

Tyreopatie, dyslipidemie a kardiovaskulární rizika

J. Jiskra, Z. Límanová, M. Antošová

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Ovlivněním metabolismu lipidů urychluje hypotyreóza proces aterogeneze a zvyšuje kardiovaskulární riziko. U manifestní hypotyreózy klesá počet LDL-receptorů v játrech a dochází ke zvýšení celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a apolipoproteinu B v krvi. HDL částice bývají normální, nebo dokonce lehce zvýšené z důvodu snížené aktivity cholesteryl-ester transfer proteinu (CETP) a jaterní lipázy. To vede k redukcí transportu esterů cholesterolu z HDL(2) do VLDL a IDL. Podobně subklinická hypotyreóza má na lipidogram nepříznivý vliv, vede však spíše k proaterogenním změnám poměru lipidových částic než k vzestupu celkového cholesterolu. Subklinická hypotyreóza vede k manifestaci některých rizikových faktorů aterosklerózy. I když studie hodnotící celkovou mortalitu a kardiovaskulární morbiditu nepřinesly zcela jednoznačné závěry, můžeme zvýšené kardiovaskulární riziko považovat i u subklinické hypotyreózy spíše za pravděpodobné. Otevřenou zůstává otázka, zda léčba subklinické hypotyreózy levotyroxinem toto riziko snižuje. K dispozici máme zatím jen nepřímé důkazy získané studiemi, které hodnotily vliv léčby levotyroxinem na rizikové faktory aterosklerózy. Zahájení hypolipidemické farmakoterapie (především statiny) u (sub)klinické hypotyreózy je však velmi rizikové z hlediska rozvoje či zhoršení myopatie, což je další pádný důvod pro aktivní screening a léčbu (sub)klinické hypotyreózy u všech pacientů s dyslipidemiemi.

Klíčová slova: subklinická hypotyreóza – TSH – cholesterol – LDL-cholesterol – kardiovaskulární riziko

Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular risk

Summary: By affecting the metabolism of lipids, hypothyroidism accelerates the process of atherogenesis and increases cardiovascular risk. In manifest hypothyroidism the number of LDL receptors in the liver decreases and there is an increase in levels of overall cholesterol, LDL-cholesterol and apolipoprotein B in the blood. Levels of HDL particles remain normal or even rise slightly as a result of reduced activity of the Cholesterol ester transfer protein (CETP) and hepatic lipase. This leads to a reduction in the transport of cholesterol esters from HDL(2) to VLDL and IDL. Subclinical hypothyroidism also has a negative effect on the lipid profile, but is more likely to lead to pro-atherogenic changes in the proportion of lipid particles than to a reduction in overall cholesterol. subclinical hypothyroidism leads to the manifestation of certain risk factors of atherosclerosis. Although studies of overall mortality and cardiovascular morbidity have not been completely unanimous in their conclusions, increased cardiovascular risk can be considered likely in subclinical hypothyroidism. It remains an open question whether the treatment of subclinical hypothyroidism with levothyroxine. At present we have only indirect proof from studies that assessed the effect of levothyroxine treatment on risk factors of atherosclerosis. Starting treatment with lipid lowering agents (especially statins) for (sub)clinical hypothyroidism is extremely risky though due to the risk of the development or worsening of myopathy, which is a further cogent argument for the active screening and treatment of (sub)clinical hypothyroidism for all patients with dyslipidemia.

Key words: subclinical hypothyroidism – TSH – cholesterol – LDL-cholesterol – cardiovascular risk

Úvod

Změna metabolismu lipidů je nejdůležitějším z mechanismů, kterými hypotyreóza urychluje proces aterogeneze a zvyšuje kardiovaskulární riziko [1]. Některé další uvažované patofyziologické mechanismy jsou uvedeny v tab. 1. Hypotyreóza je vedle cukrovky nejčastější příčinou sekundární dyslipidemie. Ve vzorku 2 250 osob ve Skotsku byla u pacientů s cholesterolem nad 8 mmol/l přítomna manifestní hypotyreóza asi u 4 % a subklinická hypotyreóza (elevace TSH a nor-

mální thyroxin v séru) u 8 % vyšetřených [13]. V holandské studii (1 200 subjektů) stoupala prevalence subklinické hypotyreózy (TSH > 4,0 mIU/l a normální volný thyroxin v séru) od 4 % u osob s cholesterolem < 5,0 mmol/l až na 10,3 % u osob s cholesterolem > 8 mmol/l [14]. U pacientů sledovaných v lipidologické ambulanci byla subklinická hypotyreóza zjištěna u 15 % z nich [15]. Vezmeme-li v úvahu, že manifestní hypotyreóza je spojena s hypercholesterolemií prakticky vždy a subklinická hypotyreóza vede při-

nejmenším k proaterogenním změnám poměru lipidových částic [3,4,15], mohou dyslipidemie, na jejichž etiologii se podílí (sub)klinická hypotyreóza, postihovat až 5–10 % mužů a 10–20 % žen – především ve věku nad 55 let [16]. Riziko rozvoje dyslipidemie u osob se subklinickou hypotyreózou podléhá však také značné individuální variabilitě dané jednak genetickým vybavením jedince, a jednak životnímu stylu. Subklinická hypotyreóza tak může „jen“ zhoršovat již přítomnou primární dyslipidemii. V běžné

Tab. Souhrn uvažovaných patofyziologických mechanismů, kterými (sub)klinická hypotyreóza ovlivňuje kardiovaskulární rizikové faktory.

- dyslipidemie:
 - vzestup TC a/nebo LDL a/nebo TC/LDL a/nebo LDL/HDL (2,3,4)***
 - postprandiální hypertriglyceridemie (5)**
- zvýšená oxidace cholesterolu, oxidační stress (2)**
- zvýšená rychlost pulzové vlny a zvýšení periferní cévní rezistence (6,7)***
- endoteliální dysfunkce – porucha průtokem zprostředkované vazodilatace u subklinické hypotyreózy (8,9)**
- diastolická arteriální hypertenze (2)***
- snížení spotřeby kyslíku v myokardu (2)**
- prodloužení QT intervalu a komorové arytmie (10)*
- snížení systolické a diastolické funkce srdce (11,12)**
- zvýšení homocysteinu v krvi (3)*
- zhoršení kompenzace cukrovky*

***dostatečně prokázané, **pravděpodobné, *zvažované, ale neprokázané

klinické praxi však většinou nejsme schopni vliv těchto jednotlivých složek odlišit jinak než terapeutickým pokusem s podáváním levotyroxinu.

Mechanismy, kterými tyreoidální hormony zasahují do metabolismu lipidů, jsou:

1. zvýšení aktivity lipoproteinové lipázy, a tím zrychlení clearance na triglyceridy bohatých částic z plazmy;
2. zvýšení syntézy LDL receptoru v hepatocytech, zvýšení biliární exkrece cholesterolu do žluči,
3. snížení transferu esterů cholesterolu z částic HDL do ostatních lipoproteinů a4. zvýšení produkce neesterifikovaných mastných kyselin a zvýšení jejich oxidace [17].

Hypotyreóza

U manifestní hypotyreózy klesá počet LDL receptorů v játrech a dochází ke zvýšení celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a apolipoproteinu B v krvi. HDL částice bývají normální nebo dokonce lehce zvýšené z důvodu snížené aktivity cholesteryl-ester transfer proteinu (CETP) a jaterní lipázy. To vede k redukcí transportu esterů cholesterolu z HDL(2) do VLDL a IDL. Navíc hypotyreóza vede ke zvýšené oxidaci plazmatického cholesterolu, což vede ke zvýšení oxidačního stresu [2].

Manifestní hypotyreóza je tedy jednoznačně spojena s proaterogenními změnami lipidogramu. Substituční léčba levotyroxinem vede vždy k úpravě lipidogramu na hodnoty, které byly přítomny před rozvojem tyreopatie. Přetrvává-li dyslipidemie i po normalizaci tyreoidální funkce, je přítomna i složka primární dyslipidemie.

Hypertyreóza

Hypertyreóza není spojena s nepříznivými změnami lipidogramu, až na nekonstantně se vyskytující mírnou hypertriglyceridemii v důsledku zvýšení lipolýzy [17]. Hypertyreóza naopak vede ke zvýšené exkreci cholesterolu a ke zvýšenému obratu LDL částic, což způsobuje pokles celkového a LDL-cholesterolu v séru, zatímco HDL zůstává nezměněn nebo klesá jen málo [2].

Subklinická hypotyreóza

Podle některých autorů je signifikantní hypercholesterolemie přítomná až při TSH v séru nad 10 mIU/l [2]. Některé studie také neprokázaly rozdíly průměrných koncentrací TC, HDL, LDL a triglyceridů v krvi u osob se subklinickou hypotyreózou oproti kontrolní skupině [3,18]. Větší část prací však svědčí pro to, že i subklinická hypotyreóza s TSH 4–10 mIU/l nebo dokonce „vyšší normální“ TSH

(2–4 mIU/l) mají na lipidogram nepříznivý vliv. U subklinické hypotyreózy je přítomna signifikantně vyšší prevalence hypertriglyceridemie (27 %), zvýšeného poměru TC/HDL (12,5 %) a zvýšeného poměru LDL/HDL (4 %) osob se subklinickou hypotyreózou oproti zdravé kontrolní skupině srovnatelného věku [3]. Podobně byl u osob se subklinickou hypotyreózou zjištěn sice nezměněný celkový cholesterol, ale signifikantně vyšší LDL-cholesterol oproti kontrolní skupině i po adjustaci na věk a pohlaví [4]. V průřezové studii u pacientů po akutní koronární příhodě zjistil Mayer et al, že ženy s TSH > 3,65 mIU/l a volným tyroxinem pod 9,0 pmol/l mají signifikantně vyšší celkový a LDL-cholesterol a naopak u žen s hypercholesterolemí byla vyšší prevalence hypotyreózy [19]. Byla nalezena i pozitivní korelace TSH s triglyceridy v krvi nalačno a u osob s TSH > 5 mIU/l byla zjištěna vyšší frekvence postprandiální hypertriglyceridemie oproti zdravé kontrolní skupině s TSH 0,5–5 mIU/l [5]. Subklinická hypotyreóza tedy vede spíše k proaterogenním změnám poměru lipidových částic než k vzestupu celkového cholesterolu. Tyto změny mohou zůstat dlouho nepoznány a vést k progresi aterosklerózy.

Kardiovaskulární rizika subklinické hypotyreózy a možnosti jejich ovlivnění

To, že subklinická hypotyreóza vede k manifestaci některých rizikových faktorů aterosklerózy (tab. 1), je dnes podloženo již řadou důkazů. Na druhou stranu studie, které přímo hodnotily celkovou mortalitu a kardiovaskulární morbiditu osob se subklinickou hypotyreózou, nepřinesly zcela jednoznačné závěry. V roce 1996 dvacetiletá Whickhamská studie a v roce 2006 Cardiovascular Health Study neprokázaly žádný vztah subklinické hypotyreózy k ICHS a celkové mortalitě [20,21]. Jiné práce však zvýšené kardiovaskulární riziko spojené se subklinickou hypotyreózou potvrdily.

Rotterdamská retrospektivní studie v roce 2003 prokázala 2,3krát vyšší riziko infarktu myokardu u osob s TSH > 4,0 mIU/l a 3,1krát vyšší riziko infarktu myokardu u osob s TSH > 4,0 mIU/l a pozitivitou protilátek proti tyreoidální peroxidáze [22]. Podobně Busselton Health Study v Austrálii ukázala 1,8krát vyšší prevalenci ICHS u subklinické hypotyreózy oproti kontrolám a u subklinické hypotyreózy bylo po adjustaci na klasické rizikové faktory aterosklerózy 1,5krát zvýšeno riziko fatálních a 1,7krát zvýšeno riziko nefatálních kardiovaskulárních příhod [23]. Bylo pozorováno i zvýšené riziko srdečního selhání u subklinické hypotyreózy (2,6krát vyšší při TSH > 7 mIU/l a 3,3krát vyšší při TSH > 10 mIU/l) [24]. Konečně metaanalýza 14 studií v letech 1966–2005 ukázala po adjustaci na věk a pohlaví 1,8krát vyšší riziko manifestace ICHS nebo kardiovaskulárního úmrtí u osob se subklinickou hypotyreózou [25]. Zvýšené kardiovaskulární riziko můžeme tedy u subklinické hypotyreózy považovat za spíše pravděpodobné. Mnohem větší nejasnosti však panují v otázce, jak tato rizika ovlivnit. V současné době bohužel není dostatek přímých důkazů (z intervenčních randomizovaných mortalitních studií) o tom, že léčba subklinické hypotyreózy levotyroxinem riziko fatálních či nefatálních kardiovaskulárních příhod snižuje. K dispozici máme jen nepřímé důkazy. Dvojitě slepá, placebem kontrolovaná, randomizovaná Basel Thyroid study (2001) prokázala pokles celkového cholesterolu, LDL a apo-B100 při léčbě subklinické hypotyreózy levotyroxinem, přičemž pokles LDL byl výraznější u TSH > 12 mIU/l a při LDL ≥ 4,0 mmol/l [26]. Podobně Tromsø study v Norsku prokázala pokles LDL při léčbě levotyroxinem, bylo-li léčbou dosaženo TSH v rozmezí 0,2–2,0 mIU/l [27]. Při léčbě subklinické hypotyreózy také klesala rychlost pulzové vlny jako nezávislého prediktoru koronární aterosklerózy [6,7]. V recentní britské placebem kon-

trolované dvojitě slepé randomizované studii publikované v únoru roku 2007 celkový cholesterol i LDL-cholesterol signifikantně klesaly při léčbě levotyroxinem oproti placebu, snížil se poměr pas/boky jako důležitý ukazatel nepříznivé distribuce tuku z hlediska kardiovaskulárních rizik a naopak se zlepšila průtokem zprostředkovaná vazodilatace [28].

Jiná situace je ale u velmi starých osob (> 85 let), u kterých paušálně indikovaná léčba subklinické hypotyreózy může být kontraproduktivní. V Leidenské studii v roce 2005 v Holandsku zjistili, že u osob ve věku nad 85 let je 2krát nižší mortalita ve skupině s TSH nad 4,8 mIU/l [29]. U starších osob je také z důvodu horší compliance k léčbě vyšší riziko předávkování tyreoidálními hormony, což má pro postižené jednoznačně nepříznivé zdravotní důsledky.

Přestože důkazy z intervenčních mortalitních studií nejsou k dispozici, je dalším pádným argumentem, který podporuje aktivní screening a léčbu subklinické hypotyreózy u osob s dyslipidemiemi fakt, že zahájení hypolipidemické farmakoterapie (především statiny) u (sub)klinické hypotyreózy je velmi rizikové z hlediska rozvoje či zhoršení myopatie [15,30]. Ta může být součástí klinického obrazu manifestní i subklinické hypotyreózy [31] a při zahájení terapie statiny může v těchto případech dojít k myopatii až do stadia závažné rhabdomyolýzy. Je tedy racionální u všech pacientů s dyslipidemiemi vyšetřit screeningově TSH [32,33] a v případě potvrzení (sub)klinické hypotyreózy zahájit léčbu levotyroxinem. Teprve v případě, že po dosažení eutyreózy nedojde k dostatečnému ovlivnění lipidového spektra, je indikována další hypolipidemická farmakoterapie.

Literatura

1. Mayer O Jr, Šimon J, Hrbková J et al. Epidemiologická studie hypotyreózy jako kardiovaskulárního rizika v populaci. Čas Lék Česk 2005; 144: 459–464.

2. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. Thyroid 2002; 12: 287–293.

3. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P et al. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. Thyroid 2002; 12: 421–425.

4. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 63: 670–675.

5. Tanaci N, Ertugrul DT, Sahin M et al. Postprandial lipemia as a risk factor for cardiovascular disease in patients with hypothyroidism. Endocrine 2006; 29: 451–456.

6. Hamano K, Inoue M. Increased risk for atherosclerosis estimated by pulse wave velocity in hypothyroidism and its reversal with appropriate thyroxine treatment. Endocr J 2005; 52: 95–101.

7. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 154–158.

8. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. Thyroid 1997; 7: 411–414.

9. Dagre AG, Lekakis JP, Protogerou AD et al. Abnormal endothelial function in female patients with hypothyroidism and borderline thyroid function. Int J Cardiol 2007; 114: 332–338.

10. Owecki M, Michalak A, Nikisch E et al. Subclinical hypothyroidism influences ventricular repolarization measured by QTc interval. Przegl Lek 2006; 63: 185–187.

11. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1110–1115.

12. Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talini E et al. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. Eur J Endocrinol 2006; 155: 3–9.

13. Series JJ, Biggart EM, O'Reilly DS et al. Thyroid dysfunction and hypercholesterolaemia in the general population of Glasgow, Scotland. Clin Chim Acta 1988; 172: 217–221.

14. Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and

women: a need for case-finding? Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 50: 217–220.

15. Límanová Z, Fiedler J, Češka R. Are thyroid function disturbances correctly diagnosed before hypolipidemic drugs administration? The Thyroid Gland 2000; 1: 19–27.

16. Zamrazil V. Vliv věku na štítnou žlázu. Diabetes Metabolismus Endokrinologie Výživa 2001; 1: 46–52.

17. Vrablík M. Co víme o sekundárních dyslipidemiích? Medicína po promoci 2004; 5: 9–73.

18. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. Ann Fam Med 2004; 2: 351–355.

19. Mayer O Jr, Šimon J, Filipovský J et al. Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors. Vasc Health Risk Manag 2006; 2: 499–506.

20. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of diabetes mellitus in an English community: a 20-year follow-up of the Whickham Survey. Diabet Med 1996; 13: 741–747.

21. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. JAMA 2006; 295: 1033–1041.

22. Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis

and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med 2000; 132: 270–278.

23. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. Arch Intern Med 2005; 165: 2467–2472.

24. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. Arch Intern Med 2005; 165: 2460–2466.

25. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. Am J Med 2006; 119: 541–551.

26. Meier C, Staub JJ, Roth CB et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4860–4866.

27. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. J Intern Med 2006; 260: 53–61.

28. Razvi S, Ingoe L, Keeka G et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardio-

vascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomised, crossover trial. J Clin Endocrinol Metab 2007; Epub ahead of print.

29. Singer RB. Mortality in a complete 4-year follow up of 85-year-old residents of Leiden, classified by serum level of thyrotropin and thyroxine. J Insur Med 2006; 38: 14–19.

30. Jiskra J. Změny svalové tkáně při hypotyreóze. Vnitř Lék 2001; 47: 609–612.

31. Beyer IW, Karmali R, Demeester-Mirkine N et al. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. Thyroid 1998; 8: 1029–1031.

32. Češka R et al. Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií. Praha: Triton 2005: 72–73.

33. Vavřková H, Soška V, Rosolová H et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. Vnitř Lék 2007; 53(2): 181–197.

MUDr. Jan Jiskra, Ph.D.

www.vfn.cz

e-mail: jan.jiskra@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 2. 4. 2007

www.csnn.eu