

Диагностика и лечение нарушений функции щитовидной железы у пациентов с ожирением — что мы знаем?

Расширенный реферат статьи Gajda S.N., Kuryłowicz A., Źach M., Bednarczuk T., Wyleżoń M. Diagnosis and treatment of thyroid disorders in obese patients — what do we know? // Endokrynologia Polska 2019; 70 (3): 270–276.

Реферат подготовлен Т.Б. Моргуновой.

В статье описан клинический случай пациентки с ожирением, при обследовании у которой выявлено повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и по данным ультразвукового исследования щитовидной железы — гипозоногенность паренхимы. Приведен обзор литературы по теме нарушений функции щитовидной железы у пациентов с ожирением. Наиболее распространенная ситуация при ожирении — изолированное повышение ТТГ без клинических симптомов гипотиреоза, что обозначается термином «гипертиротропинемия». У взрослых с ожирением распространенность аутоиммунных тиреопатий не отличается от таковой у пациентов без ожирения. Снижение массы тела сопровождается нормализацией уровня ТТГ в большинстве случаев.

Введение

Изменения образа жизни и пищевого рациона за последние десятилетия привели к настоящей пандемии ожирения. Согласно отчетам ВОЗ за 2016 г., примерно у 39 % населения мира избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) > 25) и у 13 % людей — ожирение (ИМТ > 30). Растущее число людей с ожирением представляет серьезную проблему для системы здравоохранения, поскольку ожирение приводит к увеличению инвалидизации и смертности прямо или опосредованно — за счет серьезных осложнений.

Связанные с ожирением изменения композиционного состава тела, уровня гормонов и профиля цитокинов оказывают влияние на функционирование гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, что сопровождается нарушениями функции и изменениями в структуре щитовидной железы [2]. Вместе с тем имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют сделать вывод о том, являются ли указанные изменения стойкими или транзиторными, исчезая после снижения веса. Учитывая растущую

распространенность ожирения, интерпретация результатов функции щитовидной железы у пациентов с ожирением представляет важную проблему в рутинной практике.

Клинический случай

Женщина, 51 год, с 30-летним анамнезом неэффективного снижения массы тела, несмотря на расширение физической активности и соблюдение диеты. Сопутствующая патология у пациентки:

сахарный диабет 2 типа (диагностирован 10 лет назад, принимает метформин), гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия, по поводу которой она принимает статины. Семейный анамнез пациентки отягощен по сахарному диабету. При объективном осмотре обращает на себя внимание только ожирение (ИМТ = 36) (рис. 1А–Д). Результаты лабораторных исследований представлены в **табл. 1** (результаты, выходящие за пределы референсного диапазона, выделены



Рис. 1. Фотографии пациентки

Параметр	Референсный диапазон	Результат
Лейкоциты (10 ³ /мкл)	4–11	6,24
Эритроциты (10 ³ /мкл)	3,8–5,2	4,62
Гемоглобин (г/дл)	12,0–16,0	12,4
Тромбоциты (10 ³ /мкл)	150–400	263
ТТГ (мкМЕ/мл)	0,23–4,2	4,8
Свободный Т ₃ (пмоль/л)	3,1–6,8	3,93
Свободный Т ₄ (пмоль/л)	11–22	18,7
Антитела к ТПО (мкМЕ/мл)	< 34	< 0,9
Антитела к ТГ (мкМЕ/мл)	< 115	< 33,9
Кортизол после 1 мг дексаметазона (мкг/дл)	< 1,8	0,52
Натрий (ммоль/л)	137–145	135,4
Калий (ммоль/л)	3,6–5,0	4,38
АЛТ (ЕД/л)	7–56	12
Глюкоза (мг %)	70–99	115
Инсулин (мкМЕ/мл)	2,6–24,9	15,0
НОМА-ИР	< 2	4,26
НbA _{1c} (%)	< 7,0	7,2
Триглицериды (мг/дл)	50–150	342
Общий холестерин (мг/дл)	120–190	131

НОМА-ИР — индекс НОМА-инсулинорезистентности.

жирным шрифтом). Единственное отклонение — несколько повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном уровне тиреоидных гормонов и отсутствии антител к ткани щитовидной железы. По данным ультразвукового исследования щитовидной железы отмечается гипозоногенность ткани, узлов нет. Размеры правой доли: 16 × 13 × 45 мм и левой доли 16 × 12 × 14 мм. Регионарные лимфатические узлы не изменены (рис. 2А, Б).

Клинический вопрос: как оценивать полученные результаты исследований?

Как часто развиваются нарушения функции щитовидной железы у пациентов с ожирением?

Согласно данным эпидемиологических исследований, у большинства пациентов с ожирением исходно

без патологии щитовидной железы сохраняется эутиреоз [3]. Тем не менее многочисленные исследования выявили прямую зависимость между уровнем ТТГ и ИМТ, а в дальнейшем было показано, что распространенность субклинического гипотиреоза у пациентов с ожирением может достигать 20 % [3–5]. Для сравнения: распространенность субклинического гипотиреоза у людей с нормальной массой тела составляет около 4–9 % [6]. Данные о частоте субклинического

гипотиреоза в разных популяциях лиц с ожирением приведены в табл. 2.

Патогенез изменения уровня тиреоидных гормонов подробно описан в недавно опубликованной статье Garcia-Solis с соавт. [2]. Считается, что повышение уровня ТТГ у людей с ожирением обусловлено центральной резистентностью к трийодтиронину и представляет собой процесс адаптации, направленный на увеличение скорости основного обмена.

Также это может быть обусловлено влиянием избытка лептина, уровень которого положительно коррелирует с уровнем ТТГ независимо от ИМТ [7]. По данным экспериментальных исследований, лептин может непосредственно стимулировать секрецию тиреотропин-релизинг-гормона (ТРГ) и ТТГ [8]. Кроме того, лептин усиливает конверсию Т₄ в Т₃, стимулируя активность дейодиназ, что может служить еще одним механизмом, приводящим к ускорению основного обмена [9]. На фоне ограничения калорийности питания отмечается снижение как ТТГ, так и лептина, что может свидетельствовать о более выраженном влиянии потребления энергии, чем ожирения, на уровень ТТГ. Говоря гипотетически, положительный энергетический баланс может приводить к повышению ТТГ, что сопровождается повышением уровня тиреоидных гормонов и, как следствие, увеличению термогенеза с большим расходом энергии, что препятствует дальнейшему набору веса [3, 7].

По мнению Jansen с соавт, термин «гипертиротропинемия» более точно, чем термин «субклиниче-

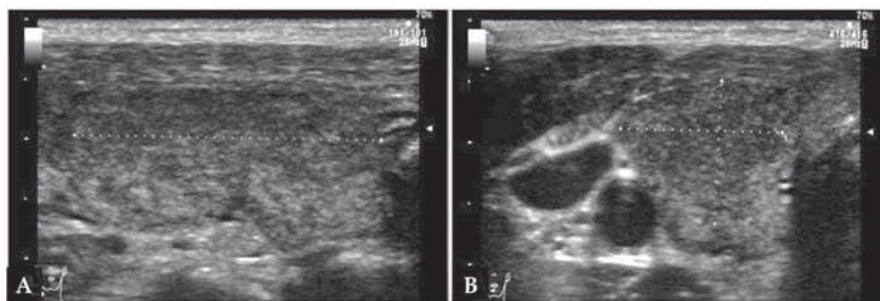


Рис. 2. Ультразвуковое изображение щитовидной железы: продольный (А) и поперечный (В) срезы

Таблица 2. Распространенность субклинического гипотиреоза в различных группах пациентов с ожирением

Источник (ссылка)	Число участников	Распространенность СГ (%)	ТТГ, среднее (мкМЕ/мл)	св.Т3, среднее (пмоль/л)	св.Т4, среднее (пмоль/л)	АТ-ТПО + (%)	АТ-ТГ + (%)
Chikunguwo S et al. [5]	86	10,5	4,5				
Bétry C [7]	100	20	2,8				
Janssen IMC [10]	503	14,1	5,8 (среди СГ)		15,2		
Rotondi M [14]	350	13,7	5,95 (среди СГ)	3,06 (среди СГ)	1,41 (среди СГ)	10	5,1
Rotondi M [15]	55		5,4				
García-García E [16]	129		3,12	3,2	11,4 16,3	27,3	18,2
Bhowmick SK [17]	308	11,7	2,51				
Marzullo P [20]	165	10,3	2,7				
Moulin de Moraes CM [24]	72	18	3,03	2,8	11,7 13,4	17	15,2
Abu-Ghanem Y [25]	38		2,45		13,27		

СГ — субклинический гипотиреоз, ТТГ — тиреотропный гормон, св.Т3 — свободный трийодтиронин, св.Т4 — свободный тироксин, АТ-ТПО — антитела к тиреопероксидазе, АТ-ТГ — антитела к тиреоглобулину.

ский гипотиреоз», характеризует повышение ТТГ, связанное с ожирением [10]. Повышение ТТГ у пациентов с ожирением представляет собой активацию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси с целью повышения расхода энергии и предотвращения дальнейшей прибавки веса. При истинном СГ уровень свободного Т4 находится в пределах низких-низконормальных значений, в то время как у пациентов с ожирением уровень св.Т4 в верхней трети референсного диапазона [10]. Действительно, по данным экспериментальных исследований, ожирение сопровождается более низкой экспрессией рецепторов тиреоидных гормонов, а также дейодиназ как в центральной нервной системе, так и в периферических тканях [2, 11, 12]. Центральную и периферическую резистентность к гормонам щитовидной железы у лиц с ожирением также можно объяснить теорией метаболического воспаления. Этот термин описывает хроническое воспалительное состояние, которое встречается среди пациентов с ожирением. Согласно этой теории, избыточное накопление липидов в жировой ткани приводит к повышенной экспрессии генов, кодирующих хемокины, цитокины и молекулы адгезии в адипоцитах, что привлекает иммунные клетки, приводящие, в свою очередь, к вы-

работке медиаторов воспаления [2, 13].

Таким образом, у большинства пациентов с ожирением сохраняется эутиреоз. Чаще всего с ожирением ассоциирована гипертиротропинемия, которая отличается от СГ нормальными и/или высококонормальными уровнями тиреоидных гормонов.

Увеличивает ли ожирение риск развития аутоиммунных тиреопатий?

По данным эпидемиологических исследований, у взрослых с ожирением при повышении ТТГ значительно ниже (до 50 %) уровни антитиреоидных антител (антител к тиреопероксидазе, АТ-ТПО, и к тиреоглобулину, АТ-ТГ) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела и сходным повышением ТТГ. В одном из исследований у пациентов с ожирением и повышенным ТТГ частота выявления антитиреоидных антител была в два раза ниже по сравнению с людьми без ожирения (32 % и 66 % соответственно) [15]. Распространенность носительства антител у людей с эутиреозом как с ожирением, так и без него сходная (выявляется примерно у 11 %). Эти данные позволяют предположить, что аутоиммунный

процесс не является основной причиной повышения ТТГ у взрослых пациентов с ожирением [15].

Напротив, аутоиммунные тиреопатии чаще развивались у детей и подростков с избыточным весом по сравнению с детьми с нормальной массой тела (6,3 % по сравнению с 2,9 %) [16]. Сходные результаты были получены Bhowmick с соавт. на группе 308 детей с ожирением [17].

Есть ряд теорий в отношении аутоиммунных процессов при ожирении. Это возможное влияние дефицита витамина D при ожирении [18]. Также причиной может служить воспаление, поскольку отмечена положительная корреляция высокого уровня провоспалительных цитокинов с более высоким уровнем антитиреоидных антител [19]. Кроме того, высокий уровень лептина может приводить к развитию аутоиммунных тиреопатий как прямо, так и опосредованно — через провоспаление [20].

Таким образом, у взрослых с ожирением распространенность аутоиммунных тиреопатий (оцениваемая по наличию антитиреоидных антител) не отличается от таковой у людей с нормальной массой тела, даже при повышенном уровне ТТГ. Напротив, у детей и подростков с ожирением антитела к ткани щитовидной железы выявляются чаще, чем у их сверстников с нормальной массой тела [21].

Данные о распространенности антител суммированы в **табл. 2**.

Влияет ли ожирение на результаты ультразвукового исследования щитовидной железы?

По данным литературы, у пациентов с ожирением чаще выявляют гипозоногенность паренхимы щитовидной железы по данным ультразвукового исследования, что считается маркером аутоиммунного поражения железы. Вместе с тем наличие антитиреоидных антител в разных группах пациентов с ожирением не коррелирует с изменением эхогенности паренхимы щитовидной железы. В одном из немногочисленных исследований была выявлена корреляция ультразвукового изображения с аутоиммунным тиреоидитом только у 20,9 % людей с ожирением по сравнению с 85,7 % людей в группе с нормальной массой тела [15]. Гипозоногенность паренхимы щитовидной железы в сочетании с повышением антител было выявлено только у 1,9 % людей с нормальной массой тела, в то время как у пациентов с ожирением это сочетание отмечалось в 64,8 % случаев [15]. Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение эхогенности паренхимы щитовидной железы у пациентов с ожирением может быть обусловлено не только аутоиммунным поражением, но и другими причинами. Изменения ультразвуковой картины могут быть обусловлены воспалением. Высвобождение цитокинов

из жировой ткани приводит к вазодилатации и повышению проницаемости сосудов в щитовидной железе. Как следствие этого происходит экссудация плазмы и пропитывание паренхимы. Эта ситуация отличается от картины аутоиммунного тиреоидита, что подтверждено данными тонкоигольной пункционной биопсии, по результатам которой не было выявлено лимфоидной инфильтрации, характерной для тиреоидита Хашимото [21]. Также предполагается, что гипозоногенность ткани щитовидной железы у людей с ожирением может возникнуть в результате накопления жировой ткани [15].

Поскольку уровень ТТГ увеличивается параллельно возрастанию ИМТ, а ТТГ является основным стимулирующим фактором для тиреоцитов, следует помнить, что ожирение часто сопровождается увеличением объема щитовидной железы и более высоким риском формирования узлов [3, 22].

Таким образом, ожирение может сопровождаться рядом ультразвуковых изменений щитовидной железы — увеличением объема, более высокой частотой формирования узлов и нередко снижением эхогенности, что не связано с аутоиммунным процессом.

Влияет ли снижение веса на функцию щитовидной железы и УЗИ?

По данным проведенного ранее исследования, снижение массы тела, достигнутое с помощью модификации образа жизни (соблюдение диеты в сочетании с расширением

физической активности) приводит к уменьшению массы жира и ассоциировано со снижением уровня ТТГ (с 2,8 мЕд/л до 2,2 мЕд/л) [23]. В этом исследовании после начала терапии доля пациентов с повышенным ТТГ снизилась с 17,2 до 6,2 %. Также к снижению уровня ТТГ до нормальных значений почти у всех пациентов приводит бариатрическая хирургия, причем независимо от используемого метода. По данным Chikunguwo S с соавт., после проведенного хирургического вмешательства (шунтирование или бандажирование желудка) у пациентов с ожирением уровень ТТГ снизился с 4,5 до 1,9 мЕд/л, при этом исходно всем пациентам был поставлен диагноз субклинического гипотиреоза (10,5 % пациентов). Следует отметить, что уровень св.Т4 не зависел от ИМТ, а проведение оперативного вмешательства не повлияло на этот параметр [5]. Сходные результаты были получены Moulin de Moraes CM соавт. — у всех пациентов с субклиническим гипотиреозом до операции (25 % группы) уровень ТТГ нормализовался после операции шунтирования желудка с гастроеюноанастомозом по Ру [24]. В исследованиях с применением метода лапароскопической продольной вертикальной резекции желудка ТТГ нормализовался практически у 90 % пациентов [10, 25]. Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что связанная с ожирением гипертиротропиемия транзиторна и разрешается после снижения веса. Имеющиеся данные исследований суммированы в **табл. 3**.

Таблица 3. Влияние снижения массы тела на функцию щитовидной железы

Источник (ссылка)	Число участников	ТТГ, среднее (мкМЕ/мл)		свТ4, среднее (пмоль/л)		ИМТ	
		до	после	до	после	до	после
Radetti G et al. [23]	72	2,8	2,2*	10,8	10,07	НЗ	НЗ
Chikunguwo S et al. [5]	86	4,5	1,9*	15,2	13,9	49	32
Janssen IMC et al. [10]	61	5,8	2,8			47	33
Abu-Ghanem Y et al. [25]	38	2,45	1,82*	13,27	12,96	42,4	32,5*
Moulin de Moraes CM et al. [24]	72	3,03	1,97*	1,04	1,07	53	33,7*
Zendel A et al. [39]	72	3,9	3*	13,7	14,9	43,7	29,8*

ТТГ — тиреотропный гормон; св.Т4 — свободный тироксин; ИМТ — индекс массы тела; НЗ — не значимо; * статистически значимые отличия.

По данным небольшого исследования, у 10 пациентов с ожирением после бариатрической хирургии по данным УЗИ щитовидной железы отмечалось некоторое повышение эхогенности паренхимы. Это позволяет предположить, что морфологические изменения щитовидной железы при ожирении также обратимы на фоне снижения массы тела [26].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные убедительно свидетельствуют о том, что снижение веса приводит к нормализации уровня ТТГ. Пока ни в одном крупномасштабном исследовании не было показано, что эхогенность паренхимы щитовидной железы меняется на фоне снижения веса, а также есть ли связь между ультразвуковой картиной и частотой аутоиммунных тиреопатий до и после похудения.

Должны ли мы лечить нарушение функции щитовидной железы при ожирении?

На протяжении длительного времени назначение препаратов тиреоидных гормонов рассматривали как один из методов снижения массы тела. И первые попытки такой терапии предпринимались в 1940–1950-х гг. [27]. Эта концепция основывалась на наблюдении пациентов с тиреотоксикозом, у которых снижение веса достигало 15 %. И пациентам с ожирением и эутиреозом для снижения веса назначали препараты тиреоидных гормонов в супрафизиологических дозах в сочетании с ограничением калорийности питания [28]. Однако в связи с развитием субклинического или явного гипертиреоза на этих дозах у пациентов появлялись жалобы на общую и мышечную слабость, неблагоприятные эффекты на сердечно-сосудистую систему [29]. Напротив, физиологические дозы тиреоидных гормонов (5–20 мкг Т3) в качестве дополнения к диете с резким ограничением калорийности не влияло на мышечную силу, но сопровождалось улучшением показателей липидного спектра,

без существенного влияния на массу тела [30, 31].

В обзоре Krotkiewski перечислены показания для назначения препаратов тиреоидных гормонов пациентам с ожирением. Основным показанием к применению L-T4 является субклинический гипотиреоз в сочетании с дислипидемией. Добавление Т3 можно рассмотреть у пациентов, получающих адекватную заместительную терапию гипотиреоза (независимо от его этиологии), с ожирением, устойчивым к модификации образа жизни или при подозрении на нарушение периферической конверсии тироксина [27]. Однако в метаанализе 2009 г. было отмечено, что имеющихся в настоящее время данных недостаточно для того, чтобы оценить влияние тиреоидных гормонов на потерю жировой и мышечной массы у людей с ожирением на фоне ограничения калорийности. И поскольку данная терапия сопряжена с риском развития тиреотоксикоза, автор статьи не поддерживает назначение данной терапии пациентам с эутиреозом [29].

Гиполипидемический эффект тиреоидных гормонов реализуется преимущественно через рецепторы TR β в печени (при этом влияние на кости и сердце в основном через изоформы TR α), поэтому селективные агонисты TR β могут быть эффективны при дислипидемии, связанной с ожирением [32]. В клинических исследованиях не было отмечено снижения веса на фоне терапии аналогами тиреоидных гормонов, а в исследованиях на животных было показано, что скорость основного обмена зависит преимущественно от TR α . Кроме того, в фундаментальных исследованиях показано, что у людей с ожирением снижена экспрессия генов, кодирующих TR, что может снижать термогенный и липолитический потенциал тиреоидных гормонов и их дериватов [11].

Назначение препаратов тиреоидных гормонов пациентам с ожирением и эутиреозом не показано. Лечение пациентов с ожирением и повышенным ТТГ требует индивидуального подхода. Если по-

вышенный уровень ТТГ является единственным отклонением, то это можно расценить как гипертиротропинемия на фоне ожирения. В данном случае у пациента выявляется изолированное повышение ТТГ (выше верхнего диапазона, но ниже 10 мЕд/л) без клинических проявлений гипотиреоза, без антител к ткани щитовидной железы, зоба или какой-либо патологии щитовидной железы. Как обсуждалось ранее, у людей с ожирением гипертиротропинемия представляет собой адаптивный процесс, направленный на повышение скорости основного обмена, и уровень ТТГ может нормализоваться на фоне снижения массы тела. Более того, до сих пор нет рандомизированных, контролируемых исследований, оценивающих эффективность назначения заместительной терапии левотироксином у взрослых людей с ожирением и гипертиротропинемией. Проводились только исследования с участием детей с ожирением. Эта концепция была основана на эпидемиологических данных, показывающих, что у детей повышение ТТГ ассоциировано с нарушением метаболизма глюкозы и дислипидемией [33].

Однако у детей назначение L-T4 в дозе 1–2 мкг/кг на период до 6 месяцев, модификация образа жизни не сопровождались значимыми изменениями массы тела, ИМТ, линейного роста или липидного спектра [34, 35]. У детей с ожирением и гипертиротропинемией диета в сочетании с модификацией образа жизни приводили к значимому снижению индекса массы тела независимо от назначения L-T4. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение ТТГ является, скорее, следствием, а не причиной избыточного веса и назначения L-T4, скорее, не требует. Согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации, пациентам с ожирением, уровнем ТТГ < 10 мЕд/л и нормальным уровнем св.Т4 назначение L-T4 не показано [36].

Тем не менее у некоторых пациентов с ТТГ < 10 мЕд/л может быть диагностирован субклинический гипотиреоз (например, при

наличии симптомов гипотиреоза, уровне св.Т4 в нижней трети референсного диапазона или наличии антител к ткани щитовидной железы); и в данной ситуации возможно назначение L-T4, в частности во время беременности [37]. Еще одним показанием к назначению заместительной терапии при СГ может служить дислипидемия. Согласно результатам ряда исследований, у пациентов с СГ и нормальным весом назначение L-T4 сопровождалось снижением уровня общего холестерина и ЛПНП [36]. Однако эффект будет более выраженным при ТТГ > 10 мЕд/л. Следует отметить, что при эутиреозе у пациентов с нормальной массой тела отмечена отрицательная корреляционная связь между уровнем св.Т4 и триглицеридов и положительная связь между уровнем ТТГ и общего холестерина. У пациентов с избыточным весом такой корреляционной зависимости выявлено не было. Таким образом, назначение L-T4 пациентам с СГ и ожирением может не привести к улучшению показателей липидного спектра [38].

Заключение

На основании имеющихся данных можно сделать вывод о том, что у большинства пациентов с ожирением сохраняется эутиреоз, хотя уровень ТТГ при ожирении обычно выше, чем у людей с нормальной массой тела. Чаще всего с ожирением ассоциирована гипертиротропемия, которая отличается от СГ нормальными и/или высоко-нормальными уровнями тиреоидных гормонов. Ожирение также связано с увеличением размеров щитовидной железы, более высокой распространенностью узловых образований и часто снижением экзогенности по данным УЗИ. Вместе с тем антитела к щитовидной железе у пациентов с ожирением выявляются не чаще, чем у людей без ожирения.

Показания к назначению заместительной терапии L-T4 при ожирении ограничены явным гипотиреозом и некоторыми случаями СГ. Пациентам с гипертиротропемией нет необходимости назна-

чать препараты тиреоидных гормонов при отсутствии симптомов гипотиреоза или других признаков патологии щитовидной железы.

Литература

1. Malnick SDH, Knobler H. The medical complications of obesity // QJM. 2006; 99 (9): 565–579, doi: 10.1093/qjmed/hcl085.
2. García-Solís P, García OP, Hernández-Puga G, et al. Thyroid hormones and obesity: a known but poorly understood relationship // Endokrynol Pol. 2018; 69 (3): 292–303, doi: 10.5603/EP.2018.0032.
3. Reinehr T. Obesity and thyroid function // Mol Cell Endocrinol. 2010; 316 (2): 165–171, doi: 10.1016/j.mce.2009.06.005.
4. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population // J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90 (7): 4019–4024, doi: 10.1210/jc.2004-2225.
5. Chikunguwo S, Brethauer S, Nirujogi V, et al. Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels // Surg Obes Relat Dis. 2007; 3 (6): 631–5; discussion 635, doi: 10.1016/j.soard.2007.07.011.
6. Villar HC, Saconato H, Valente O, et al. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism // Cochrane Database Syst Rev. 2007 (3): CD003419, doi: 10.1002/14651858.CD003419.pub2.
7. Bétry C, Challan-Belval MA, Bernard A, et al. Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI-independent association with leptin // Diabetes Metab. 2015; 41 (3): 248–251, doi: 10.1016/j.diabet.2014.11.009.
8. Ortega-Carvalho TM, Oliveira KJ, Soares BA, et al. The role of leptin in the regulation of TSH secretion in the fed state: in vivo and in vitro studies // J Endocrinol. 2002; 174 (1): 121–125.
9. Zimmermann-Belsing T, Brabant G, Holst JJ, et al. Circulating leptin and thyroid dysfunction // Eur J Endocrinol. 2003; 149 (4): 257–271.
10. Janssen IMC, Homan J, Schijns W, et al. Subclinical hypothyroidism and its relation to obesity in patients before and after Roux-en-Y gastric bypass // Surg Obes Relat Dis. 2015; 11 (6): 1257–1263, doi: 10.1016/j.soard.2015.02.021.
11. Kurylowicz A, Jonas M, Lisik W, et al. Obesity is associated with a decrease in expression but not with the hypermethylation of thermogenesis-related genes in adipose tissues // J Transl Med. 2015; 13: 31, doi: 10.1186/s12967-015-0395-2.
12. Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, et al. Thyroid dysfunction in obese and overweight children //

Endokrynol Pol. 2017; 68 (1):54–60, doi: 10.5603/EP.2017.0007.

13. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity // Annu Rev Immunol. 2011; 29: 415–445, doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
14. Rotondi M, Loporati P, La Manna A, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? // Eur J Endocrinol. 2009; 160 (3): 403–408, doi: 10.1530/EJE-08-0734.
15. Rotondi M, Cappelli C, Loporati P, et al. A hypochoic pattern of the thyroid at ultrasound does not indicate autoimmune thyroid diseases in patients with morbid obesity // Eur J Endocrinol. 2010; 163 (1): 105–109, doi: 10.1530/EJE-10-0288.
16. García-García E, Vázquez-López MA, García-Fuentes E, et al. Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity in Relation to Weight Status and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents: A Population-Based Study // J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016; 8 (2): 157–162, doi: 10.4274/jcrpe.2687.
17. Bhowmick SK, Dasari G, Levens KL, et al. The prevalence of elevated serum thyroid-stimulating hormone in childhood/adolescent obesity and of autoimmune thyroid diseases in a subgroup // J Natl Med Assoc. 2007; 99 (7): 773–776.
18. Choi YMi, Kim WGu, Kim TY, et al. Low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women // Thyroid. 2014; 24 (4): 655–661, doi: 10.1089/thy.2013.0460.
19. Siemińska L, Wojciechowska C, Walczak K, et al. Associations between metabolic syndrome, serum thyrotropin, and thyroid antibodies status in postmenopausal women, and the role of interleukin-6 // Endokrynol Pol. 2015; 66 (5): 394–403, doi: 10.5603/EP.2015.0049.
20. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants // J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95 (8): 3965–3972, doi: 10.1210/jc.2009-2798.
21. Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity // J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013; 5 Suppl 1: 40–44, doi: 10.4274/jcrpe.856.
22. Buscemi S, Massenti FM, Vasto S, et al. Association of obesity and diabetes with thyroid nodules // Endocrine. 2018; 60 (2): 339–347, doi: 10.1007/s12020-017-1394-2.

Полный список литературы см. на сайте <https://logospress.ru>