

# Ожирение и гипотиреоз

Захарова С.М.\*, Савельева Л.В., Фадеева М.И.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва  
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

**Резюме.** В связи с широким распространением как ожирения, так и гипотиреоза, врачам необходимо быть особенно внимательным 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 ТТГ и св.Т3 при ожирении часто оказывается повышенным, что опосредовано 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. *Ключевые слова:* ожирение, гипотиреоз, ТТГ, лептин.

## Obesity and hypothyroidism

Zakharova S.M.\*, Savelieva L.V., Fadeeva M.I.

Endocrinology Research Centre; 11 Dmitry Ulyanov st., Moscow, Russia, 117036

**Resume.** Obesity and hypothyroidism are common diseases, and consequently clinicians should be particularly alert to the possibility of 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 typically increased in obese individuals, an effect likely mediated by leptin. Following L-T4 treatment for overt hypothyroidism, weight loss appears to be modest and mediated primarily by loss of water weight rather than fat. Selected thyroid analogs might be a means by which to improve weight loss by increasing energy expenditure in obese patients during continued caloric deprivation. *Keywords:* obesity, hypothyroidism, TSH, leptin.

\*Автор для переписки/Correspondence author – smzakharova@mail.ru

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 (Е 66.0 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 (моногенные формы ожирения и синдромы, ассоци-

ированные 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 проявлений.

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%. Центральным (вторичным и третичным) гипотиреоз является достаточно редким состоянием (не более 1%) и подразделяется на врожденный и приобретенный. Врожденный может быть изолированным (связан с мутациями гена  $\beta$ -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 гипотизите. Тяжелое ожирение, ассоциированное с центральным гипотиреозом, описано у пациентов с мутацией рецептора лептина.

Большинство (до 54%) пациентов с первичным гипотиреозом сообщают об увеличении веса. 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-Trøndelag (15 020 эутиреоидных пациентов, наблюдение за которыми проводилось в течение 10,5 лет) была продемонстрирована взаимосвязь между тиреоидным статусом, массой тела и 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/м<sup>2</sup>, в то время как у мужчин на 0,8 кг и 0,2 кг/м<sup>2</sup> 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 есть их 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 лиганд-зависимые 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-рецептор с ДНК приводит к активации прилежащего гена и синтезу соответствующих мРНК и белков, влияя, таким образом, на метаболизм липидов, углеводов, белков, желчных кислот и др. процессы. Т3 стимулирует липолиз в жировой ткани и окисление жирных кислот в печени, снижает уровень холестерина, увеличивая экспрессию рецептора 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 α, так и TR β.

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.

#### Механизмы патогенеза и клинические проявления

Действие гормонов щитовидной железы многогранно, и 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 снижение ударного объема сердца, сократимости миокарда, брадикардия, что приводит 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 веса.

При длительно существующем гипотиреозе происходит снижение клиренса и увеличение синтеза гиалуронана (гиалуроновой кислоты) — несulfированного глюкозаминогликана, накапливающегося в коже, миокарде, почках, сосудах. Гиалуроновая 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 *mixoedema ilieus*.

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 и 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 переизбыток, 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'-дейодиназы. Таким образом, лептин является важным нейроэндокринным регулятором оси гипоталамус–гипофиз–ЩЖ, регулируя экспрессию гена TRG 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 повышенный уровень ТТГ в крови, что может приводить к снижению стимуляции рецепторов тиреоидных гормонов и действию гормонов ЩЖ, 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 вы-

зывает 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 свидетельствует 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 ЩЖ) и отсутствии антител к ткани ЩЖ 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, т.к. 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 тиролиберином. 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 долговременном 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, сравнивающем 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 продолжаются попытки использования

гормонов щитовидной железы в различных биологически активных добавках (БАД) 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  $\alpha$ -изоформы тиреоидных рецепторов, в то время как эффекты на печень, в частности, влияние на липиды, происходят через  $\beta$ -рецепторы. Селективные агонисты  $\beta$ -рецептора показали снижение массы тела при исследовании на животных, но не у людей, несмотря на улучшение липидного профиля. В одном из последних исследований с использованием 3,5-дйодо-L-тиронины 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-anamnestических данных пациента. Программа по лечению ожирения у больных с гипотиреозом непременно должна включать: индивидуальное гипокалорийное питание с учетом пола, возраста, веса 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.

## Литература

1. Болезни щитовидной железы. Под редакцией Л.И.Бравермана. М.: Медицина, 2000; 1–3.
2. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. М., 2002; 15–16: 46.
3. Демидова Т.Ю., Галиева О.Р. К вопросу лечения субклинического гипотиреоза у больных ожирением. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2008; 4(1): 48–52.
4. Нейроэндокринология: клинические очерки. Под редакцией Маровой Е.И. Ярославль: Диа-пресс, 1999: 360–369.
5. al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 1118–1125.
6. Alevizaki M, Saltiki K, Voidonikola P, et al. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals. *Eur J Endocrinol.* 2009; 16: 459–465.
7. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, 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; 25: 655–660.
8. Asteria C. Central hypothyroidism: consequences in adult. *L P.* 1297-8.
9. Bastemir M., Akin F., Alkis E. et al. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function *Swiss. Med. Wkly.* 2007; V. 137. P. 29–30.
10. Baxter JD, Webb P. Thyroid hormone mimetics: potential applications in atherosclerosis, obesity and type 2 diabetes. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8:308–320.
11. Boeving A, Paz-Filho G, Radominski RB, et al. Low-normal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. *Thyroid* 2011; 21:355–360.
12. Boivin M., Camirand A., Carli F., Hoffer L.J. Silva J.L. Uncoupling protein-2 and -3 messenger ribonucleic acids in adipose tissue and skeletal muscle of healthy males: variability, factors affecting expression, and relation to measures of metabolic rate. *Journal of Clinical endocrinology and Metabolism.* 2000;82:5.
13. Boutcher SH and Dunn SL. Factors that may impede the weight loss response to exercise-based interventions. *Obes Rev*, November 1. 2009; 10(6): 671-80.
14. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Internal Med.* 2000; V. 160. P. 526–534.
15. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:3466–3474.
16. Chaffler A., Binart N., Scholmerich J. et al. Hypothesis paper brain talks with fat – evidence for a hypothalamic–pituitary–adipose axis? *Neuropeptid.* 2005; V. 39. P. 363–367.
17. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Thyroid*, October 1. 1996; 6(5): 497-504.
18. 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;67:265–266.
19. Emerson CH. Anthropomorphic thyroidopathies? *Thyroid* 2010; 20:1195–1197.
20. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, Vasan RS. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med.* 2008;168:587–592.
21. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.L., Pessah Pollack R., Singer P.A., Woeber K.A. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association *Endocr. Pract.* 2012; 11: 1–207.
22. Gianoukakis A.G., Jennings T.A., King C.S., Hyaluronin accumulation in thyroid tissue: Evidence for contributions from epithelial cells and fibroblasts. *Endocrinology.* 2007; 148 (1), 54-62.
23. Gorglia F, Lanni A, Barth J, Kadenbach B. Interaction of diiodothyronines with isolated cytochrome c oxidase. *FEBS Lett* 1994. 295-298. *Endocrinol.* 1995; V. 43(1). P. 55–68.
24. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62:487–491.
25. 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; 96:E99–E103.
26. Kaptein EM, Beale E, Chan LS. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:3663–3675.
27. Kok P, Roelfsema F, Langendonk JG, Frolich M, Burggraaf J, Meinders AE, Pijl H. High circulating thyrotropin levels in obese women are reduced after body weight loss induced by caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:4659–4663.
28. Knudsen N., Laurberg P., Rasmussen L.B. et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J. Clin. Endocr. Met.* 2005; V. 90. P. 4019–4024.
29. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, et al. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med.* 2010; 362:906–916.
30. 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; 11:17.
31. Menendez C, Baldelli R, Camina JP, Escudero B, Peino R, Dieguez C, Casanueva FF. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *J Endocrinol.* 2003; 176:7–12.
32. Michalaki M.A., Vagenakis A.G., Leonardou A.S. et al. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid.* 2006; V. 16.P. 73–78.
33. Montenegro J.Gonzalez O. Saracho R. Aguirre R., Martinez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *American Journal of Kidney disease.* 1996; 27 (2), 195-198.
34. Monzani F., Caraccio N., Kozakowa M., Dardano A., Vittone F., Virdis A. Effect of Levothyroxine Replacement on Lipid Profile and Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism: A Double-Blind, Placebo- Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* January 1. 1998; vol. 83 no. 1 140-143.
35. Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmino M, Camastra S, Niccolini P, Lamacchia M, Rossi M, Iervasi G, Ferrannini E. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: effects of weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:1001–1006.

36. Ortega FJ, Moreno-Navarrete JM, Ribas V, et al. Subcutaneous fat shows higher thyroid hormone receptor-alpha 1 gene expression than omental fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17:2134–2141.
37. Polotsky HN, Brokchin 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; 76:582–585.
38. Radetti G, Kleon W, Buzi F, Crivellaro C, Pappalardo L, di Iorgi N, Maghnie M. Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4749–4754.
39. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316:165–171.
40. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:3088–3091.
41. Rotondi M., Cappelli C., Loporati 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; 163: 105–109.
42. Rotondi M, Loporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, Magri F, Chiovato L. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol*. 2009; 160:403–408.
43. Scarabottolo L, Trezzi E, Roma P. Experimental hypothyroidism modulates the expression of the low density lipoprotein receptor by the liver. *Atherosclerosis*, March 1. 1986; 59(3): 329-33.
44. Sorisky A., Bell A. Gagnon A. TSH receptor in adipose cells. *Hormon. Met. Res*. 2000; V. 32. P. 468–474.
45. Svare A, Nilsen TI, Bjørø T, et al. Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 74:769–775.
46. Tang MH, Chen SP, Ng SW, et al. Case series on a diversity of illicit weightreducing agents: from the well known to the unexpected. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71:250–253.
47. Vanderpump M., Tunbridge W., French J. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow up of the Whickham survey. *Clin. Endocrinol*. 1995; V. 43(1). P. 55–68.
48. Weaver JU. Classical endocrine diseases causing obesity. *Front Horm Res*, January 1. 2008; 36: 212-28.
49. Wieshammer S. Et al. Acute hypothyroidism slows the rate of left ventricular diastolic relaxation. *Can.J.Physiol.pharmacol*. 1989; Vol.67.P.1007-1010.
50. Yen Paul M. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action . *Physiol Rev*. 2001;Vol. 81 no. 3. 1097-114.
51. Zulewski H., Muller B., Exer P. et al. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J. of Clin. Endocrinol. and Metab*. 1997; V. 82, N 3. P. 771–776.

---

Захарова С.М.	к.м.н., с.н.с. отделения терапии эндокринопатий лечебно-диагностического отдела ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: smzakharova@mail.ru
Савельева Л.В.	к.м.н., зав. отделением терапии эндокринопатий лечебно-диагностического отдела ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: larisa.savelieva@inbox.ru
Фадеева М.И.	н.с. отделения терапии эндокринопатий лечебно-диагностического отдела ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: fm2004@bk.ru

---