



Kardiovaskularni faktori rizika kod bolesnika sa supkliničkom hipotireozom

Cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism

Milica Pešić, Slobodan Antić, Radivoj Kocić,
Danijela Radojković, Saša Radenković

Klinički centar Niš, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Niš

Apstrakt

Uvod/Cilj. Klinički jasna hipotireoza je stanje udruženo sa ubrzanom aterosklerozom i koronarnom bolešću. Da li je supklinička hipotireoza (SH) udružena sa povećanim kardiovaskularnim rizikom još uvek je nejasno. Kako se radi o tiroidnoj disfunkciji velike učestalosti, posebno kod starijih žena, od značaja je proceniti kardiovaskularni rizik kod ovih bolesnika, a to je bio cilj ove studije. **Metode.** Ispitivano je 30 bolesnika sa supkliničkom hipotireozom definisanom kao stanje povišenog serumskog nivoa tireostimulišućeg hormona (TSH) preko 4,5 mU/l i normalnog serumskog nivoa slobodnog tiroksina (FT4). Kontrolnu grupu činilo je 20 zdravih osoba. Kod svih učesnika ispitivanja određivan je indeks telesne mase (ITM), krvni pritisak, TSH, FT4, antitela na tiroidnu peroksidazu, antitela na tireoglobulin, ukupni holesterol, LDL i HDL holesterol, odnos ukupni/HDL holesterol kao i odnos LDL/HDL holesterol. **Rezultati.** Kod bolesnika sa SH evidentirane su statistički značajno više prosečne vrednosti ITM ($p < 0,05$) i dijastolnog krvnog pritiska ($p < 0,01$) u poređenju sa kontrolnom grupom. Prosečan nivo ukupnog holesterola bio je veći kod bolesnika sa SH u poređenju sa kontrolnom grupom ($5,40 \pm 0,62$ mmol/l vs $5,06 \pm 0,19$ mmol/l, $p < 0,01$). Poređenje grupa prema nivoima triglicerida takođe je pokazalo značajnu razliku (SH – $2,16 \pm 0,56$ mmol/l vs kontrolna – $1,89 \pm 0,24$ mmol/l, $p < 0,05$). Individualna analiza pokazala je da je procenat bolesnika sa granično povišenim ukupnim holesterolom (63,33%), povišenim trigliceridima (43,33%) i povišenim odnosom ukupni/HDL holesterol (26,67%) u grupi sa SH značajno veći u odnosu na kontrolnu grupu. Nije ustanovljena značajna korelacija nivoa TSH sa lipidnim parametrima. **Zaključak.** Bolesnici sa SP imali su značajno viši ITM, krvni pritisak, nivo ukupnog holesterola, triglicerida, kao i viši odnos ukupnog i HDL holesterola. To može povećati rizik od ubrzane ateroskleroze kod ovih bolesnika.

Ključne reči:

hipotireoidizam; arterioskleroza; arterioskleroza, koronarna; faktori rizika; lipidi; holesterol.

Abstract

Background/Aims. Overt hypothyroidism is disease associated with accelerated arteriosclerosis and coronary heart disease. Whether subclinical hypothyroidism (SH) is associated with increased cardiovascular risk is controversial. As SH is a high prevalence thyroid dysfunction, specially in older women, it is important to evaluate cardiovascular risk factors in these patients and that was the aim of this study. **Methods.** We examined 30 patients with SH and 20 healthy controls. Subclinical hypothyroidism was defined as an elevated thyrotropin (TSH) (> 4.5 mU/L) and normal free thyroxine (FT4) level. In all the participants we determined body mass index (BMI), blood pressure, TSH, FT4, antibodies to thyroid peroxidase, antibodies to thyroglobulin, total cholesterol, high density lipoprotein (HDL) cholesterol, low density lipoprotein (LDL) cholesterol, triglycerides, total cholesterol/HDL cholesterol ratio and LDL/HDL cholesterol ratio. **Results.** Mean BMI in patients with SH was significantly higher ($p < 0.05$), as well as diastolic blood pressure ($p < 0.01$) compared with the controls. Average levels of total cholesterol (5.40 ± 0.62 vs 5.06 ± 0.19 mmol/l, $p < 0.01$) and triglycerides (2.16 ± 0.56 vs 1.89 ± 0.24 mmol/l, $p < 0.05$) were also significantly higher in the group with SH. Individual analysis revealed that the percentage of patients with SH having borderline elevated total cholesterol (63.33%), hypertriglyceridemia (43.33%) and elevated total cholesterol/HDL cholesterol ratio (26.67%) were significantly higher than the percentage in the controls. No significant correlation between TSH and lipid parameters was detected. **Conclusion.** Subclinical hypothyroidism was associated with higher BMI, diastolic hypertension, higher total cholesterol and triglycerides levels and higher total cholesterol/HDL cholesterol ratio. This might increase the risk of accelerated arteriosclerosis in patients with SH.

Key words:

hypothyroidism; arteriosclerosis; coronary arteriosclerosis; risk factors; lipids; cholesterol.

Uvod

Supklinička hipotireoza (SH) je poremećaj koji se definiše kao stanje sa povišenim serumskim nivoom tireostimulirajućeg hormona (TSH) i normalnim serumskim koncentracijama tiroidnih hormona uz odsustvo kliničkih simptoma i znakova. Takva definicija više ide u prilog nazivu supklinička tiroidna disfunkcija, koji se često sreće kao sinonim za supkliničku hipotireozu. Učestalost SH u opštoj populaciji, u oblastima suficijentnim jodom, kreće se od 4,5–9,5% sa tendencijom značajnog porasta učestalosti kod starijih žena kod kojih ovaj poremećaj dostiže prevalenciju i preko 15%¹.

Klinički izražena hipotireoza je oboljenje koje je jasno udruženo sa povećanim rizikom od ubrzane ateroskleroze, što se dovodi u vezu sa povišenim krvnim pritiskom (posebno dijastolnim), aterogenim lipidnim profilom (sa dominantno povišenim nivoom LDL holesterola i apolipoproteina B), endotelnom disfunkcijom i hiperkoagulabilnošću krvi. Da li je SH stanje udruženo sa ubrzanom arteriosklerozom i povećanim rizikom od kardiovaskularne bolesti još uvek nije potpuno jasno^{2,3}.

Cilj ovog rada bio je da se, prema dobijenim rezultatima, proceni kardiovaskularni rizik kod bolesnika sa SH. Takva procena je značajna, jer još uvek ne postoji čvrst stav o neophodnosti terapijskog pristupa kod osoba sa ovim supkliničkim poremećajem tiroidne funkcije.

Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 30 bolesnika (21 žena i 9 muškaraca, prosečne starosti 52,00±8,79 godina) sa SH definisanom kao stanje sa normalnim serumskim vrednostima slobodnog tiroksina (FT4) i povišenim serumskim nivoom TSH (preko 4,5 mU/l). Referentne vrednosti za FT4 bili su 10–25 nmol/l, a za TSH 0,17–4,05 nmol/l. Kontrolnu grupu činilo je 20 zdravih osoba, približne starosne i polne strukture (12 žena i 8 muškaraca, prosečne starosti 49,00±11,38 godina) sa normalnim serumskim vrednostima TSH i FT4. Niko od ispitanika nije imao simptome hipotireoze, niti je bilo ko od njih ikada bio na supstitucionoj terapiji L-tiroksinom. Takođe, ispitanici nisu imali podatke o hiruškoj intervenciji na štitastoj žlezdi, zračenju vrata, terapijskoj primeni radiokativnog joda u ličnoj anamnezi, niti o primeni bilo kog leka koji može uzrokovati tiroidnu disfunkciju.

Svim učesnicima studije, pored nivoa serumskog FT4 i TSH, određivane su vrednosti indeksa telesne mase (ITM), krvnog pritiska, ukupni holesterol (UH), LDL holesterol, HDL holesterol, odnos UH/HDL holesterol, odnos

LDL/HDL holesterol kao i nivo triglicerida (TG). Kod svih ispitanika studijske i kontrolne grupe određivana su antitela na tiroidnu peroksidazu (anti-TPO) kao i antitela na tireoglobulin (anti-Tg).

Hormonske analize, FT4 i TSH, rađene su metodom fluoroimunoeseja (FIA) – firme LKB Wallac. Antitela na tiroidnu peroksidazu određivana su metodom radioimunoeseja CT (RIA CT) firme CIS Biointernationale. Tireoglobulinska antitela određivana su metodom radioimunoeseja (RIA) firme Inep Zemun.

Ukupni holesterol određivan je enzimskim, kolorimetrijskim CHOD-PAP testom, trigliceridi enzimskim, kolorimetrijskim GPO-PAP testom, dok je HDL holesterol određivan imunohemijskom direktnom metodom. Za sve parametre korišćeni su reagensi firme Olympus na biohemijskom analizatoru AU 400 firme Olympus. Holesterol LDL određivan je indirektno, izračunavanjem na osnovu Friedewaldove jednačine.

Podaci su statistički obrađeni korišćenjem programskog paketa SPSS 8.0. Utvrđivanje statističkih razlika srednjih vrednosti ispitivanih parametara vršeno je Studentovim *t* testom za nezavisne uzorke. Zastupljenost kardiovaskularnih faktora rizika između grupa poređena je Pearsonovim χ^2 testom. Korelacija ispitivanih parametara utvrđivana je Pearsonovim koeficijentom linearne korelacije, a statistička značajnost te korelacije proveravana je odgovarajućim Studentovim *t* testom.

Rezultati

Prosečne vrednosti kliničkih parametara kao i prametra funkcionalnog tiroidnog statusa date su u tabeli 1.

Studentovim *t* testom u grupi ispitanika sa SH utvrđene su statistički značajno više prosečne vrednosti ITM ($p < 0,05$), dijastolnog krvnog pritiska ($p < 0,01$) i nivoa TSH ($p < 0,001$). Prosečna vrednost FT4 bila je statistički značajno niža u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,001$). Prosečna vrednost sistolnog krvnog pritiska bila je viša u studijskoj grupi, ali bez utvrđene statistički značajne razlike.

Antitela na tiroidnu peroksidazu bila su pozitivna kod 23 bolesnika sa SH (76,67%) i kod pet ispitanika kontrolne grupe (25,00%) ($p < 0,001$). Antitela na tireoglobulin bila su pozitivna kod 16 bolesnika sa SH (53,33%), a samo kod 3 ispitanika kontrolne grupe (15,00%) ($p < 0,05$) (tabela 2).

Prosečne vrednosti parametara lipidnog statusa kod bolesnika sa SH i kod ispitanika kontrolne grupe date su u tabeli 3.

Tabela 1

Kliničke karakteristike i funkcijski tiroidni status ispitanika kontrolne i studijske grupe

Parametri	Kontrolna grupa	Studijska grupa
Starost (god.)	49,00±11,38	52,00±8,79
Indeks telesne mase (kg/m ²)	26,00± 2,51	28,00±3,35*
Sistolni pritisak (mmHg)	126,00±9,40	130,00±12,66
Dijastolni pritisak (mmHg)	75,00±8,89	84,83±10,87 [†]
Tirostimulirajući hormon – TSH (mU/l)	2,40±0,47	7,40±1,51 [‡]
Slobodni tiroksin – FT4 (nmol/l)	14,43±1,16	12,10±1,15 [‡]

* $p < 0,05$, [†] $p < 0,01$, [‡] $p < 0,001$

Tabela 2

Prisustvo antitela na tiroidnu peroksidazu (TPO) i tireoglobulin (TG)

Antitela	Kontrolna grupa (n = 20)	Studijska grupa (n = 30)
Anti-TPO	5 (25,00%)	23 (76,67%) [‡]
Anti-TG	3 (15,00%)	16 (53,33%)*

* $p < 0,05$, [‡] $p < 0,001$

Tabela 3

Lipidni status ispitanika kontrolne i studijske grupe

Parametri	Kontrolna grupa	Studijska grupa
Ukupni holesterol (mmol/l)	5,06±0,19	5,40±0,62 [†]
LDL holesterol (mmol/l)	3,24±0,42	3,35±0,44
HDL holesterol (mmol/l)	1,45±0,15	1,36±0,23
Trigliceridi (mmol/l)	1,89±0,24	2,16±0,56*

* $p < 0,05$, [†] $p < 0,01$

Svi parametri lipidnog statusa, izuzev HDL holesterola, bili su viših prosečnih vrednosti u studijskoj grupi. Studentovim t testom utvrđene su statistički značajno više prosečne vrednosti ukupnog holesterola ($p < 0,01$) i triglicerida ($p < 0,05$) u studijskoj u odnosu na kontrolnu grupu. U pogledu ostalih parametara lipidnog statusa nije bilo statistički značajnih razlika među posmatranim grupama.

Apsolutni broj i procenat ispitanika sa povišenim krvnim pritiskom i abnormalnim lipidnim profilom u studijskoj i kontrolnoj grupi dat je u tabeli 4.

Diskusija

U brojnim razmatranjima problema SH, u literaturi nema jedinstvenog stava o neophodnosti skrininga ovog poremećaja u opštoj populaciji ili u posebnim grupama. Takođe, nema konsenzusa u pogledu lečenja bolesnika sa SH, posebno kada je u pitanju nivo TSH pri kome je neophodno započeti supstitucijsku terapiju ovih bolesnika. Stav da je pravovremena terapija značajna za sprečavanje spontanog toka supkličičke ka kliničkoj hipotireozu diskutabilan je. Naime, re-

Tabela 4

Prisustvo kardiovaskularnih faktori rizika

Parametri	Kontrolna grupa (n = 20)	Studijska grupa (n = 30)
Krvni pritisak $\geq 140/90$ mmHg	2 10,00%	10 33,33%
Ukupni holesterol(UH) $\geq 5,2$ mmol/l	6 30,00%	19 63,33%*
LDL holesterol $\geq 6,2$ mmol/l	0 0,00%	4 13,33%
LDL holesterol $\geq 3,4$ mmol/l	10 50,00%	16 53,33%
LDL holesterol $\geq 4,1$ mmol/l	0 0,00%	1 3,33%
Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/l	16 80,00%	25 83,33%
Trigliceridi $\geq 2,3$ mmol/l	0 0,00%	13 43,33% [†]
Odnos UH/HDL > 5	0 0,00%	8 26,67%*
Odnos LDL/HDL $> 3,5$	0 0,00%	5 16,67%

* $p < 0,05$, [†] $p < 0,01$

Generalno gledano, zastupljenosti svih definisanih kardiovaskularnih faktora rizika bila je viša u studijskoj grupi. Pearsonovim χ^2 testom dokazan je statistički značajno veći procenat osoba sa granično povišenim ukupnim holesterolom (UH $\geq 5,2$ mmol/l) u grupi ispitanika sa SH. Statistička značajnost utvrđena je i u pogledu broja ispitanika sa povišenim odnosom UH/HDL holesterol (UH/HDL > 5) ($p < 0,05$), kao i u broju osoba sa povišenim nivoom triglicerida (TG $\geq 2,3$ mmol/l, $p < 0,01$). Odnos LDL/HDL holesterola, indeks ateroskleroze, bio je povišen u skoro 17% bolesnika sa SH i ni kod jednog ispitanika kontrolne grupe, ali statistička analiza nije utvrdila postojanje značajnosti.

Na osnovu vrednosti Pearsonovog koeficijenta linearne korelacije (r), Studentovog t testa kojim se utvrđuje statistička značajnost korelacija, nije utvrđena statistički značajna korelacija TSH sa bilo kojim parametrom lipidnog statusa, niti sa vrednostima krvnog pritiska i ITM.

zultati Whickham studije koja je pratila veliki broj žena, čak 2 800 u periodu od 20 godina pokazali su da (samo) trećina bolesnika sa SH i sa izolovano povišenim TSH (bez pozitivnih tiroidnih antitela) u roku od 20 godina razvije jasnu hipotireozu (2,6% godišnje). Taj procenat je još niži za osobe sa izolovanim pozitivnim antitelima i iznosi 2,1% godišnje, odnosno 27% za 20 godina. S druge strane, žene sa povišenim nivoom TSH i pozitivnim antitelima na tiroidnu peroksidazu pokazuju znatno veći procenat razvijanja kliničke forme bolesti – 4,3% godišnje. U poređenju sa ženama koje inicijalno imaju normalan nivo TSH i nemaju pozitivna antitela na tiroideju to je skoro 40 puta veća učestalost kliničke hipotireoze¹. Na osnovu toga može se zaključiti da udruženo prisustvo povišenog TSH i prisustva antitela na tiroidnu peroksidazu kod osoba sa SH predstavlja indikaciju za uključivanje supstitucijske terapije što i jeste stav u većini algoritama za tretman SH. Takvi algoritmi najčešće navode da je u izo-

lovanom porastu serumskog TSH nivo od preko 10 mU/l dovoljan razlog za uvođenje terapije⁴. Međutim, čak 75% bolesnika sa SH ima nivo serumskog TSH od 5–10 mU/l, a oko 50 do 80% pozitivna TPO antitela⁵. Ovo su potvrdili i naši rezultati prema kojima je nivo prosečnog TSH bio 7,40±1,51 mU/l, a nivo preko 10 mU/l imalo je samo 10% bolesnika. Povišen titar antitela na tiroidnu peroksidazu u našoj studiji imalo je 76,7% bolesnika kliničke grupe. Jasno je da značajan broj bolesnika sa SH ostaje izvan one grupe bolesnika koja nije diskutabilna za primenu supstitucijske terapije.

U tom smislu potrebno je razmatrati kardiovaskularni rizik osoba sa SH kao značajan momenat za odluku o primeni terapije. Hak i sar.⁶ pokazali su da je SH faktor rizika za aterosklerozu i infarkt miokarda, a Rotterdamska studija proglasila je SH jakim nezavisnim faktorom rizika od infarkta miokarda kod starijih žena. Nagasaki studija pokazala je da rizik od angine pektoris i infarkta miokrada raste dvostruko kod muškaraca sa SH u odnosu na opštu populaciju⁷. Rezultati našeg ispitivanja pokazuju da grupa bolesnika sa SH ima statistički značajno više vrednosti ukupnog holesterola i triglicerida u odnosu na kontrolnu grupu. Zapažen je, takođe, i značajno viši ITM u kliničkoj grupi u odnosu na kontrolu. Kada su u obe grupe izdvojeni bolesnici sa prisutnim kardiovaskularnim faktorima rizika uočeno je da u grupi sa SH postoji ubedljivo veći broj osoba sa pojačanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti.

Nesporno je, takođe, pokazano da terapija L-tiroksinom kod osoba sa SH koriguje abnormalnosti koje se dovode u vezu sa ubrzanom aterogeneozom^{8,9}.

Zagovornici lečenja većine bolesnika sa SH u obrazloženju svog stava navode poboljšanje subjektivnog stanja bolesnika, bolje rezultate psihomotornih ispitivanja i, posebno, korekciju aterogenog lipidnog profila^{10,11}. Protivnici lečenja

većeg broja bolesnika sa SH navode cenu terapije i posebno rizik od jatrogene (supkliničke) hipertireoze koja može rezultirati u ozbiljne poremećaje kao što su atrijalna fibrilacija ili osteopenija. U prilog tom stavu idu rezultati velike Whickham studije koja pokazuje da je među osobama na terapiji L-tiroksinom čak 21% sa SH¹².

Činjenica je da u kategoriji bolesnika sa SH postoji značajno veći procenat osoba sa povišenim kardiovaskularnim rizikom. To su pokazali naši, kao i rezultati drugih studija. Nesporno je takođe da se kod bolesnika sa visokim nivoom TSH (preko 10 mU/l) ili sa istovremenim porastom TSH i pozitivnim antitelima na tiroidnu peroksidazu uključuje supstitucijska terapija. Dilema je da li uvoditi L-tiroksin ili ne kod onih bolesnika koji ne ispunjavaju ove kriterijume. Mišljenja smo da je kod takvih osoba sa SH potrebno proceniti individualni kardiovaskularni rizik i u skladu sa tim doneti odluku o uvođenju terapije. Uvođenje terapije L-tiroksinom mora biti praćeno finim titriranjem doze i redovnim praćenjem bolesnika.

Zaključak

Bolesnici sa SH predstavljaju, u celini, kategoriju osoba sa povišenim kardiovaskularnim rizikom. Postoje, međutim, izražene individualne razlike u prisustvu kardiovaskularnih faktora rizika među osobama sa SH i nema jasne korelacije nivoa TSH i prisustva faktora rizika. U tom smislu, pri proceni potrebe uvođenja terapije L-tiroksinom kod ovih osoba je, pored određivanja nivoa serumskog TSH i prisustva antitela na tiroidnu peroksidazu, potrebno proceniti individualni kardiovaskularni rizik koji može biti presudan za donošenje odluke o daljem lečenju.

L I T E R A T U R A

1. *Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC.* The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160(4): 526–34.
2. *Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L.* Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12(5): 421–5.
3. *Duntas LH.* Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12(4): 287–93.
4. *Cooper DS.* Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345(4): 260–5.
5. *Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW.* When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29(2): 399–415.
6. *Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman 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): 270–8.
7. *Imaiyumi M, Akaboshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, et al.* Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7): 3365–70.
8. *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.
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. *Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, et al.* A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002; 112(5): 348–54.
11. *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): 145–53.
12. *Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(1): 55–68.

Rad je primljen 07. VI 2007.