

ТИРОИДНИ СТАТУС И ЛИПИДНИ ПАРАМЕТРИ

В. Мијаиловић, М. Мијаиловић, Ж. Стакић

УВОД

Тироидну дисфункцију прате значајне промене липидног профила (1).

Хипотироидизам доводи до смањења периферне липолизе, до редукције броја и активности LDL рецептора, смањења катаболизма LDL холестерола (2), смањења клиренса за LDL и VLDL холестерол и до редукције оксидације масних киселина у јетри. То резултује порастом ТН (тоталног холестерола) и LDL холестерола (3). Триглицериди показују мање промене (4). Ефекти тироидне дисфункције на вредности HDL холестерола су контроверзни. Објављени су повишени нивои HDL холестерола (3), снижени (2) и нормални (5). Хипотироидизам је удружен са повећаним ризиком за коронарну болест (6). Пошто су абнормалности липида вадан ризикофактор за коронарну болест (7) и пошто се дешавају и у хипотироидизму (8), веза између хипотироидизма и коронарне болести може бити посредована делом и преко липидних абнормалности.

Хипертироидизам прати промена физиологије липопротеина супротна од оне која карактерише хипотироидизам. Стање са ексцесом тироидних хормона поспешује синтезу, мобилизацију и посебно деградацију липида, што значајно редукује ниво тоталног холестерола и LDL холестерола код ових особа (9).

Адекватна терапија тироидне дисфункције и увођење пацијената у еутироидни статус промтно доводи до нормализације липидних параметара (10).

Циљеви истраживања

1.Анализа липидног статуса пацијената са тироидном дисфункцијом (хипотироидизмом и хипертироидизмом).

2.Испитивање ефеката терапије тироидне дисфункције на вредности плазма липида.

Методологија

Испитано је 60 особа (49 дена и 11 мушкараца) просечног дивотног доба од 46.0 ± 11.2 год. и то 20 хипотироидних, 20 хипертиroidних и 20 еутиroidних (контролна група).

Хипотироидни пацијенти праћени су и ретестирани 3 месеца после увођења субституционе терапије. Хипертиroidни пацијенти су ретестирани месец дана после увођења тиреосупресивне терапије Metimazolom или Propiltiouracilom.

Тироидна функција процењивана је мерењем ТТ3, ТТ4 и ТSH комерцијалним радиоимуноесеј китовима (RIA Инеп-Земун) пре и после отпочињања адекватне терапије. Искључени су пацијенти са гојазношћу, дијабетесом, јетриним и бубредним болестима.

Тотални холестерол (ТН), HDL холестерол и триглицериди су мерени стандардном ензимском методом, а LDL је израчунаван по формули $LDL = TN - Tgl : 2,2$. Липидни параметри праћени су пре терапије и после успостављања еутиroidног статуса код пацијената са хипер и хипотироидизмом.

Током обраде података коришћена је следећа методологија: поред дескрипције, тестирање могућих разлика између вредности липидних параметара пре и после увођења терапије вршено је Студентовим t тестом. Међуоднос вредности тироидних хормона и липидних параметара евалуиран је Pearsonovim корелационим коефицијентом.

Резултати истраживања

Просечно дивотно доба испитаника са хипотироидизмом било је 48.15 ± 8.96 год. Група је чинила 18 дена и 2 мушкарца. Просечна вредност ИТМ била је $26.86 \pm 4.71 \text{ kg/m}^2$. Средње вредности функционалних тестова штитасте длезде (тироидних хормона и TSH) у моменту дијагностиковања хипотироидизма и три месеца после успостављања адекватне субституционе терапије приказане су на таб. 1.

Табела 1. Вредности тироидних хормона пре и после терапије код хипотироидних пацијената

	Пре терапије (X \pm SD)	После терапије (X \pm SD)	Значајност
TT3 (nmol/L) N.V. (1.10 - 3.10)	1.86 \pm 0.85	2.62 \pm 0.87	p < 0.01
TT4 (nmol/L) N.V. (51.5 - 160)	62.53 \pm 31.05	126.75 \pm 18.08	p < 0.01
TSH (mU/L) N.V. (до 3.2)	37.71 \pm 15.13	1.42 \pm 0.31	p < 0.01

Вредности мерених липидних параметара - ТН (тоталног холестерола), LDL-а, триглицерида и HDL-а значајно су редуковане после успостављања еутироидног статуса применом субституционе терапије, а вредност триглицерида је редукована, али без статистичке значајности. Вредност ТН редукована је са 7.30 mmol/L на 5.75 mmol/L (p < 0.01); вредност LDL холестерола са 5.37 mmol/L на 4.15 mmol/L (p < 0.01); HDL холестерола са 1.05 на 1.00 mmol/L (p < 0.01); а триглицерида са 1.87 mmol/L на 1.66 mmol/L (p > 0.05).

Ефекти субституционе терапије на вредности плазма липида код хипотироидних пацијената су приказани на графикону 1.

Вредност TSH код хипотироидних пацијената пре терапије корелише са ТН (r=0.55; p < 0.01) и са вредностима LDL холестерола (r=0.51; p < 0.01).

Графикон 1. Вредности липидних параметара хипотироидних пацијената пре и после сprovedене субституционе терапије.

nmol/L

У групи хипертироидних пацијената било је 17 дена и 2 мушкарца. Просечно дивотно доба испитаника било је 41.25 ± 9.37 год. Просечна вредност ИТМ била је $20.57 \pm 1.16 \text{ kg/m}^2$. Средње вредности функционалних тестова тироидних хормона и TSH пре терапије и после успостављања еутироидног стања применом тиреосупресивне терапије су приказане на табели 2.

Табела 2. Вредности тироидних хормона пре и после терапије код хипертироидних

пацијената

	Пре терапије (X ± SD)	После терапије (X ± SD)	Значајност
ТТ3 (nmol/L) N.V. (1.10 - 3.10)	5.54 ± 1.64	2.42 ± 0.74	p < 0.01
ТТ4 (nmol/L) N.V. (51.5 - 160)	231.25 ± 48.21	121.65 ± 16.82	p < 0.01
ТSH (mU/L) N.V. (до 3.2)	4.45 E - 02 ± 2.74 E - 02	0.74 ± 0.72	p < 0.01

Код пацијената са хипертироидизмом после нормализације вредности тироидних хормона и ТSH супротно од стања хипотироидизма дошло је до значајног пораста вредности тоталног холестерола, LDL холестерола и HDL холестерола. Вредности триглицерида после спроведене тиреосупресивне терапије су показале тренд пораста, али без статистичке значајности. Вредности тоталног холестерола порасле су са 3.91 mmol/L на 5.61 mmol/L (p < 0.01); вредности LDL холестерола са 2.65 mmol/L на 3.82 mmol/L (p < 0.01); вредности HDL холестерола са 0.95 mmol/L на 1.02 mmol/L (p < 0.01) а триглицерида са 1.44 mmol/L на 1.57 mmol/L (p > 0.05). Ефекат терапије хипертироидизма на вредности липидних параметара је приказан на графikonу бр 2.

Графикон 2. Вредности липидних параметара код пацијената са хипертироидизмом пре и после терапије.

mmol/L

Пацијенти са хипотироидизмом имају висок однос прекурсора кардиоваскуларног ризика ТН/HDL и LDL/HDL, а тиме и виши кардиоваскуларни ризик.

Ефекат терапије хипотироидизма и хипертироидизма на однос ТН/HDL и LDL/HDL приказан је на табели бр 3. У групи пацијената са хипотироидизмом однос ТН/HDL и LDL/HDL значајно је редукован. Супротан ефекат уочава се са терапијом хипертироидизма.

Табела 3. Однос ТН/HDL холестерола и LDL/HDL холестерола пре и после терапије хипотироидизма и хипертироидизма

	n	ПРЕ ТЕРАПИЈЕ	ПОСЛЕ	Значајност
ХИПОТИРОИДНИ	20			
ТН/HDL		6.95	5.75	p < 0.01
LDL/HDL		5.11	4.15	p < 0.01
ХИПЕРТИРОИДНИ	20			
ТН/HDL		4.11	5.50	p < 0.01

Дискусија

Промене вредности липидних параметара у вези са променом нивоа тироидних хормона настају због улоге ових хормона у физиологији липопротеина.

У хипотироидизму долази до пораста вредности тоталног холестерола и LDL холестерола, док вредности триглицерида нису битно промењене, што је добијено и у нашој студији. Промене липидних параметара у стању са смањеним нивоом тироидних хормона због смањене функције штитасте длезде, потврђене су у бројним студијама а у вези су са променом активности липопротеинске и јетрине липазе као и утицаја тироидних хормона на LDL рецепторе (8), (4). Промене HDL холестерола контрадикторне су у различитим студијама. Наши резултати подрдавају концепт да је ниво HDL холестерола у хипотироидизму повишен. Ова промена може бити делом услед редуковане активности хепатичне липазе, јер је овај ензим укључен у конверзију HDL2 у HDL3 (11). У хипотироидизму снижена је и активност cholesterol ester transfer proteina, што може допринети порасту HDL холестерола (12). После кориговања хипотироидизма, применом адекватне субституционе терапије, долази до кориговања поремећаја физиологије липопротеина. У овој студији долази до значајне редукције вредности TH, LDL холестерола али и HDL холестерола, док промене триглицерида нису битно изражене. Ови резултати су у складу са резултатима других студија (13). Вредности TSH као параметара у вези са степеном хипотироидизма значајно су корелисале са вредностима тоталног холестерола и LDL холестерола. Пацијенти са хипотироидизмом показали су високе нивое параметара за процену ризика за коронарну болест (TH/HDL и LDL/HDL). Током спроведене терапије хипотироидизма ови параметри су се битно променили, али су остали у атерогеном опсегу, што је добијено и у студији Castelli i сар. 1983. год. То указује на чињеницу да је хипотироидизам удружен са повећаним ризиком за коронарну болест, а да је повећана инциденца коронарне болест код особа са хипотироидизмом делом последица липидних абнормалности верификованих и овом стању.

Хипертироидизам такође прати поремећај физиологије липопротеина. Добијене су редуковане вредности TH, LDL холестерола али и HDL холестерола, док промене триглицерида нису биле битно испољене. Ови налази су слични и у другим студијама (4). После терапије хипертироидизма и увођења пацијената у еутироидно стање долази до значајног повећања свих редукованих фракција. Те вредности се нису битно разликовале од вредности липидних параметара код еутироидних пацијената.

ЗАКЉУЧЦИ ИСТРАЖИВАЊА

Код особа са тироидном дисфункцијом долази до значајних промена у вредностима тоталног холестерола, LDL холестерола и HDL холестерола. Особе са хипотироидизмом имају повишене вредности TH, LDL холестерола и HDL холестерола, док особе са хипертироидизмом имају снижене вредности ових параметара. Вредности триглицерида не трпе значајне промене.

Особе са вредностима холестерола испод 4 mmol/L и вишим од 7,2 mmol/L треба да буду испитане у правцу могуће тироидне дисфункције.

Липидне абнормалности уочене у тироидној дисфункцији реверзибилне су са терапијом тироидне дисфункције.

Пацијенти са хипотироидизмом имају атерогени липидни профил који перзистира чак и после постизања адекватног еутироидног стања, што указује на повећан ризик за КВ код ових пацијената.

ЛИТЕРАТУРА

1. O'Brian T., Katz K., Hodge T. et al.: The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. *Clinical Endocrinology* 1997;46:17-20.
2. Agdeppa D., Macaron C., Mallik T. et al.: Plasma high density lipoprotein cholesterol in thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1979;49:726-9.
3. Aviram M., Luboschitzky R., Brook J.: Lipid and lipoprotein pattern in thyroid dysfunction and the effect of therapy. *Clinical Biochemistry* 1982;15:62-66.
4. Muls E., Blaton V., Rosseneu M. et al.: Serum lipids and apolipoproteins AI, AII and B in hyperthyroidism before and after treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1982;55:459-64.
5. Lithell H., Boberg J., Hellsing K., Qunhall S. et al.: Serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and tissue lipoprotein lipase activity in overt and subclinical hypothyroidism: the effect of substitution therapy. *European Journal of Clinical Investigation* 1981;28:199-204.
6. Honk M. K., Romm P. A., Reagan K et al.: Usefulness of the total cholesterol to high density lipoprotein cholesterol ratio in predicting angiographic coronary artery disease in women. *American Journal of Cardiology* 1991;68:1646-50.
7. Castelli W. P., Abbott R. D., McNamara P. M.: Summary estimates of cholesterol used to predict coronary artery disease. *Circulation* 1983;67:730-34.
8. Kutty K. M., Bryant D. G., Farrid N. R.: Serum lipids in hypothyroidism: A reevaluation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1978;46:55-60.
9. Frees T., Pedersen L. R.: Serum lipids in hyper- and hypothyroidism before and after treatment. *Clinica Chimica Acta* 1987;162:155-63.
10. Packard C. J., Shepherd J., Lindsay G. M. et al.: Thyroid replacement therapy and its influence on postheparin plasma lipases and apolipoprotein B metabolism in hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993;76:1209-16.
11. Dullaart R. P. F., Hoogenberg K., Groener J. E. M. et al.: The activity of cholesterol ester transfer protein is decreased in hypothyroidism: a possible contribution to alterations in high density lipoproteins. *European Journal of Clinical Investigation* 1990:581-7.
12. Pazos F., Alvarez J. J., Rubies-Prat J. et al.: Longterm thyroid replacement therapy and levels of Lp(a) and other lipoproteins. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995;80:562-66.