

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИЙ ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

**Шпаков А.О.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
«Институт эволюционной физиологии и биохимии  
им. И. М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург,  
Россия

**Контактная информация:**

Шпаков Александр Олегович  
ФГБНУ «ИЭФБ» РАН  
пр. Тореза, д. 44, Санкт-Петербург, Россия,  
194223  
E-mail: alex\_shpakov@list.ru

*Статья поступила в редакцию 23.03.2017  
и принята к печати 14.06.2017.*

### Резюме

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) чаще, чем в остальной популяции, встречаются дисфункции тиреоидной системы. В основе этого лежит функциональная взаимосвязь между тиреотоксикозом и гипотиреозом, с одной стороны, и развитием инсулиновой резистентности и СД2, с другой, что доказывается как данными клинических исследований, так и результатами, полученными с использованием экспериментальных моделей этих заболеваний. Нарушение баланса тиреоидных гормонов при гипотиреозе и тиреотоксикозе может быть отправной точкой для развития инсулиновой резистентности и в дальнейшем, при неблагоприятном сценарии, вызывать СД2. С другой стороны, метаболические и гормональные нарушения, возникающие в условиях СД2, могут приводить к заболеваниям тиреоидной системы. Лечение тиреоидными гормонами пациентов с сочетанными СД2 и гипотиреозом приводит к восстановлению инсулиновой чувствительности и энергетического гомеостаза. Однако избыточное поступление тиреоидных гормонов ведет к снижению инсулиновой чувствительности, нарушениям углеводного и липидного обмена, что должно учитываться при разработке стратегии лечения СД2 и дисфункций щитовидной железы. Настоящий обзор посвящен современному состоянию проблемы взаимосвязи между СД2 с характерными для него инсулиновой резистентностью, гипергликемией и дислипидемией, и различными формами тиреоидной патологии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз, тиреотоксикоз, инсулиновая резистентность, тиреоидные гормоны

*Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (2): 29–39.*

# RELATIONSHIP BETWEEN THYROID SYSTEM DYSFUNCTIONS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Shpakov A.O.

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry,  
Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Alexander O. Shpakov  
Sechenov Institute of Evolutionary  
Physiology and Biochemistry,  
Torez ave. 44, Saint Petersburg, Russia,  
194223  
E-mail: alex\_shpakov@list.ru

Received 23 March 2017; accepted 14 June  
2017.

## Abstract

In patients with type 2 diabetes mellitus (DM2), the thyroid dysfunctions are more common than in the rest of the population. This is based on the close functional relationship between thyrotoxicosis and hypothyroidism, on the one hand, and insulin resistance and DM2, on the other, as evidenced by the data of clinical investigations and the results obtained using experimental models of these diseases. The imbalance of thyroid hormones in hypothyroidism and thyrotoxicosis can be a starting point for the development of insulin resistance and subsequently, under the unfavorable scenario, leads to development of DM2. On the other hand, the metabolic and hormonal disturbances that occur in DM2 can lead to the diseases of thyroid system. The treatment with thyroid hormones of patients with combined DM2 and hypothyroidism leads to the restoration of insulin sensitivity and energy homeostasis. However, an excess of thyroid hormones leads to the decrease of insulin sensitivity, the disturbances of carbohydrate and lipid metabolism, which should be taken into account when developing a strategy to treat DM2 and thyroid dysfunctions. This review focuses on the current state of problem of the relationship between DM2 with insulin resistance, hyperglycemia and dyslipidemia, characteristic for this disease, and different forms of thyroid pathology.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, hypothyroidism, thyrotoxicosis, insulin resistance, thyroid hormones

*For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2017; 4 (2): 29–39.*

## Введение

Многочисленные клинические и эпидемиологические исследования показали существование тесной взаимосвязи между заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) и сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Эти заболевания являются наиболее распространенными эндокринными патологиями, вследствие чего изучение механизмов, которые их связывают, представляет собой одну из острейших проблем современной эндокринологии и позволяет разработать новые подходы для эффективного лечения и профилактики этих заболеваний. Установлено, что латентный гипотиреоз, как и СД2, обычно характеризуется ожирением, инсулиновой резистентностью (ИР), дислипидемией, атеросклерозом [1, 2]. В свою очередь, манифестный тирео-

токсикоз приводит к тахикардии, аритмии, застойной сердечной недостаточности и систолической артериальной гипертензии, что является наиболее частой причиной смерти пациентов с СД2 [3, 4]. Все вышесказанное указывает на то, что своевременная диагностика и лечение тиреоидной патологии у пациентов с СД2 способно в значительной степени улучшить гликемический контроль, снизить риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем организма. Современному состоянию проблемы взаимосвязи между различными формами тиреоидной патологией — гипотиреозом и тиреотоксикозом, с одной стороны, и СД2 и ИР, с другой, а также молекулярным механизмам, которые обуславливают эту взаимосвязь, посвящен настоящий

обзор. Особое внимание уделено эффективности и последствиям терапии тиреоидными гормонами пациентов с СД2, в том числе при его сочетании с гипотиреоидными состояниями.

### **Заболевания щитовидной железы и сахарный диабет 2-го типа**

Показано, что встречаемость заболеваний ЩЖ у пациентов с СД2 достоверно выше, чем в остальной популяции [5–7]. Еще 20 лет назад появились данные о том, что у 13.4% пациентов с СД2 имеется тиреоидная патология, причем у женщин с СД2 ее встречаемость составила 31.4%, что существенно выше, чем у мужчин (6.9%) [5]. При обследовании пациентов с СД2, проживающих в Греции и Саудовской Аравии, заболевания ЩЖ были выявлены в 12.3 и 16% случаев, что существенно выше, чем у пациентов без диабетической патологии [6]. В 2013 году при изучении 411 пациентов с СД2, жителей Саудовской Аравии, у 28.5% из них были выявлены признаки тиреоидной патологии. У основной части пациентов с сочетанной патологией имелись ранее диагностированный (15.3%), латентный (9.5%) и манифестный гипотиреоз (0.5%), еще у 3.2% — латентный (2.7%) и явный (0.5%) тиреотоксикоз [8]. При обследовании 141 женщины и 61 мужчин с СД2 было показано, что 139 из них (68.8%) имели нормальную функцию ЩЖ, 33 (16.3%) — латентный гипотиреоз (10 мужчин и 23 женщины), 23 (11.4%) — манифестный гипотиреоз (6 мужчин и 17 женщин), 4 (2%) — латентный тиреотоксикоз, 3 (1.5%) — явный тиреотоксикоз. Большинство случаев гипотиреоза, как латентного, так и ранее диагностированного, встречалось у пациентов в возрасте от 45 до 64 лет, а также у пациентов с индексом массы тела выше 25 [9].

Ряд авторов сообщают о более низкой встречаемости тиреоидной патологии при СД2, но и здесь различия с остальной популяцией статистически значимы. Так при обследовании 1112 пациентов с СД2 признаки гипотиреоза были выявлены у 7.1% из них, в то время как у лиц без СД2 — только у 4.8%. Различия между диабетической и недиабетической группами были в наибольшей степени выражены в возрастной группе старше 65 лет, и у пациентов с макро- и микроангиопатией [10]. Мексиканские исследователи обследовали 1848 пациентов с СД2 и 3313 лиц без диабетической патологии и показали, что среди больных СД2 встречаемость гипотиреоза составляет 5.7%, в остальной популяции — 1.8% [11]. Вероятность развития гипотиреоза выше у женщин с СД2, повышается с увеличением возраста, продолжительности и тяжести заболевания, выше у лиц с повышенным

артериальным давлением и положительно коррелирует с индексом ИР [12]. У пациентов с СД2 чаще диагностируют аутоиммунный тиреоидит, на что указывает повышение встречаемости у них антител к тиреопероксидазе, которые выявляются у 10% больных СД2 [13].

Среди пациентов с сочетанными СД2 и гипотиреозом существенно чаще (32.8%) в сравнении с эутиреоидными пациентами с СД2 (19.6%) встречаются тяжелая непролиферативная диабетическая ретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия [14]. Пациенты с сочетанными СД2 и гипотиреозом характеризуются повышенным риском развития сердечнососудистых заболеваний и нефропатии [15]. Все это указывает на необходимость тщательного скрининга пациентов с СД2 на заболевания ЩЖ, позволяющего избежать негативного сценария развития полиэндокринопатий, сочетающих СД2 и дисфункции тиреоидной системы.

### **Взаимосвязь между тиреотоксикозом и инсулиновой резистентностью**

В основе взаимосвязи между СД2 и заболеваниями ЩЖ лежит способность тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона (ТТГ) влиять на глюкозный гомеостаз, функционирование панкреатических островков и секрецию ими инсулина [16, 17] (рис. 1).

Повышение уровня тиреоидных гормонов при тиреотоксикозе приводит к повышению абсорбции глюкозы в желудочно-кишечном тракте, усилению глюконеогенеза и гликогенолиза, повышению выброса глюкозы печенью, что, в свою очередь, вызывает гипергликемию, гиперинсулинемию и ИР. При обследовании пациентов с ИР, СД2 и их родственников первой степени родства было показано, что уровень свободного тироксина ( $fT_4$ ) у них составил  $16.13 \pm 0.65$ ,  $17.7 \pm 0.85$  и  $15.33 \pm 0.52$  пмоль/л, что достоверно выше, чем у добровольцев с нормальной чувствительностью к инсулину ( $13.73 \pm 0.48$  пмоль/л). Еще более значительные различия у пациентов с ИР, СД2 и их родственников отмечали в уровне свободного трийодтиронина ( $T_3$ ), который составил  $4.80 \pm 0.07$ ,  $4.87 \pm 0.11$  и  $4.35 \pm 0.10$  пмоль/л, и был достоверно выше, чем в контрольной группе ( $3.68 \pm 0.09$  пмоль/л). При этом индекс НОМА-ИР положительно коррелировал с уровнем тиреоидных гормонов, в то время как индекс инсулиновой чувствительности, напротив, отрицательно коррелировал с уровнем  $fT_3$  и  $fT_4$  [18]. Эти данные указывают на то, что повышение уровня тиреоидных гормонов может быть одним из патогенетических факторов развития ИР и СД2, вследствие чего этот показатель должен учитываться при обследова-

**Рисунок 1. Эффекты тиреоидных гормонов на метаболизм глюкозы в условиях эутиреоза, тиреотоксикоза и гипотиреоза.**



Обозначены эффекты тиреоидных гормонов на физиологические и биохимические процессы в условиях эутиреоидного состояния, а также влияние на эти процессы гипотиреоза или тиреотоксикоза, в том числе вызванного неадекватной терапией препаратами тиреоидных гормонов.

нии пациентов с метаболическими нарушениями. Устойчивое повышение концентрации  $fT_3$  и  $fT_4$  у таких пациентов можно рассматривать как один из биохимических показателей предиабета. Повышение уровня тиреоидных гормонов при тиреотоксикозе также вызывает нарушение липидного метаболизма, усиливает  $\beta$ -окисление жирных кислот в печени и приводит к развитию кетоза [19]. Кетоз может быть как результатом усиливающейся в условиях тиреотоксикоза ИР, так и следствием стимулирующего влияния избытка тиреоидных гормонов на  $\beta$ -окисление жирных кислот в гепатоцитах, хотя в действительности, как полагают, оба процесса вносят существенный вклад в повышение концентрации кетонов [20].

В условиях тиреотоксикоза, как отмечалось выше, в значительной степени повышается уровень глюкозы в крови. Причиной этого является интенсификация гликогенолиза и глюконеогенеза

в гепатоцитах, что определяется стимулирующим влиянием тиреоидных гормонов на экспрессию генов, кодирующих ключевые ферменты, ответственные за продукцию глюкозы [21], а также усилением осуществляемой через посредство гипоталамических нейронов симпатической регуляции метаболических процессов в печени [22]. Наряду с этим, в плазматической мембране гепатоцитов повышается количество инсулин-независимых глюкозных GLUT2-транспортеров, что ведет к усилению выброса синтезированной *de novo* глюкозы в кровотоки [23].

Избыток тиреоидных гормонов влияет не только на продукцию глюкозы печенью, но и на ее утилизацию тканями. Однако механизмы этого до конца не выяснены. Показано, что скорость захвата глюкозы тканями в условиях гипертиреоза заметно повышается, особенно в скелетных мышцах, что во многом связано с повышением скорости стиму-

лированного инсулином окисления глюкозы [16]. При этом в значительной степени ослабляется неокислительное расщепление глюкозы, подавляется синтез гликогена, и накопившаяся внутри клеток глюкоза подвергается анаэробному гликолизу с образованием лактата. В дальнейшем лактат высвобождается, поступает в печень, где из него вновь синтезируется глюкоза, что приводит к повышению ее уровня в крови. Обработка камбаловидной мышцы в течение нескольких дней с помощью препаратов  $T_3$  усиливала анаэробный гликолиз в мышечных клетках и повышала его зависимость от инсулина. В то же время такая обработка подавляла гликогенез, что вызывало стремительное снижение содержания гликогена в мышечных клетках [24]. Зависимый от инсулина гликолиз усиливался и при действии на мышечную ткань SKF 901, синтетического аналога тиреоидных гормонов [25].

Наряду с работами, в которых установлено усиление захвата глюкозы в условиях избытка тиреоидных гормонов, имеются данные, что вследствие развития ИР стимулированный инсулином захват глюкозы может и ослабевать. Вероятно, определяющую роль здесь играет степень выраженности ИР и специфичность нарушений в инсулиновой системе при СД2. В пользу снижения захвата глюкозы в условиях сочетанного тиреотоксикоза и снижения чувствительности тканей к инсулину свидетельствуют данные, что в мышцах пациентов с тиреотоксикозом и начальными стадиями ИР скорость захвата глюкозы сильно снижена, но это снижение компенсируется повышением скорости кровотока [26].

Еще одной возможной причиной развития ИР в условиях гипертиреоза является активация тиреоидными гормонами экспрессии факторов воспаления — фактора- $\alpha$  некроза опухолей и интерлейкина-6, в адипоцитах [27]. Повышение активности факторов воспаления приводит к снижению активности инсулиновой системы в периферических тканях, усиливает активность фосфатазы 1B, негативного регулятора этой системы, нарушает функционирование инсулярного аппарата панкреатических островков, что в совокупности приводит к ИР и, в дальнейшем, к СД2. Обследование 10 женщин с явным тиреотоксикозом показало, что в крови у них достоверно повышены уровни фактора- $\alpha$  некроза опухолей (на 180%) и интерлейкина-6 (на 120%), в подкожной жировой клетчатке повышалась концентрация интерлейкина-6 (на 260%), и эти показатели положительно коррелировали с индексом HOMA-IR [27].

Учитывая тот факт, что увеличение содержания факторов воспаления нарушает продукцию инсу-

лина  $\beta$ -клетками, при длительном гипертиреозе секреция этого гормона существенно снижается. Определенный вклад в дефицит инсулина вносит вызываемое тиреоидными гормонами усиление апоптоза в  $\beta$ -клетках, что истощает инсулинпродуцирующую функцию поджелудочной железы [28]. В то же время на ранних стадиях ИР и в условиях индуцированной тиреоидными гормонами гипергликемии уровень инсулина в крови, как правило, повышен. Вследствие этого, при тиреотоксикозе возможны все три сценария влияния избытка тиреоидных гормонов на уровень инсулина, который может быть сниженным или повышенным, или находиться в пределах нормы [16]. Это, в конечном итоге, определяется множеством факторов, главным из которых является длительность и тяжесть тиреотоксикоза, а также наличие сопутствующих заболеваний, в первую очередь СД2 и метаболического синдрома. Часто наблюдаемое снижение уровня инсулина может быть связано с повышением его деградации в крови пациентов с явным тиреотоксикозом, на что впервые было обращено внимание еще тридцать лет назад. Так скорость выведения инсулина у таких пациентов была на 40% выше, чем у контрольной группы [29]. Секреция панкреатическими островками глюкагона, антагониста инсулина, при тиреотоксикозе, как правило, немного повышается, но это ассоциировано с небольшим повышением скорости выведения гормона. Так в крови пациентов с тиреотоксикозом уровень глюкагона составил  $231 \pm 16$  пг/мл, и был на 19% выше, чем в контрольной группе. Скорость метаболической деградации глюкагона при тиреотоксикозе повышалась на 90% [30]. Эти данные свидетельствуют о том, что изучение изменений углеводного и липидного обмена при тиреотоксикозе требует анализа широкого спектра биохимических и гормональных показателей, включая синтез, секрецию и метаболизм глюкагона.

В рамках обсуждения взаимосвязи между тиреотоксикозом и ИР, необходимо отметить, что большинство исследований выполнено на пациентах или экспериментальных животных с сильно выраженным тиреотоксикозом. В то же время, имеются данные, что латентные формы тиреотоксикоза также могут быть ассоциированы с ИР [31–33]. При обследовании пациентов с латентным тиреотоксикозом было показано, что индекс инсулиновой чувствительности у них ниже, чем у пациентов с эутиреоидным многоузловым зобом и у здоровых добровольцев [31]. Важно отметить, что при длительном лечении пациентов с тиреоидной патологией с помощью левотироксина, подавляющего секрецию ТТГ, в условиях тиреотоксикоза отмечали по-

вышение индекса инсулиновой чувствительности, в то время как у пациентов с эутиреоидным многоузловым зобом этот индекс снижался. В группе пациентов с тиреотоксикозом перекисное окисление липидов было выше, чем в остальных группах, и заметно снижалось при обработке левотироксином. Обработка этим препаратом пациентов с эутиреоидным многоузловым зобом усиливала перекисное окисление и повышала уровень атерогенного холестерина. Эти данные указывают на то, что индуцируемое тиреоидными гормонами подавление секреции ТТГ может стать причиной окислительного стресса и повысить риск развития атеросклероза и других сосудистых нарушений [31].

Сравнительное обследование 10 пациентов с латентным тиреотоксикозом показало, что у них, как и у пациентов с его явными формами, был повышен уровень постпрандиальной глюкозы — в среднем на 16% в сравнении с контрольной группой. Однако, в отличие от явного тиреотоксикоза, при его латентной форме не отмечалось достоверного повышения уровня постпрандиального инсулина. При этом индекс НОМА-IR был повышен в два и более раз при обеих формах заболевания, что указывает на снижение чувствительности тканей к инсулину. Наряду с этим, в экспериментах *in vitro* на изолированных моноцитах больных тиреотоксикозом, было обнаружено значительное ослабление инсулин-зависимого транспорта глюкозы, что связывают как с нарушениями в инсулиновой системе моноцитов, так и со снижением числа инсулин-зависимых глюкозных GLUT4-транспортеров [32].

Обследование 125 женщин с различными формами латентного тиреотоксикоза показало, что во всех группах индекс инсулиновой чувствительности был статистически значимо снижен в сравнении с эутиреоидной группой. Наряду с этим, у пациентов с латентным тиреотоксикозом был повышен уровень инсулина, как базальный, так и после приема пищи, и индекс НОМА-IR [33]. Эти данные указывают на то, что в основе развития ИР лежат не этиологические факторы, вызывающие различные формы тиреотоксикоза, а повышение уровня тиреоидных гормонов.

#### **Взаимосвязь между гипотиреозом и инсулиновой резистентностью**

Причиной ИР могут быть не только гипертиреоидные, но и гипотиреоидные состояния [17, 34, 35] (рис. 1). Однако, механизмы, лежащие в основе ее развития, плохо изучены и заметно отличаются от таковых при тиреотоксикозе. Так при гипотиреозе в некоторых случаях развивается умеренная

транзиторная гипогликемия. Предполагается, что развитие гипогликемии, как правило, слабо выраженной, в условиях ИР, характерной для гипотиреоидных состояний, вызвано ослаблением высвобождения глюкозы из печени и ее синтеза *de novo*, что полностью компенсирует то повышение уровня глюкозы, которое отмечается при нарушении ее захвата периферическими тканями со сниженной чувствительностью к инсулину [17]. Однако такая компенсация отмечается не всегда, что и объясняет наличие у гипотиреоидных пациентов нормального или даже повышенного уровня глюкозы. Исследования взаимосвязи между гипотиреоидными состояниями и ИР, характерной для СД2, проводили как на животных с экспериментальными моделями гипотиреоза, так и при обследовании пациентов с гипотиреозом и/или с СД2.

#### *Экспериментальные модели гипотиреоза*

Убедительные доказательства развития ИР при гипотиреозе были получены на моделях этого заболевания, где объектами были жировая и мышечная ткани, основные мишени инсулина. Еще в 1980 году при изучении глюкозного гомеостаза в адипоцитах и скелетных мышцах крыс с гипотиреозом, индуцированным диетой с низким содержанием йода и обработкой пропилтиоурацилом, было обнаружено снижение превращения глюкозы в гликоген и подавление зависимого от инсулина гликолиза. При этом снижение чувствительности адипоцитов и миоцитов к инсулину не было связано с дисфункциями рецепторных компонентов инсулиновой системы [36]. Позднее эти результаты получили свое подтверждение при изучении инсулиновой системы в мышцах крыс с экспериментальным гипотиреозом [37, 38]. При изучении изолированной камбаловидной мышцы гипотиреоидных крыс было установлено, что основные нарушения локализованы в пострецепторных звеньях инсулиновой системы, ответственных за регуляцию 3-фосфоинозитидного пути и контроль транслокации в мембрану GLUT4-транспортера. Следствием этого было ослабление поступления глюкозы в мышечные клетки и снижение в них интенсивности инсулин-зависимого гликолиза и гликогенеза [37].

Детальное изучение механизмов развития ИР и нарушений глюкозного гомеостаза при гипотиреозе у крыс, вызванного пропилтиоурацилом, было проведено швейцарскими эндокринологами [39]. У крыс с гипотиреозом были снижены метаболический обмен глюкозы и ее утилизация клетками красной четырехглавой мышцы и клетками эпидидимальной жировой ткани, что свидетельствует о нарушении в них инсулиновой системы и осла-

блении инсулин-зависимого транспорта глюкозы. Наряду с этим, у гипотиреоидных крыс в сравнении с эутиреоидными снижался уровень лептина в крови, а в жировой ткани повышалась экспрессия гена для резистина, функционального антагониста лептина. Это может указывать на то, что одной из причин ИР является дисбаланс между адипокинами — лептином и резистином.

Лептиновая система имеет много общих звеньев с инсулиновой системой, и действие лептина и инсулина является синергичным [40]. Гипоталамическая лептиновая система, взаимодействуя с другими сигнальными системами мозга, регулирует энергетический обмен и состояние инсулиновой системы в периферических тканях. Показано, что обработка гипотиреоидных крыс интрацеребрально вводимым лептином частично восстанавливало стимулированную инсулином утилизацию глюкозы в мышечной и жировой тканях и нормализовало чувствительность к глюкозе. Этот эффект не был обусловлен изменением уровня тиреоидных гормонов или экспрессии резистина в адипоцитах. При этом введение лептина приводило к повышению в мышечной и жировой ткани экспрессии гена для карнитин-*о*-пальмитоил-трансферазы  $\beta$  — митохондриального фермента, важного компонента  $\beta$ -окисления длинноцепочечных жирных кислот, снижение активности которого тесно ассоциировано с развитием ИР и СД2. У гипотиреоидных крыс, получавших лептин, снижался уровень свободных жирных кислот в крови и содержание триглицеридов в мышечной ткани, что свидетельствует о нормализации липидного метаболизма. Таким образом, гипотеза о том, что нарушения в лептиновой системе гипоталамуса могут быть одним из важных факторов развития периферической ИР при гипотиреозе, представляется весьма убедительной [39]. Необходимо отметить, что у пациентов с гипотиреозом и ожирением уровень лептина обычно повышен, что является показателем лептиновой резистентности, а также повышены уровни инсулина и резистина, что ассоциировано с развитием дислипидемии [41]. Вследствие этого нужно соблюдать осторожность при интерпретации результатов исследования уровня лептина при гипотиреозе, поскольку его концентрация в крови определяется этиологией гипотиреоза и сопутствующими заболеваниями, прежде всего ожирением и СД2. В то же время можно заключить, что как при дефиците лептина, так и при лептиновой резистентности с повышенным его уровнем, лептин в значительной степени определяет развитие ИР при гипотиреозе, и этот факт должен учитываться при разработке подходов для лечения пациентов с СД2 и заболеваниями ЩЖ.

Нами показано, что одним из механизмов, связывающих ИР и гипотиреоидные состояния, может быть ослабление меланокортиновой системы в гипоталамусе [42]. Эта система, включающая меланокортиновые рецепторы 4-го типа (МК4Р), контролирует пищевое поведение и энергетический обмен, что обусловлено ее взаимодействием с другими сигнальными системами мозга, в первую очередь инсулиновой и лептиновой [40, 43]. Дисфункции меланокортиновой системы в гипоталамусе играют исключительно важную роль в этиологии и патогенезе многих метаболических и эндокринных расстройств, в том числе СД2. Для ингибирования меланокортиновой системы использовали длительную иммунизацию крыс с помощью пептида 11–25 МКР 4-го типа [42, 44]. Через 13 месяцев у иммунизированных крыс индекс ИР был повышен в два раза, нарушалась толерантность к глюкозе, отмечалась дислипидемия. При этом выявлялись признаки гипотиреоидного состояния — уровни  $fT_4$  и общего  $T_3$  снижались на 19 и 26%, уровень ТТГ повышался на 86%. Эти данные указывают на развитие гипотиреоза у крыс в условиях длительного подавления меланокортиновых сигнальных путей и на ассоциацию индуцированной таким образом тиреоидной патологии со снижением чувствительности к инсулину [42].

Используя самцов крыс Wistar Albino с СД2, различными формами гипотиреоза и их сочетаниями, индийские эндокринологи в 2015 году показали, что небольшое снижение уровня тиреоидных гормонов может привести к улучшению метаболических показателей и повышению инсулиновой чувствительности при СД2 [45]. У крыс с СД2 уровень ТТГ оставался в пределах нормы, в то время как у животных с мягкой и тяжелой формами гипотиреоза он повышался в 3 и 15 раз. Сочетание гипотиреоза с СД2 не влияло на повышение уровня гормона. При изучении чувствительности к инсулину было установлено, что ИР у крыс с сочетанием тяжелой формы гипотиреоза и СД2 была выражена сильнее, чем у крыс только с СД2 или тяжелым гипотиреозом. Довольно неожиданные результаты были получены при изучении животных с сочетанием СД2 и мягкой формы гипотиреоза, где ИР была намного ниже, чем у диабетической группы. При этом сочетание мягкой формы гипотиреоза и СД2 не влияло на липидный обмен [45]. Необходимо отметить, что в случае СД 1-го типа гипотиреоидное состояние также улучшало гликемический контроль и смягчало проявления окислительного стресса, но негативно влияло на липидный метаболизм [46].

Основываясь на приведенных выше данных, гипотиреоз можно рассматривать как один из ме-

ханизмов для компенсации гипергликемии при СД<sub>2</sub>, вследствие повышения чувствительности тканей к инсулину и улучшения утилизации глюкозы. Однако обоснованный вывод о защитной роли слабо выраженного гипотиреоза при СД<sub>2</sub> делать преждевременно, поскольку не известно, в какой степени этот механизм реализуется у пациентов с диабетической патологией, тем более, что ряд клинических данных противоречат результатам исследований на животных.

### *Латентные формы гипотиреоза*

При изучении метаболического статуса у пациентов с гипотиреозом были получены данные об ослаблении инсулин-индуцированной утилизации глюкозы, причем заместительная терапия тиреоидными гормонами частично ее восстанавливала [47–49]. У 15 женщин с тяжелой формой гипотиреоза были в значительной степени снижены утилизация глюкозы и индекс инсулиновой чувствительности. У них также повышались уровни глюкогона, адреналина, кортизола, гормона роста, которые являются функциональными антагонистами инсулина. Лечение тиреоидными гормонами нормализовало инсулиновую чувствительность, а также синтез и секрецию гормонов, регулирующих глюкозный гомеостаз [48]. При этом уровень инсулина у женщин с гипотиреозом не отличался от контрольной группы. Другими авторами было показано, что заместительная терапия левотироксином 12 пациентов с тяжелыми формами гипотиреоза и 11 пациентов с латентным гипотиреозом стабилизирует профиль инсулиновой секреции и ослабляет ИР [49].

После потребления пищи в мышечной и жировой ткани пациентов с гипотиреозом в значительной степени снижалась скорость зависящего от инсулина кровотока и ослаблялась экстракция глюкозы. Этим во многом объясняется то, что уровень постпрандиальной глюкозы при гипотиреозе довольно долго остается на относительно высоком уровне, что усиливает окислительный стресс и воспалительные процессы, провоцируя развитие ИР [50]. Низкий расход глюкозы, в сравнении с эутиреоидной группой, был выявлен у гипотиреоидных пациентов в инсулинотолерантном тесте при внутривенном введении инсулина [51].

Необходимо отметить, что имеются, по крайней мере, два исследования, в которых не было прослежено четкой взаимосвязи между гипотиреозом и ИР [52, 53]. Однако в первом случае женщины с хроническим гипотиреозом в течение длительного времени, непосредственно перед обследованием, получали лечение левотироксином. Это, как можно полагать, привело к восстановлению

инсулиновой чувствительности мышечных тканей и хорошо согласуется с положительным эффектом заместительной терапии тиреоидными гормонами на чувствительность к инсулину при гипотиреозе [52]. Во втором случае обследовали пациентов с гипотиреозом, который был вызван тотальной тиреоидэктомией или радиационным облучением дифференцированного рака ЩЖ. Подобные формы гипотиреоза по этиологии и патогенезу существенно отличаются от латентного гипотиреоза [53].

В пользу важной роли даже небольшого дефицита тиреоидных гормонов и снижения чувствительности ЩЖ к ТТГ в регуляции инсулиновой чувствительности свидетельствуют данные о высокой встречаемости ИР у пациентов с латентным гипотиреозом [49, 54, 55]. В 2014 году индийские ученые обследовали 30 женщин с латентным гипотиреозом, сравнив их с контрольной группой — 30 женщин без тиреоидной патологии. В гипотиреоидной группе в сравнении с контролем были статистически значимо повышены уровни ТТГ ( $14.20 \pm 5.23$  против  $2.24 \pm 1.43$  мкЕД/мл) и инсулина ( $9.07 \pm 3.41$  против  $5.28 \pm 2.18$  мкЕД/мл) и индекс НОМА-ИР ( $2.03 \pm 0.95$  против  $1.05 \pm 0.45$ ), в то время как уровни  $fT_3$  и  $fT_4$  оставались в пределах нормы. Уровень ТТГ положительно коррелировал с уровнем инсулина и индексом НОМА-ИР, в то время как уровни тиреоидных гормонов отрицательно коррелировали с этими показателями [55]. О положительной корреляции между уровнем ТТГ и ИР у пациентов с СД<sub>2</sub> сообщали и другие авторы [54, 56].

Турецкие медики обследовали 77 пациентов с латентным гипотиреозом, у которых уровень ТТГ в 5 раз превышал таковой в контрольной группе, а уровень  $fT_4$  был достоверно ниже ( $1.18 \pm 0.22$  против  $1.38 \pm 0.26$  нг/дл) [53]. Уровень инсулина в гипотиреоидной группе и индекс НОМА-ИР были выше, чем в контроле, причем отмечалась положительная корреляция между уровнем ТТГ и инсулина, между уровнем пролактина и инсулина, а также между уровнем пролактина и индексом НОМА-ИР. Поскольку известно, что избыток пролактина в условиях гиперпролактинемии приводит к дисфункциям инсулиновой системы, то повышение его уровня при гипотиреозе может являться фактором, ведущим к развитию ИР [54, 55].

Одним из механизмов развития ИР при гипотиреозе является недостаток тиреоидных гормонов, в первую очередь  $T_3$ . На этом основывается высказанная еще 15 лет назад гипотеза, что инсулин и  $T_3$  действуют на глюкозный гомеостаз синергично [57]. В соответствии с ней при гипотиреозе снижается уровень  $T_3$  внутри клетки, что приводит к ослаблению инсулиновых сигнальных путей и нарушению

захвата глюкозы. Одним из доказательств этой гипотезы является то, что лечение тиреоидными гормонами пациентов с мутацией в гене инсулинового рецептора, вызывающей ИР, улучшает метаболические показатели и глюкозный гомеостаз, находящиеся под контролем инсулина [58]. Однако эта гипотеза не исключает и других механизмов влияния гипотиреоза на инсулиновую чувствительность. Так, при латентном гипотиреозе, для которого характерна ИР, уровень  $T_3$  в тканях может не меняться, а изменения тиреоидного статуса связаны с повышением уровня ТТГ, развитием резистентности к нему ЩЖ, а также с нарушениями в системе обратных связей в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Вследствие этого, заместительная терапия тиреоидными гормонами при гипотиреозе не всегда приводит к нормализации глюкозного гомеостаза, но в полной мере оправдывает себя при выраженном дефиците тиреоидных гормонов и при наличии проблем с гликемическим контролем [51, 59, 60]. В свою очередь, плохой гликемический контроль при СД2 может стать важнейшим фактором для развития латентного гипотиреоза. Так, встречаемость этой тиреоидной патологии существенно повышается у пациентов с СД2, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у которых повышен более чем на 9%, и эти корреляции в наибольшей степени выявляются у женщин старше 60 лет [61].

### Заключение

Имеются убедительные свидетельства того, что между СД2 и патологией тиреоидной системы имеется тесная взаимосвязь, причем ее можно рассматривать как авеню с двусторонним движением — с одной стороны, нарушение баланса тиреоидных гормонов, выражающееся в гипотиреозе или тиреотоксикозе, может быть отправной точкой развития ИР и в дальнейшем, при неблагоприятном сценарии, приводить к СД2 и метаболическому синдрому, и с другой, метаболические и гормональные нарушения, возникающие в условиях диабетической патологии, могут приводить к дисфункциям в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и заболеваниям ЩЖ. Терапия тиреоидными гормонами пациентов с СД2 в сочетании с выраженным гипотиреозом может положительно влиять на метаболические процессы, нарушенные в условиях диабетической патологии. В то же время избыток тиреоидных гормонов способен приводить к снижению инсулиновой чувствительности, нарушениям углеводного и липидного обмена. Все это должно учитываться при разработке стратегии лечения СД2, дисфункций ЩЖ и полиэндокринопатий, сочетающих эти заболевания.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Roos A, Bakker SJ, Links TP, et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 491–496.
2. Garduño-García Jde J, Alvirde-García U, López-Carrasco G, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 163: 273–278.
3. Franklyn JA, Sheppard MC, Maisonneuve P. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism. *JAMA.* 2005; 294: 71–80.
4. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 799–809.
5. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet. Med.* 1995; 12: 622–627.
6. Akbar DH, Ahmed MM, Al-Mughales J. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics. *Acta Diabetologica.* 2006; 43: 14–18.
7. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol.* 2011; 75: 1–9.
8. Al-Geffari M, Ahmad NA, Al-Sharqawi AH, et al. Risk factors for thyroid dysfunction among type 2 diabetic patients in a highly diabetes mellitus prevalent society. *Int. J. Endocrinol.* 2013; 2013: 417920.
9. Demitrost L, Ranabir S. Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: A retrospective study. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012; 16: S334–S335.
10. Díez JJ, Iglesias P. An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2012; 29: 1510–1514.
11. Tamez-Pérez HE, Martínez E, Quintanilla-Flores DL, et al. The rate of primary hypothyroidism in diabetic patients is greater than in the non-diabetic population. An observational study. *Med. Clin.* 2012; 138: 475–477.
12. Ashrafuzzaman SM, Taib AN, Rahman R, Latif ZA. Prevalence of diabetes among hypothyroid subjects. *Mymensingh. Med. J.* 2012; 21: 129–132.
13. Palma CC, Pavesi M, Nogueira VG, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2013; 5: 58.
14. Kim BY, Kim CH, Jung CH, et al. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes. *Endocr. J.* 2011; 58: 1065–1070.
15. Chen HS, Wu TE, Jap TS, et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients. *Diabet. Med.* 2007; 24: 1336–1344.
16. Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp. Clin. Endocrinol. Amp. Diabetes.* 2001; 109: S225–S239.
17. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction?. *J. Thyroid Res.* 2011; 2011: 152850.

18. Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, et al. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes. *Endocrine*. 2011; 39: 28–32.
19. Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr. Pract.* 2009; 15: 254–262.
20. Beylot M. Regulation of in vivo ketogenesis: role of free fatty acids and control by epinephrine, thyroid hormones, insulin and glucagon. *Diabetes Metab.* 1996; 22: 299–304.
21. Feng X, Jiang Y, Meltzer P, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray. *Mol. Endocrinol.* 2000; 14: 947–955.
22. Klieverik LP, Janssen SF, Van Riel A, et al. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 5966–5971.
23. Mokuno T, Uchimura K, Hayashi R, et al. Glucose transporter 2 concentrations in hyper- and hypothyroid rat livers. *J. Endocrinol.* 1999; 160: 285–289.
24. Dimitriadis GD, Leighton B, Vlachonikolis IG, et al. Effects of hyperthyroidism on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in the soleus muscle of the rat. *Biochem. J.* 1988; 253: 87–92.
25. Leighton B, Dimitriadis GD, Oarry-Billings M, et al. Thyroid hormone analogue SKF L-94901: effects on amino acid and carbohydrate metabolism in rat skeletal muscle in vitro. *Biochem. Pharmacol.* 1990; 40: 1161–1164.
26. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin-stimulated rates of glucose uptake in muscle in hyperthyroidism: the importance of blood flow. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 2413–2415.
27. Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V, et al. Insulin resistance in hyperthyroidism: the role of IL6 and TNF $\alpha$ . *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 162: 121–126.
28. Ximenes HM, Lortz S, Jörns A, Lenzen S. Triiodothyronine (T3)-mediated toxicity and induction of apoptosis in insulin-producing INS-1 cells. *Life Sci.* 2007; 80: 2045–2050.
29. Randin JP, Tappy L, Scazziga B. Insulin sensitivity and exogenous insulin clearance in Graves' disease. Measurement by the glucose clamp technique and continuous indirect calorimetry. *Diabetes.* 1986; 35: 178–181.
30. Dimitriadis G, Hatzigelaki E, Mitrou P, et al. Effect of hyperthyroidism on clearance and secretion of glucagon in man. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2011; 119: 214–217.
31. Yavuz DG, Yüksel M, Deyneli O, et al. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients. *Clin. Endocrinol.* 2004; 61: 515–521.
32. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 163: 625–630.
33. Rezzonico J, Niepomniszcze H, Rezzonico M, et al. The association of insulin resistance with subclinical thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2011; 21: 945–949.
34. Brenta G, Celi FS, Pisarev M, et al. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance. *Thyroid.* 2009; 19: 665–669.
35. Wang C. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. *J. Diabetes Res.* 2013; 2013: 390534.
36. Czech MP, Malbon CC, Kerman K, et al. Effect of thyroid status on insulin action in rat adipocytes and skeletal muscle. *J. Clin. Invest.* 1980; 66: 574–582.
37. Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan S, et al. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hypothyroid rats. *Eur. J. Clin. Invest.* 1997; 27: 475–483.
38. Peppas M, Koliaki C, Nikolopoulos P, Raptis S.A. Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010; 2010: 527850.
39. Cettour-Rose P, Theander-Carrillo C, Asensio C, et al. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilization, a defect partially corrected by central leptin infusion. *Diabetologia.* 2005; 48: 624–633.
40. Shpakov AO, Derkach KV. Hormonal systems of the brain and type 2 diabetes mellitus. SPb.: Izdatel'stvo Politehnicheskogo universiteta, 2015. p. 252. In Russian. [Шпаков А.О., Деркач К.В. Гормональные системы мозга и сахарный диабет 2-го типа. СПб.: Издательство Политехнического университета, 2015. с. 252].
41. Chen Y, Wu X, Wu R, et al. Changes in profile of lipids and adipokines in patients with newly diagnosed hypothyroidism and hyperthyroidism. *Sci. Rep.* 2016; 6: 26174.
42. Derkach KV, Shpakov AO, Shpakova EA, Zharova OA. The metabolic changes in rats immunized with bsa conjugate of peptides derived from the n-terminal region of type 4 melanocortin receptor. *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2014; 458(1): 163–166.
43. Shpakov AO. The role of disturbances in hormonal signaling systems in etiology and pathogenesis of diabetes mellitus. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2014; 50(6): 552–556.
44. Shpakov AO, Derkach KV, Zharova OA, Shpakova EA. The functional activity of the adenylate cyclase system in the brains of rats with metabolic syndrome induced by immunization with peptide 11–25 of the type 4 melanocortin receptor. *Neurochemical Journal.* 2015; 9(1): 29–38.
45. Ashwini S, Bobby Z, Joseph M. Mild hypothyroidism improves glucose tolerance in experimental type 2 diabetes. *Chem. Biol. Interact.* 2015; 235: 47–55.
46. Ahmed OM, Gabar MA, Ali TM. Impacts of the coexistence of diabetes and hypothyroidism on body weight gain, leptin and various metabolic aspects in albino rats. *J. Diabetes Complications.* 2012; 26: 491–500.
47. Rochon C, Tauveron I, Dejanc C, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2003; 104: 7–15.
48. Stanicka S, Vondra K, Pelikanova T, et al. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2005; 43: 715–720.
49. Handisurya A, Pacini G, Tura A, et al. Effects of thyroxine replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical and overt hypothyroidism. *Clin. Endocrinol.* 2008; 69: 963–969.
50. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4930–4937.
51. Brenta G, Danzi S, Klein I. Potential therapeutic applications of thyroid hormone analogs. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007; 3: 632–640.
52. Harris PE, Walker M, Clark F, et al. Forearm muscle metabolism in primary hypothyroidism. *Eur. J. Clin. Invest.* 1993; 23: 585–588.

53. Owecki M, Nikisch E, Sowiński J. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totally thyroidectomized patients. *Acta Clinica Belgica*. 2006; 61: 69–73.
54. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, et al. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high sensitive C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr. J.* 2005; 52: 89–94.
55. Vyakaranam S, Vanaparthi S, Nori S, et al. Study of insulin resistance in subclinical hypothyroidism. *Int. J. Health Sci. Res.* 2014; 4: 147–153.
56. El-Eshrawy MM, Abd El-Hafez HA, El Shabrawy WO, et al. Response: subclinical hypothyroidism is independently associated with microalbuminuria in a cohort of prediabetic egyptian adults. *Diabetes Metab. J.* 2014; 38: 85–86.
57. Kim SR, Tull ES, Talbott EO, et al. A hypothesis of synergism: the interrelationship of T3 and insulin to disturbances in metabolic homeostasis. *Med. Hypotheses*. 2002; 59: 660–666.
58. Skarulis M, Celi F, Mueller E, et al. Thyroid hormone induced brown adipose tissue and amelioration of diabetes in a patient with extreme insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 256–262.
59. Pearce S, Brabant G, Duntas L, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2013; 2: 215–228.
60. Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2016; 7: 12–23.
61. Cho JH, Kim HJ, Lee JH, et al. Poor glycemic control is associated with the risk of subclinical hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Korean J. Intern. Med.* 2016; 31: 703–711.

**Информация об авторах:**

Шпаков Александр Олегович, д. б. н., заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии и нейрохимии ФГБНУ «ИЭФБ» РАН.

**Author information:**

Alexander O. Shpakov, Dr Sci, head of the laboratory of molecular endocrinology and neurochemistry, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry.