УДК 616.056.25-07+616.441+613.25+577.175.722

ОЖИРЕНИЕ И ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА. НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ

© *Мария Ильинична Медяник[1], Алевтина Алексеевна Похлебкина[1, 2], Евгения Борисовна Мильнер[2]*

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2
[2] Многопрофильная клиника «Скандинавия». Общество с ограниченной ответственностью «АВА-ПЕТЕР». 191186, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 22-24, лит. А, пом. 50-н

Контактная информация: Алевтина Алексеевна Похлебкина — лаборант-исследователь лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии научно-исследовательского центра, врач-педиатр. E-mail: apohlebkina@mail.ru. ORCID 0000-0003-0767-6698

Поступила: 31.03.2021 ***Одобрена: 20.04.2021*** ***Принята к печати: 18.06.2021***

РЕЗЮМЕ. Ожирение является проблемой здравоохранения во всем мире, и его распространенность неуклонно и резко растет. У пациентов с ожирением гораздо больше, чем у лиц с нормальным весом, выше вероятность приобретения дислипидемии, повышенного кровяного давления и нарушения метаболизма глюкозы, что значительно повышает риск сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Ожирение и заболевания щитовидной железы являются распространенными состояниями и часто встречаются у одного и того же человека. Наряду со случайной ассоциацией была выдвинута гипотеза о прямой связи между заболеванием щитовидной железы и ожирением. Гормон щитовидной железы является важным фактором, определяющим затраты энергии, и способствует регуляции аппетита. Непрерывное взаимодействие между гормоном щитовидной железы и регуляторными механизмами, локализованными в жировой ткани и головном мозге, важно для контроля массы тела человека и поддержания оптимального энергетического баланса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; ожирение; инсулинорезистентность; дети.

OBESITY AND THE THYROID GLAND. SOME MECHANISMS OF INTERCONNECTION

© *Maria I. Medyanik[1], Alevtina A. Pokhlebkina[1, 2], Evgeniya B. Milner[2]*

[1] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2
[2] Multidisciplinary clinic “Scandinavia”. Limited Liability Company “AVA-PETER”. 191186, Saint-Petersburg, Nevsky pr., 22-24, letter A, pom. 50-n

Contact information: Alevtina A. Pokhlebkina — research laboratory assistant, laboratory of medical and social problems in pediatrics, research center, pediatrician. E-mail: apohlebkina@mail.ru. ORCID 0000-0003-0767-6698

Received: 31.03.2021 ***Revised: 20.04.2021*** ***Accepted: 18.06.2021***

SUMMARY. Childhood obesity is a global health problem, and its prevalence is growing steadily and rapidly around the world. Obese patients are much more likely than normal-weight children to develop dyslipidemia, high blood pressure and impaired glucose metabolism, which significantly increases the risk of cardiovascular and metabolic diseases. Obesity and thyroid disease are

common conditions and often occur in the same person. Along with a random association, a hypothesis was put forward about a direct link between the thyroid disease and obesity. Thyroid hormone is an important determinant of energy expenditure and aids in appetite regulation. The continuous interaction between thyroid hormone and regulatory mechanisms localized in adipose tissue and the brain is important for controlling a person's body weight and maintaining an optimal energy balance.

KEY WORDS: thyroid gland; obesity; insulin resistance; childrens.

ВВЕДЕНИЕ

Коморбидность является сегодня одной из важнейших проблем медицины [8, 32]. Ожирение, сахарный диабет 2-го типа (T2DM) и заболевания щитовидной железы — яркий пример коморбидной патологии, т.к. часто присутствуют у одного и того же человека [6, 7, 30, 40, 44, 71, 76]. Ожирение — это хроническое заболевание, распространенность которого растет среди взрослых, подростков и детей и в настоящее время считается глобальной эпидемией [4, 10, 20, 21, 49, 52]. С ожирением связан значительный рост частоты сахарного диабета, гипертензии, дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, апноэ во сне, заболеваний желудочно-кишечного тракта [1, 2, 15, 16, 18, 20, 62, 65]. Ожирение также связано с повышенным риском развития некоторых злокачественных новообразований, включая рак молочной железы и шейки матки, толстой кишки, прямой кишки и печени [54, 57, 77].

В качестве причинно-следственных связей между ожирением и развитием рака были предложены как гиперинсулинемия, так и гиперлептинемия, которые связаны с метаболическим синдромом и резистентностью к инсулину [61, 67, 72]. Существует несколько доказательств связи инсулинорезистентности с пролиферацией клеток щитовидной железы и дифференцированным раком щитовидной железы, хотя этот вид рака изучен в меньшей степени, чем другие виды [36, 68, 82].

АССОЦИАЦИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ/ ГИПЕРИНСУЛИНИЕМИЯ И ПОВЫШЕННЫЙ РИСК УЗЛОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Инсулин, анаболический гормон, выделяется в основном после приема пищи и отвечает за хранение поглощенной энергии в виде гликогена в печени и триглицеридов в жировой ткани. Помимо этих метаболических эффектов, инсулин также стимулирует репликацию клеток и оказывает антиапоптотическое действие, что приводит к клеточной пролиферации и гиперплазии тканей [79]. Система инсулин/IGF (инсулиноподобный фактор роста) состоит из трех лигандов (инсулин, IGF-1 и IGF-2), трех рецепторов тирозинкиназы (рецептор инсулина, рецептор IGF-1 и рецептор маннозы-6 фосфата IGF-2) и шести IGF-связывающих белков (IGFBP-1-6), которые регулируют период полураспада и биологическую активность IGF, в то время как инсулин циркулирует в свободной форме [56, 73]. Система IGF играет важную роль в регулировании нормального развития и роста щитовидной железы и, по-видимому, участвует в гиперплазии клеток щитовидной железы [73]. Инсулин и IGF-1R экспрессируются в клетках щитовидной железы, а также линии клеток аденомы могут синтезировать IGF-1, что стимулирует рост клеток аутокринным путем [51]. У пациентов с инсулинорезистентностью гиперинсулинемия может повысить биодоступность IGF-1 и IGF-2 путем подавления производства IGFBP-1 и IGFBP-2 в печени [50]. Повышение биодоступности IGF может способствовать пролиферации клеток щитовидной железы, действующей через IGF-1R [73].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что распространение узловых заболеваний щитовидной железы в районах с достаточным содержанием йода связано с увеличением распространенности ожирения и инсулинорезистентности [81]. Так, в исследовании [39] была установлена связь инсулинорезистентности с узловыми заболеваниями щитовидной железы. В исследовании приняли участие 278 пациентов с метаболическим синдромом и 261 пациент без метаболического синдрома, были оценены уровни ТТГ, $T_{4св}$ и $T_{3св}$, индекс HOMA-IR, УЗИ щитовидной железы и ТАБ (тонкоигольная биопсия) при узлах более 1 см. Согласно полученным результатам объем щитовидной железы был значительно выше у пациентов с метаболическим синдромом, чем в контрольной группе. Процент пациентов с узлами щитовидной железы также был значительно выше у пациентов с метаболическим синдромом.

В другом исследовании [83] были проанализированы ультразвуковые характеристики щитовидной железы 81 пациента с липодистрофией и 11 с мутациями инсулиновых рецепторов (INSR*)*. Распространенность узлов щитовидной железы была значительно выше у детей с инсулинорезистентностью, не было разницы между пациентами с липодистрофией и пациентами с INSR. Объем щитовидной железы с поправкой на площадь тела также был больше у гомозигот с INSR по сравнению с гетерозиготами и липодистрофией соответственно.

В поперечном исследовании Ch. Javier и соавт. [43] приняли участие 50 детей в возрасте от 2 до 14 лет с избыточной массой тела или ожирением. Были проанализированы следующие переменные: вес, рост, индекс массы тела (BMI), черный акантоз, уровень глюкозы в крови натощак, инсулин, индекс HOMA, общий холестерин, триглицериды, трансаминазы печени, ТТГ, $T_{4св}$, микросомальные антитела, антитела к тиреоглобулину и УЗИ щитовидной железы. В 90% случаев имелась инсулинорезистентность с гиперинсулинемией и неоднородность ультразвуковых исследований щитовидной железы: наличие узлов щитовидной железы или ее анатомические изменения. Из всех УЗИ щитовидной железы узлы были обнаружены в 5 случаях (9,8%); кисты в 2 случаях (40%), узлы щитовидной железы также в 2 случаях (40%), псевдоузлы в 1 случае (20%). Из этих пациентов у 80% был гиперинсулинизм.

Таким образом, продемонстрирована прямая взаимосвязь между ожирением и уровнем инсулина, что приводит к более высокому проценту морфологических изменений в щитовидной железе [27].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛЕПТИН — ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Лептин (гормон, вырабатываемый адипоцитами) является долгосрочным регулятором массы тела, действуя путем ингибирования потребления пищи и стимулирования как энергозатрат, так и двигательной активности [34, 48, 70]. Лептиновые рецепторы (Lep-Rb) экспрессируются в основном в центральной нервной системе (ЦНС), но также и в периферических органах, таких как легкие, поджелудочная железа, а также кроветворные и иммунные клетки [42, 55]. Во время голодания характерно падение циркулирующего уровня лептина вследствие уменьшения жировой массы. Понижение регулирования оси гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа, опосредованное низким уровнем лептина, может сыграть свою роль в этом процессе адаптации [35, 70]. В совокупности эти данные подтверждают мнение о том, что снижение уровня лептина в сыворотке крови действует как периферический сигнал, способный непосредственно ингибировать ось гипоталамуса, гипофиза и щитовидной железы. Большое количество исследований показало взаимосвязь между дисфункцией щитовидной железы и циркулирующими уровнями лептина, но данные результаты были весьма противоречивы [46, 47].

Считается, что уровень лептина повышается, а адипонектина снижается у лиц с ожирением; существует прямая корреляция между $T_{4св}$ и адипонектином [84]. Именно поэтому одним из возможных объяснений низкого уровня $T_{4св}$ у людей с ожирением по сравнению с испытуемыми без ожирения является снижение уровня адипонектина, которое, как предполагается, связано с увеличением уровня лептина [26].

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ИНСУЛИНУ И BMI

Помимо роста ожирения, в мире также значительно увеличивается число больных с поражением щитовидной железы, что связывают с экологическими причинами [3, 11, 14, 19, 74]. Заболевания щитовидной железы ассоциированы как с патологией желудка, печени, почек, аллергическими заболеваниями [5, 17, 23, 25, 28, 29, 31, 33, 63], так и с ожирением [38, 40, 59]. Нарушения функции щитовидной железы влияют на массу тела человека несколькими способами, и гипотиреоз традиционно является фактором увеличения массы тела за счет нарушения обмена веществ, удержания воды, снижения липолиза [70]. Тем не менее различные исследования показали, что уровень ТТГ изменяется после увеличения массы тела, развития ожирения и инсулинорезистентности, независимо от гипотиреоза [53, 65].

Исследования детских популяций показывают, что ожирение связано с умеренно повышенным уровнем ТТГ в сочетании с нормальным или слегка повышенным уровнем $T_{4св}$ и/или $T_{3св}$ [69, 80]. В целом этот гормональный профиль наблюдается у 7–23% детей, страдающих ожирением [64]. Аналогичные данные, указывающие на более высокую распространенность повышенного ТТГ сыворотки кро-

ви, были обнаружены как в европейской, так и в североамериканской популяции, когда сравнивались дети, страдающие ожирением, с контрольной группой детей с нормальным весом [70]. Вопрос о том, является ли повышенный уровень ТТГ в сыворотке крови при детском ожирении адаптивным явлением, направленным на увеличение скорости метаболизма в попытке предотвратить дальнейшее увеличение массы тела, или указывает на субклинический гипотиреоз, или это может быть устойчивость к гормонам щитовидной железы, все еще обсуждается.

У значительной доли подростков с избыточной массой тела и ожирением также может развиваться метаболический синдром, характеризующийся инсулинорезистентностью и дислипидемией, а уровни ТТГ в нормальном диапазоне коррелируют с показателями резистентности к инсулину, оцененными с помощью индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) и уровнями триглицеридов в сыворотке крови (TG) [78].

В исследовании [66], проведенном в Мешхеде, приняли участие 52 пациента с ожирением (ИМТ ≥30), 38 пациентов без ожирения (ИМТ <25) составили контрольную группу. Были взяты образцы крови для измерения уровня глюкозы в плазме крови, инсулина, ТТГ и свободного T_4, также было выполнено сонографическое исследование щитовидной железы. В данном исследовании были обнаружены значительно более высокий объем щитовидной железы и более низкие уровни свободного T_4 у лиц с ожирением. Однако разницы в уровне ТТГ между двумя группами (с ожирением и без него) не было.

В другом исследовании [37] принял участие 581 пациент с ожирением. Оценивали уровни ТТГ, $T_{4св}$, индекс HOMA, BMI. У всех пациентов значения ТТГ постепенно увеличивались в зависимости от тяжести ожирения и положительно коррелировали с индексом массы тела. У пациентов с инсулинорезистентностью отмечались более высокие уровни ТТГ ($p=0,03$) и более низкие уровни $T_{4св}$ ($p<0,001$), по сравнению с пациентами с нормальной чувствительностью к инсулину.

Исследование NHANES 2007–2008 гг. (Национальное обследование состояния здоровья и питания в США) [41] включало 1623 мужчины и 1491 женщину в возрасте от 20 лет и старше, не имеющих в анамнезе заболеваний щитовидной железы или печени, почечной недостаточности, диабета или использования рецептурных лекарств, изменяющих функцию щитовидной железы. Оценивались уровни ТТГ, $T_{4св}$, $T_{3св}$, BMI. Данное исследование показало положительную корреляцию между BMI, ТТГ и $T_{3св}$, однако между BMI и $T_{4св}$ корреляции обнаружено не было.

В работе N. Manji и соавт. [58] также не было показано никакой связи между уровнем ТТГ в сыворотке крови, концентрацией свободного T_4 и BMI. Не было также никакой разницы в уровне ТТГ в сыворотке крови и $T_{4св}$ между исследуемыми с нормальной массой тела и лицами с ожирением.

Различия результатов, полученных в вышеуказанных исследованиях, можно объяснить включением пациентов с различными генетическими особенностями, различной степенью ожирения (т.е. пациентов с более низкой степенью избыточной массы тела и пациентов с тяжелым ожирением), возрастом. На результат также могут повлиять достаточное получение йода, курение и другие факторы, неизвестные в данный момент [70].

Несомненно, генетические факторы способствуют развитию как аутоиммунного тиреоидита, так и предрасположенности к ожирению. Однако эти заболевания возникают в результате взаимодействия между генетическим профилем группы риска и факторами риска окружающей среды. В настоящее время для определения роли конкретных генов и их генетических вариантов в предрасположенности к многофакторным заболеваниям, включая аутоиммунные заболевания щитовидной железы и ожирение, используются молекулярные методы. Молекулярные подходы включают анализ вариантов последовательностей, анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах-кандидатах и исследования GWA (полногеномная ассоциация), которые связывают признаки ДНК с конкретными патологическими состояниями [45, 60].

Еще одним фактором, объединяющим патологию щитовидной железы и ожирение, может быть состояние кишечной микробиоты. Большое количество работ посвящено роли микробиоты в генезе ожирения [9, 13, 22, 24, 75]. Существуют также единичные исследования нарушения кишечной микробиоты при аутоиммунном тиреоидите [12]. Точная триггерная роль микробиоты для тиреоидной патологии не установлена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постоянное взаимодействие между щитовидной железой и жировой тканью важно для

контроля массы тела человека и поддержания оптимального энергетического баланса. Дисфункция щитовидной железы может повлиять на это равновесие и всегда требует надлежащего лечения. Вопрос о том, играет ли ожирение патогенную роль в заболевании щитовидной железы или имеются общие механизмы патогенеза этих заболеваний, остается предметом исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешина Е.И., Ахметов И.И., Барышникова Н.В. и др. Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей. СПб.: СпецЛит; 2016: 302.
2. Алешина Е.И., Комиссарова М.Ю., Новикова В.П., Калинина Е.Ю. Особенности хронического гастродуоденита у детей с сопутствующим ожирением I–II степени. Врач-аспирант. 2012; 51(2): 257–65.
3. Балашов А.Л., Попова О.В. Роль отдельных экологических факторов в формировании заболеваемости населения. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012; 14(2): 523–6.
4. Василевский Д., Баландов С., Анисимова К., Давлетбаева Л. Ожирение — социально значимая медицинская проблема современности. Russian Biomedical Research. 2019; 4(3): 29–33.
5. Губонина И.В., Струков Е.Л., Новикова В.П. Коллоидная стабильность желчи у детей с хроническим гастродуоденитом в сочетании с патологией щитовидной железы. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2000; 1-2: 27.
6. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. и др. Дисфункция щитовидной железы при ожирении у детей. В сборнике: Здоровье детей. Современная стратегия профилактики и терапии ведущих заболеваний Сборник материалов XII Российского Форума. 2018: 19–21.
7. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Тиреоидный статус у детей, страдающих ожирением. В сборнике: VIII Апрельские чтения памяти профессора М.В. Пиккель, материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Пиккель М.В. 2020: 40–3.
8. Гурова М.М., Новикова В.П. Значение индекса коморбидности в оценке особенностей течения хронического гастродуоденита у детей. Вопросы детской диетологии. 2016; 14(2): 74–5.
9. Гурова М.М., Новикова В.П., Хавкин А.И. Состояние кишечной микробиоты и клинико-метаболические особенности у детей с избыточной массой тела и ожирением. Доказательная гастроэнтерология. 2018; 7 (3): 4–10.
10. Гурова М.М. Эпидемиология ожирения у детей на современном этапе. Вопросы детской диетологии. 2014;12(3): 36–45.
11. Дрыгина Л.Б., Алкутова Н.А., Струков Е.Л. Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Клиническая лабораторная диагностика. 1999; 7: 34–5.
12. Земскова Е.А., Струков Е.Л., Мельникова И.Ю. и др. Избыточный рост Eubacterium lentum в пристеночной кишечной микрофлоре как фактор риска развития аутоиммунного тиреоидита у детей. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2012; 4 (4): 73–7.
13. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65(5): 116–25.
14. Ковалева Г.А., Барашева О.В., Шумилова Л.В. и др. Распространенность тиреоидной патологии среди детей и подростков в условиях промышленного города. Омский научный вестник. 2008; 1(65): 18–23.
15. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1(185): 4–52.
16. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, 2-я версия. Терапия. 2017; 3(13): 6–23.
17. Листопадова А.П., Земскова Е.А., Замятина Ю.Е. и др. Тиреоидный статус у детей с хроническим гастродуоденитом и сопутствующими атопическими заболеваниями. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 7 (155): 151–4.
18. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. Под ред. Новиковой В.П., Гуровой М.М., Алешиной Е.И. СПб.: СпецЛит; 2018.
19. Никитина Т.Е., Шитц Х.А., Ковалева Г.А., Барашева О.В. Анализ мониторинга йоддефицитных заболеваний в г. Омске. Мать и дитя в Кузбассе. 2004; 3(18): 30–4.
20. Новикова В.П., Калашникова В.А. Ожирение у детей — мультидисциплинарная проблема. В кн: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2018: 493–8.
21. Новикова В.П., Калашникова В.А. Определение, классификации и критерии диагностики ожирения у детей. В кн: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2018: 14–9.
22. Новикова В.П., Альмухаметова А.А., Юдинцева О.С., Хавкин А.И. Микробиоценоз кожи у детей

с ожирением. Вопросы детской диетологии. 2020;18 (1): 42–7.
23. Новикова В.П., Бубнова Е.А. Хронический гастрит и заболевания щитовидной железы у детей. Детская медицина Северо-Запада. 2012; 3 (1):75–84.
24. Новикова В.П., Гурова М.М., Хавкин А.И. и др. Микробиота кишечника и ожирение. В книге: Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Под редакцией С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. М.; 2020: 337–48.
25. Новикова В.П., Юрьев В.В., Ткаченко Е.П. и др. Хронический гастрит у детей с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 4: 40–3.
26. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. Педиатр. 2019; 10(2): 83–7.
27. Похлебкина А.А. Состояние щитовидной железы у детей с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом I типа. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов. 2018: 88–96.
28. Смирнова М.М., Савенкова Н.Д., Тыртова Л.В., Гурина О.П. Тиреоидный статус у детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом. Нефрология. 2011; 15 (3): 51–5.
29. Смирнова М.М., Савенкова Н.Д., Тыртова Л.В., Гурина О.П. Частота аутоиммунного тиреоидита у детей с различными вариантами гломерулонефрита. Педиатр. 2012; 3(3): 37–41.
30. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. Санкт-Петербург: ЭЛБИ; 2004.
31. Струков Е.Л., Похлебкина А.А. Коморбидность при заболеваниях щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у подростков. В сборнике: Сборник трудов III Научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения». 2019: 266–72.
32. Хавкин А.И., Гурова М.М., Новикова В.П. Применение индекса коморбидности для оценки влияния сочетанной патологии на характер течения хронического гастродуоденита у подростков Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97(6): 19–25.
33. Хавкин А.И., Земскова Е.А., Комарова О.Н. Клинико-инструментальные особенности сочетанных поражений щитовидной железы и желудка у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 1(149): Ожирение — это хроническое заболевание –73.
34. Хавкин А.И., Колосова А.Д., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение лептина в педиатрии. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(4): 69–74.
35. Церцвадзе Л.К., Авдеева М.В., Кирьянова Д.Р., Ерина М.Ю. Закономерности развития нарушений жирового обмена у пациентов с гипоталамическим синдромом при разной степени половозрелости организма. Медицина: теория и практика. 2020; 5(2): 29–37.
36. Alptekin Gursoy. Rising thyroid cancer incidence in the world might be related to insulin resistance. Med Hypotheses. 2010; 74(1): 35–6. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.08.021. Epub 2009 Aug 31.
37. Ambrosi B., Masserini B., Iorio L. et al. Relationship of thyroid function with body mass index and insulin-resistance in euthyroid obese subjects. J Endocrinol Invest 2010; 33(9): 640–3. DOI: 10.1007/BF0334666.
38. Amouzegar A., Kazemian E., Abdi H. et al. Abdominal obesity phenotypes and incidence of thyroid autoimmunity: a 9-year follow-up. Endocrine Research. 2020; 45(3): 202–9. DOI: 10.1080/07435800.2020.1749847.
39. Ayturk S., Gursoy A., Kut A. et al. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. Eur. J. Endocrinol. 2009; 61: 599–605. DOI: 10.1530/EJE-09-0410.
40. Baranowska-Bik A., Bik W. The Association of Obesity with Autoimmune Thyroiditis and Thyroid Function-Possible Mechanisms of Bilateral Interaction. Int J Endocrinol. 2020; 2020: 8894792. DOI: 10.1155/2020/8894792
41. Cari M. Kitahara, Elizabeth A. Platz, Paul W. Ladenson et al. Body fatness and markers of thyroid function among U.S. men and women. PLoS One. 2012; 7(4): e34979. DOI: 10.1371/journal.pone.0034979. Epub 2012 Apr 12.
42. Ceccarini G., Flavell R.R., Butelman E.R. et al. PET imaging of leptin biodistribution and metabolism in rodents and primates. Cell Metabolism. 2009; 10: 148–59.
43. Chiarpenello Javier, Parma Ricardo, Carretto Hugo et al. To Assess the Relationship between Hyper-insulinism and Thyroid Nodules in Children with Overweight and Obesity. Endocrinol Metab Synd. 2015; 4: 3.
44. Duntas L.H., Orgiazzi J., Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. Clin Endocrinol (Oxf). 2011; 75: 1–9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x.
45. Fathima N., Narne P., Ishaq M. Association and gene-gene interaction analyses for polymorphic variants in CTLA-4 and FOXP3 genes: role in susceptibility to autoimmune thyroid disease. Endocrine. 2019; 64(3): 591–604. DOI: 10.1007/s12020-019-01859-3.
46. Feldt-Rasmussen U. Thyroid and leptin. Thyroid. 2007; 17: 413–9.

47. Duntas L.H., Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. Thyroid. 2013; 23: 646–53.
48. Friedman J.M., Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature. 1998; 395763–770.
49. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Gurova M.M. Prevalence of obesity among schoolchildren in St. Petersburg. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): A366.
50. Ittermann T., Markus M.R., Schipf S. et al. Metformin inhibits goitrogenous effects of type 2 diabetes. Eur. J. Endocrinol. 2013; 169: 9–15. DOI: 10.1530/EJE-13-0101.
51. Jaffe R.B. Mitogenic action, regulation, and localization of insulin-like growth factors in the human fetal adrenal gland. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993; 76: 968–76.
52. James P.T. Obesity: The worldwide epidemic. Clinics in Dermatology. 2004; 22: 276–80.
53. Kitahara C.M., Platz E.A., Ladenson P.W. et al. Body fatness and markers of thyroid function among U.S. men and women. PLoS ONE. 2012; 7: e34979. DOI: 10.1371/journal.pone.0034979.
54. Lee M.Y., Lin K.D., Hsiao P.J., Shin S.J. The association of diabetes mellitus with liver, colon, lung, and prostate cancer is independent of hypertension, hyperlipidemia, and gout in Taiwanese patients. Metabolism. 2012; 61(2): 242–9.
55. López M., Alvarez C.V., Nogueiras R., Diéguez C. Energy balance regulation by thyroid hormones at central level. Trends in Molecular Medicine 2013; 19: 418–27.
56. Malaguarnera R., Frasca F., Garozzo A. et al. Insulin receptor isoforms and insulin-like growth factor receptor in human follicular cell precursors from papillary thyroid cancer and normal thyroid. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96: 766–74. DOI: 10.1210/jc.2010-1255.
57. Malaquarnera R., Morcavallo A., Belfiore A. The insulin and IGF-I pathway in endocrine glands carcinogenesis. J. Oncol. 2012; 2012. DOI: 10.1155/2012/635614.
58. Manji N., Boelaert K., Sheppard M. C. et al. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. Clin Endocrinol (Oxf). 2006; 64(2): 125–8. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02433. x.
59. Mullur R., Liu Y.-Y., Brent G. A. Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiological Reviews. 2014; 94(2): 355–82. DOI: 10.1152/physrev.00030.2013.
60. Navarro E., Funtikova A. N., Fto M., Schroeder H. Can metabolically healthy obesity be explained by diet, genetics, and inflammation? Molecular Nutrition & Food Research. 2015; 59(1): 75–93. DOI: 10.1002/mnfr.201400521
61. Noto H., Tsujimoto T., Sasazuki T., Noda M. Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Endocr Pract. 2011; 17(4): 616–28.
62. Novikova V.P., Gurova M.M., Gurina O.P. et al. Markers of endothelial dysfunction sVCAM-1, VEGF and metabolic status in obese adolescents Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): A118-A119.
63. Novikova V.P., Iur'ev V.V., Tkachenko E.I. et al. Chronic gastritis in children with concomitant diseases of the thyroid gland. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 7: 40–3, 114.
64. Pacifico L., Anania C., Ferraro F. et al. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. Clinica Chimica Acta. 2012; 413: 396–405.
65. Paolo Marzullo, Chiara Mele, Stefania Mai et al. The impact of the metabolic phenotype on thyroid function in obesity. Diabetol Metab Syndr. 2016; 8(1): 59.
66. Parvin Layegh, Abbas Asadi, Ali Jangjoo et al. Comparison of thyroid volume, TSH, free t4 and the prevalence of thyroid nodules in obese and non-obese subjects and correlation of these parameters with insulin resistance status. Caspian J Intern Med. 2020; 11(3): 278–82.
67. Patricia Borges dos Santos, Larissa Nascimento Gertrudes, Flavia Lucia Conceiзro et al. Effects of Metformin on TSH Levels and Benign Nodular Goiter Volume in Patients Without Insulin Resistance or Iodine Insufficiency. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10: 465.
68. Paulus Y.M., Riedel E.R., Sabra M.M. et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with newly evaluated papillary thyroid cancer. Thyroid Res. 2014; 7(1): 7.
69. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. Current Opinion in Pediatrics 2011; 23: 415–20.
70. Santini F., Marzullo P., Rotondi M. et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. Eur J Endocrinol. 2014; 171: R137–R152. DOI: 10.1530/EJE-14-0067.
71. Song R.H., Wang B., Yao Q.M. et al. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Immunol. 2019; 10: 2349. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02349.
72. Tanaka K., Tsuji I., Tamakoshi A. et al. Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Diabetes mellitus and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol. 2014; 44(10): 986–99.
73. 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; 7(3): 37. DOI: 10.3390/jcm7030037.
74. Vanderpump M. P. J. The epidemiology of thyroid disease. British Medical Bulletin. 2011; 99(1): 39–51. DOI: 10.1093/bmb/ldr

75. Vorontsov P.V., Gurova M.M., Novikova V.P., Procopeva N.E. Proatherogenic composition of intestinal microbiota in overweight and obese children. Obesity Facts. 2019; 12(S1): 193.
76. Unuvar T., Anik A., Catli G. et al. Isolated hyperthyrotropinemia in childhood obesity and its relationship with metabolic parameters. J Endocrinol Invest. 2014; 37: 799–804.
77. Weiderpass E., Gridley G., Persson I. et al. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. Int J Cancer. 1997; 71(3): 360–3.
78. Weiss R., Dziura J., Burgert T.S. et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med. 2004; 350: 2362–74.
79. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. Clin Biochem Rev. 2005; 26(2): 19–39.
80. Wolters B., Lass N., Reinehr T. TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children. Eur J Endocrinol. 2013; 168: 323–9.
81. Yasemin Aydopan , Mustafa Altay, Oktay Linsal et al. An assessment of the relationship between thyroid nodule characteristics, insulin resistance and arterial stiffness in euthyroid nodular goiter. Endocrine. 2018; 62(2): 440–7. DOI: 10.1007/s12020-018-1701-6. Epub 2018 Aug 6.
82. Yeo Y., Ma S.H., Hwang Y. et al. Diabetes mellitus and risk of thyroid cancer: a meta-analysis. PLoS One. 2014; 9(6): e98135.
83. Yevgeniya S. Kushchayeva, Sergiy V. Kushchayev, Megan Startzell et al. Thyroid Abnormalities in Patients with extreme Insulin resistance syndromes. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104(6): 2216–28. Published online 2019 Jan 16. DOI: 10.1210/jc.2018-02289.
84. Zimmermann-Belsing T., Brabant G., Holst J.J., Feldt-Rasmussen U. Circulating leptin and thyroid dysfunction. Eur J Endocrinol. 2003; 149: 257–71.

REFERENCES

1. Aleshina E.I., Ahmetov I.I., Baryshnikova N.V. i dr. Zheludochno-kishechnyj trakt i ozhirenie u detej. [Gastrointestinal tract and obesity in children]. Sankt-Peterburg. SpecLit Publ. 2016: 302. (in Russian)
2. Aleshina E.I., Komissarova M.Yu., Novikova V.P., Kalinina E.Yu. Osobennosti hronicheskogo gastroduodenita u detej s soputstvuyushchim ozhireniem I–II stepeni. [Features of chronic gastroduodenitis in children with concomitant I–II degree obesity]. Vrach-aspirant. 2012; 51(2): 257–65. (in Russian)
3. Balashov A.L., Popova O.V. Rol' otdel'nyh ekologicheskih faktorov v formirovanii zabolevaemosti naseleniya. [The role of individual environmental factors in the formation of the incidence of the population]. Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk. 2012; 14 (2): 523–6. (in Russian)
4. Vasilevskij D., Balandov S., Anisimova K., Davletbaeva L. Ozhirenie — social'no znachimaya medicinskaya problema sovremennosti. [Obesity is a socially significant medical problem of our time]. Russian Biomedical Research. 2019; 4(3): 29–33. (in Russian)
5. Gubonina I.V., Strukov E.L., Novikova V.P. Kolloidnaya stabil'nost' zhelchi u detej s hronicheskim gastroduodenitom v sochetanii s patologiej shchitovidnoj zhelezy. [Colloidal stability of bile in children with chronic gastroduodenitis in combination with thyroid pathology]. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2000; 1–2: 27. (in Russian)
6. Gurina O.P., Blinov A.E., Varlamova O.N. i dr. Disfunkciya shchitovidnoj zhelezy pri ozhirenii u detej. [Thyroid dysfunction in obesity in children]. V sbornike: Zdorov'e detej. Sovremennaya strategiya profilaktiki i terapii vedushchih zabolevanij Sbornik materialov XII Rossijskogo Foruma. 2018: 19–21. (in Russian)
7. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N. Tireoidnyj status u detej, stradayushchih ozhireniem. [Thyroid status in obese children]. V sbornike: VIII Aprel'skie chteniya pamyati professora m.v. pikkel' materialy mezhregional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii, posvyashchennoj pamyati professora Pikkel' M.V. 2020: 40–3. (in Russian)
8. Gurova M.M., Novikova V.P. Znachenie indeksa komorbidnosti v ocenke osobennostej techeniya hronicheskogo gastroduodenita u detej. [The value of the comorbidity index in assessing the characteristics of the course of chronic gastroduodenitis in children]. Voprosy detskoj dietologii. 2016; 14 (2) 74–5. (in Russian)
9. Gurova M.M., Novikova V.P., Havkin A.I. Sostoyanie kishechnoj mikrobioty i kliniko-metabolicheskie osobennosti u detej s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem. [The state of the intestinal microbiota and clinical and metabolic characteristics in children with overweight and obesity]. Dokazatel'naya gastroenterologiya. 2018; 7(3): 4–10. (in Russian)
10. Gurova M.M. Epidemiologiya ozhireniya u detej na sovremennom etape. [Epidemiology of obesity in children at the present stage]. Voprosy detskoj dietologii. 2014; 12(3): 36–45. (in Russian)
11. Drygina L.B., Alkutova N.A., Strukov E.L. Laboratornaya diagnostika autoimmunnyh zabolevanij shchitovidnoj zhelezy u likvidatorov posledstvij avarii na Chernobyl'skoj AES. [Laboratory diagnostics of autoimmune thyroid diseases in liquidators of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 1999; 7: 34–5. (in Russian)

12. Zemskova E.A., Strukov E.L., Mel'nikova I.Yu. i dr. Izbytochnyj rost Eubacterium lentum v pristenochnoj kishechnoj mikroflore kak faktor riska razvitiya autoimmunnogo tireoidita u detej. [Excessive growth of Eubacterium lentum in the parietal intestinal microflora as a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis in children]. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2012; 4 (4):73–7. (in Russian)
13. Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Havkin A.I. i dr. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti dieticheskoj korrekcii. [Microbiota and human diseases: possibilities of dietary correction]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2020; 65 (5): 116–25. (in Russian)
14. Kovaleva G.A., Barasheva O.V., Shumilova L.V. i dr. Rasprostranennost' tireoidnoj patologii sredi detej i podrostkov v usloviyah promyshlennogo goroda. [Prevalence of thyroid pathology among children and adolescents in an industrial city]. Omskij nauchnyj vestnik. 2008; 1(65): 18–23. (in Russian)
15. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni u vzroslyh: klinika, diagnostika, lechenie.rekomendacii dlya terapevtov, tret'ya versiya. [Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinical picture, diagnosis, treatment. Guidelines for therapists, third version]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2021; 1(185): 4–52. (In Russian)
16. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni: klinika, diagnostika, lechenie. [Non-alcoholic fatty liver disease: clinical picture, diagnosis, treatment]. Rekomendacii dlya terapevtov, 2-ya versiya. Terapiya. 2017; 3(13): 6–23. (in Russian)
17. Listopadova A.P., Zemskova E.A., Zamyatina Yu.E. i dr. Tireoidnyj status u detej s hronicheskim gastroduodenitom i soputstvuyushchimi atopicheskimi zabolevaniyami. [Thyroid status in children with chronic gastroduodenitis and concomitant atopic diseases]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; 7 (155): 151–4. (in Russian)
18. Mul'tidistsiplinarnyye problemy ozhireniya u detey. [Multidisciplinary problems of obesity in children]. Pod red. Novikovoy V.P., Gurovoy M.M., Aleshinoy E.I. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018. (in Russian)
19. Nikitina T.E., Shitc H.A., Kovaleva G.A., Barasheva O.V. Analiz monitoringa joddeficitnyh zabolevanij v g. Omske. [Analysis of monitoring of iodine deficiency diseases in Omsk]. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2004; 3(18): 30–4. (in Russian)
20. Novikova V. P., Kalashnikova V. A. Ozhirenie u detej — mul'tidisciplinarnaya problema. [Obesity in children is a multidisciplinary problem]. V kn: Mul'tidisciplinarnye problemy ozhireniya u detej. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018: 493–8. (in Russian)
21. Novikova V.P., Kalashnikova V.A. Opredelenie, klassifikacii i kriterii diagnostiki ozhireniya u detej. [Definition, classification and diagnostic criteria for obesity in children]. V kn: Mul'tidisciplinarnye problemy ozhireniya u detej. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018: 14–9. (in Russian)
22. Novikova V.P., Al'muhametova A.A., Yudinceva O.S., Havkin A.I. Mikrobiocenoz kozhi u detej s ozhireniem. [Skin microbiocenosis in obese children]. Voprosy detskoj dietologii. 2020; 18(1): 42–7. (in Russian)
23. Novikova V.P., Bubnova E.A. Hronicheskij gastrit i zabolevaniya shchitovidnoj zhelezy u detej. [Chronic gastritis and thyroid disease in children]. Detskaya medicina Severo-Zapada. 2012; 3(1): 75–84. (in Russian)
24. Novikova V.P., Gurova M.M., Khavkin A.I. i dr. Mikrobiota kishechnika i ozhireniye. [Gut microbiota and obesity]. V knige: Kishechnaya mikrobiota u detey: norma, narusheniya, korrektsiya. Pod redaktsiyey S.V. Bel'mera i A.I. Khavkina. Moskva; 2020: 337–48. (in Russian)
25. Novikova V.P., Yur'ev V.V., Tkachenko E.P. i dr. Hronicheskij gastrit u detej s soputstvuyushchimi zabolevaniyami shchitovidnoj zhelezy. [Chronic gastritis in children with concomitant thyroid diseases]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2003; 4: 40–3. (in Russian)
26. Petrenko Yu.V., Gerasimova K.S., Novikova V.P. Biologicheskaya i patofiziologicheskaya znachimost' adiponektina. [Biological and pathophysiological significance of adiponectin]. Pediatr. 2019; 10(2): 83–7. (in Russian)
27. Pohlebkina A.A. Sostoyanie shchitovidnoj zhelezy u detej s narusheniem tolerantnosti k glyukoze i saharnym diabetom I tipa. [The state of the thyroid gland in children with impaired glucose tolerance and type I diabetes mellitus]. V sbornike: Pishchevaya neperenosimost' u detej. Sovremennye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i dietoterapii. Sbornik trudov. 2018: 88–6. (in Russian)
28. Smirnova M.M., Savenkova N.D., Tyrtova L.V., Gurina O.P. Tireoidnyj status u detej s gormonochuvstvitel'nym nefroticheskim sindromom. [Thyroid status in children with hormone-sensitive nephrotic syndrome]. Nefrologiya. 2011; 15(3): 51–5. (in Russian)
29. Smirnova M.M., Savenkova N.D., Tyrtova L.V., Gurina O.P. Chastota autoimmunnogo tireoidita u detej s razlichnymi variantami glomerulonefrita. [Частота аутоиммунного тиреоидита у детей с различными вариантами гломерулонефрита]. Pediatr. 2012: 3(3): 37–41. (in Russian)
30. Stroev Yu.I., Churilov L.P. Endokrinologiya podrostkov. [Endocrinology of adolescents]. Sankt-Peterburg: ELBI Publ.; 2004. (in Russian)
31. Strukov E.L., Pohlebkina A.A. Komorbidnost' pri zabolevaniyah shchitovidnoj zhelezy i zheludochno-

kishechnogo trakta u podrostkov. [Comorbidity in diseases of the thyroid gland and gastrointestinal tract in adolescents]. V sbornike: Sbornik trudov III Nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem "Sovremennye problemy podrostkovoj mediciny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi. Krotinskie chteniya". 2019: 266–72. (in Russian)

32. Havkin A.I., Gurova M.M., Novikova V.P. Primenenie indeksa komorbidnosti dlya ocenki vliyaniya sochetannoj patologii na harakter techeniya hronicheskogo gastroduodenita u podrostkov. [The use of the comorbidity index to assess the effect of combined pathology on the nature of the course of chronic gastroduodenitis in adolescents]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2018; 97(6): 19–25. (in Russian)
33. Havkin A.I., Zemskova E.A., Komarova O.N. Kliniko-instumental'nye osobennosti sochetannyh porazhenij shchitovidnoj zhelezy i zheludka u detej. [Clinical and instrumental features of combined lesions of the thyroid gland and stomach in children]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; 1(149): 68–73. (in Russian)
34. Havkin A.I., Kolosova A.D., Novikova V.P. Biologicheskaya rol' i klinicheskoe znachenie leptina v pediatrii. [The biological role and clinical significance of leptin in pediatrics]. Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2020; 15(4): 69–74. (in Russian)
35. Cercvadze L.K., Avdeeva M.V., Kir'yanova D.R., Erina M.Yu. Zakonomernosti razvitiya narushenij zhirovogo obmena u pacientov s gipotalamicheskim sindromom pri raznoj stepeni polovozrelosti organizma. [Regularities of the development of lipid metabolism disorders in patients with hypothalamic syndrome with different degrees of body maturity]. Medicina: teoriya i praktika. 2020; 5(2): 29–37. (in Russian)
36. Alptekin Gursoy. Rising thyroid cancer incidence in the world might be related to insulin resistance. Med Hypotheses. 2010; 74(1): 35–6. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.08.021. Epub 2009 Aug 31.
37. Ambrosi B., Masserini B., Iorio L. et al. Relationship of thyroid function with body mass index and insulin-resistance in euthyroid obese subjects. J Endocrinol Invest 2010; 33(9): 640–3. DOI: 10.1007/BF0334666.
38. Amouzegar A., Kazemian E., Abdi H. et al. Abdominal obesity phenotypes and incidence of thyroid autoimmunity: a 9-year follow-up. Endocrine Research. 2020; 45(3): 202–9. DOI: 10.1080/07435800.2020.1749847.
39. Ayturk S., Gursoy A., Kut A. et al. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. Eur. J. Endocrinol. 2009; 61: 599–605. DOI: 10.1530/EJE-09-0410.
40. Baranowska-Bik A., Bik W. The Association of Obesity with Autoimmune Thyroiditis and Thyroid Function-Possible Mechanisms of Bilateral Interaction. Int J Endocrinol. 2020; 2020: 8894792. DOI: 10.1155/2020/8894792
41. Cari M. Kitahara, Elizabeth A. Platz, Paul W. Ladenson et al. Body fatness and markers of thyroid function among U.S. men and women. PLoS One. 2012; 7(4): e34979. DOI: 10.1371/journal.pone.0034979. Epub 2012 Apr 12.
42. Ceccarini G., Flavell R.R., Butelman E.R. et al. PET imaging of leptin biodistribution and metabolism in rodents and primates. Cell Metabolism. 2009; 10: 148–59.
43. Chiarpenello Javier, Parma Ricardo, Carretto Hugo et al. To Assess the Relationship between Hyper-insulinism and Thyroid Nodules in Children with Overweight and Obesity. Endocrinol Metab Synd. 2015; 4: 3.
44. Duntas L.H., Orgiazzi J., Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. Clin Endocrinol (Oxf). 2011; 75: 1–9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x.
45. Fathima N., Narne P., Ishaq M. Association and gene-gene interaction analyses for polymorphic variants in CTLA-4 and FOXP3 genes: role in susceptibility to autoimmune thyroid disease. Endocrine. 2019; 64(3): 591–604. DOI: 10.1007/s12020-019-01859-3.
46. Feldt-Rasmussen U. Thyroid and leptin. Thyroid. 2007; 17: 413–9.
47. Duntas L.H., Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. Thyroid. 2013; 23: 646–53.
48. Friedman J.M., Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature. 1998; 395763–770.
49. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Gurova M.M. Prevalence of obesity among schoolchildren in St. Petersburg. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): A366.
50. Ittermann T., Markus M.R., Schipf S. et al. Metformin inhibits goitrogenous effects of type 2 diabetes. Eur. J. Endocrinol. 2013; 169: 9–15. DOI: 10.1530/EJE-13-0101.
51. Jaffe R.B. Mitogenic action, regulation, and localization of insulin-like growth factors in the human fetal adrenal gland. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993; 76: 968–76.
52. James P.T. Obesity: The worldwide epidemic. Clinics in Dermatology. 2004; 22: 276–80.
53. Kitahara C.M., Platz E.A., Ladenson P.W. et al. Body fatness and markers of thyroid function among U.S. men and women. PLoS ONE. 2012; 7: e34979. DOI: 10.1371/journal.pone.0034979.
54. Lee M.Y., Lin K.D., Hsiao P.J., Shin S.J. The association of diabetes mellitus with liver, colon, lung, and

prostate cancer is independent of hypertension, hyperlipidemia, and gout in Taiwanese patients. Metabolism. 2012; 61(2): 242–9.
55. López M., Alvarez C.V., Nogueiras R., Diéguez C. Energy balance regulation by thyroid hormones at central level. Trends in Molecular Medicine 2013; 19: 418–27.
56. Malaguarnera R., Frasca F., Garozzo A. et al. Insulin receptor isoforms and insulin-like growth factor receptor in human follicular cell precursors from papillary thyroid cancer and normal thyroid. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96: 766–74. DOI: 10.1210/jc.2010-1255.
57. Malaquarnera R., Morcavallo A., Belfiore A. The insulin and IGF-I pathway in endocrine glands carcinogenesis. J. Oncol. 2012; 2012. DOI: 10.1155/2012/635614.
58. Manji N., Boelaert K., Sheppard M. C. et al. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. Clin Endocrinol (Oxf). 2006; 64(2): 125–8. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02433. x.
59. Mullur R., Liu Y.-Y., Brent G. A. Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiological Reviews. 2014; 94(2): 355–82. DOI: 10.1152/physrev.00030.2013.
60. Navarro E., Funtikova A.N., Fto M., Schroeder H. Can metabolically healthy obesity be explained by diet, genetics, and inflammation? Molecular Nutrition & Food Research. 2015; 59(1): 75–93. DOI: 10.1002/mnfr.201400521
61. Noto H., Tsujimoto T., Sasazuki T., Noda M. Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Endocr Pract. 2011; 17(4): 616–28.
62. Novikova V.P., Gurova M.M., Gurina O.P. et al. Markers of endothelial dysfunction sVCAM-1, VEGF and metabolic status in obese adolescents Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): A118-A119.
63. Novikova V.P., Iur'ev V.V., Tkachenko E.I. et al. Chronic gastritis in children with concomitant diseases of the thyroid gland. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 7: 40–3, 114.
64. Pacifico L., Anania C., Ferraro F. et al. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. Clinica Chimica Acta. 2012; 413: 396–405.
65. Paolo Marzullo, Chiara Mele, Stefania Mai et al. The impact of the metabolic phenotype on thyroid function in obesity. Diabetol Metab Syndr. 2016; 8(1): 59.
66. Parvin Layegh, Abbas Asadi, Ali Jangjoo et al. Comparison of thyroid volume, TSH, free t4 and the prevalence of thyroid nodules in obese and non-obese subjects and correlation of these parameters with insulin resistance status. Caspian J Intern Med. 2020; 11(3): 278–82.
67. Patricia Borges dos Santos, Larissa Nascimento Gertrudes, Flavia Lucia Conceizro et al. Effects of Metformin on TSH Levels and Benign Nodular Goiter Volume in Patients Without Insulin Resistance or Iodine Insufficiency. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10: 465.
68. Paulus Y.M., Riedel E.R., Sabra M.M. et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with newly evaluated papillary thyroid cancer. Thyroid Res. 2014; 7(1): 7.
69. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. Current Opinion in Pediatrics 2011; 23: 415–20.
70. Santini F., Marzullo P., Rotondi M. et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. Eur J Endocrinol. 2014; 171: R137–R152. DOI: 10.1530/EJE-14-0067.
71. Song R.H., Wang B., Yao Q.M. et al. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Immunol. 2019; 10: 2349. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02349.
72. Tanaka K., Tsuji I., Tamakoshi A. et al. Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Diabetes mellitus and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol. 2014; 44(10): 986–99.
73. 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; 7(3): 37. DOI: 10.3390/jcm7030037.
74. Vanderpump M. P. J. The epidemiology of thyroid disease. British Medical Bulletin. 2011; 99(1): 39–51. DOI: 10.1093/bmb/ldr
75. Vorontsov P.V., Gurova M.M., Novikova V.P., Procopeva N.E. Proatherogenic composition of intestinal microbiota in overweight and obese children. Obesity Facts. 2019; 12(S1): 193.
76. Unuvar T., Anik A., Catli G. et al. Isolated hyperthyrotropinemia in childhood obesity and its relationship with metabolic parameters. J Endocrinol Invest. 2014; 37: 799–804.
77. Weiderpass E., Gridley G., Persson I. et al. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. Int J Cancer. 1997; 71(3): 360–3.
78. Weiss R., Dziura J., Burgert T.S. et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med. 2004; 350: 2362–74.
79. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. Clin Biochem Rev. 2005; 26(2): 19–39.
80. Wolters B., Lass N., Reinehr T. TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children. Eur J Endocrinol. 2013; 168: 323–9.
81. Yasemin Aydopan , Mustafa Altay, Oktay Linsal et al. An assessment of the relationship between thyroid

nodule characteristics, insulin resistance and arterial stiffness in euthyroid nodular goiter. Endocrine. 2018; 62(2): 440–7. DOI: 10.1007/s12020-018-1701-6. Epub 2018 Aug 6.

82. Yeo Y., Ma S.H., Hwang Y. et al. Diabetes mellitus and risk of thyroid cancer: a meta-analysis. PLoS One. 2014; 9(6): e98135.
83. Yevgeniya S. Kushchayeva, Sergiy V. Kushchayev, Megan Startzell et al. Thyroid Abnormalities in Patients with extreme Insulin resistance syndromes. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104(6): 2216–28. Published online 2019 Jan 16. DOI: 10.1210/jc.2018-02289.
84. Zimmermann-Belsing T., Brabant G., Holst J.J., Feldt-Rasmussen U. Circulating leptin and thyroid dysfunction. Eur J Endocrinol. 2003; 149: 257–71.