

## ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ГИПОТИРЕОЗА



Алиева Анна Валерьевна, Таленова Васи́ла Абди́каримовна, Садикова Акида Саттаровна, Халилова Диловар Захириддиновна

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова, Республика Узбекистан, г. Ташкент

### МЕТАБОЛИК БОҒЛИҚ БЎЛГАН ЁҒЛИ ЖИГАР КАСАЛЛИГИ ВА ГИПОТИРЕОЗ ЎРТАСИДА БОҒЛИҚЛИКНИ ЎРГАНИШ

Алиева Анна Валерьевна, Таленова Васи́ла Абди́каримовна, Садикова Акида Саттаровна, Халилова Диловар Захириддиновна

Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

### TO STUDY THE RELATIONSHIP BETWEEN METABOLICALLY ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE AND HYPOTHYROIDISM

Alieva Anna Valeriyevna, Talenova Vasila Abdikarimovna, Sadikova Akida Sattarovna, Khalilova Dilovar Zakhiriddinova

Republican Specialized Scientific-and-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Yo.Kh.Turakulov, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: [msbekzus@gmail.com](mailto:msbekzus@gmail.com)

**Резюме.** Ушбу шарх мақоласининг мақсади метаболик боғлиқ бўлган ёғли жигар касаллиги (MAFLD) ва қалқонсимон без фаолияти ўртасида боғлиқлик ҳақидаги илмий далилларни ўрганиши. Мавзу бўйича дарсликлар, сўнгги беш йил давомида Pubmed маълумотлар базасида чоп қилинган илмий изланишлар ва мақолаларда касалликнинг янги диагностика жихатлари, даво турлари, прогностик параметрлари ва ўзаро таъсир механизмлари тўғрисидаги маълумотлар ўрганилди. Сўнгги изланишлар шуни кўрсатдики, гипотиреоз MAFLD ривожланиши хавфини келтириб чиқаради. Илмий изланишларга кўра қалқонсимон без гормонлари жигардаги ёғлар ва углеводлар алмашинувида ва умумий моддалар алмашинувида муҳим ўрин тутади. Шундан келиб чиқиб, гипотиреоз ва MAFLD ўртасида узвий боғлиқлик мавжудлигини фараз қилиши мумкин. MAFLD эндокринологик касалликлар билан бир вақтда жадал ривожланаётган касалликлардан бўлиб, соғлиқни сақлаш тизими ва умуминсоният учун жиддий оқибатларга олиши келиши мумкин. Етарли билимга эга бўлган ҳолда, биз ушбу касалликлар билан боғлиқ бўлган асоратларни олдини олиши, касаллик кечишини ва ҳаёт сифатини ўзгартириши, соғлиқни сақлаш тизими бўйича ижтимоий-экономик сарф харажатларни камайтиришида муҳим имкониятларга эга бўлишимиз мумкин.

**Калим сўзлар:** метаболик боғлиқ бўлган ёғли жигар касаллиги(MAFLD), қалқонсимон без, гипотиреоз, липидлар, тиреомиметиклар, дейодиназа.

**Abstract.** The aim of this review is to examine the scientific data on the relationship between metabolically associated fatty liver disease (MAFLD) and the thyroid gland. Textbooks, research database and Pubmed articles over the past five years on new aspects of diagnosis, treatment, prognostic parameters and mechanisms of relationship on the relevant topic were reviewed. Recent studies have shown that hypothyroidism increases the risk of developing MAFLD. Studies show that thyroid hormones play a critical role in lipid and carbohydrate metabolism in the liver and overall metabolic regulation, suggesting a complex relationship between hypothyroidism and MAFLD. MAFLD is one of the progressive problems at the intersection of endocrine diseases, which may lead to serious consequences for the health sector and humanity. Guided by sufficient knowledge, we have the opportunity to modify and prevent the socio-economic costs of the healthcare system for possible complications associated with these pathologies and modify the course of the disease and quality of life.

**Key words:** Metabolically associated fatty liver disease (MAFLD), thyroid gland, hypothyroidism, lipids, thyromimetics, deiodinase.

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (MAFLD) стала одной из ведущих причин цирроза печени и трансплантации печени в странах с высоким уровнем заболеваемости среди людей метаболическими расстройствами. Однако традиционные методы диагностики часто не выявляют ранние стадии заболевания, что затрудняет своевременное вмешательство и коррекцию. В развитии MAFLD играют несколько факторов и один из ключевых факторов является - нарушение функции щитовидной железы. В связи с этим важно изучать дополнительные механизмы, которые могут объяснить особенности метаболического контроля и взаимодействия между печенью и щитовидной железой.

Таким образом, исследование взаимосвязи между MAFLD и состоянием щитовидной железы остаётся не только актуальной, но и крайне важной областью медицины, в которой необходимо продолжать развивать новые диагностические методы и терапевтические стратегии. В условиях растущего числа людей, страдающих от заболеваний печени и нарушений функции щитовидной железы в связи с эпигенетикой, разработка эффективных и безопасных методов диагностики и лечения может существенно улучшить клинические результаты, снизить тяжесть заболеваний модифицируя определенных факторов.

На фоне глобализации и урбанизации, распространение метаболического синдрома, включающего ожирение, гипертонию, диабет и дислипидемию, продолжает расти, что приводит к увеличению числа пациентов с нарушениями функции печени. Одновременно с этим наблюдается тенденция к увеличению числа заболеваний щитовидной железы, в частности гипотиреоза и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, которые также имеют тесную связь с метаболическими нарушениями.

**Роль гормонов щитовидной железы в развитии MAFLD.** Патофизиологические механизмы, лежащие в основе MAFLD, до сих пор недостаточно изучены, поскольку этому заболеванию способствуют многочисленные факторы и заболевания, включая эндокринные расстройства.

Было выдвинуто множество гипотез, включая теории двойного, тройного и множественного ударов. Предметом исследования стало участие цитокинов в патогенезе заболевания, а также некоторых соединений, выступающих в качестве прогностических индикаторов при MAFLD. В литературе указано, что активность и влияние различных производных гормонов щитовидной железы на воспаление печени при MAFLD были выяснены. Было установлено, что трийодтиронин положительно влияет на функцию митохондрий но не повлияет на воспалительный процесс; напротив, дийодтиронин (T2) оказывает более выраженное влияние на снижение уровней провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-10, при одновременном повышении уровня мощного противовоспалительного интерлейкина IL-10 [3].

**Гипотиреоз.** У пациентов с диагнозом MAFLD наблюдается выраженное снижение внутриклеточных уровней гормонов щитовидной железы и соответствующее снижение активации рецепторов гормонов щитовидной железы. Это явление свидетельствует о состоянии, сродни внутриклеточному гипотиреозу.

Такие наблюдения показывают, что у этих пациентов наблюдается нарушение передачи сигналов гормонов щитовидной железы, регулирующих липогенез, что может усугубить развитие печеночной патологии. Эмпирические данные свидетельствуют о том, что введение гормона щитовидной железы эффективно снижает концентрацию триглицеридов в печени за счет повышения усвоения жирных кислот с помощью механизмов липофагии и бета-окисления, одновременно снижая уровень холестерина ЛПНП [7]. Этот механизм играет важнейшую роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических расстройств.

Популяционное исследование, проведенное в Китае, показало, что дисфункция щитовидной железы коррелирует с повышенным риском MAFLD независимо от других детерминант риска [11]. Щитовидная железа, отвечающая за выработку гормонов, таких как тироксин (T4) и трийодтиронин (T3), играет ключевую роль в метаболическом контроле на клеточном уровне. Эти гормоны влияют на все виды обмена веществ в организме, включая жировой обмен, углеводный обмен, теплообмен и окислительные ферментативные процессы. Нарушения в их секреции могут приводить к изменениям в липидном профиле, инсулинорезистентности, а также к изменениям в сердечно-сосудистой системе и воспалительной активности в организме, что может значительно усугубить патогенез MAFLD.

Снижение функции щитовидной железы считается независимым и поддающимся изменению фактором риска развития MAFLD, который существенно влияет на риски, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и смертность [1].

Дисфункция щитовидной железы, особенно в форме субклинического гипотиреоза, также связана с повышенным риском фиброза и стеатогепатита, связанных с метаболической дисфункцией печени. Этот вывод означает, что функция щитовидной железы может играть ключевую роль в развитии заболеваний печени. Также было замечено, что связь между ТТГ и фиброзом печени более выражена у женщин по сравнению с мужчинами [9]. Тем не менее, механизмы, лежащие в основе этой корреляции, остаются неясными.

**Липидный обмен.** Гормоны щитовидной железы модулируют метаболизм липидов во всем организме, особенно в печени, с помощью сложного каскадного механизма. В присутствии гормонов щитовидной железы активируются ферменты, которые способствуют липогенезу и одновременно стимулирует печеночную липазу, участвующую в катаболизме липопротеинов. Исследования на животных моделях выявили роль T3 в результате его воздействия на ядерные рецепторы, которые изменяют функционирование митохондрий в гепатоцитах в контексте MAFLD [2].

Трийодтиронин влияет не только на липогенез печени, но и на различные аспекты метаболизма липидов, включая базальные метаболические процессы в виде окисления липидов и глюконеогенеза, термогенные реакции, клиренс липидов и др. Кроме того, он влияет на экспрессию генов, регулирующих ферментативную активность печени, связанную с метаболизмом

липидов, как через прямые, так и косвенные механизмы [8].

**Дейодиназы.** Различные ферменты участвуют в регуляции гормонов щитовидной железы, причем дейодиназы оказывают глубокое влияние. Ферментативная активность дейодиназы типа 3 (Dio3), которая снижает биодоступность Т3, участвует в прогрессировании MAFLD, тем самым подчеркивая метаболическую взаимосвязь между функцией щитовидной железы и здоровьем печени. Функциональное значение дейодиназы 3 в контексте MAFLD было тщательно изучено. Исследователи наблюдали усиление экспрессии Dio3, о чем свидетельствуют косвенные маркеры, отражающие повышение содержания реактивных веществ, таких как тиобарбитуровая кислота и карбонилы, а также сопутствующее снижение уровня глутатиона в когорте MAFLD. Таким образом, была выявлена заметная роль Dio3 в этиологии MAFLD [6].

**Тиреоимитетики.** Учитывая, что гормоны щитовидной железы оказывают влияние на многие системы органов в организме человека, новые фармакологические препараты (на примере resmetirom) действуют как селективные тиреоимитетики, нацеленные на ядерный бета-рецептор тиреоидного гормона (THR-β), тем самым предпочтительно модулируя печень и сводя к минимуму неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему и скелетные структуры, связанное со снижением сродства к рецептору THR-α. Кроме того, это исследование выявило заметное улучшение гистопатологических характеристик печени в результате введения этого специфического класса терапевтических препаратов [4,11].

Бета-селективные тиромиметики печеночных рецепторов, прошедшие клинические испытания III фазы, продемонстрировали эффективность в снижении концентраций холестерина и триглицеридов, а также в ингибировании стеатоза и фиброза печени, что приводит к значительному снижению содержания печеночного жира и не оказывает вредного воздействия на сердечную, скелетную или мышечную системы, в отличие от многих предыдущих категорий тиромиметиков [10,12].

У лиц с эутиреозом, страдающих метаболическими расстройствами, наблюдается снижение превращения тетраiodтиронина (Т4) в его биологически активную форму трийодтиронин (Т3), а также усиленное превращение Т4 в неактивный метаболит обратный Т3 (rТ3). В результате снижение концентрации Т3 приводит к нарушению внутрипеченочной активации рецепторов бета-тиреоидного гормона (TRβ), что приводит к состоянию внутрипеченочного гипотиреоза, способствующему прогрессированию метаболической дисфункции. Активация печеночного TRβ вызывает поглощение и β-окисление жирных кислот в клеточных митохондриях, способствует увеличению плотности рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на клеточной поверхности и одновременно снижает уровень циркулирующих липопротеинов низкой плотности. У пациентов с эутиреозом с метаболическими нарушениями проявление внутрипеченочного гипотиреоза еще больше усугубляет развитие жировой болезни печени [5].

Учитывая незаменимую роль гормонов щитовидной железы в процессах обмена веществ в организ-

ме, а также их сложную взаимосвязь в клеточном уровне, высокая частота сочетания заболеваний печени и щитовидной железы в популяции требует разработки методов профилактики, направленных на раннюю диагностику нарушений функции щитовидной железы у пациентов с риском развития метаболических заболеваний печени. Важно учитывать, что диагностика заболеваний щитовидной железы часто осложняется отсутствием специфических симптомов, особенно в ранних стадиях заболевания, когда изменения в липидном профиле и других биохимических показателях могут быть незаметными. Регулярное обследование пациентов с ожирением, диабетом и другими компонентами метаболического синдрома на наличие заболеваний щитовидной железы поможет вовремя выявить и скорректировать гипотиреоз, что, в свою очередь, улучшит прогноз для пациентов с MAFLD.

В связи с этим, разработка комплексных диагностических и терапевтических стратегий, направленных на коррекцию и лечение как заболеваний печени, так и нарушений функции щитовидной железы, остаётся крайне актуальной задачей в области клинической медицины. Такой подход будет способствовать улучшению исходов лечения, снижению числа госпитализаций и случаев прогрессирования фиброза или цирроза печени, а также уменьшению заболеваемости и смертности, связанной с метаболическими заболеваниями.

Таким образом, дальнейшее изучение патогенетических механизмов взаимодействия метаболически ассоциированной жировой болезни печени и щитовидной железы имеет не только теоретическое, но и практическое значение. Это исследование способствует развитию более точных методов диагностики и эффективных терапевтических подходов, которые в конечном итоге помогут улучшить качество жизни пациентов и снизить общественное бремя, связанное с метаболическими и эндокринными заболеваниями.

По исследованиям очевидно тесная взаимосвязь между дисфункцией щитовидной железы и метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Гормоны щитовидной железы играют важную роль во всех видах метаболизма, особенно важно в регуляции липидного обмена во всем организме и в самой печени. Дисфункция щитовидной железы приводит к нарушению обмена и накоплению жиров в печени, тем самым индуцирует развитие и прогрессирование метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Гипотиреоз может развиваться на фоне нескольких патологических состояний. Йоддефицит, АИТ является одной из ведущих причин гипотиреоза в мировом масштабе. Патологии щитовидной железы в организме приводит к снижению синтеза тиреоидных гормонов, что может способствовать развитию как гипотиреоза, так и различных метаболических нарушений, в том числе жировой болезни печени.

Таким образом, гипотиреоз и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени тесно взаимосвязаны, и их сочетание может значительно ухудшать состояние пациента. Понимание механизмов взаимодействия этих заболеваний важно для разработки эффективных методов их диагностики и лечения. Раннее выявление гипотиреоза и МАЖБП, а также комплексная терапия, могут существенно улучшить и модифи-

цировать прогноз, а также предотвратить развитие более тяжелых форм заболеваний печени.

#### Литература:

- Chen YL, Tian S, Wu J, Li H, Li S, Xu Z, Liang XY, Adhikari VP, Xiao J, Song JY, Ma CY, She RL, Li ZX, Wu KN, Kong LQ. Impact of Thyroid Function on the Prevalence and Mortality of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Jun 16;108(7):e434-e443.
2. D'Ambrosio, R.; Campi, I.; Maggioni, M.; Perbellini, R.; Giammona, E.; Stucchi, R.; Borghi, M.; Degasperis, E.; De Silvestri, A.; Persani, L.; et al. The relationship between liver histology and thyroid function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *PLoS ONE* 2021, 16, e0249614.
3. Giacco A, Petito G, Silvestri E, Scopigno N, Vigliotti M, Mercurio G, de Lange P, Lombardi A, Moreno M, Goglia F, Lanni A, Senese R, Cioffi F. Comparative effects of 3,5-diiodo-L-thyronine and 3,5,3'-triiodo-L-thyronine on mitochondrial damage and cGAS/STING-driven inflammation in liver of hypothyroid rats. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Sep 5;15:1432819.
4. Harrison S.A., Bashir M.R., Guy C.D., Zhou R., Moylan C.A., Frias J.P., Alkhoury N., Bansal M.B., Baum S., Neuschwander-Tetri B.A., et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2019;394:2012–2024.
5. Kuchay MS, Isaacs S, Misra A. Intrahepatic hypothyroidism in MASLD: Role of liver-specific thyromimetics including resmetirom. *Diabetes Metab Syndr.* 2024 May;18(5):103034.
6. Marschner RA, Roginski AC, Ribeiro RT, Longo L, Álvares-da-Silva MR, Wajner SM. Uncovering Actions of Type 3 Deiodinase in the Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). *Cells.* 2023 March 27;12(7):1022.
7. Piantanida, E., Ippolito, S., Gallo, D. et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest* 2020 March, 43; 885–899
8. Mavromati M, Jornayvaz FR. Hypothyroidism-Associated Dyslipidemia: Potential Molecular Mechanisms Leading to NAFLD. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 26;22(23):12797.
9. Ratziu V, Scanlan TS, Bruinstroop E. Thyroid hormone receptor- $\beta$  analogues for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). *J Hepatol.* 2024 Oct 19:S0168-8278(24)02639-4.

10. Saponaro F, Sestito S, Runfola M, Rapposelli S, Chiellini G. Selective Thyroid Hormone Receptor-Beta (TR $\beta$ ) Agonists: New Perspectives for the Treatment of Metabolic and Neurodegenerative Disorders. *Front Med (Lausanne).* 2020 Jul 9;7:331.

11. Yang Y, Xiao J, Qiu W, Jiang L. Cross-Talk Between Thyroid Disorders and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Pathophysiology to Therapeutics. *Horm Metab Res.* 2024 Oct;56(10):697-705.

12. Zhao M, Xie H, Shan H, Zheng Z, Li G, Li M, Hong L. Development of Thyroid Hormones and Synthetic Thyromimetics in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 20;23(3):1102.

#### ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ГИПОТИРЕОЗА

Алиева А.В., Таленова В.А., Садикова А.С., Халилова Д.З.

**Резюме.** Целью данного обзора является изучение научных данных о взаимосвязи метаболически ассоциированной жировой болезни печени (MAFLD) и щитовидной железы. Были изучены учебники, база данных исследований и статьи *Pubmed* за последние пять лет про новые аспекты диагностики, лечения, прогностические параметры и механизмы взаимосвязи по соответствующей теме. По данным последних исследований было выявлено то, что гипотиреоз приводит к повышению риска развития MAFLD. Исследования показывают, что гормоны щитовидной железы играют решающую роль в обменных процессах липидов и углеводов в печени и общей регуляции метаболизма, что позволяет предположить сложную взаимосвязь между гипотиреозом и MAFLD. MAFLD является одна из прогрессирующих проблем на стыке с эндокринологическими заболеваниями, которая может привести к серьезным последствиям для сферы здравоохранения и человечества. Руководствуясь достаточным знанием, мы имеем возможность модифицировать и предупредить социально-экономические затраты системы здравоохранения на возможные осложнения, связанные с данными патологиями и модифицировать течение болезни и качества жизни.

**Ключевые слова:** Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (MAFLD), щитовидная железа, гипотиреоз, липиды, тиреомиметики, дейодиназа.