

Гормоны жировой ткани и функциональная активность щитовидной железы

Н.А. Петунина¹, Н.Э. Альтшулер¹, Н.Г. Ракова², Л.В. Трухина¹

¹Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования,
Первый медицинский Гос. Уч. имени И.М.Сеченова
(ректор – д.м.н., профессор, член-корр. РАМН П. В. Глыбочко)

²ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования

Резюме. В обзоре представлены современные данные литературы о физиологической и патофизиологической роли гормонов жировой ткани (адипонектина, резистина, лептина). Подробно рассмотрена роль адипоцитокинов в процессе атерогенеза. Приведены результаты зарубежных исследований о взаимосвязи субклинического гипотиреоза, липидного обмена и инсулинорезистентности, а также влиянии дисфункции щитовидной железы на секрецию адипоцитокинов. *Ключевые слова:* адипоцитокины, адипонектин, лептин, резистин, гипотиреоз, атерогенез.

Resume. The review presents a recent data from the literature on the physiologic and pathophysiologic role of adipose tissue hormones (adiponectin, resistin, leptin). The article details the role of adipocytokines in atherogenesis. It also presents the results of studies depicting the relationship between subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and insulin resistance as well as the impact of thyroid dysfunction upon the secretion of adipocytokines. *Key words:* adipocytokines, adiponectin, leptin, resistin, hypothyroidism, atherogenesis.

Распространенность манифестного гипотиреоза (МГ) в популяции составляет 0,2-2%, на субклиническую форму заболевания приходится 8-10,8%. Дефицит тиреоидных гормонов при МГ определяет многообразие клинических проявлений, включая изменения сердечно-сосудистой системы и липидного обмена. Особый интерес представляет субклиническая форма гипотиреоза (СГ), которая также является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в то же время патогенез развития этих нарушений остается не до конца изученным. Исследования последних лет вопросов взаимосвязи между повышением содержания тиреотропного гормона (ТТГ) и увеличением концентрации атерогенной формы холестерина достаточно противоречивы [10, 20]. Результаты одного из нидерландских исследований показали, что зависимость между уровнем ТТГ и липопротеидами низкой плотности (ХС-ЛПНП) существенно изменяется в зависимости от показателей, характеризующих чувствительность тканей к инсулину [25]. Mentuccia D. и соавт. (2002) и Canani L.H. и соавт. (2005) указывают, что при инсулинорезистентности невозможно полностью исключить снижение периферической дейодинации св.Т4. Уменьшение содержания внутриклеточного Т3 приводит к увеличению концентрации сывороточного ТТГ и снижению транскрипции GLUT4 в инсулиночувствительных тканях, тем самым способствуя развитию инсулинорезистентности [17, 6]. José Manuel Fernández-Real и соавт. (2006) установили, что отрицательная зависимость между погранично повышенным ТТГ и инсулиночувствительностью дает возможность предположить наличие периферической резистентности к действию гормонов щитовидной железы, что, в свою очередь, способствует развитию дисли-

пидемии [13]. Помимо этого, последнее десятилетие ознаменовалось активными исследованиями уровня адипоцитокинов (гормонов жировой ткани) и их возможной роли в патогенезе атеросклероза у пациентов с дисфункцией щитовидной железы. В настоящее время данные об изменении содержания адипоцитокинов (адипонектина, лептина и резистина) при дисфункции щитовидной железы противоречивы. Рассмотрим более подробно физиологическое и патофизиологическое значение некоторых адипоцитокинов.

Адипоцитокины – разнородная группа секретируемых жировой тканью сигнальных соединений с различными биологическими свойствами. К адипоцитокинам относят лептин, фактор некроза опухолей альфа (TNF-α), интерлейкин-6 (IL-6), трансформирующий фактор роста-бета, ингибитор 1 активатора плазминогена, ангиотензиноген, адипсин – белок, стимулирующий ацилирование, металлтионеин, а также эндокринные факторы семейства резистина и адипонектина [2].

В настоящее время наиболее изученным соединением является лептин. По данным литературы, это мономерный белок, вырабатываемый почти исключительно адипоцитами. Основной функцией лептина является обеспечение баланса между запасом жировой ткани, его расходом и потреблением пищи. Помимо этого, лептин способен опосредованно стимулировать нейроэндокринную адаптацию к голоданию, в частности, изменяя репродуктивную и тиреоидную функции [2]. Большинство современных исследователей указывают на несомненную роль лептина в атерогенезе и, следовательно, рассматривают увеличение содержания лептина в плазме крови как независимый фактор риска развития коронарных заболеваний. Доказано, что повышение

уровня лептина вызывает уменьшение эластичности артериальных стенок. У пациентов с ангиографически подтвержденным атеросклерозом высокий уровень лептина является прогностически неблагоприятным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений независимо от содержания в плазме крови липидов и С-реактивного белка [32]. Wallace A.M. и соавт. (2001) провели исследование, в котором приняли участие 377 мужчин с высоким уровнем плазменного лептина. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 5 лет, и авторы достоверно доказали, что коронарные расстройства в вышеуказанные сроки регистрировались чаще именно в группе лиц с гиперлептинемией [31]. Высокая концентрация лептина обладает выраженным ангиогенным действием и способствует артериальным тромбозам, активируя лептиновый рецептор тромбоцитов. Эти результаты свидетельствуют о крайне неблагоприятном воздействии высокого уровня лептина на структуру сосудистой стенки.

В настоящее время физиология и патофизиология резистина у грызунов изучены лучше, чем у человека. Несмотря на то, что мурилин (резистин у грызунов) и человеческий резистин на 59% тождественны по содержанию аминокислот, их паттерны экспрессии удивительным образом различаются. У мышей резистин преимущественно вырабатывается в белой жировой ткани в процессе дифференциации адипоцитов, и уровень содержания его соответствует массе жировой ткани [27]. Данные, свидетельствующие о продукции резистина жировыми клетками человека, крайне противоречивы [8, 2, 34, 18]. Некоторые исследователи выдвинули теорию, согласно которой резистин действует непосредственно в очаге воспаления, что подтверждается экспрессией резистина моноцитами [7, 19]. В клинических исследованиях уровень резистина коррелирует как с маркерами воспаления, так и с традиционными факторами риска развития атеросклероза [26]. На клеточном уровне резистин обладает свойством усиливать воспалительный эффект как у человека, так и у животных путем стимуляции провоспалительных цитокинов [4]. Помимо этого, на функциональном уровне резистин обладает свойством уменьшать эндотелий-зависимую и независимую вазодилатацию путем уменьшения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы [15]. Все эти данные могут свидетельствовать, что резистин напрямую включается в атерогенез, являясь молекулярным соединительным звеном между воспалительным процессом и атеросклерозом кровеносных сосудов [30].

Адипонектин, в отличие от большинства адипоцитокинов, оказывает протективное действие на сосудистую стенку. Он вырабатывается исключительно адипоцитами в период их дифференцировки, и его секреция стимулируется инсулином [5]. Адипонектин повышает эффективность ингибирующего действия инсулина на глюконеогенез в печени, усиливает захват глюкозы периферическими тканями; стимулирует окисление жирных кислот в мышцах, усиливая экспрессию белков, участвующих в метаболизме липидов. Синтез адипонектина замедляется при увеличении массы жировой ткани. Адипонектин, подобно лептину, способен воздействовать на обменные процессы в ЦНС, увеличивая

энергозатраты [2]. С-концевая глобулярная структура адипонектина, посредством использования gC1q рецепторов, обнаруженных в митохондриях клеток щитовидной железы, может регулировать продукцию тиреоидного гормона [14, 23, 24]. Антисклеротическое действие адипонектина включает в себя стимуляцию пролиферации эндотелия, ингибирование пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов, подавление экспрессии в эндотелии молекул адгезии VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) и ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), подавление трансформации моноцитов-макрофагов в пенстые клетки, ингибирование активности транскрипционного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa-B) в эндотелии, стимуляцию активности и экспрессии эндотелиальной NO-синтазы [2].

Особое внимание исследователей в последние годы привлекает роль адипоцитокинов в патогенезе атеросклероза и, как следствие, сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, страдающих гипотиреозом. Исследуя изменения в содержании гормонов жировой ткани на фоне дисфункции щитовидной железы, Yaturu S. и соавт. (2004 г.) оценивали уровень адипонектина, резистина и лептина у 69 пациентов с болезнью Грэйвса. Было отмечено, что концентрация сывороточного адипонектина и резистина была выше у пациентов с гипотиреозом, чем с гипотиреозом. Уровень резистина отрицательно коррелировал с уровнем ТТГ. Содержание адипонектина не зависело от содержания лептина или резистина. Дисфункция щитовидной железы не оказывала воздействия на уровень лептина. На основании вышесказанного авторы заключили, что дисфункция щитовидной железы влияет на уровень адипонектина и резистина, но не на уровень лептина [33].

Filipsson H. и соавт. (2007 г.) исследовали действие рекомбинантного человеческого ТТГ (RhТТГ) на экстракционные рецепторы, расположенные в жировой ткани, у 18 пациентов с вторичным гипотиреозом. RhТТГ-индуцированный эффект выявлялся у адипонектина и резистина. Более того, уровень адипонектина снижался при гипотиреозе. Это позволило авторам сделать вывод о том, что RhТТГ может воздействовать непосредственно на жировую ткань и, следовательно, влиять на уровень адипонектина и резистина в плазме крови [9].

В условиях ожирения физиологические эффекты лептина не проявляются, что связано с развитием лептинрезистентности [1]. Рассмотрим более подробно работу Pinkney J.H. и соавт. (1998 г.). Авторы определяли зависимость концентрации лептина в плазме от содержания циркулирующего норадреналина, ТТГ и свободного трийодтиронина (св.Т3). В исследовании участвовали 40 человек с впервые выявленными заболеваниями щитовидной железы и 69 пациентов с неизменной функцией щитовидной железы на фоне ожирения и без него. Высокое содержание уровня лептина было отмечено у больных с ожирением и гипотиреозом, низкое у худых пациентов и пациентов с гипертиреозом. Авторы сделали вывод, что изменение функции щитовидной железы влияет на секрецию лептина независимо от ожирения и содержания норад-

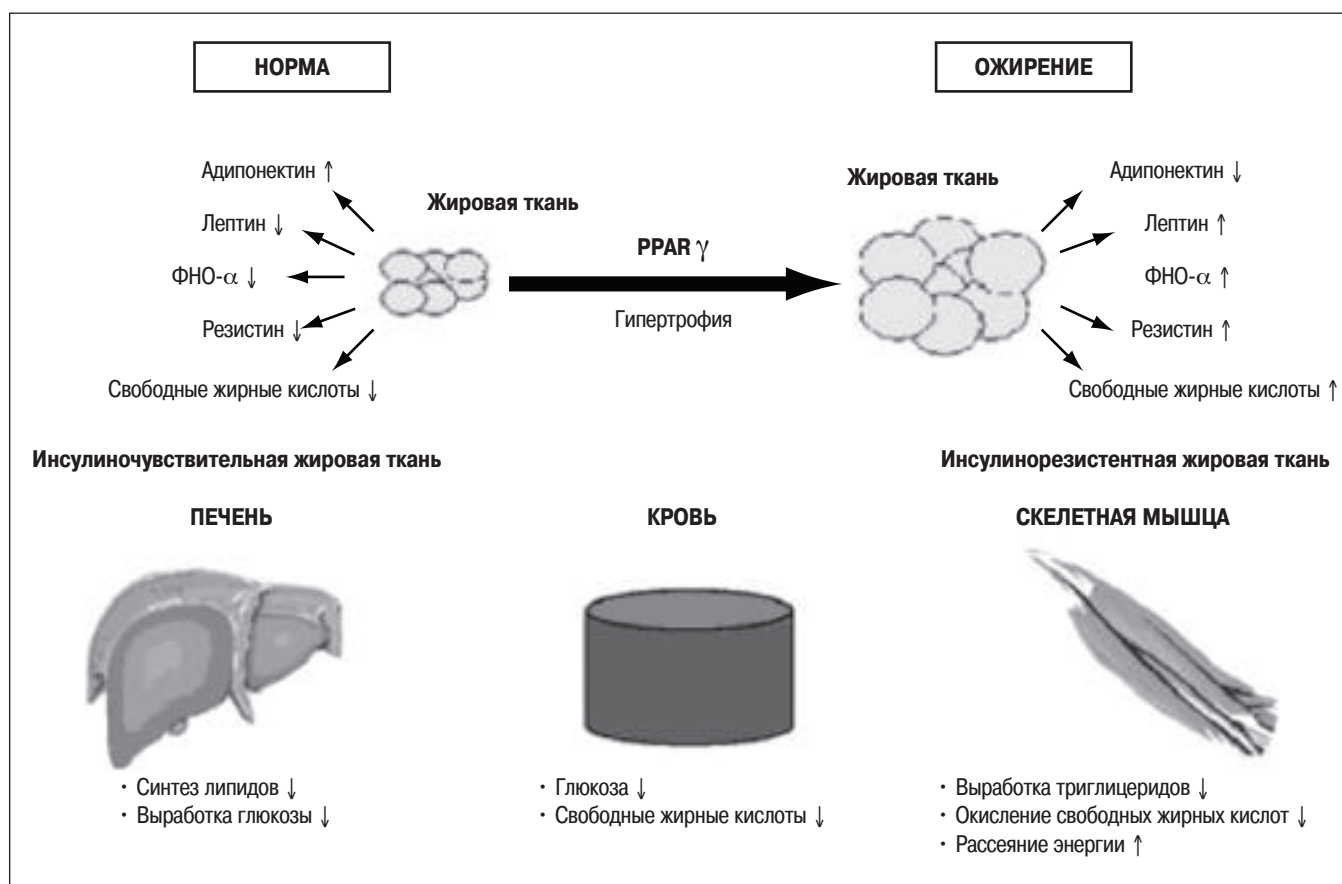


Рис. 1. Действие адипонектина на жировую ткань и периферические органы (по данным Ursula Meiera and Axel M. Gressner 2004) [29]

реналина [21]. В недавних исследованиях Iacobellis G и соавт. (2005 г.) получены данные, свидетельствующие о том, что, несмотря на эутиреоз, у пациентов с ожирением наблюдали зависимость между уровнем ТТГ и индексом массы тела. Уровень ТТГ при неизменном индексе массы тела положительно коррелировал с содержанием лептина и отрицательно с уровнем адипонектина [11]. Arago C.N. и соавт. (2007 г.) исследовали воздействие гипо- и гипертиреоза на содержание адипонектина в сыворотке в эксперименте. Авторы выявили повышенное содержание адипонектина в плазме крови при гипертиреозе, тогда как гипотиреоз не изменил концентрацию адипонектина. Также авторы отметили, что у взрослых крыс прослеживалась отрицательная зависимость между уровнем адипонектина и общей массой белой жировой висцеральной ткани, однако при гипотиреозе такой зависимости не наблюдалось. Выявлена положительная связь между содержанием в сыворотке адипонектина и массой бурой жировой ткани, основной ролью которой является терморегуляция [3]. Тиреоидные гормоны, наряду с симпатической нервной системой, служат эффекторами и в стимулирующем действии лептина на энергообмен.

В то же время, Iglesias P. и соавт. (2003 г.) не обнаружили взаимосвязи между уровнем лептина, резистина, адипонектина в плазме крови у 60 пациентов с дисфункцией щитовидной железы до и после достижения эутиреоза. Концентрация лептина в сыворотке оставалась низкой, как при гипертиреозе, так и при гипотиреозе. Однако после лечения гипотиреоза отмечалось увеличение содержания лептина. Также авторы сделали

вывод, что неадекватная секреция адипонектина не играет роли в метаболических изменениях, связанных с тиреоидной дисфункцией [12].

Santini F. и соавт. (2004 г.) оценивали взаимоотношения между тиреоидным статусом и адипоцитокинами у 45 пациентов. Авторы заключили, что обменные нарушения при дисфункции щитовидной железы не связаны с изменением уровня адипонектина и лептина [22].

Согласно результатам Teixeira P. и соавт. (2007 г.), у 34 пациентов с субклиническим гипотиреозом, даже при достижении ими эутиреоидного состояния, не изменялись ни инсулиночувствительность, ни уровень лептина в плазме [28]. Krassas G.E. и соавт. в 2006 г. в своей работе также не обнаружили зависимости между уровнем резистина и гипотиреозом. При достижении пациентами эутиреоза на фоне заместительной терапии содержание резистина не изменялось, независимо от количества инсулина в плазме и HOMA-IR, а также от антропометрических показателей [16].

Таким образом, несмотря на значительное количество работ, посвященных этой проблеме, исследования в значительной мере противоречивы и не дают полной картины об изменении содержания гормонов жировой ткани при различной степени тяжести гипотиреоза. Нет данных о роли гормонов жировой ткани в патогенезе атерогенных нарушений при СГ. В настоящее время можно только предположить, что в процессе атерогенеза при СГ, сопровождающемся инсулинорезистентностью, изменение содержания адипонектина, а также резистина, лептина, TNF- α и других атерогенных факторов имеет патогенетическое значение.

- Бессесен Д. Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика, лечение // М.: БИНОМ, 2006: 197.
- Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции // М.: Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа», 2008: 94–100.
- Aragao C.N., Souza L.L., Cabanelas A., Oliveira K.J. Effect of experimental hypo- and hyperthyroidism on serum adiponectin // *Metabolism* 2007; 56(1): 6–11.
- Bokarewa M., Nagaev I., Dahlberg L. et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties // *J Immunol* 2005; 174: 5789–95.
- Böckner A., Kratzsch J., Seidel B., et al. Adiponectin expression is dependent on differentiation of adipocytes // *In press*.
- Canani L.H., Capp C., Dora J.M., Souza Meyer E.L., Wagner M.S., Harney J.W., Larsen P.R., Gross J.L., Bianco A.C., Maia A.L. The type 2 deiodinase A/G (Thr92Ala) polymorphism is associated with decreased enzyme velocity and increased insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus // *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3472–8.
- Frankel D.S., Vasan R.S., D'Agostino R.B., Benjamin E.J., Levy D., Wang T.J., Meigs J.B. Resistin, Adiponectin, and Risk of Heart Failure: The Framingham Offspring Study // *JACC* 2009; 53: 754–62.
- Fain J.N., Cheema P.S., Bahouth S.W. et al. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture // *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 674–8.
- Filipsson H., Nystrom E., Johannsson G. An in vivo Study of the Direct Response of Recombinant Human THS in Serum Levels of Adipocytokines // *Thyroid* 2007; 17: 45, 136.
- Foldes J., Banos C., Winkler G. Szent Janos Korhaz. Subclinical hypothyroidism and arteriosclerosis // *Orv Hetil* 2004; 145(31): 1601–7.
- Iacobellis G., Ribaudo M.C., Zappaterreno A., Iannucci C.V., Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women // *Clin Endocrinol* 2005; 2: 487–91.
- Iglesias P., Alvarez Fidalgo P., Codoceo R., Diez J.J. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function // *Clin Endocrinol* 2003; 59: 621–9.
- Fernández-Real J.M., López-Bermejo A., Castro A., Casamitjana R., Ricart W. Thyroid Function Is Intrinsically Linked to Insulin Sensitivity and Endothelium-Dependent Vasodilation in Healthy Euthyroid Subjects // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91(9): 3337–43.
- Fernández-Real J.M., López-Bermejo A., Casamitjana R., Ricart W. Novel Interactions of Adiponectin with the Endocrine System and Inflammatory Parameters // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(6): 2714–8.
- Kougias P., Chai H., Lin P.H. et al. Adipocyte-derived cytokine resistin causes endothelial dysfunction of porcine coronary arteries // *J Vasc Surg* 2005: 691–8.
- Krassas G.E., Pontikides N., Loutis K., Koliakos G., Constantinidis T., Kaltsas T. Resistin levels are normal in hypothyroidism and remain unchanged after attainment of euthyroidism: relationship with insulin levels and anthropometric parameters // *J Endocrinol Invest* 2006; 29(7): 606–12.
- Mentuccia D., Proietti-Pannunzi L., Tanner K., Bacci V., Pollin T.I., Poehlman E.T., Shuldiner A.R., Celi F.S. Association between a novel variant of the human type 2 deiodinase gene Thr92Ala and insulin resistance // *Diabetes* 2002; 51: 880–3.
- Minn A.H., Patterson N.B., Pack S. et al. Resistin is expressed in pancreatic islets. // *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 641–5.
- Patel L., Buckels A.C., Kinghorn I.J., Murdock P.R., Holbrook J.D., Plumpton C., Macphee C.H., Smith S.A. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. // *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300(2): 472–6.
- Palmieri E.A., Fazio S., Lombardi G., Biondi B. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: a reason to treat? // *Treat Endocrinol* 2004; 3(4): 233–44.
- Pinkney J.H., Goodrick S.J., Katz J., Johnson A.B., Lightman S.L., Coppack S.W., Mohamed-Ali V. Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects // *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49(5): 569–72.
- Santini F., Marsili A., Mammoli C. et al. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions // *J Endocrinol Invest* 2004; 27(2): 5–7.
- Scherer P.E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H.F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes // *J Biol Chem* 1995; 270: 26746–9.
- Soltys B.J., Kang D., Gupta R.S. Localization of P32 protein (gC1q-R) in mitochondria and at specific extramitochondrial locations in normal tissues // *Histochem Cell Biol* 2000; 114: 245–55.
- Bakker S.J.L., ter Maaten J.C., Popp-Snijders C., J. Slaets P. J., Heine R.J., Rijk O. B. G. The Relationship between Thyrotropin and Low Density Lipoprotein Cholesterol Is Modified by Insulin Sensitivity in Healthy Euthyroid Subjects // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(3): 1206–11.
- Shetty G.K., Economides P.A., Horton E.S. et al. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes // *Diabetes Care* 2004; 27: 2450–7.
- Steppan C.M., Bailey S.T., Bhat S. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes // *Nature* 2001; 409: 307–12.
- Teixeria P., Vaisman M., Martins J., Soares D., Bráulio V., Buescu A., Cabral M., Cony A.P., Costa A.J. Effects of Levothyroxine Reposition on Insulin Sensitivity, Leptin Levels and Fat Mass in Patients with Subclinical Hypothyroidism // *Horm Res* 2007; 68(3): 21–91.
- Meiera U., Gressner A.M. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin // *Clinical Chemistry* 2004; 50: 1511–25.
- Verma S., Li S.H., Wang C.H. et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction // *Circulation* 2003; 108: 736–40.
- Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J., Kelly A., Shepherd J., Gaw A., Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) // *Circulation* 2001; 104: 3052–6.
- Wolk R., Berger P., Lennon R.J. et al. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis // *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1819–24.
- Yaturu S., Prado S., Grimes S.R. Changes in adipocyte hormones leptin, resistin, and adiponectin in thyroid dysfunction // *J Cell Biochem* 2004; 93: 491–6.
- Sagawa Y.S., Itoh H. et al. Resistin is expressed in the human placenta // *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1394–7.

Петунина Н.А.	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФППОВ им. И.М.Сеченова. E-mail: napetunina@mail.ru
Альтшулер Н.Э.	младший научный сотрудник кафедры эндокринологии ФППОВ им. И.М.Сеченова. E-mail: altsuler_natavan@mail.ru
Ракова Н.Г.	к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ГОУ ДПО РМАПО (Российская медицинская академия последипломного образования) E-mail: n_rakova@mail.ru
Трухина Л.В.	к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФППОВ им. И.М.Сеченова E-mail: trukhinal72@mail.ru