

DEFICIT TIROIDNIH HORMONA – UTICAJ NA KARDIOVASKULARNI SISTEM I KOGNITIVNE FUNKCIJE

Sažetak: Tiroidni hormoni utiču na kardiovaskularni sistem direktnim delovanjem na srce i krvne sudove, kao i uticajem na profil lipida i aterogenezu. U ispoljenoj hipotireozu kardiovaskularnu funkciju karakterišu povećana vaskularna rezistencija i usporena srčana frekvencija. U subkliničkoj hipotireozu postoji poremećaj sistolne i dijastolne funkcije leve i desne komore. Skorašnja istraživanja su pokazala postojanje pozitivne korelacije između koncentracije TSH i ukupnog i LDL holesterola. Takođe je pokazano da subklinička hipotireoza predstavlja indikator rizika za nastanak ateroskleroze i koronarne bolesti.

Tiroidni hormoni su bitni za funkciju mozga. Kognitivna funkcija kod eutiroidnih subjekata varira u zavisnosti od koncentracije tiroksina. U subkliničkoj hipotireozu neuropsihološki testovi su jasno izmenjeni, što se popravljia supstitucijom tiroidnim hormonima. Deficit tiroidnih hormona dovodi do poremećaja funkcije mozga, utičući na cerebralni protok krvi, metabolizam glukoze, a verovatno i na holinergičku aktivnost. Prisustvo tiroidnih antitela, naročito antiTPO antitela može da bude udruženo sa teškom formom cerebralne disfunkcije, poznatom kao Hashimoto encefalopatija. Izgleda da specifična antineuralna antitela postoje kod ovih pacijenata, mada je moguća i intratekalna sinteza antitiroidnih antitela.

Abstract: Thyroid hormones have a significant influence on the cardiovascular system, by both direct action on heart and blood vessels and by modulating blood lipids. In overt hypothyroidism, vascular resistance is increased and heart rate is decreased. In mild thyroid, failure there is a left and right ventricle systolic and diastolic dysfunction. TSH also correlates with the levels of total and LDL cholesterol. Subclinical hypothyroidism is a strong indicator of risk for atherosclerosis and myocardial infarction.

Thyroid hormones are essential for the brain function. In euthyroid subjects, large part of the variability in cognitive function can be explained by the variability in thyroxin concentration. In subclinical hypothyroidism, neuropsychological tests and event related brain potential are abnormal, and thyroxin substitution normalizes results. Thyroid hormone deficiency causes brain dysfunction, influencing cerebral blood flow, glucose utilisation and cholinergic activity. Presence of thyroid antibodies, especially antiTPO antibodies can be associated with severe cerebral dysfunction, known as Hashimoto encephalopathy. It seems that specific antineuronal antibodies are present in these patients, but also there might be intrathecal synthesis of antithyroid antibodies.

Deficit tiroidnih hormona i kardiovaskularni sistem

Tiroidni hormoni utiču na kardiovaskularni sistem direktnim delovanjem na srce i krvne sudove, a takođe i uticajem na profil lipida i aterogenezu (1;2). Geni koji regulišu sintezu proteina u srčanim ćelijama su i pozitivno i negativno regulisani tiroidnim hormonima (3).

U ispoljenoj hipotireozu kardiovaskularnu funkciju karakterišu povećana vaskularna rezistencija i usporena srčana frekvencija, što dovodi do pada minutnog volumena (3). Poremećaj sistolne i dijastolne funkcije leve komore prisutan je i u subkliničkoj hipotireozu (4;5). Osim toga funkcija septuma i funkcija desne komore su takođe izmenjene (6;7). Videodenzimetrijska analiza

teksture miokarda pokazala je značajne promene i u pacijenata sa subkliničkom hipotireozom. Po uvođenju terapije tiroksinom ove promene su se gubile (5).

Deficit tiroidnih hormona utiče i na krvne sudove. Brzina pulsog talasa (BPT) predstavlja meru krutosti arterija. U hipotireozu BPT je povećana, što ukazuje na kruche arterije. Lečenje tiroksinom poboljšava brzinu pulsog talasa u ovih bolesnika (8). Na osnovu ovih podataka može da se kaže da nedostatak tiroidnih hormona dovodi do strukturalnih i funkcionalnih promena u miokardu i u krvnim sudovima.

Tiroidni hormoni deluju i na lipidni profil. Skorašnja meta analiza pokazala je da kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom terapija tiroksinom snižava ukupni i povećava HDL holesterol (9). Tromsř studija je pokazala postojanje pozitivne povezanosti između koncentracije TSH i ukupnog i LDL holesterola. Lečenje tiroksinom dovodilo je do poboljšanja koncentracija lipida (10). Istraživanje Ita i saradnika pokazalo je da lečenje tiroksinom redukuje ukupni i ne-HDL holesterol kao i nivo apolipoproteina B (11). Međutim, istraživanje Beyhan i saradnika ukazuje na to da korist od terapije tiroksinom imaju samo pacijenti čija koncentracija TSH prelazi 10 mU/l (12).

Ključno pitanje je da li promene u funkciji kardiovaskularnog sistema i u lipidnom profilu dovode do povećanja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Roterdamska studija je pokazala da je subklinička hipotireoza značajan indikator rizika za nastanak ateroskleroze i infarkta miokarda u starijih žena. Udruženo prisustvo antitela na tiroidnu peroksidazu sa povećanom koncentracijom TSH je blago povećavalo rizik. Međutim, nije pokazana veza između tiroidne autoimunosti i kardiovaskularnih oboljenja (13). Subklinička hipotireoza je takođe udružena sa popuštanjem srca (14). Sa druge strane, nema dokaza za uticaj hipotireoze na cerebrovaskularne insulte (15). Skorašnja meta analiza pokazala je da subklinička hipotireoza predstavlja faktor rizika za nastanak koronarne bolesti. Međutim, analizirane studije su vrlo heterogene i neke novije studije nisu uključene u analizu (16). Sa druge strane, studija Cappola i saradnika nije pokazala vezu između subkliničke hipotireoze i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (17).

Deficit tiroidnih hormona remeti kardiovaskularnu funkciju i ima nepovoljan uticaj na metabolizam lipida. Izgleda da subklinička hipotireoza predstavlja faktor rizika za nastanak koronarne bolesti, ali podaci su kontradiktorni. Pošto nemamo jasne odgovore na uticaj subkliničke hipotireoze na kardiovaskularnu i kognitivnu funkciju, odluku o terapiji subkliničke hipotireoze treba doneti za svakog pacijenta individualno, na osnovu njegovih subjektivnih stavova i kliničkog prosuđivanja.

Deficit tiroidnih hormona i kognitivne funkcije

Poremećaj funkcije štitaste žlezde često prate promene u afektivnoj i kognitivnoj funkciji (18;19). Međutim, u autoimunoj tiroidnoj bolesti poremećaj funkcije mozga može biti posledica deficita tiroidnih hormona, ili udružen sa prisustvom tiroidnih antitela.

Tiroidni hormoni su bitni za funkciju mozga. Kod zdravih, eutiroidnih muškaraca, starijih od 60 godina, varijabilnost u koncentraciji ukupnog tiroksina je objašnjavala 8 do 12% varijacije kognitivne funkcije merene WAIS skalom (Wechsler Adult Intelligence Scale) (20). Kod žena starijih od 65 godina sa normalnom tiroidnom funkcijom kognitivna funkcija je procenjena u okviru Women's Health and Aging Study. Kognitivna funkcija je procenjena primenom Mini-Mental testa, na početku studije, a zatim posle jedne, dve i tri godine. Na početku studije nije bilo asocijacije između koncentracija TSH ili tiroksina i kognitivne funkcije. Međutim, u longitudinalnoj analizi kognitivna funkcija je opadala brže kod žena sa nižim koncentracijama tiroksina (mada su sve bile u granicama normalnog opsega). Žene čiji je tiroksin bio u opsegu prvog tercila imale su dvostruko veći rizik kognitivnog propadanja od žena čiji je tiroksin bio u trećem tercilu (21). Navedene studije ne omogućavaju da se odredi da li je niska koncentracija

tiroksina samo marker opšteg zdravstvenog stanja ili zaista kauzalno povezana sa kognitivnim propadanjem. Munte i saradnici su analizirali rezultate standardnih neuropsiholoških testova i događajem evociranim moždanim potencijalima (event related brain potential, DEMPE), kod pacijenata koji su operisani zbog karcinoma štitaste žlezde. Ove analize su rađene dva puta, prvo dok su pacijenti bili eutiroidni, a zatim tokom pripreme za scintigrafiju jodom, kada su pacijenti bili mesec dana bez tiroksina. Ova studija je pokazala klinički značajne poremećaje kognitivne funkcije (22). Iako je trajanje hipotireoze u ovoj studiji bilo kratko, samo mesec dana, hipotireoza je bila ozbiljna (srednja vrednost ukupnog T4 17.3 nmol/l, srednja vrednost TSH 86.3 mU/l). Bono i saradnici su analizirali kognitivnu i afektivnu funkciju u blagoj hipotireozu, i promenu tokom lečenja tiroksinom. U njihovoj studiji srednja koncentracija TSH bila je 8.5 mU/l. Na početku istraživanja neuropsihološki parametri bili su u granicama normale. Posle uvođenja tiroksina došlo je do umerenog poboljšanja skorova depresije i verbalne funkcije. Nađena je i pozitivna korelacija između promene TSH i promene afektivnih parametara (23). Jensovsky i saradnici su analizirali uticaj terapije tiroksinom na kognitivnu funkciju kod pacijenata sa subkliničkom hipotireozom. Srednja koncentracija TSH na početku istraživanja bila je 7.1 mU/L. Normalizacija TSH je poboljšala skorove verbalne, vizualne i funkcije pamćenja. Kognitivni evocirani potencijali bili su produženi pre lečenja tiroksinom, a normalizovali su se tokom terapije (24). Kod pacijenata sa izraženom hipotireozom kratkog trajanja primenom PET pokazan je generalizovan pad u cerebralnom protoku krvi za oko 23.4% i cerebralnom metabolizmu glukoze za oko 12.1%, u odnosu na eutiroidno stanje. Dok su bili hipotiroidni ovi pacijenti su imali značajno izraženiju depresiju, anksioznost i psihomotornu usporenost u odnosu na eutiroidno stanje. Ovi rezultati pokazuju da je moždana aktivnost globalno redukovana tokom hipotireoze (25). Osim toga, tiroksin poboljšava holinergičku aktivnost, i tako poboljšava kognitivnu funkciju (26). Može da se zaključi da deficit tiroidnih hormona dovodi do poremećaja funkcije mozga, utičući na cerebralni protok krvi, metabolizam glukoze, a verovatno i na holinergičku aktivnost.

Iako je jasan uticaj ispoljene hipotireoze na kognitivnu i afektivnu funkciju, odnos subkliničke hipotireoze i ovih funkcije još nije jasan. Dve skorašnje studije nisu našle vezu između subkliničke hipotireoze i depresije, anksioznosti i kognitivnih poremećaja (27;28). Umerena korelacija koncentracije TSH i funkcije memorije nađena je u Maastricht Aging Study. Međutim, ova povezanost zavisila je od afektivnog statusa i prisustva tiroidne bolesti (29). Interesantno je napomenuti da subklinička hipotireoza poboljšava neke aspekte kognitivne funkcije kod adolescenata (30). Nasuprot tome, izgleda kod lečenih pacijenata sa hipotireozom ne dolazi do potpunog oporavka neurokognitivne funkcije i osećaja zdravlja, uprkos lečenju tiroksinom (31).

Prisustvo tiroidnih antitela, naročito antiTPO antitela može da bude udruženo sa teškom formom cerebralne disfunkcije, poznatom kao Hashimoto encefalopatija. Ovaj entitet je prvi put opisan 1966. (32). Bolest se klinički prezentira kao fluktuirajuća encefalopatija, može da počne i iznenada, ali i postepeno. Kognitivni poremećaji i promene ponašanja su česte, kao i fokalni i generalizovani epi napadi (33;34). Izgleda da specifična antineuralna antitela postoje kod ovih pacijenata, mada je moguća o intratekalna sinteza antitiroidnih antitela (35-38).

Kod pacijenata sa nedostatkom tiroidnih hormona, postoji poremećaj kognitivne i afektivne funkcije. Ovaj poremećaj je klinički signifikantan u ispoljenoj hipotireozu, ali uticaj subkliničke hipotireoze na ove funkcije još nije jasan. Tiroidna autoimunost je takođe udružena sa poremećajem funkcije centralnog nervnog sistema, te oba mehanizma mogu da budu aktivna u istog pacijenta.

Literatura

1. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 2002; 12(6):459-466.
2. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59:31-50.
3. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344(7):501-509.
4. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9):4350-4355.
5. Monzani F, Di B, V, Caraccio N et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3):1110-1115.
6. Arinc H, Gunduz H, Tamer A et al. Evaluation of right ventricular function in patients with thyroid dysfunction. *Cardiology* 2006; 105(2):89-94.
7. Arinc H, Gunduz H, Tamer A et al. Tissue Doppler echocardiography in evaluation of cardiac effects of subclinical hypothyroidism. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006; 22(2):177-186.
8. Hamano K, Inoue M. Increased risk for atherosclerosis estimated by pulse wave velocity in hypothyroidism and its reversal with appropriate thyroxine treatment. *Endocr J* 2005; 52(1):95-101.
9. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9):2993-3001.
10. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study. *J Intern Med* 2006; 260(1):53-61.
11. Ito M, Arishima T, Kudo T et al. Effect of L-Thyroxine Replacement on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypothyroid Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006.
12. Beyhan Z, Erturk K, Uckaya G, Bolu E, Yaman H, Kutlu M. Restoration of euthyroidism does not improve cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism in the short term. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(6):505-510.
13. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Wittteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132(4):270-278.
14. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005; 165(21):2460-2466.
15. Squizzato A, Gerdes VE, Brandjes DP, Buller HR, Stam J. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke* 2005; 36(10):2302-2310.
16. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119(7):541-551.
17. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295(9):1033-1041.
18. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 2003: 374-421.
19. Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 2003: 423-455.
20. Prinz PN, Scanlan JM, Vitaliano PP et al. Thyroid hormones: positive relationships with cognition in healthy, euthyroid older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54(3):M111-M116.
21. Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, Remaley AT, Cappola AR, Launer LJ. Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology* 2002; 58(7):1055-1061.
22. Munte TF, Lill C, Otting G, Brabant G. Cognitive changes in short-term hypothyroidism assessed with event-related brain potentials. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29(9):1109-1118.

23. Bono G, Fancellu R, Blandini F, Santoro G, Mauri M. Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment. *Acta Neurol Scand* 2004; 110(1):59-66.
24. Jensovsky J, Ruzicka E, Spackova N, Hejdukova B. Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment. *Endocr Regul* 2002; 36(3):115-122.
25. Constant EL, de Volder AG, Ivanoiu A et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8):3864-3870.
26. Smith JW, Evans AT, Costall B, Smythe JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26(1):45-60.
27. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1):145-153.
28. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; 145(8):573-581.
29. van Boxtel MP, Menheere PP, Bekers O, Hogervorst E, Jolles J. Thyroid function, depressed mood, and cognitive performance in older individuals: the Maastricht Aging Study. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29(7):891-898.
30. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr* 2006; 6:12.
31. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(6):747-753.
32. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966; 2(7462):512-514.
33. Fatourechi V. Hashimoto's encephalopathy: myth or reality? An endocrinologist's perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(1):53-66.
34. Castillo P, Woodruff B, Caselli R et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006; 63(2):197-202.
35. Ferracci F, Moretto G, Candeago RM et al. Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2003; 60(4):712-714.
36. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci* 2004; 217(2):165-168.
37. Ochi H, Horiuchi I, Araki N et al. Proteomic analysis of human brain identifies alpha-enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy. *FEBS Lett* 2002; 528(1-3):197-202.
38. Oide T, Tokuda T, Yazaki M et al. Anti-neuronal autoantibody in Hashimoto's encephalopathy: neuropathological, immunohistochemical, and biochemical analysis of two patients. *J Neurol Sci* 2004; 217(1):7-12.