

УДК: 616-008.9+616-056.52)-092-036-06:(616.12-005.4+616.379-008.65)

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2018.02.010>

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ УСКЛАДНЕНОГО ХРОНІЧНОЮ ВІНЦЕВОЮ(ІШЕМІЧНОЮ) ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ II ТИПУ

Дутка Р.Я.¹, Вендзилович Ю.М.², Чмир Н.В.¹, Санدورська С.Ю.², Коноварт О.В.²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1 (зав. - проф. Дутка Р.Я.)

² КЗ ЛОР "Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний ендокринологічний центр" (головний лікар - Вендзилович Ю.М.)

Реферат

Мета. Встановити діагностичні та прогнозичні маркери хронічної ішемічної хвороби серця та цукрового діабету II типу як ускладнень метаболічного синдрому на основі вивчення гормональних показників, ліпідного спектру та ультрасонографії серця

Матеріал і методи. Обстежено 245 пацієнтів з метаболічним синдромом та ожирінням II - III ступеню. За клініко-лабораторними показниками виділено чотири групи пацієнтів: перша група - метаболічний синдром без ускладнень; друга група - метаболічний синдром, ускладнений хронічною ішемічною хворобою серця; третя група - метаболічний синдром, ускладнений хронічною ішемічною хворобою серця та компенсованим цукровим діабетом II типу; четверта група - метаболічний синдром, ускладнений хронічною ішемічною хворобою серця та декомпенсованим цукровим діабетом II типу; а також група контролю - практично здорові особи. Визначали рівень кортизолу, пролактину, вільного тироксину, тиреотропного гормону, показники ліпідного спектру, та досліджували структурно-функціональний стан міокарда за допомогою ехокардіографії.

Результати й обговорення. У пацієнтів першої групи виявлено підвищення рівня тиреотропного гормону, кортизолу та пролактину а також підвищений рівень тригліциєридів і ліпопротеїдів дуже низької щільності. У другій і третьій групах рівень кортизолу і пролактину не перевищував показників контролю при підвищенному рівні тиреотропного гормону. Однак, у пацієнтів другої групи виявлено збільшення рівнів холестерину, тригліциєридів, а також ліпопротеїдів низької щільності і ліпопротеїдів дуже низької щільності при зменшенні кількості ліпопротеїдів високої щільності. У третьій та четвертій групах рівень підвищення холестерину, тригліциєридів, ліпопротеїдів низької щільності та ліпопротеїдів дуже низької щільності був значнішим, ніж у попередніх групах. У четвертій групі виявлено підвищений рівень кортизолу, в жінок - пролактину, тиреотропний гормон не перевищував рівня контролю. У всіх групах виявлено збільшення холестерину, тригліциєридів а також ліпопротеїдів низької щільності і ліпопротеїдів дуже низької щільності, тоді як ліпопротеїди високої щільності були зменшені. У всіх групах виявлено дилатацію лівого передсердя, а також збільшення товщини міжшлунчикової перегородки. Отже, метаболічний синдром без ускладнень характеризується підвищеннем рівнів кортизолу, пролактину та тиреотропного гормону. При наявності ускладнень,

таких як хронічна ішемічна хвороба серця та компенсований цукровий діабет II типу кортизол і пролактин знаходяться на рівні контролю, при підвищенні тиреотропного гормону. При метаболічному синдромі з хронічною ішемічною хворобою серця та декомпенсованим цукровим діабетом II типу виявлено активацію кортизолу та пролактину як стресових гормонів на фоні контрольних рівнів тиреотропного гормону.

Висновок. При метаболічному синдромі встановлено патогенетичний зв'язок між порушеннями гормонального балансу, ліпідного обміну та структурно-функціональними змінами міокарда в залежності від розвитку ускладнень - хронічної ішемічної хвороби серця та цукрового діабету II типу.

Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, гормони

Abstract

PATOGENETIC AND CLINICAL FEATURES OF METABOLIC SYNDROME COMPLICATED BY CHRONIC CORONARY (ISCHEMIC) HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

DUTKA R.Ya.¹, VENDZYLOVYCH Yu.M.²,

CHMYR N.Yu.¹, SANDURSKA S.Yu.², KONOVART O.V.²

¹ The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

² KS ENT "Lviv Regional State Clinical Treatment and Diagnostic Endocrinology Center"

Aim. To determine the diagnostic and prognostic markers of chronic coronary heart disease and type II diabetes mellitus of as complications of metabolic syndrome on the basis of the study of hormonal indexes, lipid spectrum, and echocardiography.

Material and Methods. There were examined 245 patients with MS and obesity of II and III degrees. According to the results of the study, four groups of patients were defined: group 1 had metabolic syndrome without complications; group 2 had metabolic syndrome complicated by chronic coronary heart disease; group 3 had metabolic syndrome complicated by chronic coronary heart disease and compensated diabetes mellitus, type II; group 4 had metabolic syndrome complicated by chronic coronary heart disease and decompensated diabetes mellitus, type II; the control group included healthy individuals. The levels of cortisol, prolactin, free thyroxine, thyroid-stimulating hormone, lipid spectrum,

as well as structural and functional state of myocardium by means of echocardiography were determined in all patients.

Results and Discussion. Increased levels of thyroid-stimulating hormone, cortisol and prolactin, as well as of triglycerides and very low-density lipoprotein were diagnosed in group 1. In groups 2 and 3, the levels of cortisol and prolactin did not exceed the indexes of the controls along with an increased level of thyroid-stimulating hormone. However, the patients of group 2 showed the increase of the levels of cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein, and very low-density lipoprotein along with diminished amount of high-density lipoprotein. In groups 3 and 4, the increased levels of cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein were more significantly increased than in previous groups. The increased levels of cortisol, prolactin in women, and normal level of thyroid-stimulating hormone were found in group 4. The increase of cholesterol, triglycerides as well as low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein were revealed in all groups, while high-density lipoproteins were diminished. Dilatation of the left atrium, as well as an increase of interventricular septal thickness were revealed in all groups. Metabolic syndrome without complications is characterized by the increase of levels of cortisol, prolactin and thyroid-stimulating hormone. In the presence of complications, such as chronic coronary heart disease and compensated type II diabetes mellitus, cortisol and prolactin are at the control level, along with the increase of thyroid-stimulating hormone. Activation of cortisol and prolactin as stress hormones along with the control levels of thyroid-stimulating hormone were diagnosed in metabolic syndrome with chronic coronary heart disease and decompensated type II diabetes mellitus.

Conclusion. A pathogenetic connection was determined between hormonal balance disturbances, lipid spectrum, and structural and functional changes of myocardium depending on development of complications - chronic coronary heart disease and type II diabetes mellitus in metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, hormones

Вступ

Поширеність метаболічного синдрому (МС) в Європі, згідно критеріїв IDF, становить 41% серед чоловіків та 38% серед жінок [18]. За даними дослідження National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), поширеність МС серед дорослого населення в США становить 35% (30,3% - у чоловіків та 35,6% - у жінок) [13]. У зв'язку з цим є актуальною проблема вивчення МС як фактора ризику щодо розвитку таких хвороб як хронічна ішемічна хвороба серця (ХІХС) та цукровий діабет II типу (ЦД II типу). У літературі є неоднозначні погляди на патогенетичний та клінічний взаємозв'язок МС з розвитком згаданої патології. Значна увага надаєть-

ся вивченню на міжсистемному рівні функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-надиркової та тиреоїдної систем при МС, особливо це цікаво вже при наявності таких ускладнень, як ХІХС та ЦД II типу. У низці праць вивчали захисно-пристосувальні реакції вказаних систем, опосередковані впливом тиреотропного гормону (ТТГ), кортизолу, пролактину і значення цих гормонів у розвитку ожиріння та інсульнорезистентності, як ланок патогенезу ускладнень МС - ЦД II типу та ХІХС [1, 5, 9, 10, 16].

Отож, є потреба подальшого вивчення взаємозв'язку вже згаданих фізіологічно-активних субстанцій між собою та через їх вплив на показники ліпідного обміну та структурно-функціональних параметрів серця, оскільки важливим є пошук діагностичних маркерів, які б характеризували клініку МС і прогнозували розвиток ускладнень.

Матеріал і методи

Вивчено 245 пацієнтів віком від 35 до 67 років із МС, яких поділено на чотири групи. Усі пацієнти мали ожиріння II-III ступеню. У першу групу увійшли 82 пацієнти із МС без ускладнень 23 (28,05%) чоловіки та 59 (71,95%) жінок. Другу групу становили 44 особи із МС, ускладнених ХІХС, 17 (38,64%) чоловіків та 27 (61,36%) жінок. Третю групу склали 44 хворих із МС, ускладненим ХІХС а також ЦД II типу в стадії компенсації, із яких - 15 (34,09%) чоловіків та 29 (65,91%) жінок. До складу четвертої групи віднесли пацієнтів із МС, ускладнених ХІХС із ЦД II типу в стадії декомпенсації, це 75 хворих, із яких 24 (32%) чоловіки та 51 (68%) жінка. Контрольну групу представляли 40 практично здоровими осіб: 17 (42,5%) чоловіків та 23 (57,5%) жінки.

Критеріями виключення були наявність у пацієнтів супровідних гострих та хронічних захворювань, онкологічної патології, тощо.

Критеріями включення у пацієнтів із ХІХС була стабільна стенокардія I-II функціонального класу (I-IIФК) (згідно NYHA), серцево-судинна недостатність (ССН) I ступеню згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2017 р).

Діагноз МС поставлено згідно діагностичних критеріїв IDF (International Diabetes Federation).

Діагноз ЦД 2 типу встановлювали у відповідності до сумісних рекомендацій American Diabetes Association (ADA) та Європейської Асоціації із вивчення ЦД (EASD) щодо критеріїв діагностики ЦД, тобто при рівні глікемії натще 7,0 ммоль/л, і вище, та рівня глікозильованого гемоглобіну вище 6,5%. Критерієм диференціації ЦД на компенсовану та декомпенсовану форми був рівень глікозильованого гемоглобіну за рекомендаціями IDF (International Diabetes Federation).

Діагноз XIXС встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних критеріїв, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2017р), а також Американської асоціації серця (АНА).

Верифікацію ожиріння проводили згідно рекомендацій European Association for the Study of Obesity (EASO).

У всіх груп пацієнтів досліджували вміст кортизолу, пролактину, вільного тироксину (fT4), ТТГ. Кортизол визначали набором реактивів "ДС-ІФА-Стероїд-Кортизол" із застосуванням моноклональних антитіл методом імуноферментного аналізу (ІФА). Рівні ТТГ, fT4 та пролактину вивчали набором реактивів "ДС-ІФА-Тироїд-ТТГ" методом твердофазного імуноферментного аналізу. Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) визначали методом хроматографії за допомогою тест-системи "BIO-RAD" (США).

Показники ліпідного спектру оцінювалися згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology (ESC)) та Європейського товариства атеросклерозу (European Atherosclerosis Society (EAS) за 2017 рік. Рівень тригліциридів (ТГ) визначали набором реагентів "Тригліцириди "СпЛ" in Vitro", загального холестерину (ЗХС) - "Холестерин "СпЛ" колориметричним методом, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) - набором "Cholesterol liquicolor". Ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) розраховано за формулою W.T. Friedewald (1972):

$$\text{ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2);$$

Структурно-функціональний стан міокарда вивчали за допомогою ехокардіографії, яку проводили у В- і М-режимі на ультразвуковому апараті "Acusson Cypres" у відповідності до ре-

комендацій Американського ехокардіографічного товариства. Визначено передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗС ЛШ) у кінці діастоли, кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), фракцію викиду (ФВ), передньо-задній розмір ПШ, розмір висхідної аорти на рівні її клапанів.

Статистичне опрацювання проведено після створення бази даних в Microsoft Excel (2003). Статистичні характеристики подано у вигляді медіани, нижнього та верхнього квартилів. При порівнянні параметрів у двох незалежних групах використано U-критерій Манн-Вітні. Рівень значимості приймали $p < 0,05$.

Результати й обговорення

Неускладнена форма МС характеризується зростанням вмісту кортизолу, пролактину та ТТГ у порівнянні із контролем, що може свідчити про збереження бар'єрної функції й запобіганню ускладнень (табл. 1). Динаміка змін вивчених гормонів є аналогічною як при МС з XIXС, так і з МС з XIXС та ЦД компенсованої стадії, що виявляється зменшенням як кортизолу, так і пролактину у жінок при прямо пропорційному збільшенні ТТГ і вказує на розвиток ускладнення МС. При МС ускладненому XIXС з ЦД декомпенсованої стадії величини кортизолу та пролактину у жінок підвищились з одночасною нормалізацією ТТГ, підтверджуючи процеси декомпенсації.

Вивчені показники ліпідного обміну у пацієнтів із МС без ускладнень як XIXС так і ЦД характеризувалися збільшенням, передовсім, ТГ та ЛПДНЩ, при нормальніх рівнях холестерину, ЛПВЩ та ЛПНЩ. Для ускладненого МС із XIXС властиве збільшення холестерину, ТГ, а також ліпопротеїдів як низької, так і дуже низької щільності, тоді як ЛПВЩ були зменшені. Цукровий діабет компенсованої стадії у пацієнтів з XIXС на тлі МС характеризувався більш помітним зростанням холестерину, ТГ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ, тоді як ЛПВЩ відповідали контролю. При декомпенсованій стадії ЦД із вже вказаними патологіями, зміни аналогічні, але при цьому dochodить, передовсім, до максимального рівня вміст ТГ та ЛПДНЩ із одночасним максималь-

Таблиця 1

Показники гормонів у пацієнтів з МС, компенсованим та декомпенсованим ЦД II типу в порівнянні з контролем

Показники	Контрольна група	МС	МС з XIXC	МС з XIXC з ЦД II типу компенсованим	МС з XIXC з ЦД II типу декомпенсованим
Кортизол, нг/мл	159,68 [115,32;188,51] p1, p4	226,95 [154,98;292,56] p1	156,59 [121,78;271,38] p5	154,11 [99,95;203] p6	294,63 [205,78;348,54] p5 p6 p4
Пролактин (ж), нг/мл	10,9 [7,7;15,4]p1 p4	18,03 [12,26;30,7] p1	13,05 [8,95;25,39]	14,23 [9,73;22,0]	18,4 [13,44;33,41] p4
Пролактин (ч), нг/мл	7,15 [6,7;9,5]	12,485 [9,14;16,1]	8,2 [6,6;9,45]	8,04 [7,2;10,97]	9,8 [5,9;12,2]
TSH, мкОд/дл	1,91 [0,97;2,9] p1 p2 p3	2,55 [1,425;6,05] p1	2,85 [1,4;9,33] p2	3,005 [1,045;7,4] p3	2,42 [1,27;5,57]
fT4, нг/дг	1,38 [1,2;1,5]	1,35 [1,075;1,64]	1,355 [1,13;1,59]	1,23 [1,05;1,61]	1,4 [1,19;1,63]

ж- жінки, ч- чоловіки

p1 - різниця вірогідна між групами МС та контролем

p2 - різниця вірогідна між групами МС з XIXC та контролем

p3 - різниця вірогідна між групами МС з XIXC з компенсованим ЦД II типу та контролем

p4 - різниця вірогідна між групами МС з XIXC з декомпенсованим ЦД II типу та контролем

p5 - різниця вірогідна між групами МС з XIXC та МС з XIXC з декомпенсованим ЦД II типу

p6 - різниця вірогідна між групами МС з XIXC з компенсованим ЦД II типу та МС з XIXC з декомпенсованим ЦД II типу

ним зменшенням ЛПВЩ, які можуть слугувати показниками процесів як декомпенсації, так й важкості комбінованої патології. На нашу думку, специфічним показником, який вказує на ступінь як компенсації, так і декомпенсації ЦД у наших пацієнтів може виступати ЛПВЩ, нормальний

рівень яких відображає ЦД компенсовану стадію, тоді як максимальне їх зниження характеризує ЦД в декомпенсованій стадії.

Щодо змін ультрасонографічних параметрів серця (табл. 3), слід звернути увагу на два показники, які статистично змінюються при

Таблиця 2

Показники ліпідного спектру у пацієнтів з МС, XIXC та ЦД II типу

Показники	Контрольна група	МС	МС з XIXC	МС з XIXC з ЦД компенсованим	МС з XIXC з ЦД дедекомпенсованим
Холестерин ммол/л	4,8 [3,89; 5,19] p2 p4	5,04 [4,43;5,5] p5	5,41 [4,995;6,51] p5 p2	5,41 [4,21;6,02] p8	5,755 [5,02;7,05] p8 p4
Тригліцириди ммол/л	0,85 [0,69; 0,94] p1 p2 p3 p4	1,9 [1,73;2,21] p1	1,95 [1,38;2,48] p7 p2	2,155 [1,4;2,78] p8 p3	2,57 [1,86;3,62] p7 p8 p4
ЛПВЩ ммол/л	1,25 [1,03; 1,54] p2 p4	1,20 [0,98;1,39] p5	0,89 [0,8;1,02] p5 p6 p7 p2	1,25 [0,97;1,54] p6 p8	1,07 [0,88;1,24] p7 p8 p4
ЛПНЩ ммол/л	3,24 [1,87; 3,54] p2 p4	3,0 [2,54;3,29] p5	3,9 [3,24;4,56] p5 p6 p2	3,02 [2,41;3,47] p6	3,64 [2,31;4,29] p4
ЛПДНЩ ммол/л	0,39 [0,31; 0,43] p1 p2 p3 p4	0,86 [0,79;1,0] p1	0,89 [0,63;1,13] p7 p2	0,98 [0,64;1,26] p8 p3	1,12 [0,83;1,65] p7 p8 p4

p1 - різниця вірогідна між групами МС та контролем

p2 - різниця вірогідна між групами МС з XIXC та контролем

p3 - різниця вірогідна між групами МС з XIXC з компенсованим ЦД II типу та контролем

p4 - різниця вірогідна між групами МС з XIXC з декомпенсованим ЦД II типу та контролем

p5 - різниця вірогідна між групами МС з XIXC з МС

p6 - різниця вірогідна між групами МС з XIXC та МС з XIXC з компенсованим ЦД II типу

p7 - різниця вірогідна між групами МС з XIXC та МС з XIXC з декомпенсованим ЦД II типу

p8 - різниця вірогідна між групами МС з XIXC з компенсованим ЦД II типу та МС з XIXC з декомпенсованим ЦД II типу

Таблиця 3

Показники ультрасонографії у пацієнтів з МС, XIXC та ЦД II типу

Показники ЕхоКГ	Контрольна група	МС	МС з XIXC	МС з XIXC з ЦД компенсованим	МС з XIXC з ЦД дедекомпенсованим
ПШ, см	2,0 [1,8; 2,2] р3	2,2 [1,8;2;3]	2,05 [1,7;2,6]	2,4 [1,8;2,5] р7 р3	1,6 [1,4;2,3] р7
Аорта, см	2,8 [2,45; 3,15] р3	3,0 [2,6;3,25]	3,2 [3,1;3,3]	3,3 [3,2;3,4] р3	3,25 [3,2;3,5]
ТМШП, см	0,9 [0,9 ;1,0] р1 р2 р3 р4	1,1 [0,85;1,2] р5 р1	1,2 [1,1;1,13] р5 р2	1,3 [1,2;1,4] р3	1,275 [1,2;1,3] р4
ТЗСТ ЛШ, см	0,9 [0,9; 1,0] р2 р3 р4	1,0 [0,8;1,15] р5	1,2 [1,1;1,3] р5 р2	1,3 [1,1;1,3] р3	1,2 [1,1;1,4] р4
КДР ЛШ, см	4,7 [4,35; 4,95] р2 р3 р4	4,4 [4,15;4,75] р5	4,95 [4,65;5,1] р5 р2	5,0 [4,8;5,5] р3	5,2 [4,9;5,4] р4
ФВ, %	62 [60; 65] р2 р3 р4	64,5 [61,0;66,5]	62,0 [60,0;65,5] р6 р2	60,0 [57,0;64,0] р3	60,0 [56,0;62,0] р6 р4
ЛП, см	3,1 [2,9; 3,4] р1 р2 р3 р4	3,75 [3,4;4,1] р1	4,15 [3,5;4,35] р2	4,1 [3,8;4,2] р3	4,2 [3,7;4,3] р4

р1 - різниця вірогідна між групами МС та контролем

р2 - різниця вірогідна між групами МС з XIXC та контролем

р3 - різниця вірогідна між групами МС з XIXC з компенсованим ЦД II типу та контролем

р4 - різниця вірогідна між групами МС з XIXC з декомпенсованим ЦД II типу та контролем

р5 - різниця вірогідна між групами МС та XIXC з МС

р6 - різниця вірогідна між групами МС з XIXC та МС з XIXC з декомпенсованим ЦД II типу

р7 - різниця вірогідна між групами МС з XIXC з компенсованим ЦД II типу та МС з XIXC з декомпенсованим ЦД II типу

цій патології, а саме: це розмір ЛП, товщина МШП та ФВ. Прямопропорційне зростання передньо-заднього розміру ЛП, починаючи із неускладненого МС і закінчуєчи декомпенсовою формою ЦД, на тлі XIXC, МС супроводжується помірним, але вірогідним зниженням при цьому фракції викиду.

Висновок

Таким чином, патогенетичний взаємозв'язок вивчених нами гормонів з показниками ліпідного обміну на різних етапах розвитку ускладнень МС характеризується спочатку активацією кортизолу, пролактину та ТТГ, яка з однієї сторони впливає на атерогенні фракції ліпопротеїдів, з другої - індукує нормальну функцію підшлункової залози. Із виявом клінічних ознак XIXC вже виражено змінюється спектр ліпопротеїдних фракцій в першу чергу за рахунок зменшення ЛПВЩ та збільшення ЛПНІЩ та ТГ при одночасному зниженні гормональної активності як кортизолу, так і пролактину, при цьому ТТГ знаходиться на високому рівні, що і компенсує дану

патологію. Із виявом клінічних ознак ЦД дані показники не змінюються, що і є стримуючим фактором процесів декомпенсації за винятком ЛПВЩ, які вказують про якісно нові зміни в патогенезі ускладнень МС, що характеризує цю патологію. Зменшення ТТГ із одночасним подальшим зниженням ЛПВЩ на тлі змінених ліпідних сполук і неконтрольованої активації кортизолу та пролактину як стресових гормонів характеризує декомпенсовану ускладнену форму МС із XIXC та ЦД II типу. Клінічно ці зміни знаходять своє підтвердження у розмірах лівого передсердя та ФВ. Таким чином, вивчені нами гормональні показники та ліпідний спектр крові можна рекомендувати як діагностичні та прогностичні критерії розвитку ускладнень МС таких як XIXC та ЦД II типу.

Література

- Activated hypothalamic pituitary adrenal axis in patients with metabolic syndrome. P.Kazakou, V. Kyriazopoulou, M. Michalaki [et al.]. Hormone and metabolic research. - 2012. - Vol. 44(11). - P. 839-844.
- Association of diurnal patterns in salivary cortisol with

- type 2 diabetes in the Whitehall II study. R.A. Hackett, A. Steptoe, M. Kumari. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* - 2014. - Vol. 99(12). - P.4625-4631.
3. Components of the metabolic syndrome and risk of type 2 diabetes. S. C Marott, B. G. Nordestgaard, A. Tybjerg-Hansen, & M. Benn, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* - 2016. - Vol. 101(8). - P. 3212-3221.
4. Circulating prolactin and risk of type 2 diabetes: a prospective study. T. Wang, Y. Xu, M. Xu, [et al.]. *American journal of epidemiology.* - 2016. - Vol. 184(4). - P. 295-301.
5. Central prolactin modulates insulin sensitivity and insulin secretion in diabetic rats. S. Park, S Kang, H. W. Lee, & B.S Ko. *Neuroendocrinology.* - 2012. - Vol. 95(4). - P. 332-343.
6. Development of metabolic syndrome and electrocardiographic features of left ventricular hypertrophy in middle-aged working subjects. M. Rigato, F. Boscarini, G. Marcuzzo [et al.]. *JOURNAL OF ENDOCRINOLOGICAL INVESTIGATION.* - 2013. - Vol. 36. - Issue 11. - P. 1027-1031. DOI: 10.3275/9035
7. Diurnal salivary cortisol and urinary catecholamines are associated with diabetes mellitus: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. S. Champaneri, X. Xu, M. R. Carnethon, [et al.]. *Metabolism-Clinical and Experimental.* - 2012. - Vol. 61(7). - P. 986-995.
8. Joseph, J.J. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. J. J. Joseph, S. H. Golden, *Annals of the New York Academy of Sciences.* - 2017. - Vol.1391(1). - P. 20-34.
9. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: a systematic review. A. C. I Rodriguez, E. S Epel, M. L White, [et al.]. *Psychoneuroendocrinology.* - 2015. - Vol. 62. - P. 301-318.
10. Iwen K. Thyroid hormone and the metabolic syndrome.
- K. Iwen, E. Schroder, G. Brabant. *Eur Thyroid J.* - 2013. - Vol.2, Is.2. - P.83-92.
11. International Diabetes Federation Epidemiology Task Force Consensus Group. The IDF consensus world wide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. Brussels: 2005. (Available at: [ww.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf)).
12. Obesity Cardiomyopathy: Pathophysiologic Factors and Nosologic Reevaluation. S. Bhatheja, H.B. Panchal, H. Ventura, T.K. Paul. *Am J Med Sci.* - 2016. Aug; 352(2):219-22. doi: 10.1016/j.amjms.2016.05.014. Epub
13. Prevalence of Obesity and Trends in the Distribution of Body Mass Index Among US Adults, 1999-2010. K. M. Flegal, M. D. Carroll, B. K. Kit, C. L. Ogden. *JAMA.* - 2012. - Vol. 307(5). - P. 491-497. doi:10.1001/jama.2012.39.
14. Preclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Metabolic Syndrome. N. Avalon, D.M. Gopal, D.M. Mooney [et al.]. *American Journal Of Cardiology.* - 2014. - Vol.114(6).-P. 838-842.
15. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. A. Kautzky-Willer, J. Harreiter, G. Pacini. *Endocrine reviews.* - 2016. - Vol. 37(3). - P.278-316.
16. Stress hormones at rest and following exercise testing predict coronary artery disease severity and outcome. D. Popovic, S. Damjanovic, T.Djordjevic [et al.]. *Stress.* - 2017. - Vol. 20(5). - P. 523-531.
17. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. J.C. Ozouegwu, K.C. Obimba., C. D. Belonwu, & C. B. Unakalamba. *Journal of Physiology and Pathophysiology.* - 2013. - Vol. 4(4). - P. 46 -57.
18. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. J.V. Vliet-Ostaptchouk, M-L. Nuotio, S.N. Slagter [et al.]. *BMC Endocrine Disorders.* - 2014. - Vol.14(9) DOI: 10.1186/1472-6823-14-9