мкМО/мл
0 (до 0,49)	чоловіки > 130; жінки > 120	< 5	< 3,37	< 5	< 2,50
1 (0,5-1,49)	чоловіки – 110–130; жінки – 100–120	5 – 6	3,37 – 4,00	5 – 7	2,50 – 4,20
2 (більше 1,5)	чоловіки <110; жінки < 100	> 6	> 4,00	> 7	> 4,20

Таблиця 3.25 – Коефіцієнти моделі множинної регресії для визначення ризику виникнення гіпотиреозу у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Показник	Коефіцієнт регресії ( $\beta$ )	Стандартна похибка (SE)	p-value
Гемоглобін	0,1774	0,562890	0,004
ЗХ	4,1316	1,125213	< 0,001
не-ХС-ЛПВЩ	-3,1038	1,204586	0,014
НbA1c	0,4435	0,148552	0,005
ТТГ	0,0807	0,025177	0,003
Константа	-14,4461	4,740488	0,0447

Якість регресійної моделі перевіряли за допомогою аналізу залишків (рис. 3.11). Вони перевірялись на нормальність їхнього розподілу на всьому



діапазоні значень змінних. Гістограма залишків є симетричною, тому гіпотеза про розподіл залишків, які відповідають нормальному закону розподілу не відхиляється.

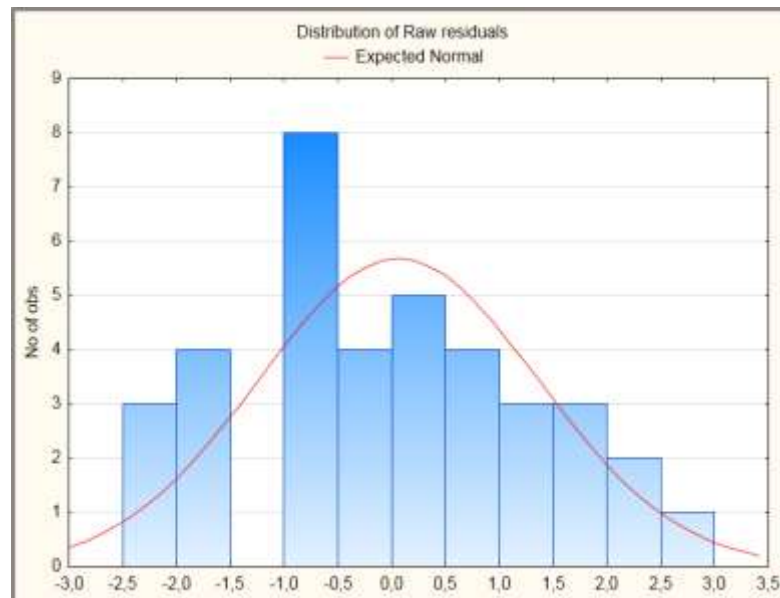


Рисунок 3.11 – Частотна гістограма залишкових відхилень факторів ризику гіпотиреозу у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Для перевірки наявності або відсутності залежності залишків від прогнозованих значень побудовано діаграму розсіювання (рис. 3.12). Залишки відносно прогнозованих значень розсіяні хаотично, нема визначеної системи точності положень точок на всьому діапазоні значень змінних. Отже, аналіз залишків показав, що наша математична модель є адекватною для прогнозування ризику виникнення ГТ у хворих на ЦД2.

Для оцінки якості регресійної моделі розраховували коефіцієнт детермінації Нейджелкера ( $R^2$ ) який показує, яка частина факторів врахована в нашій моделі. Показник змінюється від 0 до 1 і показує міру зв'язку однієї випадкової величини з іншими. Чим більше його значення, тим краща лінійна регресійна модель апроксимує результативну ознаку. У

нашому дослідженні коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,63$ . Отже, 63 % факторів враховано в моделі прогнозування ризику виникнення ГП у хворих на ЦД2.

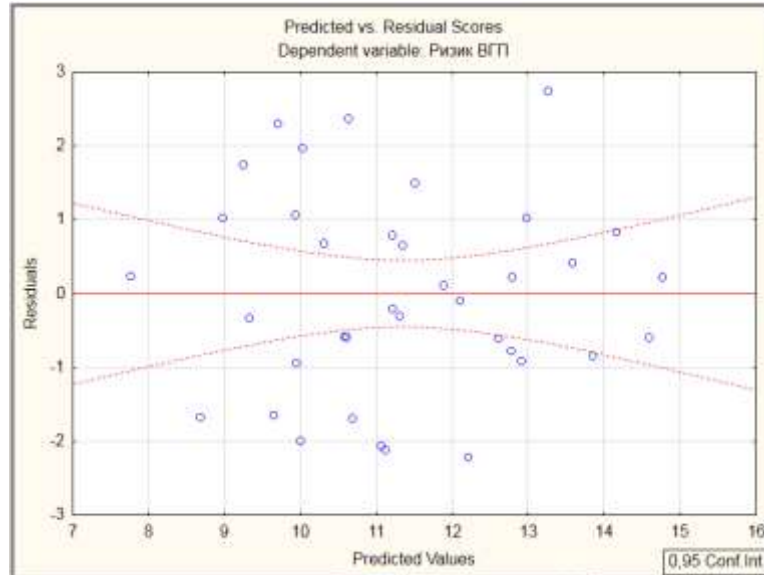


Рисунок 3.12 – Діаграма розсіювання залишків факторів ризику гіпотиреозу у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

На основі отриманих даних множинного регресійного аналізу прогнозування ймовірності виникнення гіпотиреозу у хворих на цукровий діабет 2 типу (табл. 3.25) будуємо рівняння множинної регресії для визначення коефіцієнта ризику розвитку ГТ:

$$\begin{aligned}
 \text{КР ГТ} = & 0,081 \times \text{ТТГ} + 0,444 \times \text{HbA1c} - 3,104 \times \text{ХС-не-ЛПВЩ} + 4,132 \times \text{ЗХ} \\
 & + 0,177 \times \text{Hb} - 14,446,
 \end{aligned}$$

де КР ГТ — коефіцієнт ризику розвитку гіпотиреозу у хворих на ЦД2;

$0,081 \times \text{ТТГ}$  та інші – фактори ризику з коефіцієнтами регресії;

-14,446 – константа.

З метою стратифікації ризику розвитку ГТ у хворих на ЦД2 було запропоновано наступні критерії: відсутній ризик при  $\text{КР ГТ} \leq 5,0$ ; низький ризик при  $5,1 \leq \text{КР ГТ} \leq 14,9$ ; високий ризик при  $\text{КР ГТ} \geq 15,0$

Для підтвердження якості розробленої прогностичної математичної моделі в цілому розраховували прогнозоване значення залежної змінної відносного ризику розвитку ГТ у хворих на ЦД2 за допомогою аналізу ANOVA (табл. 3.26). Результати дисперсійного аналізу свідчать про високий рівень якості моделі прогнозування ризику виникнення ГТ у хворих на ЦД2, оскільки рівень значущості  $p = <0,001$ , що підтверджує вищу ефективність даної моделі, стосовно простого прогнозу на основі середніх значень досліджуваних показників.

Таблиця 3.26 – Результат оцінювання приємливості моделі прогнозування ризику виникнення гіпотиреозу у хворих на цукровий діабет 2 типу в цілому за допомогою аналізу ANOVA

	Суми квадратів відхилень (SS)	Ступінь свободи (df)	Середньо квадратичне значення (mean squares)	Критерій Фішера (F)	p-value
Між групами (SS <sub>B</sub> )	108,0120	5	21,6024	10,4480	<0,001
Всередині груп (SS <sub>w</sub> )	64,0961	31	2,0676		
Загальна (SS <sub>T</sub> )	172,1081				

Якість запропонованого способу була перевірена на практиці при прогнозуванні ризику розвитку ГТ у хворих на ЦД2, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні ендокринології та ендокринологічному диспансері університетської лікарні м. Тернополя.

Отже, розроблений алгоритм та математична модель прогнозування розвитку гіпотиреозу у хворих на цукровий діабет 2 типу є високоінформативними і дають можливість завчасно визначити контингент пацієнтів з високою ймовірністю виникнення гіпотиреозу на основі

визначення рутинних лабораторних показників – гемоглобіну, загального холестеролу, ХС-не-ЛПВЩ, глікозильованого гемоглобіну та ТТГ.

На основі результатів, наведених у розділі 3, можна зробити такі висновки:

1. У хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу та дифузного нетоксичного зобу виявляються вірогідно вищий рівень ШОЕ ( $p < 0,001$ ), глікозильованого гемоглобіну ( $p = 0,480$ ), а також прогресує дисліпідемія за рахунок ХС-не-ЛПВЩ ( $p = 0,036$ ), порівняно із хворими на цукровий діабет 2 типу.

2. При коморбідності цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу виявляються нижчі значення гемоглобіну ( $p = <0,001$ ) та еритроцитів ( $p = 0,043$ ), вірогідно вищий рівень ШОЕ ( $p = 0,047$ ), глікозильованого гемоглобіну (на 10,0 %), а також прогресує дисліпідемія за рахунок ХС-ЛПВЩ, ХС-не-ЛПВЩ, РХС та триацилгліцеролів, порівняно із хворими на цукровий діабет 2 типу.

3. У хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу виявляються вірогідно вищі показники ІМТ ( $p = <0,001$ ), зростає глікозильований гемоглобін ( $p = 0,005$ ) та показник ШОЕ ( $p = 0,038$ ), знижується рівень гемоглобіну та еритроцитів ( $p = 0,044$  та  $p = 0,026$ ) порівняно із пацієнтами лише із цукровим діабетом 2 типу, що є загальною тенденцією у хворих на цукровий діабет 2 типу та тиреоїдину патологію.

4. Порушення ліпідного обміну у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу характеризується вірогідним зниженням рівня ХС ЛПВЩ ( $p = <0,001$ ), а також підвищенням залишкового холестеролу ( $p = <0,001$ ) та триацилгліцеролів ( $p = 0,008$ ).

5. Отримані дані вказують на незначні зміни лабораторних показників у хворих на коморбідний перебіг ЦД2 та тиреоїдної патології залежно від ступеня компенсації, зокрема, у хворих на некомпенсований ЦД2 у поєднанні з ДНЗ був вірогідно вищий рівень глікозильованого гемоглобіну, при поєднанні з ГТ – зниження вмісту загального протеїну ( $p < 0,05$ ). У хворих при декомпенсації ЦД2 поєданого з ГТ, а також з ГТ та ДНЗ виявляється вірогідно нижча кількість еозинофілів, стосовно субкомпенсованих пацієнтів.

6. Розроблений алгоритм та математична модель прогнозування розвитку тиреоїдної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу є високоінформативними і дають можливість завчасно визначити контингент пацієнтів з високою ймовірністю виникнення дифузного нетоксичного зобу на основі визначення рутинних лабораторних показників – глікозильованого гемоглобіну, НОМА індексу, ТТГ та тироксину, а також гіпотиреозу на основі визначення рутинних лабораторних показників – гемоглобіну, загального холестеролу, ХС-не-ЛПВЩ, глікозильованого гемоглобіну та ТТГ.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [242-251].

## РОЗДІЛ 4

### ПРОГНОЗУВАННЯ МАКРОВАСКУЛЯРНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ТИРЕОЇДНУ ПАТОЛОГІЮ

4.1 Гіпотиреоз як потенційний фактор макроваскулярних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу

При дослідженні ліпідного профілю у контексті досягнення цільових рівнів показників ліпідограми виявили високий рівень ЗХС у всіх пацієнтів із коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу. Також показники ТГ, ХС-не-ЛПВЩ у вірогідної більшості пацієнтів у групі ЦД2 + ГТ були вищими порівняно із ЦД2. Крім того більшість пацієнтів мали підвищені рівні ХС-ЛПНЩ в обох групах. Водночас ХС-ЛПВЩ, що пов'язують із низьким ризиком розвитку ССЗ, були на низькому рівні у пацієнтів із коморбідним ЦД2 та ГТ, що вірогідно відрізняється порівняно із групою 1 (ЦД2), де близько половини хворих мали цільові рівні. При цьому у хворих на поєднаний перебіг ЦД2 та ГТ вірогідно відрізняється відношення шансів вище цільових значень за показниками ТГ (у 2,75 рази) та ХС-не-ЛПВЩ (в 4,44 рази), а також нижче цільових значень за показником ХС-ЛПВЩ (у 3,24 рази) (табл. 4.1).

У переважної більшості пацієнтів із коморбідністю ЦД2 та гіпотиреоз (76,7 %) було виявлено макроваскулярні ускладнення. Водчас у пацієнтів із лише ЦД2 у близько половини хворих відмічались МВС (57,5 %), що статистично відрізнялось від показників у групі ЦД2 + ГТ (табл. 4.2).

Таблиця 4.1 – Характеристика ліпідного профілю в контексті досягнення цільових рівнів ліпідів у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним гіпотиреозом порівняно із пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу

Показник		Групи				р	ВШ (95 % ДІ)
		ЦД2		ЦД2 + ГТ			
		п	%	п	%		
ЗХС	Цільовий рівень	59	11,78	0	0	0,025*	10,08 (0,61-166,40)
	Високий рівень	442	88,22	37	100,00		
ХС-ЛПВІЦ	Цільовий рівень	253	51,32	9	24,32	0,002*	3,28* (1,52-7,09)
	Низький рівень	240	48,68	28	75,68		
ТГ	Цільовий рівень	235	46,91	9	24,32	0,010*	2,75* (1,27-5,94)
	Високий рівень	266	53,09	28	75,68		
ХС-ЛПНЦ	Цільовий рівень	48	9,58	1	2,70	0,236	3,81 (0,51-28,45)
	Високий рівень	453	90,42	36	97,30		
ХС-не-ЛПВІЦ	Цільовий рівень	141	28,14	3	8,11	0,006*	4,44* (1,34-14,69)
	Високий рівень	360	71,86	34	91,89		

Примітка 1. \* – статистично вірогідна відмінність.  
Примітка 2. ВШ – відношення шансів для високого/низького рівня ліпідів за умови наявності гіпотиреозу.

Таблиця 4.2 – Макроваскулярні ускладнення у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним гіпотиреозом порівняно із пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу

Групи	Групи				p
	ЦД2		ЦД2 + ГТ		
	n	%	n	%	
Наявність MVC	288	57,49	28	75,68	0,037*
Відсутність MVC	213	42,51	9	24,32	
Примітка. * – статистично вірогідна відмінність.					

У пацієнтів із ЦД2 та коморбідним перебігом ЦД2 та гіпотиреозу при наявності макроангіопатії встановлено вираженішу дисліпідемію, зокрема, вірогідне підвищення рівнів ЗХС, ХС-ЛПНЩ та ХС-не-ЛПВЩ та вірогідне зниження рівня ХС-ЛПВЩ в обох групах (ЦД2 та ЦД2 + ГТ). При цьому, концентрація ТГ була вірогідно вищою за наявності MVC лише у групі з ЦД2. При співставленні показників ліпідограми хворих з діагностованою MVC встановлено вірогідно вищі концентрації ЗХС (на 14,8 %), ХС-ЛПНЩ (на 17,9 %), ХС-не-ЛПВЩ (на 33,8 %), РХС (на 38,2 %), а також нижчий рівень ХС-ЛПВЩ (на 19,3 %) при ЦД2 + ГТ стосовно даних групи з ЦД2. Варто відмітити, що у хворих без MVC показники ліпідного профілю при коморбідному перебігу ЦД2 та гіпотиреозу вірогідно не відрізнялися таких при ЦД2 (табл. 4.3).

За допомогою ROC-аналізу були розраховані оптимальні точки відсікання для досліджуваних параметрів, які визначають відносний ризик (шанси) MVC у хворих на ЦД2 у поєднанні із ГТ складають: ЗХС  $\geq 5,11$  ммоль/л, площа під ROC кривою (AUC = 0,73; 95 % CI 0,52–0,94; чутливість 0,79 і специфічність 0,67), ТГ  $\geq 2,03$  ммоль/л, площа під ROC кривою (AUC = 0,77; 95 % CI 0,52–0,94; чутливість 0,79 і специфічність 0,78), ХС-ЛПНЩ  $\geq 2,97$  ммоль/л, площа під ROC кривою (AUC = 0,74; 95 % CI 0,51–0,97;



чутливість 0,86 і специфічність 0,67) та ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,29$  ммоль/л, площа під ROC кривою (AUC = 0,77; 95 % СІ 0,56–0,98; чутливість 0,75 і специфічність 0,78). При цьому всі параметри можуть використовуватися як прогностичні моделі макроангіопатій у хворих з коморбідністю ЦД2 та ГТ, оскільки площа під ROC кривою (AUC)  $>0,7$  (табл. 4.4, рис. 4.1).

Таблиця 4.3 – Характеристика ліпідного профілю у хворих на цукровий діабет 2 типу та у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним гіпотиреозом залежно від наявності макроангіопатії

Показник	Групи				P <sub>1</sub> , P <sub>2</sub>
	ЦД2		ЦД2 + ГТ		
	MVC +	MVC -	MVC +	MVC -	
ЗХС (ммоль/л)	5,14 (4,44; 5,85)	4,80 (4,02; 5,74)	5,90 (5,16; 6,19)	4,96 (4,33; 5,20)	p <sub>1</sub> =0,003* p <sub>2</sub> =0,672
p	<0,001*		0,040*		
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	1,09 (0,95; 1,22)	1,13 (0,97; 1,31)	0,88 (0,76; 1,13)	1,10 (0,94; 1,21)	p <sub>1</sub> <0,001* p <sub>2</sub> =0,366
p	0,039*		0,037*		
ГТ (ммоль/л)	1,94 (1,17; 2,92)	1,74 (1,05; 2,64)	2,45 (1,68; 2,92)	2,03 (1,54; 2,19)	p <sub>1</sub> =0,049* p <sub>2</sub> =0,369
p	0,047*		0,229		
ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	3,13 (2,54; 3,91)	2,87 (2,09; 3,66)	3,69 (3,15; 4,16)	2,80 (2,41; 3,08)	p <sub>1</sub> =0,005* p <sub>2</sub> =0,893
p	<0,001*		0,031*		
не ХС- ЛПВЩ (ммоль/л)	3,67 (2,85; 4,43)	3,99 (3,38; 4,69)	4,91 (4,17; 5,31)	3,74 (3,25; 4,26)	p <sub>1</sub> <0,001* p <sub>2</sub> =0,567
p	<0,001*		0,017*		
РХС (ммоль/л)	0,76 (0,46; 1,22)	0,72 (0,41; 1,09)	1,05 (0,74; 1,31)	0,89 (0,85; 1,14)	p <sub>1</sub> =0,005* p <sub>2</sub> =0,142
p	0,158		0,357		

Примітка 1. \* – статистично вірогідна відмінність.

Примітка 2. MVC + – наявність макроангіопатії; MVC – – відсутність макроангіопатії.

Примітка 3. p – відмінність між групами за наявності та відсутності макроангіопатії; p<sub>1</sub> – відмінність між групами з макроангіопатією; p<sub>2</sub> – відмінність між групами за відсутності макроангіопатії.

Таблиця 4.4 – Критичні рівні ліпідів для виникнення макроангіопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним гіпотиреозом

Показник	Рівень	Чутливість	Специфічність	AUC	95 % ДІ AUC	p
ЗХС (ммоль/л)	$\geq 5,11$	0,79	0,67	0,73	0,52–0,94	$<0,05$
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	$\leq 0,95$	0,39	0,33	0,22	0,07–0,36	$>0,05$
ТГ (ммоль/л)	$\geq 2,03$	0,79	0,78	0,77	0,62–0,94	$<0,05$
ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	$\geq 2,97$	0,86	0,67	0,74	0,51–0,97	$<0,05$
ХС-не-ЛПВЩ (ммоль/л)	$\geq 4,29$	0,75	0,78	0,77	0,56–0,98	$<0,05$
РХС (ммоль/л)	$\geq 0,91$	0,67	0,56	0,60	0,42–0,79	$>0,05$

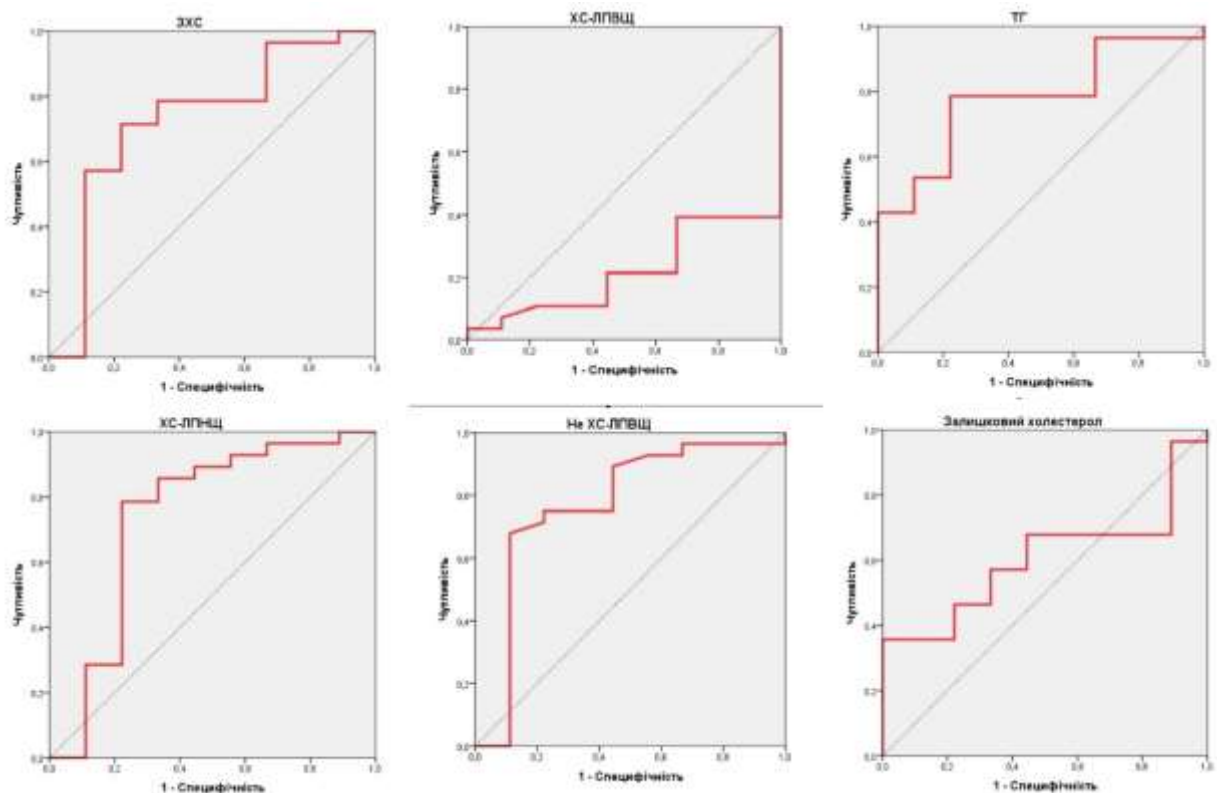


Рисунок 4.1 – Критичні рівні ліпідів для виникнення макроангіопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним гіпотиреозом

Отже, оптимальними точками відсікання для досліджуваних параметрів ліпідного профілю, які визначають відносний ризик макроангіопатій у хворих на поєднаний перебіг ЦД2 та ГТ стосовно даних при ЦД2 є ЗХС  $>5,11$  ммоль/л, ТГ  $\geq 2,03$  ммоль/л, ХС-ЛПНЩ  $\geq 2,97$  ммоль/л та ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,29$  ммоль/л.

#### 4.2 Відносний ризик макроангіопатій у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним дифузним нетоксичним зобом

Усі пацієнти із коморбідним перебігом ЦД2 та ДНЗ мали високі рівні ЗХС, що вірогідно відрізнялось порівняно із групою ЦД2. Більшість пацієнтів в обох групах (ЦД2 та ЦД2 + ДНЗ) мали підвищені рівні ХС-ЛПНЩ.

Що стосується показника ХС-не-ЛПВЩ, то більшість пацієнтів (95 %) з коморбідним перебігом ЦД2 та ДНЗ мали високі рівні, що достовірно відрізнялись від таких у групі ЦД2. А відношення шансів вище цільових значень показників ХС-не-ЛПВЩ у пацієнтів у групі ЦД2 + ДНЗ вірогідно відрізняється у 7,4 рази. (табл. 4.5). Також у більшості пацієнтів із коморбідним перебігом реєструвались низькі рівні показника ХС-ЛПВЩ, що вірогідно відрізняється порівняно із групою ЦД2. А відношення шансів нижче цільових рівнів показника ХС-ЛПВЩ у групі ЦД2 + ДНЗ вірогідно відрізнялись у 2,0 рази.

Порівнюючи пацієнтів із лише цукровим діабетом 2 типу та коморбідним перебігом ЦД2 та дифузним нетоксичним зобом стосовно наявності макроваскулярних ускладнень вірогідної відмінності між групами не виявлено (табл. 4.6).

Таблиця 4.5 – Характеристика ліпідного профілю в контексті досягнення цільових рівнів ліпідів у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним дифузним зобом порівняно із пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу

Показник		Групи				р	ВШ (95 % ДІ)
		ЦД2		ЦД2 + ДНЗ			
		п	%	п	%		
ЗХС	Цільовий рівень	59	11,78	0	0	0,015*	10,89 (0,66-179,47)
	Високий рівень	442	88,22	40	100,00		
ХС-ЛПВЩ	Цільовий рівень	253	51,32	14	35,00	0,049*	1,96* (1,00-3,84)
	Низький рівень	240	48,68	26	65,00		
ТГ	Цільовий рівень	235	46,91	17	42,50	0,625	1,20 (0,62-2,29)
	Високий рівень	266	53,09	23	57,50		
ХС-ЛПНЩ	Цільовий рівень	48	9,58	1	2,50	0,161	4,13 (0,56-30,75)
	Високий рівень	453	90,42	39	97,50		
ХС-не-ЛПВЩ	Цільовий рівень	141	28,14	2	5,00	<0,001*	7,44* (1,77-31,26)
	Високий рівень	360	71,86	38	95,00		

Примітка 1. \* – статистично вірогідна відмінність.

Примітка 2. ВШ – відношення шансів для високого/низького рівня ліпідів за умови наявності дифузного нетоксичного зобу

Таблиця 4.6 – Макроваскулярні ускладнення у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним дифузним нетоксичним зобом порівняно із пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу

Групи	Групи				р
	ЦД2		ЦД2 + ДНЗ		
	п	%	п	%	
Наявність MVC	288	57,49	27	67,50	0,246
Відсутність MVC	213	42,51	13	32,50	

Коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та дифузного нетоксичного зобу із макроангіопатією також впливає на показники ліпідограми. Зокрема спостерігаються вірогідно вищі рівні ЗХС (на 14,9 %) та ХС-не-ЛПВЩ (на 15,4 %) у пацієнтів із макроангіопатією у групі ЦД2 + ДНЗ порівняно із пацієнтами без MVC ( $p = 0,036$  та  $p = 0,029$  відповідно). Крім того відмічаємо вірогідно вищі показники ЗХС (на 10,9 %), ХС-ЛПНЩ (на 27,8 %), ХС-не-ЛПВЩ (на 26,7 %), РХС (на 30,3 %) та нижчі ХС-ЛПВЩ (на 13,8 %) у пацієнтів із MVC та цукровим діабетом 2 типу та ДНЗ порівняно із хворими з MVC у групі ЦД2 (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Характеристика ліпідного профілю у хворих на цукровий діабет 2 типу та у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним дифузним нетоксичним зобом залежно від наявності макроангіопатії

Показник	Групи				р <sub>1</sub> , р <sub>2</sub>
	ЦД2		ЦД2 + ДНЗ		
	MVC+	MVC -	MVC +	MVC -	
1	2	3	4	5	6
ЗХС (ммоль/л)	5,14 (4,44; 5,85)	4,80 (4,02; 5,74)	5,70 (5,19; 6,46)	4,96 (4,72; 5,52)	р <sub>1</sub> =0,002* р <sub>2</sub> =0,246
р	<0,001*		0,036*		

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4	5	6
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	1,09 (0,95; 1,22)	1,13 (0,97; 1,31)	0,94 (0,79; 1,21)	1,09 (0,83; 1,24)	p <sub>1</sub> =0,006* p <sub>2</sub> =0,242
p	0,039*		0,453		
ТГ (ммоль/л)	1,94 (1,17; 2,92)	1,74 (1,05; 2,64)	2,21 (1,53; 2,86)	2,03 (1,54; 2,19)	p <sub>1</sub> =0,421 p <sub>2</sub> =0,657
p	0,047*		0,292		
ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	3,13 (2,54; 3,91)	2,87 (2,09; 3,66)	4,00 (3,26; 4,49)	3,23 (2,88; 3,68)	p <sub>1</sub> <0,001* p <sub>2</sub> =0,128
p	<0,001*		0,091		
ХС- не- ПВЩ (ммоль/л)	3,67 (2,85; 4,43)	3,99 (3,38; 4,69)	4,65 (4,08; 5,44)	4,03 (3,74; 4,59)	p <sub>1</sub> <0,001* p <sub>2</sub> =0,118
p	<0,001*		0,029*		
РХС (ммоль/л)	0,76 (0,46; 1,22)	0,72 (0,41; 1,09)	0,99 (0,69; 1,29)	0,91 (0,69; 0,99)	p <sub>1</sub> =0,048* p <sub>2</sub> =0,269
p	0,158		0,285		
Примітка 1. * – статистично вірогідна відмінність.					
Примітка 2. Макроангіопатія+ – наявність макроангіопатії; Макроангіопатія- – відсутність макроангіопатії.					
Примітка 3. p – відмінність між групами за наявності та відсутності макроангіопатії; p <sub>1</sub> – відмінність між групами з макроангіопатією; p <sub>2</sub> – відмінність між групами за відсутності макроангіопатії.					

За допомогою ROC-аналізу були розраховані оптимальні точки відсікання для досліджуваних параметрів, які визначають відносний ризик (шанси) MVC у хворих на ЦД2 та ДНЗ: ЗХС  $\geq 4,97$  ммоль/л, площа під ROC кривою (AUC = 0,71; 95 % ДІ 0,53–0,89; чутливість 0,82 і специфічність 0,54), ТГ  $\geq 2,54$  ммоль/л, площа під ROC кривою (AUC = 0,75; 95 % ДІ 0,53–0,97; чутливість 0,79 і специфічність 0,75), ХС-ЛПНЩ  $\geq 3,21$  ммоль/л, площа під ROC кривою (AUC = 0,72; 95 % ДІ 0,55–0,89; чутливість 0,82 і специфічність 0,54) та ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,20$  ммоль/л, площа під ROC кривою (AUC = 0,72;

95 % ДІ 0,54–0,89; чутливість 0,74 і специфічність 0,61). Також усі ці параметри можна використати для побудови прогностичних моделей макроангіопатії у хворих із коморбідністю ЦД2 та ДНЗ, оскільки площа під ROC кривою (AUC) > 0,7 (табл. 4.8, рис. 4.2).

Таблиця 4.8 – Критичні рівні ліпідів для виникнення макроангіопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним дифузним нетоксичним зобом

Показник	Рівень	Чутли- вість	Специфіч- ність	AUC	95 % ДІ AUC	p
ЗХС (ммоль/л)	$\geq 4,97$	0,82	0,54	0,71	0,53–0,89	<0,05
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	$\leq 0,84$	0,67	0,31	0,43	0,22–0,63	>0,05
ТГ (ммоль/л)	$\geq 2,54$	0,79	0,75	0,75	0,53–0,97	<0,05
ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	$\geq 3,21$	0,82	0,54	0,72	0,55–0,89	<0,05
ХС-не-ЛПВЩ (ммоль/л)	$\geq 4,20$	0,74	0,61	0,72	0,54–0,89	<0,05
РХС (ммоль/л)	$\geq 0,99$	0,52	0,77	0,63	0,46–0,80	>0,05

Оптимальними точками відсікання для досліджуваних параметрів ліпідного профілю, які визначають відносний ризик макроваскулярних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу у поєднанні з дифузним нетоксичним зобом є: ЗХС  $\geq 4,97$  ммоль/л, ТГ  $\geq 2,54$  ммоль/л, ХС-ЛПНЩ  $\geq 3,21$  ммоль/л та ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,20$  ммоль/л.

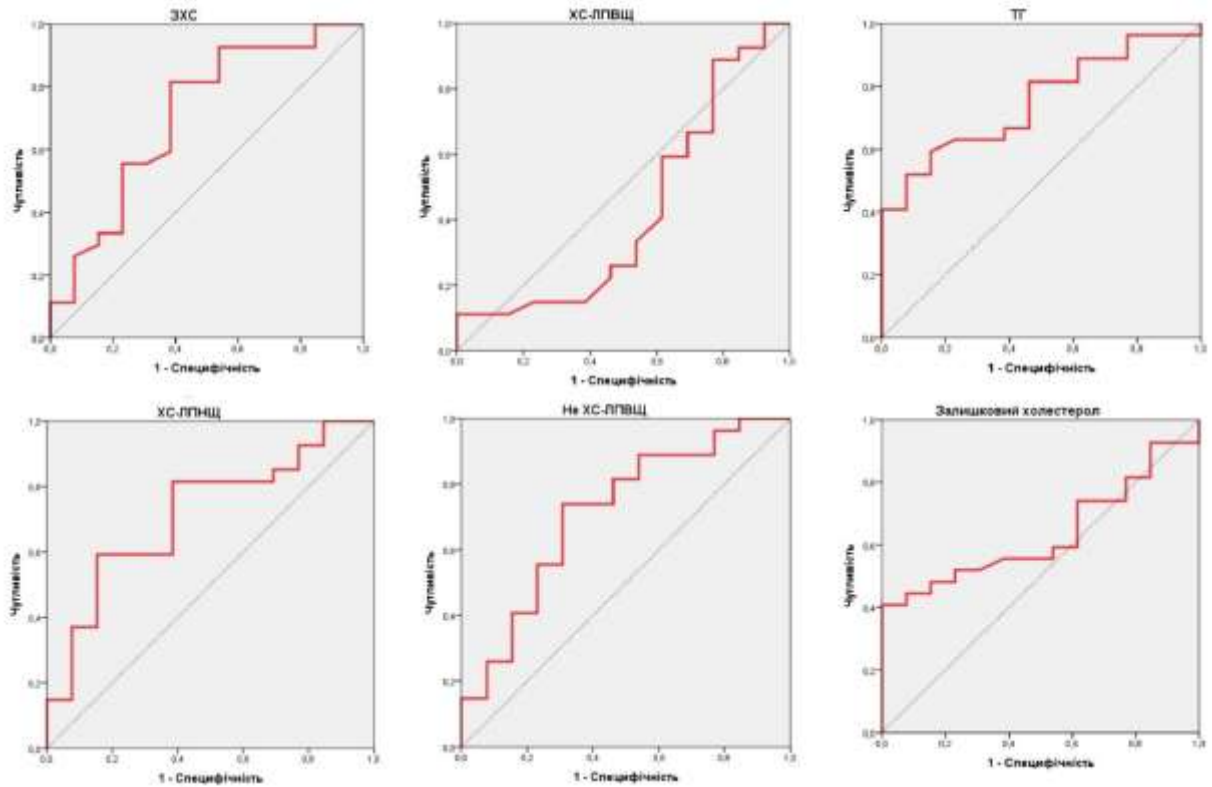


Рисунок 4.2 – Критичні рівні ліпідів для виникнення макроангіопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним дифузним нетоксичним зобом

4.3 Показники ліпідограми як маркери ризику виникнення макроангіопатій у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним гіпотиреозом та дифузним нетоксичним зобом

Оцінюючи ліпідний профіль у контексті досягнення цілових рівнів показників ліпідограми у групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ виявлено, що у всіх пацієнтів були високі рівні загального ХС. Також значна кількість пацієнтів із гіпертриацилгліцеролемією та низькими рівнями ХС-ЛПВЩ, що вірогідно відрізняється від показників у групі ЦД2. При цьому у хворих на поєднаний перебіг ЦД2, ГТ та ДНЗ вірогідно відрізнялися відношення шансів вище цілових показників ТГ (у 7,1 рази) та нижче цілових значень за показником ХС-ЛПВЩ (у 8,4 рази) (табл. 4.9).



Таблиця 4.9 – Характеристика ліпідного профілю в контексті досягнення цільових рівнів ліпідів у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним гіпотиреозом та дифузним нетоксичним зобом у порівнянні із пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу

Показник		Групи				p	ВШ (95 % ДІ)
		ЦД2		ЦД2 + ГТ+ДНЗ			
		n	%	n	%		
ЗХС	Цільовий рівень	59	11,78	0	0	0,246	4,98 (0,30-83,64)
	Високий рівень	442	88,22	18	100,00		
ХС-ЛПВЩ	Цільовий рівень	253	51,32	2	11,11	0,001*	8,43* (1,92-37,07)
	Низький рівень	240	48,68	16	88,89		
ТГ	Цільовий рівень	235	46,91	2	11,11	0,003*	7,07* (1,61-31,06)
	Високий рівень	266	53,09	16	88,89		
ХС-ЛПНЩ	Цільовий рівень	48	9,58	2	11,11	0,687	0,85 (0,19-3,80)
	Високий рівень	453	90,42	16	88,89		
ХС-не-ЛПВЩ	Цільовий рівень	141	28,14	2	11,11	0,177	3,13 (0,71-13,80)
	Високий рівень	360	71,86	16	88,89		

Примітка 1. \* – статистично вірогідна відмінність.

Примітка 2. ВШ – відношення шансів для високого/низького рівня ліпідів за умови наявності гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу

У пацієнтів із коморбідним перебігом ЦД2, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу у більшості хворих реєстрували також наявність макроваскулярних ускладнень (77,8 %). Дані представлені у таблиці 4.10.

Таблиця 4.10 – Макроваскулярні ускладнення у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним гіпотиреозом та дифузним нетоксичним зобом у порівнянні із пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу

Групи	Групи				p
	ЦД2		ЦД2 + ГТ + ДНЗ		
	n	%	n	%	
Наявність MVC	288	57,49	13	77,78	0,095
Відсутність MVC	213	42,51	4	22,22	

У пацієнтів в групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ наявність макроангіопатії також корелює із дисліпідемією. Зокрема ЗХС ( $p = 0,026$ ), ХС-ЛПНЩ ( $p = 0,008$ ) та ХС-не-ЛПВЩ ( $p = 0,008$ ) вірогідно вищі у хворих із MVC. Крім того пацієнти із коморбідним ЦД2, ГТ та дифузним нетоксичним зобом і MVC мали вірогідно вищі показники ЗХС (на 8,9 %), ТГ (на 30,4 %), ХС-не-ЛПВЩ (на 24,8 %), РХС (на 64,5 %) та нижчі ХС-ЛПВЩ (на 22,9 %) порівняно із пацієнтами з лише ЦД2 та MVC (табл. 4.11).

За допомогою ROC-аналізу були розраховані оптимальні точки відсікання для досліджуваних параметрів, які визначають відносний ризик (шанси) MVC у хворих на коморбідність ЦД2, ГТ та ДНЗ: ЗХС  $\geq 4,89$  ммоль/л, площа під ROC кривою ( $AUC = 0,88$ ; 95 % ДІ 0,71–1,00; чутливість 0,82 і специфічність 0,54), ТГ  $\geq 1,56$  ммоль/л, площа під ROC кривою ( $AUC = 0,76$ ; 95 % ДІ 0,60–0,90; чутливість 0,82 і специфічність 0,46), ХС-ЛПНЩ  $\geq 2,93$  ммоль/л, площа під ROC кривою ( $AUC = 0,95$ ; 95 % ДІ 0,83–1,00; чутливість 0,79 і специфічність 0,75), ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,04$

ммоль/л, площа під ROC кривою ( $AUC = 0,95$ ; 95 % ДІ 0,83–1,00; чутливість 0,79 і специфічність 0,75) та  $PXC \geq 1,14$  ммоль/л, площа під ROC кривою ( $AUC = 0,75$ ; 95 % ДІ 0,53–0,97; чутливість 0,79 і специфічність 0,75). Також усі ці параметри можна використати для побудови прогностичних моделей макроангіопатії у хворих із коморбідністю ЦД2, ГТ та ДНЗ, оскільки площа під ROC кривою ( $AUC$ )  $> 0,7$  (табл. 4.12, рис. 4.3)

Таблиця 4.11 – Характеристика ліпідного профілю у хворих на цукровий діабет 2 типу та у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним гіпотиреозом та дифузним нетоксичним зобом залежно від наявності макроангіопатії

Показник	Групи				p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub>
	ЦД2		ЦД2 + ГТ + ДНЗ		
	MVC+	MVC-	MVC+	MVC-	
1	2	3	4	5	6
ЗХС (ммоль/л)	5,14 (4,44; 5,85)	4,80 (4,02; 5,74)	5,60 (5,33; 5,90)	4,90 (4,35; 4,96)	p <sub>1</sub> =0,044* p <sub>2</sub> =0,806
p	<0,001*		0,026*		
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	1,09 (0,95; 1,22)	1,13 (0,97; 1,31)	0,84 (0,78; 0,98)	0,98 (0,74; 1,22)	p <sub>1</sub> <0,001* p <sub>2</sub> =0,307
p	0,039*		0,671		
ТГ (ммоль/л)	1,94 (1,17; 2,92)	1,74 (1,05; 2,64)	2,53 (2,51; 2,56)	2,77 (2,54; 2,92)	p <sub>1</sub> =0,028* p <sub>2</sub> =0,135
p	0,047*		0,137		
ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	3,13 (2,54; 3,91)	2,87 (2,09; 3,66)	3,34 (3,09; 4,26)	2,60 (2,29; 2,77)	p <sub>1</sub> =0,174 p <sub>2</sub> =0,474
p	<0,001*		0,008*		

Продовження таблиці 4.11

1	2	3	4	5	6
ХС-не-ЛПВЩ (ммоль/л)	3,67 (2,85; 4,43)	3,99 (3,38; 4,69)	4,58 (4,55; 5,30)	3,74 (3,43; 3,92)	$p_1=0,003^*$ $p_2=0,981$
p	<0,001*		0,008*		
РХС (ммоль/л)	0,76 (0,46; 1,22)	0,72 (0,41; 1,09)	1,25 (1,14; 1,31)	1,14 (1,13; 1,15)	$p_1=0,002^*$ $p_2=0,060$
p	0,158		0,137		
Примітка 1. * – статистично вірогідна відмінність. Примітка 2. MVC+ – наявність макроангіопатії; MVC- – відсутність макроангіопатії. Примітка 3. p – відмінність між групами за наявності та відсутності макроангіопатії; $p_1$ – відмінність між групами з макроангіопатією; $p_2$ – відмінність між групами за відсутності макроангіопатії.					

Таблиця 4.12 – Критичні рівні ліпідів для виникнення макроангіопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним гіпотиреозом та дифузним нетоксичним зобом

Показник	Рівень	Чутливість	Специфічність	AUC	95 % ДІ AUC	p
ЗХС (ммоль/л)	$\geq 4,89$	0,93	0,50	0,88	0,71–1,00	<0,05
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	$\leq 0,76$	0,86	0,50	0,43	0,00–0,86	>0,05
ТГ (ммоль/л)	$\geq 1,56$	0,82	0,46	0,76	0,60–0,90	<0,05
ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	$\geq 2,93$	0,79	0,75	0,95	0,83–1,00	<0,05
ХС-не-ЛПВЩ (ммоль/л)	$\geq 4,04$	0,79	0,75	0,95	0,83–1,00	<0,05
РХС (ммоль/л)	$\geq 1,14$	0,79	0,75	0,75	0,53–0,97	<0,05

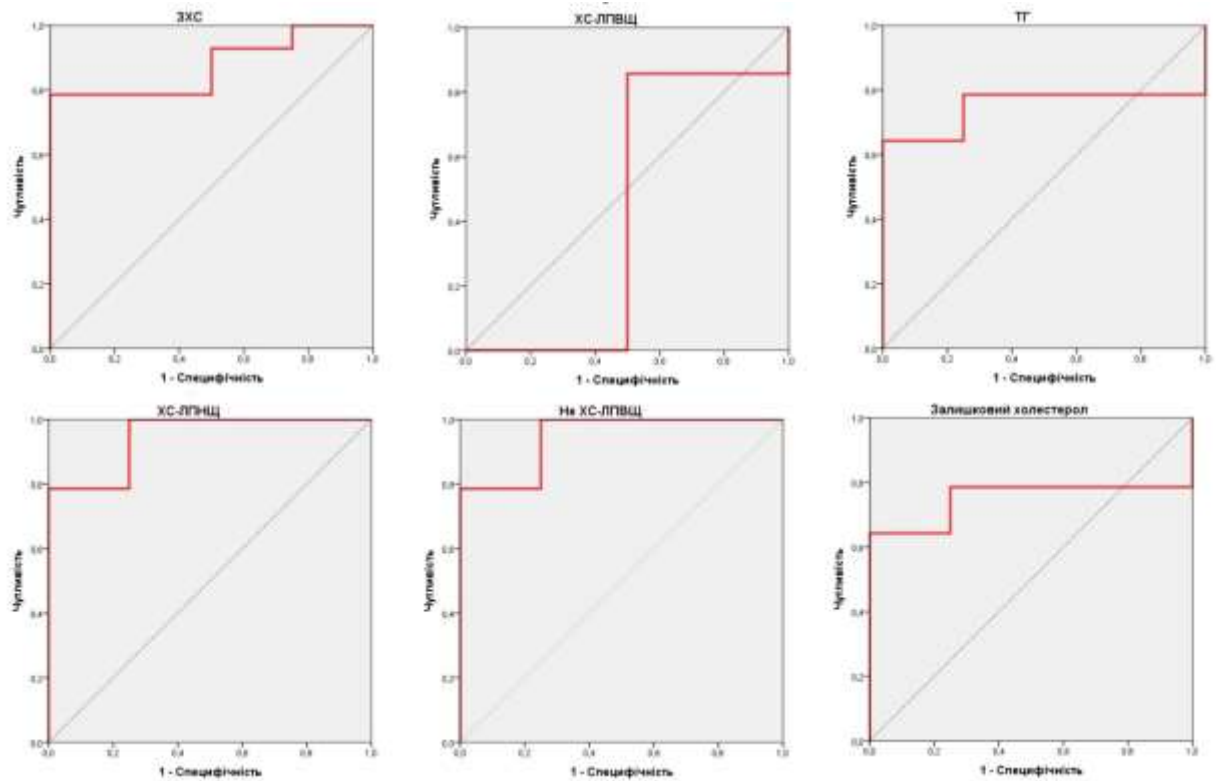


Рисунок 4.3 – Критичні рівні ліпідів для виникнення макроангіопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу із коморбідним гіпотиреозом та дифузним нетоксичним зобом

Отже, оптимальними точками відсікання для досліджуваних параметрів ліпідного профілю, які визначають відносний ризик макроваскулярних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу у поєднанні з гіпотиреозом та дифузним нетоксичним зобом є: ЗХС  $\geq 4,89$  ммоль/л, ТГ  $\geq 1,56$  ммоль/л, ХС-ЛПНЩ  $\geq 2,93$  ммоль/л, ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,04$  ммоль/л та РХС  $\geq 1,14$  ммоль/л.

На основі результатів, наведених у розділі 3-4, можна зробити такі висновки:

1. При дослідженні ліпідного профілю вірогідно відрізнялося відношення шансів вище цільових значень за показниками ЗХС, ХС-не-ЛПВЩ та нижче цільових значень за показником ХС-ЛПВЩ у пацієнтів із коморбідним перебігом ЦД2+ГТ та ЦД2+ДНЗ. Крім того, у вірогідної

більшості пацієнтів з ЦД2+ГТ рівень ХС-ЛПНЩ був вище цільових значень. У групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ виявлено, що у всіх пацієнтів була вища цільового рівня концентрація ЗХС. Також діагностовано вірогідно більшу кількість пацієнтів із вище цільових значень рівнями ТГ та нижче цільових значень ХС-ЛПВЩ, що вірогідно відрізняється від показників у групі ЦД2. При цьому у хворих на поєднаний перебіг ЦД2, ГТ та ДНЗ вірогідно відрізнялися відношення шансів вище цільових за показником ТГ (у 7,1 рази) та нижче цільових значень за показником ХС-ЛПВЩ (у 8,4 рази)

2. У пацієнтів з коморбідністю цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу наявність макроангіопатії асоціюється з дисліпідемією, зокрема, ЗХС ( $p=0,026$ ), ХС-ЛПНЩ ( $p=0,008$ ) та ХС-не-ЛПВЩ ( $p=0,008$ ) вірогідно вищі у хворих із макросудинними ускладненнями. У цих хворих виявляються вірогідно вищі показники ЗХС (на 8,9 %), ТГ (на 30,4 %), ХС-не-ЛПВЩ (на 24,8 %), РХС (на 64,5 %) та нижчі ХС-ЛПВЩ (на 22,9 %) порівняно із пацієнтами з лише ЦД2 та макроангіопатіями.

3. Рівні ЗХС  $>5,11$  ммоль/л, ТГ  $\geq 2,03$  ммоль/л, ХС-ЛПНЩ  $\geq 2,97$  ммоль/л та ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,29$  у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідним гіпотиреозом; ЗХС  $\geq 4,97$  ммоль/л, ТГ  $\geq 2,54$  ммоль/л, ХС-ЛПНЩ  $\geq 3,21$  ммоль/л та ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,20$  ммоль/л у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідним дифузним нетоксичним зобом; ЗХС  $\geq 4,89$  ммоль/л, ТГ  $\geq 1,56$  ммоль/л, ХС-ЛПНЩ  $\geq 2,93$  ммоль/л, ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,04$  ммоль/л та РХС  $\geq 1,14$  ммоль/л у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зоба можна використовувати для стратифікації пацієнтів із ЦД2 та дисфункцією щитоподібної залози в категорію підвищеного ризику розвитку макросудинних ускладнень.

Результати розділу опубліковані у наукових працях автора [252-2554].

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) є одним з найпоширеніших хронічних ендокринних розладів, зумовлюючи низку ускладнень, які пов'язані зі збільшенням захворюваності та смертності [1, 2]. Ускладнення ЦД2 виявляються у понад 80 % пацієнтів, з яких 50 % мають два або більше ускладнень [7]. Встановлено, що надмірна маса тіла, ожиріння, дисліпідемія та гіпертензія (32 %, 35 %, 44 % і 23,1 % відповідно), сприяють подальшому ризику ЦД2 та його ускладненням [8]. Результати досліджень показали, що поширеність дисфункції щитоподібної залози вища у пацієнтів з ЦД2, ніж у загальній популяції, з поширеністю в межах 5,4–31,4 % [9-11]. Варто зазначити, що більшість дослідників вивчали поширеність захворювань щитоподібної залози серед пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу (ЦД1) через аутоімунну природу цього захворювання [12, 13], проте Ballyizek та Ignat'eva показали, що 76,9 % пацієнтів із ЦД2 мають патологію щитоподібної залози з переважанням дифузного нетоксичного зобу з наступним аутоімунним тиреоїдитом [14]. При цьому автори зазначають, що підвищена частота захворювань щитоподібної залози пов'язана з тривалістю ЦД2 та судинними ускладненнями.

Зв'язок між функцією ЩЗ та ЦД2 є двонаправленим та підлягає складним взаємодіям. Інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія можуть брати участь у проліферації клітин ЩЗ та утворенні вузлів ЩЗ. Згідно з останніми даними, інсулінорезистентність також призводить до порушення ліпідного метаболізму. При цьому, дисфункція тиреоїдних гормонів прискорює структурні зміни в судинній тканині, підвищує загальний периферичний опір, сприяючи розвитку артеріальної гіпертензії, збільшуючи вивільнення норадреналіну, змінюючи вегетативну нервову функцію та знижуючи дофамінергічну активність у мозку. Таким

чином, виявляється, що резистентність до інсуліну є можливим зв'язком між ЦД2, дисфункцією ЩЗ та кардіоваскулярними ускладненнями.

Тому, обґрунтованим є пошук ранніх прогностичних маркерів розвитку тиреоїдної патології у хворих на ЦД2 та макросудинних ускладнень, оскільки рання діагностика може привести не тільки до кращого контролю ЦД, але також може бути корисною в лікуванні ускладнень ЦД, що обумовлює актуальність даного дослідження.

Для реалізації поставленої мети і завдань було проведено ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, що перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради протягом 2019 року. У дослідження включено 596 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, що були поділені на 4 дослідних групи в залежності від виявленої коморбідної патології щитоподібної залози: з гіпотиреозом, дифузним нетоксичним зобом та їх поєднанням.

Результати нашого дослідження показали, що у хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу та дифузного нетоксичного зобу виявляються вірогідно вищий рівень ШОЕ ( $p < 0,001$ ), глікозильованого гемоглобіну ( $p = 0,480$ ), а також прогресує дисліпідемія за рахунок ХС-не-ЛПВЩ ( $p = 0,036$ ), порівняно із хворими на цукровий діабет 2 типу. Результати ряду наукових досліджень показали вплив певних факторів на ризик розвитку зобу у хворих на ЦД2, зокрема, вік, стать, індекс маси тіла, HbA1c, індекс НОМА-IR, ТТГ, Т4. Так, Tang Y. та співавт. доводять, що вік пацієнтів, стать, Т4 та НОМА-IR можуть бути факторами ризику виникнення вузлового зобу в хворих на ЦД2 [213]. Згідно з дослідженням Gebremichael G. та співавт. у жінок майже вдвічі більші ризики виникнення зобу порівняно із чоловіками [239], тоді як у дослідженні Heidari Z. та колег 86,7 % пацієнтів із вузловим зобом були жіночої статі [255].



Ще одним з критеріїв дифузного зобу є збільшення об'єму ЩЗ. Результати нашого дослідження встановили, що вірогідне збільшення загального об'єму ЩЗ, в основному за рахунок достовірного збільшення правої долі ( $p=0,034$ ) у хворих на ЦД2 і ДНЗ, відносно даних пацієнтів тільки з ЦД2. У дослідженні Blanc E. та співавт. було встановлено взаємозв'язок між об'ємом ЩЗ та рівнем HbA1c ( $r=0,261$ ;  $p=0,027$ ) [256]. Крім того, дані дослідники відмітили, що пацієнти з цукровим діабетом мали значно більші об'єми ЩЗ, ніж недіабетики.

У хворих на поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу отримані дані загального аналізу крові у пацієнтів із ЦД2 вказують на зниження рівня гемоглобіну та еритроцитів порівняно із хворими лише на ЦД2. Це узгоджується з даними інших дослідників, зокрема, у Naig A. та ін. [211] 26 % пацієнтів із коморбідним перебігом ЦД2 та дисфункцією ЩЗ мали анемію, а у Khassawneh A.H. та ін. [1] майже половина пацієнтів (47 %).

При оцінці показників вуглеводного обміну нами встановлено, що глікозильований гемоглобін у групі ЦД2 + ГТ вірогідно вищий порівняно із групою ЦД2 на 10,0 % ( $p = 0,035$ ). У показниках глікемії натще, інсуліну та індексу НОМА-IR ймовірних відмінностей між групами не було виявлено. Рівень глікозильованого гемоглобіну  $> 7,0$  % як предиктор розвитку тиреоїдної дисфункції у пацієнтів із ЦД2 виділяють чимало науковців [89, 143, 237].

Результати нашого дослідження показали вираженішу дисліпідемію у хворих на ЦД2 та ГТ за показниками РХС, ХС-не-ЛПВЩ, ТГ, ХС-ЛПВЩ стосовно даних у групі з ЦД2. У крос-секційному дослідженні Elgazar E.H. та інш. [236] виявили значне підвищення рівня триацилгліцеролів та загального холестеролу у пацієнтів із ЦД2 та дисфункцією ЩЗ у порівнянні із хворими на ЦД2. Du W. та ін. [139] виділяють низькі рівні ХС-ЛПВЩ у хворих на ЦД2 як фактор ризику розвитку дисфункції щитоподібної залози.

При міжгруповому порівнянні гормонів щитоподібної залози отримали вірогідно нижчі показники ТТГ у групі пацієнтів ЦД2 порівняно із групою ЦД2 + ГТ ( $p < 0,001$ ) та вірогідно вищі показники тироксину ( $p < 0,001$ ) відповідно. Дослідження тиреоїдної функції в інших дослідженнях показують вищі рівні гормонів ТТГ та Т4 у хворих із коморбідним перебігом ЦД2 та дисфункцією ЩЗ порівняно із пацієнтами з ЦД2 [236,10].

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу виявляються вірогідно вищі показники ІМТ ( $p = < 0,001$ ), зростає глікозильований гемоглобін ( $p = 0,005$ ) та показник ШОЕ ( $p = 0,038$ ), знижується рівень гемоглобіну та еритроцитів ( $p = 0,044$  та  $p = 0,026$ ) порівняно із пацієнтами лише із цукровим діабетом 2 типу, що є загальною тенденцією у хворих на цукровий діабет 2 типу та тиреоїдну патологію. Ожиріння чи надмірна вага за даними ВООЗ зустрічається у 44 % пацієнтів із цукровим діабетом [237]. У хворих на гіпотиреоз також часто виявляють надмірну вагу тіла [257, 258]. У дослідженні Nair A. та ін. [211] ІМТ вірогідно був вищим у хворих із коморбідним перебігом ЦД2 та ГТ ( $p < 0,001$ ) порівняно із еутиреоїдними пацієнтами ЦД2. Пацієнти із ІМТ  $> 35 \text{ кг/м}^2$  мали в 20 разів вищі шанси захворіти на ЦД2 [238]. У нашому дослідженні в групі ЦД2 + ГТ + ДНЗ було 16 осіб жіночої статі та 2 чоловіки. Жінки хворіють ГТ у 10 разів частіше ніж чоловіки [142]. Також згідно з даними Gebremichael G. та співавт. у жінок майже вдвічі більший ризик виникнення зобу порівняно із чоловіками [239].

Порушення ліпідного обміну у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу характеризується вірогідним зниженням рівня ХС ЛПВЩ ( $p < 0,001$ ), а також підвищенням залишкового холестеролу ( $p < 0,001$ ) та триацилгліцеролів ( $p = 0,008$ ). У хворих із ЦД2 та дисфункцією ЩЗ спостерігають дисліпідемічні розлади. Так Du W. та ін. [139] виділяють низькі рівні ХС-ЛПВЩ у хворих на

ЦД2 як фактор ризику розвитку дисфункції щитоподібної залози. Elgazar E.H. та ін. [236] також повідомляють у своєму дослідженні про значне підвищення рівня триацилгліцеролів у пацієнтів із ЦД2 та дисфункцією ЩЗ порівняно із хворими на ЦД2.

При міжгруповому порівнянні гормонів ЩЗ отримали вірогідно нижчі показники ТТГ у групі пацієнтів ЦД2 порівняно із групою ЦД2 + ГТ + ДНЗ ( $p < 0,001$ ) та вірогідно вищі показники тироксину ( $p < 0,001$ ) відповідно. Тиреоїдна дисфункція більш розповсюджена у пацієнтів із рівнем HbA1c вище 8 % [236]. Varpragi M.E. та ін. повідомлять про вищі рівні HbA1c у хворих із ЦД2 та ГТ порівняно із хворими без гіпотиреозу [143].

Дослідження тиреоїдної функції в інших дослідженнях показують вищі рівні гормонів ТТГ та тироксину у хворих із коморбідним перебігом ЦД2 та дисфункцією ЩЗ порівняно із пацієнтами з ЦД2 [10]. Отримані результати вказують на двонаправлений зв'язок між функцією ЩЗ та ЦД2, який підлягає складним взаємодіям та свідчить про спільні механізми ГТ та ДНЗ за умови ЦД2.

Цукровий діабет та дисфункція щитоподібної залози добре відомі ендокринопатії, що часто зустрічаються у повсякденній практиці та поєднуються. Збільшення поширеності ЦД серед населення можна пояснити кількома факторами, такими як старіння населення, малорухомий спосіб життя, збільшення поширеності ожиріння, соціально-економічний статус пацієнтів та інші. [21, 259, 260]. У той же час після аварії на Чорнобильській атомній станції у 1986 році відмічається збільшення випадків дисфункції щитоподібної залози переважно у Центральній, Північній та Східній Європі. В Україні за останні 5 років кількість захворювань щитоподібної залози зросла в 5 разів [167]. Тому важливо досліджувати взаємозв'язок між цукровим діабетом 2 типу та дифузним нетоксичним зобом.

Результати низки наукових досліджень показали вплив окремих факторів на ризик розвитку дифузного нетоксичного зоба у хворих на

цукровий діабет 2 типу, зокрема Tang Y. et al. стверджують, що вік, стать, рівень fT4 та індекс НОМА-IR можуть бути факторами ризику виникнення вузлового зоба у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу [213]. Згідно з дослідженням Gebremichael G. et al. у жінок майже вдвічі частіше реєструють зоб, ніж у чоловіків [239], а у дослідженні Heidari Z. et al. 86,7 % хворих на вузловий зоб були жінки [255].

Результати нашого дослідження показали вплив старшого віку на ризик виникнення ДНЗ у пацієнтів із ЦД2, проте зв'язку між досліджуваними коморбідними патологіями та статтю не виявлено. Це може бути пов'язано з тим, що вік наших пацієнтів із ЦД2 та ДНЗ становив 58,0 (55,0; 64,3) років, тоді як дослідники пояснюють гендерну різницю впливом репродуктивних стероїдних гормонів на функцію щитоподібної залози, що найбільш виражено в молодому віці [169, 171, 239, 261, 262].

Діабетична мікроангіопатія в основному проявляється у вигляді діабетичної нефропатії та діабетичної ретинопатії, які більше асоціюються з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози [263]. Результати наших попередніх досліджень, а також інших дослідників показали вплив коморбідного перебігу ЦД2 та субклінічного гіпотиреозу на ризик мікро- та макроваскулярних ускладнень [252, 264]. Wang C. зазначає, що субклінічний гіпотиреоз може виникати у пацієнтів із ЦД2 і може сприяти розвитку діабетичних ускладнень, таких як ретинопатія, нейропатія та серцево-судинні захворювання [158]. Отже, наявність мікроангіопатій при ЦД2 свідчить на користь інших патологій щитоподібної залози, а не дифузного нетоксичного зоба, що пояснює відсутність мікроангіопатій у моделі прогнозування ризику розвитку зоба у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Результати нашого дослідження вказують на ІР як на один із факторів прогнозування виникнення дифузного нетоксичного зоба у хворих на цукровий діабет 2 типу. Слід зазначити, що результати узгоджуються з даними інших дослідників, зокрема, Tang Y. та ін. у своєму дослідженні

виявили значну позитивну кореляцію між індексом НОМА-IR та розміром вузлів щитоподібної залози у хворих на ЦД2 [213], а Heidari Z. та ін. виявили зв'язок між IP та вузлами щитоподібної залози у пацієнтів з раком щитоподібної залози [255].

Іншим критерієм ДНЗ є збільшення об'єму щитоподібної залози. Результати нашого дослідження виявили, що одним із предикторів ризику розвитку зобу у хворих на ЦД2 є розмір перешийка щитоподібної залози. У дослідженні Blanc E. та ін. виявлено залежність між розміром щитоподібної залози та рівнем HbA1c ( $r=0,261$ ;  $p=0,027$ ) [256]. Крім того, ці дослідники відзначили, що у хворих на цукровий діабет було значно більший об'єм ЩЗ, ніж у пацієнтів без діабету.

Аналіз рівня тиреоїдних гормонів у нашому дослідженні не показав вірогідної різниці між пацієнтами лише із ЦД2 та пацієнтами з ЦД2 та коморбідним ДНЗ, однак у результаті визначення відносної важливості мультиколінеарних факторів виявлено позитивну роль вТ4 та негативну роль ТТГ у прогнозуванні виникнення ДНЗ у хворих на ЦД2. Слід зазначити, що у дослідженні Tang Y. та ін. рівень вТ4 у групі пацієнтів із зобом та ЦД2 був достовірно вищим, ніж у пацієнтів із лише ЦД2 [213]. Деякі дослідження також вказують на вищі рівні ТТГ у пацієнтів із зобом та ЦД2 порівняно з контролем [175, 255], що не узгоджується з результатами нашого дослідження. Ми вважаємо, що з прогресуванням дефіциту йоду та зниженням функції щитоподібної залози ТТГ може підвищуватися, а рівень вТ4 може знижуватися, що вказує на розвиток гіпотиреозу.

Недіагностована дисфункція ЩЗ може вплинути на метаболічний контроль та посилити ризики серцево-судинних та інших хронічних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом [157], тому дуже важливо визначити фактори ризику розвитку гіпотиреозу у пацієнтів із ЦД2.

Було показано, що жіноча стать, старший вік, ожиріння, позитивні антитіла до пероксидази, та часта госпіталізація пацієнтів із ЦД2 були пов'язані із збільшеним ризиком розвитку гіпотиреозу у пацієнтів із ЦД2 [157, 266]. Схожі дані були опубліковані Song F. та ін., які досліджували поширеність гіпотиреозу серед 1662 госпіталізованих пацієнтів із ЦД2 та пов'язані з цим фактори [79]. Вони також оцінили поширеність макро- та мікросудинних ускладнень серед пацієнтів із коморбідним ЦД2 і ГТ та еутиреоїдних пацієнтів із ЦД2. Поширеність гіпотиреозу зростала з віком і була вищою у жінок (10,8 %), ніж у чоловіків (3,4 %). Старший вік, жіноча стать та позитивні антитіла до тиреоїдної пероксидази були пов'язані з вищими шансами виникнення гіпотиреозу у пацієнтів ЦД2. Крім того, у пацієнтів із ЦД2 та гіпотиреозом була більша поширеність цереброваскулярних захворювань, ніж у пацієнтів з еутиреоїдною функцією щитоподібної залози після коригування віку та статі.

J.J. Díez та P. Iglesias також вивчали відносний ризик гіпотиреозу у 1112 пацієнтів із ЦД2 [186]. Відносний ризик (відношення шансів) уперше виявленого гіпотиреозу у пацієнтів із ЦД2 порівняно з контрольною групою склав 2,81 (1,77–4,48), скоригований за статтю, віком та масою тіла. Це відношення шансів було статистично значним у пацієнтів старше 65 років [4,02 (1,95–8,31)], а також у чоловіків [4,84 (1,58–14,80)] та жінок [2,60 (1,54–4,38)], у пацієнтів з ожирінням [2,56 (1,36–4,82)] та пацієнтів без ожиріння [3,11 (1,56–6,20)], а також у осіб з [4,26 (1,73–10,46)] та без [2,93 (1,50–5,75)] тиреоїдних аутоантитіл.

A.H. Khassawneh та ін. визначали поширеність і предиктори захворювань щитоподібної залози у пацієнтів з ЦД2 [1]. Всього у дослідження було включено 1341 учасник. Середній вік становив  $(60,14 \pm 12,21)$  років, а 47,9 % становили жінки. Серед пацієнтів із ЦД2 у 14,1 % було підтверджено захворювання щитоподібної залози, а також діагностовано 12,6 % нових випадків захворювання ЩЗ. Таким чином

з'ясовано, що загальна поширеність захворювань ЩЗ у хворих на ЦД2 становила 26,7 %, що було достовірно вище, ніж у контрольній групі (13,7 %). Субклінічний гіпотиреоз був найпоширенішим захворюванням ЩЗ [186]. Використовуючи логістичну регресію, після коригування віку, статі, ожиріння, паління, анемії, наявності зобу, тривалості захворювання, дослідники виявили, що поширеність розладів щитоподібної залози значно збільшувалася зі збільшенням віку незалежно від ЦД2, а також вік  $\geq 50$  років був значущим предиктором дисфункції ЩЗ серед пацієнтів із ЦД2. Однак вони не виявили жодних істотних зв'язків між дисфункцією ЩЗ та ускладненнями або тривалістю діабету. Цікаво, що M. Al-Geffari et al. виявили, що тривалість цукрового діабету понад 10 років є фактором ризику розвитку гіпотиреозу у хворих на цукровий діабет [10].

S.U. Ogbonna та I.U. Ezeani визначили фактори ризику дисфункції ЩЗ у пацієнтів із ЦД2 [89]. Для дослідження було залучено триста п'ятдесят чотири пацієнти з ЦД2 та сто вісімнадцять осіб без діабету (контрольна група). За допомогою комбінованого аналізу значень ТТГ, Т3 та Т4 у 12,4 % пацієнтів із ЦД2 спостерігали дисфункцію ЩЗ (гіпотиреоз – 11,6 % та гіпертиреоз – 0,8 %). Дослідники виявили, що близько 56,5 % пацієнтів із ЦД2 були жінки; пацієнти з ЦД2 мали значно вищий ІМТ, ніж у контрольній групі; середній HbA1c був значно вищим у пацієнтів із ЦД2, ніж серед контрольної групи. Жіноча стать, ожиріння, діабетична нефропатія, HbA1c  $\geq 7$  % і тривалість ЦД  $> 5$  років були вірогідно пов'язані з дисфункцією щитоподібної залози у пацієнтів із ЦД2 у цьому дослідженні. Водночас, S.A.P. Chubb et al. не виявили незалежних зв'язків між субклінічним ГТ та рівнем холестерину в сироватці крові, HbA1c або гіпоглікемічною терапією у пацієнтів із ЦД2 [164].

У нашому дослідженні ми виявили такі фактори ризику, що впливають на виникнення ГТ у пацієнтів із ЦД2: Hb, ЗХС, ХС-не-ЛПВЩ, HbA1c, рівень ТТГ. На основі отриманих даних множинного регресійного аналізу нами

було побудовано рівняння множинної регресії для визначення факторів ризику гіпотиреозу та запропоновані критерії стратифікації ризику гіпотиреозу у пацієнтів із ЦД2 (відсутній, низький і високий).

Зниження рівня Hb як фактор ризику гіпотиреозу, ймовірно, можна пояснити тим, що гіпотиреоз та анемія можуть виникати одночасно, оскільки гормони ЩЗ відповідають за проліферацію попередників еритроцитів як безпосередньо, так і через стимуляцію вироблення еритропоетину, тоді як залізодефіцитна анемія негативно впливає на гормональний статус щитоподібної залози [1]. Рівень HbA1c вище 7 % як предиктор дисфункції ЩЗ у пацієнтів з ЦД2 виявляли також інші дослідники [89, 236].

Аналізуючи коефіцієнти множинної регресії із запропонованої математичної моделі, було виявлено, що найважливішими предикторами ризику гіпотиреозу є підвищені рівні ЗХС та ХС-не-ЛПВЩ. Зв'язок між ЦД2 та дисліпідемією характеризується збільшенням вироблення вільних жирних кислот (ВЖК) інсулінорезистентними жировими клітинами. Високі рівні ВЖК сприяють виробленню ТГ, що в свою чергу, стимулює секрецію аполіпопротеїну В (апоВ) і холестеролу ЛПДНЩ. На додаток до високого apoВ і ХС-ЛПДНЩ, гіперінсулінемія пов'язана з низьким рівнем ХС-ЛПВЩ [266-268].

Гормони щитоподібної залози впливають на метаболізм холестеролу, контролюючи активність білка, що переносить ефір холестерину, печінкової ліпази та ліпопротеїноліпази; вони також контролюють потік жовчних кислот і активність рецепторів ЛПНЩ у печінці. Пацієнти з гіпотиреозом мали негативний ліпідний профіль із підвищеним рівнем загального ХС та підвищеним окисленням ХС-ЛПНЩ, що сприяло атерогенезу [269]. S.U. Ogbonna та I.U. Ezeani відзначили ожиріння як предиктор розвитку розладів ЩЗ у пацієнтів з ЦД2 [89].

Швидке зростання поширеності ЦД2 безпосередньо сприяє збільшенню частки мікро- та макроваскулярних ускладнень (MVC), і як наслідок,



значна смертність асоційована із ЦД2 [270]. В Україні у 38,0 % пацієнтів із ЦД2 розвивається MVC [271], включаючи ішемічну хворобу серця (ІХС), кардіоміопатію, аритмії та раптову смерть, цереброваскулярні захворювання та захворювання периферичних судин. Huang D. та ін. підраховано, що у всьому світі ССЗ є причиною смерті 52,0 % пацієнтів із ЦД2 [272].

Зокрема, опитування 3000 пацієнтів із ЦД2 показало, що поширеність ІХС, інсульту та захворювання периферичних судин становила 10,6 %, 1,1 % і 4,7 % відповідно, тоді як діабетична ретинопатія, нейропатія, нефропатія, діабетична стопа та ампутація нижніх кінцівок становили 26,1 %, 62,6 %, 50,8 %, 2,6 % і 1,3 % відповідно [273]. Основними додатковими факторами ризику мікрovasкулярних захворювань та діабетичної стопи були вік, тривалість захворювання на ЦД2 та рівень HbA1c, тоді як вік був єдиним фактором ризику для MVC. Водночас модель, що оцінює зв'язки між збільшенням ризику смерті та п'ятьма специфічними факторами ризику ССЗ (підвищений рівень HbA1c, підвищений рівень ХС-ЛПНЩ, альбумінурія, куріння та підвищення артеріального тиску) у пацієнтів із ЦД не виявила значного підвищення ризику смерті, інфаркту міокарда, або інсульту у пацієнтів із ЦД2, проте спостерігався підвищений ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності у пацієнтів із ЦД2 порівняно з контролем [274]. Таким чином, незважаючи на те, що багато клінічних досліджень показують зв'язок між ЦД2 та MVC, у пацієнтів з ЦД2 майже завжди присутні інші фактори ризику, такі як вік, стать, куріння, гіпертонія, ожиріння та дисліпідемія. Дисліпідемія в даний час вважається одним з найважливіших предикторів MVC у пацієнтів із ЦД2 [275].

З іншого боку, частота дисфункції щитоподібної залози у пацієнтів з цукровим діабетом вища, ніж у загальній популяції, досягаючи 4-17 % у хворих ЦД2 [81]. Надлишок або дефіцит обох тиреоїдних гормонів (Т3 та Т4) може спричинити або посилити ССЗ, сприяючи підвищенню ризику

передчасної смерті. Більше того, зростаюча кількість даних свідчить про те, що серцево-судинний ризик також може збільшуватися у пацієнтів із субклінічним тиреотоксикозом або субклінічним гіпотиреозом [276]. Кілька досліджень та мета-аналізів виявили зв'язок між ГТ та підвищеним ризиком ІХС, а також ризиком серцево-судинної смертності [277, 278]. Зокрема, австралійське дослідження виявило значно вищу поширеність ІХС у пацієнтів із ГТ за допомогою як поперечного, так і поздовжнього аналізу (відношення ризику з урахуванням віку та статі 1,7; 95 % довірчий інтервал [ДІ] 1,2–2,4;  $p < 0,01$ ) порівняно з еутиреоїдними пацієнтами [279]. Ризик ІХС залишався значно вищим навіть після коригування стандартних факторів серцево-судинного ризику. Підвищення ризику розвитку ІХС та смертності також залежить від рівня ТТГ. Зокрема з меншим ризиком смертності від усіх причин у пацієнтів із ГТ асоціюється рівень ТТГ між 5–10 мМО/л, а також у пацієнтів молодше 65 років [280]. Мета-аналіз підтвердив зв'язок ГТ зі значним ризиком ІХС на початковому етапі (ВШ з 95 % ДІ 1,533 [1,312–1,791];  $p < 0,05$ ) [281]. Відмінності в результатах різних досліджень можуть бути пов'язані з відмінностями в дизайні дослідження, тяжкості СГТ, статі та віку досліджуваних груп [276].

За даними Mohamed G. та співавт. у хворих на ЦД2 та гіпотиреоз поширеність хронічної гіперглікемії, дисліпідемії та інсулінорезистентності, а також кінцеві продукти глікогенезу/ліпоксидзації є типовими головними медіаторами серцево-судинних ускладнень при ЦД2 [282]. Дисліпідемія – один із найважливіших факторів в розвитку атеросклерозу, з хронічним накопиченням багатих ліпідами бляшок в артеріях. Дисліпідемія включає в себе патологічні рівні одного або кількох типів ліпідів у кровообігу, включаючи високі рівні ТГ і ЗХС, збільшення кількості малих частинок ХС-ЛПНЦ та низький рівень ХС-ЛПВЩ. У хворих на цукровий діабет можуть бути високі рівні ХС-ЛПНЦ, переважання яких має більш атерогенну дію [283]. Було продемонстровано стійку асоціацію між дисліпідемією,

включаючи підвищений рівень ЗХС/ХС-ЛПВЩ, ХС-не-ЛПВЩ і ТГ та індексом жорсткості артерій, що призводить до розвитку атеросклерозу та більшого ризику смертності від ССЗ у пацієнтів з цукровим діабетом порівняно з особами без діабету [284].

Аналіз даних панелі ліпідів у сироватці крові у пацієнтів з ЦД2 без дисфункції ЩЗ та у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з коморбідним ГТ або/та ДНЗ відповідно до МВС в нашому дослідженні показав, що дисліпідемія була більш вираженою у пацієнтів з коморбідною дисфункцією щитоподібної залози: вірогідно вищими були рівні ЗХС, ХС-ЛПНЩ та ХС-не-ЛПВЩ у пацієнтів із коморбідним ГТ, ДНЗ та їх комбінацією. При дослідженні показників ліпідної панелі у контексті досягнення цільових рівнів у пацієнтів із ЦД2 без дисфункції ЩЗ та пацієнтів із ЦД2 і коморбідними ГТ або/та ДНЗ встановлено вірогідні відмінності за показниками ЗХС, ХС-ЛПВЩ, ТГ, ХС-не-ЛПВЩ у пацієнтів із коморбідним ГТ; ЗХС, ХС-не-ЛПВЩ у пацієнтів із коморбідним ДНЗ; ХС-ЛПВЩ, ТГ у пацієнтів із коморбідними ГТ та ДНЗ. Більше того ми знайшли наступні оптимальні точки відсікання ROC кривої для показників ліпідограми, які визначають відносний ризик розвитку макроваскулярних ускладнень у пацієнтів із ЦД2 та коморбідною дисфункцією щитоподібної залози:  $\text{ЗХС} > 5,11$  ммоль/л,  $\text{ТГ} \geq 2,03$  ммоль/л,  $\text{ХС-ЛПНЩ} \geq 2,97$  ммоль/л та  $\text{ХС-не-ЛПВЩ} \geq 4,29$  у пацієнтів із коморбідним ГТ;  $\text{ЗХС} \geq 4,97$  ммоль/л,  $\text{ТГ} \geq 2,54$  ммоль/л,  $\text{ХС-ЛПНЩ} \geq 3,21$  ммоль/л та  $\text{ХС-не-ЛПВЩ} \geq 4,20$  ммоль/л у пацієнтів із коморбідним ДНЗ;  $\text{ЗХС} \geq 4,89$  ммоль/л,  $\text{ТГ} \geq 1,56$  ммоль/л,  $\text{ХС-ЛПНЩ} \geq 2,93$  ммоль/л,  $\text{ХС-не-ЛПВЩ} \geq 4,04$  ммоль/л та  $\text{РХС} \geq 1,14$  ммоль/л у пацієнтів із коморбідними ГТ та ДНЗ.

У дослідженнях знаходять позитивний взаємозв'язок між дисфункцією ЩЗ та ЦД2 [79]. Існують також біохімічні та клінічні докази того, що обидва ендокринні захворювання взаємно впливають один на одного. Крім того, пацієнти з цукровим діабетом, які мають дисфункцію ЩЗ, як правило, мають

гірший контроль глікемії, підвищений ризик дисліпідемії, підвищеного артеріального тиску та атеросклерозу, що може прискорити виникнення діабетичних ангіопатій [285]. За даними G.A. Mohamed та співавт. у хворих на ЦД2 та гіпотиреоз поширеність дисліпідемії ( $p = 0,017$ ), діабетичної нефропатії ( $p = 0,003$ ), діабетичної ретинопатії ( $p = 0,004$ ) та ІХС ( $p = 0,011$ ) була вища стосовно еутиреоїдних пацієнтів [157]. Ці ж автори зазначають, що у ліпідогамі хворих із ЦД2 та коморбідним ГТ вірогідно вищі концентрація ЗХС та ХС-ЛПНЩ, стосовно з лише ЦД2. W. Du та співавт. досліджували поширеність цереброваскулярної захворювання (ЦВЗ) серед пацієнтів з ЦД або предіабетом залежно від ураження щитоподібної залози [139]. Дослідники показали, що існує значна різниця в поширеності ЦВЗ між пацієнтами з ЦД та дисфункцією ЩЗ та тими, хто страждає лише на цукровий діабет (34,12 vs. 26,50 %;  $p < 0,05$ ). Проте не спостерігалось різниці в поширеності ЦВЗ між пацієнтами у предіабетичному стані із захворюваннями ЩЗ та без дисфункції ЩЗ (16,60 vs. 15,86 %;  $p = 0,564$ ). Більше того, поширеність ЦВЗ була значно вищою у пацієнтів із ЦД та дисфункцією ЩЗ порівняно із пацієнтами з предіабетом та дисфункцією ЩЗ (34,12 vs. 16,60 %;  $p < 0,01$ ). За даними O. Sarfo-Kantanka та співавт. Фремінгемський індекс ризику ССЗ у пацієнтів із ЦД2 та коморбідною дисфункцією ЩЗ був значно вищий, ніж у еутиреоїдних пацієнтів з ЦД2 ( $p < 0,0001$ ) [286]. Ці ж автори виявили сильну позитивну кореляцію між високим ризиком ССЗ та HbA1c ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,04$ ), ЗХС ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,0001$ ), ХС-ЛПНЩ ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,0001$ ), і ТТГ ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,01$ ). У дослідженні, проведеному A. Molla та співавт., загалом було обстежено 92 пацієнта з цукровим діабетом 2 типу та дисфункцією щитоподібної залози і 183 пацієнти з ЦД2 та нормальною функцією ЩЗ в якості контролю [285]. Середні значення ХС-ЛПНЩ серед пацієнтів із ЦД2 та дисфункцією ЩЗ ( $116,92 \pm 45,9$ ) і еутиреоїдних пацієнтів ЦД2 ( $102,34 \pm 43,97$ ) статистично відрізнялись ( $p = 0,016$ ). Це сприятиме прискоренню розвитку атеросклерозу

та ранньому розвитку серцево-судинних ускладнень. Водночас дослідження, проведене V. Mehalingam та співавт., показало, що не було кореляції дисфункції ЩЗ з нефропатією та ССЗ у 311 пацієнтів із ЦД2, залучених для дослідження [264]. При цьому ГТ спостерігався у 13,9 % обстежених, а гіпертиреоз у 3,6 % пацієнтів, включених у дослідження.

Є дані щодо того, що підвищення рівня ТТГ відіграє роль у розвитку ІР і субклінічний гіпотиреоз можна розглядати як компонент метаболічного синдрому [287]. S.Y. Park та співавт. визначали взаємозв'язок між тиреоїдною дисфункцією та факторами ризику виникнення метаболічного синдрому [288]. У цьому перехресному дослідженні було включено 132 346 пацієнтів програми медичного огляду, які мали рівні ТТГ, вТ4 і вТ3 в межах референтних діапазонів. Було виявлено, що рівні ТТГ були позитивно корелювали з співвідношенням вТ3/вТ4 в межах еутиреоїдного діапазону. Високий рівень співвідношення вТ3/вТ4 було пов'язано із збільшеним ризиком виникнення метаболічного синдрому та ІР. Відношення вТ3/вТ4 краще прогнозувало метаболічний синдром ніж рівень ТТГ. За даними F. Jia та співавт. поширеність ІХС була значно вищою в групі пацієнтів з ЦД2 та субклінічним гіпотиреозом, ніж у еутиреоїдних діабетиків (22,2 % та 15,0 % відповідно;  $P = 0,039$ ) [162]. H.S. Chen та співавт. визначають субклінічний гіпотиреоз як фактор ризику нефропатії та ССЗ у пацієнтів із ЦД2 [100]. Ризик серцево-судинних подій значно збільшувався у хворих на цукровий діабет 2 типу із субклінічним гіпотиреозом після коригування за віком, статтю, HbA1c, іншими стандартними факторами серцево-судинного ризику та прийомом ліків (відношення небезпеки 2,93; 95 % ДІ 1,15–7,48;  $P = 0,024$ ), але це стало незначущим після додаткового коригування альбумін-креатинінового співвідношення в сечі (відношення небезпеки 2,06; 95 % ДІ 0,67–6,36;  $P = 0,211$ ). Показники серцево-судинної та смертності істотно не відрізнялися залежно від статусу ЩЗ. T.I. de Vries та ін. оцінили, чи є рівні ТТГ у плазмі в межах норми фактором ризику ССЗ та смертності у пацієнтів

із ЦД2 з високим кардіо-васкулярним ризиком [289]. Дослідники не виявили взаємозв'язку між рівнем ТТГ та ризиком інфаркту міокарда, серцево-судинної смертності чи інших причин смертності.

Отримані результати дозволяють підвищити ефективність діагностики та профілактики тиреоїдної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу та зпрогнозувати макросудинні ускладнення в умовах їх коморбідного перебігу за допомогою оптимальних точок відсікання для досліджуваних параметрів ліпідного профілю.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове, науково-обґрунтоване теоретичне узагальнення та здійснено розв'язання актуального завдання, яке полягало у підвищенні ефективності діагностики та профілактики тиреоїдної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу та прогнозуванні макросудинних ускладнень в умовах їх коморбідного перебігу.

1. У хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу виявляються вірогідно вищі показники ІМТ ( $p < 0,001$ ), глікозильованого гемоглобіну ( $p = 0,005$ ) та ШОЕ ( $p = 0,038$ ), знижується рівень гемоглобіну та еритроцитів ( $p = 0,044$  та  $p = 0,026$ ) порівняно з даними при ЦД2, що є загальною тенденцією у хворих на цукровий діабет 2 типу та тиреоїдну патологію.

2. Порушення ліпідного обміну у хворих на коморбідний перебіг ЦД2, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу характеризується вірогідним зниженням рівня ХС-ЛПВЩ ( $p < 0,001$ ), а також підвищенням залишкового холестеролу ( $p < 0,001$ ) та триацилгліцеролів ( $p = 0,008$ ) стосовно групи з ЦД2. При ЦД2 та дифузному нетоксичному зобі дисліпідемія прогресує за рахунок ХС-не-ЛПВЩ, тоді як при ЦД2 та гіпотиреозі – за рахунок ХС-ЛПВЩ, ХС-не-ЛПВЩ, РХС та триацилгліцеролів порівняно із хворими на ЦД2.

3. Розроблений алгоритм та математична модель прогнозування розвитку тиреоїдної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу є високоінформативними і дають можливість завчасно визначити на основі рутинних лабораторних показників контингент пацієнтів з високою ймовірністю виникнення гіпотиреозу (за рівнем гемоглобіну, загального холестеролу, ХС-не-ЛПВЩ, глікозильованого гемоглобіну та ТТГ) та дифузного нетоксичного зобу (за рівнем глікозильованого гемоглобіну, НОМА індексу, ТТГ та тироксину).

4. У пацієнтів з коморбідністю цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зобу наявність макроангіопатії асоціюється з дисліпідемією, зокрема, ЗХС ( $p=0,026$ ), ХС-ЛПНЩ ( $p=0,008$ ) та ХС-не-ЛПВЩ ( $p=0,008$ ) вірогідно вищі у хворих із макросудинними ускладненнями. У цих хворих виявляються вірогідно вище показники ЗХС (на 8,9 %), ТГ (на 30,4 %), ХС-не-ЛПВЩ (на 24,8 %), РХС (на 64,5 %) та нижчі ХС-ЛПВЩ (на 22,9 %) порівняно із пацієнтами з лише ЦД2 та макроангіопатіями.

5. Рівні ЗХС  $>5,11$  ммоль/л, ТГ  $\geq 2,03$  ммоль/л, ХС-ЛПНЩ  $\geq 2,97$  ммоль/л та ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,29$  у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідним гіпотиреозом; ЗХС  $\geq 4,97$  ммоль/л, ТГ  $\geq 2,54$  ммоль/л, ХС-ЛПНЩ  $\geq 3,21$  ммоль/л та ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,20$  ммоль/л у хворих на цукровий діабет 2 типу з коморбідним дифузним нетоксичним зобом; ЗХС  $\geq 4,89$  ммоль/л, ТГ  $\geq 1,56$  ммоль/л, ХС-ЛПНЩ  $\geq 2,93$  ммоль/л, ХС-не-ЛПВЩ  $\geq 4,04$  ммоль/л та РХС  $\geq 1,14$  ммоль/л у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу, гіпотиреозу та дифузного нетоксичного зоба можна використовувати для стратифікації пацієнтів із ЦД2 та дисфункцією щитоподібної залози в категорію підвищеного ризику розвитку макросудинних ускладнень.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Khassawneh AH, Al-Mistarehi AH, Zein Alaabdin AM, Khasawneh L, AlQuran TM, Kheirallah KA, et al. Prevalence and Predictors of Thyroid Dysfunction Among Type 2 Diabetic Patients: A Case-Control Study. *Int J Gen Med.* 2020;13:803-16. doi: 10.2147/IJGM.S273900.
2. Zeru MA, Tesfa E, Mitiku AA, Seyoum A, Bokoro TA. Prevalence and risk factors of type-2 diabetes mellitus in Ethiopia: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):21733. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01256-9>
3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
4. World Health Organization. Global Report on Diabetes: Executive Summary [Internet]. 2016. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-nmh-nvi-16.3> [Accessed 30th Oct 2021].
5. Кравченко ВІ, Захарченко ТФ, Писаренко ЮМ, Ковтун ВА, Гончар ІВ, Халангот МД. Антропометричні, біохімічні та актиграфічні характеристики популяційного зразка випадково відібраних дорослих сільських мешканців України, у яких раніше не було встановлено діагнозу «цукровий діабет». *Ендокринологія.* 2021;4(26):343-56.
6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Seventh edition, 2015. Available from: [https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/7/IDF %20Diabetes %20Atlas %207th.pdf](https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/7/IDF%20Diabetes%20Atlas%207th.pdf) [Accessed 25th Oct 2021].

7. Jelinek HF, Osman WM, Khandoker AH, Khalaf K, Lee S, Almahmeed W, et al. Clinical profiles, comorbidities and complications of type 2 diabetes mellitus in patients from United Arab Emirates. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000427. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000427.
8. Hajat C, Harrison O, Al Siksek Z. Weqaya: a population-wide cardiovascular screening program in Abu Dhabi, United Arab Emirates. *Am J Public Health*. 2012;102:909–14. doi: 10.2105/AJPH.2011.300290
9. Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, et al. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135233. doi: 10.1371/journal.pone.0135233.
10. Al-Geffari M, Ahmad NA, Al-Sharqawi AH, Youssef AM, Alnaqeb D, Al-Rubeaan K. Risk factors for thyroid dysfunction among type 2 diabetic patients in a highly diabetes mellitus prevalent society. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:417920. <https://doi.org/10.1155/2013/417920>.
11. Smithson MJ. Screening for thyroid dysfunction in a community population of diabetic patients. *Diabet Med*. 1998;15(2):148–50. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199802)15:2<148::AID-DIA540>3.0.CO;2-H
12. Franzese A, Buono P, Mascolo M, Leo AL, Valerio G. Thyroid autoimmunity starting during the course of type 1 diabetes denotes a subgroup of children with more severe diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1201. doi: 10.2337/diacare.23.8.1201.
13. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1346–50. doi: 10.2337/diacare.25.8.1346.
14. Ballyizek MF, Ignat'eva PA. The cardiovascular system in type 2 diabetes mellitus and thyroid disorders in the absence of thyroid gland dysfunction. *Klin Med (Mosk)*. 2016;94(4):260-4. PMID: 28957603.

15. Tsatsoulis A. The role of insulin resistance/hyperinsulinism on the rising trend of thyroid and adrenal nodular disease in the current environment. *J Clin Med*. 2018;26:E37. doi: 10.3390/jcm7030037.
16. Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract*. 2010;64(8):1130–39. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02376.x.
17. Talwalkar P, Deshmukh V, Bhole M. Prevalence of hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension in India: a cross-sectional observational study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:369-76. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S181470>
18. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
19. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diab Res Clin Pract*. 2021; 183(10267):109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119
20. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th Edition 2021. Available from: [https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF\\_Atlas\\_10th\\_Edition\\_2021.pdf](https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf) [Accessed 29th Oct 2021].
21. Marushchak M, Krynytska I, Milevska L, Miz A, Mialiuk O. The changes of activity of effector caspase cascade components in case of alimentary obesity in rats. *Bangladesh J Med Sci*. 2017;16(2):252-8. doi: 10.3329/bjms.v16i2.31280
22. Stuart RM, Khan O, Abeysuriya R, Kryvchun T, Lysak V, Bredikhina A, et al. Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes. *BMC Health Serv Res*. 2020;20:409. doi: 10.1186/s12913-020-05261-y

23. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-81. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
24. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med.* 2014 Apr 17;370(16):1514–23.
25. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Nov;48(5):643–8. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x
26. Saddik B, Al-Dulaijan N. Diabetic patients' willingness to use tele-technology to manage their disease – A descriptive study. *Online J Public Health Inform.* 2015;7(2):e214. doi: 10.5210/ojphi.v7i2.6011.
27. Degen A, Krynytska I, Kamyshnyi A. Changes in the transcriptional activity of the entero-insular axis genes in streptozotocin-induced diabetes and after the administration of TNF- $\alpha$  non-selective blockers. *Endocr Regul.* 2020;54(3):160-71. doi: 10.2478/enr-2020-0019.
28. International Diabetes Federation. Diabetes and cardiovascular disease [Internet]. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2016. [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://idf.org/our-activities/care-prevention/cardiovascular-disease.html>
29. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014. Atlanta, 2014. [cited 2020 Aug 21]. Available from: [https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23442/cdc\\_23442\\_DS1.pdf](https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23442/cdc_23442_DS1.pdf)
30. De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti DP. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: genetic and epigenetic links. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:2. doi: 10.3389/fendo.2018.00002

31. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1720-32. doi: 10.1056/NEJMoa1504347
32. Marushchak M, Maksiv K, Krynytska I. ACE gene I/D polymorphism and arterial hypertension in patients with COPD. *Pneumologia*. 2019;68:1-6. doi: 10.2478/pneum-2019-0039
33. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
34. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009;5(3):150-9. doi: 10.1038/ncpendmet1066
35. Sugiyama K, Saisho Y. Management of dyslipidemia in type 2 diabetes: recent advances in nonstatin treatment. *Diseases*. 2018;6(2):44. doi: 10.3390/diseases6020044
36. Jialal I, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: an update. *World J Diabetes*. 2019;10(5):280-90. doi: 10.4239/wjd.v10.i5.280
37. Sang VK, Kaduka L, Kamano J, Makworo D. Prevalence of dyslipidemia and the associated factors among type 2 diabetes patients in turbo sub-county, Kenya. *J Endocrinol Diab*. 2017;4(5):1-9. doi: 10.15226/2374-6890/4/5/00190
38. 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(17):1625-38. doi: 10.1056/NEJMoa021423.

39. Raynor HA, Davidson PG, Burns H, Nadelson MDH, Mesznik S, Uhley V, et al. Medical Nutrition Therapy and Weight Loss Questions for the Evidence Analysis Library Prevention of Type 2 Diabetes Project: Systematic Reviews. *J Acad Nutr Diet.* 2017;117(10):1578-611. doi: 10.1016/j.jand.2017.06.361.
40. Srivastava G, Apovian CM. Current pharmacotherapy for obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(1):12-24. doi: 10.1038/nrendo.2017.122.
41. Ardestani A, Rhoads D, Tavakkoli A. Insulin cessation and diabetes remission after bariatric surgery in adults with insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(4):659-64. doi: 10.2337/dc14-1751.
42. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017;376(3):254-66. doi: 10.1056/NEJMra1514009.
43. Brito JP, Montori VM, Davis AM. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *JAMA.* 2017;317(6):635-6. doi: 10.1001/jama.2016.20563.
44. Gadde KM, Pritham Raj Y. Pharmacotherapy of Obesity: Clinical Trials to Clinical Practice. *Curr Diab Rep.* 2017;17(5):34. doi: 10.1007/s11892-017-0859-2
45. Clemmensen C, Finan B, Fischer K, Tom RZ, Legutko B, Seherer L, et al. Dual melanocortin-4 receptor and GLP-1 receptor agonism amplifies metabolic benefits in diet-induced obese mice. *EMBO Mol Med.* 2015;7(3):288-98. doi: 10.15252/emmm.201404508.
46. Finan B, Yang B, Ottaway N, Smiley DL, Ma T, Clemmensen C, et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med.* 2015;21(1):27-36. doi: 10.1038/nm.3761.
47. Baxter JD, Webb P. Thyroid hormone mimetics: potential applications in atherosclerosis, obesity and type 2 diabetes. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(4):308-20. doi: 10.1038/nrd2830.

48. Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(2):262-73. doi: 10.1038/sj.ijo.0801889.
49. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature.* 2000;407(6806):908-13. doi: 10.1038/35038090.
50. Muller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al. Ghrelin. *Mol Metab.* 2015;4(6):437-60. doi: 10.1016/j.molmet.2015.03.005.
51. Wu C, Chen X, Cai Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(7):934-43; doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
52. Hu Y, Sun J., Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020; 127:104371. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104371
53. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and metaregression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(4):395- 403. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.018
54. Zhang Y, Cui Y, Shen M, Zhang J, Liu B, Dai M, et al. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165:108227. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108227.
55. Killerby ME, Link-Gelles R, Haight SC, Schrodtt CA, England L, Gomes DJ et al. Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with COVID-19 – Metropolitan Atlanta, Georgia, March–April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(25);790–4. doi: 10.15585/mmwr.mm6925e1

56. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine*. 2019;47(1): 22–7. doi: 10.1016/j.mpmed.2014.09.007
57. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2013;4(4):114-23. doi: 10.4239/wjd.v4.i4.114.
58. Scott RA, Scott LJ, Magi R, Marullo L, Gaulton KJ, Kaakinen M, et al. An Expanded Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Europeans. *Diabetes*. 2017;66(11):2888-902. doi: 10.2337/db16-1253.
59. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet*. 2018;50(11):1505-13. doi: 10.1038/s41588-018-0241-6.
60. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007;445(7130):881-5. doi: 10.1038/nature05616.
61. Migliorini A, Lickert H. Beyond association: A functional role for Tcf7l2 in beta-cell development. *Mol Metab*. 2015;4(5):365-6. doi: 10.1016/j.molmet.2015.03.002.
62. Huang Z, Liao Y, Huang R, Chen J, Sun H. Possible role of TCF7L2 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2018;32(4):830-4. doi: 10.1080/13102818.2018.1438211
63. Ip W, Chiang YT, Jin T. The involvement of the wnt signaling pathway and TCF7L2 in diabetes mellitus: The current understanding, dispute, and perspective. *Cell Biosci*. 2012;2(1):28. doi: 10.1186/2045-3701-2-28.
64. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature*. 2000;405(6785):421-4. doi: 10.1038/35013000.
65. Fakruddin M. Genetics of Type 2 Diabetes: A Review. *Journal of Current and Advance Medical Research*. 2019;6(1): 59-63. DOI:10.3329/jcamr.v6i1.40787



66. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science*. 2007;316(5829):1336-41. doi: 10.1126/science.1142364.
67. Muoio DM, Newgard CB. Mechanisms of disease: Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(3):193-205. doi: 10.1038/nrm2327.
68. Jakobsen SN, Hardie DG, Morrice N, Tornqvist HE. 5'-AMP-activated protein kinase phosphorylates IRS-1 on Ser-789 in mouse C2C12 myotubes in response to 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside. *J Biol Chem*. 2001;276(50):46912-6. doi: 10.1074/jbc.C100483200.
69. Ijaz A, Babar S, Sarwar S, Shahid SU, Shabana. The combined role of allelic variants of IRS-1 and IRS-2 genes in susceptibility to type 2 diabetes in the Punjabi Pakistani subjects. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:64. doi: 10.1186/s13098-019-0459-1.
70. Mahmutovic L, Bego T, Sterner M, Gremesperger G, Ahlqvist E, Velija Asimi Z, et al. Association of IRS1 genetic variants with glucose control and insulin resistance in type 2 diabetic patients from Bosnia and Herzegovina. *Drug Metab Pers Ther*. 2019;34(1). doi: 10.1515/dmpt-2018-0031.
71. Шалімова АС. Асоціації поліморфізму гена IRS-1 з порушеннями ліпідного спектра крові при гіпертонічній хворобі і супутньому цукровому діабеті 2-го типу. *Сімейна медицина*. 2015;3:102-4.
72. Vacchetti T, Ferretti G, Sahebkar A. The role of paraoxonase in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2019;56:72-86. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.11.013.
73. Tamaki M, Fujitani Y, Hara A, Uchida T, Tamura Y, Takeno K, et al. The diabetes-susceptible gene SLC30A8/ZnT8 regulates hepatic insulin clearance. *J Clin Invest*. 2013;123(10):4513-24. doi: 10.1172/JCI68807.

74. Gu HF. Genetic, Epigenetic and Biological Effects of Zinc Transporter (SLC30A8) in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2017;13(2):132-40. doi: 10.2174/1573399812666151123104540.
75. Billings LK, Jablonski KA, Ackerman RJ, Taylor A, Fanelli RR, McAteer JB, et al. The influence of rare genetic variation in SLC30A8 on diabetes incidence and beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):E926-30. doi: 10.1210/jc.2013-2378.
76. Khan IA, Jahan P, Hasan Q, Rao P. Validation of the association of TCF7L2 and SLC30A8 gene polymorphisms with post-transplant diabetes mellitus in Asian Indian population. *Intractable Rare Dis Res.* 2015;4(2):87-92. doi: 10.5582/irdr.2015.01008.
77. Salem SD, Saif-Ali R, Ismail IS, Al-Hamodi Z, Muniandy S. Contribution of SLC30A8 variants to the risk of type 2 diabetes in a multi-ethnic population: a case control study. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:2. doi: 10.1186/1472-6823-14-2.
78. Cheng L, Zhang D, Zhou L, Zhao J, Chen B. Association between SLC30A8 rs13266634 Polymorphism and Type 2 Diabetes Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2015;21: 2178-89. doi:10.12659/MSM.894052
79. Song F, Bao C, Deng M, Xu H, Fan M, Paillard-Borg S, et al. The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2017;55(1):179-85. DOI: 10.1007/s12020-016-1095-2
80. World Health Organization. Goitre as a Determinant of the Prevalence and Severity of Iodine Deficiency Disorders in Populations. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2014. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/133706>
81. Elmenshawi I. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Diabetic Patients. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders.* 2017;4(2). doi:10.15406/jdmdc.2017.04.00106

82. Subekti I, Pramono LA, Dewiasty E, Harbuwono DS. Thyroid Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Acta Med Indones.* 2017;49(4):314-23. doi: 10.1007/s13300-019-00700-4
83. Vinu Vij, Pallavi Chitnis, Vijay Kumar Gupta. Evaluation of thyroid dysfunction among type II diabetic patients. *IJPBS.* 2012;2(4):150-55.
84. Acharya A, Shah P, Chitkara E, Shrestha S. Evaluation of Thyroid Hormones Level in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus as Compared to Normal Individuals in Nepal. *IJHSR.* 2017;7(1):79-85.
85. Radaideh AR, Nusier MK, Amari FL, Bateiha AE, El-Khateeb MS, Naser AS, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan. *Saudi Med J.* 2004;25(8):1046-50.
86. Feely J, Isles TE. Screening for thyroid dysfunction in diabetics. *Br Med J.* 1979;1(6179):1678. doi: 10.1136/bmj.1.6179.1678
87. Swami RM, Kumar N, Srinivasa K, Manjunath GN, Byrav PDS, Venkatesh G. Evaluation of hypothyroidism as a complication in Type II Diabetes Mellitus. *J Biomed Res.* 2012;23(2):170-2.
88. Mushtaq S, Ishaq S, Shabir I, Rashid M, Pratap A, Bhat A, et al. Effect of thyroid hormones on Hyperglycaemia in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Carib.j.SciTech.* 2017;5:18-24.
89. Ogbonna S, Ezeani I. Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:440. doi: 10.3389/fendo.2019.00440
90. Maxon HR, Kreines KW, Goldsmith RE, Knowles HC, Jr. Long-term observations of glucose tolerance in thyrotoxic patients. *Arch Intern Med.* 1975;135(11):1477-80.
91. O'Meara NM, Blackman JD, Sturis J, Polonsky KS. Alterations in the kinetics of C-peptide and insulin secretion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(1):79-84. doi: 10.1210/jcem.76.1.8421108.

92. Bech K, Damsbo P, Eldrup E, Beck-Nielsen H, Roder ME, Hartling SG, et al. beta-cell function and glucose and lipid oxidation in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44(1):59-66. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.636458.x.
93. Beer SF, Parr JH, Temple RC, Hales CN. The effect of thyroid disease on proinsulin and C-peptide levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;30(4):379-83. doi: 10.1111/j.1365-2265.1989.tb00435.x.
94. Mokuno T, Uchimura K, Hayashi R, Hayakawa N, Makino M, Nagata M, et al. Glucose transporter 2 concentrations in hyper- and hypothyroid rat livers. *J Endocrinol*. 1999;160(2):285-9. doi: 10.1677/joe.0.1600285.
95. Tosi F, Moghetti P, Castello R, Negri C, Bonora E, Muggeo M. Early changes in plasma glucagon and growth hormone response to oral glucose in experimental hyperthyroidism. *Metabolism*. 1996;45(8):1029-33. doi: 10.1016/s0026-0495(96)90275-9.
96. Bhattacharyya A, Wiles PG. Diabetic ketoacidosis precipitated by thyrotoxicosis. *Postgrad Med J*. 1999;75(883):291-2. doi: 10.1136/pgmj.75.883.291.
97. Leong KS, Wallymahmed M, Wilding J, MacFarlane I. Clinical presentation of thyroid dysfunction and Addison's disease in young adults with type 1 diabetes. *Postgrad Med J*. 1999;75(886):467-70. doi: 10.1136/pgmj.75.886.467.
98. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(5):785-90. doi: 10.1530/EJE-08-0797.
99. Lai Y, Wang J, Jiang F, Wang B, Chen Y, Li M, et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocr J*. 2011;58(1):23-30. doi: 10.1507/endocrj.k10e-272.

100. Chen HS, Wu TE, Jap TS, Lu RA, Wang ML, Chen RL, et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2007;24(12):1336-44. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02270.x.
101. Singer MA. Of mice and men and elephants: metabolic rate sets glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1):164-78. doi: 10.1016/s0272-6386(01)80073-1.
102. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(4):423-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02236.x.
103. 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):303-10. doi: 10.1620/tjem.222.303.
104. Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, Raptis AE, Tountas N, Raptis SA, 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: 10.1007/s12020-010-9408-3
105. Verga Falzacappa C, Panacchia L, Bucci B, Stigliano A, Cavallo MG, Brunetti E, et al. 3,5,3'-triiodothyronine (T3) is a survival factor for pancreatic beta-cells undergoing apoptosis. *J Cell Physiol.* 2006;206(2):309-21. DOI: 10.1002/jcp.20460
106. Nandyala V, Gandiah P, Sivarajappa P, Indira G, Annavaram N. Thyroid Disorders in Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Recent Trends in Science and Technology.* 2013;9(2):250-5.
107. Carreras-González G, Pérez A. Thyroid Autoimmunity at Onset of Type 1 Diabetes as a Predictor of Thyroid Dysfunction. *Response to Warren and Frier.* 2007;30(11):e121-e. doi: 10.2337/dc07-1504

108. Ahima RS, Qi Y, Singhal NS, Jackson MB, Scherer PE. Brain adipocytokine action and metabolic regulation. *Diabetes*. 2006;55 Suppl 2:S145-54. doi: 10.2337/db06-s018.
109. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2714-8. doi: 10.1210/jc.2002-021583.
110. Cabanelas A, Cordeiro A, Santos Almeida NA, Monteiro de Paula GS, Coelho VM, Ortiga-Carvalho TM, et al. Effect of triiodothyronine on adiponectin expression and leptin release by white adipose tissue of normal rats. *Horm Metab Res*. 2010;42(4):254-60. doi: 10.1055/s-0029-1246118.
111. Yu H, Yang Y, Zhang M, Lu H, Zhang J, Wang H, et al. Thyroid status influence on adiponectin, acylation stimulating protein (ASP) and complement C3 in hyperthyroid and hypothyroid subjects. *Nutr Metab (Lond)*. 2006;3:13. doi: 10.1186/1743-7075-3-13.
112. Altinova AE, Toruner FB, Akturk M, Bukan N, Cakir N, Ayvaz G, et al. Adiponectin levels and cardiovascular risk factors in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(4):530-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02628.x.
113. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4930-7. doi: 10.1210/jc.2006-0478.
114. Iglesias P, Alvarez Fidalgo P, Codoceo R, Diez JJ. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(5):621-9. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01897.x.

115. Leonhardt U, Ritzel U, Schafer G, Becker W, Ramadori G. Serum leptin levels in hypo- and hyperthyroidism. *J Endocrinol.* 1998;157(1):75-9. doi: 10.1677/joe.0.1570075.
116. Corbetta S, Englaro P, Giambona S, Persani L, Blum WF, Beck-Peccoz P. Lack of effects of circulating thyroid hormone levels on serum leptin concentrations. *Eur J Endocrinol.* 1997;137(6):659-63. doi: 10.1530/eje.0.1370659.
117. Valcavi R, Zini M, Peino R, Casanueva FF, Dieguez C. Influence of thyroid status on serum immunoreactive leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1632-4. doi: 10.1210/jcem.82.5.3954.
118. Mazaki-Tovi M, Feuermann Y, Segev G, Klement E, Yas-Natan E, Farkas A, et al. Increased serum leptin and insulin concentrations in canine hypothyroidism. *Vet J.* 2010;183(1):109-14. doi: 10.1016/j.tvjl.2008.08.017.
119. Collden G, Tschop MH, Muller TD. Therapeutic Potential of Targeting the Ghrelin Pathway. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4). doi: 10.3390/ijms18040798.
120. Depoortere I. GI functions of GPR39: novel biology. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12(6):647-52. doi: 10.1016/j.coph.2012.07.019.
121. Cummings DE, Shannon MH. Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight. *Arch Surg.* 2003;138(4):389-96. doi: 10.1001/archsurg.138.4.389.
122. Flanagan DE, Evans ML, Monsod TP, Rife F, Heptulla RA, Tamborlane WV, et al. The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284(2):E313-6. doi: 10.1152/ajpendo.00569.2001.
123. Altinova AE, Toruner FB, Akturk M, Elbeg S, Yetkin I, Cakir N, et al. Reduced serum acylated ghrelin levels in patients with hyperthyroidism. *Horm Res.* 2006;65(6):295-9. doi: 10.1159/000092603.
124. Theodoropoulou A, Psyrogiannis A, Metallinos IC, Habeos I, Vgenakis AG, Kyriazopoulou V. Ghrelin response to oral glucose load in

- hyperthyroidism, before and after treatment with antithyroid drugs. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(2):94-7. doi: 10.1007/BF03345693.
125. Gimenez-Palop O, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Berlanga E, Potau N, Vilardell C, et al. Circulating ghrelin in thyroid dysfunction is related to insulin resistance and not to hunger, food intake or anthropometric changes. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(1):73-9. doi: 10.1530/eje.1.01934.
126. Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3997-4000. doi: 10.1210/jcem.87.8.8879.
127. Gjedde S, Vestergaard ET, Gormsen LC, Riis AL, Rungby J, Moller N, et al. Serum ghrelin levels are increased in hypothyroid patients and become normalized by L-thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2277-80. doi: 10.1210/jc.2007-2619.
128. Caminos JE, Seoane LM, Tovar SA, Casanueva FF, Dieguez C. Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on ghrelin. *Eur J Endocrinol.* 2002;147(1):159-63. doi: 10.1530/eje.0.1470159.
129. Tanda ML, Lombardi V, Genovesi M, Ultimieri F, Lai A, Gandolfo M, et al. Plasma total and acylated Ghrelin concentrations in patients with clinical and subclinical thyroid dysfunction. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(1):74-8. doi: 10.1007/BF03345683.
130. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P. Usefulness of growth differentiation factor-15 levels to predict diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2014;114(6):890-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.06.020.
131. Pavo N, Wurm R, Neuhold S, Adlbrecht C, Vila G, Strunk G, et al. GDF-15 Is Associated with Cancer Incidence in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Chem.* 2016;62(12):1612-20. DOI: 10.1373/clinchem.2016.257212



132. Zhang H, Zhang W, Tu X, Niu Y, Li X, Qin L, et al. Elevated serum growth differentiation factor 15 levels are associated with thyroid nodules in type 2 diabetes aged over 60 years. *Oncotarget*. 2017;8(25):41379-86. doi: 10.18632/oncotarget.17328
133. Mazokopakis EE, Kotsiris DA. Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. Current aspects. *Hell J Nucl Med*. 2014;17(1):37-40.
134. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones (Athens)*. 2016;15(3):385-93. DOI: 10.14310/horm.2002.1681
135. Aschebrook-Kilfoy B, Sabra MM, Brenner A, Moore SC, Ron E, Schatzkin A, et al. Diabetes and thyroid cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Thyroid*. 2011;21(9):957-63. doi: 10.1089/thy.2010.0396
136. Bradley D, Liu J, Blaszczyk A, Wright V, Jalilvand A, Needleman B, et al. Adipocyte DIO2 Expression Increases in Human Obesity but Is Not Related to Systemic Insulin Sensitivity. *J Diabetes Res*. 2018;2018:2464652. doi: 10.1155/2018/2464652
137. Zhang X, Sun J, Han W, Jiang Y, Peng S, Shan Z, et al. The Type 2 Deiodinase Thr92Ala Polymorphism Is Associated with Worse Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2016;2016:5928726. DOI: 10.1155/2016/5928726
138. Yalakanti D, Dolia PB. Association of Type II 5' Monodeiodinase Thr92Ala Single Nucleotide Gene Polymorphism and Circulating Thyroid Hormones Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Indian J Clin Biochem*. 2016;31(2):152-61. DOI: 10.1007/s12291-015-0518-9
139. Du W, Wang F, Zhao M, Zhang H, Zhang X, Zhao J, et al. Prevalence of thyroid disorders and associated risk factors with various glycemic status in

- North China. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2019;33(1): 1244-50. doi:10.1080/13102818.2019.1656106
140. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301-16. DOI: 10.1038/nrendo.2018.18
141. Madariaga AG, Palacios SS, Guillen-Grima F, Galofre JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):923-31. DOI: 10.1210/jc.2013-2409
142. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99:39-51. doi: 10.1093/bmb/ldr030.
143. Barmpari ME, Kokkorou M, Micheli A, Alexiou I, Spanou E, Noutsou M, et al. Thyroid Dysfunction among Greek Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus as a Disregarded Comorbidity. *J Diabetes Res*. 2017;2017:6505814. DOI: 10.1155/2017/6505814
144. Papazafiropoulou A, Sotiropoulos A, Kokolaki A, Kardara M, Stamataki P, Pappas S. Prevalence of thyroid dysfunction among greek type 2 diabetic patients attending an outpatient clinic. *J Clin Med Res*. 2010;2(2):75-8. doi: 10.4021/jocmr2010.03.281w
145. Khatiwada S, Kc R, Sah SK, Khan SA, Chaudhari RK, Baral N, et al. Thyroid Dysfunction and Associated Risk Factors among Nepalese Diabetes Mellitus Patients. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:570198. DOI: 10.1155/2015/570198
146. Giandalia A, Russo GT, Romeo EL, Alibrandi A, Villari P, Mirto AA, et al. Influence of high-normal serum TSH levels on major cardiovascular risk factors and Visceral Adiposity Index in euthyroid type 2 diabetic subjects. *Endocrine*. 2014;47(1):152-60. DOI: 10.1007/s12020-013-0137-2
147. Wang J, Li H, Tan M, Gao G, Zhang Y, Ding B, et al. Association between thyroid function and diabetic nephropathy in euthyroid subjects

- with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in China. *Oncotarget*. 2019;10(2):88-97. DOI: 10.18632/oncotarget.26265
148. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1
149. Liu P, Liu R, Chen X, Chen Y, Wang D, Zhang F, et al. Can levothyroxine treatment reduce urinary albumin excretion rate in patients with early type 2 diabetic nephropathy and subclinical hypothyroidism? A randomized double-blind and placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(12):2233-40. DOI: 10.1185/03007995.2015.1094044
150. Shin DH, Lee MJ, Lee HS, Oh HJ, Ko KI, Kim CH, et al. Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2013;23(6):654-61. DOI: 10.1089/thy.2012.0475
151. Cho JH, Kim HJ, Lee JH, Park IR, Moon JS, Yoon JS, et al. Poor glycemic control is associated with the risk of subclinical hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Korean J Intern Med*. 2016;31(4):703-11. doi: 10.3904/kjim.2015.198
152. de Vries TI, Kappelle LJ, van der Graaf Y, de Valk HW, de Borst GJ, Nathoe HM, et al. Thyroid-stimulating hormone levels in the normal range and incident type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2019;56(4):431-40. DOI: 10.1007/s00592-018-1231-y
153. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1781-96. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045
154. Duntas L, Chiovato L. Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Eur Endocrinol*. 2014;10(2):157-60. doi: 10.17925/EE.2014.10.02.157
155. Qi Q, Zhang QM, Li CJ, Dong RN, Li JJ, Shi JY, et al. Association of Thyroid-Stimulating Hormone Levels with Microvascular Complications in

- Type 2 Diabetes Patients. *Med Sci Monit.* 2017;23:2715-20. DOI: 10.12659/msm.902006
156. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA.* 2006;295(9):1033-41. DOI: 10.1001/jama.295.9.1033
  157. Mohamed GA, Elsayed AM. Subclinical hypothyroidism ups the risk of vascular complications in type 2 diabetes. *Alexandria Journal of Medicine.* 2017;53(3):285-8. doi: 10.1016/j.ajme.2016.10.003
  158. Wang C. Type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. *J Diabetes Res.* 2013;2013:390534. doi: 10.1155/2013/390534
  159. Joffe BI, Distiller LA. Diabetes mellitus and hypothyroidism: strange bedfellows or mutual companions? *World J Diabetes.* 2014;5(6):901-4. doi: 10.4239/wjd.v5.i6.901
  160. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379(9821):1142-54. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6
  161. Sathyapalan T, Manuchehri AM, Rigby AS, Atkin SL. Subclinical hypothyroidism is associated with reduced all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(3):e37. doi: 10.2337/dc09-1555
  162. Jia F, Tian J, Deng F, Yang G, Long M, Cheng W, et al. Subclinical hypothyroidism and the associations with macrovascular complications and chronic kidney disease in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2015;32(8):1097-103.
  163. El-Eshmawy MM, Abd El-Hafez HA, El Shabrawy WO, Abdel Aal IA. Response: subclinical hypothyroidism is independently associated with microalbuminuria in a cohort of prediabetic egyptian adults (diabetes metab j 2013;37:450-7). *Diabetes Metab J.* 2014;38(1):85-6. doi: 10.4093/dmj.2014.38.1.85

164. Chubb SA, Davis WA, Inman Z, Davis TM. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(4):480-6. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02246.x
165. Bos MM, Smit RAJ, Trompet S, van Heemst D, Noordam R. Thyroid Signaling, Insulin Resistance, and 2 Diabetes Mellitus: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(6):1960-70. DOI: 10.1210/jc.2016-2816
166. Hetzel BS. The story of iodine deficiency: an international challenge in nutrition. Oxford and New Delhi: Oxford University Press. 1989. 236 p.
167. Andersson M, Takkouche B, Egli I, Allen HE, de Benoist B. Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *Bull World Health Organ*. 2005;83(7):518-25.
168. Bilous, II, Korda MM, Krynytska IY, Kamyshnyi AM. Nerve impulse transmission pathway-focused genes expression analysis in patients with primary hypothyroidism and autoimmune thyroiditis. *Endocr Regul*. 2020;54(2):109-18. doi: 10.2478/enr-2020-0013.
169. Mesele M, Degu G, Gebrehiwot H. Prevalence and associated factors of goiter among rural children aged 6-12 years old in Northwest Ethiopia, cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014;14(1):130. DOI:10.1186/1471-2458-14-130
170. Anusha A, Gopalakrishnan S, Savitha A. Evaluation of Goitre and its sociodemographic risk factors among rural school children of Kancheepuram, Tamil Nadu, India. *J Clin Diagn Res*. 2018;12(6):10-14. DOI:10.7860/JCDR/2018/34477.11638
171. Malboosbaf R, Hosseinpanah F, Mojarrad M, et al. Relationship between goiter and gender: a systematic review and meta-analysis. *Int J Basic Clin Endocrinol*. 2013;43: 539. DOI: 10.1007/s12020-012-9831-8

172. Cho YA, Kim J. Dietary Factors Affecting Thyroid Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Nutr Cancer*. 2015;67(5):811-7. DOI: 10.1080/01635581.2015.1040517
173. Buscemi S, Massenti FM, Vasto S, Galvano F, Buscemi C, Corleo D, et al. Association of obesity and diabetes with thyroid nodules. *Endocrine*. 2018;60(2):339-47. DOI: 10.1007/s12020-017-1394-2
174. Yasar HY, Ertugrul O, Ertugrul B, Ertugrul D, Sahin M. Insulin resistance in nodular thyroid disease. *Endocr Res*. 2011;36(4):167-74. DOI: 10.3109/07435800.2011.593011
175. Anil C, Akkurt A, Ayturk S, Kut A, Gursoy A. Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area. *Metabolism*. 2013;62(7):970-5. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.01.009
176. Güney E, Efe B, Akal A, Kebapç N, Erenoglu E. Thyroid Disease in Diabetes Mellitus. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 1999; 3: 119-122.
177. 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: 10.1097/MD.00000000000008230
178. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(3):184-99. doi: 10.1038/nrc3431
179. Hu N, Li ZM, Liu JF, Zhang ZZ, Wang LS. An overall and dose-response meta-analysis for thyrotropin and thyroid cancer risk by histological type. *Oncotarget*. 2016;7(30):47750-9. doi: 10.18632/oncotarget.10282
180. Radisauskas R, Kuzmickiene I, Milinaviciene E, Everatt R. Hypertension, serum lipids and cancer risk: A review of epidemiological evidence. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52(2):89-98. DOI: 10.1016/j.medici.2016.03.002

181. Sun W, Lan X, Zhang H, Dong W, Wang Z, He L, et al. Risk Factors for Central Lymph Node Metastasis in CN0 Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139021. DOI: 10.1371/journal.pone.0139021
182. Lo SF, Chang SN, Muo CH, Chen SY, Liao FY, Dee SW, et al. Modest increase in risk of specific types of cancer types in type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Cancer*. 2013;132(1):182-8. DOI: 10.1002/ijc.27597
183. Bener A, Ozdenkaya Y, Al-Hamaq A, Barisik CC, Ozturk M. Low Vitamin D Deficiency Associated With Thyroid Disease Among Type 2 Diabetic Mellitus Patients. *J Clin Med Res*. 2018;10(9):707-14. doi: 10.14740/jocmr3507w
184. Seo YG, Choi HC, An AR, Park DJ, Park YJ, Lee KE, et al. The Association between Type 2 Diabetes Mellitus and Thyroid Cancer. *J Diabetes Res*. 2017;2017:5850879. doi: 10.1155/2017/5850879
185. Pappa T, Alevizaki M. Metformin and thyroid: an update. *Eur Thyroid J*. 2013;2(1):22-8. doi: 10.1159/000346248
186. Diez JJ, Iglesias P. An analysis of the relative risk for goitre in euthyroid patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(3):356-61. doi: 10.1111/cen.12169
187. Clark A, Jones LC, de Koning E, Hansen BC, Matthews DR. Decreased insulin secretion in type 2 diabetes: a problem of cellular mass or function? *Diabetes*. 2001;50 Suppl 1:S169-71. doi: 10.2337/diabetes.50.2007.s169.
188. Randin JP, Scazziga B, Jequier E, Felber JP. Study of glucose and lipid metabolism by continuous indirect calorimetry in Graves' disease: effect of an oral glucose load. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61(6):1165-71. doi: 10.1210/jcem-61-6-1165.
189. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):787-835, ix. doi: 10.1016/j.mcna.2004.04.013.

190. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Koukkou E, et al. Insulin-stimulated rates of glucose uptake in muscle in hyperthyroidism: the importance of blood flow. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2413-5. doi: 10.1210/jc.2007-2832.
191. Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr Pract.* 2009;15(3):254-62. doi: 10.4158/EP.15.3.254.
192. Roubanthisuk W, Watanakejorn P, Tunlakit M, Sriussadaporn S. Hyperthyroidism induces glucose intolerance by lowering both insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *J Med Assoc Thai.* 2006;89 Suppl 5:S133-40.
193. Shen DC, Davidson MB, Kuo SW, Sheu WH. Peripheral and hepatic insulin antagonism in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66(3):565-9. doi: 10.1210/jcem-66-3-565.
194. Dimitriadis GD, Leighton B, Vlachonikolis IG, Parry-Billings M, Challiss RA, West D, et al. Effects of hyperthyroidism on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in the soleus muscle of the rat. *Biochem J.* 1988;253(1):87-92. doi: 10.1042/bj2530087.
195. Cachefo A, Boucher P, Vidon C, Dusserre E, Diraison F, Beylot M. Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5353-7. doi: 10.1210/jcem.86.11.7981.
196. Sestoft L, Christensen NJ, Saltin B. Responses of glucose and glucoregulatory hormones to exercise in thyrotoxic and myxoedematous patients before and after 3 months of treatment. *Clin Sci (Lond).* 1991;81(1):91-9. doi: 10.1042/cs0810091.
197. Shulman GI, Ladenson PW, Wolfe MH, Ridgway EC, Wolfe RR. Substrate cycling between gluconeogenesis and glycolysis in euthyroid, hypothyroid, and hyperthyroid man. *J Clin Invest.* 1985;76(2):757-64. doi: 10.1172/JCI112032.



198. Sato T, Saito S, Kokubun M, Saito T, Ito M, Yamamoto M, et al. Gluconeogenesis from glycerol and alanine in thyrotoxicosis. *Tohoku J Exp Med.* 1980;132(4):369-73. doi: 10.1620/tjem.132.369.
199. 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. doi: 10.2337/diab.43.10.1185.
200. Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109 Suppl 2:S225-39. doi: 10.1055/s-2001-18584.
201. Short KR, Nygren J, Nair KS. Effect of T(3)-induced hyperthyroidism on mitochondrial and cytoplasmic protein synthesis rates in oxidative and glycolytic tissues in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(2):E642-7. doi: 10.1152/ajpendo.00397.2006.
202. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941-6. doi: 10.1038/90984.
203. Mohlig M, Spranger J, Otto B, Ristow M, Tschop M, Pfeiffer AF. Euglycemic hyperinsulinemia, but not lipid infusion, decreases circulating ghrelin levels in humans. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(11):RC36-8. doi: 10.1007/BF03344062.
204. Braclik M, Marcisz C, Giebel S, Orzel A. Serum leptin and ghrelin levels in premenopausal women with stable body mass index during treatment of thyroid dysfunction. *Thyroid.* 2008;18(5):545-50. doi: 10.1089/thy.2007.0300.
205. Yang R, Barouch LA. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circ Res.* 2007;101(6):545-59. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.156596.

206. Brenta G, Danzi S, Klein I. Potential therapeutic applications of thyroid hormone analogs. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(9):632-40. doi: 10.1038/ncpendmet0590.
207. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(1):1-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x.
208. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2002;19(1):70-3. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00635.x.
209. Kapadia KB, Bhatt PA, Shah JS. Association between altered thyroid state and insulin resistance. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(2):156-60. doi: 10.4103/0976-500X.95517.
210. Ray S, Ghosh S. Thyroid disorders and diabetes mellitus: double trouble. *J Diabetes Res Ther.* 2016;2:1–7.
211. Nair A, Jayakumari C, Jabbar PK, Jayakumar RV, Raizada N, Gopi A, et al. Prevalence and Associations of Hypothyroidism in Indian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Thyroid Res.* 2018;2018:5386129. doi: 10.1155/2018/5386129.
212. Mirboluk AA, Rohani F, Asadi R, Eslamian MR. Thyroid function test in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11 Suppl 2:S623-S5. doi: 10.1016/j.dsx.2017.04.015.
213. Tang Y, Yan T, Wang G, Chen Y, Zhu Y, Jiang Z, et al. Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:1617458. doi: 10.1155/2017/1617458.
214. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Ther.* 2016;7(2):203-19. doi: 10.1007/s13300-016-0167-x.

215. Abbasi A, Corpeleijn E, Gansevoort RT, Gans RO, Hillege HL, Stolk RP, et al. Role of HDL cholesterol and estimates of HDL particle composition in future development of type 2 diabetes in the general population: the PREVEND study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):E1352-9. doi: 10.1210/jc.2013-1680.
216. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia.* 2003;46(6):733-49. doi: 10.1007/s00125-003-1111-y.
217. Verges B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia.* 2015;58(5):886-99. doi: 10.1007/s00125-015-3525-8.
218. Warraich HJ, Wong ND, Rana JS. Role for combination therapy in diabetic dyslipidemia. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(5):32. doi: 10.1007/s11886-015-0589-5.
219. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid.* 2002;12(4):287-93. doi: 10.1089/10507250252949405.
220. Barth JD, Jansen H, Kromhout D, Reiber JH, Birkenhager JC, Arntzenius AC. Progression and regression of human coronary atherosclerosis. The role of lipoproteins, lipases and thyroid hormones in coronary lesion growth. *Atherosclerosis.* 1987;68(1-2):51-8. doi: 10.1016/0021-9150(87)90093-1.
221. Pearce EN, Wilson PW, Yang Q, Vasani RS, Braverman LE. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):888-94. doi: 10.1210/jc.2007-1987.
222. Abbas JM, Chakraborty J, Akanji AO, Doi SA. Hypothyroidism results in small dense LDL independent of IRS traits and hypertriglyceridemia. *Endocr J.* 2008;55(2):381-9. doi: 10.1507/endocrj.k07e-065.
223. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J.* 2011;5:76-84. doi: 10.2174/1874192401105010076.

224. Teixeira Pde F, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Buescu A, et al. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. *Transl Res.* 2008;151(4):224-31. doi: 10.1016/j.trsl.2007.12.006.
225. Lee WY, Suh JY, Rhee EJ, Park JS, Sung KC, Kim SW. Plasma CRP, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B and Lpa levels according to thyroid function status. *Arch Med Res.* 2004;35(6):540-5. doi: 10.1016/j.arcmed.2004.08.003.
226. de Bruin TW, van Barlingen H, van Linde-Sibenius Trip M, van Vuurst de Vries AR, Akveld MJ, Erkelens DW. Lipoprotein(a) and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(1):121-6. doi: 10.1210/jcem.76.1.8421075.
227. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid.* 2000;10(9):803-8. doi: 10.1089/thy.2000.10.803.
228. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(6):799-808. doi: 10.1111/cen.12824.
229. WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers 3rd ed. Geneva: World Health Organization. 2007. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595827\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595827_eng.pdf)
230. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the ‘Ten Commandments’ of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco

- Cosentino, the Task Force chairmen. *Eur Heart J.* 2019;40(39):3215-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehz687.
231. Body Mass Index: Considerations for Practitioners. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/downloads/bmiforpractitioners.pdf> [Accessed 18th Oct 2021].
232. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000;23(1):57-63. doi: 10.2337/diacare.23.1.57
233. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1981;106(41):1338-40. doi: 10.1055/s-2008-1070506.
234. Мусієнко ВА, Марущак МІ. Коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та патологій щитоподібної залози: пошук лабораторних маркерів. *Medical and Clinical Chemistry.* 2022(4): 45-52. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12651.
235. Мусієнко ВА, Марущак МІ. Коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та патологій щитоподібної залози: пошук лабораторних маркерів. *Bulletin of Medical and Biological Research.* 2020;1: 74-82. doi:10.11603/bmbr.2706-6290.2020.1.11006.
236. Elgazar EH, Esheba NE, Shalaby SA, Mohamed WF. Thyroid dysfunction prevalence and relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(4): 2513-7. doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.020
237. Fruhbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert JM, et al. Obesity: the gateway to ill health – an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts.* 2013;6(2):117-20. doi: 10.1159/000350627

238. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. 2001. JAMA. 2003;289(1):76-9. doi: 10.1001/jama.289.1.76
239. Gebremichael G, Demena M, Egata G, Gebremichael B. Prevalence of Goiter and Associated Factors Among Adolescents in Gazgibla District, Northeast Ethiopia. Glob Adv Health Med. 2020;9:2164956120923624. doi: 10.1177/2164956120923624
240. Мусієнко В, Марущак М. Генетичні маркери цукрового діабету 2 типу. Медична та клінічна хімія. 2019;21(4):184-91. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10688
241. Мусієнко В, Марущак М. Цукровий діабет 2 типу та захворювання щитоподібної залози: пошук спільних механізмів. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2020;1:74-82. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.1.11006.
242. Мусієнко В, Марущак М. Коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та патологій щитоподібної залози: пошук лабораторних маркерів. Медична та клінічна хімія. 2021;23(4):45-52. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12651.
243. Musiienko V, Lukasevych I, Maksiv K, Bandas I. Laboratory criteria for comorbid course of type 2 diabetes mellitus and thyroid dysfunction. PharmacologyOnLine. 2021;3:130-8.
244. Мусієнко В, Марущак М. Особливості коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу: лабораторні дані. Медична та клінічна хімія. 2021;23(3):74-9. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i3.12448.
245. Musiienko V, Marushchak M, Sverstiuk A, Filipyuk A, Krynytska I. Prediction factors for the risk of hypothyroidism development in type 2 diabetic patients. PharmacologyOnLine. 2021; 3: 585-94.

246. Мусієнко В, Марущак М. Коморбідність цукрового діабету 2 типу та дифузного зоба: дані лабораторного дослідження. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021;4(10):58-63. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12554.
247. Musiienko V, Sverstiuk A, Lepyavko A, Mazur L, Danchak S, Lisnianska N. Prediction factors for the risk of diffuse non-toxic goiter development in type 2 diabetic patients. *Polski Merkurusz Lekarski*. 2022;50(296):94-8.
248. Musiienko V, Marushchak M. Prevalence of comorbid pathology in patients with type 2 diabetes mellitus and thyroid dysfunction. 20th International Congress of Young Medical Scientists, Poznan, Poland. 2020: 46.
249. Мусієнко В, Марущак М. Частота дифузного зобу у хворих на цукровий діабет 2 типу та його вплив на вуглеводний обмін. 81 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021». 2021; (1): 97.
250. Musiienko V, Marushchak M. Laboratory peculiarities in patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. II International Halich congress on multidisciplinary scientific research. October 29-30, 2021 Istanbul, Turkey. 2021: 142.
251. Musiienko V, Marushchak M. Prediction factors for the risk of hypothyroidism development in type 2 diabetic patients. 3rd International conference on medical & health sciences December 24-25, 2021. Bingol; 2021, p. 143.
252. Marushchak M, Vivsiana I, Musiienko V, Krynytska I, Kozak K. Subclinical Hypothyroidism as a Contributor to Macrovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Clinica Croatica*. 2021;60(3): 483-95. doi: 10.20471/acc.2021.60.03.20.

253. Musiienko V, Vivsiana I, Krynytska I, Marushchak M. Lipid profile cutoff values for predicting macrovascular complications in patients with comorbid type 2 diabetes mellitus: role of subclinical hypothyroidism. 18th Annual World Congress Insulin Resistance Diabetes & Cardiovascular Disease, USA. 2020: 23. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154523.
254. Мусієнко В, Вівсьяна І, Марущак М. Показники ліпідного профілю як потенційні маркери макроваскулярних ускладнень у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та субклінічний гіпотиреоз. XII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвяченої Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. 2020;(1):77-8.
255. Heidari Z, Mashhadi MA, Nosratzahi S. Insulin Resistance in Patients with Benign Thyroid Nodules. Arch Iran Med. 2015;18(9):572-6. doi: 0151809/AIM.005.
256. Blanc E, Ponce C, Brodschi D, Nepote A, Barreto A, Schnitman M, et al. Association between worse metabolic control and increased thyroid volume and nodular disease in elderly adults with metabolic syndrome. Metabolic syndrome and related disorders. 2015;13(5):221-6. doi: 10.1089/met.2014.0158.
257. Asvold BO, Bjoro T, Vatten LJ. Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(12):5023-7. doi: 10.1210/jc.2009-1180.
258. Chukur OO, Pasyechko NV, Bob AO, Smachylo IV, Radetska LV. Association between vitamin d status and metabolic disorders in premenopausal women with autoimmune hypothyroid disease. Wiad Lek. 2021;74(7):1612-1616.



259. Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management. *Diabetes Ther.* 2019;10(6):2035-44. doi: 10.1007/s13300-019-00700-4.
260. Marushchak M, Lisnianska N, Krynytska capital I U, Chornomydz I. The Mechanisms of Apoptosis Initiation in Rats with Chronic Enterocolitis Combined with Streptozotocin-Induced Diabetes. *Georgian Med News.* 2017(270):125-30.
261. Enyew H, Zemedkun K, Dagnaw A. Prevalence of goiter and associated factors among primary school children aged 6-12 years old in Goba Town, South East, Ethiopia. *Int J Nutr Food Sci.* 2015;4(3):381-7.
262. Singh M, Marwal R, Lakshminarayana J. Assessment of iodine deficiency disorders in school Age children in Jodhpur district of Rajasthan. *J Hum Ecol.* 2010; 32(2): 79-83.
263. Stefanowicz-Rutkowska MM, Matuszewski W, Gontarz-Nowak K, Bandurska-Stankiewicz EM. Is there a relationship between the prevalence of autoimmune thyroid disease and diabetic kidney disease? *Open Life Sci.* 2021;16(1):611-9. doi: 10.1515/biol-2021-0064.
264. Mehalingam V, Sahoo J, Bobby Z, Vinod KV. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with diabetic complications. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(8):4277-81. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc\_838\_20.
265. Biondi B, Kahaly G, Robertson R. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev.* 2019;40(3):789-824. doi:10.1210/er.2018-00163.
266. Mooradian AD, Albert SG, Haas MJ. Low serum high-density lipoprotein cholesterol in obese subjects with normal serum triglycerides: the role of insulin resistance and inflammatory cytokines. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(3):441-3. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00636.x.

267. Kritsak M, Stechyshyn I, Pavliuk B, Prokopovych O, Chornij N. Analysis of the results of patients treatment with metabolic syndrome, diabetic foot syndrome combined with diastolic dysfunction of the left ventricle. *Pol Merkur Lekarski*. 2021;49(289):32-4.
268. Stechyshyn I, Pavliuk B, Demchuk M, Chubka M. Changes in mass measurement indices, cardiointervalogram parameters and duration of swimming in animals with experimental type 2 diabetes mellitus treated with drugs exerting antioxidant properties. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2020;27(2):146-52.
269. Biondi B. Persistent Dyslipidemia in Patients With Hypothyroidism: A Good Marker for Personalized Replacement Therapy? *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):624-7. doi: 10.1210/jc.2018-02302
270. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):110-6. doi: 10.2174/1570161117666190405165151.
271. Doroshenko O, Khan O, Fraser-Hurt N, Wilson D, Zhao F. Type-2 Diabetes Care in Ukraine : Breakpoints and Implications for Action (Ukrainian). *Ukraine continuum of care analyses – Breast Cancer, Cervical Cancer, Diabetes, Hypertension*. Washington, D.C. : World Bank Group. 2019. Available from^  
<http://documents.worldbank.org/curated/en/320961547240271101/Type-2-Diabetes-Care-in-Ukraine-Breakpoints-and-Implications-for-Action>
272. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7839101. doi: 10.1155/2017/7839101.
273. Arambewela MH, Somasundaram NP, Jayasekara H, Kumbukage MP, Jayasena PMS, Chandrasekara C, et al. Prevalence of Chronic

- Complications, Their Risk Factors, and the Cardiovascular Risk Factors among Patients with Type 2 Diabetes Attending the Diabetic Clinic at a Tertiary Care Hospital in Sri Lanka. *J Diabetes Res.* 2018;2018:4504287. doi: 10.1155/2018/4504287.
274. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379(7):633-44. doi: 10.1056/NEJMoa1800256.
275. Achila OO, Ghebretinsae M, Kidane A, Simon M, Makonen S, Rezene Y. Factors Associated with Poor Glycemic and Lipid Levels in Ambulatory Diabetes Mellitus Type 2 Patients in Asmara, Eritrea: A Cross-Sectional Study. *J Diabetes Res.* 2020;2020:5901569. doi: 10.1155/2020/5901569.
276. Cappola AR, Desai AS, Medici M, Cooper LS, Egan D, Sopko G, et al. Thyroid and Cardiovascular Disease Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. *Circulation.* 2019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036859.
277. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, Taddei MC, Galli E, Mariani F, et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Archives of internal medicine.* 2007;167(14):1526-32. doi: 10.1001/archinte.167.14.1526.
278. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med.* 2008;148(11):832-45. doi: 10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00225.
279. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Archives of internal medicine.* 2005;165(21):2467-72. doi: 10.1001/archinte.165.21.2467.

280. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):2998-3007. doi: 10.1210/jc.2008-0167.
281. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2008;125(1):41-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.02.027.
282. Rattanatham R, Settasatian N, Komanasin N, Kukongviriyapan U, Sawanyawisuth K, Intharaphet P, et al. Association of Combined TCF7L2 and KCNQ1 Gene Polymorphisms with Diabetic Micro- and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2021;45(4):578-93. doi: 10.4093/dmj.2020.0101.
283. Hasheminasabgorji E, Jha JC. Dyslipidemia, Diabetes and Atherosclerosis: Role of Inflammation and ROS-Redox-Sensitive Factors. *Biomedicines.* 2021;9(11). doi: 10.3390/biomedicines9111602.
284. Begum A, Irfan S. Lipid profile abnormalities in Bangladeshi type 2 diabetic patients attending a tertiary care hospital: A cross-sectional study. *Bangladesh Crit. Care J.* 2019;7:44–7. doi: 10.3329/bccj.v7i1.40767
285. Molla A, Habte FB, Yimer RM. Determinants of Thyroid Dysfunction among Type 2 Diabetes Patients Attending Private Hospitals in Dire Dawa, Eastern Ethiopia. *medRxiv.* 2022:2022.02.03.22270379. doi: 10.1101/2022.02.03.22270379.
286. Sarfo-Kantanka O, Sarfo FS, Ansah EO, Kyei I. The Effect of Thyroid Dysfunction on the Cardiovascular Risk of Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Ghana. *J Diabetes Res.* 2018;2018:4783093. doi: 10.1155/2018/4783093.
287. Amouzegar A, Kazemian E, Abdi H, Mansournia MA, Bakhtiyari M, Hosseini MS, et al. Association Between Thyroid Function and

- Development of Different Obesity Phenotypes in Euthyroid Adults: A Nine-Year Follow-Up. *Thyroid*. 2018;28(4):458-64. doi: 10.1089/thy.2017.0454.
288. Park SY, Park SE, Jung SW, Jin HS, Park IB, Ahn SV, et al. Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(1):87-96. doi: 10.1111/cen.13345.
289. de Vries TI, de Valk HW, van der Graaf Y, de Borst GJ, Cramer MJM, Jaap Kappelle L, et al. Normal-range thyroid-stimulating hormone levels and cardiovascular events and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;157:107880. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107880>.

## ДОДАТОК А

### Список опублікованих праць за темою дисертації:

1. Мусієнко В, Марущак М. Генетичні маркери цукрового діабету 2 типу. Медична та клінічна хімія. 2019;21(4):184–91. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10688. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/10688>
2. Мусієнко В, Марущак М. Цукровий діабет 2 типу та захворювання щитоподібної залози: пошук спільних механізмів. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2020;1:74-82. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.1.11006. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/bmbr/article/view/11006>
3. Мусієнко В, Марущак М. Коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та патологій щитоподібної залози: пошук лабораторних маркерів. Медична та клінічна хімія. 2021;23(4):45-52. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12651. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/12651/11921>
4. Мусієнко В, Марущак М. Особливості коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу: лабораторні дані. Медична та клінічна хімія. 2021;23(3):74-9. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i3.12448. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/12448>
5. Musiienko V, Marushchak M, Sverstiuk A, Filipyuk A, Krynytska I. Prediction factors for the risk of hypothyroidism development in type 2 diabetic patients. PharmacologyOnLine. 2021;3:585-94. **SCOPUS (Q4)** [https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol3/PhOL\\_2021\\_3\\_A063\\_Musiienko.pdf](https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol3/PhOL_2021_3_A063_Musiienko.pdf)
6. Marushchak M, Vivsiana I, Musiienko V, Krynytska I, Kozak K. Subclinical Hypothyroidism as a Contributor to Macrovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Acta Clinica Croatica. 2021;60(3):483-95. doi: 10.20471/acc.2021.60.03.20. **SCOPUS (Q3)** <https://hrcak.srce.hr/file/393747>

7. Мусієнко В, Марущак М. Коморбідність цукрового діабету 2 типу та дифузного зоба: дані лабораторного дослідження. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021;4(10):58-63. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12554. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/bmbr/article/view/12554>

8. Musiienko V, Sverstiuk A, Lepyavko A, Mazur L, Danchak S, Lisnianska N. Prediction factors for the risk of diffuse non-toxic goiter development in type 2 diabetic patients. *Polski Merkurusz Lekarski*. 2022;50(296):94-8. *SCOPUS (Q4)* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35436270/> ; <http://pml.medpress.com.pl/ePUBLI/free/PML296-094.pdf>

9. Musiienko V, Marushchak M. Prevalence of comorbid pathology in patients with type 2 diabetes mellitus and thyroid dysfunction. In: 20th International Congress of Young Medical Scientists; 28 – 30 May. Poznan; 2020, p. 46.

10. Musiienko V, Vivsiana I, Krynytska I, Marushchak M. Lipid profile cutoff values for predicting macrovascular complications in patients with comorbid type 2 diabetes mellitus: role of subclinical hypothyroidism. In: 18th Annual World Congress Insulin Resistance Diabetes & Cardiovascular Disease; 3-6 Desember. Los Angeles, California; 2020, p. 23. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154523.

11. Мусієнко В, Вівсяна І, Марущак М. Показники ліпідного профілю як потенційні маркери макроваскулярних ускладнень у хворих на коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та субклінічний гіпотиреоз. В: Матеріали XII Всеукр. наук.-практ. конф. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм, присвяченої Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМУ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О.; 29-30 жовтня. Тернопіль; 2020; с. 77-8.

12. Мусієнко В, Марущак М. Частота дифузного зобу у хворих на цукровий діабет 2 типу та його вплив на вуглеводний обмін. В: Матеріали 81 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнародною

участю Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021; 15-16 квітня. Запоріжжя; 2021; с. 97.

13. Musiienko V, Marushchak M. Laboratory peculiarities in patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. In: II International Halich congress on multidisciplinary scientific research; October 29-30, 2021; Istanbul. Istanbul; 2021, p. 142.

14. Musiienko V, Marushchak M. Prediction factors for the risk of hypothyroidism development in type 2 diabetic patients. In: 3rd International conference on medical & health sciences; December 24-25, 2021; Bingol. Bingol; 2021, p. 143.



## ДОДАТОК Б

### **Відомості про апробацію результатів дослідження:**

- 20th International Congress of Young Medical Scientists (Poznan, May 28-30, 2020) – *усна доповідь і публікація;*
- 18th Annual World Congress Insulin Resistance Diabetes & Cardiovascular Disease (Los Angeles, Desember 3-6, 2020) – *стендова доповідь і публікація;*
- XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», присвячена Ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е.Н. і 90-річчю проф. Маркової О.О. (м. Тернопіль, 29-30 жовтня 2020 р.) – *публікація;*
- 81 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (м. Запоріжжя ,15-16 квітня 2021 р.) – *публікація;*
- II International Halich congress on multidisciplinary scientific research (Istanbul, October 29-30, 2021) – *усна доповідь і публікація;*
- 3rd International conference on medical & health sciences (Bingol, December 24-25, 2021) – *усна доповідь і публікація.*

## ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Буковинського державного  
медичного університету  
доцент І.В. Геруш

„22” грудня 2021 року

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, Мусієнко Володимир Анатолійович.
3. **Джерело інформації:** Мусієнко В.А., Марущак М.І. Особливості коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу: лабораторні дані. Медична та клінічна хімія. 2021; 3.
4. **Базова установа, де впроваджено:** кафедра патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичні заняття.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Мусієнка В.А. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо патогенетичних особливостей коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу.
7. **Термін впровадження:** 2021 р.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

## Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри патологічної фізіології  
Буковинського державного  
медичного університету  
доктор медичних наук, професор

Ю.С. Роговий

## ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перша проректорка  
Івано-Франківського національного  
медичного університету д.біол.н., проф. Ерстенюк Г.М.

«04» \_\_\_\_\_ 2021 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Патогенетичні особливості макросудинних ускладнень за умови коморбідного перебігу цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, Мусієнко Володимир Анатолійович.
3. **Джерело інформації:** Marushchak M, Vivsiana I, Musiienko V, Krynytska I, Kozak K. Subclinical hypothyroidism as a contributor to macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. Acta Clin Croat 2021; 60:1-13.
4. **Базова установа, де впроваджено:** кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичні заняття.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Мусієнка В.А. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо механізмів макросудинних ускладнень за умови поєданого перебігу ЦД2 та гіпотиреозу.
7. **Термін впровадження:** 2021 р.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач кафедри патологічної фізіології  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
доктор медичних наук, професор



Л.М. Заяць

## ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з наукової роботи  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І.Я. Горбачевського  
МОЗ України  
проф. І.М. Кліщ  
\_\_\_\_\_ 2022 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Показники ліпідограми для прогнозування серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу та гіпотиреоз.

2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

3. **Розроблювачі:** Мусієнко Володимир Анатолійович.  
Джерело інформації:

Marushchak, M., Vivsiana, I., Musiienko, V., Krynytska, I., & Kozak, K. (2021). Subclinical Hypothyroidism as a Contributor to Macrovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Acta Clinica Croatica, 60(3.), 483-494.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики.

5. **Результати застосування** пропозиції з листопада 2021 р. по березень 2022 рр. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри функціональної і лабораторної діагностики на практичних заняттях.

6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо діагностичного значення показників ліпідограми у прогнозуванні кардіоваскулярної патології у хворих на ЦД2.

7. **Зауваження, пропозицій:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Тернопільський національний  
медичний університет імені  
І.Я. Горбачевського МОЗ України  
доктор медичних наук, професор

M.I. Марущак