

УДК 616.441-008.6-02:546.15-022.252:613.25.

DOI: 10.22141/2224-0721.8.80.2016.89530

ЮЗВЕНКО Т.Ю.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ГІПОТИРЕОЗОМ ТА ОЖИРІННЯМ

**Резюме.** У зв'язку зі значною поширеністю як ожиріння, так і гіпотиреозу лікарям слід бути особливо уважними до можливої дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ) у пацієнтів з ожирінням. Існує двобічний зв'язок між гормонами ЩЗ і ожирінням: як гіпотиреоз може впливати на масу тіла, так і жирова тканина може змінювати рівень гормонів ЩЗ. Рівні тиреотропного гормона і вільного трийодтироніну при ожирінні часто підвищені, що опосередковується впливом лептину. При лікуванні гіпотиреозу препаратами левотироксину незначне зниження маси тіла зумовлюється втратою води, а не жиру. Селективні аналоги тиреоїдних гормонів, можливо, зможуть стати засобом для зниження маси тіла шляхом збільшення витрати енергії у пацієнтів з ожирінням при дотриманні гіпокалорійного харчування.

**Ключові слова:** ожиріння; гіпотиреоз

Ожиріння — гетерогенна група станів і синдромів, зумовлених нейрогормональними і метаболічними порушеннями, спільним проявом яких є надмірне накопичення жиру в організмі. Останніми десятиліттями поширеність ожиріння збільшується стрімкими темпами, досягаючи масштабів пандемії, і стає важким соціальним і економічним тягарем для сучасного суспільства. У клінічній практиці більшість хворих становлять пацієнти з екзогенно-конституційним ожирінням (E 66.0 за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду). Причинами надмірної маси тіла в цьому випадку є особливості способу життя і харчової поведінки (переважно надмірна калорійність їжі з домінуванням в раціоні жирів при порушеному добовому режимі харчування), а також недостатність щоденної фізичної активності щодо споживаної їжі.

На частку вторинного (симптоматичного) ожиріння припадає не більше 5 % випадків. Вторинне ожиріння розвивається як синдром внаслідок багатьох причин — генетичних аномалій (моногенні форми ожиріння і синдроми, що асоціюються з ожирінням), ендокринних захворювань, нейроінфекцій, травм або пухлин мозку, деяких соматичних захворювань. Ожиріння може бути ятрогенним, наприклад на тлі прийому комбінованих пероральних контрацептивів, антипсихотичних препаратів, антидепресантів, антидіабетичних препаратів та ін. Ендокринні порушення

можуть бути як наслідком, так і причиною надмірної маси тіла. Симптоматичне ожиріння супроводжує деякі ендокринні захворювання і може бути одним з перших їх клінічних проявів.

Гіпотиреоз традиційно відносять до станів, що асоціюються зі збільшенням маси тіла. Поширеність первинного гіпотиреозу як одного з найчастіших ендокринних захворювань становить від 0,1 до 10 %. Центральний (вторинний і третинний) гіпотиреоз є досить рідкісним станом (не більше 1 %) і поділяється на природжений і набутий. Природжений може бути ізольованим (пов'язаний з мутаціями гена  $\beta$ -субодиниці тиреотропного гормона (ТТГ) і гена рецептора тиреоліберину) і асоційованим з дефіцитом інших гормонів гіпофіза (пов'язаний з інактивуючими мутаціями гіпофізарних чинників транскрипції (HESX1, PROP-1, PIT-1)). Набутий вторинний гіпотиреоз у дорослих найчастіше розвивається при макроаденомах гіпофіза, після операцій і опромінення гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, при ішемічному і геморагічному некрозі гіпофіза, інфільтративних захворюваннях гіпоталамо-гіпофізарної ділянки і лімфоцитарному гіпофізиті.

Ожиріння, асоційоване з центральним гіпотиреозом, описане у пацієнтів з мутацією рецептора лептину. Більшість (до 54 %) пацієнтів з первинним гіпотиреозом повідомляють про збільшення маси тіла. При цьому первинний гіпотиреоз виявляють в 11,8 % пацієнтів

з морбідним ожирінням, а підвищення рівня ТТГ до субклінічного рівня — у 7,7 %. У когортному дослідженні Norwegian Nord-Trøndelag (15 020 еутиреодних пацієнтів, спостереження за якими проводилося впродовж 10,5 року) був продемонстрований взаємозв'язок між тиреоїдним статусом, масою тіла та індексом маси тіла (ІМТ). Встановлено, що у жінок підвищення рівня ТТГ на 1 мМО/л супроводжувалося збільшенням маси тіла на 0,9 кг, а ІМТ — на 0,3 кг/м<sup>2</sup>, тоді як у чоловіків — на 0,8 кг і 0,2 кг/м<sup>2</sup> відповідно.

Щитоподібна залоза (ЩЗ) щоденно продукує близько 100 мкг L-3,5,3',5'-тетрайодтироніну (Т<sub>4</sub>) і невелику кількість L-3,5,3'-трийодтироніну (Т<sub>3</sub>), велика частина якого утворюється на периферії під дією 5'-дейодиназа. Основні ефекти тиреоїдних гормонів реалізуються через зв'язування Т<sub>3</sub> з ядерними рецепторами (TR) α і β на рівні генома, хоча існує і їх негеномний вплив (на мембрану клітини, цитоплазму і мітохондрії). Ефект від геномної дії Т<sub>3</sub> може тривати від декількох годин до декількох днів. Негеномні ефекти Т<sub>3</sub> настають швидко і не залежать від інгібіторів транскрипції і синтезу білка.

Так, в ізольованих мітохондріях клітин печінки щурів Т<sub>3</sub> збільшує окислювальне фосфорилування впродовж декількох хвилин, однак припускають, що цей швидкий ефект опосередкований участю 3,3'-дийодтироніну (Т<sub>2</sub>). Рецептори тиреоїдних гормонів — лігандзалежні чинники транскрипції, які асоціюються з хроматином, додатковими ядерними білками і формують гетеродимерні комплекси, що зв'язуються з ділянками ДНК, так звані тиреоїдчутливими елементами (TRE). Зв'язування комплексу «ліганд — рецептор» з ДНК призводить до активації прилеглої гени і синтезу відповідних мРНК і білків, впливаючи таким чином на метаболізм ліпідів, вуглеводів, білків, жовчних кислот та інші процеси. Т<sub>3</sub> стимулює ліполіз у жировій тканині й окислення жирних кислот в печінці, знижує рівень холестерину, збільшуючи експресію рецептора ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

Тиреоїдні гормони стимулюють глюконеогенез в печінці, збільшують кількість транспортера GLUT-4 в скелетних м'язах, зменшують рівень інсуліну, посилюючи його деградацію. Тиреоїдні гормони збільшують основний обмін через Na-K-АТФазу і також взаємодіють з адренергічною нервовою системою для продукції тепла в умовах холоду. Цей процес, що називається адаптивним термогенезом, відбувається у бурій жировій тканині за участю як TR-α, так і TR-β. Виявлений вплив гормонів ЩЗ на розподіл жирової тканини: кількість підшкірної жирової тканини і співвідношення підшкірний/вісцеральний жир перебувають в оберненій залежності від рівня вільного Т<sub>4</sub>, а ТТГ позитивно корелює з товщиною підшкірного жиру. Подібний взаємозв'язок, мабуть, пояснюється різною експресією рецептора ТТГ і тиреоїдних гормонів у різних жирових депо: у багатьох дослідженнях було продемонстровано, що експресія тиреоїдного рецептора α і α1 збільшена в підшкірній жировій тканині порівняно з вісцеральною у пацієнтів з ожирінням, а експресія рецептора ТТГ у підшкірній жировій тканині корелює з ІМТ.

Дія гормонів ЩЗ багатогранна, і зниження її функції позначається майже на всіх видах життєдіяльності, сприяючи формуванню ожиріння. Класичною думкою щодо причини збільшення маси тіла при гіпотиреозі є зниження основного обміну.

При гіпотиреозі відбувається зниження споживання кисню тканинами (на 35–45 %), витрачання енергії та утилізації енергетичних субстратів, термогенезу. У пацієнтів з гіпотиреозом, які отримують замісну терапію левотироксином і перебувають в стані еутиреозу, навіть невелика зміна в дозуванні препарату асоціюється зі значимою зміною основного обміну. Для гіпотиреозу характерні зниження ударного об'єму серця, скоротливості міокарда, брадикардія, що призводить до зниження серцевого викиду (до 50 % від норми) і, відповідно, ниркового кровотоку. При цьому знижується гломерулярна фільтрація, страждає також тубулярна реабсорбція і секреція, викликаючи затримку рідини, яка проявляється набряками і збільшенням маси тіла. При тривало існуючому гіпотиреозі відбувається зниження кліренсу і збільшення синтезу гіалуронану (гіалуронової кислоти) — несольованого глюкозаміноглікану, що накопичується в шкірі, міокарді, нирках, судинах.

Гіалуронова кислота відрізняється великою гігроскопічністю: при гідратації вона здатна збільшуватися в 1000 разів від її сухої ваги, що призводить до значимого збільшення тканин у розмірах. Внаслідок зниження перистальтики і депонування глікопротеїнів у стінці кишечника розвиваються запори, які можуть призводити до кишкової непрохідності. При тяжкому гіпотиреозі можливе виникнення мегаколону і міхоедема ileus. У хворих на гіпотиреоз і ожиріння розвиваються атерогенні зрушення в ліпідному спектрі: відбувається підвищення рівня загального холестерину і ЛПНЩ, іноді — ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) (за рахунок ЛПВЩ-2 у зв'язку з порушенням печінкової метаболізації до ЛПВЩ-3). Причина цих змін полягає в зниженні синтезу жирних кислот і ліполізу, а їх вираженість прямо пропорційна рівню ТТГ і обернено пропорційна до рівня вільного Т<sub>4</sub>.

Атерогенні зміни виявляють вже при субклінічному гіпотиреозі, і рівень холестерину може нормалізуватися на тлі замісної терапії. Дослідження показали, що адипоцити і преадипоцити як людини, так і тварин експресують рецептори ТТГ. Дія тиреотропіну на рецептори ТТГ у жировій тканині викликає диференціювання преадипоцитів в адипоцити, що, у свою чергу, стимулює адипогенез.

Підсумовуючи вищесказане, слід відзначити, що гіпотиреоз не призводить до вираженого ожиріння. Однак при поєднанні із вже наявним у пацієнта аліментарним ожирінням може ускладнювати його лікування. Останнім часом вивчається взаємодія тиреоїдних гормонів і жирової тканини. Як з'ясувалося, цей процес не є одностороннім. Було встановлено, що ТТГ перебуває на верхній межі норми або збільшений у дітей, підлітків і дорослих з ожирінням і вищий, ніж у пацієнтів без надлишку маси тіла.

У багатьох дослідженнях встановлено позитивну кореляцію між рівнем лептину і ТТГ у пацієнтів з ожирінням, що відображає позитивну кореляцію між ТТГ та ІМТ. Лептин фізіологічно регулює енергетичний гомеостаз, інформуючи центральну нервову систему про запаси жирової тканини, впливає на нейроендокринні і поведінкові відповіді на переїдання, а ТТГ, у свою чергу, стимулює секрецію лептину в жировій тканині. Підвищення лептину викликає стимуляцію секреції тиреоліберину. Лептин керує місцевою продукцією  $T_3$ , змінюючи активність 5'-дейодиназ. Таким чином, лептин — важливий нейроендокринний регулятор осі «гіпоталамус — гіпофіз — ЩЗ», регулюючий експресію гена TRG в паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса, і при ожирінні відзначається зростання рівня ТТГ при нормальних або дещо підвищених значеннях  $T_4$  і  $T_3$ .

У пацієнтів з ожирінням експресія рецепторів ТТГ на адипоцитах нижча, ніж у людей без ожиріння, незважаючи на підвищений рівень ТТГ в крові, що може призводити до зниження стимуляції рецепторів тиреоїдних гормонів і дії гормонів ЩЗ, що, у свою чергу, викликає подальше підвищення рівнів ТТГ і вільного  $T_3$ . Таким чином, встановлюється стан периферичної резистентності до тиреоїдних гормонів, змінюється біоактивність ТТГ. Це хибне коло розривається при зниженні маси тіла, коли відновлюються розміри і функції зрілих адипоцитів, що призводить до нормалізації рівня ТТГ.

Діагностика гіпотиреозу ґрунтується на визначенні рівня ТТГ і вільного  $T_4$  і зазвичай не викликає утруднень. Як відомо, при перевищенні рівня ТТГ понад 10 мМО/л і зниженні рівня вільного  $T_4$  менше від нижньої межі референсних значень встановлюється діагноз первинного гіпотиреозу. Підвищення ТТГ до 10 мМО/л і збереження вільного  $T_4$  в межах референсних значень свідчить про субклінічний гіпотиреоз.

При необхідності досліджуються антитіла до тиреоїдної пероксидази. При помірно підвищеному рівні ТТГ, особливо при поєднанні з нормальним або дещо зміненим ліпідним профілем (що можна розглядати як параметр периферичної дії гормонів ЩЗ) і відсутності антитіл до тканини ЩЗ, доцільно визначити рівень вільного  $T_3$  для диференціальної діагностики субклінічного гіпотиреозу і фізіологічного підвищення ТТГ під дією лептину за описаним вище механізмом.

Спиратися на дані ультразвукового дослідження в цій ситуації не варто, оскільки при ожирінні (особливо морбідному) зниження ехогенності не завжди свідчить про автоімунне ураження ЩЗ.

Встановлення діагнозу при вторинному гіпотиреозі відбувається з урахуванням даних анамнезу (наявність у пацієнта макроаденоми гіпофіза і/або операцій на гіпоталамо-гіпофізарній ділянці). Характерними змінами є одночасне зниження рівнів ТТГ і вільного  $T_4$ , проте трапляються ситуації, коли ТТГ виявляється нормальним або навіть дещо підвищеним. В окремих випадках рекомендується проводити пробу з тиреоліберином. У пацієнтів із вторинним (центральним) гіпотиреозом для контролю замісної терапії показано визначення рівня вільного  $T_4$  або його індексу, але не рівня ТТГ.

Ефекти лікування тиреоїдної дисфункції відносно маси тіла досі не зовсім зрозумілі. При компенсації гіпотиреозу у частини пацієнтів маса тіла починає знижуватися за рахунок втрати надмірної рідини, але не жиру. Ступінь пригнічення ТТГ у пацієнтів з гіпотиреозом, які отримують замісну терапію левотироксином, не впливає на зміну маси тіла. Так, в проспективному дослідженні, що вивчало ефекти лікування пацієнтів з гіпотиреозом в групах з ТТГ 0,4–2,0 і 2,0–4,0 мМО/л, пацієнти з нижчим рівнем ТТГ мали більш високий рівень основного обміну, проте за один рік спостереження різниці в масі тіла, а також в масі жирової тканини не було виявлено.

Більше того, при довготривалому спостереженні за пацієнтами, які отримують супресивну терапію з приводу раку ЩЗ, виявлено збільшення маси тіла (на 3,2 % за 3–5 років, що можна порівняти із загальнопопуляційним рівнем).

В одному із досліджень, яке порівнювало терапію  $LT_3$  і  $LT_4$ , були продемонстровані переваги  $LT_3$ -терапії. При цьому спостерігалось вірогідне зниження маси тіла порівняно з терапією  $LT_4$ , причому за рахунок маси жирової тканини (на 5,3 % за даними рентгенівської денситометрії). В інших дослідженнях, що вивчали терапію  $LT_3$  і  $LT_3/T_4$ , подібні закономірності не були виявлені.

Слід відзначити, що тривають спроби використання гормонів ЩЗ у різних біологічно активних добавках для зниження маси тіла, що нерідко призводить до розвитку тяжких форм тиреотоксикозу, аж до тиреотоксичного періодичного паралічу.

Останнім часом вивчаються аналоги тиреоїдних гормонів та їх вплив на масу тіла. Основні ефекти тиреоїдних гормонів на серце і кістки реалізуються через  $\alpha$ -ізоформи тиреоїдних рецепторів, тоді як ефекти на печінку, зокрема вплив на ліпіди, відбуваються через  $\beta$ -рецептори. Селективні агоністи  $\beta$ -рецептора показали зниження маси тіла при дослідженні на тваринах, але не у людей, незважаючи на поліпшення ліпідного профілю. В одному з останніх досліджень з використанням 3,5-дійодо-L-тироніну було продемонстроване зниження маси тіла на 4 % без істотних змін в рівні ТТГ, вільних  $T_4$  і  $T_3$ .

Дослідження функції ЩЗ входить в стандарт обстеження пацієнтів з ожирінням. Враховуючи описані вище особливості зміни функції ЩЗ при ожирінні, інтерпретація отриманих даних і подальше дообстеження мають бути строго індивідуальними і ґрунтуватися на клініко-анамнестичних даних пацієнта.

Програма з лікування ожиріння у хворих на гіпотиреоз неодмінно повинна включати: індивідуальне гіпокалорійне харчування з урахуванням статі, віку, маси тіла і супутніх захворювань; щоденні помірні фізичні навантаження; при необхідності — медикаментозні препарати для зниження маси тіла, левотироксин у замісній дозі. Терапія надмірними дозами тиреоїдних гормонів для зниження маси тіла є невиправданою і може бути пов'язана з тяжкими ускладненнями.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Alevizaki M., Saltiki K., Voidonikola P. et al. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals // *Eur. J. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 16. — P. 459-465.
2. Antonelli A., Fallahi P., Ferrari S.M. et al. 3,5-diiodo-L-thyronine increases resting metabolic rate and reduces body weight without undesirable side effects // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* — 2011. — Vol. 25. — P. 655-660.
3. Bastemir M., Akin F., Alkis E. et al. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function // *Swiss. Med. Wkly.* — 2007. — Vol. 137. — P. 29-30.
4. Baxter J.D., Webb P. Thyroid hormone mimetics: potential applications in atherosclerosis, obesity and type 2 diabetes // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2009. — Vol. 8. — P. 308-320.
5. Boeving A., Paz-Filho G., Radominski R.B. et al. Low-normal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study // *Thyroid.* — 2011. — Vol. 21. — P. 355-360.
6. Celi F.S., Zemska M., Linderman J.D. et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. 3466-3474.
7. De Pergola G., Ciampolillo A., Paolotti S., Trerotoli P., Giorgino R. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2007. — Vol. 67. — P. 265-266.
8. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H. et al. *Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association* // *Endocr. Pract.* — 2012. — Vol. 11. — P. 1-207.
9. Karmisholt J., Andersen S., Laurberg P. Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. 99-103.
10. Kaptein E.M., Beale E., Chan L.S. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94. — P. 3663-3675.
11. Ladenson P.W., Kristensen J.D., Ridgway E.C. et al. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 906-916.
12. Lu S., Guan Q., Liu Y. et al. Role of extrathyroidal TSHR expression in adipocyte differentiation and its association with obesity // *Lipids Health Dis.* — 2012. — Vol. 11. — P. 17.
13. Ortega F.J., Moreno-Navarrete J.M., Ribas V. et al. Subcutaneous fat shows higher thyroid hormone receptor- $\alpha$ 1 gene expression than omental fat // *Obesity (Silver Spring)*. — 2009. — Vol. 17. — P. 2134-2141.
14. Polotsky H.N., Brokhin M., Omry G. et al. Iatrogenic hyperthyroidism does not promote weight loss or prevent ageing-related increases in body mass in thyroid cancer survivors // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2012. — Vol. 76. — P. 582-585.
15. Rotondi M., Cappelli C., Leporati P. A hypoechoic pattern of the thyroid at ultrasound does not indicate autoimmune thyroid diseases in patients with morbid obesity // *European Journal of Endocrinology*. — 2010. — Vol. 163. — P. 105-109.
16. Svare A., Nilsen T.I., Bjørø T. et al. Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2011. — Vol. 74. — P. 769-775.
17. Tang M.H., Chen S.P., Ng S.W. et al. Case series on a diversity of illicit weightreducing agents: from the well known to the unexpected // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 71. — P. 250-253.

Отримано 15.12.2016 ■

Юзвенко Т.Ю.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ, Україна

### ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ГИПОТИРЕОЗОМ И ОЖИРЕНИЕМ

**Резюме.** В связи с широким распространением как ожирения, так и гипотиреоза врачам необходимо быть особенно внимательными к возможной дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) у пациентов с ожирением. Существует двусторонняя связь между гормонами ЩЖ и ожирением: как гипотиреоз может влиять на массу тела, так и жировая ткань может изменять уровень гормонов ЩЖ. Уровни тиреотропного гормона и свободного трийодтиронина при ожирении часто оказываются

повышенными, что опосредовано действием лептина. При лечении гипотиреоза препаратами левотироксина небольшое снижение массы тела обусловлено потерей воды, а не жира. Селективные аналоги тиреоидных гормонов, возможно, смогут стать средством для снижения массы тела путем увеличения расхода энергии у пациентов с ожирением при соблюдении гипокалорийного питания.

**Ключевые слова:** ожирение; гипотиреоз

T.Y. Yuzvenko

Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### CORRELATION OF HYPOTHYROIDISM AND OBESITY

**Abstract.** Obesity and hypothyroidism are common diseases, and consequently clinicians should be particularly alert for the possible thyroid dysfunction in obese patients. The relationship between thyroid function and obesity is likely to be bidirectional, with hypothyroidism affecting weight, but obesity also influencing thyroid function. Both serum thyroid-stimulating hormone and fT3 are typi-

cally increased in obese individuals, likely mediated by leptin. Following LT4 treatment for overt hypothyroidism, weight loss appears due to water weight rather than fat. Selected thyroid analogs might be a means to improve weight loss by increasing energy expenditure in obese patients during lasting hypocaloric diet.

**Keywords:** obesity; hypothyroidism