

KBC "Dr Dragiša Mišović" - Dedinje, Beograd
 Klinika za internu medicinu¹
 Klinika za hirurgiju²
 Klinika za radiologiju³

Stručni članak
Professional article
 UDK 616.441-008.61-053.9:616.153

LIPIDSKE ABNORMALNOSTI KOD STARIJIH BOLESNIKA SA SUPKLINIČKIM HIPERTIROIDIZMOM

LIPID ABNORMALITIES IN ELDERLY PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPERTHYROIDISM

Zorica ČAPAREVIĆ¹, Dragoš STOJANOVIĆ², Vesna ILIĆ¹, Gradimir BOJKOVIĆ¹ i Mirjana STOJANOVIĆ³

Sažetak - Analizirana je grupa od 55 bolesnika starijeg životnog doba sa kardiovaskularnim komplikacijama kod kojih je postavljena dijagnoza supkliničkog hipertiroidizma na osnovu sniženih vrednosti TSH i normalnih vrednosti tiroksina i trijodtironina. Cilj naše studije je bio da ispitamo postojanje lipidskih abnormalnosti u supkliničkom hipertiroidizmu kao i praćenje efekata terapije. Ustanovljeno je da postoji smanjenje ukupnog holesterola, LDL-holesterola i HDL-holesterola kao i njihovo vraćanje na normalne vrednosti tri meseca posle lečenja antitiroidnim lekovima. Zbog činjenica da supklinički hipertiroidizam dovodi najčešće do fibrilacije prekomora i ekscitativnog gubitka koštane mase, potrebno je tragati za ovim oboljenjem i započeti lečenje naročito ako se radi o visokorizičnim osobama.

Ključne reči: Hipertiroidizam + terapija; Stari; Lipoproteini; Lipidi; Hipolipoproteinemija; Antitiroidni lekovi

Uvod

Supklinički hipertiroidizam definiše se kao smanjena koncentracija tiotropina (TSH) uz normalne koncentracije tiroksina (T_4) i trijodtironina (T_3) u asimptomatske ili oligosimptomatske osobe.

Najčešći uzroci supkliničkog hipertiroidizma su postojanje autonomnih pojedinačnih ili višestrukih funkcijskih tiroidnih nodusa [1,2]. Supklinički hipertiroidizam je čest i kod osoba koje imaju tiroiditis ili autoimunske oboljenje tiroidne žlezde kada je obično prolazan [3]. Takođe se javlja kod osoba koje zbog karcinoma tiroidne žlezde primaju supresivnu terapiju tiroidnim hormonima ili posle zračne terapije u predelu vrata. Prevalencija supkliničkog hipertiroidizma naročito kod osoba starijih od 66 godina je od 2% do 16% [4-7]. Supklinički hipertiroidizam može da bude trajan ili prolazan. Procenat progresije supkliničkog hipertiroidizma u ispoljeni hipertiroidizam je nepoznat, prema jednoj studiji [2] javlja se kod oko 4% u osoba sa autonomnim funkcijskim tiroidnim adenomom. Napredovanje u ispoljeni hipertiroidizam je najčešće kod osoba čiji je TSH nemerljiv, dok osobe sa niskim ali nepotpuno suprimovanim TSH mogu da spontano ispolje regresiju na normalne vrednosti [8].

Dijagnoza supkliničkog hipertiroidizma obično nije laka zbog odsutva ili u manjoj meri prisutnih simptoma hipertiroidizma [9] i postavlja se na osnovu niskih koncentracija TSH ($< 0,5$ mU/L) i normalnih koncentracija T_4 i T_3 u serumu. Ako se nađe samo malo sniženje koncentracije TSH, ponovljeno merenje može da pokaže normalan rezultat, a uzrok može da bude i laboratorijska greška. Osetljivost eseja za određivanje TSH povećana je značajno u poslednjih 20 godina i vrši se putem "treće genera-

cije" imunometrijskog eseja što povećava preciznost u određivanju TSH. Čak i malo povećanje koncentracija T_3 i T_4 uzrokovana egzogenom primenom tiroidnih hormona ili endogenom tiroidnom sekrecijom, suprimuju sekreciju TSH [10-12]. Međutim, postoje i drugi uzroci sniženih koncentracija TSH kao što su oboljenja hipofize ili hipotalamusa (centralni hipotiroidizam), netiroidna oboljenja posebno kod bolesnika u jedinicama intenzivne nege i kod osoba koje primaju glikokortikoide ili dopamin [13]. Snižene koncentracije TSH se mogu naći i ubrzo posle početka terapije ili spontanog povlačenja hipertiroidizma iako su koncentracije tiroidnih hormona normalizovane.

S obzirom da pri hiperfunkciji tiroidne žlezde dolazi do poremećaja metabolizma lipida, ugljenih hidrata, belančevina, kalcijuma ali i veoma ozbiljnih poremećaja kardiovaskularnog, digestivnog, centralnog i perifernog nervnog sistema, značajno je blagovremeno postavljanje dijagnoze supkliničkog hipertiroidizma i pravovremeno započinjanje lečenja. U supkliničkom za razliku od ispoljenog hipertiroidizma postoje u manjoj meri ispoljeni poremećaji metabolizma masti. Supklinički hipertiroidizam je obično udružen sa smanjenjem ukupnog i LDL-holesterola ali i sa sniženjem HDL-holesterola. Cilj našeg istraživanja je bio da evaluiramo da li postoje lipidske abnormalnosti kod starijih osoba koje imaju supklinički hipertiroidizam kao i praćenje efekata antitiroidne terapije.

Materijal i metode

U studiju je uključeno 55 bolesnika (45 žena i 10 muškaraca), životnog doba $66 \pm 4,6$ god. koji su imali fibrilaciju prekomora i hipertrofiju srca a kod

Skraćenice

T ₃	- trijodtironin
T ₄	- tiroksin
TSH	- tiotropin, tirostimulišući hormon
TgAt	- tiroglobulinska antitela
McAb	- mikrozomalna (tiroperoksidazna antitela)

kojih je postavljena dijagnoza supkliničkog hipertiroidizma na osnovu nalaza normalnih koncentracija tiroksina i trijodtironina i sniženih koncentracija tiotropina. Svi bolesnici su imali minimalne simptome hipertiroidizma, nisu prethodno lečeni zbog oboljenja tiroidne žlezde i nisu uzimali glikokortikoidne. Takođe nije postojalo ozbiljno netiroidno oboljenje, gojaznost, dijabetes, oboljenje jetre i bubrega. Tiroidna funkcija procenjena je merenjem koncentracije TSH, tiroksina (T₄), trijodtironina (T₃), tiroperoksidaznih/mikrozomalnih (McAb) i tiroglobulinskih antitela (TgAt). Korišćeni su komercijalni kitovi proizvođača: Thyrotropin (TSH)-Delfia[®] Perkin-Elmer, thyroxine (FT₄)-Delfia[®] Perkin-Elmer, triiodothyronine (T₃)-Delfia[®] Perkin-Elmer, TgAt i McAb-indirektna imunofluorescencija (INEP-Zemun). TgAt i McAb smatrana su pozitivnim detektovana pri razblaženju 1:100 i više. Ukupni holesterol, HDL-holesterol, LDL-holesterol, i trigliceridi mereni su standardnom enzimskom metodom. Svi bolesnici su lečeni antitiroidnim lekovima (metimazol u dozi od 10 mg/dnevno) tokom tri meseca. Lipidski parametri praćeni su na početku i tri meseca posle terapije. Vrednosti su izražene kao srednja vrednost ± SD, a za analizu korelacije korišćena je Pearsonova korelacija.

Rezultati ispitivanja

Srednja vrednost T₄ bila je 121,25±10,2 nmol/L, T₃ 2,43±0,78 nmol/L, TSH 0,14±0,05 mU/L, TgAt 1: 250, McAb 1: 1500, ukupnog holesterola 3,21±0,13 mmol/L, LDL-holesterola 2,78±0,57 mmol/L, HDL-holesterola 0,98±0,11 mmol/L i triglicerida 1,78±0,24 mmol/L. Tri meseca posle uvođenja terapije (metimazol u dozi od 10 mg dnevno) dolazi do normalizacije srednjih vrednosti TSH 0,82±0,13 mU/L, T₄ nije značajno promenjen 110,24±12,8 nmol/L, kao ni T₃ 2,18±0,89 nmol/L a došlo je i do značajne normalizacije svih redukovanih lipidskih frakcija. Nisu zapažene promene u vrednostima triglicerida. TSH je značajno korelirao sa vrednostima LDL-holesterola (p<0,001, r=0,83).

Diskusija

U supkliničkom hipertiroidizmu od kliničkog značaja su promene na kardiovaskularnom [14] i koštanom sistemu [15-17]. Često se javljaju aritmije srca kao što su fibrilacija pretkomora [18,19] ubrzan srčani rad, pretkomorske ekstrasistole [20,21] pojačana kontraktilnost srca [21-23] povećanje mase

Tabela 1. Tiroidna funkcija bolesnika sa supkliničkim hipertiroidizmom**Table 1.** Thyroid function of patients with subclinical hyperthyroidism

Tiroidni hormoni <i>Thyroid hormones</i>	Pre terapije <i>Before treatment</i>	Posle terapije <i>After treatment</i>
Tirotropin (TSH) mU/L		
<i>Thyrotropin (TSH) (0,27-4,20)</i>	0,14±0,05	0,82±0,13
Trijodtironin (T ₃) nmol/L		
<i>Triiodothyronine (T₃) (1,2 - 3,0)</i>	2,43±0,78	2,18±0,89
Tiroksin (T ₄) nmol/L		
<i>Thyroxine (T₄) (55 - 160)</i>	121,25±10,2	110,24±12,8
Tiroglobulinska antitela (TgAt) titar/Circulating antibodies to thyroglobulin (TgAt) (0-1:100)	1: 250	1: 100
Mikrozomalna antitela (McAb) titar/Antibodies to thyroid peroxi- dase - microsomal antibodies (McAb) (0-1:100)	1: 1500	1: 1000

leve komore, zadebljanje septuma i zadnjeg zida leve komore [21,24] što je proporcionalno dužini trajanja supkliničkog hipertiroidizma [21] i može se sprečiti primenom beta-blokatora [25]. Takođe se javlja smanjena tolerancija na napor [26] i poremećaj sistolne funkcije u toku fizičke aktivnosti [27]. Pogoršavaju se anginozne smetnje ili kongestivna srčana insuficijencija.

Tabela 2. Lipidi i lipoproteini u supkliničkom hipertiroidizmu**Table 2.** Lipids and lipoproteins in subclinical hyperthyroidism

Tiroidni hormoni <i>Thyroid hormones</i>	Pre terapije <i>Before treatment</i>	Posle terapije <i>After treatment</i>
Tirotropin (TSH) mU/L		
<i>Thyrotropin (TSH) (0,27-4,20)</i>	0,14±0,05	0,82±0,13
Trijodtironin (T ₃) nmol/L		
<i>Triiodothyronine (T₃) (1,2 - 3,0)</i>	2,43±0,78	2,18±0,89
Tiroksin (T ₄) nmol/L		
<i>Thyroxine (T₄) (55 - 160)</i>	121,25±10,2	110,24±12,8
Tiroglobulinska antitela (TgAt) titar/Circulating antibodies to thyroglobulin (TgAt) (0-1:100)	1: 250	1: 100

Ukoliko se nađu lako snižene odnosno subnormalne koncentracije TSH, potrebno je ponoviti vrednosti nakon četiri do šest nedelja. Ako se posle ponovljenih merenja nađu koncentracije TSH < 0,1 mU/L, potrebno je lečiti supklinički hipertiroidizam isto kao da se radi o ispoljenom hipertiroidizmu. Naročito ako se radi o starijim bolesnicima, posebno ženama u menopauzi, zbog opasnosti od poremećaja ritma srca, fibrilacije pretkomora i smanjenja gustine kosti [28].

Ako su koncentracije TSH od 0,1 do 0,5 mU/L, potrebno je primeniti beta-adrenergične antagoniste [29] a ukoliko se razviju znaci dalje pojačane tiroidne aktivnosti potrebno je stalno praćenje i

razmišljati o terapiji antitiroidnim lekovima. Metimazol [30] se obično koristi u lečenju hipertiroidnih stanja naročito zbog dužine dejstva, brzog i efikasnog dejstva, retkih neželjenih efekata. Ukoliko postoji supklinički hipertiroidizam i eventualno postojanje manje strume, dovoljno je započeti lečenje sa 10 mg metimazola dnevno. U većini slučajeva potrebno je 2 do 6 nedelja kako bi se uspostavila kontrola hipertiroidizma. Uspostavljanje eutiroidnog stanja zavisi od aktivnosti bolesti, početnog nivoa cirkulišućih hormona i intratiroidnih hormonskih rezervi. Kod naših bolesnika primenjena je doza od 10 mg metimazola dnevno koja je posle tri meseca u potpunosti uspostavila eutiroidno stanje. Antitiroidna terapija je bila neophodna jer se radilo o starijim osobama sa već izraženim kardiovaskularnim komplikacijama.

Hipertiroidizam prate i promene u lipidskom metabolizmu zbog povećane sinteze, mobilizacije i posebno degradacije lipida, što značajno redukuje koncentracije ukupnog holesterola i lipidskih frakcija [31]. U supkliničkom hipertiroidizmu smanjuju se ukupni i LDL-holesterol ali i HDL-holesterol. Međutim nije poznato da li ove promene utiču povoljno na smanjenje ishemijske bolesti srca. U našim ispitivanjima dobili smo redukovane vrednosti ukupnog holesterola, LDL-holesterola i HDL-holesterola, dok nisu zapažene bitne promene u vrednostima triglicerida. Posle terapije sa 10 mg metimazola dnevno i uvođenja bolesnika u eutiroidno

stanje, posle tri meseca došlo je do povećanja svih redukovanih lipidskih frakcija. Lipidske abnormalnosti koje smo uočili u supkliničkom hipertiroidizmu u potpunosti su reverzibilne posle antitiroidne terapije. Značajan je i nalaz pozitivne korelacije TSH sa vrednostima LDL-holesterola.

Zaključak

Testiranjem osoba sa fibrilacijom prekomora može se naći znatan broj osoba sa supkliničkim hipertiroidizmom, naročito ako se radi o osobama starijeg životnog doba [32]. Na ovo oboljenje treba misliti i ako postoje sniženi ukupni, LDL-holesterol i HDL-holesterol. Osobe sa vrednostima holesterola ispod 4 mmol/L treba da budu ispitane u pravcu moguće tiroidne disfunkcije. U supkliničkom hipertiroidizmu smanjuju se ukupni i LDL-holesterol ali i HDL-holesterol. Međutim nije poznato da li ovi lipidski poremećaji imaju neki uticaj na pojavu ishemijske bolesti. Praćenje lipidskih abnormalnosti u supkliničkom hipertiroidizmu naročito kod starijih osoba, može da predstavlja dobar parametar kontrole toka bolesti i eventualne progresije u ispoljeni hipertiroidizam. Zbog činjenica da supklinički hipertiroidizam najčešće dovodi do fibrilacije prekomora i ekscitativnog gubitka koštane mase, potrebno je tragati za ovim oboljenjem i započeti lečenje naročito ako se radi o visokorizičnim osobama.

Literatura

1. Haden ST, Marqusee E, Utiger RD. Subclinical hyperthyroidism. *Endocrinologist* 1996;6:322-7.
2. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(1):37-49.
3. Charkes ND. The many causes of subclinical hyperthyroidism. *Thyroid* 1996;5:391.
4. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PWF, Hershman JM. Low serum thyrotropin (thyroid stimulating hormone) in older patients without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991;151:165.
5. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years: a study in an urban US community. *Arch Intern Med* 1990;150:785-7.
6. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 1991;34:77-83.
7. Sundbeck G, Jagenburg R, Johansson PM, Eden S, Lindstedt G. Clinical significance of low serum thyrotropin concentration by chemiluminometric assay in 85-year-old women and men. *Arch Intern Med* 1991;151:549-56.
8. Stott DJ, McLellan AR, Finlayson J, Chu P, Alexander WD. Elderly patients with suppressed serum TSH but normal free thyroid hormone levels usually have mild thyroid overactivity and are at increased risk of developing overt hyperthyroidism. *Q J Med* 1991;78:77.
9. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000;160:1573-5.
10. Eggertsen R, Petersen K, Lundberg PA, Nystrom E, Lindstedt G. Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit. *BMJ* 1988;297:1586-92.
11. Kasagi K, Kousaka T, Misaki T, Iwata M, Alam MS, Konishi J. Comparison of serum thyrotrophin concentrations determined by a third generation assay in patients with various types of overt and subclinical thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* 1999;50:185-9.
12. Davey RX, Clarke MJ, Webster AR. Thyroid function testing based on assay of thyroid-stimulating hormone: assessing the algorithm's reliability. *Med J Aust* 1996;164:329.
13. Utiger RD. Subclinical hyperthyroidism: just a low serum thyrotropin concentration, or something more? *N Engl J Med* 1994;331:1302-3.
14. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1026.

15. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid* 1994;4:319.
16. Gurlek A, Gedik O. Effect of endogenous subclinical hyperthyroidism on bone metabolism and bone mineral density in premenopausal women. *Thyroid* 1999;9:539-43.
17. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Storek L. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001;134:501.
18. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteiger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001;142:838-42.
19. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillations in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52.
20. Franklyn JA. Thyroid disease and its treatment: short- and long-term consequences. *J R Coll Physicians Lond* 1999;33:564-7.
21. Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:334.
22. Woeber KA. Subclinical thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 1997;157:1065-8.
23. Tseng KH, Walfish PG, Persaud JA, Gilbert BW. Concurrent aortic and mitral valve echocardiography permits measurement of systolic time intervals as an index of peripheral tissue thyroid functional status. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:633.
24. Fadel BM, Ellahham S, Ringel MD, Lindsay J, Wartofsky L, Burman KD. Hyperthyroid heart disease. *Clin Cardiol* 2000;23:402-8.
25. Fazio S, Biondi B, Carella C, Sabatini D, Cittadini A, Panza N, et al. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of beta-blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2222-6.
26. Mercuro G, Panzuto MG, Bina A, Leo M, Cabula R, Petrini L. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:159-64.
27. Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, Sabatini D, Nicolai E, Lombardi G. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4224-8.
28. Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during antithyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 1994;41:421.
29. Geffner DL, Hershman JM. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med* 1992;93:61.
30. Braverman LE. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism in elderly subjects: should they be treated? *J Endocrinol Invest* 1999;22(10 Suppl):1-3.
31. Helfand M, Redfern CC. Screening for thyroid disease: an update. *Ann Intern Med* 1998;129:144-58.
32. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? *Arch Intern Med* 1996;156:2221.

Summary

Introduction

Sensitive thyroid-stimulating hormone (TSH) assays provide identification of many patients with subclinical hyperthyroidism resulting from excessive production or excessive replacement of thyroid hormone. Subclinical hyperthyroidism is defined by a TSH below normal (suppressed) with normal serum T_4 and T_3 levels. Subclinical hyperthyroidism is the goal of thyroid hormone therapy in patients with thyroid cancer, solitary thyroid nodules, multinodular or diffuse goiters, or a history of head and neck irradiation. Benefits of TSH suppression in these patients, were thought to exceed the risks of subclinical hyperthyroidism. Subclinical hyperthyroidism also occurs in patients with thyroiditis and those with autoimmune thyroid disease. Other causes of TSH suppression, such as use of glucocorticoids, severe illness and pituitary dysfunction should be excluded.

Material and methods

This investigation included 55 elderly patients with subclinical hyperthyroidism in order to establish the type and degree of lipid abnormalities and effects of therapy with antithyroid drugs (methimazole 10 mg/day) during three months. These patients

presented with no or minimal symptoms of thyroid hormone excess, but 56% of patients experienced atrial fibrillation and cardiac hypertrophy.

Results

Levels of serum cholesterol, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol were decreased. We found a significant increase of serum cholesterol, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol levels after treatment.

Discussion and Conclusion

Subclinical hyperthyroidism in elderly individuals is difficult to diagnose because it may present only with cardiac manifestations including atrial fibrillation and cardiac hypertrophy. There is general agreement that measurement of serum TSH is the most sensitive indicator of thyroid hormone activity in its target tissues. Patients with subclinical hyperthyroidism tend to have low serum total cholesterol, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol levels. These values increase after treatment. Most patients with subclinical hyperthyroidism should be treated with antithyroid drugs to prevent cardiovascular complications and bone loss, particularly among postmenopausal women.

Key words: Hyperthyroidism + therapy; Aged; Lipoproteins; Lipids; Hypolipoproteinemia; Antithyroid Agents

Rad je primljen 13. II 2003.

Prihvaćen za štampu 12. III 2003.

BIBLID:0025-8105(2003)LVI:11-12:564-567.