

2. Pacienții cu GDT relativ tineri sânt predispuși persistenței și recidivării tireotoxicozei, pe când cei vârstnici – hipotiroidiei postchirurgicale.
3. Ereditatea afectată la pacienții cu GDT presupune o evoluție mai agresivă a bolii cu tendință spre recidivare în perioada postoperatorie.
4. Eficiența maximală a tratamentului chirurgical a fost înregistrată la pacienții cu vechimea GDT și durata tratamentului conservativ antitiroidian între 6 – 12 luni. O perioadă mai scurtă crește probabilitatea persistenței și recidivării tireotoxicozei. Durata mai lungă de un an crește riscul instalării hipotiroidiei postchirurgicale.

Bibliografie

1. Allahabadi A., Daykin J. Age and predict the outcome of treatment of Graves hyperthyroidism. *Jurnal of Clin. End. Metab.*, 2000, 85(9):1038.
2. Alsanea O., Clark O. Treatment of Graves disease: the advantage of surgery. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer.*, 2000, 29(2): 321 – 337.
3. Kendall – Taylor P. Genetics of endocrine disease. The genetics of autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 32(6): 457 – 461.
4. Anestiadi Z. Cu privire la epidemiologia afecțiunilor glandei tiroide în Republica Moldova. Materialele conferinței științifice a colaboratorilor și studenților USMF „N. Testemițanu”. Chișinău, 1998: 190.
5. Canaris G., J., Manowitz N. R., Mayor G e. Al., The colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Intern., Med.* 2000, 160: 526 – 534.
6. Cheetman T. D., Wraight E. P. Treatment of hyperthyroidism in young people. *Archives of Disease in Childhood*, 1998, 78: 207 – 209.
7. Cooper D. S. Hipertiroidism. *Lancet*, 2003, 362: 459 – 468.
8. Gagna A., Franclyn N. The management of hyperthyroidism. *New England Jurnal of Medicine*. 1994, 331(8): 559.
9. Leclere L., Orgiazzi J., Rasset B. Et al. *La Thyroide*. 2 – eme edition Elsevier. Paris. 2001.
10. Mareno P. , Jomez J. M. Subtotal thyroidectomy a reliable method to active euthyroidism in Graves disease. Prognostic factors. *World J. Surg.*, 2006, 30(11): 1950 – 1956.
11. Palit T. K. The efficacy of thyroidectomy for Graves disease. A meta-analysis. *J. Surg. Res.* 2000; 90: 160 – 165.
12. E. Zbranca. *Endocrinologie. Ghid de diagnostic și tratament în bolile endocrine*. Editura Polirom, 2008: 133 – 150.
13. Ванушко В. Э., Фадеев В. В., Латкина Н. В. и др. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба. *Пробл. Эндокрин.*, 2006. Т. 52, № 3, С. 50 – 55.
14. Калинин А. П., Лукьянчиков В. С., Нгуан Кхань Вьет. Современные аспекты тиреотоксикоза. *Пробл. Эндокрин.*, 2000. № 2, С. 23 – 26.

MODIFICĂRILE LIPIDELOR SERICE LA PACIENȚII CU GUȘĂ DIFUZĂ TOXICĂ

Dumitru Harea, Zinaida Anestiadi, Vasile Anestiadi, Lorina Vudu,

Zinaida Alexa, Ana Vârtosu

Catedra Endocrinologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The change of serum lipids in patients with Grave’s disease

The study included 30 patients with Grave’s disease who were determined with lipid metabolism indices. Lipid spectrums are significant changes in thyrotoxicosis. The cholesterol and LDL decrease and HDL increase in patients with Grave’s disease, which would explain the lower incidence of atherosclerosis in these patients.

Rezumat

Studiul efectuat a inclus 30 pacienți cu gușă difuză toxică la care au fost determinați indicii metabolismului lipidic. Spectrul lipidic se modifică semnificativ în tireotoxicoză. Colesterolul total și LDL scad, iar HDL crește la pacienții cu gușă difuză toxică, ceea ce ar explica incidența mai redusă a aterosclerozei la acești pacienți

Actualitatea studiului

Hormonii tiroidieni influențează majoritatea tipurilor de metabolism. Efectul cel mai evident și unanim recunoscut este acela că HT cresc metabolismul bazal prin acțiunea lor asupra metabolismului proteic, glucidic și lipidic. Privitor la metabolismul lipidic, HT influențează sinteza, mobilizarea și degradarea lipidelor, însă degradarea predomină asupra sintezei [17].

Relația dintre HT și lipidele împărtășește o lungă istorie, deoarece legătura dintre afecțiunile tiroidiene și dislipidemia este cunoscută de mai mult de 70 ani [5]. De atunci, asocierea între afecțiunile tiroidiene și dislipidemia a fost bine stabilită, iar nivelul colesterolului se modifică în disfuncțiile tiroidiene atât de constant, încât se utiliza drept un criteriu obiectiv de apreciere a funcției tiroidiene până la implimentarea metodelor de apreciere serică a HT.

În caz de hipertiroidie manifestă se depistează scăderea nivelului de colesterol și lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL). HT stimulează activitatea hidroxi-metil-coenzimA-reductazei (HMG CoA-reductaza), enzimă cheie în biosinteza de novo a colesterolului, prin creșterea sintezei acestei enzime, mediată atât prin creșterea transcripției, cât și prin stabilizarea ARN mesager al enzimei [3; 4; 16], astfel inducând sinteza colesterolului. Cu toate acestea, în tireotoxicoză, datorită intensificării mult mai pronunțate a metabolismului LDL, nivelul colesterolului scade. Paralel, promotorul genei receptorului LDL conține un element sensibil față de hormonii tiroidieni, care permite T3 de a modula expresia genei receptorului LDL și ca rezultat crește clearanța LDL [8; 13; 14]. Totodată, în hipertiroidie se observă creșterea excreției colesterolului cu bila, concomitent cu nemodificarea sau creșterea circuitului enterohepatic al acizilor biliari [3]. Toate acestea duc la scăderea atât a LDL, cât și a colesterolului total [5]. Nivelul plasmatic al HDL, la pacienții cu hipertiroidie manifestă, rămâne în limitele normei sau de asemeni scade. Scăderea HDL în tireotoxicoză este explicată prin creșterea activității lipazei hepatice. HT afectează mecanismul de recaptare a colesterolului de la periferie de către ficat prin influența activității lipazei hepatice și proteinei de transfer CETP (cholesteryl ester transfer protein), și astfel modulează distribuția HDL, cu scăderea acestuia. Cu toate acestea, scăderea HDL este mai mică comparativ cu cea a LDL, rezultând totuși un raport HDL/LDL mai favorabil la pacienții cu tireotoxicoză [5; 7; 10]. Stimularea pronunțată a lipogenezei hepatice la pacienții cu hipertiroidie ar putea fi explicată prin acțiunea directă a excesului hormonilor tiroidieni și prin creșterea moderată a concentrației de insulină. Aceasta ar putea să se însoțească de multe ori cu creșterea neînsemnată a nivelului trigliceridelor [3]. Acțiunea hormonilor tiroidieni asupra nivelului seric al lipoproteinei (a) rămâne încă discutabilă [5; 12].

Scopul studiului

Evaluarea metabolismului lipidic la pacienții cu tireotoxicoză în cadrul gușei difuze toxice primar depistată

Materiale și metode

Studiul a cuprins 30 pacienți cu gușă toxică difuză primar depistată (lotul de studiu) și 10 persoane sănătoase (lotul martor). Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 18 și 54 ani (vârsta medie a fost $33,38 \pm 11,46$ ani). Grupul de studiu și grupul de control nu se deosebeau între ele după criteriul de vârstă ($P > 0,05$). Durata medie a maladiei a constituit $6,88 \pm 3,26$ luni. Studiul a inclus 12 bărbați și 18 femei. Diagnosticul endocrin a fost confirmat în baza tabloului clinic caracteristic, determinării hormonilor serici ($TT3 > 2,8$ nmol/l, $TT4 > 160$ nmol/l și TSH sub 0,2 mUI/l) și examenului ecografic al tiroidei (caracter difuz al modificărilor în lipsa formațiunilor

de volum). Indicii metabolismului lipidic studiați au fost colesterolul total (Col), HDL, LDL, trigliceridele (TG), apolipoproteinele A și B (apo A și apo B), lipoproteina (a) (Lp(a)), alfa-lipoproteinele (aLP), beta-lipoproteinelor (bLP), prebeta-lipoproteinele (prebLP). Concomitent au fost apreciați fracțiile libere a hormonilor tiroidieni (fT3, fT4), raportul fT3/fT4, tireoglobulina (Tgl) și markerii autoimunității tiroidiene reprezentați prin anticorpii antitiroperoxidază (antiTPO), antitireoglobulină (antiTG) și antireceptor TSH (anti-rTSH). În dependență de severitatea tireotoxicozei pacienții sau divizat în 2 grupe (cu tireotoxicoză gravă – 19 pacienți (63%) și medie – 11 pacienți (37%)). Inițial lotul studiat a fost comparat cu lotul martor, ținând cont de toți indicii cercetați, apoi în interiorul lotului studiat în dependență de severitatea tireotoxicozei. Studiul s-a desfășurat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican mun. Chișinău (USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Endocrinologie, Clinica Endocrinologie) pe parcursul anului 2008.

Rezultatele proprii

Rezultatele investigațiilor paraclinice sunt reflectate în *tabelul 1* și 2.

Tabelul 1

Nivelul seric al hormonilor și anticorpilor antitiroidieni în grupul pacienților cu investigații suplimentare

Variabile	Lotul 6	Lotul martor	P
TT3 nmol/l	6,52±2,76	1,77±0,30	<0,001
TT4 nmol/l	287,08±91,41	115,97±22,45	<0,001
TSH mUI/l	0,016±0,02	1,99±0,95	<0,001
fT3/fT4	0,39±0,06	0,39±0,08	>0,05
fT3 pmol/l	21,65±7,56	5,55±0,95	<0,001
fT4 pmol/l	55,14±17	14,42±2,74	<0,001
Anti-rTSH U/l	21,51±14,14	1,0±0,00	<0,001
AntiTPO UI/l	808,55±607,61	8,92±0,48	<0,001
AntiTG UI/l	266,82±653,72	37,10±17,58	>0,05
Tgl ng/ml	59,86±25,16	56,91±4,42	>0,05

Comparativ cu grupul de control, la pacienții cu gușă difuză toxică, nivelul seric al hormonilor tiroidieni totali și liberi și titrul anticorpilor antitiroidieni antiTPO și anti-rTSH au fost semnificativ mai mari (P<0,001), iar nivelul seric al tireoglobulinei, anticorpilor antiTG și raportul fT3/fT4 a fost identic la ambele grupe.

Tabelul 2

Indicii metabolismului lipidic în grupul pacienților cu investigații suplimentare

Variabile	Lotul de studiu	Lotul martor	P
bLP %	55,24±5,66	62,02±4,45	<0,01
prebLP %	24,36±5,54	20,02±2,84	<0,05
aLP %	19,89±3,61	17,61±4,74	>0,05
Apo A mg/dl	166,35±9,84	133,53±18,99	<0,001
Apo B mg/dl	146,11±21,11	113,49±19,25	<0,001
Col mmol/l	3,69±0,68	4,95±1,0	<0,001
HDL mmol/l	1,47±0,39	1,51±0,25	>0,05
LDL mmol/l	1,30±0,48	2,64±0,53	<0,001
TG mmol/l	1,09±0,38	0,70±0,15	<0,01
Lp (a) mg/dl	15,73±3,18	20,09±26,35	>0,05

Indicii metabolismului lipidic studiați au prezentat următoarele rezultate: la pacienții cu gușă difuză toxică, comparativ cu grupul de control, nivelul beta-lipoproteinelor și prebeta-lipoproteinelor au fost mai mici (respectiv P<0,01 și <0,05); nivelul apolipoproteinelor A și B au

fost mai mari ($P < 0,001$), nivelul colesterolului și LDL au fost mai mici ($P < 0,001$); nivelul trigliceridelor a fost mai mare ($P < 0,1$); iar nivelurile alfa-lipoproteinelor, HDL și lipoproteinei (a) au fost identice la ambele grupe ($P > 0,05$).

Grupa de studiu a fost comparată în interiorul său în dependență de severitatea tireotxicozei. Analiza comparativă a parametrilor studiați a arătat rezultate similare la pacienții cu tireotxicoză medie și gravă.

La pacienții grupului de studiu a fost apreciată corelația dintre statutul hormonal, markerii imunologici și spectrul lipidic. Analiza corelațională a fost efectuată prin metoda Spearman, în continuare fiind specificați doar parametrii studiați care au prezentat corelații. Prezența corelației directe ($P < 0,05$) a fost constatată între apolipoproteina A și fT3, colesterolul total și antiTPO, colesterolul total și LDL, HDL și TT3, LDL și antiTPO. Prezența corelației inverse a fost constatată între alfa-lipoproteinele și TSH, colesterolul total și fT3.

Discuții

În studiul propriu, privitor la metabolismul lipidic am obținut rezultate specifice pentru hipertiroidie: nivel scăzut al colesterolului total și LDL, nivel nemodificat HDL, ușor crescut de trigliceride. Asociația între funcția tiroidiană și lipidele serice este reflectată în mai multe lucrări. Duntas LH (2002) menționează că hipertiroidismul se caracterizează prin nivel scăzut de colesterol total și LDL, rezultat al sporirii eliminării colesterolului și creșterii clearance-ului LDL, o dată ce HDL scade sau rămâne neschimbat [5]. Asvold BO et al (2007) relatează existența unei corelații pozitive consecvente între nivelul de TSH și nivelurile colesterolului total, LDL, trigliceride și lipsa unei asociații clare cu HDL la pacienți cu diferite stări funcționale tiroidiene [2]. Walsh JP et al (2005) la fel menționează prezența corelației semnificative pozitive între nivelul de TSH și nivelurile colesterolului total, LDL și trigliceride, dar prezența unei corelații negative între nivelul fT4 și nivelurile colesterolului total, LDL și trigliceride la acești pacienți [20]. În plus, relația inversă între nivelul seric al colesterolului și altor lipide și statusul tiroidian stă la baza utilizării hormonilor tiroidieni și derivaților acestora în tratamentul hiperlipidemiei [1; 18]. Privitor la nivelul de lipoproteină (a), examinările efectuate în studiu propriu nu prezintă diferență între grupul pacienților cu hipertiroidie și lotul martor. În general, rezultatele publicate privitor la relația între lipoproteina (a) și statutul funcțional tiroidian rămân controversate [12]. Lee WY et al (2004) nu observă diferență semnificativă în nivelul seric al lipoproteinei (a) în diferite stări funcționale ale tiroidei [11]. În unele studii nivelul seric majorat al lipoproteinei (a) la pacienții cu hipotiroidie nu se modifică sub tratament cu levotiroxină [9]. În alte studii, nivelul seric al lipoproteinei (a) se prezintă micșorat atât la pacienții cu hipertiroidie, cât și sub tratamentul cu levotiroxină [6; 15]. Totuși, demonstrarea în studii separate [19] a creșterii nivelului de lipoproteină (a) la pacienții cu hipotiroidie, în special manifestă, și micșorarea sa după tratamentul cu levotiroxină, susține ipoteza că nivelul seric al lipoproteinei (a) poate fi modulat de un mecanism dependent de hormonii tiroidieni [12]. În final, influența hormonilor tiroidieni asupra lipoproteinei (a) ar putea fi în dependență de nivelul seric al hormonilor tiroidieni, severitatea disfuncției tiroidiene, doza de levotiroxină utilizată și durata tratamentului [5].

Concluzii

Spectrul lipidic se modifică semnificativ în tireotxicoză. Colesterolul total și LDL scad, iar HDL crește la pacienții cu gușă difuză toxică, ceea ce ar explica incidența mai redusă a aterosclerozei la acești pacienți, cu toate că nivelul trigliceridelor este mai mare comparativ cu persoanele sănătoase.

Bibliografie

1. Antonio C. Bianco, Metabolic Effects of Thyroid Hormones—Beyond Traditional Prospects Thyroid. 2008. Vol. 18(2): 99-100; Ribeiro MO. Effects of Thyroid Hormone Analogs on Lipid Metabolism and Thermogenesis Thyroid. 2008 Vol. 18(2):197-203

2. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjørø T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. *The HUNT Study European Journal of Endocrinology*, 2007 Vol. 156 (2): 181-186
3. Cachefo A., Boucher P., Vidon C., et al. Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol. 86(11):5353-5357
4. Choi JW, Choi HS. The regulatory effects of thyroid hormone on the activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase *Endocrine research* 2000 Feb;26(1):1-21;
5. Duntas L.H. *Thyroid Disease and Lipids* *Thyroid* 2002; Vol. 12(4): 287-293;
6. Erem C, Değer O, Bostan M, Orem A, Sönmez M, Ulusoy S, Telatar M. Plasma lipoprotein (a) concentrations in hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid subjects. *Acta cardiologica*. 1999 Vol. 54(2):77-81;
7. Grover SA, Dorais M, Coupal L. Improving the prediction of cardiovascular risk: interaction between LDL and HDL cholesterol. *Epidemiology*. 2003 Vol.14(3):315-320
8. Issandou M. Pharmacological regulation of low density lipoprotein receptor expression: current status and future developments. *Pharmacology and Therapeutics* 2006; Vol.111(2):424-433
9. Ito M, Arishima T, Kudo T, Nishihara E, Ohye H, Kubota S, Fukata S, Amino N, Kuma K, Sasaki I, Hiraiwa T, Hanafusa T, Takamatsu J, Miyauchi A. Effect of levo-thyroxine replacement on non-high-density lipoprotein cholesterol in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Vol.92(2):608-11
10. Kwiterovich PO Jr. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *The American Journal of Cardiology*, Vol. 90(8): 30-47;
11. Lee WY, Suh JY, Rhee EJ, Park JS, Sung KC, Kim SW. Plasma CRP, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B and Lpa levels according to thyroid function status. *Archives of medical research* 2004; Vol.35(6):540-545
12. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC., Relationship between Lipoprotein(a) and Thyroid Function Status in the General Population *Archives of medical research* 2007 Vol.38(8):905-906
13. Lopez D, Abisambra Socarrás JF, Bedi M, Ness GC. Activation of the hepatic LDL receptor promoter by thyroid hormone *Biochimica et biophysica acta*. 2007;1771(9):1216-1225;
14. Lopez D, Ness GC. Characterization of the rat LDL receptor 5'-flanking region. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Apr;1761(4):492-500;
15. Milionis HJ, Efsthadiadou Z, Tselepis AD, Bairaktari ET, Tsironis LD, Tsatsoulis A, Elisaf MS. Lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) isoform size in patients with subclinical hypothyroidism: effect of treatment with levothyroxine *Thyroid*. 2003 Vol. 13(4):365-369
16. Ness GC, Chambers CM. Feedback and hormonal regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: the concept of cholesterol buffering capacity. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 2000; Vol.224(1):8-19;
17. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *International journal of obesity and related metabolic disorders* 2000 Vol.24 Suppl 2:S109-S112
18. Ribeiro MO. Effects of Thyroid Hormone Analogs on Lipid Metabolism and Thermogenesis *Thyroid*. 2008 Vol. 18(2):197-203
19. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid*. 2000 Vol. 10(9):803-808
20. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2005 Vol.63(6):670-675