

Взаимодействия между щитовидной железой и жировой тканью в норме и при патологии

Расширенный реферат статьи Santini F., Marzullo P., Rotondi M, Ceccarini G., et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease // Eur J Endocrinol., 2014, Vol. 171, 137–152.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

Ожирение и заболевания щитовидной железы широко распространены в общей популяции и зачастую встречаются у одного и того же больного. Кроме случайных совпадений, можно предположить наличие прямой взаимосвязи между щитовидной железой и ожирением. Гормоны щитовидной железы принимают непосредственное участие в регуляции аппетита и расходования энергии, в то время как адипокины жировой ткани информируют ЦНС о запасах энергетических субстратов. Непрерывное взаимодействие между гормонами щитовидной железы и жировой тканью имеет большое значение в поддержании оптимального баланса энергии и массы тела. На настоящий момент не существует однозначного ответа на вопрос о том, играет ли ожирение роль в патогенезе заболеваний щитовидной железы. В этом обзоре подчеркиваются потенциальные сложности при диагностике дефицита гормонов щитовидной железы у пациентов с ожирением. Вне зависимости от проблемы целесообразности лечения субклинического и манифестного гипотиреоза с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза, в настоящее время не существует доказательств, на основании которых можно было бы рекомендовать терапию изолированного повышения уровня ТТГ пациентам с ожирением. Тироксин и трийодтиронин не могут использоваться в качестве медикаментозной терапии ожирения, тем не менее результаты доклинических исследований демонстрируют, что миметики гормонов ЩЖ могут оказаться эффективными в лечении ожирения и дислипидемии.

Ожирение и заболевания щитовидной железы (ЩЖ) широко распространены в общей популяции, и зачастую встречаются у одного и того же больного. Кроме случайного совпадения, можно предположить наличие прямой взаимосвязи между ЩЖ и ожирением [1–5]. Тиреоидные гормоны являются важной детерминантой расхода энергии и вносят существенный вклад в регулирование аппетита. С другой стороны, адипокины, синтезируемые жировой тканью, проходят через гематоэнцефалический барьер в ЦНС и потенциально могут оказывать влияние на функционирование системы гипоталамус-гипофиз-ЩЖ [1, 2, 5]. У пациентов с гипотиреозом традиционно наблюдается увеличение массы тела (в среднем на 2,86 кг) и его снижение на фоне компенсации гипотиреоза [6]. Снижение веса на фоне терапии гипотиреоза в основном обусловлено уменьшением количества безжировой ткани [7]. Одним из наиболее типичных симп-

томов тиреотоксикоза является уменьшение массы тела, что подтверждает влияние гормонов ЩЖ на вес [8].

Неоднократно предпринимались попытки назначать тиреоидные гормоны и/или их аналоги для лечения ожирения [1]. Дополнительным аргументом для подобных рекомендаций является частое обнаружение показателей ТТГ, выходящих за пределы референсных значений.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ожирение может быть связано с увеличением заболеваемости раком ЩЖ. Эта далеко неоднозначная ассоциация стала причиной развернувшейся дискуссии о возможных механизмах, лежащих в основе влияния ожирения на онкогенез в ЩЖ.

Влияние гормонов щитовидной железы на термогенез

Тироксин (Т₄) является основным гормоном, секретлируемым щито-

видной железой, и предшественником активной формы гормона, 3,5,3'-трийодтиронина (Т₃), который в основном образуется в периферических тканях путем 5'-дейодирования Т [9]. Синтез гормонов ЩЖ находится под контролем тиреотропного гормона (ТТГ), секретлируемого передней долей гипофиза. Т₃ и Т₄ действуют непосредственно на гипофиз и гипоталамус, обеспечивая отрицательную обратную связь [10].

Поддержание нормальной массы тела достигается за счет соблюдения баланса между потреблением и расходованием энергии. Расход энергии зависит от уровня основного обмена, физической активности и термического эффекта пищи. У теплокровных животных, например человека, Т₃ играет ключевую роль в поддержании температуры тела и отвечает за расходование 30 % основного обмена [11]. Усиление термогенеза, индуцированного Т₃, опосредуется через α-рецепторы гормонов ЩЖ [12, 13], в то время как β-рецепторы

гормонов ЩЖ являются важными регуляторами обмена холестерина [14]. Фенотип мышей, лишенных периферических рецепторов гормонов ЩЖ, характеризуется снижением скорости основного обмена, снижением температуры тела и непереносимостью холода [15]. Помимо влияния T_3 на термогенез, он может регулировать спонтанную двигательную активность. В работе Moffett S.X. и соавт. (2013) было показано, что инъекция T_3 в преоптическую область крыс с гипотиреозом сопровождается усилением двигательной активности [16].

Через взаимодействие с жировой тканью система гипоталамус-гипофиз-ЩЖ влияет на интенсивность метаболизма и термогенеза путем регуляции следующих параметров:

- 1) транскрипционных факторов, участвующих в адипогенезе белой и бурой жировой ткани;
- 2) генов, участвующих в метаболизме (липогенезе и липолизе) и окислении липидов;
- 3) генов, регулирующих термогенез в бурой жировой ткани [17].

Изоформы рецепторов тиреоидных гормонов α_1 , α_2 и β_1 экспрессированы в белой и бурой жировой ткани. В белой жировой ткани T_3 проявляет липолитическую активность [18], опосредованную цАМФ-зависимым механизмом и усиливающуюся под действием адренергической системы. Термогенез также регулируется гормонами ЩЖ на уровне гипоталамуса. Рецепторы тиреоидных гормонов, экспрессированные в гипоталамусе, модулируют симпатическую регуляцию белой жировой ткани [19]. Это способствует формированию отрицательного энергетического баланса на фоне тиреотоксикоза.

Под действием холода дейодиназа 2 типа увеличивает образование T_3 в бурой жировой ткани, усиливая термогенез [20]. Это основной путь так называемого адаптивного или факультативного несократительного термогенеза. Усиление термогенеза под действием T_3 в бурой жировой

ткани достигается за счет активации разобщающего белка 1 (UCP1) и, возможно, разобщающего белка 3 (UCP3). Не исключено, что в активацию термогенеза вовлечены дополнительные механизмы, такие как увеличение обмена кальция в саркоплазматическом ретикулуме [11]. В исследованиях на людях не было продемонстрировано изменения активности бурой жировой ткани, связанной с состояниями голодания или переедания [21]. В течение длительного времени считалось, что наличие бурой жировой ткани не имеет большого клинического значения в организме человека. Эта концепция была недавно пересмотрена, поскольку было обнаружено нарушение функционирования бурой жировой ткани при ожирении и значительное усиление термогенеза за счет активации бурой жировой ткани под действием холода [22–24]. Относительно недавно у грызунов был описан новый тип жировой ткани — «бежевый» [25]. Бежевые адипоциты содержатся в белой жировой ткани и экспрессируют гены, характерные для белой и бурой жировой ткани. В них присутствует разобщающий белок 1 в небольших концентрациях, что позволяет им при определенных условиях трансформироваться в бурые адипоциты. Неизвестно, оказывает ли трийодтиронин какое-либо влияние на бежевую жировую ткань. Во взрослом состоянии у человека бурая жировая ткань в основном представлена бежевыми адипоцитами [25, 26]. Плейотропные эффекты тиреоидных гормонов на адипогенез, термогенез и метаболизм позволили предположить, что заболевания щитовидной железы могут приводить к изменениям в жировой ткани.

Питание и гормоны щитовидной железы

Взаимосвязь гормонов щитовидной железы и питания активно изучалась около 30 лет назад [27–32]. Большинство выводов, сделанных в этих работах, можно считать актуальными и на сегодняшний день. У худых лиц при пе-

реедании образование трийодтиронина преобладает над синтезом тироксина. С другой стороны, ограничение калорийности приводит к снижению T_3 и увеличению уровня реверсивного T_3 как у лиц с нормальной массой тела, так и у пациентов с ожирением. Не исключено, что эти изменения связаны с калорийностью и составом пищи.

Ранние гипотезы, предполагавшие, что заболевания ЩЖ играют ключевую роль в развитии ожирения, и тем самым снимавшие ответственность с пациента и дающие возможность врачу назначить «таблетку» от ожирения, признаны несостоятельными [32].

Экспериментальные данные подтверждают важную роль T_4 и T_3 в регуляции аппетита. Периферическое введение T_3 млекопитающим оказывает катаболический эффект, приводя к снижению массы тела. Тем не менее введение гормонов ЩЖ непосредственно в гипоталамус приводит к повышению аппетита, потенциально способствуя увеличению веса. В состоянии натошак у мышей наблюдается увеличение активности дейодиназ и локального синтеза T_3 в аркуатном ядре гипоталамуса, способствуя стимуляции орексигенных нейронов гипоталамуса (нейропептида Y и агутиподобного белка) [33]. Кроме того, T_3 по принципу отрицательной обратной связи регулирует экспрессию меланокортиновых рецепторов 4 типа в гипоталамусе [34], ключевых медиаторов анорексигенных эффектов лептина [35]. Изменения активности гипоталамических дейодиназ 2 и 3 типов и большая доступность T_3 являются основными регуляторами сезонных колебаний массы тела у животных, впадающих в зимнюю спячку [36].

Взаимодействие между лептином и щитовидной железой

Лептин — гормон, секретируемый адипоцитами, является долгосрочным регулятором поддержания массы тела. Его эффекты заключаются в снижении аппетита, сти-

муляции расходования энергии [37] и двигательной активности [38]. Рецепторы лептина (Lep-Rb) экспрессированы преимущественно в ЦНС, но также присутствуют и в периферических органах, таких как легкие, поджелудочная железа, клетки крови и иммунные клетки [39, 40]. Помимо аркуатных ядер гипоталамуса, считающихся основным местом действия лептина, рецепторы лептина обнаружены в гипофизе и на нейронах паравентрикулярного ядра, секретирующих тиротропин-рилизинг-гормон (ТРГ) [41]. Голодание сопровождается снижением уровня циркулирующего лептина. Подавление системы гипоталамус-гипофиз-ЩЖ, обусловленное низким уровнем лептина, может играть определенную роль в адаптационных процессах при голодании.

Введение лептина грызунам в состоянии голодания приводило к снижению экспрессии ТРГ и повышению экспрессии дейодиназы 2 типа [42, 43], влияние на экспрессию ТТГ в гипофизе было менее выражено. Действие лептина на ТРГ в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса происходит непосредственно через нейроны ТРГ, экспрессирующие рецепторы лептина и опосредованно через продукцию меланоцитостимулирующего гормона нейронами проопиомеланокортина (ПОМК) [44].

У здоровых лиц циркадные ритмы ТТГ и лептина идентичны [45]. Подкожное введение лептина значительно нивелирует снижение секреции ТТГ, индуцированное длительным голоданием [46]. Эти данные свидетельствуют о том, что лептин участвует в регуляции продукции ТТГ. Таким образом, введение лептина в физиологических дозах может частично обратить вспять снижение концентрации гормонов ЩЖ, наблюдающееся при длительном голодании [47].

Снижение уровня лептина в сыворотке крови может действовать в качестве периферического сигнала, способного ингибировать ось гипоталамус-гипофиз-ЩЖ. Эта функция, осуществляемая на уровне гипоталамуса через инги-

бирование экспрессии и секреции ТРГ, направлена на экономию энергии в условиях ее дефицита.

Описаны случаи гипотиреоза центрального генеза у больных с врожденным дефицитом лептина [48], тем не менее эти данные не получили дальнейшего подтверждения [49]. Врожденный дефицит лептина не влияет на нормальное развитие оси гипоталамус-гипофиз-ЩЖ, и нет четкого понимания, оказывает ли назначение лептина какой-либо эффект на функцию ЩЖ.

Результаты большого количества работ, где изучалась взаимосвязь между функцией ЩЖ и уровнем циркулирующего лептина, противоречивы [5, 50, 51]. В целом данные, подтверждающие прямое действие T_4 или T_3 на регуляцию лептина, недостаточны.

Взаимное влияние лептина и ЩЖ подтверждается обнаружением рецепторов ТТГ на адипоцитах [52] и результатами исследований *in vivo*, когда введение рекомбинантного ТТГ человека в супрафизиологических дозах индуцировало высвобождение небольших, но значимых количеств лептина, пропорциональных объему жировой ткани [53], что подтверждает наличие функционирующих рецепторов ТТГ, экспрессированных на поверхности белых адипоцитов. Физиологическая и патофизиологическая роль активации рецепторов ТТГ в белых адипоцитах остается предметом дальнейших исследований.

В ряде работ оценивалась возможность стимуляции термогенеза путем связывания ТТГ со своими рецепторами на поверхности бурых адипоцитов, тем самым предотвращая чрезмерное снижение температуры тела при гипотиреозе [54–57].

Структура и функция щитовидной железы у пациентов с ожирением

Функция ЩЖ активно изучалась у пациентов с ожирением в попытке связать увеличение массы тела с нарушением работы ЩЖ. В недавнем обзоре 29 клинических исследований проведена оцен-

ка зависимости между уровнем ТТГ и ИМТ у людей с эутиреозом [58]. В 18 из этих исследований продемонстрирована положительная корреляция между количеством жировой ткани и уровнем ТТГ. До настоящего момента эти результаты были подтверждены во всех имеющихся продольных исследованиях. Информация о концентрации svT_4 и svT_3 является более противоречивой, так как в различных работах сообщается о повышенном, нормальном или сниженном уровне svT_3 . С другой стороны, в большинстве исследований получена тенденция к низкому/нормальному уровню svT_4 у больных ожирением [59–66]. Несколько позже, в большой репрезентативной выборке взрослого населения в рамках Национального обследования состояния здоровья и питания 2007–2008 (National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008) проведена оценка зависимости между жировой тканью и сывороточным уровнем ТТГ, svT_3 и svT_4 [67]. Выявлена существенная положительная зависимость между ИМТ, окружностью талии и сывороточным уровнем ТТГ и в меньшей степени — svT_3 . Зависимости между ИМТ и svT_4 получено не было. Противоречивые результаты предыдущих исследований могут быть объяснены включением пациентов с различными степенями ожирения, в том числе лиц с избыточной массой тела и пациентов с морбидным ожирением. Ожирение представляет собой достаточно гетерогенное заболевание, больные морбидным ожирением имеют гораздо большие риски сопутствующих состояний по сравнению с пациентами, имеющими ИМТ менее 40 кг/м² [64].

Обследование больных с различной суточной калорийностью рациона (с гипер- или гипокалорийным питанием) также может привести к различным результатам [1]. Распределение жировой ткани (подкожное или висцеральное) и чувствительность к инсулину также редко принимаются во внимание. Возраст, пол, курение,

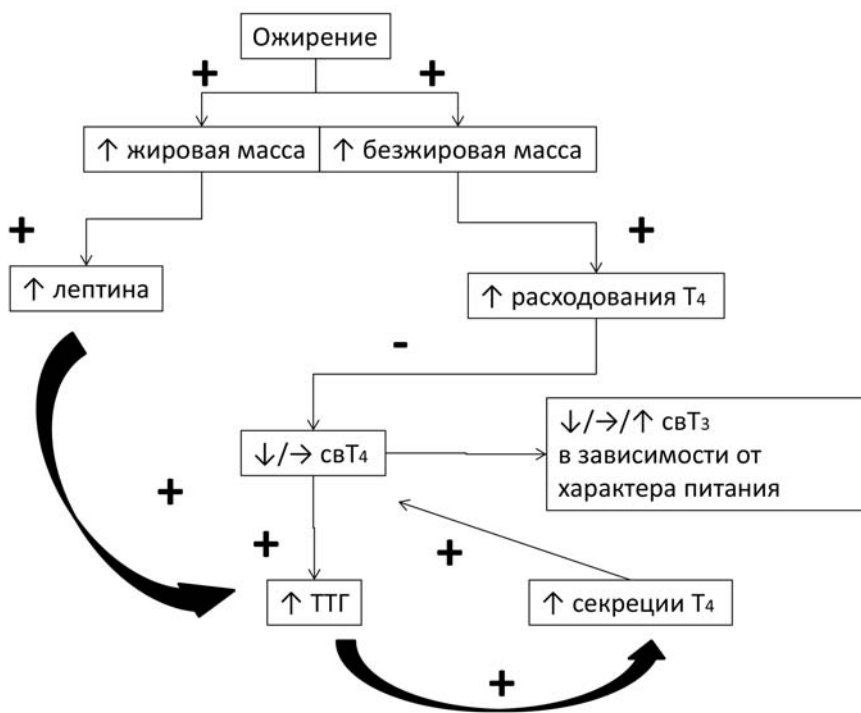


Рис. 1. Ориентировочное представление адаптивных механизмов, приводящих к изменению уровня гормонов щитовидной железы и ТТГ у пациентов с ожирением

потребление йода и дефиниции верхнего диапазона ТТГ являются дополнительными факторами, способными повлиять на соотношение ИМТ и ТТГ. Недавно проведенный метаанализ подтвердил, что высоко нормальный ТТГ ассоциирован с более высокими значениями ИМТ [68]. Тем не менее дизайн исследований не позволяет сделать вывод, является ли высоко нормальный уровень ТТГ следствием или причиной избыточного веса. В случае если высоко нормальный ТТГ является причиной избыточной массы тела, небольшие вариации уровня ТТГ, даже в пределах нормального диапазона, могут негативно влиять на массу тела и в конечном итоге на метаболические и сердечно-сосудистые осложнения [69].

Причины, приводящие к повышению уровня ТТГ в сыворотке крови у пациентов с ожирением, по-прежнему обсуждаются. Нормализация концентрации ТТГ после снижения веса на фоне ограничения суточной калорийности или хирургического лечения ожирения [70–72] позволяет предположить, что повышенный уровень ТТГ у пациентов с ожирением

является адаптивным ответом системы гипоталамус-гипофиз-ЩЖ на увеличение массы тела. Если повышение уровня ТТГ первично при ожирении, можно было бы ожидать увеличения концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Тем не менее в большинстве исследований наблюдается сниженный или нормальный уровень свТ₄ у больных ожирением. В качестве альтернативного объяснения можно считать, что метаболизм Т₄ пропорционален массе тела [73], являющийся главным фактором, определяющим дозу левотироксина у пациентов с гипотиреозом [74, 75]. Таким образом, увеличение скорости метаболизма гормонов ЩЖ (вследствие большой массы тела) является причиной активации оси гипоталамус-гипофиз-ЩЖ с целью поддержания эутиреоза. В конечном счете это приведет к низко нормальному значению свТ₄ в сыворотке крови, немного повышенному уровню ТТГ и умеренному увеличению ЩЖ. При таком сценарии развития событий уровень свТ₃ будет зависеть от характера питания (рис. 1).

В работах Rotondi M. (2009) и Marzullo P. (2010) хронический аутоиммунный тиреоидит рассматривался в качестве причины повышенного содержания ТТГ в сыворотке крови у пациентов с ожирением. Было установлено, что гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита чаще встречается у пациентов с незначительным избытком массы тела [66], в то время как умеренное повышение сывороточного уровня ТТГ, не связанное с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ, чаще наблюдается у пациентов с морбидным ожирением [64]. У больных морбидным ожирением концентрация холестерина в сыворотке крови была ниже, чем у группы контроля с нормальной массой тела, имеющих аналогичный уровень ТТГ [76]. Этот факт позволяет предположить, что повышение уровня ТТГ у пациентов с морбидным ожирением не связано с гипотиреозом.

Данные, касающиеся изменений структуры ЩЖ у больных ожирением, малочисленны, по результатам ультразвукового исследования у больных ожирением наблюдается больший объем ЩЖ по сравнению с лицами, имеющими нормальный вес. Эта разница в большей степени обусловлена количеством тощей массы, а не массой тела самой по себе [59]. После снижения веса отмечается уменьшение объема ЩЖ [60]. Исследования у взрослых и детей также показали зависимость между ожирением и наличием признаков гипоехогенности ЩЖ по данным ультразвукового исследования независимо от наличия или отсутствия ее аутоиммунных заболеваний [77, 78]. Среди всех пациентов с морбидным ожирением и гипоехогенностью при УЗИ ЩЖ только у 20 % больных имелись лабораторные признаки аутоиммунных заболеваний ЩЖ [78]. Для сравнения, у лиц без ожирения аутоантитела обнаруживаются в 80 % случаев. Таким образом, ультразвуковой метод исследования ЩЖ, активно применяющийся в диагностике аутоиммунных заболеваний [79], имеет низкую диагности-

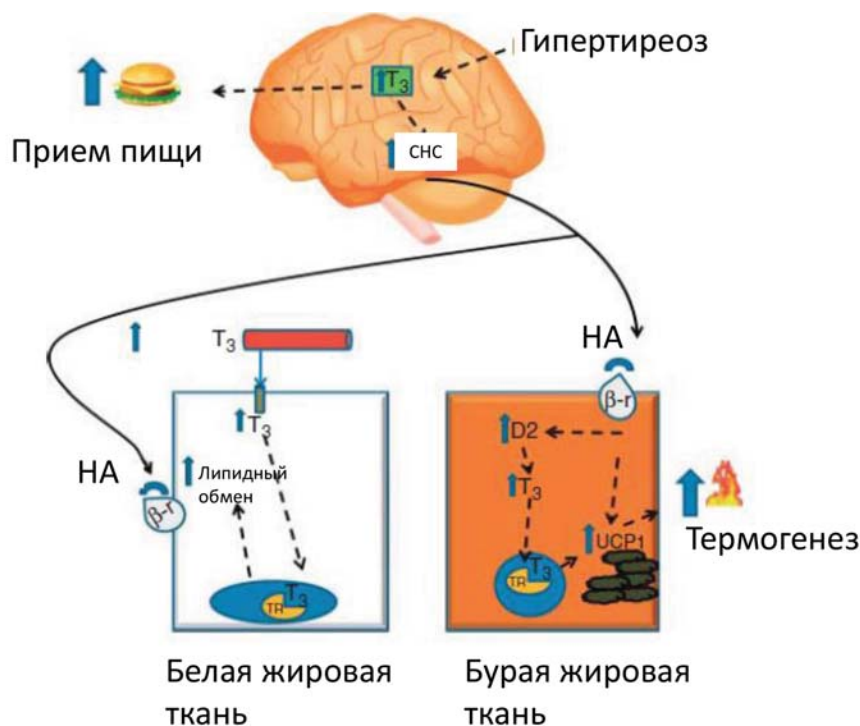


Рис. 2. Роль гормонов щитовидной железы в термогенезе. Связь между бурой жировой тканью и адренергической системой при гипертиреозе. D2 — дейодиназа 2 типа; СНС — симпатическая нервная система; β -r — бета-адренорецепторы; TR — рецептор гормонов щитовидной железы; НА — норадреналин; UCP1 — разобщающий белок 1

ческую ценность у пациентов с морбидным ожирением.

Гипертиреоз и масса тела

Несмотря на повышенный аппетит, тиреотоксикоз, как правило, сопровождается снижением веса (за счет тощей массы и жировой ткани), обусловленным увеличением расхода энергии (рис. 2) [19, 80–84]. Увеличение расхода энергии объясняется повышенным термогенезом [85]. При тиреотоксикозе у экспериментальных животных наблюдается усиленный катаболизм белков и атрофия скелетных мышц [86]. Кроме того, гипертиреоз приводит к дефициту кальция и снижению минеральной плотности костной ткани [87]. Степень выраженности этих изменений зависит от тяжести и длительности тиреотоксикоза. У некоторых пациентов на фоне тиреотоксикоза может наблюдаться парадоксальное увеличение веса на фоне повышенного аппетита и увеличения суточной калорийности питания, что в свою очередь

приводит к положительному энергетическому балансу. Восстановление исходного веса считается ранним признаком эффективности тиреостатической терапии. Со временем лечение тиреотоксикоза может стать причиной чрезмерного увеличения массы тела, независимо от выбранной тактики лечения (радикальной или консервативной) [88–93].

Причины, лежащие в основе чрезмерного увеличения веса на фоне терапии гипертиреоза, включают несвоевременно диагностированный гипотиреоз, снижение расхода энергии на фоне неполного восстановления мышечной массы и/или большего потребления энергии. В исследовании Kliverik L.P. и соавт. (2011) у пациентов с болезнью Грейвса после прекращения терапии по схеме «блокируй-замещай» не наблюдалось никаких изменений в массе тела и уровне основного обмена [94].

Этот способ лечения, в целом не рекомендованный Американской тиреологической ассоциацией [95], может быть использован

тогда, когда не удается достичь эутиреоза на фоне монотерапии тионамидами. При болезни Грейвса высокий уровень антител к рецептору ТТГ часто ассоциирован с высоким отношением T_3/T_4 и наличием выраженного увеличения объема ЩЖ [96, 97]. Назначение тионамидов таким пациентам может приводить к снижению уровня T_4 , соответствующему состоянию гипотиреоза, на фоне высокого уровня T_3 и подавленного ТТГ. В таких случаях терапия по схеме «блокируй-замещай» позволяет достичь эутиреоза, предотвращая снижение скорости основного обмена и потенциальный набор массы тела.

Гипотиреоз и масса тела

У человека манифестный гипотиреоз сопровождается увеличением массы тела. Несмотря на то что это является одной из самых распространенных жалоб (об увеличении веса сообщают 54 % больных с манифестным гипотиреозом) [98], прибавка массы тела, как правило, незначительная [99]. В работе Nak A.E и соавт. (2000) ИМТ у пожилых женщин с субклиническим гипотиреозом находился в том же диапазоне, что и у группы контроля с эутиреозом [100].

Изменения веса, связанные с гипотиреозом, могут отражать как накопление жировой ткани [83, 101] за счет замедления скорости основного обмена и физической активности, так и задержку жидкости [102] вследствие нарушенной экскреторной функции [103]. У пациентов с гипотиреозом также отмечается избыточное содержание гликозаминогликанов, имеющих большой влагоудерживающий потенциал, что может способствовать развитию микседемы [102]. Восстановление эутиреоза сопровождается увеличением скорости основного обмена. Даже незначительные изменения ТТГ на фоне терапии левотироксином приводят к увеличению скорости основного обмена [104, 105]. Тем не менее, несмотря на адекватную заместительную дозу левотриоксина, может наблюдаться лишь небольшое и/или преходя-

щее снижение массы тела [81, 106]. Снижение веса на фоне терапии левотироксином в основном обусловлено выведением избытка жидкости из организма, а не уменьшением количества жировой ткани.

Традиционно при гипотиреозе доза левотироксина рассчитывается исходя из идеальной массы тела. В исследовании с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) для оценки состава тела у людей с нормальным весом, избыточной массой тела и ожирением доказано, что безжировая масса тела является лучшим предиктором необходимой суточной дозы левотироксина у пациентов с гипотиреозом [74]. В этом исследовании было продемонстрировано, что различная потребность в дозе левотироксина у лиц разного пола и возраста отражает вариабельность именно тощей массы тела, а не общего веса. Большинство трансформаций гормонов ЩЖ происходит в безжировых тканях, в том числе дейодирование внутреннего кольца дейодиназами 3 типа в коже [107], дейодирование наружного кольца дейодиназами 2 типа в скелетных мышцах [108], дейодирование внешнего кольца дейодиназами 1 типа, а также конъюгация с серной и глюкуроновой кислотами в печени [109]. В работе Santini F. и соавт. (2005) было показано отсутствие зависимости между дозой левотироксина и уровнем лептина сыворотки крови [74], что подтверждает незначительное влияние объема жировой ткани на дозу левотироксина у пациентов с гипотиреозом.

Ожирение и аутоиммунные заболевания щитовидной железы

Для аутоиммунных заболеваний ЩЖ характерна генетическая предрасположенность [по системе HLA и не HLA (гены *CTLA4*, *CD40*, *PTPN22*, *TG*, и *TSH-R*)]. Также большое значение в патогенезе имеют факторы окружающей среды, такие как стресс, инфекционные заболевания, химические ве-

щества и лекарственные препараты [110]. Причинно-следственная связь между ожирением и аутоиммунными заболеваниями ЩЖ не установлена, тем не менее результаты наблюдений у населения в целом позволяют предположить, что ожирение может увеличивать риск развития аллергических и аутоиммунных заболеваний [111, 112], возможно, за счет медленно прогрессирующего воспаления, типичного для пациентов с ожирением. При ожирении наблюдаются изменения в иммунной системе на фоне нарушенной секреции адипокинов (преимущественно лептина, адипонектина и висфатина) и/или цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-10). В результате наблюдается переход от Th2 к Th1 иммунному ответу, которому отводится большая роль в развитии аутоиммунных заболеваний [112–114]. Висцеральная жировая ткань содержит макрофаги, эндотелиальные клетки и Т-клетки, которые, возможно, потенцируют иммунный ответ, вырабатывая чрезмерное количество провоспалительных цитокинов [115]. Кроме того, висцеральная жировая ткань является резервуаром регуляторных Т-клеток (T_{reg}-клеток), небольшой субпопуляции (5–15 %) Т-клеток, контролирующей аутоиммунные реакции. В исследованиях *in vitro* T_{reg}-клетки находятся под влиянием лептина, осуществляющего подавление пролиферации клеток CD4⁺CD25⁺, субпопуляции T_{reg}-клеток, участвующих в контроле аутоиммунных реакций [116] и апоптоза клеток ЩЖ [117]. Влияние лептина на иммунитет было продемонстрировано на примере нескольких аутоиммунных заболеваний [118].

В настоящее время не установлено четкой клинической взаимосвязи между ожирением и аутоиммунными заболеваниями ЩЖ. Доступные методы исследования маркеров аутоиммунных заболеваний ЩЖ, таких как АТ-ТРО и/или признаки гипозоногенности при УЗИ ЩЖ, демонстрируют противоречивые результаты.

Исследования среди детей показывают, что ожирение само по себе сопровождается умеренно повышенным уровнем ТТГ в сочетании с нормальным или слегка повышенным свТ₄ и/или свТ₃ [119]. Подобные изменения уровня ТТГ и гормонов ЩЖ наблюдаются у 7–23 % детей, имеющих ожирение [120]. Аналогичные результаты, подтверждающие большую распространенность повышенного уровня ТТГ, были получены при сравнении детей с ожирением и их сверстников с нормальным весом в Европе и Северной Америке. Повышение ТТГ не было связано с аутоиммунными тиреоидитами, дефицитом йода или гипотиреозом [121, 122]. До настоящего момента обсуждается вопрос о том, является ли такое повышение ТТГ адаптационным механизмом, направленным на увеличение скорости обмена веществ в попытке предотвратить дальнейшее увеличение массы тела, или следствием периферической резистентности к тиреоидным гормонам, или следствием субклинического гипотиреоза. И хотя первая гипотеза подтверждается тем фактом, что уровень ТТГ нормализуется после значительного снижения массы тела, полного понимания и согласия в данном вопросе не достигнуто. В исследовании Radetti G. и соавт. (2008) высокий уровень АТ-ТРО наблюдался у 24 % детей с избыточным весом и ожирением. Аналогичная распространенность, превышающая данные эпидемиологических исследований у школьников в регионах с достаточным обеспечением йодом, где высокие значения АТ-ТРО встречаются только у 3,4–4,6 % детей [124, 125], отмечена у детей с сахарным диабетом 1 типа (21,6 %) [123].

Что касается взрослых пациентов, в большой выборке больных ожирением распространенность аутоиммунного тиреоидита составила 17,1 %, гипотиреоза — 12,3 % [126]. Такие показатели распространенности оказались выше, чем в исследовании состояния национального здоровья и питания

(NHANES III), проведенном в регионе с достаточным обеспечением йода [127]. В исследовании NHANES III, где не оценивалась масса тела, распространенность носительства АТ-ТРО составила 11,3 % и в значительной степени была связана с гипо- или гипертиреозом. В исследовании Marzullo и соавт. [66], куда включались пациенты в возрасте моложе 50 лет с ожирением II и III степени, распространенность носительства высокого уровня АТ-ТРО наблюдалась у 17 %, что существенно превышало показатели контрольной группы (7,6 %, $p < 0,01$). В противоречии с этими выводами, в исследовании Rotondi M. и соавт. (2009), больные морбидным ожирением и повышенным уровнем сывороточного ТТГ имели низкую распространенность АТ-ТРО, а также у них отсутствовало типичное для аутоиммунных заболеваний ЩЖ преобладание подобных изменений у лиц женского пола.

Необходимо учитывать некоторые ограничения, которые применимы ко всем проведенным на настоящий момент исследованиям. К таким ограничениям относятся ограниченная выборка, смещения при наборе пациентов и группы контроля, а также различия в дизайне исследований. Также необходимо принимать во внимание неточности, обусловленные использованием различных коммерческих наборов для определения АТ-ТРО [128]. Все эти факты необходимо учитывать при оценке распространенности повышенного уровня АТ-ТРО у пациентов с ожирением и у населения в целом [64, 66, 129–137].

В сущности, вопрос о том, влияет ли ожирение на развитие аутоиммунных заболеваний ЩЖ, остается без ответа и требует проведения дополнительных сравнительных исследований. Тем не менее возможная зависимость между ожирением и аутоиммунными заболеваниями ЩЖ вызывает озабоченность у авторов литературного обзора, так как такие пациенты могут находиться в группе риска по развитию манифестного гипотиреоза, который в

свою очередь будет способствовать дальнейшему увеличению веса или снизит эффективность программ по снижению массы тела. В связи с этим авторы обзора подчеркивают, что умеренное повышение уровня ТТГ, часто встречающееся у пациентов с ожирением, может иметь различное клиническое значение в зависимости от его причины. В случае наличия истинного гипотиреоза, диагностированного на основании наличия сопутствующего аутоиммунного тиреоидита, последствия не будут отличаться от таковых при субклиническом гипотиреозе у пациентов с нормальной массой тела [138–141]. С другой стороны, при отсутствии первичного поражения ЩЖ и изменениях ТТГ, обусловленных ожирением, трудно предсказать возможные последствия умеренного повышения ТТГ.

Рак щитовидной железы у пациентов с ожирением

Большие проспективные исследования показали существенную зависимость между ожирением и некоторыми онкологическими заболеваниями. Согласно заключению международного агентства по изучению рака, ожирение может являться фактором риска развития рака толстой кишки, груди (у женщин в постменопаузе), эндометрия, почек и пищевода. Данные результаты, наряду с тенденцией к росту ожирения во всем мире, позволяют предположить, что переедание может быть наиболее распространенным модифицируемым фактором риска развития рака у некурящих пациентов [142].

Заболеваемость высокодифференцированным раком ЩЖ (ВДРЩЖ) в Северной Америке увеличилась практически в три раза в прошлом десятилетии, с наиболее быстрым ростом, зафиксированным в период с 1997 по 2006 г. [143]. В тот же период распространенность ожирения в Северной Америке удвоилась среди взрослого населения и утроилась среди детей и подростков

[144]. Таким образом, вопрос о том, может ли эпидемия ожирения являться причиной увеличения заболеваемости ВДРЩЖ, остается открытым. Систематический обзор проспективных наблюдательных исследований продемонстрировал положительную зависимость между значением ИМТ и риском развития ВДРЩЖ (HR = 1,18 (95 % ДИ 1,03–1,35) на каждые 5 кг/м²) [145]. В недавнем одномоментном поперечном исследовании было показано, что ИМТ является значимым предиктором ВДРЩЖ у женщин (OR = 1,63; 95 % ДИ 1,24–2,10), но не у мужчин (OR = 1,16; 95 % ДИ 0,85–1,57) [146].

Механизмы, лежащие в основе возможной взаимосвязи ожирения и рака ЩЖ, не очевидны, обсуждается роль часто наблюдающегося повышенного уровня ТТГ у пациентов с ожирением. Действительно, ТТГ является фактором роста для тиреоцитов и предиктором малигнизации узлов ЩЖ [147, 148]. В метаанализе McLeod D.S. и соавт. (2012) продемонстрировано, что более высокие концентрации ТТГ, даже в пределах референсного диапазона, у пациентов с узловыми образованиями ЩЖ сопровождаются более высоким риском рака щитовидной железы [149]. Также обсуждается потенциальная роль инсулина, инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), рилизинг-гормона гормона роста и адипокинов. Гиперинсулинемия, часто наблюдающаяся при ожирении, может приводить к снижению концентрации ИФР-связывающего белка 1 (ИФРСБ-1) и ИФР-связывающего белка 2 (ИФРСБ-2), которая, в свою очередь, приведет к увеличению уровня биодоступного ИФР-1 [150]. ИФР-1 обладает митогенными и антиапоптотическими эффектами, способствуя формированию и прогрессированию опухолевого процесса. Избыточная экспрессия инсулиновых рецепторов также может способствовать активации системы ИФР, по крайней мере при низкодифференцированном раке ЩЖ. Этот эффект опосредован активацией аутокринной регу-

ляции с участием ИФР-2 и паракринной регуляции с участием ИФР-1 и формированием гибридов инсулиновых рецепторов/ИФР-1 рецепторов [151].

Кроме того, у пациентов с ожирением канцерогенезу ЩЖ может способствовать нарушение соотношения эстрогенов (Е2) и андрогенов за счет активации ароматазы жировой ткани [152]. В раковых клетках щитовидной железы биологические эффекты эстрогенов проявляются через эстрогеновые рецепторы α в ERK1/2 сигнальном пути [153].

Грелин, рецептор релизинг-гормона гормона роста, и обестатин, экспрессированные в раковых тканях, могут являться потенциальными связующими звеньями между ожирением и ВДРЩЖ [154]. Хотя исследования *in vitro* показали, что грелин играет роль в ряде процессов, связанных с прогрессированием рака, его действие значительно меняется в зависимости от типа клеток [155]. В частности, в исследованиях *in vitro* наблюдалось значительное снижение пролиферации клеточных линий папиллярной карциномы человека после введения грелина в различных концентрациях [156]. При этом у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы получен низкий уровень грелина сыворотки крови, типичный для больных ожирением [155]. Противоречивые результаты исследований *in vivo* и *in vitro* можно объяснить, предположив, что низкий уровень грелина способствует пролиферации клеток щитовидной железы, в то время как супрафизиологические концентрации грелина обладают прямо противоположным действием.

Адипокины, секретируемые жировой тканью, также могут играть определенную роль в развитии рака ЩЖ. В нескольких исследованиях *in vitro* получены противоречивые результаты о влиянии лептина на раковые клетки. Все исследованные линии клеток рака щитовидной железы (анапластические ARO, фолликулярные WRO и папиллярные CGTH-W3 клеточные линии) экспресси-

ровали рецепторы лептина. Было показано, что лептин способствует миграции клеток папиллярного рака и подавляет миграцию клеток фолликулярного и анапластического рака [157]. В других исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что лептин стимулирует более агрессивный фенотип папиллярного рака, активируя PI3K/Akt сигнальный путь [158], а также способствует дедифференцировке опухолевых клеток ЩЖ через сигнальный путь JAK2/STAT3 [159]. Существует исключительно теоретическая вероятность того, что подобные механизмы могут привести к дебюту и клинической манифестации конкретных форм рака.

Гипоксия (за счет сверхэкспрессии HIF1 α), хроническое воспаление (за счет активации NF- κ B, провоспалительных генов) и окислительный стресс (за счет наличия активных форм кислорода), типичные для ожирения, могут способствовать развитию ВДРЩЖ, в том числе раку ЩЖ, резистентному к 131 I и химиотерапии [160].

Возможная связь ожирения с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ также может играть определенную роль, так как в работе Cunha L.L. и соавт. (2011) показано наличие связи между хроническим аутоиммунным тиреоидитом и раком ЩЖ [161].

Результаты эпидемиологических и экспериментальных исследований позволяют предположить, что ожирение может быть фактором риска развития рака ЩЖ. Тем не менее требуется проведение дополнительных клинических и эпидемиологических исследований с хорошо продуманным дизайном для подтверждения данной гипотезы.

Гормоны щитовидной железы как потенциальные препараты для лечения ожирения

Снижение массы тела на 5–10 % от исходного веса снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и улучшает прогноз у пациентов с ожирением. К сожалению,

в настоящее время бариатрическая хирургия является единственным эффективным методом снижения массы тела у пациентов с морбидным ожирением [162].

В течение многих лет препараты гормонов щитовидной железы добавлялись в различные БАДы, делая их потенциально опасными. Обоснованием использования гормонов щитовидной железы для лечения ожирения служил тот факт, что снижение веса на фоне низкокалорийного питания с течением времени замедляется, в том числе за счет снижения скорости обмена веществ в результате уменьшения уровня свТ₃ [163]. Такие изменения метаболизма гормонов ЩЖ рассматриваются как адаптивный механизм, препятствующий потере мышечной массы. На протяжении десятилетий исследовалась целесообразность назначения гормонов ЩЖ (Т₃ и/или Т₄) пациентам с ожирением на фоне ограничения суточной калорийности [164]. В некоторых работах проводились попытки установить оптимальную дозу Т₃ и Т₄, способствующую снижению веса и не приводящую к потерям мышечной массы и неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам [165–167]. В 2009 г. Kaptein E.M. и соавт. в метаанализе литературы изучали эффективность и побочное действие Т₃ и/или Т₄ у пациентов с ожирением [168]. В обзор были включены рандомизированные контролируемые клинические исследования и проспективные наблюдательные исследования по оценке назначения Т₃ и/или Т₄ пациентам с ожирением и эутиреозом, соблюдающим низкокалорийное питание. Терапия Т₃ или Т₄ не сопровождалась дополнительным снижением массы тела. Значительное снижение веса наблюдалась только в 20 % исследований, где назначался Т₃. Доза препаратов, длительность лечения, а также продолжительность соблюдения ограничений в суточном рационе не влияли на процент снижения массы тела. Потери белка, рассчитанные по экскреции с мочой 3-метилгистидина и мочевины, не достигали уровня

статистической значимости в основном из-за небольшого размера выборки. Тем не менее даже относительно физиологические дозы T_3 были способны значительно снизить уровень ТТГ сыворотки крови (в 50 % исследований), что свидетельствовало о развитии субклинического тиреотоксикоза. В двух исследованиях введение фармакологической дозы T_3 значительно повышало суточную экскрецию азота мочевины [169, 170]. В исследовании Корпесчаар Н.Р. и соавт. (1983) при назначении низких доз трийодтиронина пациентам с ожирением 74 % снижение веса приходилось на безжировую массу [171].

Вопреки влиянию T_3 на увеличение продукции тепла, гипотеза о том, что введение T_3 может привести к отрицательному энергетическому балансу и снижению накопления жиров, сомнительна по нескольким причинам. Повышение основного обмена при введении T_3 может быть уравновешено одновременным повышением аппетита и, следовательно, увеличением потребления энергии. Кроме того, липолиз, вызванный введением T_3 , сопровождается индукцией липогенеза.

Аналоги тиреоидных гормонов в качестве препаратов для лечения ожирения и сопутствующих состояний в будущем

Представляет интерес разработка препаратов, избирательно связывающихся с различными изоформами рецепторов тиреоидных гормонов, с целью снижения массы тела, улучшения показателей углеводного обмена, а также лечения дислипидемии и предотвращения атеросклероза [172]. Селективная активация различных сигнальных путей, опосредованных рецепторами тиреоидных гормонов, является перспективной стратегией в лечении нарушений липидного обмена и ожирения [172–176]. В исследованиях на животных показано, что миметики тиреоидных гормонов могут быть эффективны при лечении

ожирения, стеатогепатоза и атеросклероза [177].

Много лет назад декстротироксин применялся для лечения дислипидемии [178]. Несмотря на снижение уровня холестерина в сыворотке крови в группе больных, принимавших декстротироксин, наблюдалось увеличение общей смертности, возможно, из-за присутствия в препарате L-энантиомеров.

Трийодтироуксусная кислота (Триак) имеет в 3,5 раза большее сродство к рецепторам тиреоидных гормонов β и в 1,5 большее сродство к тиреоидным рецепторам α по сравнению с трийодтиронином [179]. Исследование, проведенное Ladenson P.W. и соавт. (1997), показало, что хотя Триак действительно улучшал показатели липидного профиля у пациентов с гипотиреозом и отсутствующей щитовидной железой, тем не менее он вызывал резорбцию костной ткани [179]. Собетиром (GC-1), селективный агонист тиреоидных рецепторов β , имеет в 10 раз меньшую афинность к тиреоидным рецепторам α [180]. В исследовании Chiellini G. и соавт. (1998) собетиром приводил к снижению жировой ткани на 20 % и улучшению показателей липидного профиля, не влияя на аппетит, частоту сердечных сокращений или костную ткань [180]. Введение крысам эквивалентных количеств T_3 и GC-1 сопровождалось одинаковым снижением веса. В отличие от T_3 , собетиром не приводил к снижению мышечной массы [181]. В 2010 г. в рандомизированном, плацебо-контролируемом двойном слепом многоцентровом исследовании была проведена оценка эффективности KB 2115 (Эпротирома) по снижению уровня сывороточного холестерина липопротеинов низкой плотности. Эпротиром приводил к снижению холестерина ЛПНП на 23–29 %, триглицеридов на 22–38 % и снижению липопротеина (a) на 37–45 % у пациентов с гиперхолестеринемией, имевших уровень холестерина ЛПНП более 116 мг/дл на фоне приема симвастатина или аторвастатина [182]. Не было вы-

явлено побочного действия препарата на сердечно-сосудистую и костную систему. Также отсутствовали существенные изменения уровня ТТГ и трийодтиронина в сыворотке крови. На фоне приема препарата наблюдалось незначительное и кратковременное повышение ферментов печени. Тем не менее масса тела пациентов, принимавших Эпротиром, не менялась.

GC24, молекула второго поколения, имеет в 40 раз более высокое сродство к тиреоидным рецепторам α и β . У крыс препарат снижал накопление жира, предотвращал стеатоз печени, повышал чувствительность к инсулину и нормализовал уровень триглицеридов [183]. Все эффекты достигались без изменения аппетита и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

В недавнем предварительном исследовании 3,5-дийодо-L-тиронина у двух добровольцев с эутиреозом [184] наблюдалось снижение массы тела на 4 % без существенных изменений уровня св T_3 , св T_4 и ТТГ. В данном исследовании отдельно не оценивалось снижение жировой массы.

Таким образом, результаты доклинических исследований продемонстрировали, что миметики тиреоидных гормонов могут быть эффективны в лечении ожирения и дислипидемии. Препараты из группы агонистов рецепторов тиреоидных гормонов второго поколения или препараты с дополнительными тканеспецифическими эффектами в отношении жировой ткани могут оказаться перспективными в лечении ожирения.

Заключение

Постоянное взаимодействие между ЩЖ и жировой тканью имеет большое значение для поддержания оптимального баланса энергии и массы тела. Нарушение функции щитовидной железы может повлиять на это равновесие и всегда требует соответствующего лечения. На настоящий момент не существует однозначного ответа на вопрос о том, играет ли ожирение роль в патогенезе заболеваний

ЩЖ. В данном обзоре подчеркиваются потенциальные сложности при диагностике дефицита гормонов ЩЖ у пациентов с ожирением. Вне зависимости от важности лечения субклинического и манифестного гипотиреоза с целью улучшения прогноза со стороны сердечно-сосудистой системы, в настоящее время нет никаких доказательств, на основании которых можно было бы рекомендовать терапию изолированного повышения уровня ТТГ пациентам с ожирением. Тироксин и трийодтиронин не могут использоваться в качестве медикаментозной терапии ожирения, тем не менее результаты доклинических исследований демонстрируют, что миметики гормонов ЩЖ могут оказаться эффективными в лечении ожирения и дислипидемии.

Литература

- Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 3614–3617. (doi:10.1210/jc.2010-1245)
- Rotondi M, Magri F & Chiovato L. Thyroid and obesity: not a one-way interaction // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 344–346. (doi:10.1210/jc.2010-2515)
- Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carle A, Pedersen IB & Karmisholt J. Thyroid function and obesity // *European Thyroid Journal* 2012 1 159–167. (doi:10.1159/000342994)
- Pearce E. Thyroid hormone and obesity // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* 2012 19 408–413. (doi:10.1097/MED.0b013e328355cd6c)
- Duntas LH & Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin // *Thyroid* 2013 23 646–653. (doi:10.1089/thy.2011.0499)
- Baron DN. Hypothyroidism; its aetiology and relation to hypometabolism, hypercholesterolaemia, and increase in body-weight // *Lancet* 1956 271 277–281. (doi:10.1016/S0140-6736(56)92080-3)
- Kyle LH, Ball MF & Doolan PD. Effect of thyroid hormone on body composition in myxedema and obesity // *New England Journal of Medicine* 1966 275 12–17. (doi:10.1056/NEJM196607072750103)
- Johnson W. Symptoms of hyperthyroidism observed in exhausted soldiers // *BMJ* 1919 1 335–337. (doi:10.1136/bmj.1.3038.335)
- Marsili A, Zavacki AM, Harney JW & Larsen PR. Physiological role and regulation of iodothyronine deiodinases: a 2011 update // *Journal of Endocrinological Investigation* 2011 34395–407. (doi:10.1007/BF03347465)
- Costa-e-Sousa RH & Hollenberg AN. Minireview: The neural regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis // *Endocrinology* 2012 153 4128–4135. (doi:10.1210/en.2012-1467)
- Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation // *Physiological Reviews* 2006 86 435–464. (doi:10.1152/physrev.00009.2005)
- Wikstrom L, Johansson C, Salto C, Barlow C, Campos Barros A, Baas F, Forrest D, Thorren P & Vennstrom B. Abnormal heart rate and body temperature in mice lacking thyroid hormone receptor $\alpha 1$ // *EMBO Journal* 1998 17 455–461. (doi:10.1093/emboj/17.2.455)
- Marrif H, Schifman A, Stepanyan Z, Gillis MA, Calderone A, Weiss RE, Samarut J & Silva JE. Temperature homeostasis in transgenic mice lacking thyroid hormone receptor- α gene products // *Endocrinology* 2005 146 2872–2884. (doi:10.1210/en.2004-1544)
- Gullberg H, Rudling M, Salto C, Forrest D, Angelin B & Vennstrom B. Requirement for thyroid hormone receptor β in T3 regulation of cholesterol metabolism in mice // *Molecular Endocrinology* 2002 16 1767–1777. (doi:10.1210/me.2002-0009)
- Golozoubova V, Gullberg H, Matthias A, Cannon B, Vennstrom B & Nedergaard J. Depressed thermogenesis but competent brown adipose tissue recruitment in mice devoid of all hormone-binding thyroid hormone receptors // *Molecular Endocrinology* 2004 18 384–401. (doi:10.1210/me.2003-0267)
- Moffett SX, Giannopoulos PF, James TD & Martin JV. Effects of acute microinjections of thyroid hormone to the preoptic region of hypothyroid adult male rats on sleep, motor activity and body temperature // *Brain Research* 2013 1516 55–65. (doi:10.1016/j.brainres.2013.04.017)
- Obregon MJ. Thyroid hormone and adipocyte differentiation // *Thyroid* 2008 18 185–195. (doi:10.1089/thy.2007.0254)
- Haluzik M, Nedvidkova J, Bartak V, Dostalova I, Vlcek P, Racek P, Taus M, Svacina S, Alesci S & Pacak K. Effects of hypo- and hyperthyroidism on noradrenergic activity and glycerol concentrations in human subcutaneous abdominal adipose tissue assessed with microdialysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 5605–5608. (doi:10.1210/jc.2003-030576)
- Lopez M, Varela L, Vazquez MJ, Rodriguez-Cuenca S, Gonzalez CR, Velagapudi VR, Morgan DA, Schoenmakers E, Agassandian K, Lage R et al. Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance // *Nature Medicine* 2010 16 1001–1008. (doi:10.1038/nm.2207)
- Arrojo E, Drigo R, Fonseca TL, Werneck-de-Castro JP & Bianco AC. Role of the type 2 iodothyronine deiodinase (D2) in the control of thyroid hormone signaling // *Biochimica et Biophysica Acta* 2013 1830 3956–3964. (doi:10.1016/j.bbagen.2012.08.019)
- Schlögl M, Piaggi P, Thiyyagura P, Reiman EM, Chen K, Lutrin C, Krakoff J & Thearle MS. Overfeeding over 24 hours does not activate brown adipose tissue in humans // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 E1956–E1960. (doi:10.1210/jc.2013-2387)
- Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans // *New England Journal of Medicine* 2009 360 1509–1517. (doi:10.1056/NEJMoa0810780)
- van der Lans AA, Hoeks J, Brans B, Vijgen GH, Visser MG, Vosselman MJ, Hansen J, Jorgensen JA, Wu J, Mottaghy FM et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis // *Journal of Clinical Investigation* 2013 123 3395–3403. (doi:10.1172/JCI68993)
- Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kayahara T, Kameya T, Kawai Y, Iwanaga T & Saito M. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans // *Journal of Clinical Investigation* 2013 123 3404–3408. (doi:10.1172/JCI67803)
- Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, Khandekar M, Virtanen KA, Nuutila P, Schaart G et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human // *Cell* 2012 150 366–376. (doi:10.1016/j.cell.2012.05.016)
- Sharp LZ, Shinoda K, Ohno H, Scheel DW, Tomoda E, Ruiz L, Hu H, Wang L, Pavlova Z, Gilsanz V et al. Human BAT possesses molecular signatures that resemble beige/brite cells // *PLoS ONE* 2012 7 e49452. (doi:10.1371/journal.pone.0049452)
- Bray GA, Fisher DA & Chopra IJ. Relation of thyroid hormones to body-weight // *Lancet* 1976 1 1206–1208. (doi:10.1016/S0140-6736(76)92158-9)
- Spaulding SW, Chopra IJ, Sherwin RS & Lyall SS. Effect of caloric restriction and dietary composition of serum T3 and reverse T3 in man // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1976 42 197–200. (doi:10.1210/jcem-42-1-197)
- Vagenakis AG, Portnay GI, O'Brian JT, Rudolph M, Arky RA, Ingbar SH & Braverman LE. Effect of starvation on the production and metabolism of thyroxine and triiodothyronine in euthyroid obese patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1977 45 1305–1309. (doi:10.1210/jcem-45-6-1305)
- Visser TJ, Lamberts SW, Wilson JH, Docter R & Henemann G. Serum thyroid hormone concentrations during prolonged reduction of dietary intake // *Metabolism* 1978 27 405–409. (doi:10.1016/0026-0495(78)90096-3)
- Danforth E Jr, Horton ES, O'Connell M, Sims EA, Burger AG, Ingbar SH, Braverman L & Vagenakis AG. Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition // *Journal of Clinical Investigation* 1979 64 1336–1347. (doi:10.1172/JCI109590)
- Rimm AA, Werner LH, Yserloo BV & Bernstein RA. Relationship of obesity and disease in 73,532 weight-conscious women // *Public Health Reports* 1975 90 44–51.

33. Coppola A, Liu ZW, Andrews ZB, Paradis E, Roy MC, Friedman JM, Ricquier D, Richard D, Horvath TL, Gao XB et al. A central thermogenic-like mechanism in feeding regulation: an interplay between arcuate nucleus T3 and UCP2 // *Cell Metabolism* 2007 5 21–33. (doi:10.1016/j.cmet.2006.12.002)
34. Decherf S, Seugnet I, Kouidhi S, Lopez-Juarez A, Clerget-Froidevaux MS & Demeneix BA. Thyroid hormone exerts negative feedback on hypothalamic type 4 melanocortin receptor expression // *PNAS* 2010 107 4471–4476. (doi:10.1073/pnas.0905190107)
35. Santini F, Maffei M, Pelosini C, Salvetti G, Scartabelli G & Pinchera A. Melanocortin-4 receptor mutations in obesity // *Advances in Clinical Chemistry* 2009 48 95–109. (doi:10.1016/S0065-2423(09)48004-1)
36. Murphy M & Ebling FJ. The role of hypothalamic triiodothyronine availability in seasonal regulation of energy balance and body weight // *Journal of Thyroid Research* 2011 2011 387562. (doi:10.4061/2011/387562)
37. Friedman JM & Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals // *Nature* 1998 395 763–770. (doi:10.1038/27376)
38. Ribeiro AC, Ceccarini G, Dupre C, Friedman JM, Pfaff DW & Mark AL. Contrasting effects of leptin on food anticipatory and total locomotor activity // *PLoS ONE* 2011 6 e23364. (doi:10.1371/journal.pone.0101010)
39. Lopez M, Alvarez CV, Nogueiras R & Dieguez C. Energy balance regulation by thyroid hormones at central level // *Trends in Molecular Medicine* 2013 19 418–427. (doi:10.1016/j.molmed.2013.04.004)
40. Ceccarini G, Flavell RR, Butelman ER, Synan M, Willnow TE, Bar-Dagan M, Goldsmith SJ, KreekMJ, Kothari P, Vallabhajosula S et al. PET imaging of leptin biodistribution and metabolism in rodents and primates // *Cell Metabolism* 2009 10 148–159. (doi:10.1016/j.cmet.2009.07.001)
41. Nilni EA. Regulation of the hypothalamic thyrotropin releasing hormone (TRH) neuron by neuronal and peripheral inputs // *Frontiers in Neuroendocrinology* 2010 31 134–156. (doi:10.1016/j.yfrne.2010.01.001)
42. Legradi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS & Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus // *Endocrinology* 1997 138 2569–2576. (doi:10.1210/endo.138.6.5209)
43. Coppola A, Meli R & Diano S. Inverse shift in circulating corticosterone and leptin levels elevates hypothalamic deiodinase type 2 in fasted rats // *Endocrinology* 2005 146 2827–2833. (doi:10.1210/en.2004-1361)
44. Kim MS, Small CJ, Stanley SA, Morgan DG, Seal LJ, Kong WM, Edwards CM, Abusnana S, Sunter D, Ghatei MA et al. The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin // *Journal of Clinical Investigation* 2000 105 1005–1011. (doi:10.1172/JCI8857)
45. Mantzoros CS, Ozata M, Negrao AB, Suchard MA, Ziotopoulou M, Caglayan S, Elashoff RM, Cogswell RJ, Negro P, Liberty V et al. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 3284–3291. (doi:10.1210/jcem.86.7.7644)
46. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD & Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men // *Journal of Clinical Investigation* 2003 111 1409–1421. (doi:10.1172/JCI200317490)
47. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S, Gallagher D, Mayer L, Murphy E & Leibel RL. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight // *Journal of Clinical Investigation* 2005 115 3579–3586. (doi:10.1172/JCI25977)
48. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hypo responsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency // *Journal of Clinical Investigation* 2002 110 1093–1103. (doi:10.1172/JCI0215693)
49. Paz-Filho G, Delibasi T, Erol HK, Wong ML & Licinio J. Congenital leptin deficiency and thyroid function // *Thyroid Research* 2009 2 11. (doi:10.1186/1756-6614-2-11)
50. Santini F, Marsili A, Mammoli C, Valeriano R, Scartabelli G, Pelosini C, Giannetti M, Centoni R, Vitti P & Pinchera A. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions // *Journal of Endocrinological Investigation* 2004 27 RC5–RC7. (doi:10.1007/BF03346252)
51. Feldt-Rasmussen U. Thyroid and leptin // *Thyroid* 2007 17 413–419. (doi:10.1089/thy.2007.0032)
52. Sorisky A, Bell A & Gagnon A. TSH receptor in adipose cells // *Hormone and Metabolic Research* 2000 32 468–474. (doi:10.1055/s-2007-978672)
53. Santini F, Galli G, Maffei M, Fierabracci P, Pelosini C, Marsili A, Giannetti M, Castagna MG, Checchi S, Molinaro E et al. Acute exogenous TSH administration stimulates leptin secretion *in vivo* // *European Journal of Endocrinology* 2010 163 63–67. (doi:10.1530/EJE-10-0138)
54. Doniach D. Possible stimulation of thermogenesis in brown adipose tissue by thyroid-stimulating hormone // *Lancet* 1975 2 160–161. (doi:10.1016/S0140-6736(75)90061-6)
55. Roselli-Rehfs L, Robbins LS & Cone RD. Thyrotropin receptor messenger ribonucleic acid is expressed in most brown and white adipose tissues in the guinea pig // *Endocrinology* 1992 130 1857–1861. (doi:10.1210/endo.130.4.1547715)
56. Murakami M, Kamiya Y, Morimura T, Araki O, Imamura M, Ogiwara T, Mizuma H & Mori M. Thyrotropin receptors in brown adipose tissue: thyrotropin stimulates type II iodothyronine deiodinase and uncoupling protein-1 in brown adipocytes // *Endocrinology* 2001 142 1195–1201. (doi:10.1210/endo.142.3.8012)
57. Endo T & Kobayashi T. Thyroid-stimulating hormone receptor in brown adipose tissue is involved in the regulation of thermogenesis // *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 2008 295 E514–E518. (doi:10.1152/ajpendo.90433.2008)
58. de Moura Souza A & Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity // *European Journal of Endocrinology* 2011 165 11–15. (doi:10.1530/EJE-11-0261)
59. Wesche MF, Wiersinga WM & Smits NJ. Lean body mass as a determinant of thyroid size // *Clinical Endocrinology* 1998 48 701–706. (doi:10.1046/j.1365-2265.1998.00400.x)
60. Sari R, Balci MK, Altunbas H & Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women // *Clinical Endocrinology* 2003 59 258–262. (doi:10.1046/j.1365-2265.2003.01836.x)
61. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bulow I, Perild H, Ovesen L & Jorgensen T. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 4019–4024. (doi:10.1210/jc.2004-2225)
62. Makepeace AE, Bremner AP, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V & Walsh JP. Significant inverse relationship between serum free T4 concentration and body mass index in euthyroid subjects: differences between smokers and nonsmokers // *Clinical Endocrinology* 2008 69 648–652. (doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03239.x)
63. Shon HS, Jung ED, Kim SH & Lee JH. Free T4 is negatively correlated with body mass index in euthyroid women // *Korean Journal of Internal Medicine* 2008 23 53–57. (doi:10.3904/kjim.2008.23.253)
64. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Piralì 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? // *European Journal of Endocrinology* 2009 160 403–408. (doi:10.1530/EJE-08-0734)
65. Alevizaki M, Saltiki K, Voidonikola P, Mantzou E, Papamichael C & Stamatelopoulos K. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals // *European Journal of Endocrinology* 2009 161 459–465. (doi:10.1530/EJE-09-0441)
66. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, Aimaretti G & Liuzzi A. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric,

- hormonal, and weight-related determinants // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 3965–3972. (doi:10.1210/jc.2009-2798)
67. Kitahara CM, Platz EA, Ladenson PW, Mondul AM, Menke A & Berrington de Gonzalez A. Body fatness and markers of thyroid function among U.S. men and women // *PLoS ONE* 2012 7 e34979. (doi:10.1371/journal.pone.0034979)
 68. Taylor PN, Razvi S, Pearce SH & Dayan C. A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 3562–3571. (doi:10.1210/jc.2013-1315)
 69. Biondi B. The normal TSH reference range: what has changed in the last decade? // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 3584–3587. (doi:10.1210/jc.2013-2760)
 70. Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E & Leibel RL. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function // *American Journal of Clinical Nutrition* 2000 71 1421–1432. (doi:10.1152/ajpregu.00474.2002)
 71. 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 // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 4659–4663. (doi:10.1210/jc.2005-0920)
 72. Moulin de Moraes CM, Mancini MC, de Melo ME, Figueiredo DA, Villares SM, Rascovski A, Zilberstein B & Halpern A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a morbidly obese population and improvement after weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass // *Obesity Surgery* 2005 15 1287–1291. (doi:10.1381/096089205774512537)
 73. Oddie TH, Meade JH Jr & Fisher DA. An analysis of published data on thyroxine turnover in human subjects // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1966 26 425–436. (doi:10.1210/jcem-26-4-425)
 74. Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, Giannetti M, Taddei D, Centoni R, Scartabelli G et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 124–127. (doi:10.1210/jc.2004-1306)
 75. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA & American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association // *Endocrine Practice* 2012 18 988–1028. (doi:10.4158/EP12280.GL)
 76. Rotondi M, Leparati P, Rizza MI, Clerici A, Gropelli G, Pallavicini C, La Manna A, Fonte R, Magri F, Biondi B et al. Raised serum TSH in morbid-obese and non-obese patients: effect on the circulating lipid profile // *Endocrine* 2014 45 92–97. (doi:10.1007/s12020-013-9928-8)
 77. Radetti G, Kleon W, Buzi F, Crivellaro C, Pappalardo L, di Iorgi N & Maghnie M. Thyroid function and structure are affected in childhood obesity // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 4749–4754. (doi:10.1210/jc.2008-0823)
 78. Rotondi M, Cappelli C, Leparati P, Chytiris S, Zerbini F, Fonte R, Magri F, Castellano M & Chiovato L. 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. (doi:10.1530/EJE-10-0288)
 79. Rago T, Chiovato L, Grasso L, Pinchera A & Vitti P. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects // *Journal of Endocrinological Investigation* 2001 24 763–769. (doi:10.1007/BF03343925)
 80. Ramsay ID. Muscle dysfunction in hyperthyroidism // *Lancet* 1966 2 931–934. (doi:10.1016/S0140-6736(66)90536-8)
 81. Hoogwerf BJ & Nuttall FQ. Long-term weight regulation in treated hyperthyroid and hypothyroid subjects // *American Journal of Medicine* 1984 76 963–970. (doi:10.1016/0002-9343(84)90842-8)
 82. Lovejoy JC, Smith SR, Bray GA, DeLany JP, Rood JC, Gouvier D, Windhauser M, Ryan DH, Macchiavelli R & Tulley R. A paradigm of experimentally induced mild hyperthyroidism: effects on nitrogen balance, body composition, and energy expenditure in healthy young men // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 82 765–770. (doi:10.1210/jcem.82.3.3827)
 83. Seppel T, Kosel A & Schlaghecke R. Bioelectrical impedance assessment of body composition in thyroid disease // *European Journal of Endocrinology* 1997 136 493–498. (doi:10.1530/eje.0.1360493)
 84. Riis AL, Jorgensen JO, Gjedde S, Norrelund H, Jurik AG, Nair KS, Ivarsen P, Weeke J & Moller N. Whole body and forearm substrate metabolism in hyperthyroidism: evidence of increased basal muscle protein breakdown // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2005 288 E1067–E1073. (doi:10.1152/ajpendo.00253.2004)
 85. Silva JE. The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications // *Annals of Internal Medicine* 2003 139 205–213. (doi:10.7326/0003-4819-139-3-200308050-00018)
 86. Martin WH III, Spina RJ, Korte E, Yarasheski KE, Angelopoulos TJ, Nemeth PM & Saffitz JE. Mechanisms of impaired exercise capacity in short duration experimental hyperthyroidism // *Journal of Clinical Investigation* 1991 88 2047–2053. (doi:10.1172/JCI115533)
 87. Cohn SH, Roginsky MS, Aloia JF, Ellis KJ & Shukla KK. Alteration in elemental body composition in thyroid disorders // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1973 36 742–749. (doi:10.1210/jcem-36-4-742)
 88. Lonn L, Stenlof K, Ottosson M, Lindroos AK, Nyström E & Sjöström L. Body weight and body composition changes after treatment of hyperthyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 83 4269–4273. (doi:10.1210/jcem.83.12.5338)
 89. Abid M, Billington CJ & Nuttall FQ. Thyroid function and energy intake during weight gain following treatment of hyperthyroidism // *Journal of the American College of Nutrition* 1999 18 189–193. (doi:10.1080/07315724.1999.10718849)
 90. Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard MC & Franklyn JA. Weight gain following treatment of hyperthyroidism // *Clinical Endocrinology* 2001 55 233–239. (doi:10.1046/j.1365-2265.2001.01329.x)
 91. Jacobsen R, Lundsgaard C, Lorenzen J, Toubro S, Perrield H, Krog-Mikkelsen I & Astrup A. Subnormal energy expenditure: a putative causal factor in the weight gain induced by treatment of hyperthyroidism // *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006 8 220–227. (doi:10.1111/j.1463-1326.2005.00486.x)
 92. Greenlund LJ, Nair KS & Brennan MD. Changes in body composition in women following treatment of overt and subclinical hyperthyroidism // *Endocrine Practice* 2008 14 973–978. (doi:10.4158/EP.14.8.973)
 93. Dutta P, Bhansali A, Walia R, Khandelwal N, Das S & Masoodi SR. Weight homeostasis & its modulators in hyperthyroidism before & after treatment with carbimazole. *Indian Journal of Medical Research* 2012 136 242–248.
 94. Klieverik LP, Kalsbeek A, Ackermans MT, Sauerwein HP, Wiersinga WM & Fliers E. Energy homeostasis and body weight before and after cessation of block and replacement therapy in euthyroid patients with Graves' disease // *International Journal of Endocrinology* 2011 2011 715370. (doi:10.1155/2011/715370)
 95. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // *Thyroid* 2011 21 593–646. (doi:10.1089/thy.2010.0417)
 96. Wenzel KW & Lente JR. Syndrome of persisting thyroid stimulating immunoglobulins and growth promotion of goiter combined with low thyroxine and high triiodothyronine serum levels in drug treated Graves' disease // *Journal of Endocrinological Investigation* 1983 6 389–394. (doi:10.1007/BF03347623)
 97. Takamatsu J, Sugawara M, Kuma K, Kobayashi A, Matsuzuka F, Mozai T & Hershman JM. Ratio of serum triiodothyronine to thyroxine and the prognosis of triiodothyronine-predominant Graves' disease // *Annals of Internal Medicine* 1984 100 372–375. (doi:10.7326/0003-4819-100-3-372)
 98. Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez AR & Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls // *Journal of Clinical*

- cal Endocrinology and Metabolism 1997 82 771–776. (doi:10.1210/jcem.82.3.3810)
99. Carle A, Bulow Pedersen I, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Banke Rasmussen L, Jorgensen T & Laurberg P. Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism – a population-based, case-control study // *Clinical Endocrinology* 2012 77:764–772. (doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04455.x)
 100. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A & Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study // *Annals of Internal Medicine* 2000 132 270–278. (doi:10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004)
 101. Wolf M, Weigert A & Kreymann G. Body composition and energy expenditure in thyroidectomized patients during short-term hypothyroidism and thyrotropin-suppressive thyroxine therapy // *European Journal of Endocrinology* 1996 134 168–173. (doi:10.1530/eje.0.1340168)
 102. Smith TJ, Bahn RS & Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid // *Endocrine Reviews* 1989 10 366–391. (doi:10.1210/edrv-10-3-366)
 103. Skowsky WR & Kikuchi TA. The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema // *American Journal of Medicine* 1978 64 613–621. (doi:10.1016/0002-9343(78)90581-8)
 104. Adsani H, Hoffer LJ & Silva JE. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 82 1118–1125. (doi:10.1210/jcem.82.3.3810)
 105. Boeving A, Paz-Filho G, Radominski RB, Graf H & Amaral de Carvalho G. Low-normal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study // *Thyroid* 2011 21 355–360. (doi:10.1089/thy.2010.0315)
 106. Karmisholt J, Andersen S & Laurberg P. Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxedema // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 E99–E103. (doi:10.1210/jc.2010-1521)
 107. Santini F, Vitti P, Chiovato L, Ceccarini G, Macchia M, Montanelli L, Gatti G, Rosellini V, Mammoli C, Martino E et al. Role for inner ring deiodination preventing transcutaneous passage of thyroxine // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 2825–2830. (doi:10.1210/jc.2002-021439)
 108. Salvatore D, Bartha T, Harney JW & Larsen PR. Molecular biological and biochemical characterization of the human type 2 selenodeiodinase // *Endocrinology* 1996 137 3308–3315. (doi:10.1210/endo.137.8.8754756)
 109. Visser TJ. Pathways of thyroid hormone metabolism // *Acta Medica Austriaca* 1996 23 10–16.
 110. Tomer Y & Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function // *Endocrine Reviews* 2003 24 694–717. (doi:10.1210/er.2002-0030)
 111. Hersoug LG & Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? // *Allergy* 2007 62 1205–1213. (doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01506.x)
 112. Procaccini C, Carbone F, Galgani M, La Rocca C, De Rosa V, Cassano S & Matarese G. Obesity and susceptibility to autoimmune diseases // *Expert Review of Clinical Immunology* 2011 7 287–294. (doi:10.1586/eci.11.18)
 113. Tilg H & Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews // Immunology* 2006 6 772–783. (doi:10.1038/nri1937)
 114. Arai S, Maehara N, Iwamura Y, Honda S, Nakashima K, Kai T, Ogishi M, Morita K, Kurokawa J, Mori M et al. Obesity-associated autoantibody production requires AIM to retain the immunoglobulin M immune complex on follicular dendritic cells // *Cell Reports* 2013 3 1187–1198. (doi:10.1016/j.celrep.2013.03.006)
 115. Yang H, Youm YH, Vandanmagsar B, Ravussin A, Gimble JM, Greenway F, Stephens JM, Mynatt RL & Dixit VD. Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance // *Journal of Immunology* 2010 185 1836–1845. (doi:10.4049/jimmunol.1000021)
 116. Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, Shimizu J, Takahashi T & Nomura T. Foxp3 CD25 CD4 natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease // *Immunological Reviews* 2006 212 8–27. (doi:10.1111/j.0105-2896.2006.00427.x)
 117. Wang SH, Chen GH, Fan Y, Van Antwerp M & Baker JR Jr. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand inhibits experimental autoimmune thyroiditis by the expansion of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells // *Endocrinology* 2009 150 2000–2007. (doi:10.1210/en.2008-1389)
 118. Scotece M, Conde J, Gomez R, Lopez V, Lago F, Gomez-Reino JJ & Gualillo O. Beyond fat mass: exploring the role of adipokines in rheumatic diseases // *Scientific World Journal* 2011 11 1932–1947. (doi:10.1100/2011/290142)
 119. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent // *Current Opinion in Pediatrics* 2011 23 415–420. (doi:10.1097/MOP.0b013e328344c393)
 120. Pacifico L, Anania C, Ferraro F, Andreoli GM & Chiesa C. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity // *Clinica Chimica Acta* 2012 413 396–405. (doi:10.1016/j.cca.2011.11.013)
 121. Stichel H, l'Allemand D & Gruters A. Thyroid function and obesity in children and adolescents // *Hormone Research* 2000 54 14–19. (doi:10.1159/000063431)
 122. Bhowmick SK, Dasari G, Levens KL & Rettig KR. The prevalence of elevated serum thyroid-stimulating hormone in childhood/adolescent obesity and of autoimmune thyroid diseases in a subgroup // *Journal of the National Medical Association* 2007 99 773–776.
 123. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Kieslich A, Grabert M & Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey // *Diabetes Care* 2002 25 1346–1350.
 124. Kabelitz M, Liesenkotter KP, Stach B, Willgerodt H, Stablein W, Singendonk W, Jager-Roman E, Litzemborger H, Ehnert B & Gruters A. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area // *European Journal of Endocrinology* 2003 148 301–307. (doi:10.1530/eje.0.1480301)
 125. Kaloumenou I, Mastorakos G, Alevizaki M, Duntas LH, Mantzou E, Ladopoulos C, Antoniou A, Chiotis D, Papassotiropoulos I, Chrousos GP et al. Thyroid autoimmunity in schoolchildren in an area with longstanding iodine sufficiency: correlation with gender, pubertal stage, and maternal thyroid autoimmunity // *Thyroid* 2008 18 747–754. (doi:10.1089/thy.2007.0370)
 126. Fierabracci P, Pinchera A, Martinelli S, Scartabelli G, Salvetti G, Giannetti M, Pucci A, Galli G, Riccio I, Querci G et al. Prevalence of endocrine diseases in morbidly obese patients scheduled for bariatric surgery: beyond diabetes // *Obesity Surgery* 2011 21 54–60. (doi:10.1007/s11695-010-0297-6)
 127. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA & Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 489–499. (doi:10.1210/jcem.87.2.8182)
 128. Laulu SL, Slev PR & Roberts WL. Performance characteristics of 5 automated thyroglobulin autoantibody and thyroid peroxidase autoantibody assays // *Clinica Chimica Acta* 2007 376 88–95. (doi:10.1016/j.cca.2006.07.018)
 129. Prentice LM, Phillips DI, Sarsero D, Beever K, McLachlan SM & Smith BR. Geographical distribution of subclinical autoimmune thyroid disease in Britain: a study using highly sensitive direct assays for autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase // *Acta Endocrinologica* 1990 123 493–498. (doi:10.1530/acta.0.1230493)
 130. Konno N, Yuri K, Taguchi H, Miura K, Taguchi S, Hagiwara K & Murakami S. Screening for thyroid diseases in an iodine sufficient area with sensitive thyrotrophin assays, and serum thyroid autoantibody and urinary iodide determinations // *Clinical Endocrinology* 1993 38 273–281.
 131. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F et al. The incidence of thy-

- roid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey // *Clinical Endocrinology* 1995 43 55–68. (doi:10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x)
132. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, Sandnes L & Brochmann H. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT) // *European Journal of Endocrinology* 2000 143 639–647. (doi:10.1530/eje.0.1430639)
133. Zophel K, Saller B, Wunderlich G, Gruning T, Koch R, Wilde J, Mann K & Franke WG. Autoantibodies to thyroperoxidase (TPOAb) in a large population of euthyroid subjects: implications for the definition of TPOAb reference intervals // *Clinical Laboratory* 2003 49 591–600.
134. O'Leary PC, Feddema PH, Michelangeli VP, Leedman PJ, Chew GT, Knuiman M, Kaye J & Walsh JP. Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: the Busseton thyroid study // *Clinical Endocrinology* 2006 64 97–104. (doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02424.x)
135. Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F, Ross HA, Verbeek AL, Kiemeny LA, Swinkels DW, Sweep FC & den Heijer M. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex // *Clinical Chemistry* 2006 52 104–111. (doi:10.1373/clinchem.2005.055194)
136. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, Habeos IG, Makri MG, Psyrogiannis AI, Kalafantzou FE & Kyriazopoulou VE. Thyroid function in humans with morbid obesity // *Thyroid* 2006 16 73–78. (doi:10.1089/thy.2006.16.73)
137. Kasagi K, Takahashi N, Inoue G, Honda T, Kawachi Y & Izumi Y. Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters // *Thyroid* 2009 19 937–944.
138. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JJ, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA & American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association // *Thyroid* 2012 22 1200–1235. (doi:10.1089/thy.2012.0205)
139. Biondi B & Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction // *Endocrine Reviews* 2008 29 76–131. (doi:10.1210/er.2006-0043)
140. Biondi B & Cooper DS. Subclinical thyroid disease // *Lancet* 2012 379 1142–1154. (doi:10.1016/S0140-6736(11)60276-6)
141. Duntas LH & Biondi B. New insights into subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2011 37 27–34. (doi:10.1055/s-0030-1270068)
142. Calle EE & Thun MJ. Obesity and cancer // *Oncogene* 2004 23 6365–6378. (doi:10.1038/sj.onc.1207751)
143. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.
144. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD & Flegal KM. The epidemiology of obesity // *Gastroenterology* 2007 132 2087–2102. (doi:10.1053/j.gastro.2007.03.052)
145. Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, Hsing AW, Linet MS, Park Y, Schairer C, Schatzkin A, Shikany JM & Berrington de Gonzalez A. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2011 20 464–472. (doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1220)
146. Han JM, Kim TY, Jeon MJ, Yim JH, Kim WG, Song DE, Hong SJ, Bae SJ, Kim HK, Shin MH et al. Obesity is a risk factor for thyroid cancer risk in a large, ultrasonographically screened population // *European Journal of Endocrinology* 2013 168 879–886. (doi:10.1530/EJE-13-0065)
147. Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer // *Endocrine-Related Cancer* 2009 16 1065–1072. (doi:10.1677/ERC-09-0150)
148. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, Di Coscio G, Berti P, Grasso L, Elisei R et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomymay play a protective role // *Endocrine-Related Cancer* 2009 16 1251–1260. (doi:10.1677/ERC-09-0036)
149. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS & Ding EL. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 2682–1292. (doi:10.1210/jc.2012-1083)
150. Almqvist M, Johansen D, Bjorge T, Ulmer H, Lindkvist B, Stocks T, Hallmans G, Engeland A, Rapp K, Jonsson H et al. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can) // *Cancer Causes & Control* 2011 22 743–751. (doi:10.1007/s10552-011-9747-2)
151. Malaguarnera R, Frasca F, Garozzo A, Gian F, Pandini G, Vella V, Vigneri R & Belfiore A. Insulin receptor isoforms and insulin-like growth factor receptor in human follicular cell precursors from papillary thyroid cancer and normal thyroid // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 766–774. (doi:10.1210/jc.2010-1255)
152. Pappa T & Alevizaki M. Obesity and thyroid cancer: a clinical update // *Thyroid* 2014 24 190–199. (doi:10.1089/thy.2013.0232)
153. Zeng Q, Chen GG, Vlantis AC & van Hasselt CA. Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor–ERK pathway // *Cell Proliferation* 2007 40 921–935. (doi:10.1111/j.1365-2184.2007.00471.x)
154. Karaoglu A, Aydin S, Dagli AF, Cummings DE, Ozerkan IH, Canatan H & Ozkan Y. Expression of obestatin and ghrelin in papillary thyroid carcinoma // *Molecular and Cellular Biochemistry* 2009 323 113–118. (doi:10.1007/s11010-008-9969-0)
155. Chopin LK, Seim I, Walpole CM & Herington AC. The ghrelin axis – does it have an appetite for cancer progression? // *Endocrine Reviews* 2012 33 849–891. (doi:10.1210/er.2011-1007)
156. Volante M, Allia E, Fulcheri E, Cassoni P, Ghigo E, Muccioli G & Papotti M. Ghrelin in fetal thyroid and follicular tumors and cell lines: expression and effects on tumor growth // *American Journal of Pathology* 2003 162 645–654. (doi:10.1016/S0002-9440(10)63858-8)
157. Cheng SP, Yin PH, Chang Y-C, Lee C-H, Huang S-Y & Chi C-W. Differential roles of leptin in regulating cell migration in thyroid cancer cells // *Oncology Reports* 2010 23 1721–1727. (doi:10.3892/or_00000817)
158. Uddin S, Bavi P, Siraj AK, Ahmed M, Al-Rasheed M, Hussain AR, Ahmed M, Amin T, Alzahrani A, Al-Dayel F et al. Leptin-R and its association with PI3K/Akt signaling pathway in papillary thyroid carcinoma // *Endocrine-Related Cancer* 2010 17 191–202. (doi:10.1677/ERC-09-0153)
159. Kim WG, Park JW, Willingham MC & Cheng SY. Diet-induced obesity increases tumor growth and promotes anaplastic change in thyroid cancer in a mouse model // *Endocrinology* 2013 154 2936–2947. (doi:10.1210/en.2013-1128)
160. Ilie MI, Lassalle S, Long-Mira E, Hofman V, Zangari J, Benaim G, Bozec A, Guevara N, Haudebourg J, Birtwisle-Peyrottes I et al. In papillary thyroid carcinoma, TIMP-1 expression correlates with BRAF (V600E) mutation status and together with hypoxia-related proteins predicts aggressive behavior // *Virchows Archiv* 2013 463 437–444. (doi:10.1007/s00428-013-1453-x)
161. Cunha LL, Ferreira RC, Marcello MA, Vassallo J & Ward LS. Clinical and pathological implications of concurrent autoimmune thyroid disorders and papillary thyroid cancer // *Journal of Thyroid Research* 2011 387062 1–13. (doi:10.4061/2011/387062)
162. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, Yashkov Y, Fruhbeck G, International Federation for Surgery of Obesity and Metabolic Disorders-European Chapter (IFSO-EC) & European Association for Study of Obesity (EASO). Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery // *Obesity Surgery* 2014 24 42–55. (doi:10.1007/s11695-013-1079-8)
163. Moreira-Andres MN, Del Canizo-Gomez FJ, Black EG & Hoffenberg R. Long-term evaluation of thyroidal response to partial calorie restriction in obesity // *Clinical Endocrinology* 1981 15 621–626. (doi:10.1111/j.1365-2265.1981.tb00708.x)

164. Moore R, Grant AM, Howard AN & Mills IH. Treatment of obesity with triiodothyronine and a very-low-calorie liquid formula diet // *Lancet* 1980 1 223–226. (doi:10.1016/S0140-6736(80)90715-1)
165. Burman KD, Wartofsky L, Dinterman RE, Kesler P & Wannemacher RW Jr. The effect of T3 and reverse T3 administration on muscle protein catabolism during fasting as measured by 3-methylhistidine excretion // *Metabolism* 1979 28 805–813. (doi:10.1016/0026-0495(79)90206-3)
166. Wolman SI, Sheppard H, Fern M & Waterlow JC. The effect of tri-iodothyronine (T3) on protein turnover and metabolic rate // *International Journal of Obesity* 1985 9 459–463.
167. Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, Sun PC, Bahn RS & Nair KS. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle // *Thyroid* 2006 16 375–380. (doi:10.1089/thy.2006.16.375)
168. Kaptein EM, Beale E & Chan LS. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 3663–3675. (doi:10.1210/jc.2009-0899)
169. Rozen R, Abraham G, Falcou R & Apfelbaum M. Effects of a ‘physiological’ dose of triiodothyronine on obese subjects during a protein-sparing diet // *International Journal of Obesity* 1986 10 303–312.
170. Koppeschaar HP, Meinders AE & Schwarz F. Renal concentrating ability in obesity. Effect of modified fasting and the supplementation of T3, sodium chloride and carbohydrate // *Metabolism* 1985 34 1066–1072. (doi:10.1016/0026-0495(85)90081-2)
171. Koppeschaar HP, Meinders AE & Schwarz F. Metabolic responses in grossly obese subjects treated with a very-low-calorie diet with and without triiodothyronine treatment // *International Journal of Obesity* 1983 7 133–141.
172. Baxter JD & Webb P. Thyroid hormone mimetics: potential applications in atherosclerosis, obesity and type 2 diabetes. *Nature Reviews // Drug Discovery* 2009 8 308–320. (doi:10.1038/nrd2830)
173. Cheng SY, Leonard JL & Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions // *Endocrine Reviews* 2010 31 39–70. (doi:10.1210/er.2009-0007)
174. Baxter JD, Dillmann WH, West BL, Huber R, Furlow JD, Fletterick RJ, Webb P, Apriletti JW & Scanlan TS. Selective modulation of thyroid hormone receptor action // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2001 76 31–42. (doi:10.1016/S0960-0760(01)00052-8)
175. Moreno M, de Lange P, Lombardi A, Silvestri E, Lanni A & Goglia F. Metabolic effects of thyroid hormone derivatives // *Thyroid* 2008 18 239–253. (doi:10.1089/thy.2007.0248)
176. Silvestri E, Glinni D, Cioffi F, Moreno M, Lombardi A, Lange PD, Senese R, Ceccarelli M, Salzano AM, Scaloni A et al. Metabolic effects of the iodothyronine functional analogue TRC150094 on the liver and skeletal muscle of high-fat diet fed overweight rats: an integrated proteomic study // *Molecular BioSystems* 2012 8 1987–2000. (doi:10.1039/c2mb25055a)
177. Cioffi F, Lanni A & Goglia F. Thyroid hormones, mitochondrial bioenergetics and lipid handling // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* 2010 17 402–407. (doi:10.1097/MED.0b013e32833cf354)
178. The coronary drug project. Findings leading to further modifications of its protocol with respect to dextrothyroxine. The coronary drug project research group // *Journal of the American Medical Association* 1972 220 996–1008. (doi:10.1001/jama.1972.03200070084015)
179. Sherman SI, Ringel MD, Smith MJ, Kopelen HA, Zoghbi WA & Ladenson PW. Augmented hepatic and skeletal thyromimetic effects of tiratricol in comparison with levothyroxine // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 82 2153–2158.
180. Chiellini G, Apriletti JW, Yoshihara HA, Baxter JD, Ribeiro RC & Scanlan TS. A high-affinity subtype selective agonist ligand for the thyroid hormone receptor // *Chemistry & Biology* 1998 5 299–306. (doi:10.1016/S1074-5521(98) 90168-5)
181. Villicev CM, Freitas FR, Aoki MS, Taffarel C, Scanlan TS, Moriscot AS, Ribeiro MO, Bianco AC & Gouveia CH. Thyroid hormone receptor b-specific agonist GC-1 increases energy expenditure and prevents fat-mass accumulation in rats // *Journal of Endocrinology* 2007 193 21–29. (doi:10.1677/joe.1.07066)
182. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, Baxter JD & Angelin B. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia // *New England Journal of Medicine* 2010 362 906–916. (doi:10.1056/NEJMoa0905633)
183. Amorim BS, Ueta CB, Freitas BC, Nassif RJ, Gouveia CH, Christoffolete MA, Moriscot AS, Lancellotti CL, Llimona F, Barbeiro HV et al. A TRb-selective agonist confers resistance to diet-induced obesity // *Journal of Endocrinology* 2009 203 291–299. (doi:10.1677/JOE-08-0539)
184. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, Di Domenicantonio A, Moreno M, Lanni A & Goglia F. 3,5-Diiodo-L-thyronine increases resting metabolic rate and reduces body weight without undesirable side effects // *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 2011 25 655–660.