

Clinical presentation, diagnosis and treatment of primary hypothyroidism including statins

*G. Bezer, L. Vudu, C. Dumanschi, L. Simionov

Department of Endocrinology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: ipgalina@mail.ru. Manuscript received December 16, 2014; accepted April 05, 2015

Abstract

Background: Thyroid disorders are an actual problem of contemporary medicine. Hypothyroidism represents the insufficiency of thyroid to secrete thyroid hormones in necessary quantities for human body. Primary hypothyroidism is the most common endocrine disease. Although the diagnosis and treatment of hypothyroidism is often considered simple, there are large numbers of people with this condition who are suboptimally treated. We are very concerned that some patients with and without thyroid disease are being inappropriately diagnosed and managed, using levothyroxine and other thyroid hormones, in ways which compromise patient's safety. Hypothyroidism has multiple etiologies and manifestations. Appropriate treatment requires an accurate diagnosis and is influenced by coexisting medical conditions. Clinical symptoms of hypothyroidism are nonspecific and may be subtle, especially in older persons. Diagnosis and treatment of hypothyroidism is often considered simple and is mostly carried out in a primary care setting. However, studies continue to show problems in the management of this condition. The dangers of statin use in hypothyroid patients have been illustrated and the necessity for appropriate biochemical monitoring has been emphasized.

Conclusions: Statin therapy is safe and effective when patients are appropriately diagnosed, educated, and followed up. Statins can be cautiously reintroduced once a euthyroid state has been established in patients who developed statin-induced myopathy while hypothyroid.

Key words: hypothyroidism, thyroid, statin therapy.

Tabloul clinic, diagnosticul și tratamentul, inclusiv cu statine a hipotiroidiei primare

Introducere

Hipotiroidia este una dintre cele mai frecvente afecțiuni tiroidiene, cu prelevanță dominantă la sexul feminin. Comunitățile formelor de hipotiroidie este sindromul complex, determinat de lipsa sau deficitul acțiunii hormonilor tiroidieni asupra diverselor metabolisme, aparate și sisteme. Conform datelor literaturii de specialitate mondiale, de la 3 până la 5% din populație suferă de hipotiroidie [4, 5]. Frecvența hipotiroidiei neonatale este de 1:2700-1:5000, pe când raportul sexelor (F:B) este de 1:1 în hipotiroidia centrală și de 7:1 în cea primară [7]. În grupul de femei mai în vârstă, prevalența tuturor formelor de hipotiroidie poate ajunge până la 12% [12].

În Republica Moldova, în ultimele decenii, a fost semnalată o creștere evidentă a tuturor bolilor endocrine, inclusiv a hipotiroidiei. Procentul tiroiditei autoimune cu hipotiroidie constituie 1,5-4,2% [1]. Tiroidita autoimună se poate asocia

cu alte boli autoimune realizând atingeri primare multiple ale glandelor endocrine: ooforită, sindromul Schmidt, orhită, pancreatită. Afectarea tiroidei se răsfrânge în modul cel mai negativ asupra stării organismului și a calității vieții pacientului, se dezvoltă dereglări ale tuturor proceselor metabolice, în special crește riscul de evenimente cardiovasculare. Datele din literatura de specialitate relevă faptul că la pacienții cu hipotiroidie se pot dezvolta diverse dereglări ale sistemului cardiovascular, întâi de toate, modificările generate de creșterea colesterolului, a lipidelor cu densitate joasă și a trigliceridelor [5, 11]. Consecințele majore ale implicării aparatului cardiovascular în desfășurarea evolutivă a insuficienței tiroidiene sunt: ateroscleroza coronariană, cardiopatia ischemică, tulburările de ritm și conducere, hipertensiunea arterială [3].

Conform unor studii epidemiologice, prevalența de hipotiroidie subclinică ajunge la 10-12%. Hipotiroidia subclinică,

în cele mai multe cazuri, nu are manifestări evidente, care ar permite să fie suspectată. De foarte multe ori, hipotiroidia decurge sub „masca” numeroaselor patologii somatice, ginecologice și a unor boli endocrine. În conformitate cu multe studii prospective, hipotiroidia subclinică are consecințe destul de grave [6, 12].

Un studiu, efectuat pe un grup de paciente din Rotterdam (cu hipotiroidie subclinică), a relevat faptul, că riscul de ateroscleroză a fost de 1,7 ori mai mare, iar cel de infarct miocardic acut - de 2,3 ori mai mare, comparativ cu populația generală [5].

Apare întrebarea cu privire la utilizarea pe scară largă a studiilor hormonale la persoanele, care nu prezentau nicio acuză. Asociația Americană Tiroidiană (2000), recomandă realizarea unui studiu de screening al valorilor TSH pentru toți adulții de peste 35 de ani, cu un interval de 5 ani [10]. Autorii justifică necesitatea de screening al valorilor TSH, care îndeplinește criteriile generale de screening populațional: hipotiroidia manifestă, inclusiv hipotiroidismul subclinic cu efecte negative asupra sănătății. Hipotiroidismul subclinic are tendința de a trece în hipotiroidism manifest, în special la pacienții cu anticorpi tiroidieni. În plus, hipotiroidismul subclinic poate fi asociat cu hipercolesterolemia reversibilă pe fundal de terapie de substituție, mai ales în cazurile în care nivelul de TSH este mai mare de 10 mUI/l. La marea majoritate a pacienților, hipotiroidismul subclinic este însoțit de o serie de simptome reversibile, inclusiv tulburări cognitive. Determinarea TSH este un test exact, disponibil pe scară largă, de încredere și relativ ieftin, folosit pentru a diagnostica orice disfuncție tiroidiană.

Studiul efectuat de M. D. Danese și colab. [24], a apreciat eficiența economică a screening-ului hipotiroidismului la adulți, luând în considerație costul procedurii și beneficiile economice pentru indicația precoce a levotiroxinei. Ca urmare, s-a constatat că raportul cost-eficacitate al acestui screening nu este semnificativ diferit de cel conform cu standardul adoptat în diagnosticul hipotiroidismului primar. Astfel, potrivit pieței sistemelor de testate a nivelului TSH din Anglia cu 59 de milioane populație, anual se produc aproximativ 9-10 milioane de teste pentru aprecierea nivelului acestui hormon

[23]. De remarcat faptul că până în prezent, în situația în care screening-ul pentru hipotiroidism la adulți nu a fost implementat, determinarea TSH este testul hormonal de elecție. Recent au fost publicate rezultatele studiului NHANES – III [8], care a inclus 17 353 de locuitori din Statele Unite, cu vârsta mai mare de 12 ani. Au fost excluși din studiu toți pacienții cu boli tiroidiene (gușă, hipotiroidism etc.), care au administrat medicamente cu acțiune asupra funcției tiroidiene, androgeni și estrogeni, precum și femeile însărcinate. În această populație de referință, formată din 13 344 de oameni, nivelul mediu al TSH a fost de 1,5 mUI/l (95% 1,46-1,54 mUI/l). Astfel, norma (SUA regiune de asigurare normală cu iod) nivelul mediu al TSH este de 95% de probabilitate, situat între 1,46 și 1,54 mUI/l.

Tabloul clinic: hipotiroidismul poate afecta toate sistemele de organe, iar aceste manifestări sunt, în mare măsură, independente de dereglarea de bază, dar reprezintă un anumit grad al deficienței de hormoni tiroidieni. Deficitul hormonal tiroidian determină modificări la nivelul tuturor țesuturilor și sistemelor: sistemul nervos, tegumente și fanere, mușchi și oase, cord și vase, sistemul hematopoietic, tractul gastro-intestinal sau funcția de reproducere. Hipotiroidismul poate lua diferite aspecte în raport cu intensitatea scăderii secreției tiroidiene, de la hipotiroidismul oligosimptomatic, până la mixedem, cu un tablou clinic sever și complet. Hipotiroidismul frust oligosimptomatic, întâlnit la femeia adultă, se instalează lent, având o simptomatologie polimorfă: oboseală, scăderea capacității de muncă, somnolență, depresie, anorexie, constipații. Alte manifestări clinice ar fi: scăderea toleranței la frig, tendința de creștere în greutate, datorată retenției hidrice, infiltrarea tegumentelor, în special la nivelul feței, unde apar edeme subpalpebrale. Tegumentele sunt uscate, aspre, părul își pierde luciul, devine friabil, căzând cu ușurință (în special treimea externă a sprâncenelor), iar edemul laringeal produce o îngroșare a vocii.

Cauzele hipotiroidiei primare pot fi: congenitale, agenezia tiroidiană, ectopia tiroidiană – mai frecvente la sexul feminin, ceea ce reprezintă aproximativ 75% din cauzele de hipotiroidie congenitală, tulburări de hormonosinteză, constituind 10-15% din cazurile de hipotiroidism congenital și reprezen-

Tabelul 1

Consecințele deficitului de hormoni tiroidieni asupra diverselor aparate și sisteme [11]

Sistemul de organe	Manifestări clinice
Tegumente și fanere	Infiltrație mucoasă a tegumentelor, a mucoaselor, păr uscat, unghii striate
Aparat cardiovascular	Debit cardiac redus, bradicardie, blocuri atrio-ventriculare sau de ramură, manifestări coronariene (angor), insuficiență cardiacă
Aparat digestiv	Macroglosie, peristaltism intestinal redus, constipație, hipotonie a vezicii biliare, calculoză biliară
Sistem nervos	Încetinirea funcțiilor intelectuale, „găuri de memorie”, sindroame depresive, parestezii ale extremităților, infiltrare mucoasă a fibrelor musculare
Sistem muscular	Atrofie musculară cu infiltrare mucoasă a mușchilor (cu aspect pseudoatletic), crampe musculare dureroase.
Sistem osteoarticular	Poliartralgii (reumatism hipotiroidian), creșterea densității osoase, balonizarea șei turcești.
Sistem endocrin	Deficit suprarenalian, modificări hipofizare, afectare gonadică. Stimularea TRH duce frecvent la apariția unei hiperprolactinemii. La femeie apar anomalii ale ciclului menstrual cu amenoree, menoragii cu deficit luteal, sterilitate, galactoree. La bărbat se notează frecvent tulburări ale dinamicii sexuale până la impotență și alterări ale spermatogenezei.

tând deficite enzimatiche înnăscute ale sintezei hormonilor tiroidieni, carența severă de iod, administrarea de I^{131} , blocaj prin anti-tiroidieni de sinteză (ATS), administrate femeilor gravide. Obținută postnatal: tiroidită autoimună – variantă atrofică, tiroidectomia chirurgicală, distrugerea tiroidei prin I^{131} , blocarea medicamentoasă (ATS, perclorat, litiu, excesul de iod, amino-glutetimida, etionamida, sulfamide, nitroprusiatul de sodiu). În cele mai multe cazuri de hipotiroidism, nu este prezentă o cauză specifică. Astăzi, se consideră că hipotiroidismul este secundar unei reacții autoimune, iar dacă este prezentă gușa, se vorbește de tiroidită (Hashimoto).

Forma tipică a hipotiroidismului: înmănușează toate sau majoritatea manifestărilor descrise anterior. În forma sa cea mai severă, realizează tabloul definit impropriu prin termenul de „mixedem” sau mai corect, „hipotiroidie gravă cu visceralizări”. Tiroida este, de obicei, nepalpabilă. Uneori, în carențele iodate severe, tulburări ale hormonosintezelor, unele forme iatrogene, tiroidita autoimună de tip Hashimoto, se semnalează gușa.

Forme inițiale fruste ale hipotiroidismului:

- anomalii biologice fără semne clinice: forma infraclinică cu TSH crescut și FT3, FT4 normale sau ușor scăzute;
- astenie cronică matinală;
- scăderea memoriei („găuri de memorie”), scăderea randamentului intelectual;
- paretezii în extremități, crampe musculare;
- digestie lentă, flatulență, constipație;
- lipsă de îndemânare a mișcărilor fine ale mâinilor;
- căderea părului;
- edeme palpebrale matinale, tegumente uscate;
- hipoacuzie, scăderea timbrului vocii;
- creșterea în greutate neexplicată.

Forme paucisimptomatice și atipice ale hipotiroidismului:

Forme cardiace: tulburări de ritm (bradicardie sinusală, blocuri atrio-ventriculare paroxistice sau permanente, blocuri de ramură incomplete sau complete, alte tulburări de ritm ce apar mai frecvent la debutul terapiei substitutive), manifestări cardiace: angor de efort, insuficiență cardiacă globală cu cord mare, debit cardiac foarte mic, epanșament pericardic.

Forme neuropsihice: cu „încetinire intelectuală”, „găuri de memorie”, stări depresive, uneori cu bufeuri de excitație. În forma foarte gravă se ajunge la coma mixedematoasă.

Forme hematologice: anemie normo- sau hipocromă, sideropenică, normo- sau macrocitară, pseudo-biermeriană.

Forme digestive: constipație, megacolon, sindrom edematoascitic, hepatomegalie, depilare, tulburări de comportament, paloare.

Forme zise „endocrine”: afectare suprarenaliană (deficit), hipofizară (mărire de volum a hipofizei, balonizare selară, hiperprolactinemie), gonadică (amenoree, galactoree, spaniomenoree, sterilitate, oligospermie, impotență), pancreatică (diabet zaharat sau manifestări hipoglicemice).

Anomaliile metabolice sunt constante. **Metabolismul glucidic:** curba hiperglicemiei provocate este aplătizată, normală sau de tip scădere a toleranței la glucoză, în funcție de asocierea sau nu a unei afectări B-insulare.

Metabolismul lipidic: scăderea catabolismului explică hiperlipidemia și hipercolesterolemia. Cresc LDL. La hipotiroidiile severe cresc și VLDL și trigliceridele din cauza depresiei activității lipoproteinlipazei. HDL au concentrații variabile.

Metabolismul proteic: se notează o depresie a sintezei proteinelor hepatice, dar și a catabolismului lor. Se reduce transformarea carotenului în vitamina A. Carotenemia crescută explică tenta gălbuie. Se reduce *clearance*-ul metabolic al acidului uric, cu hiperuricemie observată. Scade masa proteică musculară. Apar anomalii în sinteza miozinei ce pot explica anomalii ale contractilității miocardice.

Metabolismul fosfocalcic: crește absorbția digestivă a calciului, crește acreția osoasă și se reduce osteoliza, determinând o creștere a densității osoase. Scad hidroxiprolina și osteocalcina. Bilanțul calcic este pozitiv.

Metabolismul energetic: consumul de oxigen este redus. Scade metabolismul bazal, apare hipotermia. Hipometabolismul general explică astenia fizică, intelectuală și sexuală a bolnavului, o oarecare indiferență pentru orice se petrece în jurul său, scăderea memoriei, a spiritului de inițiativă, a atenției. Somnolența, frilozitatea, intoleranța la frig, încetinirea schimburilor respiratorii, bradicardia, scăderea motricității intestinale traduc starea hipofuncțională generală din hipotiroidie.

Diagnosticul trebuie evocat clinic pe baza anamnezei și a examenului atent al bolnavului. Algoritmul diagnostic începe cu dozarea TSH și a hormonilor tiroidieni (T3, T4, FT3, FT4). În hipotiroidia primară, TSH este crescut, cu T3, T4 scăzute. TSH răspunde la tesul TRH.

Testele care apreciază răsunetul metabolic și tisular sunt de tip hipotiroidian în toate formele: metabolismul scăzut, reflexograma alungită, colesterolul și alte fracții lipidice crescute, creatinfosfokinaza crescută, hidroxiprolina scăzută, timpi sistolici alungiți, anemie de tip macrocitar.

Radioiodocaptarea și scintigrama sunt uneori necesare mai ales pentru stabilirea etiologiei. Adesea captarea este absentă sau foarte scăzută, nepermițând efectuarea scintigrafiei. Uneori captarea este crescută (carența iodată, tulburări ale hormonosintezelor). Determinarea titrului anticorpilor anti-tiroidieni (anticorpi TPO, anticorpi TG) este necesară atunci când se suspectează originea autoimună. Iodemia totală și ioduria pe 24 de ore crescute indică o supraîncărcare iodată de origine exogenă.

O atenție deosebită trebuie acordată hipotiroidismului subclinic, formelor fruste de hipotiroidism, având în vedere frecvența mare a acestuia, în special la femeile în vârstă, ceea ce justifică screening-ul pentru diagnostic la aceste categorii de vârstă.

Screening-ul pentru hipotiroidism este justificat, de asemenea, la femeile cu niveluri de colesterol și LDL-colesterol crescute. Screening-ul trebuie efectuat și la femeile care acuză astenie și depresie, menstuații anormale, sindromul endocrino-ginecologic fiind o componentă importantă a hipotiroidismului.

Tratamentul

Până la mijlocul sec. XX, tratamentul hipotiroidismului se

efectua cu extracte tiroidiene animaliere. Aceste medicamente, care nu au fost capabile să repete cu exactitate conținutul de hormoni tiroidieni, nu au putut asigura în mod adecvat eutiroidia stabilă, iar realizarea scopului propus a fost împiedicată de o serie de probleme semnificative. Apariția tratamentului cu hormoni tiroidieni sintetici a schimbat fundamental tratamentul patologiei tiroidiene. Terapia cu levotiroxină în hipotiroidism este considerată „standardul de aur» [13], existând mai multe motive pentru această afirmație:

- diagnosticul ușor al hipotiroidismului (în cele mai multe cazuri, doar determinarea nivelului TSH);
- singura funcție vitală a glandei tiroide este producerea de hormoni tiroidieni;
- ritmul circadian al secreției de hormoni tiroidieni este aproape absent și, prin urmare, consumul zilnic de levotiroxină, în aceeași doză stimulează ușor producția endogenă;
- necesitatea corpului uman pentru hormoni tiroidieni (situații rare în care se dorește modificarea dozei selectate de levotiroxină sunt exprimate prin dinamica de greutate corporală, sarcină și administrarea în paralel a unor medicamente);
- biodisponibilitate ridicată de levotiroxină prin administrare perorală;
- timp de înjumătățire de levotiroxină în plasmă (aproximativ 7 zile);
- disponibilitatea testului exact (nivelul TSH), care reflectă pe deplin calitatea de compensare a hipotiroidismului pentru o perioadă lungă de timp (aproximativ 2-3 luni);
- prețul relativ mic al levotiroxinei;
- pacienților care administrează doze potrivite de levotiroxină, li se recomandă explorarea nivelului TSH în fiecare an.
- calitatea vieții la pacienții cu hipotiroidism, care administrează permanent levotiroxină, nu se deosebește de cel al pacienților fără hipotiroidism.

Ultima poziție este confirmată de practica clinică pe termen lung, precum și de studii prospective pe termen lung.

Astfel, într-un studiu populațional al lui K. Peterson [9], care a durat timp de 12 ani (1968-1969 până în 1980-1981), au fost incluse 1462 de femei de vârstă mijlocie, 29 dintre ele (1-28 de ani) cu hipotiroidie primară, au administrat terapie de substituție cu levotiroxină. Ca rezultat, s-a demonstrat că durata și calitatea vieții, precum și riscul de boli majore, care determină aceste rate, nu au fost diferite în cazul pacienților cu hipotiroidism, tratați cu levotiroxină, și în grupul de control (n = 968). Tratamentul hipotiroidismului, indiferent de forma sa clinică, este substitutiv prin administrarea de hormoni tiroidieni. Eficacitatea terapiei se apreciază după starea clinică, normalizarea statusului hormonal și a parametrilor, indicând acțiunea hormonilor tiroidieni la nivelul țesuturilor receptoare. De obicei, tratamentul durează toată viața. Pentru terapia de substituție a hipotiroidismului se indică levotiroxina.

• La adulți eutiroidia se realizează cu indicarea levotiroxinei la o doză de 1,6 mcg/kg de greutate corporală pe zi. Cererea de levotiroxină este semnificativ mai mare la copii și

poate fi până la 16 mcg/kg pe zi. Doza inițială de medicament este determinată individual, în funcție de vârstă, greutate corporală și prezența bolilor cardiovasculare concomitente.

- Necesitatea de levotiroxină scade odată cu vârsta. Unii vârstnici pot administra mai mult de 1 mcg/kg pe zi levotiroxină.
- Necesitatea de levotiroxină crește în timpul sarcinii. Evaluarea funcției tiroidiene la gravide, prin TSH și T4 liber, se recomandă în fiecare trimestru al sarcinii.
- Scopul terapiei de substituție a hipotiroidismului primar este de a menține valorile TSH în intervalul de 0,5-1,5 mUI/l.
- Nivelul TSH variază lent după o schimbare a dozei de levotiroxină. Nivelul TSH nu va fi examinat mai devreme de 6-8 săptămâni după schimbarea dozei.
- Tratamentul trebuie să fie progresiv, mai ales la vârstnici și în caz de hipotiroidie severă. Se începe cu doze zilnice de 25 mcg levotiroxină și se urcă treptat, la interval de 7-14 zile, la doze de 50, 75, 100, 125 mcg etc., până ce se atinge starea de eutiroidie. În cazul unui deficit total tiroidian, doza necesară la adult este de 150-200 mcg/zi.
- La subiecții batrâni și coronarieni este recomandabilă administrarea concomitentă de β-blocante, coronarodilatatoare, blocante ale canalelor de calciu. În hipotiroidia severă se face concomitent și terapie cortizonică (în doză substitutivă).
- În mod ideal, levotiroxina se administrează pe stomacul gol, cu 30 minute înainte de masă, în același timp, și cel puțin la fiecare 4 ore înainte sau după, alte medicamente sau vitamine.
- Se va ține cont și de posibilele interacțiuni medicamentoase: hormonii tiroidieni potențiază acțiunile antivitaminice K, antidepresivele triciclice, reduc acțiunea hipoglicemiantelor. Acțiunea lor este redusă de colestiramină. Se notează potențializarea reciprocă cu antidepresive triciclice.

Uneori substituția hormonală cu levotiroxină nu normalizează până la sfârșit metabolismul lipidic, dereglările sistemului nervos și ale sferei psihoemoționale.

Dacă terapia de substituție hormonală nu conduce la normalizarea lipidelor plasmatiche, pacienților cu hipotiroidie li se indică terapia hipolipemiantă [15].

Medicamentele cele mai perspective pentru corectarea metabolismului lipidic sunt, în prezent, inhibitorii enzimei HMG-CoA reductaza (statinele) [25].

Statinele, concomitent cu efectul hipolipemiant, posedă o serie de efecte pleiotrope: antiinflamatorii, antioxidante și antitrombotice.

Hipotiroidismul este o cauză bine cunoscută de dislipidemie secundară, iar legătura cu ateroscleroza a fost cunoscută de 125 de ani. Niveluri circulante ridicate ale lipoproteinei B100, care conțin lipoproteine, lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL) și lipoproteine cu densitate joasă (LDL), sunt anomaliile principale ale lipidelor observate la pacienții cu hipotiroidism [14, 15].

Hipotiroidismul este, prin urmare, un factor de risc pentru miopatia indusă de statine (SIM) [15, 16] și chiar dureri

musculare spontane 5-8, crampe, și slăbiciuni - acestea sunt caracteristicile tipice clinice, indiferent de alți factori. Creșterea riscului poate fi semnalată la utilizarea concomitentă a fibraților inhibitori ai citocromului P-450 hepatic, traumatisme majore, precum și intervenții chirurgicale. Rabdomioliza, complicația cea mai de temut [19] și cu potențial letal, este foarte rar cauzată de hipotiroidism [17, 18]. Datele din trialuri clinice arată că rata de miopatie indusă de statine în populația generală este de 0,1% - 0,2%. Înainte de inițierea tratamentului cu hipolipemiant, trebuie de evaluat statutul glandei tiroide, și pentru pacienții, care administrează tratament cu statine, funcția tiroidiană trebuie evaluată ori de câte ori simptomele de miopatie sau rezistența la terapie este observată [16].

Hipotiroidismul, chiar și atunci când este avansat, ar putea fi aproape asimptomatic. Deaceia, utilizarea de statine la pacienții cu hipotiroidie este periculoasă. Deși mecanismul biochimic al miopatiei din hipotiroidie și cel indus de statine rămâne neclar, hipotiroidia crescând riscul de miopatie indusă de statine [15, 16]. În ceea ce privește mecanismul de miopatie din hipotiroidie, unii au emis ipoteza că sunt responsabile defectele de glicogenoliză sau insuficiența de oxidare mitocondrială [17]. Probabil, aceste mecanisme sunt sinergice, când statinele sunt prescrise pacienților hipotirodieni. În general, miopatia este mai probabil să apară la doze mari de statine, care se administrează preferențial pacienților cu sindrom coronarian acut, supuși angioplastiei coronariene [21].

Deși toți pacienții ar trebui să fie evaluați pentru hipotiroidism și, dacă este necesar, tratați pentru a atinge o stare de eutiroidie înainte de începerea tratamentului cu statine, realitatea nefericită este că mulți pacienți nu sunt evaluați astfel. Pentru pacienții la care răspunsurile biochimice la terapia hipolipemiantă sunt suboptimale, ar trebui reevaluați pentru a vedea dacă statusul tiroidian a fost, de fapt, studiat anterior. Mai mult, în cazul în care dislipidemia unui pacient se înrăutățește fără cauză evidentă, neașteptat se dezvoltă miopatie indusă de statine, trebuie luat în considerare hipotiroidismul.

De asemenea, testarea biochimică este absolut necesară la pacienții cu posibile simptome miopatică. Ghidul ATP III (*Adult Panel III*) din *National Cholesterol Education Program 13* și Colegiul american de cardiologie ACC/AHA 11 recomandă ca determinarea creatinfosfokinazei (CK) să se stabilească înainte de inițierea terapiei cu statine, care va fi reevaluată dacă pacienții vor raporta vreun simptom muscular. Măsurări frecvente ale CK și transaminazelor ar putea fi indicate pacienților, care au administrat doze maxime de medicamente și cei care primesc tratament combinat, de obicei, cu fibrați [21, 22].

În cele din urmă, statinele nu sunt contraindicate pacienților, care au dezvoltat miopatie indusă de statine [20, 22]. Cu toate acestea, trebuie indicate cu precauție, iar pacienții trebuie să fie întotdeauna instruiți ca în cazul, în care durerile

musculare sau simptomele asemănătoare răcelii se dezvoltă, statinele trebuie întrerupte imediat și de contactat medicul.

Referințe bibliografice

1. Anestiadi Z. Cu privire la epidemiologia afecțiunilor glandei tiroide în Republica Moldova. Materialele conferinței științifice a colaboratorilor și studenților, 1998;190.
2. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev.* 1989;10:366-391.
3. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl Med J.* 2001;344:501-509.
4. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, et al. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:577-85.
5. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in older women: the Rotterdam study. *Ann. Intern. Med.* 2000;132:270-278.
6. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. *Arch Intern Med.* 2000;160:526-534.
7. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med.* 1993;119:492-502.
8. Hollowel JG, Staehing NW, Flanders WD, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-499.
9. Peterson K, Bengtsson C, Lapidus L, et al. *Arch Intern Med.* 1990;150:2077-2081.
10. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. *Arch Intern Med.* 2000;160:1573-1575.
11. Ghid de diagnostic și tratament în bolile endocrine. Eusebie Zbranca. București, 146-148.
12. Фадеев ВВ. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза. *Проблемы эндокринологии.* 2004;50(2).
13. Фадеев ВВ. Профессиональный взгляд на проблему гипотиреоза. *Лечащий врач.* 2005;45(5):32512.
14. Cappola RA, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2438-44.
15. Hung YT, Yeung VTF. Hypothyroidism presenting as hypercholesterolaemia and simvastatin-induced myositis. *H K Med J.* 2000;6:423-4.
16. Hamilton CI. Statin-associated myopathy. *Med J Aust.* 2001;175(9):486-9.
17. Barahona MJ, Mauri A, Sucunza N, et al. Hypothyroidism as a cause of rhabdomyolysis. *Endocr J.* 2002;49(6):621-3.
18. Kisakol G, Tunc R, Kaya A. Rhabdomyolysis in a patient with hypothyroidism. *Endocr J.* 2003;50(2):221-3.
19. Lindner A, Zierz S. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Nervenarzt.* 2003;74(6):505-15.
20. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003;289(13):1681-90.
21. Pasternak RC, Smith SC, Bairez-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(3):567-72.
22. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
23. O'Reilly D. *BMJ.* 2000;1332-1334.
24. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, et al. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure quantitative review of the literature. *J Clin. Endocrinol Metab.* 2000;85:2993-3001.
25. Топчий НВ. Новые доступные средства в ликвидации нарушений липидного обмена. *RMJ.* 2011.