Оригинальные исследования

Качество компенсации и самочувствие пациентов с первичным гипотиреозом и ожирением

Фадеев В.В., Моргунова Т.Б., Мануйлова Ю.А., Мадиярова М.Ш.

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Оценить качество компенсации заболевания, показатели качества жизни и выраженность симптомов у пациентов с гипотиреозом с нормальной массой тела и ожирением.

Методы. В исследование было включено 306 пациентов с первичным гипотиреозом, получающих заместительную терапию L- T_4 ; из них 218 пациентов с компенсированным гипотиреозом (ТТГ 0,4-4,0 мЕд/ π). Пациенты разделены на группы в зависимости от индекса массы тела: с нормальной массой тела, избыточной, ожирением I и ожирением II—III степени. Также проводился расчет идеальной массы тела (ИдМТ) по формуле Devine. Проведено обследование: оценка роста, веса, расчет индекса массы тела, определение уровня ТТГ, св. T_4 , св. T_3 , качества жизни и выраженности симптомов гипотиреоза.

Результаты. При оценке качества компенсации гипотиреоза у пациентов с нормальной, избыточной массой тела и ожирением значимых отличий выявлено не было (p > 0.05). Доза L-T₄ у пациентов с ожирением, избыточной массой была выше по сравнению с группой нормального веса (p > 0.05). У пациентов в эутиреозе доза L-T₄ на 1 кг фактической массы тела была значимо выше (p < 0.001) в группах нормальной и избыточной массы тела по сравнению с пациентами с ожирением. Напротив, при расчете на 1 кг ИдМТ доза L-T₄ была значимо выше (p < 0.001) в группе пациентов с избыточной массой тела (1,78 [1,52; 2,06] мкг) и ожирением разной степени (1,9 [1,71; 2,4]; 1,99 [1,72; 2,4] мкг) по сравнению с пациентами с нормальной массой (1,49 [1,27; 1,78] мкг). При проведении корреляционного анализа зависимости между уровнями св.Т₄, св.Т₃ и массой тела, между дозой L-T₄ и весом выявлено не было. Показатели качества жизни и выраженности симптомов гипотиреоза у пациентов с компенсированным гипотиреозом и ожирением разной степени не отличались от показателей у пациентов с нормальной и избыточной массой тела (p > 0.05).

Выводы. Качество компенсации гипотиреоза у пациентов с ожирением не хуже, чем у пациентов без избыточного веса. Для достижения эутиреоза пациентам с ожирением/избыточной массой тела требуется меньшая расчетная доза L- T_4 на $1 \ \rm kr$ фактического веса и значимо более высокая доза - на $1 \ \rm kr$ идеального веса.

Ключевые слова: первичный гипотиреоз, заместительная терапия, вес, ожирение, левотироксин, качество жизни.

Quality of compensation and well-being of patients with primary hypothyroidism and obesity

Fadeyev V.V., Morgunova T.B., Manuylova Y.A., Madiyarova M.S.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim. The aim of the study was to compare quality of hypothyroidism compensation and well-being of patients with hypothyroidism with normal weight, overweight and obesity.

Methods. 306 patients with hypothyroidism on replacement therapy with L-T₄ were included; of those 218 patients with compensated hypothyroidism. All patients were divided into groups depending on their body mass index: with normal body weight, overweight, obesity I and obesity II—III degree. We calculated the ideal body weight (IdBW) by Devine formula. Evaluation at baseline included: height, weight, BMI, quality of life (SF-36), TSQ, TSH, free T_4 (T_4) levels.

Results. There were no difference in the quality of compensation between groups of normal-weight, overweight and obese patients (p > 0.05). L-T₄ dose in patients with obesity and overweight was significantly higher compared to normal-weight patients (p < 0.05). The L-T₄ dose per 1 kg of actual body weight was significantly higher (p < 0.001) in the normal-weight and overweight euthyroid patients compared to patients with obesity. In contrast, L-T₄ dose per 1 kg of ideal body weight was significantly higher (p < 0.001) in overweight (1.78 [1.52, 2.06]) and obese patients (1 9 [1.71, 2.4]; 1.99 [1.72, 2.4]), as compared with normal-weight patients (1.49 [1.27, 1.78]). There were no correlation between the fT₃, fT₄ levels and weight, and also between the L-T₄ dose and weight. QOL and TSQ levels were the same in the groups of normal-weight, overweight and obese patients (p > 0.05).

Conclusion. The compensation of hypothyroidism in patients with overweight/obesity is not worse than that of normal-weight patients. The achievement of euthyroidism requires less L-T₄ dose per 1 kg of the actual weight and significantly higher dose for 1 kg of ideal weight in obesity/overweight patients.

Key words: primary hypothyroidism, replacement therapy, weight, obesity, levothyroxine, quality of life.

При манифестном гипотиреозе показана заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов. Стандартный подход подразумевает назначение монотерапии левотироксином (L-Т₄) в дозе 1,6-1,8 мкг на килограмм фактической массы тела с последующей титрацией дозы под контролем уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [1]. Вместе с тем не всегда назначение L-Т₄ в расчетной дозе позволяет быстро достичь эутиреоза. Поскольку, по данным ряда работ, потребность в L-T₄ зависит в значительной степени от массы безжировой ткани, то лучшим предиктором дозы L-Т₄ может служить не фактическая, а идеальная масса тела [2, 3]. При наличии у пациента нормальной или незначительно повышенной массы тела расчетная доза на идеальный вес в большинстве случаев будет соответствовать требуемой, но у пациентов с ожирением, особенно выраженным, расчетная доза L-Т₄ может оказаться недостаточной. Расчет же на фактическую массу тела у пациентов с ожирением, скорее всего, приведет к передозировке L-Т₄.

Цель проведенного нами исследования — оценить качество компенсации заболевания, показатели качества жизни и выраженность симптомов у пациентов с гипотиреозом с нормальной массой тела и ожирением.

Пациенты и методы

В исследование было включено 306 пациентов с первичным гипотиреозом, получающих заместительную терапию L-Т₄ (12 мужчин, 294 женщины). Длительность гипотиреоза у пациентов составляла не менее 1 года, доза L-Т₄ не менялась на протяжении предшествующих 3 мес. Критериями исключения из исследования служили тяжелая сопутствующая соматическая патология, беременность. Всем пациентам проведено обследование: осмотр с измерением роста, веса и последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ), определение уровней ТТГ, свободного тироксина (св. Т₄), свободного трийодтиронина (св. Т₃), оценка выраженности симптомов гипотиреоза (модифицированная версия опросника Thyroid Symptom Questionnaire, TSQ) и качества жизни (русская версия опросника Medical Outcomes Study Short Form Health Survey -36, MOS SF-36).

В дальнейшем была выделена группа 218 пациентов с компенсированным гипотиреозом (уровень ТТГ 0,4—4,0 мЕд/л). Все пациенты были разделены на группы в зависимости от ИМТ: с нормальной массой тела ($18-24,9 \text{ кг/м}^2$), избыточной ($25-29,9 \text{ кг/м}^2$), ожирением I степени ($30-34,9 \text{ кг/м}^2$) и ожирением II—III степени ($\geqslant 35 \text{ кг/m}^2$). Также проводился расчет идеальной массы тела (ИдМТ) по формуле Devine: для мужчин ИдМТ = $50 + 2,3 \times (0,394 \times \text{рост} - 60)$; для женщин ИдМТ = $45,5 + 2,3 \times (0,394 \times \text{рост} - 60)$,

где ИдМТ приведена в кг, рост — в см. Включенные в исследование пациенты не получали препаратов, влияющих на абсорбцию L- T_4 или клиренс препарата, в том числе препараты кальция, железа, гидроксид алюминия, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин. Протокол исследования № 10-10 от 18.11.2010 был утвержден на заседании межвузовского комитета по этике.

Статистический анализ

Осуществлялся с помощью статистического пакета программы Statistica 13. Для сравнения более двух независимых выборок использовался тест Крускала—Уоллиса (критерий Н); множественные сравнения с контрольной группой или между группами проводились с использованием критерия Данна (критерий Q). Для сравнения относительных показателей использовался критерий χ^2 (хи-квадрат). Данные в тексте и в таблицах представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

При оценке качества компенсации гипотиреоза у пациентов с нормальной, избыточной массой тела и ожирением разной степени значимых отличий выявлено не было (p > 0,05). Частота декомпенсации по группам составила: в группе пациентов с нормальной массой тела — 32,7%, с избыточной массой тела — 48,4%, ожирением I степени — 43,5% и ожирением II—III степени — 40%.

В дальнейшем были выделены пациенты с компенсированным гипотиреозом (n=218), они также разделены на четыре группы в зависимости от ИМТ. Данные о пациентах представлены в табл. 1. Пациенты четырех групп не отличались по возрасту и уровню ТТГ (p>0.05). Ожидаемо, что доза L-T₄ в группе с нормальной массой тела была значимо меньше по сравнению с группой пациентов с избыточной массой тела; в группе с нормальной массой тела по сравнению с группами ожирения (I и II—III степени) (p<0.001).

У пациентов в эутиреозе доза $L-T_4$ на 1 кг фактической массы тела была значимо выше в группах нормальной и избыточной массы тела по сравнению с пациентами с ожирением. Вместе с тем доза $L-T_4$ на 1 кг ИдМТ была значимо меньше в группе пациентов с нормальной массой тела по сравнению с избыточной массой и ожирением (рисунок).

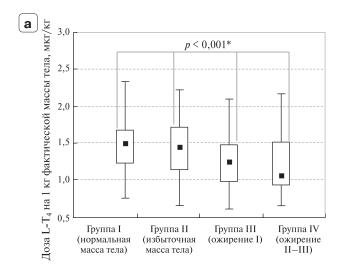
При проведении корреляционного анализа зависимости между уровнями св. T_4 , св. T_3 и массой тела, между дозой L- T_4 и массой тела выявлено не было (p > 0.05).

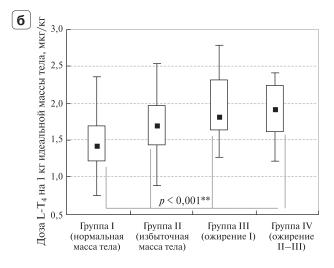
Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (медиана и интерквартильный

Показатель	Группа І	Группа II	Группа III	Группа IV	Отличия, p
ТТГ, мЕд/л	1,72 [0,9; 2,62]	1,67 [0,9; 2,4]	1,9 [1,36; 2,65]	2 [0,76; 2,6]	0,67
Возраст, лет	54 [48; 60]	55 [47; 64]	60 [53; 66]	65 [52; 67]	0,52
Доза L-Т ₄ , мкг	75 [75; 100]	100 [75; 125]	100 [100; 125]	100 [100; 125]	<0,001**
Доза L- T_4 на 1 кг фактической массы, мкг	1,47 [1,22; 1,68]	1,37 [1,14; 1,64]	1,25 [1,09; 1,49]	1,04 [0,93; 1,24]	< 0,001*
Доза L- T_4 на 1 кг идеальной массы, мкг	1,49 [1,27; 1,78]	1,78 [1,52; 2,06]	1,9 [1,71; 2,4]	1,99 [1,72; 2,4]	< 0,001**

^{*} Между группами с нормальной массой тела и с ожирением (I и II–III степени), между группами с избыточной массой тела и с ожирением (I и II–III степени).

^{**} Между группами с нормальной массой тела и с избыточной массой тела, между группами с нормальной массой тела и с ожирением (I и II—III степени).





Доза L- T_4 на 1 кг фактической (а) и идеальной (б) массы тела.

Таблица 2. Показатели качества жизни и выраженности симптомов гипотиреоза у пациентов, включенных в исследование (медиана и интерквартильный размах)

(maximum in mark in maximum)									
Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV	Отличия, p				
Физическое функционирование	80 [62,5; 90]	75 [50; 88,7]	55 [42,5; 77,5]	55 [35; 72,5]	0,002*				
Ролевое физическое функционирование	75 [0; 100]	75 [25; 100]	50 [0; 87,5]	25 [0; 50]	0,183				
Боль	64 [52; 84]	62 [46,5; 92]	62 [51; 74]	51 [36,7; 68,5]	0,781				
Общее здоровье	47 [35; 56,7]	45 [35; 57]	40 [35; 45]	47 [35; 53]	0,154				
Жизнеспособность	50 [35; 61,2]	47,5 [35; 60]	45 [30; 60]	50 [42,5; 61,2]	0,896				
Социальное функционирование	62,5 [50; 87,5]	75 [50; 87,5]	62,5 [50; 75]	75 [59; 87,5]	0,742				
Ролевое эмоциональное	66,7 [25; 100]	66,7 [33; 100]	33 [0; 100]	33 [0; 100]	0,43				
функционирование									
Психологическое здоровье	60 [44; 68]	56 [40; 71]	56 [38; 74]	70 [45; 80]	0,69				
Симптомы гипотиреоза	15 [12; 15]	15 [13; 16]	15 [9; 20]	15 [8; 18]	0,936				

^{*} Значимые отличия между группами с нормальной массой тела и ожирением I и II—III степени.

^{* —} Между группами с нормальной массой тела и с ожирением (I и II—III степени), между группами с избыточной массой тела и с ожирением (I и II—III степени).

^{** —} Между группами с нормальной массой тела и с избыточной массой тела, между группой с нормальной массой тела и с ожирением (I и II—III степени).

При анализе показателей качества жизни и выраженности симптомов гипотиреоза у пациентов с компенсированным гипотиреозом и ожирением разной степени полученные значения почти не отличались от показателей у пациентов с нормальной и избыточной массой тела (p > 0,05) (табл. 2). Только уровень физического функционирования у пациентов с разной степенью ожирения был значимо ниже по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (p < 0,05).

Обсуждение результатов

При оценке качества компенсации гипотиреоза у пациентов с нормальной, избыточной массой тела и ожирением разной степени значимых отличий выявлено не было (p > 0,05). Можно было предположить, что у пациентов с ожирением, особенно выраженным, чаще будет недостаточной доза L-T₄. Однако полученные нами данные свидетельствуют о сходной частоте декомпенсации в группах пациентов с нормальной, избыточной массой тела и ожирением — от 32,7 до 48,4%, что совпадает с результатами других ранее проведенных работ [4—7].

Хорошо известно, что потребность пациента с гипотиреозом в L-T₄ зависит от многих факторов. Согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации, исходно при расчете дозы L-T₄ необходимо учитывать массу тела пациента, этиологию гипотиреоза, степень повышения ТТГ, возраст и наличие сопутствующих заболеваний [1]. Например, при гипотиреозе, развившемся после тиреоидэктомии, или при вторичном гипотиреозе для достижения компенсации гипотиреоза потребуются более высокие дозы L-Т₄. В то же время у пациентов старшего возраста потребность в препарате может снижаться по ряду причин, при этом уменьшение дозы L- T_4 может достигать 20%. На потребность в L- T_4 могут оказывать влияние и такие факторы как одновременный прием препаратов, влияющих на абсорбцию (холестирамин, сукральфат, гидроксид алюминия, сульфат железа, волокнистые пищевые добавки, карбонат кальция) или клиренс L-Т₄ (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, сертралин, хлорохин); несоблюдение пациентом правильного режима применения $L-T_4$ (прием препарата во время еды).

По нашим данным, закономерно доза L- T_4 у пациентов с ожирением, избыточной массой тела была выше по сравнению с группой нормального веса (p > 0,05). У пациентов в эутиреозе доза L- T_4 на 1 кг фактической массы тела была значимо выше (p < 0,001) в группах нормальной (1,47 [1,22; 1,68] мкг) и избыточной массы тела (1,37 [1,14; 1,64] мкг) по сравнению с пациентами с ожирением (1,25 [1,09; 1,49]; 1,04 [0,93; 1,24] мкг). Напротив, при расчете

на 1 кг идеальной массы тела доза L- T_4 была значимо выше (p < 0.001) в группе пациентов с избыточной массой тела (1,78 [1,52; 2,06] мкг) и ожирением разной степени (1,9 [1,71; 2,4]; 1,99 [1,72; 2,4] мкг) по сравнению с группой пациентов с нормальной массой (1,49 [1,27; 1,78] мкг).

Следует отметить, что у пациентов с выраженным ожирением необходимость назначения более высокой дозы L-Т₄ для достижения компенсации может быть обусловлена также нарушением фармакокинетики препарата. Так, в работе M.A. Michalaki и соавт. при сравнении фармакокинетических параметров у пациентов с выраженным ожирением и здоровых людей после приема 600 мкг L-Т₄ было показано, что у пациентов с ожирением по сравнению со здоровыми людьми площадь под кривой и максимальная концентрация тироксина (Та) после введения L-T₄ были ниже, а время достижения максимальной концентрации – выше. Уровень трийодтиронина (Т₃) в крови постепенно нарастал после приема L-Т₄ у пациентов контрольной группы, в то время как у пациентов с ожирением уровень Т, снижался, что может свидетельствовать о замедлении абсорбции препарата, а также нарушении конверсии Т₄ в Т₃ при выраженном ожирении [8]. Интересен тот факт, что по данным корреляционного анализа мы не выявили зависимости между уровнями св. Т4, св. Т3 и массой тела.

В проведенной работе мы также оценили показатели качества жизни и выраженность симптомов гипотиреоза в группах. Согласно полученным результатам, у пациентов с компенсированным гипотиреозом и ожирением разной степени показатели качества жизни и симптомов гипотиреоза почти не отличались от показателей у пациентов с нормальной и избыточной массой тела (p > 0.05). Вместе с тем, что ожидаемо, уровень физического функционирования у пациентов с разной степенью ожирения был значимо ниже по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (p < 0.05). Согласно литературным данным, ожирение как самостоятельное заболевание может сопровождаться снижением качества жизни, причем чаще всего отмечаются более низкие показатели по шкале физического функционирования и сходные показатели по остальным шкалам у пациентов с ожирением по сравнению с людьми с нормальной массой тела [9-11].

Заключение

В заключение следует отметить, что качество компенсации гипотиреоза у пациентов с ожирением в целом не хуже, чем у пациентов без избыточного веса. Для достижения эутиреоза пациентам с ожирением/избыточной массой тела требуется меньшая

расчетная доза L- T_4 при ожирении составляет 1,0—1,25 мкг/кг, при избыточной и нормальной массе тела — 1,37—1,47 мкг/кг) и значимо более высокая доза — на 1 кг идеального веса (медиана дозы L- T_4 при ожирении составляет 1,9—2,0 мкг/кг, при избыточной массе — 1,78 мкг/кг), что целесообразно учитывать при расчете заместительной дозы препарата пациентам с гипотиреозом и ожирением.

Информация об источниках финансирования

Работа выполнена при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке молодых российских ученых — кандидатов наук МК-562.2009.7 в рамках утвержденной темы научной работы.

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-1751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
- 2. Devdhar M, Drooger R, Pehlivanova M, et al. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. *Thyroid*. 2011;21(8):821-827. doi: 10.1089/thy.2011.0029.

- Santini F, Pinchera A, Marsili A, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):124-127. doi: 10.1210/jc.2004-1306.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med.* 2000; 160(4):526. doi: 10.1001/archinte.160.4.526.
- Diez JJ. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis
 of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(5):M315-320.
 doi: 10.1093/gerona/57.5.M315.
- Leese GP, Jung RT, Scott A, et al. Long term follow-up of treated hyperthyroid and hypothyroid patients. *Health Bull (Edinb)*. 1993;51(3):177-183.
- Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34(1):77-83. doi: 10.1111/j.1365-2265.1991.tb01739.x.
- 8. Michalaki MA, Gkotsina MI, Mamali I, et al. Impaired pharmacokinetics of levothyroxine in severely obese volunteers. *Thyroid*. 2011;21(5):477-481. doi: 10.1089/thy.2010.0149.
- 9. Yan LL, Daviglus ML, Liu K, et al. BMI and health-related quality of life in adults 65 years and older. *Obes Res.* 2004;12(1):69-76. doi: 10.1038/oby.2004.10.
- Nigatu YT, Reijneveld SA, de Jonge P, et al. The combined effects of obesity, abdominal obesity and major depression/anxiety on health-related quality of life: the LifeLines cohort study. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148871. doi: 10.1371/journal.pone.0148871.
- 11. Zhu Y-B, Luo X-X, Wang Q. Study on the relationship between body mass index and health-related quality of life in middle-aged or older Chinese adults. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2009;30(7):687-691.

Фадеев Валентин Викторович — д.м.н., заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия. Моргунова Татьяна Борисовна — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия. Мануйлова Юлия Александровна — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия. Мадиярова Меруерт Шайзиндиновна — к.м.н., кафедра эндокринологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия.

Для корреспонденции: Моргунова Татьяна Борисовна — 119992, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Кафедра эндокринологии ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова". E-mail: tanmorgun@mail.ru