

С.М. Захарова, к.м.н., Л.В. Савельева, к.м.н., М.И. Фадеева, ФГБУ «Эндокринологический научный центр Минздрава РФ», г. Москва

Ожирение и гипотиреоз

В связи с широким распространением как ожирения, так и гипотиреоза, врачам необходимо быть особенно внимательными к возможной дисфункции щитовидной железы у пациентов с ожирением. Существует двусторонняя связь между гормонами щитовидной железы и ожирением: как гипотиреоз может влиять на массу тела, так и жировая ткань может изменять уровень гормонов щитовидной железы. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного трийодтиронина (св.Т3) при ожирении часто оказывается повышенным, что ассоциируется с действием лептина. При лечении гипотиреоза препаратами L-тироксина 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 гипокалорийной диеты.

Ожирение представляет собой гетерогенную группу состояний и синдромов, обусловленных или осложнившихся нейрогормональными и метаболическими нарушениями, общим проявлением которых является избыточное накопление жира в организме.

В последние десятилетия распространенность ожирения увеличивается стремительными темпами, достигая масштабов пандемии, и становится тяжелым социальным и экономическим бременем для современного общества. В клинической практике основную массу больных составляют пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением (Е66.0 по МКБ-10). Причинами избыточной массы тела в этом случае являются особенности образа жизни и пищевого поведения (преимущественно избыточная калорийность пищи с преобладанием в рационе жиров при нарушенном суточном режиме питания), а также недостаточность ежедневной физической активности по отношению к потребляемой пище. На долю вторичного (симптоматического) ожирения приходится не более 5% случаев. Вторичное ожирение развивается как синдром вследствие ряда причин: генетических аномалий (моногоенные формы ожирения и синдромы, ассоциированные с ожирением), эндокринных заболеваний, нейроинфекций, травм или опухолей мозга, некоторых соматических заболеваний. Ожирение может быть ятрогенным, например, на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов, антипсихотических препаратов, антидепрессантов, гипогликемических препаратов и др.

Эндокринные нарушения могут быть как следствием, так и причиной избыточной массы тела. Симптоматическое ожирение сопутствует некоторым эндокринным заболеваниям и может являться одним из первых их клинических симптомов.

Гипотиреоз традиционно относят к состояниям, ассоциированным с набором массы тела. Распространенность первичного гипотиреоза как одного из самых часто встречающихся эндокринных заболеваний составляет 0,1-10%. Центральный (вторичный и третичный) гипотиреоз является достаточно редким состоянием (не более 1%) и подразделяется на врожденный и приобретенный. Врожденный может быть изолированным (связан с мутациями гена β-субъединицы ТТГ и гена рецептора тиреолиберина) и ассоциированным с дефицитом других гормонов гипофиза (связан с инактивирующими мутациями гипофизарных факторов транскрипции (HESX1, PROP-1, PIT-1). Приобретенный вторичный гипотиреоз у взрослых чаще всего развивается при макроаденомах гипофиза, после операций и облучений гипоталамо-гипофизарной области, при ишемическом и геморрагическом некрозе гипофиза, инфильтративных

заболеваниях гипоталамо-гипофизарной области и лимфоцитарном гипофизите. Тяжелое ожирение, ассоциированное с центральным гипотиреозом, описано у пациентов с мутацией рецептора лептина.

Большинство (до 54%) пациентов с первичным гипотиреозом сообщают об увеличении массы тела. При этом первичный гипотиреоз выявляется у 11,8% пациентов с морбидным ожирением, а повышение уровня ТТГ до субклинического уровня — у 7,7%. В когортном исследовании Norwegian Nord-Trandelag (15 020 эутиреоидных пациентов, наблюдение за которыми проводилось в течение 10,5 года) была продемонстрирована взаимосвязь между тиреоидным статусом, массой тела и индексом массы тела (ИМТ). Показано, что у женщин повышение уровня ТТГ на 1 мМЕ/л сопровождалось увеличением массы тела на 0,9 кг, а ИМТ — на 0,3 кг/м², в то время как у мужчин на 0,8 кг и 0,2 кг/м² соответственно.

Механизм действия гормонов щитовидной железы

Щитовидная железа ежедневно продуцирует около 100 мкг L-3,5,3',5'-тетрайодтиронина (Т4) и небольшое количество L-3,5,3'-трийодтиронина (Т3), большая часть которого образуется на периферии под действием 5'-дейодиназ. Основные эффекты тиреоидных гормонов реализуются через связывание Т3 с ядерными рецепторами (TR) α и β на уровне генома, хотя имеет место и негеномное влияние (на мембрану клетки, цитоплазму и митохондрии). Эффект от геномного действия Т3 может варьировать от нескольких часов до нескольких дней. Негеномные эффекты Т3 наступают быстро и не зависят от ингибиторов транскрипции и синтеза белка. Так, в изолированных митохондриях клеток печени крыс Т3 увеличивает окислительное фосфорилирование в течение нескольких минут, однако предполагают, что этот быстрый эффект опосредован участием 3,3'-дийодтиронина (Т2). Рецепторы тиреоидных гормонов представляют собой лигандзависимые факторы транскрипции, ассоциированные с хроматином, дополнительными ядерными белками, и формируют гетеродимерные комплексы, которые связываются с участками ДНК, так называемыми тиреоидчувствительными элементами (TRE). Связывание комплекса лиганд-рецептора с ДНК приводит к активации прилежащего гена и синтезу соответствующих мРНК и белков, влияя таким образом на метаболизм липидов, углеводов, белков, желчных кислот и другие процессы. Т3 стимулирует липолиз в жировой ткани и окисление жирных кислот в печени, снижает уровень холестерина, увеличивая экспрессию рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Тиреоидные гормоны

стимулируют глюконеогенез в печени, увеличивают количество транспортера GLUT-4 в скелетных мышцах, уменьшают уровень инсулина, усиливая его деградацию.

Тиреоидные гормоны увеличивают основной обмен через Na-K АТФ-азу и также взаимодействуют с адренергической нервной системой для продукции тепла в условиях холода. Этот процесс, называемый «адаптивным термогенезом», происходит в бурой жировой ткани при участии как TR β, так и TR α.

Выявлено влияние гормонов щитовидной железы на распределение жировой ткани: количество подкожной жировой ткани и соотношение подкожный/висцеральный жир находятся в обратной зависимости от уровня св.Т4, а ТТГ положительно коррелирует с толщиной подкожного жира. Подобная взаимосвязь, видимо, объясняется различной экспрессией рецептора ТТГ и тиреоидных гормонов в различных жировых депо: в ряде исследований было продемонстрировано, что экспрессия тиреоидного рецептора α и α₁ увеличена в подкожной жировой ткани по сравнению с висцеральной у пациентов с ожирением, а экспрессия рецептора ТТГ в подкожной жировой ткани коррелирует с ИМТ.

Механизм патогенеза и клинические проявления

Действие гормонов щитовидной железы многогранно, поэтому снижение ее функции сказывается почти на всех видах жизнедеятельности, способствуя формированию ожирения.

Классическим представлением об увеличении массы тела при гипотиреозе является снижение основного обмена. При гипотиреозе происходит снижение потребления кислорода тканями (на 35-45%), расходования энергии и утилизации энергетических субстратов, термогенеза. У пациентов с гипотиреозом, получающих заместительную терапию левотироксином и находящихся в состоянии эутиреоза, даже небольшое изменение в дозировке препарата ассоциируется со значимым изменением основного обмена.

Для гипотиреоза характерны уменьшение ударного объема сердца, сократимости миокарда, брадикардия, которые приводят к снижению сердечного выброса (до 50% от нормы) и, соответственно, почечного кровотока. При этом снижается гломерулярная фильтрация, страдает также тубулярная реабсорбция и секреция, вызывая задержку жидкости, которая проявляется отеками и увеличением массы тела.

При длительно существующем гипотиреозе происходит снижение клиренса и увеличение синтеза гиалуронана (гиалуроново́й кислоты) — несulfурированного глюкозаминогликана, накапливающегося в коже, миокарде, почках,

сосудах. Гиалуроно́вая кислота отличается большой гигроскопичностью: при гидратации она способна увеличиваться в 1000 раз от ее сухого веса, что приводит к значимому увеличению тканей в размерах.

Из-за снижения перистальтики и депонирования гликопротеинов в стенке кишечника развиваются запоры, которые могут приводить к кишечной непроходимости. При тяжелом гипотиреозе возможно возникновение мегаколона и myxedema ileus.

У больных гипотиреозом и ожирением развиваются атерогенные сдвиги в липидном спектре: происходит повышение уровня общего холестерина и ЛПНП, иногда ЛПВП (за счет ЛПВП-2 в связи с нарушением печеночной метаболизации до ЛПВП-3). Причина данных изменений кроется в снижении синтеза жирных кислот и липолиза, а их выраженность прямо пропорциональна уровню ТТГ и обратно пропорциональна уровню св.Т4. Атерогенные изменения обнаруживаются уже при субклиническом гипотиреозе, и уровень холестерина может нормализоваться на фоне заместительной терапии.

Исследования показали, что адипоциты и преадипоциты как человека, так и животных экспрессируют рецепторы ТТГ. Воздействие тиреотропина на рецепторы ТТГ в жировой ткани вызывает дифференцировку преадипоцитов в адипоциты, что, в свою очередь, стимулирует адипогенез.

Суммируя вышесказанное, хотелось бы отметить, что гипотиреоз не приводит к выраженному ожирению. Однако при сочетании с уже имеющимся у пациента алиментарным ожирением может осложнять его лечение.

В последнее время изучается взаимодействие тиреоидных гормонов и жировой ткани. Как выяснилось, этот процесс не является односторонним. Было замечено, что ТТГ находится на верхней границе нормы или увеличен у детей, подростков и взрослых с ожирением, а также выше, чем у пациентов без избытка массы тела. Ряд исследований показал, что существует положительная корреляция между уровнем лептина и ТТГ у пациентов с ожирением, которая отражает положительную корреляцию между ТТГ и ИМТ. Лептин физиологически регулирует энергетический гомеостаз, информируя ЦНС о запасах жировой ткани, влияет на нейроэндокринные и поведенческие ответы на переедание, а ТТГ, в свою очередь, стимулирует секрецию лептина в жировой ткани. Повышение лептина вызывает стимуляцию секреции тиролиберина. Лептин управляет местной продукцией Т3, изменяя активность 5'-дейодиназ. Таким образом, лептин является важным нейроэндокринным регулятором оси гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа, регулируя экспрессию гена TRγ в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, и при ожирении отмечается рост уровня ТТГ при нормальных или несколько повышенных значениях Т4 и Т3.

У пациентов с ожирением экспрессия рецепторов ТТГ на адипоцитах ниже, чем у людей без ожирения, несмотря на

Продолжение на стр. 50.

С.М. Захарова, к.м.н., Л.В. Савельева, к.м.н., М.И. Фадеева,
ФГБУ «Эндокринологический научный центр Минздрава РФ», г. Москва

Ожирение и гипотиреоз

Продолжение. Начало на стр. 49.

повышенный уровень ТТГ в крови, что может приводить к снижению стимуляции рецепторов тиреоидных гормонов и действию гормонов щитовидной железы, что, в свою очередь, вызывает дальнейшее повышение уровней ТТГ и св.Т3. Таким образом, устанавливается состояние периферической резистентности к тиреоидным гормонам, меняется биоактивность ТТГ. Этот порочный круг разрывается при снижении массы тела, когда восстанавливаются размеры и функции зрелых адипоцитов, что ведет к нормализации уровня ТТГ.

Особенности диагностики гипотиреоза

Диагностика гипотиреоза основана на определении уровня ТТГ и св.Т4 и в настоящее время обычно не вызывает затруднений. Как известно, при превышении уровня ТТГ более 10 МЕ/л и снижении уровня св.Т4 ниже нижней границы референсных значений устанавливается диагноз первичного гипотиреоза. Повышение ТТГ до 10 МЕ/л и сохранение св.Т4 в пределах референсных значений свидетельствуют о субклиническом гипотиреозе. При необходимости исследуются АТ-ТПО. При умеренно повышенном уровне ТТГ, особенно при сочетании с нормальным или незначительно измененным липидным профилем (что можно рассматривать как параметр периферического действия гормонов щитовидной

железы), и отсутствии антител к ткани щитовидной железы целесообразно определять уровень св.Т3 для дифференциальной диагностики субклинического гипотиреоза и физиологического повышения ТТГ под действием лептина по описанному выше механизму. Опираясь на данные ультразвукового исследования в этой ситуации не стоит, так как при ожирении (особенно морбидном) снижение эхогенности не всегда свидетельствует об аутоиммунном поражении щитовидной железы.

Постановка диагноза при вторичном гипотиреозе происходит с учетом данных анамнеза (наличие у пациента макроаденомы гипофиза и/или операций на гипоталамо-гипофизарной области). Характерными изменениями являются одновременное снижение уровней ТТГ и св.Т4, однако встречаются ситуации, когда ТТГ оказывается нормальным или даже несколько повышенным. В затруднительных случаях рекомендуется проводить пробу с тиреолиберином. У пациентов с вторичным (центральным) гипотиреозом для контроля заместительной терапии показано определение уровня св.Т4 или его индекса, но не уровня ТТГ.

Лечение: трудности и перспективы

Эффекты лечения тиреоидной дисфункции в отношении массы тела до сих пор не совсем понятны. При компенсации

гипотиреоза у части пациентов масса тела начинает снижаться за счет потери избыточной жидкости, но не жира. Степень подавления ТТГ у пациентов с гипотиреозом, получающих заместительную терапию левотироксином (L-T4), не влияет на изменение массы тела. Так, в проспективном исследовании, изучавшем эффекты лечения пациентов с гипотиреозом в группах с ТТГ 0,4-2,0 МЕ/л и 2,0-4,0 МЕ/л, пациенты с более низким уровнем ТТГ имели более высокий уровень основного обмена, однако за 1 год наблюдения разницы в массе тела, а также в массе жировой ткани и «тощей» массе выявлено не было. Более того, при одновременном наблюдении за пациентами, получающими супрессивную терапию по поводу рака щитовидной железы, выявлено увеличение массы тела (на 3,2% за 3-5 лет, что сопоставимо с общепопуляционным уровнем). В одном из исследований, сравнивающих L-T3- и L-T4-терапию, были продемонстрированы преимущества L-T3-терапии, которая приводила к значимому снижению массы тела по сравнению с терапией L-T4, причем за счет массы жировой ткани (на 5,3% по данным DEXA). В других исследованиях, изучавших терапию L-T3 и L-T3/T4, подобные закономерности выявлены не были. Хотелось бы отметить, что продолжают попытки использования гормонов щитовидной железы в различных биологически активных добавках для снижения массы тела, что нередко приводит к развитию тяжелых форм тиреотоксикоза вплоть до тиреотоксического периодического паралича.

В последнее время изучаются аналоги тиреоидных гормонов и их влияние на массу тела. Основные эффекты тиреоидных

гормонов на сердце и кости реализуются через α-изоформы тиреоидных рецепторов, в то время как эффекты на печень, в частности влияние на липиды, происходят через β-рецепторы. Селективные агонисты β-рецептора показали снижение массы тела при исследованиях на животных, но не у людей, несмотря на улучшение липидного профиля. В одном из последних исследований с использованием 3,5-дийодо-L-тиронина было продемонстрировано снижение массы тела на 4% без существенных изменений в уровне ТТГ, св.Т4 и св.Т3.

В заключение хотелось бы отметить, что исследование функции щитовидной железы входит в стандарт по обследованию пациентов с ожирением. Учитывая описанные выше особенности изменения функции щитовидной железы при ожирении, интерпретация полученных данных и необходимое дообследование должны быть строго индивидуальными и исходить из клинико-анамнестических данных пациента. Программа по лечению ожирения у больных с гипотиреозом непременно должна включать индивидуальное гипокалорийное питание с учетом пола, возраста, массы тела и сопутствующих заболеваний; ежедневные умеренные физические нагрузки; при необходимости фармакопрепараты для снижения массы тела, левотироксин в заместительной дозе. Терапия избыточными дозами тиреоидных гормонов для снижения массы тела является неоправданной и может быть сопряжена с тяжелыми осложнениями.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.

Ожирение и метаболизм, № 2, 2013 г.



ПЕРЕДПЛАТА НА 2014 РІК!

Здоров'я України®

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2014 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 521-86-98.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 200,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наші реквізити:

р/р 26000052613363 ФКВ «Приватбанк»,
розрахунковий центр, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ,
вул. Механізаторів, 2.

Телефон/факс відділу передплати (044) 521-86-98,
e-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції	Сума:																	Повідомлення												
	Платник:																													
	Місце проживання:																													
Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр																												
		Код ЄДРПОУ:										Розрахунковий рахунок:								МФО банку:										
		3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3	3	6	3	3	2	0	6	4	9		
Призначення та період платежу:																														
Платник:			Контролер:												Касир:															
Дата здійснення операції																														
	Сума:																													
	Платник:																													
	Місце проживання:																													
Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр																												
		Код ЄДРПОУ:										Розрахунковий рахунок:								МФО банку:										
		3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3	3	6	3	3	2	0	6	4	9		
Призначення та період платежу:																														
Платник:			Контролер:												Касир:															
Квитанція																														