

**ΑΠΟ ΤΗ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚ. ΣΤΑΘΑΚΗΣ**

---

Πανεπ. ετος 1998-1999

**ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΣΕ  
ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ  
ΠΟΥ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ  
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΤΟΥ  
ΤΖΙΧΑΝΤ ΧΑΝΤΑΝΤ  
ΙΑΤΡΟΥ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΥ**

**ΛΑΡΙΣΑ 1999**



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ  
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»

Αριθ. Εισ.: 2314/1

Ημερ. Εισ.: 05-07-2009

Δωρεά:

Ταξιδετικός Κωδικός: Δ

616.444

XAN

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



004000057006



**ΑΠΟ ΤΗ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚ. ΣΤΑΘΑΚΗΣ**

---

Πανεπ. έτος 1998-1999

**ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΣΕ  
ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ  
ΠΟΥ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ  
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΤΟΥ  
ΤΖΙΧΑΝΤ ΧΑΝΤΑΝΤ  
ΙΑΤΡΟΥ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΥ**

**ΛΑΡΙΣΑ 1999**

## ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΑΘΑΚΗΣ  
ΠΑΣΧΑΛΗΣ-ΑΔΑΜ ΜΟΥΥΒΔΑΣ  
ΘΩΜΑΣ ΤΣΙΚΡΙΚΑΣ

ΤΑΚΤΙΚΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
ΤΑΚΤΙΚΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

## ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΑΘΑΚΗΣ  
ΠΑΣΧΑΛΗΣ-ΑΔΑΜ ΜΟΥΥΒΔΑΣ  
ΣΤΑΥΡΟΣ ΧΑΙΔΑΣ  
ΘΩΜΑΣ ΤΣΙΚΡΙΚΑΣ  
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΝΤΑΛΕΚΟΣ  
ΛΑΖΡΟΣ ΣΑΚΚΑΣ  
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΚΟΥΛΗΣ

ΤΑΚΤΙΚΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
ΤΑΚΤΙΚΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
ΤΑΚΤΙΚΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

" Η ΕΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ ΥΠΟ ΤΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ  
ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΔΕΝ ΥΠΟΔΗΛΟΙ ΑΠΟΔΟΧΗ ΤΩΝ  
ΓΝΩΜΩΝ ΤΟΥ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΣ "

ΣΕ ΟΣΟΥΣ ΒΟΗΘΗΣΑΝ  
ΣΤΗΝ ΠΕΡΑΤΩΣΗ ΤΗΣ  
ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ .

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	3
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>A. ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΛΙΠΙΔΙΩΝ</b>	6
1. Εισαγωγή	6
2. Λιποπρωτεΐνες	7
3. Αποπρωτεΐνες	9
4. Λιπολυτικά ένζυμα	12
5. Μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών	13
6. Υποδοχείς	15
7. Σύνθεση χοληστερόλης	16
<b>B. ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ</b>	
1. Εισαγωγή	17
2. Ταξινόμηση	18
3. Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες	19
4. Δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες	26
5. Θεραπευτική αντιμετώπιση δυσλιπιδαιμιών	31
<b>Γ. ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ</b>	
1. Γενικά περί θυρεοειδούς	34
2. Υποθυρεοειδισμός	36
3. Δυσλιπιδαιμία εξαιτίας υποθυρεοειδισμού	40
<b>Δ. ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ</b>	
1. Εισαγωγή	43
2. Συχνότητα	43
3. Αιτιολογία	44
4. Διαφορική διάγνωση	45
5. Εξέλιξη	46
6. Κλινική εικόνα	48

7. Νευροψυχιατρική νόσος	49
8. Καρδιαγγειακή νόσος	50
9. Μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών	51
10. Άλλες εκδηλώσεις του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού	52
11. Αντιμετώπιση	52
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>A. ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ</b>	<b>55</b>
1. Ασθενείς	55
2. Σκοπός μελέτης	57
3. Ομάδα ελέγχου	57
4. Πρωτόκολλο μελέτης	58
5. Μέθοδοι	60
<b>B. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	<b>62</b>
<b>Γ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	<b>73</b>
<b>Δ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	<b>85</b>
<b>E. SUMMARY - CONCLUSIONS</b>	<b>88</b>
<b>ΣΤ. ΕΙΚΟΝΕΣ</b>	<b>91</b>
<b>Z. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>115</b>

# ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το σύνδρομο του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού έχει αποσχολήσει τα τελευταία χρόνια τους ειδικούς επιστήμονες, κυρίως σε σχέση με το ερώτημα: «Εάν πρόκειται για ένα απλό βιοχημικό εύρημα ή για μια μορφή θυρεοειδικής ανεπάρκειας, με όλες τις επιπτώσεις που αυτή μπορεί να έχει».

Από τα πλέον αμφιλεγόμενα ζητήματα που σχετίζονται με το σύνδρομο αυτό είναι η σχέση του με τις διαταραχές των λιπιδίων και ο επιβαρυντικός του ρόλος στην αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο.

Αν και πραγματοποιήθηκαν αρκετές μελέτες επί του θέματος αυτού - με αντικρουόμενα τις περισσότερες φορές αποτελέσματα - δεν έχουν δοθεί ακόμη επαρκείς και τεκμηριωμένες απαντήσεις στα παραπάνω ζητήματα.

Έτσι κάποιοι μελετητές υποστηρίζουν ότι διαταραχές των λιπιδίων παρατηρούνται μόνο στον κλινικό υποθυρεοειδισμό, ενώ κάποιοι άλλοι ότι και ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός συνοδεύεται από τέτοιου είδους διαταραχές.

Το προσωπικό μας ενδιαφέρον για το θέμα αντλήθηκε από τα ευρήματα προηγούμενης μελέτης μας, που αναφερόταν στους δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς που παρακολουθούνταν στο «ειδικό ιατρείο λιπιδαιμιών» της Ενδοκρινολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Θεσ/νίκης, κατά την οποία διαπιστώθηκε η ύπαρξη μεγαλύτερης συχνότητας υποκλινικού υποθυρεοειδισμού σ' αυτούς τους ασθενείς, έναντι αυτής τους γενικού πληθυσμού.

Η διαπίστωση αυτή αποτέλεσε προσωπική πρόκληση για περαιτέρω διερεύνηση και η υλοποίηση σχετικής μελέτης στα πλαίσια μιας διδακτορικής διατριβής, ήταν πολύ καλή ευκαιρία για εκτεταμένη και λεπτομερειακή ενασχόληση με το θέμα.

Η μελέτη σχεδιάστηκε και υλοποιήθηκε με τρόπο που εξασφάλιζε υψηλές προδιαγραφές εγκυρότητας και αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων της. Επιλέχθηκε ικανός αριθμός ατόμων που αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης, χρησιμοποιήθηκε ομάδα ελέγχου όπως και σύγχρονες μέθοδοι μέτρησης του λιπιδαιμικού profil κ.α.

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η μελέτη της συχνότητας εμφάνισης δυσλιπιδαιμίας στους υποκλινικούς υποθυρεοειδικούς, του τύπου εκδήλωσής της



καθώς και της επίδρασης χορήγησης θυροξίνης στο λιπιδαιμικό profil αυτών των ατόμων.

Επίσης στόχευε στον εντοπισμό και τη μελέτη τυχόν επιδράσεων άλλων παραμέτρων στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, όπως η παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στο λιπιδαιμικό profil κ.α.

Η εργασία αυτή χωρίζεται σε δύο κυρίως μέρη.

Το πρώτο αποτελείται από τέσσερα κεφάλαια. Στα δύο πρώτα περιέχονται ορισμοί, βασικές αρχές, χαρακτηριστικά και ιδιότητες των λιπιδίων και κατ' επέκταση και των δυσλιπιδαιμιών ώστε ο τυχόν αναγνώστης να έχει στη διάθεσή του όλες τις αναγκαίες πληροφορίες που θα τον βοηθήσουν να κατανοήσει το αντικείμενο, τα τυχόν ζητήματα αλλά και τα συμπεράσματα που διατυπώνει η παρούσα διατριβή, χωρίς να χρειάζεται να ανατρέξει σε άλλες πηγές.

Στο τρίτο κεφάλαιο αναφέρονται βασικές αρχές που ισχύουν για τον θυρεοειδή και την θυρεοειδική υπολειτουργία και αναλύεται ο μηχανισμός πρόκλησης δυσλιπιδαιμίας στον υποθυρεοειδισμό.

Στο τέταρτο κεφάλαιο παρατίθενται πληροφορίες και στοιχεία που αφορούν τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό όπως αυτά αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία.

Στο δεύτερο μέρος που είναι και το «Ειδικό» παρουσιάζεται το υλικό και η μεθοδολογία της μελέτης μας και στη συνέχεια γίνεται λεπτομερής περιγραφή και ανάλυση των ευρημάτων και αποτελεσμάτων της καθώς και η στατιστική τους επεξεργασία. Ακολουθεί η συζήτηση επ' αυτών, η περίληψη και τα συμπεράσματα.

Τελειώνοντας θα ήταν παράλειψη από τη θέση αυτή να μην ευχαριστήσω όλους αυτούς, που συνετέλεσαν μ' οποιοδήποτε τρόπο στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής. Και πρώτα θέλω να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου στο δάσκαλο μου, αμ.επ. Καθηγητή και Δ/ντή της Ενδοκρινολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσ/νίκης κων Αβραάμ Αβραμίδη, για τη συνεχή ενθάρρυνση και το αμέριστο ενδιαφέρον του για την επιστημονική μου πρόοδο, καθώς και για την πολύτιμη καθοδήγησή του σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας μελέτης.

Τις θερμές μου ευχαριστίες επίσης οφείλω και στον καθηγητή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πρόεδρο του Ιατρικού Τμήματος και επιβλέποντα αυτής της μελέτης κων Νικόλαο Σταθάκη, τόσο για την ανάθεση της παρούσας διατριβής όσο και για τις χρήσιμες υποδείξεις του καθ' όλη τη διάρκεια συγγραφής της.

Τις θερμές μου ευχαριστίες οφείλω και στα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής κ.κ. Πασχάλη - Αδάμ Μολυβδά, Καθηγητή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Θωμά Τσικριά Επίκουρο Καθηγητή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την εμπιστοσύνη τους.

Επίσης ευχαριστώ το προσωπικό του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσ/νίκης υπό τη Διεύθυνση του κ. Ιωάννη Λιάτση και ιδιαιτέρως τις Επιμελήτριες κα Α. Παπαχρήστου και κα Α. Μουλοβασίλη για την πολύτιμη βοήθειά τους και άριστη συνεργασία τους στην πραγματοποίηση των ορμονικών μετρήσεων.

Επιθυμώ να ευχαριστήσω τον Δρ. Χάρη Χατζηκωνσταντίνου, Προϊστάμενο του Βιοχημικού Τμήματος του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσ/νίκης, καθώς και τους κα Φανή Δογραματζή και κ. Άρη Σλαβάκη για την ανεκτίμητη βοήθειά τους στις μετρήσεις των λιπιδίων. Θερμά ευχαριστώ και το προσωπικό του Εθνικού Περιφερειακού Κέντρου Ιστοσυμβατότητας - Τμήμα Ανοσολογίας, υπό τη Διεύθυνση του κ. Ζ. Πολυμενίδη και ιδιαίτερα τις κ. Ε. Παραπανήσιου και Ε. Ευγενικάκη για την πολύτιμη συνεργασία τους στις μετρήσεις των αντιθυροειδικών αντισωμάτων. Επίσης ευχαριστώ όλο το προσωπικό της Ενδοκρινολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσ/νίκης, για την πολύτιμη βοήθειά τους και την συμπαράσταση τους σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας μελέτης.

Τέλος για την ουσιαστική του βοήθεια στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων και την ολοκλήρωση των γραφικών παραστάσεων, ευχαριστώ τον φίλο και συνάδελφο μου Ενδοκρινολόγο, Δελαρούδη Σιδέρη.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

# I. ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Γενικά τα λιπίδια είναι χημικές ενώσεις που δεν μοιάζουν μεταξύ τους από άποψη χημικής δομής, έχουν όμως ένα βασικό κοινό γνώρισμα, ότι όλα είναι αδιάλυτα στο νερό. Ο όρος λιπίδια επινοήθηκε για να δοθεί μια ενιαία ονομασία σε μια ομάδα λιπαρών ενώσεων του ανθρώπινου οργανισμού, όπου άλλοι όροι όπως λίπη, έλαια, δεν θα ήταν ακριβείς διότι κατονομάζουν ευρύτερες κατηγορίες, που περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό επιμέρους ουσιών. Στο πλάσμα κυκλοφορούν συνολικά τέσσερα είδη (ομάδες) λιπιδίων, που είναι οι εξής: <sup>1,2</sup>

**1. ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ:** τα οποία διακρίνονται ανάλογα με τον αριθμό και τη θέση των διπλών δεσμών τους, σε:

α. *Κεκορεσμένα*, που στερούνται διπλών δεσμών, όπως το παλεκτικό οξύ.

β. *Μονοακόρεστα*, που έχουν ένα μόνο διπλό δεσμό, όπως το λινολεϊκό οξύ.

γ. *Πολυακόρεστα*, που έχουν περισσότερους διπλούς δεσμούς, όπως το λινολενικό οξύ.

Τα λιπαρά οξέα κυκλοφορούν είτε συνδεδεμένα με άλλα οργανικά μόρια (κατ' εξοχήν με τη χοληστερίνη - εστεροποιημένα λιπαρά οξέα) είτε ελεύθερα.

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (Free Fatty Acids, FFA) χρησιμεύουν στη βιοσύνθεση των τριών άλλων μεγάλων κατηγοριών των λιπιδίων που κυκλοφορούν στο αίμα, δηλαδή των τριγλυκεριδίων, της χοληστερόλης και των φωσφολιπιδίων.<sup>3</sup>

**2. ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΑ:** Αυτά περιέχουν φωσφορική ρίζα και αζωτούχα βάση. Αποτελούν το κυριότερο δομικό συστατικό των βιολογικών μεμβρανών.

Το σηματικότερο φωσφολιπίδιο του πλάσματος είναι η λεκιθίνη ή φωσφατιδιλχολίνη, που είναι και η πηγή του λινολεϊκού οξέος. Τα φωσφολιπίδια παρουσιάζουν μικρό βαθμό πολικότητας και γι' αυτό συγκεντρώνονται αυτόματα στην επιφάνεια των λιποπρωτεϊνών<sup>3,4</sup>.

**3. ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ:** Αποτελούνται από γλυκερίνη που κάθε μόριο της είναι συνδεδεμένο με τρία λιπαρά οξέα. Τα τριγλυκερίδια διακρίνονται σε *εξωγενή* που είναι ποσοτικά και τα περισσότερα και αντιστοιχούν σε 1000 gr ημερησίως και σε *ενδογενή* που αντιστοιχούν μόνο σε 30 gr ημερησίως.

Τα εξωγενή τριγλυκερίδια κυκλοφορούν με τη μορφή των χυλομικρών και διάφορες προέρχονται από τις τροφές, ενώ τα ενδογενή συντίθεται στο ήπαρ από τους υδαάνθρακες των τροφών ή εξαιτίας της αφθονίας των λιπαρών οξέων, (ελάχιστη μόνο ποσότητα από αυτά παράγεται από τα αμινοξέα).

Τα τριγλυκερίδια χρησιμεύουν κυρίως στην εναποθήκευση ενέργειας στον οργανισμό και είναι σημαντική πηγή ενέργειας για το ήπαρ και τους περιφερικούς ιστούς και ειδικότερα για τους μύες. Η παραγωγή τριγλυκεριδίων από το ήπαρ διεγείρεται από τα γλυκοκορτικοειδή, ενώ αντίθετη επίδραση έχουν τα ανδρογόνα και τα προγεστογόνα<sup>4,6</sup>.

**4. ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ:** Κυκλοφορεί σε ποσοστό 75% περίπου, συνδεδεμένη με λιπαρά οξέα (εστέρες χοληστερόλης) και το υπόλοιπο 25%, σαν ελεύθερη χ οφείλεται οληστερόλη. Ο εστέρας της χοληστερόλης με τα λιπαρά οξέα είναι εντελώς αδιάλυτος στο νερό, ενώ η ελεύθερη χοληστερόλη παρουσιάζει μικρό βαθμό πολικότητας. Αυτός άλλωστε είναι και ο λόγος στον οποίο η συγκέντρωση της μικρής ποσότητας ελεύθερης χοληστερόλης, στην επιφάνεια του σωματιδίου των λιποπρωτεϊνών, ενώ η εστεροποιημένη μορφή της, καταλαμβάνει το κέντρο του σωματιδίου.

Η χοληστερόλη χρησιμεύει στη σύνθεση των στεροειδών ορμονών και των χολικών οξέων, αλλά παράλληλα αποτελεί αναπόσπαστο συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών, μαζί με τα φωσφολιπίδια<sup>4,5</sup>.

## ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Οι λιποπρωτεΐνες είναι μικροσταγονίδια λίπους μέσω των οποίων μεταφέρονται τα λιπίδια του αίματος. Συγκεκριμένα τα τριγλυκερίδια και η εστεροποιημένη χοληστερόλη δεν μπορούν να μεταφερθούν αυτούσια από το πλάσμα επειδή είναι υδρόφοβα. Έτσι, για τη μεταφορά τους απαιτείται να εγκλεισθούν στο εσωτερικό κάποιων ειδικών σωματιδίων, που ονομάζονται *λιποπρωτεΐνες*. Αυτές επικαλούνται από ένα στρώμα υδρόφιλων (πολικών) ουσιών, που είναι τα φωσφολιπίδια, οι αποπρωτεΐνες και η ελεύθερη χοληστερόλη, και με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η μεταφορά των λιπιδίων του αίματος.

Οι λιποπρωτεΐνες διακρίνονται σε πέντε (5) κύριες κατηγορίες. Στον πίνακα 1.1 ταξινομούνται με βάση τα φυσικοχημικά τους χαρακτηριστικά και στον πίνακα 1.2 με βάση την περιεκτικότητά τους σε λιπίδια και πρωτεΐνες<sup>1,3,4</sup>.

### Κατηγορίες λιποπρωτεΐνων

**1<sup>η</sup> Χυλόμικρα:** Είναι σφαιρίδια λίπους που συντίθεται κυρίως στα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου και κάθε τους μόριο περιέχει τριγλυκερίδια σε ποσοστό άνω του 90%.τα χυλομικρά μεταφέρουν σε ημερήσια βάση,περισσότερα από 100 gr τριγλυκεριδίων και μόνο ένα gr χολεστερολης,από το λεπτό έντερο στην κυκλοφορία.

Έχουν χρόνο ημίσειας ζωής από 5-10 λεπτά,γεγονόε που σημαίνει ότι υπο φυσιολογικές συνθήκες, αυτά ανευρισκόνται μεταγευματικά. Κύρια αποπρωτεΐνη τους είναι η Apo B48 που παράγεται από το εντερικό επιθήλιο<sup>3,6</sup>.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1

Ταξινόμηση λιποπρωτεϊνών με βάση την πυκνότητα, διαμέτρο, και ηλεκτροφορητική κινητικότητα τους.

Λιποπρωτεΐνη	Πυκνότητα (g/ml)	Διαμέτρου (nm)	Ηλεκτροφορητική Κινητικότητα
Χυλόμικρα	0,950	75 - 1200	Σημείο εκκίνησης
VLDL	0,950 - 1,006	30 - 80	Προβήτα
IDL	1,006 - 1,019	25 - 35	Βήτα
LDL	1,019 - 1,210	18 - 25	Βήτα
HDL	1,063 - 1,210	5 - 12	Άλφα

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2

Περιεκτικότητα των κυριοτέρων λιποπρωτεϊνών  
σε λιπίδια και πρωτεΐνες (% βάρος)

Λιποπρωτεΐνη	Τριγλυκερίδια	Φωσφολιπίδια	Ελεύθερη Χοληστερόλη	Εστεροποιημένη Χοληστερόλη	Πρωτεΐνες
Χυλομικρά	80 - 95	3 - 6	1 - 3	2 - 4	1 - 2
VLDL	45 - 65	15 - 20	4 - 8	16 - 22	6 - 10
LDL	4 - 8	18 - 24	6 - 8	45 - 50	18 - 22
HDL	2 - 7	26 - 32	3 - 58	15 - 20	45 - 55

## 2<sup>η</sup> Λιαν Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, LDL (Very Low Density

### Lipoproteins):

Συντίθενται στο ήπαρ και μεταφέρουν κύριως ενδογενή τριγλυκερίδια από το σημείο παραγωγής τους, στους περιφερικούς ιστούς. Τα VLDL περιέχουν τριγλυκερίδια σε διότιόδου άνω του 50% και έχουν χρόνο ημίσειας ζωής 12 ώρες.

Κατά το διάστημα προσκόλλησης τους στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών και υπό την επίδραση του ενζύμου λιποπρωτεΐνη λιπάση, χάνουν το μεγαλύτερο μέρος των τριγλυκεριδίων τους και μετατρέπονται σε υπολείμματα VLDL ή IDL.

Τα VLDL έχουν ως κύρια αποπρωτεΐνη την Apo B100 που παράγεται από τα ηπατικά κύτταρα <sup>3,5</sup>

## 3<sup>η</sup> Ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, IDL (Intermediate Density

Lipoproteins): προέρχονται κυρίως από μεταβολισμό των VLDL, έχουν μικρή ημιπερίοδο ζωής και έχουν μεγάλη χημική συγγένεια με τους υποδοχείς LDL του ήπατος και των άλλων ιστών <sup>1,5</sup>

## 4<sup>η</sup> Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, LDL (Low Density Lipoproteins):

περιέχουν κατ' εξοχήν χοληστερόλη και μεταφέρουν το 70% της συνολικής ποσότητας χοληστερόλης του πλάσματος. Είναι κι αυτές προϊόντα μεταβολισμού των VLDL και IDL. Έχουν χρόνο ημίσειας ζωής τρεις (3) ώρες. Διακρίνονται σε τέσσερις (4) υποκατηγορίες (LDL I, II, III, IV). Από αυτές η LDL I είναι η περισσότερη σε ποσότητα και η λιγότερη πυκνή, ενώ η LDL IV είναι η λιγότερη σε ποσότητα και η πιο πυκνή. Τα μόρια της LDL σε ποσοστό 75%, απομακρύνονται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως μέσω των ειδικών LDL υποδοχέων του ήπατος και κατά δεύτερο τρόπο μέσω των κυττάρων των επινεφριδίων και των νεφρών. Τα υπόλοιπα της LDL φαγοκυττάρωνται από τα μακροφάγα του ΔΕΣ. Η τελευταία οδός δραστηροποιείται συνήθως όταν υπάρχει πλεόνασμα της LDL. Τέλος κύρια αποπρωτεΐνη των LDL είναι η Apo B100 όπως και στην VLDL <sup>3,5</sup>.

## 5<sup>η</sup> Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, H.D.L. (High Density Lipoproteins):

συντίθεται στο λεπτό έντερο και στα ηπατικά κύτταρα και περιέχουν κυρίως πρωτεΐνες και χοληστερόλη. Έχουν ως κύρια αποπρωτεΐνη την ApoA<sub>1</sub>. Οι HDL διακρίνονται σε HDL 2α, 2b και HDL<sub>3</sub>. Αυτές έχουν αντιαθηρογόνο δράση, λόγω της ιδιότητάς τους να απομακρύνουν χοληστερόλη από τους ιστούς <sup>1,6</sup>.

## **ΑΠΟΠΡΩΤΕΙΝΕΣ**

Είναι μια μορφή πρωτεϊνών που έχουν την τάση να συγκεντρώνονται στην επιφάνεια των λιποπρωτεϊνών και περιβάλλουν τα σωματίδια τους (των λιποπρωτεϊνών) έτσι ώστε να διαφοροποιείται η λειτουργία τους. Παράγονται στο εντερικό επιθήλιο και ηπατικά κύτταρα. Συνεισφέρουν στη δομική σταθερότητα του μορίου των λιποπρωτεϊνών και επιπλέον λειτουργούν

ως συνένζυμα. Μερικές απο αυτές συντελούν στην ενεργοποίηση ή την αναστολή της δράσης κάποιων ενζύμων, που παίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών.

Επίσης έχουν την ιδιότητα να δεσμεύονται στην επιφάνεια των κυτταρικών υποδοχέων, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται η αναγνώριση των λιποπρωτεϊνών από τα κύτταρα.

Στον πίνακα 1.3 παρουσιάζονται οι κυριότερες αποπρωτεΐνες, οι λιποπρωτεΐνες στις οποίες ανήκουν και οι ιδιαίτερες δράσεις τους.<sup>3,4,5,8</sup>

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1.3

#### Ονοματολογία, θέσεις και κύριες δράσεις των αποπρωτεϊνών

Αποπρωτεΐνη	Ομάδα λιποπρωτεϊνών	Κύριες δράσεις
Αρο - A <sub>I</sub>	<i>HDL</i> <i>Χυλομικρά</i>	Ενεργοποιητής της LCAT Δομικό συστατικό των HDL
Αρο - A <sub>II</sub>	<i>HDL</i> <i>Χυλομικρά</i>	Δομικό συστατικό των HDL Συνένζυμο της ηπατικής λίπασης Αθηρογόνος δράσης
Αρο - B <sub>48</sub>	<i>Χυλομικρά</i>	Δομικό συστατικό των χυλομικρών
Αρο - B <sub>100</sub>	<i>VLDL</i> <i>IDL</i> <i>LDL</i>	Δομικό συστατικό των VLDL και LDL Σύνδεση με τον A/E LDL υποδοχέα
Αρο - C <sub>I</sub>	<i>Όλες</i>	Συνένζυμο της LCAT
Αρο - C <sub>II</sub>	<i>Όλες</i>	Συνένζυμο της λιποπρωτεϊνικής λίπασης
Αρο - C <sub>III</sub>	<i>Όλες</i>	Αναστολέας της λιποπρωτεϊνικής λίπασης
Αρο - D	<i>HDL</i>	Ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης
Αρο - E	<i>Όλες</i>	Δέσμευση στον A/E LDL υποδοχέα
Αρο - a	<i>Lp(a)</i>	Παράγοντας κινδύνου αθηρωμάτωσης

Στην ομάδα A των αποπρωτεϊνών ανήκουν οι Αρο AI, AII, AIII και AIV, οι οποίες είναι και οι βασικές πρωτεΐνες των HDL λιποπρωτεϊνών. Συντίθεται αποκλειστικά στο λεπτό έντερο και στο ήπαρ.

Η σημαντικότερη απο αυτούς είναι η Αρο AI που αποτελεί και το 70% της συνολικής μάζας τους. Η Αρο AI εκτός του ότι αποτελεί κύριο δομικό συστατικό των HDL, ενεργοποιεί το ένζυμο LCAT, που είναι υπεύθυνο για την μετατροπή της ελεύθερης χοληστερόλης της υποομάδας HDL3, σε εστεροποιημένη (ΔΕΣ λιπολυτικά ένζυμα).

Απουσία της Αρο AI συνεπάγεται και ταυτόχρονη απουσία των HDL. Η Αρο AII αποτελεί και αυτή δομικό συστατικό των HDL λιποπρωτεϊνών. Πιστεύεται ότι συμβάλλει στην



ενεργοποίηση του ενζύμου ηπατική λίπαση. Τελευταίες έρευνες αποδεικνύουν ότι αυτή, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να έχει αθηρογόνο δράση.

Όσο αφορά την Apo AIII και Apo AIV φαίνεται ότι στερούνται των παραπάνω ιδιοτήτων<sup>1,4,8</sup>.

Στην **ομάδα Β** ανήκουν οι Apo B48, και Apo B100. Το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την παρουσία τους, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2. Η Apo B48 κωδικοποιείται στο ίδιο γονίδιο με την Apo B100, αλλά διακόπτεται η διαδικασία μεταγραφής τους ενδιάμεσα, πριν ολοκληρωθεί.

Η Apo B48 συντίθεται μόνο στο λεπτό έντερο και είναι απαραίτητη για το σχηματισμό και την έκκριση των χυλομικρών, από το έντερο στη συστηματική κυκλοφορία.

Η Apo B100 συντίθεται αποκλειστικά στο ήπαρ και από άποψη μεγέθους είναι η μεγαλύτερη (αριθμεί 4536 αμινοξέα). Επίσης θεωρείται ως η σημαντικότερη αποπρωτεΐνη των VLDL, IDL και LDL λιποπρωτεϊνών και αντιπροσωπεύει το 30%, 95% και 60% αντίστοιχα, του συνόλου των πρωτεϊνικών μορίων των παραπάνω κατηγοριών.

Η Apo B100 δεν ανταλλάσσεται ανάμεσα στα μόρια των λιποπρωτεϊνών, γεγονός που θεωρείται πως οφείλεται στο ότι έχει πολλές υδρόφοβες θέσεις, που τη βοηθούν να συνδέεται στενά με τα διάφορα λιπίδια. Ένα συγκεκριμένο τμήμα του μορίου της αναγνωρίζεται από τον LDL υποδοχέα και στη συνέχεια συνδέεται μαζί του, διαδικασία εντελώς απαραίτητη για τον καταβολισμό των VLDL και LDL λιποπρωτεϊνών.

Επίσης είναι απαραίτητη στο σχηματισμό των μορίων των VLDL στο ήπαρ και στην έκκριση τους. Κατά συνέπεια όταν υπάρχει αδυναμία σύνθεσης της Apo B100, δεν είναι δυνατή η έκκριση των μορίων VLDL λιποπρωτεϊνών<sup>6,9</sup>.

Στην **ομάδα C** συμπεριλαμβάνονται οι αποπρωτεΐνες Apo CI, CII, CIII, οι οποίες συντίθεται στο ήπαρ και τους περιφερικούς ιστούς. Τα υπεύθυνα για την σύνθεση των Apo CI και CII γονίδια, εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 19, ενώ εκείνα της Apo CIII, στο χρωμόσωμα 2.

Η Apo CI δρα ως συνένζυμο της LCAT, ενώ η Apo CII ως ενεργοποιητής του ενζύμου λιποπρωτεϊκή λιπάση, που υδρολύει τα τριγλυκερίδια των χυλομικρών και των VLDL λιποπρωτεϊνών.

Αντίθετα η Apo CIII δρα ως αναστολέας του παραπάνω ενζύμου, με αποτέλεσμα την αναστολή του καταβολισμού των λιποπρωτεϊνών της κατηγορίας αυτής.

Τέλος, η Apo CII και Apo CIII είναι κύρια δομικά συστατικά των VLDL, αλλά ανευρίσκονται επίσης στα χυλομικρά και στις HDL λιποπρωτεΐνες<sup>4,6</sup>.

Οι αποπρωτεΐνες της **ομάδας E**, συντίθεται στο ήπαρ και συναντώνται σε όλες τις λιποπρωτείνες. Κύρια λειτουργία τους είναι η απομάκρυνση των υπολειμμάτων (remnants), των χυλομικρών και VLDL λιποπρωτεϊνών από το πλάσμα, γεγονός που παρατηρείται κατά την αναγνώριση και σύνδεση τους με τον LDL υποδοχέα στο ήπαρ.

Τέλος έλλειψη των Apo E συνεπάγεται αύξηση των υπολειμμάτων των ανωτέρω λιποπρωτεϊνών<sup>4,8,11</sup>.

Οι αποπρωτεΐνες της ομάδας D συναντώνται σε όλες τις λιποπρωτεΐνες. Πιστεύεται ότι χρησιμεύουν για τη μεταφορά της εστεροποιημένης χοληστερόλης σε άλλες λιποπρωτεΐνες όπως από HDL στην VLDL και στην LDL<sup>4,6</sup>.

Τέλος η **Apo (α)** είναι μια αποπρωτεΐνη που συναντάται μόνο σ' ένα ποσοστό των LDL λιποπρωτεϊνών. Όταν το γλυκοπρωτεϊκό της άκρο συνδέεται μέσω δισουλφιδικού δεσμού με τις Apo B100 των μορίων των LDL, τότε το σύμπλεγμα που προκύπτει ονομάζεται λιποπρωτεΐνη (α) η Lp (α).

Έχουν καταγραφεί 6 γενετικά καθορισμένες ισομορφές της Apo (α) με διαφορετικό μοριακό βάρος. Η Apo(α) συντίθεται στο ήπαρ και καταβολίζεται μέσω των υποδοχέων των LDL. Χωρίς να γνωρίζουμε ποια είναι η βασική της λειτουργία, θεωρείται ότι μειώνει την ικανότητα σύνδεσης της Apo B100 του μορίου της Lp (α) με τον υποδοχέα των LDL λιποπρωτεϊνών.

Όσο αφορά την Lp (α), η συγκέντρωση της στο πλάσμα δείχνει να είναι γενετικά καθορισμένη και να εξαρτάται άμεσα από τις συγκεντρώσεις της Apo (α). Πολλοί την θεωρούν ανεξάρτητο παράγοντα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, με πιθανό αιτιολογικό μηχανισμό την ομοιότητα της δομής της με το πλασμινογόνο, (94% ομολογία)<sup>11,12,13</sup>.

## ΛΙΠΟΛΥΤΙΚΑ ΕΝΖΥΜΑ

Τα κυριότερα λιπολυτικά ένζυμα που συμμετέχουν στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών είναι τα εξής:

**1. Λιποπρωτεϊνική λιπάση (Lipoprotein Lipase ή LpL):** Το ένζυμο αυτό συντίθεται κυρίως στο λιπώδη ιστό αλλά και στους σκελετικούς μύες, στον καρδιακό μύ, στα πνευμονικά τριχοειδή και στο μαστό (κατά τη διάρκεια της γαλουχίας). Μετά από τη σύνθεση της η LpL μετακινείται και εγκαθίσταται στο ενδοθήλιο των τριχοειδών αγγείων των παραπάνω ιστών. Η ενεργοποίηση της επιτυγχάνεται μέσω της Apo CII που βρίσκεται στην επιφάνεια των χυλομικρών και των VLDL λιποπρωτεϊνών και έχει ως αποτέλεσμα την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων σ' ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη.

Η LpL επηρεάζεται από τις συγκεντρώσεις κάποιων ορμονών του πλάσματος και κυρίως από την ινσουλίνη, η οποία επιδρά αυξάνοντας τη σύνθεση και τη δραστηριότητα της.

Άλλες ορμόνες που επιδρούν αυξάνοντας τη δραστηριότητα της είναι, οι θυρεοειδικές ορμόνες, τα γλυκοκορτικοειδή και οι κατεχολαμίνες. Αντίθετα, τα οιστρογόνα, η προλακτίνη και οι Β - αναστολείς, την μειώνουν<sup>4,15,16</sup>.

**2. Ορμονοευαίσθητη λιπάση (Hormone Sensitive Lipase):** βρίσκεται μόνο μέσα στα λιπώδη κύτταρα. Ενεργοποιείται συνήθως σε περιόδους νηστείας και διασπά τα τριγλυκερίδια σ' ελεύθερα λιπαρά οξέα. Αυτά με τη σειρά τους εξέρχονται από το λιπώδη ιστό και κατευθύνονται σ' άλλους ιστούς, προκειμένου να καλύψουν ενεργειακές ανάγκες του

οργανισμού. Ενεργοποιείται κυρίως από την επίδραση της νοραδρεναλίνης, ενώ η σύνθεση της εντείνεται από την επίδραση κορτιζόλης.

Αντίθετα, η ινσουλίνη επιδρά αναστέλλοντας τη δράση της <sup>3,15</sup>.

**3. Ηπατική λιπάση (Hepatic Lipase ή H.L):** Η λιπάση αυτή συντίθεται στο ήπαρ και εγκαθίστανται στην περιοχή του ενδοθηλίου των φλεβωδών κόλπων. Βασική της λειτουργία είναι η υδρόλυση των δεσμών των τριγλυκεριδίων και των φωσφολιπιδίων των IDL ή HDL<sub>2</sub> χωρίς να απαιτείται η σύμπραξη ειδικής αποπρωτεΐνης. Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει αντίθετη αναλογία μεταξύ των επιπέδων της λιπάσης αυτής και των HDL λιποπρωτεϊνών.

Η δραστηριότητα της εντείνεται από την επίδραση θυρεοειδικών ορμονών, ανδρογόνων και προγεστογόνων, ενώ η επίδραση των οιστρογόνων και της αυξητικής ορμόνης, έχει το αντίθετο αποτέλεσμα. <sup>1,4,15</sup>

**4. Λεκιθό - χοληστερολ - ακυλ - τρανσφεράση (Lecithin - Cholesterol - Acyl - Transferase ή LCAT):** Αυτή καταλύει τη μετατροπή της ελεύθερης

χοληστερόλης σε εστεροποιημένη χοληστερόλη και της λεκιθίνης σε λυσολεκιθίνη, στην επιφάνεια των HDL λιποπρωτεϊνών κατά κύριο λόγο και κατά δεύτερο των LDL λιποπρωτεϊνών. Στα μόρια των HDL<sub>3</sub> λιποπρωτεϊνών η μετατροπή αυτή έχει σαν αποτέλεσμα τη μετακίνηση της προκύπτουσας εστεροποιημένης χοληστερόλης, από την επιφάνεια προς τον πυρήνα. Έτσι αυξάνεται σε μέγεθος το μόριο της HDL<sub>3</sub> και μετατρέπεται σε HDL<sub>2</sub>.

Η Apo A<sub>1</sub> είναι ο βασικός ενεργοποιητής του ενζύμου αυτού, ενώ η Apo C<sub>1</sub> και η Apo IV το ενεργοποιούν σε μικρότερο βαθμό <sup>3,6,8</sup>.

Τέλος θα αναφερθούμε σε μια ειδική πρωτεΐνη την ονομαζόμενη **πρωτεΐνη μεταφορέα εστέρων χοληστερόλης (Cholesterol Ester Transfer Protein ή (C.E.T.P)** η δράση της οποίας είναι σημαντική στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Κύρια λειτουργία της είναι, η μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από τα μόρια των HDL στα μόρια των VLDL και IDL λιποπρωτεϊνών αλλά και αντίστροφα, η μεταφορά από τα μόρια των VLDL και IDL στα μόρια των HDL <sup>6,15,17</sup>.

## ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

Μετά από λήψη γεύματος, τα τριγλυκερίδια της τροφής διασπώνται στο λεπτό έντερο με την επίδραση της παγκρεατικής λιπάσης, αποδίδοντας μονογλυκερίδια και λιπαρά οξέα. Αυτά με τη σειρά τους σχηματίζουν μηκύλλια που απορροφώνται από τα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου. Στη συνέχεια μέσα στο ενδόπλασματικό δίκτυο επανεστεροποιείται το μεγαλύτερο μέρος τους για το σχηματισμό τριγλυκεριδίων. Εστεροποιείται επίσης ένα μέρος της απορροφημένης χοληστερόλης για να εξυπηρετηθεί η σύνθεση των χυλομικρών που ακολουθεί, μέσα στην συσκευή Golgi των παραπάνω κυττάρων.

Τα χυλομικρά όπως προαναφέρθηκε είναι σφαιρίδια λίπους που ο πυρήνας τους αποτελείται κυρίως από τριγλυκερίδια και σε μικρότερη ποσότητα από εστεροποιημένη χοληστερόλη. Για να αποκτήσουν σταθερότητα, επικαλιπτούνται μ' ένα στρώμα από υδρόφιλες ουσίες όπως φωσφολιπίδια, ελεύθερη χοληστερόλη και αποπρωτεΐνες, από τις οποίες οι σημαντικότερες είναι η Apo B48 και η ομάδα των Apo A. Στη συνέχεια τα χυλομικρά εκκρίνονται μέσα στα εντερικά λεμφαγγεία για να φθάσουν τελικά στο αίμα μέσω του μείζονος θωρακικού πόρου.

Με την είσοδο τους στην κυκλοφορία τα χυλομικρά δανείζονται προσωρινά από τις HDL τις αποπρωτεΐνες Apo CII και Apo E που τους είναι απαραίτητες για τον μεταβολισμό τους, ενώ οι HDL προσλαμβάνουν από αυτά τις ApoA<sub>I</sub> και Apo AII.

Με την απόκτηση μορίων Apo CII από τα χυλομικρά ενεργοποιείται η LpL (λιποπρωτεϊκή λιπάση) που είναι υπεύθυνη για τη υδρόλυση των τριγλυκεριδίων.

Τα χυλομικρά καθώς χάνουν τριγλυκερίδια μικραίνουν και επιστρέφουν κυρίως τις Apo CII και σε μικρότερο βαθμό τις Apo E, ξανά στις HDL όπου ανήκουν.

Η απώλεια των Apo CII από την επιφάνεια των χυλομικρών έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της ενεργοποίησης της LpL και κατά συνέπεια και της υδρόλυσης των τριγλυκεριδίων.

Τα σωματίδια που απομένουν από αυτή την συναλλαγή και η επιφάνεια τους αποτελείται από Apo B48 και Apo E, ονομάζονται κατάλοιπα χυλομικρών (Chylomicron remnants). Αυτά στη συνέχεια συλλαμβάνονται από ειδικούς υποδοχείς του ήπατος που αναγνωρίζουν την Apo E στην επιφάνεια τους όπου συνεχίζεται η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων αλλά και των φωσφολιπιδίων υπό την επίδραση της ηπατικής λιπάσης.

Το ήπαρ είναι αναγκασμένο να εκκρίνει χοληστερόλη και τριγλυκερίδια για να καλύπτει τις ανάγκες των περιφερικών ιστών αλλά και για να αποφεύγει τη στεάτωση που θα υποστεί εάν παραμείνει μεγάλη ποσότητα λιπιδίων στα κύτταρα του. Έτσι παράγει ειδικές λιποπρωτεΐνες τις λεγόμενες VLDL. Αυτές διαθέτουν στον πυρήνα τους κατα εξοχήν τριγλυκερίδια και κατά δεύτερο λόγο εστεροποιημένη χοληστερόλη ενώ η επιφάνεια τους καλύπτεται από φωσφολιπίδια, ελεύθερη χοληστερόλη και αποπρωτεΐνες με κυριότερη την Apo B100.

Οι VLDL Παράγονται αποκλειστικά στο ήπαρ και ο μεταβολισμός τους είναι παρόμοιος μ' εκείνον των χυλομικρών. Έτσι κι αυτές μετά την είσοδο τους στην κυκλοφορία προσλαμβάνουν με προσωρινό δανεισμό τις Apo CII και Apo E από τις HDL. Η ενεργοποίηση της LpL από την Apo CII έχει ως συνέπεια την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων τους και την δημιουργία μικρότερων μορίων, των ονομαζόμενων υπολειμμάτων VLDL (VLDL remnants) ή IDL.

Οι IDL λιποπρωτεΐνες έχουν στην επιφάνεια τους Apo B100 και Apo E και έχουν μεγάλη συγγένεια με τους B/E LDL υποδοχείς του ήπατος (βλέπε υποδοχείς).

Γενικότερα ένα μέρος των IDL λιποπρωτεϊνών καταβόλιζεται στο ήπαρ, ενώ το υπόλοιπο υφίσταται υδρόλυση με την επίδραση της ηπατικής λιπάσης (HPL) και μετατρέπεται σε LDL λιποπρωτεΐνες. Αυτές περιέχουν μόνο Apo 100 και συνδέονται στέρεα με τον ειδικό υποδοχέα του ήπατος (B/E LDL) ο οποίος έχει την ιδιότητα να αναγνωρίζει τις Apo B100. Το 70% του συνόλου των LDL λιποπρωτεϊνών μεταβολίζονται στα ηπατοκύτταρα και το υπόλοιπο 30% σε άλλα περιφερειακά κύτταρα.

Οι HDL λιποπρωτεΐνες συντίθενται στο ήπαρ και στο έντερο. Στην επιφάνεια τους εκτός από φωσφολιπίδια διαθέτουν Apo CII και Apo E, τις οποίες και ανταλλάσσουν με τα χυλομικρά και τις VLDL.

Η HDL<sub>3</sub> είναι η αρχική HDL που παράγεται κυρίως στο ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό στο έντερο. Αυτή εμπλουτίζεται με φωσφολιπίδια, χοληστερόλη και αποπρωτεΐνες κατά τη διαδικασία της υδρόλυσης των χυλομικρών, των VLDL, αλλά και των LDL λιποπρωτεϊνών.

Η LCAT δρα στο μόριο και των HDL<sub>3</sub> εστεροποιώντας την ελεύθερη χοληστερόλη που βρίσκεται στην επιφάνεια του. Η εστεροποιημένη χοληστερόλη με τη σειρά της, με την ιδιότητα του υδρόφοβου μορίου, μετακινείται στον πυρήνα του μορίου, απελευθερώνοντας θέσεις στην επιφάνεια για την πρόσληψη άλλης ελεύθερης χοληστερόλης.

Όταν η HDL γίνεται πυκνότερη σε χοληστερόλη και το μόριο της αυξάνεται σε μέγεθος, μετατρέπεται σε HDL<sub>2</sub>. Αυτή στη συνέχεια συλλαμβάνεται από τους υποδοχείς του ήπατος που αναγνωρίζουν τις Apo E ενώ ταυτόχρονα δίνει Apo CII, Apo E στις VLDL.

Τέλος η εστεροποιημένη χοληστερόλη των HDL, μπορεί να μεταφερθεί σε άλλες λιποπρωτεΐνες είτε μέσω της πρωτεΐνης CETP (βλέπε παραπάνω), είτε με άλλους τρόπους, όπως μέσω τις Apo D<sup>1,3,4,6,7</sup>.

## ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

Η απόσυση των λιποπρωτεϊνών από την κυκλοφορία μέσω ήπατος, πραγματοποιείται μετά από την σύνδεση τους με τους ειδικούς υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Ύστερα ακολουθεί η μετακίνηση του συμπλέγματος (λιποπρωτεΐνης - υποδοχέα) μέσα στο κύτταρο όπου πραγματοποιείται και η αποδόμηση των λιποπρωτεϊνών. Οι σημαντικότεροι απ' αυτούς τους υποδοχείς είναι οι LDL - υποδοχείς που υπάρχουν σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα. Χαρακτηρίζονται ως B/E LDL υποδοχείς επειδή αναγνωρίζουν και συνδέονται με τις αποπρωτεΐνες Apo B100 και Apo E των IDL και LDL λιποπρωτεϊνών. Η σύγκέντρωση των υποδοχέων αυτών στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης είναι αντίστροφα ανάλογη προς τα επίπεδα της χοληστερόλης ενδοκυτταρίως (βλέπε σύνθεση χοληστερόλης).

Εκτός από αυτή την κατηγορία υπάρχουν και άλλοι υποδοχείς, οι ονομαζόμενοι ακετυλ - LDL - υποδοχείς. Αυτοί βρίσκονται στα μακροφάγα και στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Δεν επηρεάζονται από τα ενδοκυτταρικά επίπεδα της χοληστερόλης, ούτε έχουν δυνατότητα διάκρισης και αναγνώρισης των διαφορετικών μορίων των λιποπρωτεϊνών. Έτσι αναγνωρίζουν και συλλαμβάνουν παθολογικά μόρια των LDL, όπως οξειδωμένα και γλυκοζυλιομένα μόρια (βλέπε παρακάτω) δρώντας ως ρακοσυλλέκτες ή συλλέκτες υπολειμμάτων (Scavenger receptors).

Τέλος υπάρχει άλλη μια κατηγορία υποδοχέων που αναγνωρίζουν και δεσμεύουν τις HDL λιποπρωτεΐνες. Ο αριθμός αυτών των υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη είναι συστρόφως ανάλογος με τα ενδοκυτταρικά επίπεδα της χοληστερόλης, αντίθετα με τους LDL

υποδοχείς. Έτσι αύξηση της ενδοκυτταρικής χοληστερόλης συνεπάγεται και αύξηση των HDL υποδοχέων και ελάττωση της συνεπάγεται το αντίθετο <sup>2,18,19,20</sup>.

## ΣΥΝΘΕΣΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ

Όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα έχουν την ικανότητα σύνθεσης χοληστερόλης, που την οφείλουν στην παρουσία του ακετυλοσυνενζύμου -Α που είναι παράγωγο της γλυκόλυσης και άλλων μεταβολικών οδών.

Η σύνθεση της χοληστερόλης ξεκινάει με την μετατροπή του ακετυλοσυνζύμου - Α σε HMG - COA (3 υδροξύ - 3 - μεθυλογλουταρυλ - συνένζυμο Α), συνεχίζει με την μετατροπή του σε μεβαλονικό οξύ υπό την επίδραση της HMG - COA αναγωγάσης και ολοκληρώνεται με μια σειρά από είκοσι πέντε περίπου αλυσιδωτών αντιδράσεων που ακολουθούν, καταλήγοντας τελικά στη σύνθεση της χοληστερόλης.

Η δραστηριότητα του ενζύμου HMG - COA αναγωγάση, είναι αυτή που κυρίως ρυθμίζει τη σύνθεση της χοληστερόλης και επηρεάζει αρνητικά τον αριθμό των LDL υποδοχέων. Άλλωστε στην αναστολή της δραστηριότητας του ενζύμου αυτού, στηρίζεται ο μηχανισμός δράσης των στατινών, που είναι μια ομάδα φαρμάκων που μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της χοληστερόλης.

Τα ηπατικά κύτταρα διαθέτουν μηχανισμό ρύθμισης που διατηρεί την ποσότητα της χοληστερόλης του ήπατος σταθερή, ανεξάρτητα από τις μεταβολές των επιπέδων της στο αίμα. Έτσι σε περίπτωση αύξησης της ελεύθερης χοληστερόλης στο κυτταρόπλασμα, παρατηρείται αναστολή της αντιγραφής ορισμένων γονιδίων και της δράσης ορισμένων ενζύμων όπως η HMG - COA αναγωγάση. Όλα αυτά έχουν ως συνέπεια την αναστολή της παραγωγής χοληστερόλης αλλά και της εισόδου της στο ήπαρ. Το τελευταίο επιτυγχάνεται μέσω της ελάττωσης των LDL υποδοχέων, λόγω αναστολής της αντιγραφής των γονιδίων αυτών των υποδοχέων. Σε περίπτωση μείωσης της ελεύθερης χοληστερόλης παρατηρούνται τα αντίθετα.

Όταν η πρόσληψη χοληστερόλης από την τροφή είναι πολύ μεγαλύτερη από το φυσιολογικό, το ήπαρ προσλαμβάνει με τη σειρά του μεγάλες ποσότητες χοληστερόλης και τότε οι ρυθμιστικοί του μηχανισμοί που προαναφέρθηκαν, αποδεικνύονται αναποτελεσματικοί. Έτσι το ήπαρ εκτός από την αναστολή της παραγωγής κυτταρικής χοληστερόλης και τη μείωση των υποδοχέων LDL, αναγκάζεται να παράγει μεγάλη ποσότητα λιποπρωτεϊνών και κυρίως LDL, για να διοχετευθεί η περίσσεια χοληστερόλη στην περιφέρεια.

Τέλος, οι λιποπρωτεΐνες κάτω από ορισμένες συνθήκες μπορεί να υποστούν οξειδωση, γλυκοζυλίωση ή και τα δυο. Τα οξειδωμένα ή τα γλυκοζυλιωμένα μόρια των λιποπρωτεϊνών αναγνωρίζονται και συλλαμβάνονται μόνο από τους υποδοχείς των ρακοςυλλεκτικών (scavenger receptors) με αποτέλεσμα τη δημιουργία των αφρωδών κυττάρων της αθηρωματικής πλάκας <sup>4,8,20,21</sup>.

## ΙΙ. ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ

### Εισαγωγή

Σήμερα είναι πλέον καθολικά αποδεκτό ότι η αύξηση των λιπιδίων του αίματος πέρα από τα καθορισμένα φυσιολογικά όρια, αποτελεί σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης αθηρωμάτωσης και στεφανιαίας νόσου.

Πορίσματα που προέκυψαν από σχετικές έρευνες, τεκμηριώνουν τη άποψη ότι όσο χαμηλότερα διατηρούνται τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης σ' ένα άτομο, τόσο μειώνεται και η πιθανότητα εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου.<sup>6,22</sup>

Επίσης άλλες, πρόσφατες σχετικά μελέτες, αποδεικνύουν ότι δεν είναι μόνον η LDL χοληστερόλη αθηρογόνος αλλά και οι πλούσιες σε τριγλυκερίδια VLDL και IDL λιποπρωτεΐνες. Επιπλέον είναι γνωστό πως υψηλά επίπεδα τριγλυκαριδίων πάνω από 600 mg/dl ενέχονται άμεσα για την εμφάνιση οξείας παγκρεατίτιδας<sup>23 - 25</sup>.

Ο όρος *δυσλιπιδαιμία* επινοήθηκε για να ορίσει την παθολογική εκείνη κατάσταση του οργανισμού, που χαρακτηρίζεται από απόκλιση των επιπέδων λιπιδίων του αίματος, πέραν των ορίων που καθορίζονται ως φυσιολογικά (ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1).

### ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1

**Επιθυμητών, οριακών και παθολογικών τιμών,  
των κυριότερων λιπιδίων του πλάσματος (σε mg/dl)**

α/α	Κατηγορία λιπιδίων	Επιθυμητές Τιμές	Οριακές τιμές	Παθολογικές τιμές
1	Ολική χοληστερόλη	< 200	200 - 240	> 240
2	LDL χοληστερόλη	< 130	130 - 160	> 160
3	Τριγλυκερίδια	< 150	150 - 180	> 180
4	HDL χοληστερόλη	> 45	35 - 45	< 35
5	Lp(a)	< 25	25 - 30	> 30

Οι όροι δυσλιπιδαιμία ή δυσλιποπρωτεϊναιμία προτιμήθηκαν αντί των: υπερλιπιδαιμία ή υπερλιποπρωτεϊναιμία, διότι συναντώνται αρκετές περιπτώσεις ασθενών που εμφανίζουν διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και παράλληλα καρδιαγγειακή νόσο, χωρίς τα ολικά λιπίδια τους να είναι αυξημένα και αντίθετα άλλες όπου, ενώ παρατηρούνται αυξημένα λιπίδια, αυτά έχουν ευεργετική επίδραση στην καρδιαγγειακή νόσο. Απόδειξη για τα παραπάνω αποτελεί η ελάττωση ή αύξηση των HDL αντίστοιχα<sup>4,26</sup>.

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Οι δυσλιπιδαιμίες εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία και γι' αυτό η ταξινόμηση τους δεν είναι εύκολη. Οι πρώτες προσπάθειες ταξινόμησης τους βασίζονταν στην παρουσία διαφόρων ξανθωμάτων καθώς και στην θολερότητα του ορού που οφειλόταν στην συσσώρευση των λιπιδίων. Ύστερα από την ανακάλυψη και την μελέτη του ρόλου των λιποπρωτεϊνών, η ταξινόμηση τους βασίστηκε στον διαχωρισμό των λιποπρωτεϊνών με την υπρφυγόκεντρο ή την ηλεκτοφόρηση.

Το 1967 οι: Fredrickson, Levy και Less περιέγραψαν 5 φαινότυπους υπερλιπιδαιμίας που στη συνέχεια διαμορφώθηκαν και υιοθετήθηκαν από τον «Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας» (W.H.O) (Πίνακας 2.2).

### ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2

#### Ταξινόμηση διαταραχών μεταβολισμού λιποπρωτεϊνών κατά Fredrickson και WHO

α/α	Τύπος	Αυξημένη λιποπρωτεΐνη	Χολησ/ν η	LDL	τριγ/δια	Συχνότητα εμφάνισης	Όψη ορού
1	I	Χυλομικρά	↗	Φ ή ↘	↗↗	σπάνια	γαλακτόχρωμη
2	IIα	LDL	↗	↗↗	-	συχνή	διαυγής
3	IIβ	LDL + VLDL remnants	↗↗	↗↗	↗	συχνή	οπαλίζουσα
4	III	IDL	↗↗	Φ ή ↘	↗↗	σπάνια	οπαλίζουσα
5	IV	VLDL	↗	Φ	↗↗	αρκετά συχνή	γαλακτόχρωμη
6	V	Χυλομικρά + VLDL	↗	Φ	↗↗	σπάνια	γαλακτόχρωμη

Επεξήγηση συμβόλων

↗ = Αυξημένο

↘ = Χαμηλό

Φ = Φυσιολογικό



Όμως η ολοένα αυξανόμενη γνώση μας για τον παθογενετικό ρόλο των διαφόρων δυσλιπιδαιμιών, είχε σαν αποτέλεσμα την κατάργηση και αυτής της ταξινόμησης και την επικράτηση μιας νεότερης γενικής ταξινόμησης που είναι πλέον αποδεκτή από την πλειονότητα των ιατρικών επιστημόνων.

Η βελτίωση και ο εκσυγχρονισμός των εργαστηριακών μεθόδων, επέτρεψε την ακριβή διερεύνηση των γενετικών διαταραχών, το προσδιορισμό των ειδικών υποδοχέων των κυτταρικών μεμβρανών, καθώς και τον ποιοτικό προσδιορισμό των διαφόρων ενζύμων και των δομικών στοιχείων των λιποπρωτεϊνών, δίνοντας αξιόπιστα στοιχεία πάνω στα οποία στηρίχθηκε η νέα αυτή ταξινόμηση.

Η ταξινόμηση αυτή στηρίζεται στο διαχωρισμό των δυσλιπιδαιμιών σε δυο βασικές κατηγορίες: α) **τις Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες**, τις οφειλόμενες σε γενετικές και περιβαλλοντικές διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και β) **τις Δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες** που εκδηλώνονται ως συνέπεια κάποιων άλλων παθολογικών καταστάσεων ή ως αποτέλεσμα χορήγησης κάποιας φαρμακευτικής αγωγής. (Βλέπε πίνακες 2.3, 2.4, 2.5 αντίστοιχα).

Στο σημείο αυτό σημειώνουμε πως ο απλούστερος τρόπος ταξινόμησης των δυσλιπιδαιμιών είναι αυτός που στηρίζεται στα περίσσεια χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων ή και των δυο <sup>4,6, 27-30</sup>.

## ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ

**α. Υπερχυλομικροναίμια:** πρωτοπαθής ή οικογενής υπερχυλομικροναίμια (τύπος 1 ή V κατά W.H.O). Χαρακτηρίζεται από σοβαρή υπερχυλομικροναίμια, λόγω των υψηλών επιπέδων των χυλομικρών. Η μοριακή γενετική διαταραχή οφείλεται στην έλλειψη ή την ελαττωματικότητα της LpL ή της Apo CII που είναι και ενεργοποιητής της LpL. Η ομόζυγος μορφή έλλειψης LpL είναι σπάνια και εκδηλώνεται σε πολύ μικρή ηλικία με βαριά υπερχυλομικροναίμια (με τιμές από 2.000 - 250.000 mg/dl) ενώ η ετερόζυγος μορφή είναι πιο συχνή και συνήθως ασυμπτωματική. Η ελάττωση της δραστηριότητας της LpL επίσης μπορεί να οφείλεται στην παρουσία ειδικού αναστολέα της στο πλάσμα.

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχυλομικροναίμια συνήθως δεν είναι παχύσαρκοι, έχουν φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη αλλά χαμηλά επίπεδα HDL και LDL χοληστερόλης. Τα τριγλυκερίδια είναι >1000 mg/dl και συνοδεύεται από απόφραξη μικρών αγγείων, που έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση οξείας παγκρεατίτιδας και άλγους στη θωρακική χώρα. Επίσης μπορεί να εκδηλωθεί με ηπατοσπληναμεγαλία, εξ' αιτίας της συσσώρευσης αφρωδών κυττάρων, με εξανθηματικά ξανθώματα (κίτρινες βλάτιδες που περιβάλλονται από ερυθρηματώδη άλω) και με «Lipemia retanilis».

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2.3

Νέα ταξινόμηση διαταραχών μεταβολισμού λιποπρωτεϊνών

### ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ

A/A		ΟΝΟΜΑΣΙΑ
1	α	Υπερχυλομικροναιμία
2	β	Υπέρ VLDL λιποπρωτεϊναιμία
-	β1	Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία
-	β2	Οικογενής συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία
3	γ	Δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία
4	δ	Υπέρ LDL λιποπρωτεϊναιμία με ή χωρίς υπερτριγλυκεριδαιμία
-	δ1	Οικογενής υπερχοληστερολαιμία
-	δ2	Πολυγονιδιακή υπερχοληστερολαιμία
-	δ3	Οικογενώς προβληματική Apo B <sub>100</sub>
-	δ4	Οικογενής συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία
5	ε	Υπερ Lp(a) λιποπρωτεϊναιμία
6	ζ	Οικογενής υποβήτα λιποπρωτεϊναιμία
7	η	Αβήτα λιποπρωτεϊναιμία
8	θ	Διαταραχές HDL
-	θ1	Νόσος Tangier
-	θ2	Οικογενής υποάλφα λιποπρωτεϊναιμία
-	θ3	Ανάλφα λιποπρωτεϊναιμία
-	θ4	Ανεπάρκεια LCAT
-	θ5	Υπεράλφα λιποπρωτεϊναιμία

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2.4

### ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ

που εκδηλώνονται ως συνέπεια άλλων παθολογικών καταστάσεων

Μορφή δυσλιπιδαιμίας	Αύξοντα αριθμός της	Παθολογική κατάσταση που την προκαλεί
A: Υπερτριγλυκεριδαιμία	A1	Σακχαρώδης διαβήτης
»	A2	Παχυσαρκία
»	A3	Έμφραγμα μυοκαρδίου
»	A4	Δυσλειτουργία του ήπατος
»	A5	Λοιμώξεις
»	A6	Κατάχρηση Αλκοόλ
»	A7	Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ)
»	A8	Γλυκογόνωση
»	A9	Δυσγαμμασφαιριναιμία
»	A10	Λιποδυστροφία
B: Συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία	B1	Υποθυρεοειδισμός
»	B2	Νεφρωσικό σύνδρομο
»	B3	Αυτοάνοσα νοσήματα
»	B4	Μεγαλακρία
»	B5	Σακχαρώδης Διαβήτης (ινσουλινοεξαρτώμενος)
Γ: Υπερχοληστερολαιμία	Γ1	Νευρογενής ανορεξία
»	Γ2	Οξεία διαλείπουσα πορφύρα

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2.5

### ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ

Φαρμακευτικές ουσίες και διαταραχές μεταβολισμού  
λιποπρωτεϊνών που προκαλούνται από την λήψη τους

Α/Α	Φαρμακευτικές ουσίες	ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ		
		Χοληστερόλης	Τριγλυκεριδίων	HDL λιποπρωτ.
1	Γλυκαιορτικοειδή	+	+	+
2	Ανδρογόνα	+	X.M	-
3	Οιστρογόνα	-	+	-
4	Προγεστερόνη	+	X.M	X.M
5	Θειαζιδές	+	+	X.M
6	Διουρητικά αγωγής	+	+	X.M
7	A. Αναστολείς	(-) ή X.M	-	(+) ή X.M
8	Κυκλοσπορίνη	+	X.M	X.M
9	Retinoids	+	+	-
10	B. Αναστολείς με ISA	-	X.M	(+) ή X.M
11	B. Αναστολείς χωρίς ISA	X.M	+	-
12	Αντιεπιληπτικά	X.M	X.M	+
13	Διγονανιδές	-	-	+

#### Επεξήγηση συμβόλων

+ = Αύξηση

- = Μείωση

X.M. = Χωρίς μεταβολή

ISA = Intrinsic Sympathetic Activity: Ενδογενής συμπαθητική δραστηριότητα.

Η διάγνωση της είναι δυνατή εφόσον διαπιστωθεί ελάττωση της λιπολυτικής δραστηριότητας της LpL του ορού, μετά τη χορήγηση ηπαρίνης, ενώ η έλλειψη της Apo CII διαγνώσκεται μόνο μετά από ισοηλεκτρική εστίαση των πρωτεϊνών των VLDL. Για την θεραπευτική της αντιμετώπιση απαιτείται περιορισμός των λιπαρών τροφών και χορήγηση λιπαρών μέσης αλύσου (5 - 20gr / ημερισίως).

Τέλος εισημαίνουμε ότι τα χυλομικρα λόγω του μεγέθους τους δεν εισέρχονται στις σχισμές και στα σημεία που έχουν υποστεί βλάβη, του αρτηριακού τοιχώματος. Έτσι εξηγείται το γεγονός του ότι, το σύνδρομο της υπερχυλομικροναιμίας δεν συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο αθηρωμάτωσης, όταν μεταβολίζονται γρήγορα τα χυλομικρά. Πιστεύεται όμως ότι η παρατεταμένη μεταγευματική λιπαιμία, λόγω καθυστέρησης κάθαρσης του λίπους, προκαλεί τελικά συσσώρευση υπολειμμάτων χυλομικρών (remnants), που θεωρούνται αθηρογόνα<sup>3,4,32</sup>

## **β. Υπέρ VLDL λιποπρωτεΐναιμία .**

### B<sub>1</sub>. Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία (Familial hypertriglyceridemia):

Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και η συχνότητα εμφάνισης της στο γενικό πληθυσμό είναι από 1-2%. Χαρακτηρίζεται από ήπια ως μέτρια υπερτριγλυκεριδαιμία, αυξημένα VLDL που είναι πλούσια σε τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL - χοληστερόλη αλλά και φυσιολογική LDL και Apo B. Τονίζουμε ότι ο διαχωρισμός των VLDL από τα χυλομικρά είναι δύσκολος στην καθημερινή κλινική πρακτική, διότι στηρίζεται σε ιδιαίτερα πολύπλοκες εργαστηριακές μεθόδους.

Η οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία εμφανίζεται συνήθως κατά την διάρκεια της ενήλικης ζωής και επιδεινώνεται σοβαρά όταν συνοδεύεται από άλλες καταστάσεις που προκαλούν δευτεροπαθή υπερτριγλυκεριδαιμία, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η οιστρογονοθεραπεία κ.α. Τα άτομα που πάσχουν από αυτήν είναι συνήθως παχύσαρκα, υπερουραιμικά και παρουσιάζουν δυσανεξία στη γλυκόζη. Αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας, ενώ ο κίνδυνος να εμφανίσουν στεφανιαία νόσο δείχνει να εξαρτάται από την ταυτόχρονη ύπαρξη κι άλλων παθήσεων καθώς και από το βαθμό παρατεταμένης λιπαιμίας<sup>6,9,20,33</sup>

B<sub>2</sub>. Οικογενής συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία (familial combined dyslipidemia IIa, IIβ και IV κατά W.H.O): Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από περίσσεια VLDL και Apo B. Οι αποκλίσεις από τα φυσιολογικά επίπεδα, των υπολοίπων λιπιδίων, σε αυτό τον τύπο διαφέρουν από άτομο σε άτομο και μεταβάλλονται με το χρόνο από εξωγενείς παράγοντες όπως οι διατροφικές συνήθειες, η αύξηση βάρους κ.α.

Η εμφάνιση υπερχοληστερολαιμίας ή υπερτριγλυκεριδαιμίας εξαρτάται από την ταχύτητα μετατροπής των μορίων VLDL. Έτσι η αύξηση της κάθαρσης των VLDL σε LDL οδηγεί σε υπερχοληστερολαιμία, ενώ αντίθετα η ελάττωση της συνεπάγεται υπερτριγλυκεριδαιμία.

Στατιστικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι γενικότερα στο 1/3 των ασθενών παρατηρείται υπερχοληστερολαιμία, στο άλλο 1/3 υπερτριγλυκεριδαιμία και στο υπόλοιπο συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία. Επίσης αυτοί αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου στην 3<sup>η</sup> και 4<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους. Μάλιστα έχει διαπιστωθεί ότι το 10% των ασθενών που υπέστησαν έμφραγμα μυοκαρδίου σε ηλικία μικρότερη των 60 ετών, παρουσιάζουν αυτό τον τύπο δυσλιπιδαιμίας.<sup>5,20,34,35</sup>

**γ. Δυσβηταλιποπρωτεϊμία** (τύπος III, ή ευρεία β) ή νόσος της *πλημμελούς απομάκρυνσης υπολειμμάτων των λιποπρωτεϊνών*: Χαρακτηρίζεται από αύξηση των υπολειμμάτων (remnants) των χυλομικρών και των VLDL (δηλαδή των IDL), λόγω ελάττωσης της απόσυρσης τους μέσω των ηπατικών Β/Ε υποδοχέων. Η γενετική διαταραχή σε αυτό τον τύπο της δυσλιπιδαιμίας αφορά τις ισομορφές της Apo E, έτσι ενώ απουσιάζουν οι ισομορφές E<sub>3</sub> και E<sub>4</sub>, παρουσιάζονται ισομορφές τις E<sub>2</sub> που είναι αποτέλεσμα μετάλλαξης. Η ισομορφή E<sub>2</sub> γενικά έχει πολύ χαλαρή και περιορισμένη σύνδεση με τους ηπατικούς υποδοχείς.

Οι περισσότεροι ασθενείς αυτού του τύπου είναι ομόζυγοι με φαινότυπο E<sub>2</sub>/E<sub>2</sub> και οι λιγότεροι με φαινότυπο E<sub>2</sub>/E<sub>3</sub> που παρουσιάζουν και μικρότερο βαθμό δυσλιπιδαιμίας.

Η συχνότητα εμφάνισης του φαινότυπου E<sub>2</sub>/E<sub>2</sub> στο γενικό πληθυσμό είναι 1:100 άτομα, ενώ της δυσλιπιδαιμίας 1:5000, γεγονός που καταδεικνύει ότι πέραν της γενετικής διαταραχής, συμβάλλουν κι άλλοι παράγοντες στην εμφάνιση της δυσλιπιδαιμίας. Τέτοιοι παράγοντες είναι ο υποθυρεοειδισμός, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η λήψη φαρμάκων, το φύλο του ασθενούς κ.λ.π. Τέτοιοι ασθενείς επίσης, έχουν συνήθως φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης, κάτι που πιστεύεται ότι οφείλεται στην αναστολή της μετατροπής των υπολειμμάτων των VLDL σε LDL. Στα 80% των περιπτώσεων βασικό γνώρισμα αποτελεί η παρουσία χαρακτηριστικών γραμμοειδών ξανθωμάτων, κυρίως στις παλάμες.

Για να τεθεί η διάγνωση με βεβαιότητα, απαιτείται πολυμορφισμός της Apo E με ησοηλεκτρική εστίαση των VLDL λιποπρωτεϊνών, αφού το 90% περίπου των Apo E ανευρίσκεται στο κλάσμα αυτό. Απουσία των E<sub>3</sub> και E<sub>4</sub> ισομορφών επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Μετά την ενηλικίωση, οι ασθενείς αυτής της μορφής, αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και βλαβών στα περιφερικά αγγεία.<sup>10, 20, 36</sup>

## **δ. Υπέρ LDL λιποπρωτεϊναιμία.**

**δ<sub>1</sub>. Οικογενής υπερχοληστερολαιμία, (Familial hypercholesterolemia ή τύπος IIa ή IIβ):** Κληρονομείται με το αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από υπερχοληστερολαιμία και αυξημένα επίπεδα LDL.

Η ετερόζυγος μορφή προσβάλλει 1:500 άτομα και οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 19 και κωδικοποιεί τον LDL υποδοχέα,

ενώ η ομόζυγος μορφή, πολύ πιο σπάνια, οφείλεται σε μετάλλαξη του ζεύγους αυτού των γονιδίων. Έχουν καταγραφεί πολλές μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου που αφορούν κύριως τη σύνθεση, την ικανότητα σύνδεσης και την ενδοκυττάρια μετακίνηση του LDL υποδοχέα. Στους ενήλικες μπορεί να εμφανισθεί και υπερτριγλυκεριδαιμία λόγω της αύξησης των επιπέδων των VLDL λιποπρωτεϊνών (τύπος IIβ). Ο τύπος αυτός χαρακτηρίζεται επίσης από εμφάνιση οζωδών ξανθωμάτων στη πλειονότητα των περιπτώσεων, ενώ ξανθελάσματα και γεροντοτόξο εμφανίζονται λιγότερο συχνά.

Η διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας τίθεται με τον ποσοτικό προσδιορισμό των LDL υποδοχέων, μέσω της αντίταξης καλλιεργείων ινοβλεστών του δέρματος και μονοκλωνικών φθορίζοντων αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα ή μέσω της τεχνικής R.F.L.P (Restriction Fragment Length Polymorphism).

Τελος, έχει αποδεχθεί ότι οι ομοζυγώτες εμφανίζουν στεφανιαία νόσο στην πρώτη δεκαετία της ζωής τους, ενώ οι ετεροζυγώτες περίπου στην Πέμπτη δεκαετία <sup>6,37</sup>

### δ<sub>2</sub>. Πολυγονιδιακή υπερχοληστερολαιμία (polygenetic Hypercholesterolemia):

Η υπερχοληστερολαιμία φαίνεται εδώ να οφείλεται στην επίδραση διαφορετικών γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ένα από τα γονίδια που φαίνεται να συμβάλλουν στην εκδήλωση της είναι το E<sub>4</sub> γονίδιο. Ο τύπος αυτός δεν συνοδεύεται συνήθως από δερματικές εκδηλώσεις αλλά από αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Ο Golsteiz υποστηρίζει ότι το 14% του συνόλου των ασθενών με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και τιμές χοληστερόλης >300 mg /dl παρουσιάζουν αυτό τον τύπο δυσλιπιδαιμίας <sup>4,38</sup>.

δ<sub>3</sub>. Οικογενώς ελαττωματική Απο Β100: οφείλεται σε μετάλλαξη της Απο Β - πρωτεΐνης και χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα LDL και αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου <sup>5</sup>

### δ<sub>4</sub>. Οικογενείς συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία: ΔΕΣ β<sub>2</sub>

**ε. Υπέρ Lp(α) λιποπρωτεΐναιμία:** αυτή η γενετική διαταραχή χαρακτηρίζεται - εκτός από αύξηση των επιπέδων των Lp(α) λιποπρωτεϊνών - και από αύξηση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης. Τέτοιοι ασθενείς αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου <sup>5,13</sup>

**ζ. Οικογενής υποβήτα λιποπρωτεΐναιμία:** Χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης (50 - 150 mg /dl) και LDL (50 ~ 90 mg /dl ).

Οι ασθενείς αυτής της μορφής φαίνεται ότι προστατεύονται από τη στεφανιαία νόσο <sup>5,6</sup>

**η. Αβήτα λιποπρωτεΐναιμία:** χαρακτηρίζεται από έλλειψη Απο Β, που έχει ως αποτέλεσμα αδυναμία παραγωγής χυλομικρών, VLDL και LDL. Έτσι στο πλάσμα ανευρίσκονται

μόνο οι HDL λιποπρωτεΐνες. Τέτοιοι ασθενείς παρουσιάζουν δυσαπορρόφηση λιπαρών οξέων μακράς αλύσου, λιποδιαλυτών βιταμινών και πολύ συχνά αναιμίες και νευρολογικές διαταραχές 5,6.

### Θ. Διαταραχές μεταβολισμού HDL λιποπρωτεϊνών:

Θ<sub>1</sub>. *Νόσος Tangier*: χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα HDL, Απο Α1, χοληστερόλης, LDL, αλλά και από ήπια υπερτριγλυκεριδαιμία. Επίσης παρατηρείται εναπόθεση εστέρων χαλχστερόλης στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και οι ασθενείς αυτής της μορφής έχουν διογκωμένες παρίσθμιες αμυγδαλές και ηπατοσπληνιμεγαλία. Σπάνια εμφανίζουν στεφανιαία νόσο παρά τα χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης τους <sup>39</sup>.

Θ<sub>2</sub>. *Οικογενής υποάλφα λιποπρωτεΐναιμία*: Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα HDL ~ χοληστερόλης και εκδήλωση στεφανιαίας νόσου σε μικρή ηλικία <sup>1,5</sup>.

Θ<sub>3</sub>. *Ανεπάρκεια LCAT*: Κληρονομείται με το αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και εκδηλώνεται μόνο στους ομοζυγώτες με χαμηλά επίπεδα HDL, υπερτριγλυκεριδαιμία, φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης, περιφερική νευροπάθεια και θολερότητα κερατοειδούς <sup>3,6</sup>.

Θ<sub>4</sub>. *Υπεράλφα λιποπρωτεΐναιμία*: χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα HDL πιθανότατα λόγω έλλειψης της C.E.T.P (βλέπε παραπάνω). Συνοδεύεται από μακροβιότητα <sup>4,5</sup>.

## ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ

Όπως προαναφέρθηκε διάφορες παθολογικές καταστάσεις αλλά και ορισμένα φάρμακα, είναι δυνατόν να προκαλέσουν διαταραχές στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών με αποτέλεσμα την εμφάνιση δυσλιπιδαιμιών(βλέπε πίνακα 2.4 και 2.5.) <sup>4</sup>.

Χαρακτηριστικό πάντως γνώρισμα των δευτεροπαθών δυσλιπιδαιμιών είναι η άμεση αποκατάστασή τους, μετά την εξάλειψη του αιτίου που τις προκάλεσε. Επισημαίνουμε ότι η εγκυμοσύνη είναι μια φυσιολογική κατάσταση που μπορεί να προκαλέσει δυσλιπιδαιμία.

### A1. Δυσλιπιδαιμία οφειλόμενη σε σακχαρώδη διαβήτη: Έχει

διαπιστωθεί ότι υπάρχει άμεση σχέση ανάμεσα στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών και στην καλή ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη. Όταν η ρύθμιση είναι ανεπαρκής, παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των VLDL και κατά συνέπεια και των τριγλυκεριδίων. Αυτό οφείλεται στην απουσία δράσης της ινσουλίνης (απόλυτης ή σχετικής, αναλόγως του τύπου του διαβήτη) που έχει σαν αποτέλεσμα: α) την αύξηση της κινητικότητας των ελεύθερων λιπαρών οξέων (Ε.Λ.Ο), από τον λιπώδη ιστό στο ήπαρ και β) τη μείωση του καταβολισμού των VLDL μέσω της LpL.



Τα επίπεδα των HDL είναι ιδιαίτερα χαμηλά λόγω μείωσης του καταβολισμού των VLDL μέσω της LpL καθώς και αύξησης του καταβολισμού των HDL<sub>2</sub> μέσω ηπατικής λιπάσης, που δείχνει να έχει αυξημένη δραστηριότητα στον μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Τα επίπεδα των LDL μπορεί να είναι επίσης αυξημένα στον αρρυθμιστο ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη εξ' αιτίας της μειωμένης δραστηριότητας των LDL υποδοχέων στο ήπαρ, αλλά και από την ενζυματική γλυκοζήλιωση των μορίων τους.

Επίσης τα μόρια των λιποπρωτεϊνών στο σακχαρώδη διαβήτη είναι περισσότερο εμπλουτισμένα σε τριγλυκερίδια απ' ό,τι σε κανονικές συνθήκες, γεγονός που τα καταστεί πλέον αθηρογόνα.

Άλλες διαταραχές που παρατηρούνται αρκετά συχνά στον αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη είναι: μη ενζυματική γλυκοζήλιωση των λιποπρωτεϊνών, οξειδωση των μορίων των LDL και διαταραχές ενζύμων και πρωτεϊνών όπως LCAT και C.E.T.P αντίστοιχα <sup>29,40,41</sup>.

**A2. Δυσλιπιδαιμία οφειλόμενη σε παχυσαρκία:** η σημαντικότερη διαταραχή των λιπιδίων που παρατηρείται στην παχυσαρκία, είναι η υπερπαραγωγή των VLDL, που έχει σαν αποτέλεσμα την υπερτριγλυκεριδαιμία. Το φαινόμενο αυτό θεωρείται ότι οφείλεται, στην αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και στην υπερινσουλιναιμία, που παρατηρούνται συχνά στους παχύσαρκους, παρά τις φυσιολογικές τιμές σακχάρου τους. Αρκετές όμως φορές, η υπερπαραγωγή των VLDL αντισταθμίζεται από την αύξηση της δραστηριότητας της LpL που συμβάλλει στη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων τριγλυκεριδίων.

Παρά τον αυξημένο καταβολισμό των VLDL σε LDL δεν παρατηρείται υπερχοληστερολαιμία, λόγω της ενεργοποίησης του μηχανισμού απομάκρυνσης των LDL από την κυκλοφορία.

Πάντως η ταχεία υδρόλυση των VLDL συντελεί στη δημιουργία μικρών και πυκνών μορίων LDL (LDL - IV) που είναι περισσότερο αθηρογόνα. Αυτό σημαίνει ότι φυσιολογικές τιμές λιπιδίων στους παχύσαρκους δεν μαρτυρούν πάντοτε φυσιολογικό μεταβολισμό λιπιδίων τους. Άλλη χαρακτηριστική διαταραχή στους παχύσαρκους είναι τα χαμηλά επίπεδα των HDL. Επισημαίνουμε ότι η κατανομή λίπους, παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της δυσλιπιδαιμίας. Έχει διαπιστωθεί ότι η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και η δυσλιπιδαιμία είναι εντονότερες στην παχυσαρκία κεντρικού τύπου, συγκριτικά με αυτές του περιφερικού τύπου (π.χ. στο σύνδρομο X).

Τέλος ν' αναφέρουμε ότι πολλές φορές, μετά από απότομη απώλεια βάρους, είναι δυνατόν να εμφανισθεί προσωρινή υπερχοληστερολαιμία <sup>4,41,42</sup>.

**A3. Δυσλιπιδαιμία οφειλόμενη σε έμφραγμα του μυοκαρδίου:** Ύστερα από έμφραγμα μυοκαρδίου παρατηρείται αύξηση των επιπέδων τριγλυκεριδίων, κυρίως στο διάστημα της 3<sup>ης</sup> ως και της 6<sup>ης</sup> εβδομάδας. Αντίθετα στο διάστημα της 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> εβδομάδας, παρατηρείται σημαντική μείωση των επιπέδων χοληστερόλης και LDL οι οποίες επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα μετά την παρέλευση τριών ως και τεσσάρων μηνών <sup>6,20</sup>.

**A4. Δυσλιπιδαιμία οφειλόμενη στην δυσλειτουργία του ήπατος:** κάθε οξεία ηπατοκυτταρική διαταραχή συνοδεύεται συνήθως από σημαντικό βαθμό υπερτριγλυκεριδαιμία και χαμηλά επίπεδα HDL, πιθανότατα λόγω ελάττωσης της δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης. Τα χαμηλά επίπεδα της HDL είναι επίσης πιθανό να οφείλονται στην ελάττωση παραγωγής και έκκρισης του ενζύμου LCAT, με αποτέλεσμα τη διακοπή της διαδικασίας της εστεροποίησης χοληστερόλης, στα μόρια των HDL.

Η λιποπρωτεΐνη X είναι άλλη μια σπάνια παθολογική μορφή λιποπρωτεΐνης που παρατηρείται στην ενδοηπατική και εξωηπατική χολόσταση. Περιέχει φωσφολιπίδια, ελεύθερη χοληστερόλη, αποπρωτεΐνη X, καθώς και μικρές ποσότητες τριγλυκεριδίων <sup>2,4,29</sup>.

**A5. Δυσλιπιδαιμία οφειλόμενη σε λοιμώξεις:** κάποιοι ασθενείς με βαριά λοίμωξη από Gram αρνητικά μικρόβια παρουσιάζουν προσωρινή υπερτριγλυκεριδαιμία. Επίσης οι μισοί περίπου ασθενείς με θετικό Η.Ι.Ν εμφανίζουν ήπια υπερτριγλυκεριδαιμία, ενώ αντίθετα αυτοί που νοσούν έχουν σαφώς πιο αυξημένες τιμές. Γεγονός που πιστεύεται ευρέως ότι οφείλεται στην έκκριση κυτοκινών που έχουν την ιδιότητα ν' αναστέλλουν την αποδόμηση των τριγλυκεριδίων.

Σημειώνουμε ότι είναι δυνατό να παρατηρηθεί επίσης και μείωση των επιπέδων χοληστερόλης, μετά από λοίμωξη οφειλόμενη σε Gram θετικά μικρόβια. <sup>4,25</sup>

**A6. Δυσλιπιδαιμία οφειλόμενη στην κατάχρηση Αλκοόλ:** η κατάχρηση αλκοόλ (αλκοολισμός) είναι συνήθης αιτία υπερτριγλυκεριδαιμίας. Η οξειδωση της αιθυλικής αλκοόλης στο ήπαρ απελευθερώνει ελεύθερα λιπαρά οξέα που χρησιμεύουν στην σύνθεση τριγλυκεριδίων. Άλλος μηχανισμός εκδήλωσης υπερτριγλυκεριδαιμίας είναι η ελάττωση της δραστηριότητας της LpL.

Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ προκαλεί αύξηση των επιπέδων των HDL (κυρίως των HDL<sub>3</sub>), που επιτυγχάνεται μέσω της ελάττωσης των συγκεντρώσεων της πρωτεΐνης C.E.T.P και της αποπρωτεΐνης E, καθώς επίσης και μέσω της αύξησης της αποπρωτεΐνης A1. Ο προστατευτικός ρόλος των HDL<sub>3</sub> έναντι των παθήσεων του καρδιαγγειακού συστήματος παραμένει αδιευκρίνιστος, αφού ως τώρα πιστεύεται ότι μόνον οι HDL<sub>2</sub> διαδραματίζουν τέτοιο ρόλο.

Αντίθετα η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ συντελεί στη δημιουργία πυκνών και μικρών μορίων LDL, που θεωρούνται περισσότερο αθηρογόνα, καθώς και στην ελάττωση της συγγένειας των LDL υποδοχέων τους <sup>3,43</sup>.

**A7. Δυσλιπιδαιμία οφειλόμενη σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (X.N.A):** στη X.N.A παρατηρείται μόνο υπερτριγλυκεριδαιμία, ενώ υπερχοληστερολαιμία παρατηρείται όταν συνυπάρχει νεφρωσικό σύνδρομο. Η υπερτριγλυκεριδαιμία οφείλεται στην αύξηση των VLDL και στην μείωση της απομάκρυνσης τους. Τα επίπεδα των HDL στην X.N.A

είναι χαμηλά συνήθως σε σχέση με αυτά των υγιών ατόμων και έχουν παθολογική σύσταση λόγω μειωμένης δραστηριότητας του ενζύμου LCAT.

Πρέπει να σημειωθεί ότι οι διαταραχές των λιπιδίων συνήθως δεν εξαλείφονται ύστερα από μεταμόσχευση νεφρού, γεγονός στο οποίο φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα <sup>4,6</sup>.

### **B1. Δυσλιπιδαιμία οφειλόμενη σε υποθυρεοειδισμό:** ΔΕΣ Κεφάλαιο III.

**B2. Δυσλιπιδαιμία οφειλόμενη στο νεφρωσικό σύνδρομο:** η υπολευκωματιναιμία του νεφρωσικού σπυδρόμου φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην δυσλιπιδαιμία που παρατηρείται, διότι επιτρέπει τη μεταφορά αυξημένων ελεύθερων λιπαρών οξέων (E.A.O) στο ήπαρ, όπου μετατρέπονται σε τριγλυκερίδια.

Όσο αφορά το σκέλος της υπερτριγλυκεριδαιμίας, στην συνδυασμένη αυτή μορφή δυσλιπιδαιμίας, φαίνεται να οφείλεται στην υπερνσουλιναίμια που προκαλείται από την επίκτητη αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, ενώ το άλλο της υπερχοληστερολαιμίας, πιστεύεται ότι οφείλεται στην αύξηση της σύνθεσης των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν Apo B, καθώς και στην αύξηση της κάθαρσης (καταβολισμού) των VLDL σε LDL <sup>1,14</sup>.

**B3. Δυσλιπιδαιμία οφειλόμενη σε αυτοάνοσα νοσήματα:** Δυσλιπιδαιμία από αυτοάνοσα νοσήματα είναι σπάνια και εκδηλώνεται συνήθως με τη μορφή συνδυασμένης δυσλιπιδαιμίας. Πιστεύεται ότι ο μηχανισμός πρόκλησης της είναι δια μέσου της δημιουργίας αντισωμάτων που δεσμεύουν ή τροποποιούν τη δράση των λιποπρωτεϊνικών ενζύμων (όπως η LpL και HpL), των αποπρωτεϊνών και των υποδοχέων. Βέβαια η αναγκαία χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, κυρίως γλυκοκορτικοειδών, παίζει ρόλο στην εκδήλωση αυτής της μορφής δυσλιπιδαιμίας <sup>4,6</sup>.

Με την ολοκλήρωση της παρουσίασης των παθολογικών καταστάσεων που μπορούν να προκαλέσουν την εκδήλωση δευτεροπαθών δυσλιπιδαιμιών, είναι σκόπιμο ν' αναφερθούμε και στις κυριότερες φαρμακευτικές ουσίες, που χορηγούμενες στα πλαίσια κάποιας φαρμακευτικής αγωγής, για την αντιμετώπιση άλλων παθήσεων είναι δυνατό να προκαλέσουν δυσλιπιδαιμίες. (βλέπε πίνακα 2.5).

**Γλυκοκορτικοειδή:** Τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν αύξηση όλων σχεδόν των λιποπρωτεϊνών του αίματος. Η αύξηση αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη. Τα τριγλυκερίδια αυξάνονται λόγω της υπερπαραγωγής των VLDL, ενώ η χοληστερόλη αυξάνεται λόγω της επίσης αυξημένης μετατροπής των VLDL σε LDL. Όσο για την αύξηση των HDL πιστεύεται ότι οφείλεται στην αναστολή του ενζύμου ηπατικής λιπάσης καθώς και στην ελάττωση των επιπέδων της πρωτεΐνης C.E.T.P <sup>4,31</sup>.

- **Ορμόνες του φύλου:** η χορήγηση οιστρογόνων από το στόμα, συνεπάγεται ελάττωση των συγκεντρώσεων των LDL και αύξηση εκείνων των HDL και των τριγλυκεριδίων. Αντίθετα η επιδερμική χορήγηση έχει ως συνέπεια μικρές μεταβολές των λιπιδίων. Τα οιστρογόνα μειώνουν τη χοληστερόλη μέσω ενεργοποίησης της σύνθεσης των LDL υποδοχέων, ενώ παράλληλα αυξάνουν τα τριγλυκερίδια μέσω αύξησης της σύνθεσης των VLDL καθώς και αναστολής της αποδόμησης τους από την LpL. Η αύξηση των συγκεντρώσεων των HDL, και κυρίως των HDL<sub>2</sub>, φαίνεται να οφείλεται κυρίως στην ελάττωση της αποδόμησης τους από την ηπατική λιπάση.

Η προγεστερόνη γενικά και κυρίως η C19 προγεστερόνη προκαλεί αύξηση των επιπέδων των LDL και ελάττωση των επιπέδων των HDL (κατα εξοχήν των HDL<sub>2</sub>). Η χορήγηση πάντως μεδροξυπρογεστερόνης (provera), που είναι C21 προγεστερόνη, δεν φαίνεται να επιδρά σημαντικά στο μεταβολισμό των λιπιδίων.

Τα ανδρογόνα (και τα στεροειδή αναβολικά) που λαμβάνονται από το στόμα, προκαλούν σημαντική ελάττωση των επιπέδων των HDL (κυρίως των HDL<sub>2</sub>) γεγονός που θεωρείται ότι οφείλεται στην αύξηση της δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης. Σημειώνεται ότι σε δόση αποκατάστασης παρατηρούνται πολύ μικρές μεταβολές<sup>6,45</sup>.

- **Αντιυπερτασικά φάρμακα:** Τα διουρητικά, κυρίως οι θειαζίδες και εκείνα της αγκύλης αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης, των LDL, Apo B, τριγλυκεριδίων και ελαττώνουν εκείνες των HDL. Η εμφανιζόμενη υπερτριγλυκεριδαιμία οφείλεται στην εντατικοποίηση της σύνθεσης και έκκρισης των VLDL από το ήπαρ, πιθανότατα λόγω της υπερινσουλιναϊμίας που παρατηρείται.

Έχει διαπιστωθεί ότι η ενεργοποίηση των B υποδοχέων δραστηριοποιεί την LPL, ενώ η ενεργοποίηση των A υποδοχέων την αναστέλλει. Έτσι εξηγείται πως οι B αναστολείς που «μπλοκάρουν» τους B υποδοχείς, επιδρούν δυσμενώς στα λιπίδια, ενώ αντίθετα οι A αναστολείς, που μπλοκάρουν τους A υποδοχείς επιδρούν θετικά.

Τέλος, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, δεν φαίνεται να επιδρούν σημαντικά στο μεταβολισμό των λιπιδίων<sup>31,41</sup>.

- **Λοιπά φάρμακα:** Τα περισσότερα αντιεπιληπτικά προκαλούν αύξηση των επιπέδων των HDL και των Apo A1, δια μέσου της ενεργοποίησης της δραστηριότητας των μικροσωματικών ενζύμων του ήπατος. Οι διγοανίδες προκαλούν μείωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων και των LDL με διαφορετικό μηχανισμό, εκείνον της απώλειας βάρους.

Η κυκλοσπορίνη λόγω της ιδιότητας της μη υδατοδιαλυτότητας, μεταφέρεται στην κυκλοφορία, δια μέσου των λιποπρωτεϊνών του αίματος και κυρίως δια μέσου των LDL, που έχει ως αποτέλεσμα να αλληλεπιδρά μαζί με τους ειδικούς υποδοχείς των LDL στο ήπαρ και να καθυστερεί την αποδόμηση των LDL μορίων. Με τον τρόπο αυτό τα επίπεδα των LDL στο πλάσμα μπορούν ν' αυξηθούν ως 30% περίπου<sup>4,20</sup>.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ

Σ' όλα τα θεραπευτικά σχήματα των δυσλιπιδαιμιών, συμπεριλαμβάνεται απαραίτητα ενδεδειγμένη διαίτα χαμηλής περιεκτικότητας σε ζωικά λίπη, γενικότερη αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και κατάλληλη σωματική άσκηση, με ή χωρίς συνδυασμό λήψης φαρμακευτικής αγωγής. Θ' αναφερθούμε ξεχωριστά σε καθέναν απ' τους τρόπους που συνιστούν την θεραπευτική αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών.

- **Δίαιτα:** ο σημαντικότερος από τους εξωτερικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα των λιπιδίων είναι η διαιτητική κατανάλωση λίπους και χοληστερόλης. Οι περισσότερες μελέτες αποδεικνύουν ότι αυξημένη πρόσληψη χοληστερόλης και κεκορεσμένων λιπών (πέραν των φυσιολογικών αναγκών) προκαλεί αύξηση των λιπιδίων του αίματος, τα οποία μειώνονται όταν τα υπερλιπιδαιμικά άτομα τεθούν σε διαίτα χαμηλής περιεκτικότητας σε χοληστερόλη και κεκορεσμένα λίπη.

Ο περιορισμός των ημερήσια προσλαμβανόμενων θερμίδων, είναι το πρώτο βήμα σε περιπτώσεις παχυσαρκίας. Επίσης σε πρώτη φάση, προτείνεται ο περιορισμός του ολικού λίπους των τροφών, σε ποσοστό κάτω του 30% του συνόλου των προσλαμβανόμενων θερμίδων. Συγκεκριμένα προτείνεται, περιορισμός των κεκορεσμένων λιπών, κάτω από το 10% των συνολικών θερμίδων αρχικά και σε δεύτερη φάση κάτω από το 7% (βλέπε πίνακα 2.6 που ακολουθεί). Συμπληρωματικά συνιστάται η αύξηση κατανάλωσης διαλυτών φυτικών ινών.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 2:6

#### Φάσεις I + II (step I + II κατά NCEP\*)

#### υπολιπιδαιμικής διαίτας

Συστατικά Τροφής	Προσλαμβ. Θερμίδες Φάση I (step I)	Προσλαμβ. Θερμίδες Φάση II (step II)
Ολικό λίπος	< 30%	< 30%
Κεκορεσμένα λίπη	μέχρι 10%	< 7%
Πολυακόρεστα λίπη	μέχρι 10%	μέχρι 10%
Μονοακόρεστα λίπη	10 - 15%	10-15%
Υδατάνθρακες	50 - 60%	50 - 60%
Πρωτεΐνες	15%	15%

\* NCEP: (National Cholesterol Education Program).

Να επισημάνουμε πως παρ'όλη την σημαντική ελάττωση που επέρχεται στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων μετά την τροποποίηση των διαιτητικών συνηθειών και την απώλεια βάρους, αναμένεται μόνο 5 - 15% μείωση της ολικής χοληστερόλης κατόπιν αυστηρής δίαιτας.

Πρέπει ν' αναφερθεί ότι το 30% του συνόλου των υπερχοληστερολαιμικών ασθενών, αποδεικνύονται ανθεκτικοί στη δίαιτα, με αποτέλεσμα ελάχιστη διακύμανση (μείωση) των επιπέδων της χοληστερόλης τους κατόπιν υποχοληστερολαιμικής δίαιτας<sup>46-50</sup>.

- **Σωματική άσκηση:** Η συστηματική αερόβια άσκηση, συντελεί στη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και στην αύξηση των επιπέδων των HDL. Επίσης ελαττώνει την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, μειώνει το βάρος του σώματος και επιδρά θετικά στην ψυχολογική διάθεση. Ειδικότερα έχει διαπιστωθεί ότι η τακτική σωματική άσκηση μειώνει την ολική χοληστερόλη κατά 5-10%, ενώ εντυπωσιακότερα αποτελέσματα παρατηρούνται στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων που μειώνονται μέχρι 30 - 40%, ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους και του είδους της διατροφής. Επίσης εντυπωσιακά αποτελέσματα παρατηρούνται και στα επίπεδα των HDL που αυξάνονται μέχρι 20 - 25%.

Σχετικές μελέτες αποδεικνύουν πως η καθημερινή και λογική σε ένταση σωματική άσκηση, συντελεί στην ελάττωση της προσλαμβανόμενης τροφής και κυρίως των λιπαρών τροφών, στα παχύσαρκα άτομα. Επιπλέον ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων, ανεξάρτητα από τα επίπεδα των λιπιδίων του πλάσματος.

Τα αθλήματα που συνιστώνται στους δυσλιπιδαιμικούς είναι το γρήγορο βάδισμα, το jogging, η ποδηλασία, το κολύμπι, ο χορός κ.α. Ο έντονος βαθμός άσκησης πάντως μπορεί να αποβεί επικίνδυνος, σε άτομα που δεν είναι συνηθισμένα από νεαρές ηλικίες ή σε άτομα με ήδη εγκατεστημένη αθηρωματώση, λόγω του αυξημένου κινδύνου καρδιακού επεισοδίου κατά τη διάρκεια της άσκησης. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται μέτρια αύξηση της σωματικής δραστηριότητας ξεκινώντας με καθημερινό βάδισμα ½ - 1 ώρας. Ιδανικό σχήμα άσκησης που συνιστάται στους δυσλιπιδαιμικούς είναι: 45' ημερήσιας άσκησης, 4 - 5 φορές εβδομαδιαίως. Τα πρώτα 10 - 15' πρέπει να προηγείται προθέρμανση και τα υπόλοιπα 20 - 30' λεπτά αερόβια άσκηση. Στο τέλος συνιστάται χαλάρωση διάρκειας 5 - 10 λεπτών<sup>51,52</sup>.

- **Φαρμακευτική αγωγή:** Πριν από την έναρξη οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής για την καταπολέμηση της δυσλιπιδαιμίας, πρέπει να εξαντληθούν τα περιθώρια που μας επιτρέπουν η δίαιτα και η άσκηση. Μόνο σε περίπτωση που αποδειχθούν αναποτελεσματικά (ύστερα από εφαρμογή 3-6 μηνών) και σε μορφές σοβαρής οικογενούς δυσλιπιδαιμίων ενδείκνυται η χορήγηση φαρμάκων.

Θα αναφέρομε παρακάτω τα ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα, καθώς και τις κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες τους:

-Ιοντοανταλλακτικές ρητίνες: στην κατηγορία αυτή ανήκουν η χοληστεραμίνη (Questran) και χολεσιπόλη. Χρησιμοποιούνται κυρίως στην υπερχοληστερολαιμία. Οι κύριες

ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκληθούν από την λήψη τους είναι: δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, και σπάνια διάρροια. Επίσης επηρεάζουν την απορρόφηση άλλων φαρμάκων.

- Στατίνες: Στην κατηγορία αυτή ανήλουν οι: λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, πραβαστατίνη και η ατροβαστατίνη. Χρησιμοποιούνται κυρίως στην υπερχοληστερολαιμία και ο μηχανισμός δράσης τους οφείλεται στην αναστολή του ενζύμου HMG - GOA. Οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες τους είναι εξανθήματα, ήπιες γαστρεντερικές εκδηλώσεις, αύξηση CPK και ηπατικών ενζύμων καθώς και μυοπάθειες (κυρίως όταν συνδυάζονται με φιμπράτες).

-Νικοτινικό οξύ και παράγωγα του: (Στην Ελλάδα κυκλοφορεί μόνο το παράγωγο του (acipimox)). Χρησιμοποιείται στη συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του νικοτινικού οξέος είναι η έντονη ερυθρότητα του προσώπου (flush), το κοιλιακό άλγος, η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, υπερούριχαιμία, ενώ του acipimox είναι η ερυθρότητα, ο κνησμός, η διάρροια η ναυτία και η καφαλαλγία.

-Φιμπράτες: στην κατηγορία αυτή ανήκουν η μπεζαφιμπράτη, φενοφιμπράτη η ετοφιμπράτη και η γκεμφιπροζίλη. Χρησιμοποιούνται κυρίως στην υπετριγλυκεριδαιμία και στην ήπια συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες τους είναι: λιθογόνος δράση, επιγαστραλγία, λευκοπενία, αύξηση ηπατικών ενζύμων καθώς και αύξηση CPK και μυοσίτιδα, κυρίως όταν συνδυάζονται με στατίνες.

-Ιχθυέλαια ή ω<sup>3</sup> λιπαρά οξέα: Χρησιμοποιούνται κυρίως στην ήπια υπετριγλυκεριδαιμία. Η σημαντικότερη παρενέργεια τους είναι η αύξηση βάρους .

-Προβουκόλη: (δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα): χρησιμοποιείται μόνο για την υπερχοληστερολαιμία. Πιστεύεται ότι έχει αντιοξειδωτική δράση. Οι κυριότερες παρενέργειες της είναι τα γαστρεντερικά ενοχλήματα, παράταση διαστήματος Q - T και πόκληση καρδιακής αρρυθμίας <sup>3,4,51,52,53</sup>.

# III. ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

## Γενικά περί θυροειδούς

Ο θυροειδής είναι ο πρώτος ενδοκρινής αδένας που σχηματίζεται στον άνθρωπο, αφού η ανάπτυξη του αρχίζει από την 4<sup>η</sup> κιόλας εβδομάδα της εμβρυακής ζωής και ολοκληρώνεται την 7<sup>η</sup> με την κάθοδο του από την βάση της γλώσσας, στο εμπρόσθιο τμήμα της τραχείας όπου εκτείνεται πάνω από το θυροειδικό χόνδρο του λάρυγγα. Η σύνθεση των θυροειδικών ορμονών, αρχίζει όμως μετά το πέρας της 10ης εβδομάδας.

Το βάρος του φυσιολογικού θυροειδούς στα ενήλικα άτομα είναι περίπου 20 gr και είναι λίγο μεγαλύτερος στις γυναίκες. Είναι δυνατόν να ψηλαφηθεί στην πλειονότητα του γυναικείου πληθυσμού, ενώ στους άνδρες η ψηλάφηση του γίνεται δυσκολότερα εξ' αιτίας της επικάλυψης του από τους στερνοκλειδομαστοειδείς μύς.

Ο θυροειδής αδένες αποτελείται από δύο λοβούς και από αυτούς ο δεξιός είναι μεγαλύτερος του αριστερού. Οι δύο λοβοί συνδέονται με τον ισθμό και σε ποσοστό 50% των περιπτώσεων σχηματίζουν έναν κώνο, ο οποίος και εξ' αιτίας του σχήματος του καλείται πυραμοειδής λοβός.

Ο κάθε λοβός χωρίζεται από το συνδετικό ιστό σε λοβία που με την σειρά τους χωρίζεται σε μικρότερα μέρη, τα θυλάκια. Τα θυλάκια είναι οι μικρότερες λειτουργικές μονάδες του θυροειδούς και αποτελούνται από μια στοιβάδα επιθηλιακών κυττάρων.

Η αιμάτωση του θυροειδούς είναι ιδιαίτερα πλούσια και πραγματοποιείται δια μέσου της άνω και της κάτω θυροειδικής αρτηρίας που αποτελούν κλάδους της έξω καρωτίδας και της υποκλειδίου αντίστοιχα, ενώ οι φλέβες του εκβάλλουν στην σφαγίτιδα ή στην ανώνυμη φλέβα<sup>56, 57</sup>

Η σύνθεση και η έκκριση των θυροειδικών ορμονών απαρτίζουν τη βασική λειτουργία του θυροειδούς αδένος, η οποία διακρίνεται στα εξής στάδια:

1. **Παγίδευση των ιωδίου:** Το ανόργανο ιώδιο που έχει προσληφθεί από τις τροφές, ανάγεται στο έντερο σε ιόντα ιωδίου που απορροφώνται εύκολα. Στη συνέχεια παγιδεύονται από τα θυροειδικά κύτταρα με ενεργητικό μηχανισμό και σε ποσότητα 40 ~ 50 φορές μεγαλύτερη (κάποτε μπορεί να φθάνει και τις 200) απ' ό τι στο πλάσμα.

2. **Οξειδωση του ιωδίου:** Τα ιόντα του ιωδίου που παγιδεύτηκαν από τα θυροειδικά κύτταρα, κατά το στάδιο αυτό οξειδώνονται γρήγορα υπό την επίδραση του ενζύμου υπεροξειδάση (TPO) που είναι μικροσωμιακό αντιγόνο.



3. **Ιωδίωση:** Το επόμενο στάδιο είναι η σύνδεση του ιωδίου με τις ρίζες της τυροσίνης, που είναι προσκολλημένες στο μόριο της θυρεοσφαιρίνης. Η ιωδίωση πραγματοποιείται και αυτή υπό την επίδραση του ενζύμου υπεροξειδάση ((TPO).

Διευκρινίζουμε ότι η θυρεοσφαιρίνη είναι γλυκοπρωτεΐνη αποκλειστικά θυρεοειδικής προέλευσης, που αντιπροσωπεύει το 75% του συνόλου των πρωτεϊνών που παράγονται από το θυρεοειδή. Σε κάθε θυρεοσφαιρίνη υπάρχουν 110 μόρια τυροσίνης, από τα οποία μόνον τα 8 χρησιμοποιούνται στη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Η θυρεοσφαιρίνη ανιχνεύεται στη συστηματική κυκλοφορία σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις.

4. **Σύζευξη:** Αποτέλεσμα της σύνδεσης του ιωδίου με τις ρίζες της τυροσίνης μέσα στη θυρεοσφαιρίνη είναι η δημιουργία μονοιωδοτυροσίνης (MIT) και διωδροτυροσίνης (DIT). Ακολουθεί σύζευξη των μορίων τους. Από την σύζευξη ενός μορίου MIT μ' ένα μόριο DIT προκύπτει Τριιωδοθυρονίνη ( $T_3$ ), ενώ από την σύζευξη μεταξύ δύο μορίων DIT προκύπτει η θυροξίνη ( $T_4$ ).

5. **Αποθήκευση** Μετά την παραγωγή τους οι θυρεοειδικές ορμόνες  $T_3$  και  $T_4$ , αποθηκεύονται όπως είναι συνδεδεμένες με την θυρεοσφαιρίνη, στο κολλοειδές.

6. **Έκκριση:** Στο τελικό στάδιο πραγματοποιείται η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα μέσω της πινοκύττωσης σταγονιδίων κολλοειδούς από τα θυρεοειδικά κύτταρα και πρωτεόλυσης της θυρεοσφαιρίνης από ειδικές πρωτεάσες και πεπτιδάσες. Το ιώδιο που απελευθερώνεται επαναχρησιμοποιείται στο μεγαλύτερο του ποσοστό.

Η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών ρυθμίζεται από την θυρεοτρόπο ορμόνη (TSH) που είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται στα βασεόφιλα κύτταρα του πρόσθιας υπόφυσης. Αποτελείται από δύο υποομάδες, την  $\alpha$  και την  $\beta$ . Δραστηριοποιείται μόνο μετά τη σύνδεσή της με ειδικούς υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια του θυρεοειδούς και την ενεργοποίηση της αδενалиκής κυκλάσης.

Η TSH πέρα από την ρύθμιση της έκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών, ρυθμίζει επίσης την πρόσληψη ιωδίου από τα θυρεοειδικά κύτταρα, τη δράση του ενζύμου υπεροξειδάση (TPO), τη σύζευξη των MIT και DIT, καθώς και την αιμάτωση του θυρεοειδούς. Όσο για τη ρύθμιση της δικής της σύνθεσης και έκκρισης, οφείλεται στην TRH (Thyrotropin releasing Hormone), ένα τριπεπτίδιο που παράγεται στον υποθάλαμο και μεταφέρεται στην υπόφυση μέσω του πυλαίου συστήματος<sup>58, 59</sup>.

Όσον αφορά την θυροξίνη ( $T_4$ ), αμέσως μετά την έκκρισή της, συνδέεται με δεσμευτικές πρωτεΐνες (κυρίως με την T.B.G) σε ποσοστό 99,97%, ενώ η τριιωδοθυρονίνη ( $T_3$ ) συνδέεται σε ποσοστό 99,7%. Με τον τρόπο αυτό οι θυρεοειδικές ορμόνες που απομένουν σ' ελεύθερη μορφή, που είναι και οι δραστικές, ανευρίσκονται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, συγκριτικά με το σύνολο αυτών των ορμονών.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής τους είναι: μία εβδομάδα της  $T_4$  και μία μόνο μέρα της  $T_3$ .

Οι θυρεοειδικές ορμόνες χρησιμεύουν γενικότερα ως ρυθμιστές της λειτουργίας, των περισσότερων επιμέρους συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού και η κατανόηση της επίδρασή τους γίνεται περισσότερο εφικτή δια μέσου της μελέτης των συμπτωμάτων που εμφανίζονται στις περιπτώσεις υπό - ή υπερλειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος.

Ειδικότερα οι θυρεοειδές ορμόνες πέραν του ρόλου τους στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, θεωρείται ότι διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο:

α) στην ανάπτυξη του σκελετού

β) και την ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος κατά την βρεφική ηλικία,

γ) στον μεταβολισμό λευκωμάτων και υδατανθράκων,

δ) στην αύξηση απορρόφησης της γλυκόζης καθώς και της κατανάλωσής της από τους ιστούς.

ε) στην αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου από πολλούς ιστούς όπως το μυοκάρδιο, (εξαιρουμένου του εγκεφάλου).

στ) στην αύξηση της γλυκογονολυτικής δράσης των κατεχολαμινών καθώς και στη ρύθμιση του αριθμού των υποδοχέων τους.

ζ) στην επιτάχυνση της αποδόμησης πολλών ορμονών και ενζύμων, όπως της ινσουλίνης.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες καταβολίζονται κυρίως δια μέσου της απομάκρυνσης των μορίων του ιωδίου στο ήπαρ, στους νεφρούς αλλά και στους περιφερικούς ιστούς (αποϊωδίωση). Τέλος να επισημάνουμε ότι ο θυρεοειδής αδένας περιέχει εκτός από θυλακιώδη κύτταρα και παραθυλακιώδη ή αλλιώς κύτταρα C, που ευθύνονται για την παραγωγή καλσιτονίνης <sup>58, 60, 61</sup>

## Υποθυρεοειδισμός

**Υποθυρεοειδισμός** είναι το σύνδρομο εκείνο κατά το οποίο παρατηρείται επιβράδυνση των μεταβολικών λειτουργιών, που οφείλεται στην παροχή ανεπαρκών ποσοτήτων δραστικών θυρεοειδικών ορμονών από τον θυρεοειδή αδένα στους ιστούς.

Η ανεπάρκεια του θυρεοειδούς να παρέχει τις απαραίτητες ποσότητες δραστικών ορμονών μπορεί να οφείλεται σε: διάφορα αίτια τα κυριότερα από αυτά είναι τα αναφερόμενα στον πίνακα 3.1 <sup>62, 63</sup>.

Η συχνότητα του υποθυρεοειδισμού κυμαίνεται από 0,5 - 1,5%. Είναι πιο συχνός σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας, όπου η συχνότητα του ξεπερνά το 3%.

Συχνότερο αίτιο υποθυρεοειδισμού στις αναπτυγμένες χώρες είναι η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (χρόνια λεμφοκυτταρική) Hashimoto, η οποία προσβάλλει κυρίως γυναίκες μέσης ηλικίας, ενώ στις χώρες του τρίτου κόσμου είναι η ιωδοπενία <sup>59, 64</sup>

## ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1

### Κυριότερα αίτια υποθυρεοειδισμού

---

#### A. Απουσία θυρεοειδικού ιστού οφειλόμενη σε:

- Αγενεσία ή υποπλασία του θυρεοειδούς
- Θυρεοειδεκτομή
- Ακτινοβολία (π.χ. I131)
- Φλεγμονές
- Αυτοάνοση ατροφία (ιδιοπαθής)

---

#### B. Διαταραχές βιοσύνθεσης θυρεοειδικών ορμονών

##### οφειλόμενες σε:

- Ιωδοπενία
- Βρογχοκληρογόνα (π.χ. λάχανο, σόγια, λίθιο κ.α)
- Συγγενείς διαταραχές (δυσαρμονογένεση)
- Υπερβολική λήψη ιωδίου
- Αυτοάνοση διαταραχή

---

#### Γ. Μη διέγερση του θυρεοειδικού ιστού οφειλόμενη σε:

- Υποφυσιογενή υποθυρεοειδισμό (πανυποφυσισμός, μεμονωμένη ανεπάρκεια TSH)
- Υποθαλαμικό υποθυρεοειδισμό

---

#### Παρατηρείται ότι:

α. Στις περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού οφειλόμενου στους παράγοντες των κατηγοριών A και B τα επίπεδα της TSH είναι υψηλά, ενώ σε αυτές της κατηγορίας Γ είναι χαμηλά.

β. Στους υποθυρεοειδικούς ασθενείς των κατηγοριών A και Γ δεν εμφανίζεται βρογχοκλήλη, ενώ σ' αυτούς της κατηγορίας B προϋπήρχε ή συνεχίζει να υπάρχει βρογχοκλήλη.

γ. Η χρήση του όρου «υποφυσιογενής ή υποθαλαμικός» είναι προτιμότερη από αυτήν του όρου «δευτερογενής υποθυρεοειδισμός».

---

## • Κλινική εικόνα υποθυρεοειδισμού

Οι εκδηλώσεις του υποθυρεοειδισμού, με την έννοια της εμφάνισης συμπτωμάτων στα διάφορα συστήματα του οργανισμού, εντοπίζονται κυρίως:

- Στο **καρδιαγγειακό σύστημα** όπου παρατηρούνται: βραδυκαρδία, καρδιομεγαλία και σπάνια περικαρδιακή συλλογή. Επίσης χαρακτηριστική μείωση της καρδιακής παροχής, λόγω της ελάττωσης της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και ταυτόχρονη αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων. Πολλές φορές η εμφάνιση υποθυρεοειδισμού σ' έναν ασθενή που υποφέρει ήδη από στηθάγχη, μπορεί να επιδράσει θετικά και να επιφέρει βελτίωση της στηθάγχης, λόγω μείωσης των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, αλλά και λόγω της μείωσης της γενικότερης δραστηριότητας του υποθυρεοειδικού ατόμου. Τέλος το Η.Κ.Γ τέτοιων ασθενών δείχνει χαρακτηριστική παράταση Q - T διαστήματος και χαμηλά δυναμικά κυμάτων P και T<sup>62, 65</sup>.

- Στο **αιμοποιητικό σύστημα** όπου παρατηρείται: αναιμία, τουλάχιστον στο 30% του συνόλου των υποθυρεοειδικών. Αυτή μπορεί να οφείλεται σε διάφορα αίτια όπως: αύξηση του όγκου του πλάσματος ανεπάρκεια σιδήρου (λόγω μηνορραγιών και δυσσπορόφησης) και έλλειψη B12 (στα πλαίσια αυτοάνοσων νοσημάτων).

Επίσης μπορεί να παρατηρηθούν διαταραχές των παραγόντων πήξεως, δυσλειτουργία αιμοπεταλίων και ευθραυστότητα τριχοειδών<sup>57, 66</sup>

- Στο **γαστρεντερικό σύστημα**: όπου παρατηρούνται δυσκοιλιότητα, δυσσπορόφηση, δυσφαγία και σε περιπτώσεις προχωρημένου υποθυρεοειδισμού μπορεί να εκδηλωθεί ακόμη και παραλυτικός ειλεός καθώς και ασκίτης<sup>63, 67</sup>.

- Στο **αναπνευστικό σύστημα**: όπου παρατηρούνται βραδεία και επιπόλαια αναπνοή, καθώς και μη φυσιολογική απάντηση του κέντρου της αναπνοής στην υπερκαπνία. Πιθανή αν και σπάνια είναι και η εκδήλωση πνευμονικής συλλογής.

- Στο **μυοσκελετικό σύστημα** όπου παρατηρούνται μυϊκή αδυναμία, μυαλγίες, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και καθυστέρηση επαναφοράς των τενόντιων αντανάκλαστικών. Στους ασθενείς που βρίσκονται στην ηλικία της ανάπτυξης παρατηρούνται: καθυστέρηση ανάπτυξης του ύψους, της οδοντοφυΐας, της οστικής ηλικίας καθώς και της σύγκλισης των επιφύσεων.

- Στο **ουροποιητικό σύστημα** παρατηρούνται ελαττωμένη σπειραματική διήθηση και διαταραχές απέκκρισης ύδατος.

- Στο **δέρμα** παρατηρούνται: τραχύτητα, ξηρότητα, πάχυνση, ψυχρότητα καθώς και πορτοκαλόχρωμη χροιά. Στα **νύχια**, τα οποία γίνονται εύθραυστα. Στα **μαλλιά**, τα οποία εμφανίζουν ιδιαίτερη ξηρότητα και λέπτυνση.

- Στο **νευρικό σύστημα** είναι δυνατόν να παρατηρηθούν: νευροψυχιατρικές διαταραχές όπως βραδυψυχισμός, αταξία, δυσλεξία, αποπροσανατολισμός, διαταραχές μνήμης, παραισθήσεις και αυξημένη ευαισθησία στα ηρεμιστικά.

Επίσης είναι δυνατό να παρατηρηθούν κι άλλες εκδηλώσεις του υποθυρεοειδισμού όπως: διαταραχές στην έκκριση της GH και των σωματομεδινών, υπερπρολακτιναιμία, μηνορραγίες, αμηνόρροια, ανορεξία, ανικανότητα, πρῶιμη ήβη καθώς και καθυστέρηση ήβης <sup>58</sup>.  
59. 68

Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (χρόνια λεμφοκυτταρική) Hashimoto μπορεί να συνυπάρχει με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις όπως είναι: η πρωτοπαθής ανεπάρκεια επινεφριδίων (σύνδρομο schmidt), ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποπαραθυρεοειδισμός, η κακοήθης αναιμία κλπ.

Τέλος ασθενείς με πολύ προχωρημένο υποθυρεοειδισμό στους οποίους δεν έχει παρασχεθεί ιατρική βοήθεια, είναι δυνατό να περιέλθουν σε κωματώδη κατάσταση, το λεγόμενο μυξοιδηματικό κώμα με ιδιαίτερα κακή πρόγνωση. Ευνοϊκοί για την εμφάνισή του παράγοντες είναι το ψυχρό κλίμα και η ταυτόχρονη ύπαρξη λοιμώξεων <sup>62, 69, 70</sup>

### **• Διάγνωση υποθυρεοειδισμού**

Η διάγνωση υποθυρεοειδισμού γίνεται σχετικά εύκολα και βασίζεται στην χαρακτηριστική κλινική εικόνα καθώς και στην ανεύρεση χαμηλών θυρεοειδικών ορμονών στον ορό.

Επίσης παρατηρείται χαρακτηριστική αύξηση της T.S.H στον πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό ενώ αντίθετα στον υποφυσιογενή είναι ιδιαίτερα χαμηλή ενίοτε όμως μπορεί να κυμαίνεται σε φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα επίπεδα. Η τελευταία αυτή διακύμανση μπορεί ν' αποδοθεί στην ύπαρξη γλυκοζυλιωμένου παράγωγου της TSH που εκκρίνεται από την υπόφυση.

Το test TRH ως διαγνωστική μέθοδος του υποθυρεοειδισμού (υπεραπαντητικότητα της TSH στον πρωτοπαθή και απουσία απάντησης στον υποφυσιογενή), χρησιμοποιείται πλέον σπάνια, λόγω της βελτίωσης των άλλων μεθόδων μέτρησης των θυρεοειδικών ορμονών και της TSH (τρίτης γενιάς μέτρησης TSH).

Σε περίπτωση διαφορικής διάγνωσης σχετικά με την αιτία του εμφανιζόμενου υποθυρεοειδισμού, πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψιν και τα αυτοαντισώματα κατά των διαφόρων θυρεοειδικών αντιγόνων, όπως το μικροσωμιακό (υπεροξειδάση η TPO) και η θυρεοσφαιρίνη (Tg) που ανιχνεύονται σχεδόν σε όλους τους αρρώστους με αυτοάνωση θυρεοειδίτιδα (Hashimoto).

Η μέτρηση της T<sub>3</sub> δεν φαίνεται να βοηθάει στο να τεθεί η διάγνωση, εφόσον τα επίπεδα της παραμένουν φυσιολογικά στα αρχικά στάδια του υποθυρεοειδισμού και μειώνονται συνήθως μόνο σε προχωρημένα στάδια. Μειωμένα επίπεδα T<sub>3</sub> μπορεί να παρατηρηθούν και σε ευθυρεοειδικά άτομα που βρίσκονται όμως σε κατάσταση εξασθένησης (σύνδρομο χαμηλής T<sub>3</sub>).

Το σπινθηρογράφημα ως μέσο τεκμηρίωσης της διάγνωσης υποθυρεοειδισμού (μειωμένη πρόσληψη και απεικόνιση) συνεισφέρει ελάχιστα.

Το υπερηχογράφημα επίσης μπορεί να συνεισφέρει περιορισμένα στην τεκμηρίωση της διάγνωσης, με εξαίρεση τις περιπτώσεις διαφοροδιάγνωσης της αιτιολογίας στον έκτοπο υπογλώσσιο θυρεοειδή, στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (Hashimoto).

Τέλος επισημαίνουμε ότι η ύπαρξη κάποιων άλλων βιοχημικών διαταραχών, όπως η δυσλιπιδαιμία (βλέπε παρακάτω), η αύξηση των CPK, SGOT, LDH κ.α. είναι ενδεικτικές στο να τεθεί διάγνωση υποθυρεοειδισμού <sup>58,71,72</sup>.

### • Θεραπεία υποθυρεοειδισμού

Η θεραπεία του υποθυρεοειδισμού είναι εύκολη και γίνεται με τη χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης. Φάρμακο εκλογής είναι η L-θυροξίνη που παρουσιάζει σταθερή βιοδιαθεσιμότητα. Κατάλληλη δόση της σε κάθε περίπτωση είναι εκείνη που θα διατηρήσει τη ελεύθερη T4 και την TSH εντός των φυσιολογικών ορίων. Τέτοιες δόσεις για τους ενήλικες είναι αυτές που κυμαίνονται συνήθως από 0,1 - 0,2 mg ημερησίως (περίπου 1,6 μg / kg βάρους σώματος).

Με τον τρόπο αυτό τα περισσότερα συμπτώματα και σημεία του υποθυρεοειδισμού υποχωρούν μετά την παρέλευση λίγων μηνών, ενώ σε 15 περίπου ημέρες αποκαθίσταται ο καρδιακός ρυθμός και το αίσθημα ευεξίας.

Στους ηλικιωμένους ασθενείς και σε αυτούς που πάσχουν από στεφανιαία νόσο η αρχική δόση που συνιστάται πρέπει να είναι χαμηλή και βαθμιαία ν' αυξάνεται.

Τέλος σε περιπτώσεις που ο υποθυρεοειδισμός προκλήθηκε από βρογχοκηλογόνα, συνιστάται απλώς η διακοπή κατανάλωσης τους από τον ασθενή <sup>57,73</sup>.

## Δυσλιπιδαιμία εξαιτίας υποθυρεοειδισμού

Ο υποθυρεοειδισμός αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες εκδήλωσης δευτεροπαθούς δυσλιπιδαιμίας. Η συχνότητα του υποθυρεοειδισμού μεταξύ των ασθενών που παραπέμπονται στα ιατρεία λιπιδίων είναι τουλάχιστον διπλάσια από αυτήν του γενικού πληθυσμού. Τα γεγονότα αυτό επιβεβαιώνουν διάφορες έρευνες όπως του Diekman και των συνεργατών του, όπου σε δείγμα 1509 ασθενών με δυσλιπιδαιμία, οι 64 παρουσίαζαν ταυτόχρονα διαταραχές θυρεοειδικής λειτουργίας (ποσοστό 4,2%) <sup>74</sup>.

Σε ανάλογη έρευνα που πραγματοποιήθηκε στη Γαλλία από τον Bruckert σε δείγμα 1210 δυσλιπιδαιμικών, ευρέθησαν 103 με ίδιες διαταραχές (ποσοστό 12,5%), απ' αυτούς οι 16 (ποσοστό 1,3%) είχαν έκδηλο κλινικό υποθυρεοειδισμό <sup>75</sup>.

Ενδιαφέρουσα επίσης είναι και η αναφορά του Galiana από την Ισπανία όπου αναφέρεται ότι, τρεις από τους πέντε ασθενείς που θεωρήθηκε ότι παρουσίαζαν τοξική μυοπάθεια ως συνέπεια της χορήγησης υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, έπασχαν στην πραγματικότητα από υποθυρεοειδισμό, ο οποίος δεν είχε διαγνωσθεί έγκαιρα <sup>76</sup>.

Έχει ακόμα διαπιστωθεί ότι οι περισσότεροι ασθενείς με μυζοΐδημα, εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα VLDL ή LDL ή και τα δύο παράλληλα.

Η συχνότερα παρατηρούμενη λιπιδαιμική διαταραχή στον υποθυρεοειδισμό είναι η υπερχοληστερολαιμία αν και αναφέρθηκαν και περιπτώσεις υπερτριγλυκεριδαιμίας με συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων άνω των 3000mg/dl <sup>59,77</sup>.

Ο Brien και οι συνεργάτες του από την Mayo Clinic, διαπίστωσαν ότι ο τύπος ΙΙα δυσλιπιδαιμίας είναι ο συχνότερος που παρατηρείται στον πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό, ενώ ο τύπος ΙΙβ ο συχνότερος στον υποφυσιογενή υποθυρεοειδισμό. Στον τελευταίο το λιπιδαιμικό προφίλ είναι περισσότερο αθηρογόνο, λόγω της ταυτόχρονης παρουσίας χαμηλών επιπέδων HDL <sup>78</sup>.

Διευκρινίζουμε ότι ο βαθμός της δυσλιπιδαιμίας δεν είναι ανάλογος της σοβαρότητας του υποθυρεοειδισμού. Έτσι συχνά παρατηρείται σοβαρή υπερχοληστερολαιμία σε ασθενείς με ήπιο υποθυρεοειδισμό. Αυτό συμβαίνει συνήθως σε περιπτώσεις εμφάνισης υποθυρεοειδισμού σε έδαφος οικογενούς δυσλιπιδαιμίας <sup>79</sup>.

Η δυσλιπιδαιμία εξαιτίας υποθυρεοειδισμού σχετίζεται με διάφορους παράγοντες που διαταράσσουν τον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Οι κυριότεροι από αυτούς είναι:

**α. Ελάττωση του αριθμού των LDL υποδοχέων στο ήπαρ:** Θεωρείται από τους σημαντικότερους παράγοντες πρόκλησης υπερχοληστερολαιμίας στον υποθυρεοειδισμό. Η ελάττωση αυτή οφείλεται στην υποθυροξιναιμία, διότι η θυροξίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση και αύξηση του αριθμού B/E LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων, που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ηπατικής πρόσληψης των LDL χοληστερόλης. Η μειωμένη λοιπόν πρόσληψη, λόγω υποθυροξιναιμίας επιφέρει συσσώρευση αυτής της χοληστερόλης και αύξηση των επιπέδων τους στο πλάσμα <sup>58, 80</sup>.

**β. Παράταση ημίσειας ζωής των λιποπρωτεϊνών (κυρίως των LDL):** Τα χαμηλά επίπεδα θυροξίνης ευθύνονται για την ελάττωση του καταβολισμού, όλων σχεδόν των στοιχείων του οργανισμού συμπεριλαμβανομένων και των λιποπρωτεϊνών, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση τους και την αύξηση των συγκεντρώσεων τους <sup>57,59</sup>.

**γ. Ελάττωση δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης:** Η ελαττωμένη δραστηριότητα αυτού του ενζύμου, που παίζει ρόλο κλειδιού στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών (βλέπε λιπολυτικά ένζυμα) έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των συγκεντρώσεων των IDL που εκφράζεται σαν υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία ή συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία. Χαρακτηριστικό εύρημα στον υποθυρεοειδισμό είναι οι αυξημένες συγκεντρώσεις των Apo E στα μόρια των VLDL και IDL, γεγονός συμβατό με τη συσσώρευση των καταλοίπων των λιποπρωτεϊνών, λόγω ελαττωμένης δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης. Τέλος, η συχνή ανεύρεση αυξημένων επιπέδων HDL στον υποθυρεοειδισμό, είναι δυνατό να ερμηνευθεί βάσει του ελάττωμένου καταβολισμού των HDL <sub>2</sub>, υπό την επίδραση της ηπατικής λιπάσης <sup>81 - 83</sup>.

**δ. Ελάττωση μετατροπής χοληστερόλης σε χολικά οξέα:** στον υποθυρεοειδισμό λόγω ελαττωμένου μεταβολισμού, καθυστερεί η μετατροπή της χοληστερόλης σε χολικά οξέα καθώς και η χολική απέκκριση της χοληστερόλης και των χολικών οξέων. Τα παραπάνω συντελούν στην παραμονή - για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα - της χοληστερόλης στο πλάσμα και στη συσσώρευση της. Σημειώνουμε ότι στην φάση αυτή ο οργανισμός αντιδρά στην υπάρχουσα κατάσταση, ελατώνοντας τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης <sup>57,62</sup>.

**ε. Ελάττωση δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LpL):** κάποιες φορές ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να συνοδεύεται από ελάττωση της δραστηριότητας της LpL που έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της υδρόλυσης των VLDL και την αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων. Η αύξηση αυτή είναι συνήθως περιορισμένου βαθμού, αλλά στους υποθυρεοειδισμούς σε δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας λιπαρών ουσιών, η αύξηση που παρατηρείται είναι σημαντική. Να προσθέσουμε ότι η θυροξίνη διεγείρει την οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ηπατικό κύτταρο, με αποτέλεσμα την ελάττωση σύνθεσης των τριγλυκεριδίων <sup>83,84</sup>

**ζ. Ελάττωση δραστηριότητας της πρωτεΐνης μεταφορέα των εστέρων της χοληστερόλης (C.E.T.P):** Τα ευρήματα σχετικής έρευνας του Dullarat και των συνεργατών του δείχνουν ελάττωση της δραστηριότητας της C.E.T.P κατά 15%, στον υποθυρεοειδισμό, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των HDL (βλέπε C.E.T.P στο κεφάλαιο «Γενικά περί λιπιδίων») <sup>85</sup>.

Αντίθετα ο Ritter και οι συνεργάτες του υποστηρίζουν ότι τα χαμηλά επίπεδα της C.E.T.P που παρατηρούνται στον υποθυρεοειδισμό οφείλονται στις μεταβολές των LDL και VLDL λιποπρωτεϊνών που εμφανίζονται και όχι στην μεταβολή της ίδιας της C.E.T.P <sup>86</sup>.

**η. Ελάττωση δραστηριότητας του ενζύμου λεκιθο - χοληστερολ - ακυλ - τρανσφεράσης (LCAT):** Οι Ridgway και Dolphin, διαπίστωσαν πάνω σε πειραματόζωα καταστολή της δραστηριότητας του ενζύμου LCAT λόγω διαταραχής της ηπατικής έκκρισης του <sup>87</sup>.

Τέλος, παρ'όλο που οι περισσότερες μελέτες αποδεικνύουν ότι τα επίπεδα της Lp(a) είναι αυξημένα στον υποθυρεοειδισμό, εμφανίζεται διχογνωμία στο κατά - πόσο η χορήγηση θυροξίνης μειώνει τα επίπεδα αυτά <sup>88 - 91</sup>.

Ο Klausen και οι συνεργάτες, υποστηρίζουν ότι η μείωση των επιπέδων της LDL μετά από τη θεραπεία του υποθυρεοειδισμού, δεν συνοδεύεται από μείωση των επιπέδων της Lp(a) <sup>92</sup>. Αντίθετα ο Dullarat και οι συνεργάτες του υποστηρίζουν ότι η χορήγηση της T<sub>3</sub>, για επτά εβδομάδες συνοδεύεται από σημαντική μείωση των επιπέδων αυτών <sup>93</sup>.

Τέλος οι Engler και Riesen, υποστηρίζουν ότι η θεραπεία του υποθυρεοειδισμού συνοδεύεται από μείωση των επιπέδων της Lp(a) σε ποσοστό 10 <sup>94</sup>.



## IV. ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός ορίζεται το σύνδρομο κατά το οποίο παρατηρούνται στο πλάσμα αυξημένα επίπεδα της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH), σε συνδυασμό όμως με φυσιολογικά επίπεδα ολικής και ελεύθερης θυροξίνης <sup>95</sup>.

Κατ' άλλους μελετητές ορίζεται ως η κατάσταση εκείνη, όπου η TSH βρίσκεται στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, αλλά σε συνδυασμό με υπεραπαντητικότητα της στο TRH test <sup>96</sup>. Ο δεύτερος αυτός ορισμός τείνει να ξεπεραστεί λόγω της ευρείας χρήσης της τρίτης γενιάς μέτρησης της TSH.

Ο όρος υποκλινικός υποθυρεοειδισμός καθιερώθηκε στη δεκαετία του 1970, με την ταυτόχρονη έναρξη των ειδικών μετρήσεων της TSH. Πιθανότατα η πρώτη αναφορά στο σύνδρομο αυτό έγινε από το Buchanan και τους συνεργάτες του το 1965, όταν διαπίστωσαν ότι γυναίκες με θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα παρουσίαζαν διαταραχές στο μεταβολισμό του ιωδίου <sup>97</sup>. Το φαινόμενο αυτό χαρακτηρίστηκε τότε ως ήπια μορφή υπολειτουργίας του θυροειδούς, που θεωρείται ότι είναι συχνή κατά την εμφάνιση και εξέλιξη της θυρεοειδίτιδας Hashimoto.

Βέβαια μέχρι σήμερα εμφανίζεται διχογνωμία στο κατά πόσο ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός αποτελεί μια ήπια μορφή υποθυρεοειδισμού με όλες τις επιπτώσεις που αυτό συνεπάγεται, <sup>95</sup>, ή πρόκειται για μια καθαρά βιοχημική διαταραχή <sup>100,101</sup>.

### Συχνότητα

Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός είναι αρκετά συχνός και η συχνότητα εμφάνισης του στις γυναίκες είναι μεγαλύτερη και κυμαίνεται από 7 - 8,5%, ενώ στους άνδρες κυμαίνεται από 2 - 4% <sup>102,103</sup>.

Η συχνότητα του αυξάνεται περισσότερο στα άτομα μεγάλης ηλικίας και κυρίως σε αυτά άνω των 60 ετών, όπου φθάνει κατά μέσο όρο στο 13%, (17% στις γυναίκες και 8% στους άνδρες) <sup>103</sup>. Σε σχετική έρευνα που πραγματοποιήθηκε στις Η.Π.Α βρέθηκε ότι το 17% των ατόμων με ηλικία άνω των 60 ετών, εμφανίζει υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Από αυτούς κατά μέσο όρο το 14,4% (8,2% στους άνδρες και 16,9% στις γυναίκες) έχουν τιμές TSH κυμαινόμενες από 5 - 10 mU / L <sup>104</sup>. Σε μια άλλη έρευνα ο Parle αναφέρει ότι ενώ η συχνότητα εμφάνισης του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού σε άτομα ηλικίας ως 35 ετών είναι 6%, στα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών φθάνει το 17% <sup>105</sup>.

Πάντως, αυτή η αύξηση της συχνότητας του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού που εμφανίζεται στ' άτομα άνω των 60, δεν φαίνεται να υφίσταται στα υπερήλικα άτομα άνω των 80

ετών, αφού στην ηλικιακή αυτή ομάδα και ειδικότερα στις γυναίκες, η συχνότητα του δεν ξεπερνά το 6,2% <sup>106</sup>.

Ο Tunbridge αναφερόμενος στη συχνότητα του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού σε συνδυασμό με θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα, αναφέρει ότι αυτή φθάνει κατά μέσο όρο το 3% (5% στις γυναίκες και 1% στους άνδρες). Να επισημάνουμε στο σημείο αυτό ότι η συσχέτιση μεγάλης ηλικίας και συχνότητας εμφάνισης του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού, δεν φαίνεται να ισχύει στην κατηγορία ασθενών με αρνητικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα <sup>102,107</sup>.

Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός είναι συχνότερος σε ασθενείς με αυτοάνοσες παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι <sup>108</sup> ενώ έχει διαπιστωθεί ότι το 2% των εγκύων γυναικών εμφανίζουν το σύνδρομο αυτό. Από αυτές το 58%, έχει θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα <sup>109</sup>.

Ο Rubello σε έρευνα του διαπίστωσε, ότι το 32,5% των ασθενών με σύνδρομο Down, εμφάνιζαν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, ενώ η ομάδα ελέγχου εμφάνιζε μόλις 1,1%. Αντιθυρεοειδικά αντισώματα ευρέθησαν μόνο στο 18,7% του συνόλου αυτών των ασθενών. Ύστερα από παρακολούθησή τους που διήρκεσε από 2-7 χρόνια (μέσος όρος 2 χρόνια), διαπιστώθηκε ότι από αυτούς που είχαν θετικά αντισώματα το 35,7% εμφάνισε κλινικό υποθυρεοειδισμό <sup>110</sup>.

## Αιτιολογία

Οι αιτίες του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού είναι ίδιες μ' εκείνες του κλινικού. Στις αναπτυγμένες χώρες, χωρίς αμφιβολία, η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα Hashimoto, είναι η συνηθέστερη αιτία.

Στην Αγγλία, σύμφωνα με έρευνα του Tunbridge, διαπιστώθηκε ότι το 67% των γυναικών και το 40% των ανδρών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, έχουν θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα <sup>102</sup>· ενώ ο Hamburger αναφέρει ότι το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 54% (σε άνδρες και γυναίκες) <sup>111</sup>. Τα παραπάνω στοιχεία επιβεβαιώνουν ότι η συχνότερη αιτία υποκλινικού υποθυρεοειδισμού είναι η αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια.

Έχει βρεθεί επίσης ότι η παρουσία ή απουσία θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα της TSH. Έτσι όσο πιο αυξημένα είναι τα επίπεδά της, τόσο πιο συχνή είναι η ανεύρεση θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων.

Ο Tunbridge αναφέρει, ότι η συχνότητα ανεύρεσης θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σε άτομα με τιμή TSH > 6mu/l, είναι 60%, ενώ στα άτομα με τιμή TSH > 10mu/l φθάνει τα 80% <sup>102, 107</sup>. Ο Sawin ερευνώντας προς την ίδια κατεύθυνση, βρήκε ότι η συχνότητα αυτή σε άτομα με τιμή TSH > 10mu/l ήταν 67%, ενώ στα άτομα με τιμή TSH < 5mu/l δεν ξεπερνούσε το 18%. Στη συγκεκριμένη μελέτη οι ασθενείς με τιμές TSH από 5-10mu/l είχαν θετικά αντισώματα σε ποσοστό 25% <sup>112</sup>.

Το δεύτερο σε συχνότητα αίτιο υποκλινικού υποθυρεοειδισμού είναι η προηγηθείσα αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού με μεθόδους όπως η θυρεοειδεκτομή ή η χορήγηση ραδιενεργού  $I_{131}$ . Ο Hamburger αναφέρει ότι το ποσοστό αυτό μπορεί να φθάνει το 39%<sup>111</sup>.

Ο Toft και άλλοι μελετητές αναφέρουν ότι υποκλινικός υπιθυρεοειδισμός παρατηρείται στους μισούς σχεδόν ασθενείς με ιστορικό λήψης ραδιενεργού  $I_{131}$ , για αντιμετώπιση της νόσου Graves, οι οποίοι και είναι κλινικά ευθυρεοειδικοί<sup>113, 114</sup>. Ενώ ο Evered αναφέρει ότι το ίδιο παρατηρείται στα 2/3 των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά για την ίδια νόσο<sup>115</sup>.

Το τρίτο κατά σειρά αίτιο υποκλινικού υποθυρεοειδισμού είναι η ανεπαρκής δόση θυροξίνης που χορηγείται στον ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης του κλινικού υποθυρεοειδισμού. Σχετική μελέτη αναφέρει ότι το αίτιο αυτό ευθύνεται για το 37% επί του συνόλου των περιπτώσεων, ατόμων μεγάλης ηλικίας<sup>116</sup>.

Βέβαια οι περισσότεροι μελετητές συμφωνούν με την άποψη ότι το αίτιο αυτό συνδέεται άμεσα και με άλλους παράγοντες που αφορούν: το βαθμό ενημέρωσης, εκπαίδευσης και συμμόρφωσης των ασθενών, την δυνατότητα εκτέλεσης τακτικών εξετάσεων και συστηματικής παρακολούθησής τους. Επίσης συνδέεται και με το γεγονός της συνύπαρξης και άλλων παθήσεων, όπως της στηθάγχης, που επιβάλλουν μείωση της δόσης της θυροξίνης και ελαστικότητα στη ρύθμιση του υποθυρεοειδισμού<sup>117</sup>.

Άλλα σπανιότερα αίτια υποκλινικού υποθυρεοειδισμού είναι: η μακροχρόνια χορήγηση ορισμένων φαρμακευτικών ουσιών όπως το λίθιο και η αμιδαρόνη (συνήθως σε έδαφος αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας), καθώς και η έκθεση του τραχήλου σε ακτινοβολία για την θεραπεία μη θυρεοειδικών παθήσεων<sup>118</sup>.

Να διευκρινίσουμε ότι εκτός του πρώτου αιτίου, για όλα τα υπόλοιπα, η εντόπιση και διάγνυσή τους πραγματοποιείται πολύ εύκολα, με την λήψη απλά του ιστορικού. Αυτό οδήγησε κάποιους από τους θεραπευτές να χαρακτηρίζουν τον υποκλινικό υπιθυρεοειδισμό, ως αυτόματο ή ιδιοπαθή (που κατ' εξοχήν οφείλεται σε αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια) στις περιπτώσεις που δεν διευκρινίζεται το ακριβές αίτιο, μέσω της διαδικασίας λήψης του ιατρικού ιστορικού<sup>119</sup>.

## Διαφορική διάγνωση

Συναντώνται πολλές περιπτώσεις ασθενών που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα TSH, χωρίς όμως να έχουν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Οι συνηθέστερα εμφανιζόμενες τέτοιες περιπτώσεις είναι:

1) **Ασθενείς σε φάση ανάρρωσης από μη θυρεοειδική νόσο:** σε αυτές τις περιπτώσεις παρατηρούνται προσωρινά αυξημένα επίπεδα TSH, που επανέρχονται στα φυσιολογικά πλαίσια ύστερα από μερικές εβδομάδες<sup>120</sup>.

2) **Ασθενείς με νόσο του Addison:** οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένες τιμές TSH (συνήθως < των 15 mU/l) πριν την έναρξη κατάλληλης θεραπείας. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην απουσία φυσιολογικής ρυθμιστικής δράσης των στεροειδών ορμονών, επί της λειτουργίας των

θυρεοτρόπων κυττάρων στην υπόφυση. Για το λόγο αυτό η διάγνωση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού δεν είναι δυνατή σε αυτές τις περιπτώσεις, αν δεν προηγηθεί θεραπεία με στεροειδή <sup>121</sup>.

3) **Ασθενείς με κεντρικό ή υποφυσιογενή υποθυρεοειδισμό:** σε αυτούς παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα, βιολογικά μη δραστηκής TSH <sup>122</sup>.

4) **Ασθενείς με αντίσταση στη δράση των θυρεοειδικών ορμονών:** στους ασθενείς αυτούς λόγω της μετάλλαξης του υποδοχέα των θυρεοειδικών ορμονών, η υπόφυση εκκρίνει περισσότερη TSH για να αντισταθμίσει την αντίσταση στη δράση των θυρεοειδικών ορμονών. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να είναι ευθυρεοειδικοί ή υπερθυρεοειδικοί (στις περιπτώσεις μεμονωμένης αντίστασης στην υπόφυση) <sup>123, 124</sup>.

5) **Ασθενείς με αδένωμα υπόφυσης που εκκρίνει TSH:** και σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς μπορεί να είναι υπερθυρεοειδικοί <sup>125</sup>.

6) **Ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα:** όπως η μετοκλοπρομίδη, εμφανίζουν μερικές φορές αυξημένα επίπεδα TSH <sup>122</sup>.

7) Τέλος υπάρχουν περιπτώσεις που από λάθος τεχνική του εργαστηρίου ή από παρεμβολή διαφόρων αντισωμάτων έναντι της ανθρώπινης TSH, μπορεί να τεθεί λανθασμένα η διάγνωση. Επίσης μπορεί να παρατηρηθούν αυξημένα επίπεδα της TSH κατά τις απογευματινές προς βραδυνές ώρες, γεγονός που συνδυαζόμενο με την ιδιότητα παλμικής έκκρισης της TSH, μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένες εκτιμήσεις <sup>172</sup>.

Συστηματικός έλεγχος για την πιθανότητα να ισχύει ένα από τα παραπάνω είναι απαραίτητα προϋπόθεση προκειμένου να οδηγηθούμε σε ασφαλή διάγνωση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού.

## Εξέλιξη του συνδρόμου

Το αίτιο το οποίο προκάλεσε τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, είναι αυτό που καθορίζει αν θα εξελιχθεί σε κλινικό υποθυρεοειδισμό ή όχι. Έτσι όταν ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός είναι απότοκος θυρεοειδεκτομής ή χορήγησης ραδιενεργού I<sub>131</sub>, η πιθανότητα να εξελιχθεί σε κλινικό, μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα είναι ιδιαίτερα μεγάλη.

Το ερώτημα όμως σχετικά με τις περιπτώσεις του αυτόματου υποκλινικού υποθυρεοειδισμού παραμένει αναπάντητο.

Διάφοροι μελετητές επιχείρησαν να δώσουν αξιόπιστες απαντήσεις σε αυτό, όπως ο Framingham, ο οποίος παρακολουθώντας ένα σχετικά μεγάλο δείγμα ασθενών με τιμές TSH από 5 - 10mU/l, επί τέσσερα χρόνια, τελικά διαπίστωσε τα εξής: μετά την παρακολούθηση των τεσσάρων χρόνων μόνο το 21% των γυναικών και το 11% των ανδρών (μέσος όρος 16,5%) αύξησαν τις τιμές της TSH πάνω από 10mU/l. Το αξιοσημείωτο είναι ότι σε ποσοστό 34% οι γυναίκες και 22% οι άνδρες παρουσίασαν μείωση των τιμών της TSH, κάτω από τα 5mU/l (Μ.Ο 28%), ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών και συγκεκριμένα το 44% και το 67% των ανδρών (Μ.Ο 55,5%) διατήρησε σταθερές (με ελάχιστες αποκλίσεις από τις αρχικές τιμές που μετρήθηκαν κατά την έναρξη της παρακολούθησης) τις τιμές της TSH, δηλαδή μεταξύ 5 - 10mU/l

<sup>123</sup>

Τα παραπάνω στοιχεία, ωθούν τους περισσότερους θεραπευτές να μην συνιστούν προληπτικό έλεγχο αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

## Κλινική Εικόνα

Οι ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό μπορεί να είναι είτε ασυμπτωματικοί είτε να εμφανίζουν ακαθόριστα μη ειδικά συμπτώματα όπως: εύκολη κόπωση, αδυναμία, υπνηλία, ευερεθιστότητα, νευρικότητα κλπ.

Οι έως τώρα προσπάθειες αναγνώρισης των ασθενών αυτών και πρόβλεψης της εξέλιξης τους, βάσει της συμπτωματολογίας που εμφανίζουν, έχουν αποτύχει<sup>127</sup>. Άλλωστε αυτός ο λόγος που η διάγνωση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού δεν στηρίζεται στην κλινική εικόνα του ασθενούς αλλά στα βιοχημικά ευρήματα που μπορεί να έχει στη διάθεσή του ο εκάστοτε θεραπευτής.

Ένα βασικό στοιχείο, που βοηθούσε στον εντοπισμό και την κατανόηση της συμπτωματολογίας του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού, είναι οι μεταβολές τέτοιων συμπτωμάτων, οι οποίες παρατηρούνται ύστερα από την χορήγηση θυροξίνης.

Δύο καλά σχεδιασμένες έρευνες με αξιόπιστα αποτελέσματα για την επίδραση της θυροξίνης επί των κλινικών εκδηλώσεων του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού είναι αυτές του Cooper και Nystrom<sup>119, 128</sup>.

Ο Cooper με τους συνεργάτες του, στα πλαίσια μιας διπλής παράλληλης και τυφλής μελέτης, μελέτησαν 33 ασθενείς, ηλικίας 32-78 ετών, με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, εκ των οποίων οι 32 είχαν ιστορικό νόσου Graves.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, στη μία που αριθμούσε 16 μέλη θα χορηγούνταν placebo και στην άλλη που αριθμούσε 17 μέλη θυροξίνη.

Πριν την έναρξη της θεραπείας η μέση τιμή της TSH στην ομάδα placebo ήταν 11,1 mU/l (εύρος τιμών από 3,6 - 55,3), ενώ εκείνη της ομάδας θυροξίνης ήταν 10,8 mU/l (εύρος τιμών 3,6 - 39,4).

Τα κυριότερα συμπτώματα που μελετήθηκαν ήταν η ξηρότητα του δέρματος, η ελαττωμένη ενέργεια, η δυσανοχή στο κρύο, οι μυϊκές κράμπες, η δυσκοιλιότητα και η εύκολη κόπωση.

Ο Cooper βαθμολογούσε βάσει ειδικής βαθμολογίας, κάθε σύμπτωμα. Στο τέλος της μελέτης κάθε σύμπτωμα που παρουσίαζε επιδείνωση, βαθμολογούσε με μείον δύο (-2) βαθμούς, κάθε σύμπτωμα που εμφάνιζε βελτίωση με συν ένα (+1), ενώ κάθε νεοεμφανιζόμενο σύμπτωμα βαθμολογούνταν με μείον ένα (-1) βαθμό.

Μετά από ένα χρόνο θεραπείας στην ομάδα θυροξίνης η μέση τιμή της TSH μειώθηκε στα 2,6 mU/l ενώ εκείνη της ομάδας placebo αντίθετα αυξήθηκε στα 14,7 mU/l. Τα γενικά αποτελέσματα της ομάδας θυροξίνης ήταν θετικά καθώς 8 ασθενείς από τους 17 (ποσοστό 47%) παρουσίασαν βελτίωση. Στην ομάδα placebo μόνο 3 ασθενείς από τους 16 (ποσοστό 18,7%) παρουσίασαν ανάλογη βελτίωση. Σύμφωνα με την τελική βαθμολόγηση, η

μέση τιμή βελτίωσης των συμπτωμάτων των ασθενών της ομάδας θυροξίνης ήταν συν (2,1) ενώ της ομάδας placebo μείον (1,2) βαθμούς <sup>128</sup>.

Κατά της γνώμη μας οι ασυνήθιστα υψηλές τιμές της TSH, που είχαν αρχικά μερικοί ασθενείς, όπως και το ότι είχαν ιστορικό νόσου Graves, μειώνουν σημαντικά την αξιοπιστία αυτής της μελέτης καθώς και την σημασία των αποτελεσμάτων της. Υποθέτουμε ότι οι περισσότεροι ασθενείς θα κατέληγαν αργότερα σε κλινικό υποθυρεοειδισμό, υπόθεση που ενισχύεται από προσεκτικότερη επιμέρους ανάλυση των αποτελεσμάτων της ομάδας placebo, όπου η μέση τιμή της TSH εμφανίζει αύξηση 32,4% (από 11,1mU/L σε 14,7mU/L).

Η άλλη αξιολογη έρευνα, αυτή του Nystrom και των συνεργατών του, αναφέρεται στη μελέτη 20 γυναικών που παρουσίαζαν αυτόματο υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, με τιμές TSH από 4-15mU/l. Χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, όπου σε κάθε ομάδα χορηγήθηκαν εναλλάξ θυροξίνη σε δόση 0,15mg ή placebo, για διάστημα 6 μηνών. Στο τέλος της μελέτης οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς, ανέφεραν γενική βελτίωση των συμπτωμάτων τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θυροξίνη. Δώδεκα μάλιστα ασθενείς ανέφεραν ότι μπορούσαν να ξεχωρίσουν την περίοδο θεραπείας με θυροξίνη, εκ των οποίων πράγματι οι 10 το έκαναν σωστά <sup>119</sup>.

Να επισημάνουμε ότι σε αυτή τη μελέτη η χορηγούμενη δόση της θυροξίνης ήταν μεγαλύτερη από τις συνήθως συνιστώμενες και ο αριθμός των υποκειμένων της έρευνας περιορισμένος, στοιχεία που μειώνουν την αξιοπιστία και την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της.

Πιθανότατα τα πλέον σημαντικά ευρήματα που σχετίζονται με τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, είναι αυτά της *νευροψυχιατρικής νόσου, της καρδιακής λειτουργίας καθώς και του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών.*

Τα ευρήματα που σχετίζονται με την καρδιακή λειτουργία και τον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών αποκτούν επιπλέον βαρύτητα - χωρίς να γίνεται προσπάθεια υποτίμησης αυτών της νευροψυχιατρικής νόσου - λόγω της άμεσης συσχέτισης που έχουν με την αύξηση της θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο.

## Νευροψυχιατρική νόσος

Ένα θέμα που απασχολούσε ως και σήμερα τους μελετητές του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού, είναι το κατά πόσο αυτός μπορεί να ευθύνεται για την εμφάνιση νευροψυχιατρικής νόσου, γεγονός που έχει επιβεβαιωθεί ήδη για τον κλινικό υποθυρεοειδισμό <sup>153</sup>

Ο Gustrom και οι συνεργάτες του, ερευνώντας πάνω στο θέμα μελέτησαν 75 άτομα με κατάθλιψη εκ των οποίων οι 9 έπασχαν από βαριά ενδογενή κατάθλιψη, και οι υπόλοιποι από ελαφρά ή νευρωτική κατάθλιψη. Η μέση τιμή TSH στα άτομα με βαριά κατάθλιψη ήταν 5,22mU/l, ενώ των υπολοίπων 1,69mU/l. Πέντε από την ομάδα των 9, είχαν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό με θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα <sup>129</sup>.

Ο Haggerty υποστηρίζει ότι οι ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό εμφανίζουν συχνότερα κατάθλιψη συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό καθώς επίσης και ότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός μπορεί να θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση κατάθλιψης<sup>130</sup>.

Άλλος μελετητής ο Monazani και η ομάδα του, διαπίστωσε (στα πλαίσια ειδικής έρευνας) ότι οι γυναίκες με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό που εξετάστηκαν για απλή βρογχοκήλη, εμφάνιζαν μεγαλύτερη συχνότητα άγχους, υστεριών, σωματοποιημένων συμπτωμάτων και καταθλιπτικών τάσεων, συγκριτικά με ευθυρεοειδικές γυναίκες με βρογχοκήλη. Επίσης διαπίστωσαν ότι υπήρχε βελτίωση των διαταραχών αυτών μετά από χορήγηση θυροξίνης<sup>131</sup>.

Τέλος, ο Joffe αναφέρει ότι οι ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και κατάθλιψη εμφανίζουν συχνότερα ευερεθιστότητα ή διαταραχές πανικού, καθώς και μικρότερη απάντηση στην αντικαταθλιπτική αγωγή, συγκριτικά με ευθυρεοειδικούς ασθενείς με κατάθλιψη<sup>132,152</sup>.

## Καρδιαγγειακή λειτουργία

Άλλο θέμα που απασχολεί ως και σήμερα τον ιατρικό κόσμο είναι το κατά πόσο, και σε ποιο βαθμό, ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός επηρεάζει την καρδιακή λειτουργία. Για την διευκρίνιση του έγιναν πολλές μελέτες και παρ' όλο που προέκυψαν πολλά αντικρουόμενα στοιχεία, τα πορίσματα των περισσότερων από αυτές, συγκλίνουν στην άποψη ότι, η θεραπεία υποκατάστασης του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού με θυροξίνη, συνοδεύεται από βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας<sup>128,133,134</sup>.

Ο Bell και η ομάδα του μελετώντας 18 άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό πριν και μετά από την χορήγηση θυροξίνης, διαπίστωσαν ότι η θεραπεία βελτίωσε το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (LVEF), σε συνθήκες έντονης άσκησης, αλλά δεν υπήρχε βελτίωση στην περίπτωση της ήπιας και μέτριας άσκησης. Δεν παρατήρησαν όμως διαφορές στη συστολική φάση του καρδιακού κύκλου, ούτε στις διακυμάνσεις της απέκκρισης νατρίου κατά τη διάρκεια της μέρας ή της νύχτας<sup>133</sup>. Άλλες μελέτες στο ίδιο θέμα, δεν επιβεβαίωσαν τις μεταβολές του LVEF, μετά από χορήγηση θυροξίνης<sup>134</sup>.

Ο Ridgway με τη σειρά του, διαπίστωσε ότι υπάρχει διαταραχή στη συστολική φάση του καρδιακού κύκλου που βελτιώνεται σημαντικά μετά από τη θεραπεία και υποστηρίζει ότι αυτό αποτελεί απόδειξη ότι οι άρρωστοι αυτοί έχουν ήπια μορφή υποθυρεοειδισμού<sup>95</sup>.

Ο Gooper αντίθετα, σε σύνολο 33 ασθενών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, δεν διαπίστωσε διαταραχή στη συστολική φάση του καρδιακού κύκλου, αλλά παρατήρησε ότι υπήρχε βελτίωση στους ασθενείς με παρατεταμένη συστολική φάση του καρδιακού κύκλου, μετά την χορήγηση θυροξίνης<sup>128</sup>.

Τέλος ο Forfar και η ομάδα του, στα πλαίσια έρευνας τους βρήκαν ότι στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου σε συνθήκες έντονης σωματικής άσκησης, μπορεί να βελτιωθεί μετά από θεραπεία με θυροξίνη<sup>134</sup>. Πάντως ο Staub υποστηρίζει ότι διαταραχές στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου εμφανίζονται μόνο όταν η TSH είναι μεγαλύτερη από 12mU/l<sup>135</sup>.

## Μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών

Ένα από τα πλέον αμφιλεγόμενα θέματα στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, είναι η σχέση του με τις διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ, θέμα στο οποίο φιλοδοξεί να συνεισφέρει στο ελάχιστο και η παρούσα διατριβή.

Στις δεκαετίες του '80 και του '90 πραγματοποιήθηκε πληθώρα σχετικών μελετών, οι οποίες όμως δεν κατόρθωσαν να δώσουν σαφείς απαντήσεις.

Τα μέχρι σήμερα υπάρχοντα στοιχεία που αναφέρονται στις διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών στ' άτομα που εμφανίζουν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, είναι αντικρουόμενα και δεν απαντούν στο ερώτημα του κατά πόσο το συγκεκριμένο σύνδρομο μπορεί να θεωρηθεί ως ανεξάρτητο αίτιο δυσλιπιδαιμίας.

Θ' αναφερθούμε εδώ στις σημαντικότερες μελέτες που έγιναν επί του θέματος.

Ο Staub με την ομάδα του μελέτησε συνολικά 62 ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, χωρίζοντας τους σε 3 ομάδες ανάλογα με τις τιμές της TSH. Η πρώτη ομάδα είχε τιμές < 6mU/l, η δεύτερη από 6 - 12mU/l, και η Τρίτη είχε μεγαλύτερες από 12mU/l. Τα ευρήματα του συνοψίζονται στα εξής: γενικά τα άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό εμφανίζουν αυξημένες τιμές Apo A1 και LDL, σημαντική όμως αύξηση των LDL παρατηρείται μόνον όταν η TSH είναι μεγαλύτερη από 12mU/L<sup>135</sup>.

Ο Arem και οι συνεργάτες του, διαπίστωσαν ότι μετά από χορήγηση θυροξίνης για χρονικό διάστημα από 2 - 4 μήνες, παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση των επιπέδων των LDL και των Apo B<sup>142</sup>. Σε άλλη μελέτη της ίδιας ομάδας εντοπίσθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων των LDL, στους ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό<sup>136</sup>.

Ένας άλλος μελετητής ο Bongers, υποστηρίζει ότι δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμα αν ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός είναι βιοχημικό σύνδρομο ή πάθηση που ευθύνεται για την εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας. Από την μελέτη 40 ασθενών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό που πραγματοποίησε, βρήκε ότι μόνον οι 9 είχαν δυσλιπιδαιμία (ποσοστό 22,5%). Από αυτούς οι 7 είχαν δυσλιπιδαιμία τύπου II α και οι 2 τύποι IV (κατά W.H.O). Ο Bongers υποστηρίζει ότι η θεραπεία του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού δεν ενδείκνυται λόγω δυσλιπιδαιμίας<sup>100</sup>.

Ο Franklyn και ο Parle, παρ' όλο που στις μελέτες τους δεν εντόπισαν αξιόλογες μεταβολές στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών τους, υποστηρίζουν την χορήγηση θυροξίνης στους δυσλιπιδαιμικούς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό<sup>137,138</sup>.

Ο Caron και οι ομάδα του, διαπίστωσαν χαμηλά επίπεδα HDL στους ασθενείς αυτούς. Η χορήγηση θυροξίνης σε αυτή την μελέτη, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των HDL, ApoA1 και τη βελτίωση της σχέσης ολικής χοληστερόλης προς HDL<sup>139</sup>.

Ο Althaus βρήκε επίσης χαμηλά επίπεδα HDL αλλά σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα LDL. Η χορήγηση θυροξίνης σε αυτές τις περιπτώσεις συνοδεύτηκε από τη βελτίωση της σχέσης LDL προς HDL<sup>140</sup>.

Ενδιαφέρουσα μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Kung, είχε τα εξής ευρήματα: από τους 32 Κινέζους με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό που μελετήθηκαν, το 50% είχε



δυσλιπαιμία, ενώ η ομάδα ελέγχου είχε μόνον 21%. Επίσης διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, LDL, Lp(a) και χαμηλότερες τιμές HDL <sup>141</sup>.

Αντίθετα από τα ευρήματα της μελέτης του Kung, σ' άλλες μελέτες, τα ευρήματα δεν αποδεικνύουν διαταραχή της Lp(a). Ο Tanis σε μια σημαντική μετανάλυση πολλών τέτοιων, υποστηρίζει ότι η θεραπεία του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού συνοδεύεται από μικρή πτώση των τιμών της ολικής χοληστερόλης (κατά 15mg). Σε αυτή του τη μελέτη όμως, αγνοήθηκαν σημαντικά στατιστικά στοιχεία <sup>143</sup>.

Τέλος μια μελέτη του Muller έδειξε ότι οι καπνιστές με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό είχαν μεγαλύτερα επίπεδα ολικής και LDL -χοληστερόλης, συγκριτικά με τους μη καπνιστές, με την ίδιο σύνδρομο . Πιστεύεται ότι αυτό οφείλεται στη μειωμένη δράση και έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών στους καπνιστές <sup>144</sup>.

Συμπερασματικά, θεωρούμε ότι στις περισσότερες μελέτες η χορήγηση θυροξίνης στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό δεν οδηγεί στην διατύπωση σαφών απαντήσεων σχετικά με την επίδραση της στο λιπιδαιμικό profil <sup>100,133,135,137,139,142,145,146</sup>

## Άλλες εκδηλώσεις του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού

Άλλη διαταραχή που έχει παρατηρηθεί στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό είναι η παράταση του χρόνου του αχίλλειου αντανακλαστικού <sup>135,147</sup>.

Ο Οοί βρήκε ότι η χορήγηση τριιωδοθυρίνης σε αυτούς τους ασθενείς συνοδεύεται από βελτίωση του συγκεκριμένου αντανακλαστικού <sup>148</sup>.

Ο Misiunas και οι συνεργάτες του, διαπίστωσαν σε σχετική μελέτη τους, σημαντικές ηλεκτρομυογραφικές διαταραχές που είναι ενδεικτικές περιφερικής μυοπάθειας <sup>149</sup>.

Σε άλλες μελέτες βρέθηκε ότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός συνοδεύεται από υπερπρολακιναιμία <sup>135,150</sup> και σε κάποιες, χαμηλά επίπεδα του μετατρεπτικού ενζύμου (ΜΕΑ) ,του παράγοντα VIII και του προκολλαγόνου III <sup>119</sup>.

Τέλος έχει βρεθεί ότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός συνοδεύεται από μεγαλύτερη συχνότητα στειρότητας και μηνορραγιών <sup>151</sup>.

## Αντιμετώπιση

Εώς σήμερα δεν έχει ξεκαθαριστεί με σαφήνεια εάν πρέπει να θεραπεύονται ή όχι τα άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό.

Οι υποστηρικτές της μη χορήγησης θεραπευτικής αγωγής έχουν τα εξής 5 επιχειρήματα:

α) Ότι δεν έχει διευκρινισθεί αν οι ασθενείς αυτοί έχουν μεγαλύτερη όντως συχνότητα θνητότητας από καρδιαγγειακή νόσο, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, αφού τα μέχρι τώρα ευρήματα είναι περιορισμένα και απαιτούν επιπλέον μελέτη.

β) Είναι δύσκολο να επιτευχθεί συμμόρφωση των ασθενών σχετικά με την λήψη φαρμακευτικής αγωγής, για το υπόλοιπο της ζωής τους, όταν είναι ασυμπτωματικοί.

γ) Το κόστος παρακολούθησης των ασθενών αυτών με στόχο την σταθεροποίηση της ΤSH στα φυσιολογικά επίπεδα είναι μεγάλο.

δ) Η θεραπεία αυτή, είναι πιθανό να προκαλέσει ή να επιδεινώσει τη στηθάγχη ή την καρδιακή αρρυθμία (κυρίως σε άτομα μεγάλης ηλικίας).

ε) Η θεραπεία μπορεί να συνοδεύεται από κίνδυνο εμφάνισης λόγω της επίδρασης της θυροξίνης στα οστά <sup>100,122,154,157</sup>

Παρόλες τις αμφιβολίες και τα εύλογα ερωτηματικά οι περισσότεροι θεραπευτές συγκλίνουν στη θεραπευτική αντιμετώπιση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και κυρίως στις παρακάτω περιπτώσεις:

1. *Υπαρξης θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων*

2. *Παρουσίας βρογχοκήλης*

3. *Παρουσίας μη ειδικών συμπτωμάτων* όπως: αδυναμία, εύκολη κόπωση, δυσκοιλιότητα, κατάθλιψη και άλλα συμπτώματα (που μπορεί όμως να ανευρίσκονται συχνά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, που αποτελούν άλλωστε και την πλειοψηφία των ασθενών αυτών).

4. *Ιστορικό πρόσφατης θυρεοειδεκτομής ή ιστορικό χορήγησης  $I_{131}$* . Στις περιπτώσεις ασθενών με ιστορικό παλιάς νόσου Graves που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά, εκφράζονται πάντως έντονες επιφυλάξεις για την χορήγηση θυροξίνης <sup>128,138,158,159</sup>

Όσον αφορά τη δυσλιπιδαιμία, δεν υπάρχει ξεκάθαρη άποψη στο θέμα της θεραπευτικής αντιμετώπισης, αν και οι περισσότεροι από τους υποστηρικτές της, λαμβάνουν υπόψιν τους εκτός από την δυσλιπιδαιμία και άλλους παράγοντες όπως είναι η παρουσία θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων ή μη ειδικών συμπτωμάτων <sup>100,160,161</sup>.

Σχετικά με τη δόση της χορηγούμενης θυροξίνης για την θεραπεία του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού, είναι μικρότερη από αυτήν της υποκατάστασης του κλινικού υποθυρεοειδισμού και κυμαίνεται από 0,05 - 0,1mg (περίπου 1μg/Kg βάρους σώματος). Η δόση αυτή είναι αρκετή για να μειώσει την τιμή της TSH κάτω από 2,5mU/l, χωρίς όμως να την καταστείλλει <sup>122</sup>.

Τέλος ο Ross ο οποίος μελέτησε την επίδραση της θυροξίνης στην οστική πυκνότητα, κατά τη θεραπεία του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αυτή δεν επέδρασε αρνητικά <sup>162</sup>. Οφείλουμε όμως να είμαστε επιφυλακτικοί στα συμπεράσματα του, λόγω της μικρής χρονικά παρακολούθησης των ασθενών που μελετήθηκαν (14 μήνες) και να υπολογίσουμε το γεγονός της αρνητικής επίδρασης στην οστική πυκνότητα, που προκύπτει από μακροχρόνια καταστολή της TSH, όπως έχει αποδειχθεί από άλλες έρευνες.

Ολοκληρώνοντας το κεφάλαιο αυτό, θα πρέπει να αναφερθούμε σ' ένα ακόμα ζήτημα που δεν έχει απαντηθεί και αφορά την καθιέρωση προληπτικού ελέγχου (screening) για την εντόπιση των ασθενών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Αξιολογώντας τα διαθέσιμα για το θέμα στοιχεία διατυπώνεται η άποψη ότι αυτός μπορεί να αποδειχθεί μακροπρόθεσμα «οικονομικά συμφέρων» (cost effective), στις γυναίκες μεγάλης ηλικίας όπου και παρατηρείται η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου αυτού <sup>163</sup>.

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

# A. ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ

## 1. Ασθενείς

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν αρχικά στη μελέτη ήταν 61 άτομα.

Εξ' αυτών οι 9 εξαιρέθηκαν για διάφορους λόγους όπως :

*η μη συμμόρφωση τους στη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής (4 άτομα),*

*η αποχή από τις προγραμματισμένες επισκέψεις (3),*

*η αλλαγή τόπου κατοικίας (1) και τέλος*

*προσθήκης άλλης φαρμακευτικής αγωγής για άλλη νόσο (1).*

Τα συλλεχθέντα στοιχεία προήλθαν από την μελέτη των υπολοίπων 52 ασθενών, οι οποίοι επέδειξαν συνέπεια και συμμόρφωση στους όρους της της μελέτης.

Η επιλογή τους έγινε με τυχαίο τρόπο μέσα από τον πληθυσμό των ασθενών που επισκέφθηκε τα εξωτερικά Ιατρεία της Ενδοκρινολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσ/νίκης.

Για τη συμμετοχή τους στη μελέτη ορίστηκαν ως κριτήρια επιλογής οι παρακάτω προϋποθέσεις:

1. Πρωτοδιαγνωσθείς υποκλινικός υποθυρεοειδισμός σε συγκεκριμένο ασθενή και επιβεβαίωση της διαγνώης με ανεύρεση αυξημένης τιμής TSH τουλάχιστον για δύο φορές.
2. Ηλικία ασθενούς (άνω των 18 ετών).
3. Καλή διανοητική ικανότητα, ώστε να είναι δυνατή η κατανόηση και αποδοχή των όρων της μελέτης, από πλευράς ασθενούς.
4. Η προηγούμενη καλή υγεία του ασθενούς, (λήψη ιστορικού, φυσική εξέταση , βιοχημικές εξετάσεις).

Αντίθετα οι ασθενείς που συγκεντρώνουν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά αποκλείστηκαν από τη μελέτη:

- Ιστορικό λήψης φαρμάκων που επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών όπως: διουρητικά, γλυκοκορτικοειδή, αντισυλληπτικά κ.α, κατά το τελευταίο τρίμηνο.
- Ιστορικό δευτεροπαθούς δυσλιπιδαιμίας από διάφορες παθήσεις όπως Σ/Δ κ.λ.π.
- Ιστορικό συστηματικών παθήσεων που ενέχονται για την πρόκληση δευτεροπαθών δυσλιπιδαιμιών όπως: Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ηπατοπάθεια κ.α.

- Ιστορικό πρόσφατης ανάρρωσης( κατά το τελευταίο τρίμηνο) από οξεία πάθηση.
- Ιστορικό μη ρυθμιζόμενης αρτηριακής υπέρτασης ή στηθάγχης.
- Ιστορικό δυσσπορρόφησης.
- Ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή καπνίσματος (άνω των 10 τσιγάρων ημερησίως).
- Και τέλος ιστορικό κακοήθειας κατά την τελευταία δεκαετία.

Όπως προαναφέρθηκε κάποια από τα άτομα που αρχικά επιλέχθηκαν διότι πληρούσαν τις προϋποθέσεις, στη συνέχεια κρίθηκε αναγκαίο να αποκλεισθούν, διότι κατά τη διάρκεια της μελέτης εκδήλωσαν:

- Μη συμμόρφωση στη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής ή συνολική διακοπή διάρκειας άνω της μιας εβδομάδας.
- Απείχαν από τις προγραμματισμένες επισκέψεις τους στο Ιατρείο.
- Αnéφεραν λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών ή τη δράση της θυροξίνης.

Τελικά το υλικό της μελέτης μας αποτέλεσαν 49 γυναίκες και 3 άνδρες ηλικίας 18 – 60 ετών (Μ.Ο. 44 έτη  $\pm$  4,9). Στον πίνακα 1 και εικόνα 1 φαίνεται η κατανομή των ασθενών κατά ηλικία (ανά δεκαετία).

## ΠΙΝΑΚΑΣ 1

### Κατανομή κατά ηλικία ασθενών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό

Ηλικία (σε έτη)	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό
18 – 20	3	6%
20 – 30	4	8%
30 – 40	13	25%
40 – 50	20	38%
Άνω των 50	12	23%

Οι ασθενείς που μελετήθηκαν δεν είχαν ιστορικό θυρεοειδοπάθειας εκτός δύο γυναικών που είχαν εκδηλώσεις νόσο Graves παλαιότερα, η οποία είχε αντιμετωπισθεί συντηρητικά.

## 2. Σκοπός μελέτης

Η παρούσα μελέτη στόχευε στο σύνολό της, στα εξής:

1. Ανεύρεση της συχνότητας εμφάνισης της δυσλιπιδαιμίας στα άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και στη σύγκρισή της, με αυτήν του φυσιολογικού πληθυσμού, μέσω μιας ομάδας ελέγχου αποτελούμενης από φυσιολογικά άτομα.
2. Μελέτη του ρόλου των διαφόρων επιπέδων της TSH στα άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και σε τυχόν διαταραχές των λιπιδίων.
3. Εντοπισμός και διαπίστωση τυχόν μεταβολών στα επίπεδα των λιπιδίων σε δυσλιπιδαιμικούς και νορμολιπιδαιμικούς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, προ και μετά από την χορήγηση θυροξίνης.
4. Διαπίστωση πιθανής συσχέτισης μεταξύ της ύπαρξης θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων καθώς και των επιπέδων τους, με τις διαταραχές των λιπιδίων.
5. Μελέτη της ασφάλειας και της ανοχής στη θεραπευτική αγωγή με θυροξίνη για την αντιμετώπιση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού.

## 3. Ομάδα ελέγχου

Προκειμένου να είναι εφικτή η σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης ατόμων, κρίθηκε αναγκαίο να συμπεριληφθεί στη μελέτη και μια ομάδα ελέγχου (control). Αυτή αποτελούνταν από ίσο αριθμό ατόμων με αυτό, των ασθενών που μελετήθηκαν (52), και επιπλέον τα άτομα αυτά ήταν αντίστοιχου φύλου και ηλικίας (Μ.Ο. ηλικίας  $46,1 \pm 9,8$  έτη).

Όλοι τους είχαν εξετασθεί ή διερευνηθεί για διάφορες παθήσεις που δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και τη θυρεοειδική λειτουργία, π.χ. για οστεοπόρωση, κατά την διάρκεια των 2 τελευταίων ετών, στα εξωτερικά ιατρεία της Ενδοκρινολογικής Κλινικής του «Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσ/νίκης».

Για τη συμμετοχή του στην ομάδα ελέγχου το άτομο έπρεπε να πληρεί τα κριτήρια επιλογής (πλην του πρώτου) και να μην εμφανίζει κανένα από τα χαρακτηριστικά αποκλεισμού, που ίσχυαν και για την επιλογή των ασθενών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό που μελετήθηκαν.

Σ' όλα τα μέλη της ομάδας ελέγχου είχε γίνει αρχική διερεύνηση (screening) για δυσλιπιδαιμία, με μετρήσεις της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, των HDL-C

καθώς και υπολογισμός της LDL-C και των σχέσεων της ολικής χοληστερόλης προς HDL-C και της LDL-C προς HDL-C.

#### 4. Πρωτόκολλο της μελέτης

Η εξέταση και η παρακολούθηση του υλικού, έγινε στην Ενδοκρινολογική κλινική του «Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσ/νίκης» στο ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ. Περιελάμβανε **πλήρες ιστορικό, φυσική εξέταση και αιμοληψία**, σε τρεις διαδοχικές επισκέψεις (1η επίσκεψη (αρχική), 2η επίσκεψη στους 3 μήνες, 3η επίσκεψη στους 6 μήνες).

Στο **ιστορικό** καταγράφηκαν όλες οι πληροφορίες που αφορούσαν το οικογενειακό και ατομικό ιστορικό του ασθενούς. Στο ατομικό ιστορικό επίσης καταγράφηκαν, βάσει ενός ειδικά διαμορφωμένου ερωτηματολογίου που συμπληρώθηκε για κάθε ασθενή, όλα εκείνα τα ειδικά συμπτώματα που σχετίζονται με την υπολειτουργία του θυροειδούς που είναι τα εξής:

1. *Εύκολη κόπωση, αναφέρθηκε από 23, ποσοστό 44%.*
2. *Μυϊκές κράμπες, αναφέρθηκε από 6, ποσοστό 11%.*
3. *Δυσκοιλιότητα, αναφέρθηκε από 19, ποσοστό 36%.*
4. *Ελαττωμένη ενέργεια (υπνηλία), αναφέρθηκε από 27, ποσοστό 52%.*
5. *Δυσανεξία στο κρύο, αναφέρθηκε από 12, ποσοστό 23%.*
6. *Ευερεθιστότητα, αναφέρθηκε από 28, ποσοστό 54%.*
7. *Νευρικότητα, αναφέρθηκε από 23, ποσοστό 44%.*
8. *Ξηρότητα δέρματος, αναφέρθηκε από 8, ποσοστό 15%.*

Η **φυσική εξέταση** περιελάμβανε καταγραφή του βάρους, του ύψους, της αρτηριακής πίεσεως, των σφύξεων, όπως επίσης και ακρόαση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος, των καρδιακών τόνων καθώς και ψηλάφηση ήπατος, σπλήνος και θυροειδούς.

Ο θυροειδής σύμφωνα με το μέγεθος του κατατάχθηκε σε πέντε κατηγορίες βάσει της ταξινόμησης των Querido et al, 1974 που υιοθετήθηκε από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) που είναι οι εξής:

1. *Δεν είναι ορατός, δεν ψηλαφάται (ίσχυε για τους 29, ποσοστό 56%).*
2. *Δεν είναι ορατός, όμως ψηλαφάται, με φυσιολογική σύσταση και μέγεθος, (ίσχυε για τους 18, ποσοστό 34%).*
3. *Δεν είναι ορατός, όμως ψηλαφάται και έχει αυξημένο μέγεθος, (ίσχυε για τους 4, ποσοστό 8%).*
4. *Ορατός μόνο όταν εκτείνεται ο τράχηλος, ψηλαφάται και έχει αυξημένο μέγεθος, (ίσχυε για τους 4, ποσοστό 8%).*

5. Ορατός σε όλες τις θέσεις, ψηλαφάται και έχει αυξημένο μέγεθος(δεν ίσχυε για κανένα ασθενή).

Ο **εργαστηριακός έλεγχος** εκτός από τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των θυρεοειδικών ορμονών (ελεύθερης θυροξίνης και θυρεοειδοτρόπου ορμόνης) περιελάμβανε πλήρη βιοχημικό και αιματολογικό έλεγχο, καθώς και μετρήσεις κάποιων ειδικών λιποπρωτεϊνών και αποπρωτεϊνών.

Συγκεκριμένα ο **βιοχημικός έλεγχος** περιελάμβανε προσδιορισμό των τιμών: Ολικής Χοληστερόλης, Τριγλυκεριδίων, HDL-C, Σακχάρου, Ουρίας, Κρεατινίνης, SGOT, SGPT, γ-GT, Ουρικού οξέος, Ασβεστίου, Φωσφόρου, Καλίου, Νατρίου, Λευκωμάτων, Κρεατινοφωσφατοκινάσης, L.D.H και Αλκαλικής φωσφατάσης ορού.

Ο **αιματολογικός έλεγχος** περιελάμβανε τον προσδιορισμό των τιμών: του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης, τον αριθμο και τον τύπο των λευκών και καθώς και των αιμοπεταλίων.

Οι **μετρήσεις ειδικών λιποπρωτεϊνών και αποπρωτεϊνών**, περιελάμβαναν τις:

*Αποπρωτεΐνη Β*

*Αποπρωτεΐνη Α<sub>1</sub> και*

*λιποπρωτεΐνη (α).*

Επίσης προσδιορίστηκαν (με formula)

*η LDL-C*

*η σχέση ολικής χοληστερόλης προς HDL-C*

*και η LDL-C προς HDL-C*

Εγινε και προσδιορισμός

*των αυτοαντισωμάτων κατά της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (Tro-Abs) και*

*της θυρεοσφαιρίνης(TG-Abs)*

Τέλος έγινε και υπερηχογράφημα θυρεοειδούς σε όσους ασθενείς κρίθηκε απαραίτητο.

Σε όλους τους ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό χορηγήθηκε θυροξίνη για χρονικό διάστημα 6 μηνών. Η χορηγούμενη δόση κυμάνθηκε από 0,05 - 0,1mg (αναλόγως του σωματικού βάρους και της ύπαρξης ή όχι βρογχοκήλης). Στους περισσότερους ασθενείς η αρχική δόση ήταν 0,05mg, η οποία αυξανόταν σε 0,075mg ή και 0,1mg ημερησίως, μετά από τρεις μήνες και σε περίπτωση μη σταθεροποίησης της TSH σε φυσιολογικά επίπεδα. Επίσης δόθηκαν σ'όλους σαφείς οδηγίες για τη λήψη της θυροξίνης κάθε πρωί πριν το γεύμα και τις ημέρες των προγραμματισθέντων εξετάσεων, μετά την αιμοληψία καθώς και συστάσεις μη αλλαγής διαιτητικών συνθηκών και γενικότερα τρόπου ζωής (π.χ έναρξη ή διακοπή προγράμματος



άσκησης). Επίσης ενημερώθηκαν να επικοινωνήσουν μαζί μας σε περίπτωση εμφάνισης οποιουδήποτε συμπτώματος όπως ταχυκαρδίας, οπισθοστερνικού άλγους κ.α, καθώς και σε περίπτωση προσθήκης φαρμακευτικής αγωγής για άλλη νόσο.

Όλες οι **αιμοληψίες** πραγματοποιήθηκαν πρωινές ώρες (8-10π.μ.) κατόπιν 10ωρης τουλάχιστον νηστείας. Οι μετρήσεις των FT<sub>4</sub>, TSH καθώς και ο βιοχημικός και αιματολογικός έλεγχος γίνονταν την ίδια ημέρα στα ειδικά κεντρικά εργαστήρια του «Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσ/νίκης», ενώ οι μετρήσεις των ειδικών λιποπρωτεϊνών και αποπρωτεϊνών (Apo B, Apo A1, Lp(a) ) καθώς και των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων έγιναν σε άλλο χρόνο - εντός τριμήνου από της αιμοληψίας - αφού καταψύχθηκαν δείγματα ορού των ασθενών σε ειδικά, σφραγισμένα πλαστικά σωληνάρια, σε θερμοκρασία -40<sup>0</sup>c, και αφού προηγουμένως - και μετά την πήξη του - το αίμα είχε φυγοκεντρωθεί σε φυγόκεντρο με ταχύτητα 3000 στροφών επί 20 λεπτά.

## 5. Μέθοδοι

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό της FT<sub>4</sub> χρησιμοποιήθηκε η ανοσοενζυμική μέθοδος **ELISA** (Enzyme Linked Immune Sorbent Assay) με τη χρήση του «κυτίου αντιδραστηρίων Enzymun - Test<sup>®</sup> FT<sub>4</sub>» της εταιρείας Boehringer Mannheim (Γερμανία) και με φυσιολογικά όρια από 0,8-1,8ng/dl.

Επίσης και για τον ποσοτικό προσδιορισμό της TSH, χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος, με τη χρήση του «κυτίου αντιδραστηρίων Enzymun - Test<sup>®</sup> TSH» της ίδιας εταιρείας και με φυσιολογικά όρια 0,25 - 3,8 mu/L.

Όσο για τον ποσοτικό προσδιορισμό των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (Tro Abs και TG Abs) έγινε με την ανοσοενζυμική μέθοδο **VARIELISA** (Variable ELISA), χρησιμοποιώντας ανασυνδισμένα ανθρώπινα αντιγόνα και με χρήση των «κυτίων αντιδραστηρίων Varielisa test - Kit Tro Abs και Varielisa test Kit TG Abs» της Elias (Η.Π.Α) και με φυσιολογικές τιμές κάτω των 100 iu/ml.

Η μέθοδος αυτή προτιμήθηκε αντί εκείνης, της παθητικής αιμοσυγκόλλησης διότι δίνει ακριβή ποσοτικό προσδιορισμό και όχι ημιποσοτικό, του τίτλου των αντισωμάτων.

Όσον αφορά τον ποσοτικό προσδιορισμό των Apo A<sub>1</sub>, Apo B και Lp (α), έγινε δια της ανοσοενζυμικής ανάλυσης (Immunoprecipitation Analysis) και με τη χρήση των «κυτίων αντιδραστηρίων SPQ<sup>TM</sup> Test System Antibody Reagent Set II for Apo A<sub>1</sub> ή Apo B» και το «SPQ<sup>TM</sup> Test System Antibody Reagent Set for Lp(α)» της εταιρείας Incstar (ΗΠΑ). Οι μετρήσεις έγιναν στον αναλυτή «RA 1000» της Technikon (ΗΠΑ). Οι φυσιολογικές τιμές της Apo A<sub>1</sub> ήταν (27-157) mg/dl για τους άνδρες και (81-178) mg/dl

για τις γυναίκες, της Apo B ήταν (46 - 117) mg/dl για τους άνδρες και (48 - 128) mg/dl για τις γυναίκες, ενώ εκείνες της Lp(a) ήταν κάτω από 30 mg/dl.

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, των HDL-C καθώς και οι υπόλοιπες βιοχημικές εξετάσεις έγιναν στο βιοχημικό αναλυτή «OLYMPUS AU-160» (Ιαπωνίας), ενώ έγινε μαθηματικός υπολογισμός των επιπέδων των LDL-C (με τη formula «Friedwald»), ομοίως και της σχέσης ολικής χοληστερόλης προς HDL-C και της LDL-C προς HDL-C.

Όσον αφορά την πραγματοποίηση του αιματολογικού ελέγχου έγινε με τον αναλυτή «COULTER STKS» (ΗΠΑ).

## Διάρκεια μελέτης

Η επιλογή και η παρακολούθηση - εξέταση των αρρώστων ολοκληρώθηκε σε 18 μήνες.

## Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα κάθε μιας παραμέτρου που ερευνήθηκε στα πλαίσια αυτής της μελέτης, εκφράζονται με μέση αριθμητική τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση ( $x \pm SD$ ).

Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε ειδικό πρόγραμμα στατιστικής επεξεργασίας «statgraphics V 5.0». Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με «Student - t - test» κατά ζεύγη (paired) όσο και μεμονωμένα (unpaired). Έγινε επίσης συσχετισμός των διαφόρων παραμέτρων με το «Spearman ~ r Rank Coefficient Correlations».

## B. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο τέλος της μελέτης η μέση τιμή της FT<sub>4</sub> αυξήθηκε από 0,96 ± 0,15 ng/dl (εύρος 0,8 - 1,6 ng/dl) σε 1,49 ± 0,24 ng/dl (εύρος 0,89 - 1,8 ng/dl). Στο τρίμηνο η μέση τιμή της FT<sub>4</sub> ήταν 1,22 ± 0,13 ng/dl.

Όσον αφορά τη μέση τιμή της TSH μειώθηκε από 8,7 ± 3,7 mu/l (εύρος 4,08 - 19,3 mu/l) σε 1,6 ± 1,2 mu/l (εύρος 0,25 - 3,6 mu/L). Στο τρίμηνο η μέση τιμή της TSH ήταν 3,7 ± 2,6 mu/l (Εικόνα II, III ).

### Συχνότητα της δυσλιπιδαιμίας σε άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό

Κατά τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι από το σύνολο των ασθενών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό το 53% (28 από τους 52) εμφάνιζαν δυσλιπιδαιμία. Από αυτούς το **31%** (16 από τους 52) είχαν αμιγή υπερχοληστερολαιμία (τιμή χοληστερόλης ≥ 220mg/dl),

το **1,9%** (1 στους 52) είχε αμιγή υπερτριγλυκεριδαιμία (τιμή τριγλυκεριδίων ≥ 180mg/dl), ενώ το **21%** (11 στους 52) είχαν μικτή δυσλιπιδαιμία.

Αντίθετα στην ομάδα ελέγχου ένα ποσοστό 38% μόνον (20 στους 52) εμφάνιζε δυσλιπιδαιμία, εκ των οποίων

το **21%** (11 στους 52) είχε αμιγή υπερχοληστερολαιμία,

το **7,6%** (4 στους 52) αμιγή υπερτριγλυκεριδαιμία και

το **9,6%** (5 στους 52) μικτή δυσλιπιδαιμία (Πίνακας II και εικόνα IV).

### Πίνακας II

Ποσοστιαία κατανομή ασθενών με διαταραχές λιπιδίων, ανά τύπου δυσλιπιδαιμίας

Ομάδες πληθυσμού	Δυσλιπιδαιμία	Υπερ-χοληστερολαιμία	Υπερ-τριγλυκεριδαιμία	Μικτή δυσλιπιδαιμία
Ομάδα υποκλινικού υποθυρεοειδισμού	53% (28 στους 52)	31% (16 στους 52)	1,9% (1 στους 52)	21% (11 στους 52)
Ομάδα ελέγχου (φυσιολογικά άτομα)	38% (20 στους 52)	21% (11 στους 52)	7,6% (4 στους 52)	9,6 (5 στους 52)

### Τιμές των διαφόρων λιπιδίων στα άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό.

Όσον αφορά τις τιμές των λιπιδίων στα άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, από τη μελέτη προέκυψαν τα παρακάτω:

Η μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης στα άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό ήταν  $260 \pm 43$  mg/dl, ενώ εκείνη της ομάδας ελέγχου ήταν  $228 \pm 51$  mg/dl ( $p < 0,001$ ). Στατιστική διαφορά υπήρχε και στα επίπεδα των LDL-C ( $187 \pm 38$  mg/dl έναντι  $154 \pm 45$  mg/dl,  $p < 0,001$ ), επίσης και στην σχέση CH / HDL ( $6 \pm 1,8$  έναντι  $5,1 \pm 1,5$ ,  $p < 0,001$ ) καθώς και στην σχέση LDL / HDL ( $4,3 \pm 1,4$  έναντι  $3,5 \pm 1,3$ ,  $p < 0,001$ ). Αντίθετα δεν υπήρξε στατιστική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες, στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων τους, όπου οι τιμές ήταν οι εξής: ( $141 \pm 70$  mg/dl, έναντι  $138 \pm 76$  mg/dl,  $p = 0,87$ ) καθώς και στα επίπεδα των HDL-C όπου οι τιμές ήταν ( $45 \pm 11$  mg/dl έναντι  $46 \pm 10$  mg/dl,  $p = 0,76$ ) (Πίνακας III και εικόνα V).

### Πίνακας III

**Μέσες τιμές των διαφόρων λιπιδίων στην ομάδα υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και στην ομάδα ελέγχου (mg/dl).**

Ομάδα πληθυσμού	Χοληστερόλη (mg/dl).	LDL-C (mg/dl).	HDL-C (mg/dl).	Τριγλυκερίδια (mg/dl).	CH/ HDL	LDL/HDL
Υποκλινικού Υποθυρεοειδισμού	$260 \pm 53^*$	$187 \pm 38^*$	$45 \pm 11$	$141 \pm 70$	$6 \pm 1,8^*$	$4,3 \pm 1,4^*$
Ελέγχου	$228 \pm 51$	$154 \pm 45$	$46 \pm 10$	$138 \pm 76$	$5,1 \pm 1,5$	$3,5 \pm 1,3$

\* =  $p < 0,001$

### Διαταραχές λιπιδίων και επίπεδα TSH

Οι διαταραχές των λιπιδίων και η συχνότητα της δυσλιπιδαιμίας ήταν εντονότερες στα άτομα με TSH  $> 12$  mu/l σε σχέση με αυτές των ατόμων με TSH  $< 6$  mu/l και TSH από (6 - 12 mu/l) (Πίνακας IV και εικόνα VI)

## Πίνακας IV

Μέσες τιμές των διαφόρων λιπιδίων με βάση τις τιμές της TSH

Είδος λιπιδίων	TSH < 6mu/l *	TSH (6-12mu/l)**	TSH > 12mu/l ***
Χοληστερόλη mg/dl	230 ± 35	267 ± 45	283 ± 28
LDL -C mg/dl	162 ± 33	189 ± 41	211 ± 22
HDL -C mg/dl	44 ± 8,8	50 ± 12	40 ± 10
Τριγλυκερίδια mg/dl	119 ± 51	142 ± 96	161 ± 93
CH / HDL	5,4 ± 1	5,7 ± 1,8	7,5 ± 1,8
LDL / HDL	38 ± 0,9	4 ± 1,3	5,6 ± 1,3
Απο Α <sub>1</sub> mg/dl	141 ± 28	151 ± 29	135 ± 25
Απο Β mg/dl	131 ± 40	140 ± 41	170 ± 52
Lp (α) mg/dl	18,9 ± 11	18,7 ± 5	18 ± 9,4

\* = Μέση τιμή TSH 4,9 ± 0,6 mu/l, σύνολο ασθενών 15

\*\* = Μέση τιμή TSH 7,9 ± 1,2 mu/l, σύνολο ασθενών 23

\*\*\* = Μέση τιμή TSH 14,0 ± 2 mu/l, σύνολο ασθενών 14

Η μέση τιμή της TSH στους δυσλιπιδαιμικούς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό βρέθηκε ότι ήταν 10,6 ± 3,9 mu/l (εύρος 4,9-19,3 mu/l) ενώ εκείνη στους νορμολιπιδαιμικούς ήταν 6,17 ± 1,9 mu/l (εύρος 4 - 12,1 mu/l).

### Επίδραση της θυροξίνης στα επίπεδα των λιπιδίων

Η χορήγηση θυροξίνης στους ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, στα πλαίσια της μελέτης και για χρονικό διάστημα 6 μηνών είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του λιπιδαιμικού τους profile. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε σημαντική στατιστικά μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (από 260 ± 43 mg/dl σε 239 ± 34 mg/dl  $p < 0,001$ ) και των LDL-C (από 187 ± 38 mg/dl σε 165 ± 32 mg/dl  $p < 0,001$ ), των Απο Β (από 148 ± 44 mg/dl σε 139 ± 48 mg/dl  $p < 0,001$ ), της σχέσης CH / HDL (από 6 ± 1,8 σε 5,3 ± 1,3 mg/dl  $p < 0,001$ ) και της σχέσης LDL / HDL (από 4,4 ± 1,4 σε 3,6 ± 1  $p < 0,001$ ).

Αντίθετα παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των HDL (από 45,6 ± 11mg/dl σε 47,5 ± 10,  $p=0,03$ ) και των Απο Α<sub>1</sub> (από 149 ± 27 mg/dl σε 159 ± 30,  $p= < 0,01$ ). Όσο για τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και των Lp (α) δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές (Πίνακας V, Εικόνα VII).

### Πίνακας V

Επίπεδα λιπιδίων της ομάδας υποκλινικού υποθυρεοειδισμού πριν και μετά τη χορήγηση θυροξίνης

Κατηγορία λιπιδίων	πριν τη λήψη θυροξίνης	3 μήνες μετά	6 μήνες μετά
Χοληστερόλη mg/dl	260 ± 3,6	248 ± 41*	239 ± 35*
LDL -C mg/dl	187 ± 38	175 ± 39*	165 ± 32*
HDL -C mg/dl	45 ± 11	47 ± 12	47,5 ± 10,5
Τριγλυκερίδια mg/dl	141 ± 84	134 ± 70	138 ± 69
CH / HDL	6 ± 1,8	5,8 ± 1,5*	5,2 ± 1,2*
LDL / HDL	4,3 ± 1,4	3,9 ± 1,3*	3,6 ± 1*
Apo A <sub>1</sub> mg/dl	149 ± 28	158 ± 29	159 ± 30**
Apo B mg/dl	148 ± 44	145 ± 42**	139 ± 48*
Lp (α) mg/dl	18,5 ± 8	18,1 ± 8	18,7 ± 8

\* = p < 0,001

\*\* = p < 0,01

Σημειώνουμε ότι η βελτίωση αυτή παρατηρήθηκε μόνο στους δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς της ομάδας του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού, σε αντίθεση με τους νορμολιπιδαιμικούς της ίδιας ομάδας που παρουσίασαν ελάχιστες μόνον μεταβολές (Πίνακας VI και εικόνα VIII).

## Πίνακας VI

Επίπεδα διαφόρων λιπιδίων σε και δυσλιπιδαιμικούς νορμολιπιδαιμικούς ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό πριν και μετά τη χορήγηση θυροξίνης

Κατηγορία λιπιδίων	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟ		
	Δ υ σ λ ι π ι δ α ι μ ι κ ο ί		
	Πριν τη χορήγηση θυροξίνης	3 μήνες μετά	6 μήνες μετά
Χοληστερόλη mg/dl	287 ± 36	268 ± 43*	254 ± 37*
LDL -C mg/dl	209 ± 34	190 ± 44*	173 ± 37*
HDL -C mg/dl	45 ± 11	47 ± 11**	48 ± 9**
Τριγλυκερίδια mg/dl	168 ± 90	153 ± 84	162 ± 79
CH / HDL	6,7 ± 1,8	5,9 ± 1,6*	5,4 ± 1,3*
LDL / HDL	4,9 ± 1,4	4,2 ± 1,4*	3,7 ± 1,1*
Apo A <sub>1</sub> mg/dl	148 ± 27	160 ± 29**	163 ± 31**
Apo B mg/dl	174 ± 45	162 ± 41*	158 ± 39*
Lp (α) mg/dl	20 ± 9	19 ± 10	20 ± 9,9

1 = Μέση τιμή TSH = 10,6 ± 3,9 mu/L      \* = p = < 0,001      \*\* = p = < 0,01

Κατηγορία λιπιδίων	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟ		
	Ν ο ρ μ ο λ ι π ι δ α ι μ ι κ ο ί		
	Πριν τη χορήγηση θυροξίνης	3 μήνες μετά	6 μήνες μετά
Χοληστερόλη mg/dl	224 ± 13	221 ± 16	221 ± 17
LDL -C mg/dl	157 ± 16	154 ± 17	154 ± 17
HDL -C mg/dl	46 ± 12	46,5 ± 12	45,9 ± 11
Τριγλυκερίδια mg/dl	103 ± 29	107 ± 29	104 ± 27
CH / HDL	5,15 ± 1,3	5 ± 1,2	5,1 ± 1,1
LDL / HDL	3,9 ± 1,2	4 ± 1	3,8 ± 1
Apo A <sub>1</sub> mg/dl	150 ± 29	151 ± 27	154 ± 29
Apo B mg/dl	126 ± 31	127 ± 33	124 ± 38
Lp (α) mg/dl	17,1 ± 3,4	17 ± 5	17 ± 4

2 = Μέση τιμή TSH = 6,1 ± 1,9 mu/L      \* = p = < 0,001      \*\* = p = < 0,01

Η βελτίωση του λιπιδαιμικού profil ήταν πιο σημαντική στα άτομα με τιμές TSH > 12μu/L, συγκριτικά με αυτούς με μικρότερες τιμές TSH (Πίνακας VII, Εικόνα IX).

### Πίνακας VII

Επίπεδα διαφόρων λιπιδίων σε άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό βάσει των τιμών της TSH (πριν και μετά τη χορήγηση θυροξίνης)

Κατηγορία λιπιδίων	T S H < 6 m u / l		
	Πριν τη χορήγηση θυροξίνης	3 μήνες μετά	6 μήνες μετά
Χοληστερόλη mg/dl	230 ± 35	224 ± 30	219 ± 29
LDL -C mg/dl	162 ± 33	156 ± 29	151 ± 30
HDL -C mg/dl	44 ± 8	44 ± 8,8	43 ± 8
Τριγλυκερίδια mg/dl	119 ± 51	116 ± 46	121 ± 43
CH / HDL	5,4 ± 1	5,2 ± 0,9	5,2 ± 1
LDL / HDL	3,8 ± 1	3,6 ± 1	3,6 ± 1
Apo A <sub>1</sub> mg/dl	141 ± 28	148 ± 32	147 ± 30
Apo B mg/dl	131 ± 40	129 ± 38	128 ± 39
Lp (α) mg/dl	18,9 ± 11	19 ± 11	19,4 ± 10

Κατηγορία λιπιδίων	T S H ( 6 - 1 2 ) m u / l		
	Πριν τη χορήγηση θυροξίνης	3 μήνες μετά	6 μήνες μετά
Χοληστερόλη mg/dl	267 ± 45	254 ± 43**	252 ± 33*
LDL -C mg/dl	189 ± 41	174 ± 41*	174 ± 35*
HDL -C mg/dl	50 ± 12	52 ± 12	51 ± 10
Τριγλυκερίδια mg/dl	142 ± 82	141 ± 80	131 ± 68
CH / HDL	5,7 ± 1,8	5,2 ± 1,5**	5,1 ± 1,3*
LDL / HDL	4 ± 1,3	3,6 ± 1*	3,6 ± 1
Apo A <sub>1</sub> mg/dl	151 ± 29	156 ± 27	158 ± 31
Apo B mg/dl	140 ± 41	138 ± 43	129 ± 36*
Lp (α) mg/dl	18,7 ± 5	17,8 ± 5,5	18 ± 5



## Πίνακας VII (ΣΥΝΕΧΕΙΑ)

Κατηγορία λιπιδίων	TSH > 12 m u / l		
	Πριν τη χορήγηση θυροξίνης	3 μήνες μετά	6 μήνες μετά
Χοληστερόλη mg/dl	283 ± 28	264 ± 46*	242 ± 33*
LDL -C mg/dl	211 ± 21	195 ± 38*	164 ± 31*
HDL -C mg/dl	40 ± 10	42 ± 10	46 ± 9
Τριγλυκερίδια mg/dl	161 ± 93	149 ± 71	165 ± 81
CH / HDL	7,5 ± 1,8	6,7 ± 1,6*	5,5 ± 1,4*
LDL / HDL	5,6 ± 1,3	4,9 ± 1,3*	3,8 ± 1,2*
Apo A <sub>1</sub> mg/dl	135 ± 23	138 ± 27	142 ± 29**
Apo B mg/dl	170 ± 47	160 ± 42**	151 ± 41*
Lp (α) mg/dl	18 ± 9	17 ± 9	19 ± 9

\* p = < 0,001

\*\* p = < 0,01

### Συχνότητα αντιθυροειδικών αντισωμάτων στους ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό

Από το υλικό μας που αποτελούνταν από 52 ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, βρέθηκε ότι οι

37 άτομα (ποσοστό 71,1%) είχαν θετικά αντιμικροσωμιακά αντισώματα (TPO Abs) ενώ

25 άτομα (ποσοστό 48%) είχαν θετικά αντιθυροσφαιρινικά αντισώματα (TG Abs). 21 άτομα (ποσοστό 40,3%) είχαν ταυτόχρονα Θετικά Tpo Abs και TG Abs και

10 άτομα (ποσοστό 19%) δεν είχαν καθόλου αντισώματα (Εικόνα X).

Σημειώνουμε ότι η μέση τιμή των Tro Abs μειώθηκε (από  $905 \pm 988$  iu/ml σε  $496 \pm 880$  iu/ml,  $< 0,01$ ) ενώ της TG Abs (από  $597 \pm 1200$  iu/ml σε  $496 \pm 1110$  iu/ml,  $p = 0,098$ ). Επίσης σημαντική μείωση των Tro Abs (πάνω από 50%) παρατηρήθηκε στο 43% των ασθενών (16 από τους 37), καθώς και των TG Abs στο 32% των ασθενών (8 από τους 25), ενώ ένα ποσοστό 23% των ασθενών με θετικά Tro Abs και TG Abs (5 από τους 21) παρουσίασε μείωση και των δύο τύπων αντισωμάτων.

Γενικά οι ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και υψηλό τίτλο αντισωμάτων  $> 1600$  iu/ml που μελετήθηκαν, διαπιστώθηκε ότι εμφάνιζαν συχνότερα διαταραχές λιπιδίων συγκριτικά με αυτούς με αρνητικά αντισώματα. Όσο για τη χορήγηση της θυροξίνης, αυτή είχε θετικά αποτελέσματα στη βελτίωση του λιπιδαιμικού τους profil, ανεξάρτητα από τον τίτλο των αντισωμάτων τους (Πίνακας VIII, Εικόνα XI).

### Πίνακας VIII

**Επίπεδα των διαφόρων λιπιδίων σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, βάσει των τιμών των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων τους (Abs), (πριν και μετά τη χορήγηση θυροξίνης).**

Κατηγορία λιπιδίων	A b s < 1 0 0 I U / m L		
	Πριν τη χορήγηση θυροξίνης	3 μήνες μετά	6 μήνες μετά
Χοληστερόλη mg/dl	$255 \pm 54$	$236 \pm 38^*$	$233 \pm 42^*$
LDL -C mg/dl	$174 \pm 41$	$156 \pm 30^{**}$	$156 \pm 34^*$
HDL -C mg/dl	$47 \pm 10$	$48 \pm 12$	$47 \pm 11$
Τριγλυκερίδια mg/dl	$167 \pm 89$	$155 \pm 87$	$152 \pm 79$
CH / HDL	$5,6 \pm 1,6$	$5 \pm 1,4^*$	$5,1 \pm 1,4^*$
LDL / HDL	$3,9 \pm 1,1$	$3,5 \pm 1^*$	$3,8 \pm 1^*$
Apo A <sub>1</sub> mg/dl	$153 \pm 27$	$165 \pm 33$	$163 \pm 37$
Apo B mg/dl	$147 \pm 41$	$141 \pm 38$	$134 \pm 42^*$
Lp (α) mg/dl	$20 \pm 12$	$19 \pm 12$	$20 \pm 11$

1 = Μέση τιμή TSH = 6,17 mu/l

Σύνολο ασθενών 13

### Πίνακας VIII (ΣΥΝΕΧΕΙΑ)

Κατηγορία λιπιδίων	A b s 1 0 0 - 1 6 0 0 I U / m L		
	Πριν τη χορήγηση θυροξίνης	3 μήνες μετά	6 μήνες μετά
Χοληστερόλη mg/dl	256 ± 36	249 ± 37	238 ± 33*
LDL -C mg/dl	185 ± 31	175 ± 36	163 ± 31*
HDL -C mg/dl	45 ± 11	46 ± 10	47 ± 9
Τριγλυκερίδια mg/dl	129 ± 78	124 ± 55	135 ± 70
CH / HDL	6 ± 1,9	5,7 ± 1,6*	5,2 ± 1,1*
LDL / HDL	4,3 ± 1,4	4,1 ± 1,4*	3,6 ± 1*
Απο A <sub>1</sub> mg/dl	149 ± 29	157 ± 27	159 ± 31**
Απο B mg/dl	151 ± 48	144 ± 41**	138 ± 37*
Lp (α) mg/dl	16,8 ± 6	17 ± 5	17 ± 4,9

2 = Μέση τιμή TSH = 9,48 mu/l

Σύνολο ασθενών 27

Κατηγορία λιπιδίων	A b s > 1 6 0 0 I U / m L		
	Πριν τη χορήγηση θυροξίνης	3 μήνες μετά	6 μήνες μετά
Χοληστερόλη mg/dl	275 ± 42	263 ± 50*	251 ± 30*
LDL -C mg/dl	204 ± 46	187 ± 48*	178 ± 26*
HDL -C mg/dl	44 ± 13	48 ± 14**	48 ± 13**
Τριγλυκερίδια mg/dl	138 ± 80	139 ± 81	127 ± 59
CH / HDL	6,8 ± 2	5,9 ± 1,6	5,6 ± 1,4*
LDL / HDL	5 ± 1,5	4,1 ± 1,3*	3,9 ± 1,2*
Απο A <sub>1</sub> mg/dl	146 ± 27	156 ± 31	155 ± 22
Απο B mg/dl	166 ± 41	158 ± 35	141 ± 41*
Lp (α) mg/dl	20,7 ± 10	20,3 ± 9	20 ± 10

3 = Μέση τιμή TSH = 9,75 mu/l

Σύνολο ασθενών 12

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

## Ασφάλεια και ανεκτικότητα θυροξίνης σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό

Στα πλαίσια της μελέτης μας, η χορήγηση θυροξίνης δεν επέφερε σε κανέναν ασθενή, κάποια σοβαρή κλινική παρενέργεια ώστε να υποχρεωθούμε στη διακοπή χορήγησής της. Αντιθέτως μάλιστα, οι ασθενείς σε ποσοστό 63% (33 από τους 52) ανέφεραν βελτίωση ενός ή περισσότερων συμπτωμάτων, 6 άτομα ανέφεραν επιδείνωση ενός ή περισσότερων συμπτωμάτων (ποσοστό 12%), ενώ οι υπόλοιποι 13 (ποσοστό 25%), δεν διέκριναν καμιά διαφορά.

Σημειώθηκε επίσης ελάττωση της μέσης τιμής του «Δείκτη μάζας σώματος, (BMI)», (από 26,1 σε 25,4), μείωση χωρίς στατιστική σημασία.

Στατιστικές διαφορές άξιες αναφοράς, δεν παρατηρήθηκαν στις βιοχημικές και αιματολογικές παραμέτρους, μετά από τη χορήγηση θυροξίνης (Πίνακας ΙΧ).

## Πίνακας ΙΧ

Επίπεδα των διαφόρων βιοχημικών και αιματολογικών παραμέτρων σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό(πριν και μετά τη χορήγηση θυροξίνης).

Βιοχημικές και αιματολογικές παράμετροι	ΠΡΙΝ τη χορήγηση θυροξίνης	3 μήνες μετά	6 μήνες μετά
SGOT IU/L	22 ± 5	21 ± 6	21 ± 5
SGPT IU/L	23 ± 8	22 ± 8,3	23 ± 8
Σάκχαρο MG/DL	92 ± 14	91 ± 10	95 ± 9
Ουρία MG/DL	30 ± 8	30,1 ± 6	32 ± 67
Κρεατίνη MG/DL	0,82 ± 0,17	0,81 ± 0,1	0,84 ± 11
Ουρικό οξύ MG/DL	4,2 ± 1,2	4,3 ± 1	4,1 ± 1,1
Ασβέστιο MG/DL	9,3 ± 0,9	9,1 ± 1	9,2 ± 0,8
Φώσφορος MG/DL	3,9 ± 0,6	4 ± 1	3,8 ± 0,7
Κάλιο MMOL/L	4,3 ± 0,3	4,3 ± 4	4,4 ± 0,5
Νάτριο MMOL/L	142 ± 2,3	142 ± 2,2	143 ± 3
Ολικά λευκώματα G/DL	7,6 ± 0,6	7,6 ± 0,7	7,5 ± 0,6
Λευκωματίνη G/DL	4,8 ± 0,4	4,7 ± 0,5	4,7 ± 0,4
Αлк. φωσφατάση IU/L	73 ± 46	75 ± 42	77 ± 44
L.D.H IU/L	289 ± 77	291 ± 61	287 ± 75
CPK IU/L	99 ± 52	85 ± 36	94 ± 53
γ-GT IU/L	16 ± 8	16 ± 7	17 ± 7
H.C.T %	39 ± 2,1	39,2 ± 2,2	39,2 ± 2,2
H.G.B gr%	12,9 ± 0,6	13 ± 0,75	13 ± 0,73
W.B.C /kkx	6230 ± 1270	5926 ± 1340	6840 ± 2670
L.YM (%)	33 ± 9,2	34 ± 7,9	33 ± 7,2

## Γ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο όρος υποκλινικός υποθυρεοειδισμός καθιερώθηκε στα τέλη της δεκαετίας του '70, με την ταυτόχρονη έναρξη των ειδικών και ευαίσθητων μετρήσεων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Προγενέστερες ονομασίες του συνδρόμου όπως: «Προκλινικός υποθυρεοειδισμός»(Bastenie)<sup>98</sup>, «Βιοχημικός υποθυρεοειδισμός» (Bonjer)<sup>100</sup>, Ασυμπτωματική θυρεοειδίτιδα» (Bastenie), «Αντισταθμισμένος υποθυρεοειδισμός» και «Ήπια θυρεοειδική ανεπάρκεια», έχουν σχεδόν στο σύνολο τους αντικατασταθεί, με την πάροδο του χρόνου, από τον όρο «**Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός**».

Βέβαια η διχογνωμία για το εάν και κατά πόσο ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός αποτελεί μια ήπια μορφή υποθυρεοειδισμού - με όλες τις επιπτώσεις που αυτό συνεπάγεται - ή ότι πρόκειται για μια καθαρά βιοχημικό εύρημα, εξακολουθεί να υφίσταται έως τις μέρες μας.<sup>100, 101.</sup>

Υπολογίζεται ότι - βάσει της συχνότητας εμφάνισής του στο γενικό πληθυσμό - μισό εκατομμύριο Έλληνες, πάσχουν σήμερα από αυτό το σύνδρομο (350.000 γυναίκες και 150.000 άνδρες περίπου). Το γεγονός αυτό και μόνον καταστεί αναγκαία την περαιτέρω διερεύνηση της φύσης και των συνεπειών του.<sup>102, 103</sup>

Όπως προκύπτει από πληθώρα σχετικών αξιόπιστων και τεκμηριωμένων μελετών ο κλινικός υποθυρεοειδισμός είναι από τα κυριότερα και συχνότερα αίτια δευτεροπαθούς δυσλιπιδαιμίας και πως η χορήγηση θυροξίνης έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη αποκατάσταση αυτής της μορφής δυσλιπιδαιμίας.<sup>57, 58, 59, 80.</sup>

Παρόμοιο συμπέρασμα δεν είναι δυνατό να γενικευτεί και στην περίπτωση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού. Έτσι το ζήτημα του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και της σχέσης του με τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό παραμένει αδιευκρίνιστο και πρόσφορο για διερεύνηση και μελέτη.

Στη διάρκεια των δεκαετιών του '80 και του '90, πραγματοποιήθηκε πληθώρα σχετικών μελετών, οι οποίες είναι αντικρουόμενες ως προς τα συμπεράσματά τους και ανεπαρκείς στο να δώσουν σαφείς απαντήσεις. Έτσι, ενώ κάποιοι μελετητές υποστηρίζουν ότι οι διαταραχές των λιπιδίων εμφανίζονται μόνο στον κλινικό υποθυρεοειδισμό και όχι στον υποκλινικό (π.χ. Evered, Toft, Nilson, Kutty, Gordin κ.λ.π.)<sup>101, 114, 115</sup> άλλοι αντίθετα υποστηρίζουν

ότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός συνοδεύεται από αύξηση των LDL-C (Staub, Bongger)<sup>100, 135</sup>, μείωση των Apo A<sub>1</sub> και HDL-C (Caron, Althaus)<sup>139, 140</sup>, αύξηση των τριγλυκεριδίων (Kung)<sup>141</sup>, καθώς και αύξηση των επιπέδων των Lp (a) (Kung)<sup>141</sup>.

Μερικοί πάλι υποστηρίζουν ότι η χορήγηση θυροξίνης δεν ενδείκνυται σε δυσλιπιδαιμικούς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (Bongger)<sup>100</sup> σε αντίθεση με αυτούς που υποστηρίζουν ότι διαπίστωσαν σημαντική βελτίωση του λιπιδαιμικού profil αυτών των ασθενών, μετά από τη χορήγηση θυροξίνης (Arem)<sup>136, 142</sup>.

Θεωρούμε ότι η πλειονότητα των μελετών που αναφέρονται στο συγκεκριμένο θέμα, της διευκρίνησης της σχέσης του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού με τις διαταραχές των λιπιδίων, είχαν αδυναμίες σε διάφορα σημαντικά σημεία τους, όπως στον μικρό αριθμό αρρώστων που μελέτησαν, στην μικρή χρονική διάρκεια της μελέτης, στις παλιές τεχνικές μέτρησης των λιπιδίων που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και σ' αυτές των θυρεοειδικών ορμονών, στον μη ολοκληρωμένο και ελλιπή εργαστηριακό έλεγχο του λιπιδαιμικού profil, στην απουσία ομάδας ελέγχου, στον μη προσδιορισμό της αιτίας του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και την περιορισμένη διερεύνηση άλλων πιθανών αιτιών πρόκλησης δευτεροπαθούς δυσλιπιδαιμίας και τέλος στην ακατάλληλη χορηγούμενη δόση θυροξίνης.<sup>133, 135, 137, 139, 142, 145, 146</sup>

Στη μελέτη αυτή επιχειρήθηκε, η υπέρβαση των αδυναμιών των προηγούμενων σχετικών μελετών, μέσα από ένα λεπτομερή σχεδιασμό και προσεκτική εκτέλεσή της, που εξασφάλιζε τις απαραίτητες γι' αυτό τον σκοπό προϋποθέσεις.

Συγκεκριμένα επιλέχθηκε ένας σχετικά μεγάλος αριθμός ασθενών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (συνολικά 52 άτομα), από όλες σχεδόν τις ηλικιακές ομάδες. Η παρουσία περισσότερων γυναικών στο υλικό μας είναι ενδεικτική και της μεγαλύτερης συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου στο γυναικείο πληθυσμό έναντι του ανδρικού.

Το χρονικό διάστημα χορήγησης της θυροξίνης επεκτάθηκε στους 6 μήνες σκόπιμα, παρόλο που οι μεταβολές του λιπιδαιμικού profil θα ήταν εφικτές από το πρώτο κιάλας τρίμηνο. Το διάστημα αυτό κρίθηκε αναγκαίο προκειμένου να υπάρχουν τα χρονικά περιθώρια για τη σταθεροποίηση της κατάλληλης δόσης θυροξίνης, ώστε να επιτευχθεί η διατήρηση της TSH στα φυσιολογικά όρια.

Οι οδηγίες και συστάσεις μας σ' όλα τα άτομα που μετείχαν στη μελέτη ήταν ιδιαίτερα σαφείς και ανανεώνονταν καθ' όλο το χρονικό διάστημα χορήγησης της θυροξίνης. Όλοι ανεξαιρέτως είχαν τη δυνατότητα να επικοινωνούν μαζί μας οποιαδήποτε ημέρα και ώρα για τυχόν διευκρινίσεις και απαντήσεις σε πιθανά ερωτήματά τους, συνθήκη αναγκαία για την ορθή τήρηση των όρων της μελέτης.

Η ενέργειά μας για τον αποκλεισμό 9 ασθενών, απ' αυτούς που αρχικά επιλέχθηκαν ως «υλικό» της μελέτης κρίθηκε σκόπιμη, διότι οι πληροφορίες και τα στοιχεία που θα αντλούνταν από την παρακολούθησή τους θα ήταν αναξιόπιστα, λόγω της ασυνέπειας τους στην τήρηση των όρων της μελέτης αυτής.

Τα αποτελέσματα μας σχετικά με τη συχνότητα της δυσλιπιδαιμίας δείχνουν ότι αναμφίβολα τα άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα δυσλιπιδαιμίας συγκριτικά με δείγμα του γενικού πληθυσμού (ομάδα ελέγχου) αποτελούμενο από άτομα ίδιου φύλου και ηλικίας (53% έναντι 38%).

Διαπιστώνεται επίσης ότι ο **συχνότερος τύπος δυσλιπιδαιμίας** είναι η υπερχοληστερολαιμία, αφού ένας περίπτωση στους τρεις ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό που μελετήθηκαν, είχε αυτό τον τύπο δυσλιπιδαιμίας. Επίσης συχνή είναι η μικτή δυσλιπιδαιμία, αφού εντοπίστηκε στους ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό σε ποσοστό 21% έναντι 9,6% της ομάδας ελέγχου. Αυτό δεν φαίνεται να ισχύει για την υπερτριγλυκεριδαιμία, η οποία βρέθηκε να είναι πιο συχνή στην ομάδα ελέγχου.

Τα ευρήματα αυτά δεν συμπίπτουν με αυτά ανάλογων μελετών, όπως του Bongert που βρήκε ότι η συχνότητα της δυσλιπιδαιμίας στους υποκλινικούς υποθυρεοειδισμούς είναι 22,5% έναντι 21% του γενικού πληθυσμού<sup>100</sup>. Υπάρχει όμως συμφωνία ευρημάτων ως προς τον τύπο της δυσλιπιδαιμίας που παρατηρείται συχνότερα στους υποκλινικούς υποθυρεοειδικούς, που είναι ο IIa (αμιγής υπερχοληστερολαιμία).

Σημειώνουμε ότι τα κριτήρια κατάταξης ενός ατόμου ως δυσλιπιδαιμικού, ήταν ίδια και στις δύο ομάδες και ήταν εκείνα της NCEP, προσαρμοσμένα αναλόγως της ηλικίας.

Σε προηγούμενη μελέτη μας, διαπιστώσαμε ότι η **συχνότητα εμφάνισης υποκλινικού υποθυρεοειδισμού στους δυσλιπιδαιμικούς** ήταν



8,4% και ότι έφθανε έως και το 9,6% στους υπερχοληστερολαιμικούς <sup>179</sup>. Ενώ άλλες παρόμοιες διεθνείς μελέτες, έδειξαν ότι η συχνότητα αυτή στους υπερχοληστερολαιμικούς κυμαίνεται από 4-6% <sup>180, 181</sup>. Τα παραπάνω ευρήματα μπορούν να στηρίζουν την υπόθεση ότι στην Ελλάδα και μάλιστα στη Βόρειο Ελλάδα οι δυσλιπιδαιμικοί εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα υποκλινικού υποθυρεοειδισμού απ' ότι Διεθνώς.

Οι παρατηρούμενες αυξημένες μέσες τιμές της χοληστερόλης και της LDL-C στους υποκλινικούς υποθυρεοειδικούς έναντι εκείνων των ατόμων της ομάδας ελέγχου (260 mg/dl έναντι 228 mg/dl) και (187 mg/dl έναντι 157 mg/dl) για τις δύο κατηγορίες αντίστοιχα, αποτελούν ακόμη μια απόδειξη της αυξημένης συχνότητας υπερχοληστερολαιμίας, που παρατηρείται στους υποκλινικούς υποθυρεοειδικούς. Αλλά και οι ανάλογες μέσες τιμές της ομάδας ελέγχου, που ήταν υψηλότερες απ' αυτές που αναμένονταν, δείχνουν κάποια αυξημένη συχνότητα δυσλιπιδαιμίας στη Βόρειο Ελλάδα.

Όσον αφορά τις τιμές των τριγλυκεριδίων και των HDL δεν παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη στατιστική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες του πληθυσμού.

Αντίθετα οι **σχέσεις (κλάσματα)** ολικής χοληστερόλης προς HDL-C και LDL-C προς HDL-C, είχαν μια αξιόλογη στατιστική διαφορά (6 έναντι 5,1 και 4,3 έναντι 3,5 αντίστοιχα) . Δεδομένου ότι οι σχέσεις αυτές θεωρούνται από πολλούς ειδικούς ως οι πλέον αξιόπιστοι δείκτες κινδύνου για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου, και ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός κατατάσσεται ως ενοχοποιητικός παράγοντας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.

Τα στοιχεία αυτά συμπίπτουν απόλυτα με τα στοιχεία κάποιων παρόμοιων μελετών που βρήκαν μεγάλη αύξηση των τιμών της LDL-C και της ολικής χοληστερόλης (Arem) <sup>136</sup>, αλλά δεν συμπίπτουν με άλλες που διεπίστωσαν αύξηση των επιπέδων μόνον της LDL-C (Althaus) <sup>140</sup>, ή χαμηλά επίπεδα HDL (Caron) <sup>139</sup>.

Οι τιμές των λιπιδίων βρέθηκε ότι είχαν στατιστική συσχέτιση με τα επίπεδα της TSH. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με τιμές TSH κάτω από 6 mU/l είχαν σχεδόν φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ, συγκριτικά με αυτούς που είχαν τιμές πάνω από 6 mU/l. Οι διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ ήταν σαφώς πιο έκδηλες σ' αυτούς με τιμές TSH πάνω από 12 mU/l, οι οποίοι και είχαν παθολογικές τιμές σε ποσοστό περίπου 80%. Το εύρημα αυτό

συμπίπτει εν μέρει με την παρατήρηση του Staub, ότι αυξημένες τιμές των LDL-C εντοπίζονται όταν η τιμή της TSH ξεπερνά τα 12 mU/l (εικόνα XII)<sup>135</sup>

Επίσης κατατάσσοντας το σύνολο των υποκλινικών υποθυρεοειδικών που μελετήθηκαν, σε δυσλιπιδαιμικούς και νορμολιπιδαιμικούς, βρήκαμε ότι υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στις μέσες τιμές της TSH, των δύο κατηγοριών. Συγκεκριμένα η μέση τιμή της TSH στους δυσλιπιδαιμικούς ήταν 10,6 mU/l έναντι 6,1 mU/l εκείνης των νορμολιπιδαιμικών.

Συσχέτιση ανάμεσα στο βαθμό της δυσλιπιδαιμίας και τα επίπεδα της ελεύθερης θυροξίνης δεν διαπιστώθηκε, ούτε στη δική μας μελέτη, όπως άλλωστε και στις περισσότερες μελέτες ίδιου περιεχομένου που προηγήθηκαν (εικόνα XIII).

**Η χορήγηση θυροξίνης** στους υποκλινικούς υποθυρεοειδικούς, στα πλαίσια της μελέτης μας, επέδρασε θετικά στο λιπιδαιμικό προφίλ τους και κυρίως στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C, της Apo B καθώς και στις σχέσεις CH/ HDL και LDL/ HDL. Μικρή αύξηση παρατηρήθηκε και στα επίπεδα των HDL και Apo A<sub>1</sub>, ενώ τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της Lp (α) παρουσίασαν ασήμαντες μόνο μεταβολές. Βελτίωση βέβαια του λιπιδαιμικού προφίλ σημειώθηκε μόνο στους δυσλιπιδαιμικούς ενώ στους νορμολιπιδαιμικούς δεν παρατηρήθηκε καμιά επίδραση.

Η μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και της Apo B μπορεί να ήταν μικρή και να μην ξεπερνούσε το 20% (από το 10-20%), αλλά ήταν στατιστικά σημαντική. Από το σύνολο των δυσλιπιδαιμικών, 28 άτομα, μόνο στους 12 (ποσοστό 42%) - εκ των οποίων οι 11 ήταν υπερχοληστερολαιμικοί - επιτεύχθηκε φυσιολογικοποίηση του λιπιδαιμικού τους προφίλ.

Όσο για την αύξηση των επιπέδων των HDL-C και Apo A<sub>1</sub>, που παρατηρήθηκε, σημειώνουμε ότι ήταν μικρή (5% -10%) αλλά στατιστικά σημαντική και παρατηρήθηκε κυρίως σ' αυτούς με TSH πάνω από 12 mU/L, γεγονός μη αναμενόμενο για μας, λόγω του ότι βασιζόμενοι στις αρχικά φυσιολογικές τιμές της HDL-C, συγκριτικά μ' αυτές της ομάδας ελέγχου δεν μπορούσαμε να υποθέσουμε μια τέτοια εξέλιξη.

Αυτή η αύξηση είχε σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση των σχέσεων CH/ HDL και LDL/ HDL, που παρουσίασαν μάλιστα τη μεγαλύτερη μείωση του λιπιδαιμικού προφίλ (15% - 25%).

Δεν παρατηρήθηκε όμως παρόμοια βελτίωση των τιμών των τριγλυκεριδίων και της Lp (α), ανεξαρτήτως των αρχικών τιμών ή των επιπέδων της TSH.

Άλλο ένα αξιοσημείωτο εύρημα της μελέτης μας, είναι αυτό της **ανεύρεσης θετικών αντιθυροειδικών αντισωμάτων** (Tro Abs και TG Abs), στους περισσότερους ασθενείς με υποκλινικό υποθυροειδισμό που αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης μας. Αυτό το εύρημα μας επιτρέπει να θεωρήσουμε ότι η αυτοάνοση θυροειδίτιδα είναι η συχνότερη αιτία υποκλινικού υποθυροειδισμού και στην Ελλάδα, όπως ήδη έχει διαπιστωθεί από άλλες μελέτες ότι ισχύει για τις Η.Π.Α και άλλες Ευρωπαϊκές χώρες.

Από τα παραπάνω μπορούμε εύλογα να συμπεράνουμε ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εξελιχθούν σε κλινικούς υποθυροειδικούς με όλες τις επιπτώσεις που αυτό συνεπάγεται.

Η χορήγηση θυροξίνης είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική στατιστική μείωση του τίτλου των αντισωμάτων κατά της θυροειδικής υπεροξειδάσης (Tro Abs), ενώ εκείνος της θυροσφαιρίνης (TG Abs), παρουσίασε πτώση στατιστικά ασήμαντη. Πάντως δεν διαπιστώθηκε σε καμιά περίπτωση σχέση μεταξύ της μείωσης του τίτλου των αντισωμάτων με τα αρχικά επίπεδα της TSH, σε κάποιους δε ασθενείς, παρατηρήθηκε αύξηση του τίτλου αυτού. Γεγονός που μας επιτρέπει να θεωρήσουμε ότι η παρακολούθηση του τίτλου των αντιθυροειδικών αντισωμάτων - μετά από τη χορήγηση θυροξίνης - δεν συνεισφέρει τίποτα το αξιόλογο στην παρακολούθηση και εξέλιξη του υποκλινικού υποθυροειδισμού.

Μελετώντας το λιπιδαιμικό προφίλ, σε σχέση με τον τίτλο των αντιθυροειδικών αντισωμάτων, στους ασθενείς με υποκλινικό υποθυροειδισμό, διαπιστώσαμε ότι όσοι απ' αυτούς είχαν υψηλό τέτοιο τίτλο (Abs > 1600 iu/ml) εμφάνιζαν σοβαρότερες διαταραχές του λιπιδαιμικού τους profil, συγκριτικά με τους άλλους που είχαν αρνητικά αντισώματα (Abs < 100 iu/ml). Το ενδιαφέρον σ' αυτό το εύρημα είναι ότι οι ασθενείς με υψηλό τίτλο αντισωμάτων είχαν επίσης και υψηλή μέση τιμή TSH (9,75 mu/l) έναντι αυτών με αρνητικά αντισώματα (6,1 mu/l). Έτσι μπορούμε να υποστηρίξουμε την άποψη - βασιζόμενοι στις τιμές της TSH αλλά κυρίως αναλύοντας τη στατιστική συσχέτιση - ότι το προχωρημένο στάδιο του υποκλινικού υποθυροειδισμού είναι αυτό που ευθύνεται για τις σοβαρότερες διαταραχές των λιπιδίων και όχι ο τίτλος των αντιθυροειδικών αντισωμάτων αυτών των ασθενών(εικόνα XIV). Η

παραπάνω άποψη ενισχύεται και επιβεβαιώνεται και από το γεγονός της βελτίωσης του λιπιδαιμικού profil τους, ως αποτέλεσμα της χορήγησης θυροξίνης, ανεξαρτήτως τίτλου αντισωμάτων αλλά βάσει των τιμών της TSH.

Εξετάζοντας την επίδραση της χορήγησης θυροξίνης στο καθένα από τα επιμέρους συστατικά στοιχεία του λιπιδαιμικού profil μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι αυτή έχει θετική επίδραση στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C, της Apo B και των σχέσεων CH/ HDL και LDL/ HDL, σε όλους τους δυσλιπιδαιμικούς (εκτός τους υπερτριγλυκεριδαιμικούς) με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και τιμές TSH > 6 mU/l.

Ο μηχανισμός δια του οποίου επιδρά η θυροξίνη στη διαμόρφωση αυτών των επιπέδων, πιστεύουμε ότι είναι παρόμοιος με εκείνον που έχει αποδειχθεί ότι λειτουργεί στον κλινικό υποθυρεοειδισμό. Συγκεκριμένα, μέσω της αύξησης του αριθμού των LDL υποδοχέων στο ήπαρ, ελάττωση της ημίσειας ζωής των LDL λιποπρωτεϊνών και αύξηση της μετατροπής χοληστερόλης σε χολικά οξέα 57, 58, 59, 80.

Η χορήγηση θυροξίνης δεν φάνηκε να έχει ουσιαστική επίδραση στη διαμόρφωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και της Lp (α).

Όσο για τα επίπεδα αυτά καθ' αυτά των τριγλυκεριδίων στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, που υποστηρίζεται από κάποιους μελετητές ότι είναι αυξημένα σε τέτοιους ασθενείς και μειώνονται ύστερα από τη χορήγηση θυροξίνης <sup>141</sup>, διαφωνούμε με την άποψη τους και πιστεύουμε πως μόνον σε περιπτώσεις ασθενών με μεγάλου βαθμού θυρεοειδική ανεπάρκεια είναι δυνατό να επηρεασθεί η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνής λιπάσης (LpL) και να παρατηρηθεί υπετριγλυκεριδαιμία.

Όσον αφορά τα επίπεδα της Lp (α), έχει αποδειχθεί ότι οι συγκεντρώσεις αυτής της λιποπρωτεϊνής είναι σταθερές και γενετικά προκαθορισμένες και δεν επηρεάζονται ούτε από τη δίαιτα ούτε από τα περισσότερα φάρμακα. Σχετικά με τη διχογνωμία που υφίσταται έως σήμερα, στο κατά πόσο επηρεάζονται οι συγκεντρώσεις της, στον κλινικό υποθυρεοειδισμό <sup>88 - 94</sup>, μπορεί κανείς να ισχυρισθεί ότι είναι αναμενόμενο να παρατηρηθεί κάποια μείωση των επιπέδων της Lp (α) μετά από τη χορήγηση θυροξίνης, από τη στιγμή που υπάρχει μείωση των επιπέδων της LDL-C, εφόσον είναι γνωστό ότι ως έναν βαθμό καταβολίζονται στους ίδιους υποδοχείς <sup>91, 94</sup>.

Παρόλα τα παραπάνω πιστεύουμε ότι αυτή η συγγένεια μεταξύ των υποδοχέων της Lp (α) και της LDL-C έχει επαρκώς αποδειχθεί ότι είναι πολύ

αδύναμη - φτωχή και πιθανότατα η μικρή αύξηση των υποδοχέων της LDL που μπορεί να συμβεί, δεν είναι δυνατό να προκαλέσει κάποια μείωση των επιπέδων της Lp (α).

Θεωρούμε ότι τα αποτελέσματα της μελέτης μας δεν είναι ικανά να δώσουν σαφείς απαντήσεις, σχετικά με τα επίπεδα της HDL-C και Apo A<sub>1</sub>, στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό παρόλο που διαπιστώθηκε κάποια αύξησή τους. Παρόλο που η διαπιστωθείσα αύξηση ήταν στατιστικά σημαντική, ήταν ποσοτικά μικρή και δεν ξεπερνούσε το 10%.

Επίσης δεν είμαστε σε θέση να αιτιολογήσουμε το γεγονός της ύπαρξης παρόμοιων αρχικών επιπέδων της HDL-C, τόσο στην ομάδα του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού όσο και στην ομάδα ελέγχου, καθώς και το γεγονός της ανίχνευσης υψηλότερων τιμών HDL-C και Apo A<sub>1</sub> σ' αυτούς με τιμές TSH < 6 mU/l, έναντι εκείνων με TSH από (6 - 12) mU/l.

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται πολλά αντικρουόμενα στοιχεία πάνω στο θέμα αυτό, διότι ενώ κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι τα επίπεδα της είναι υψηλά στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό<sup>135</sup>, κάποιοι άλλοι υποστηρίζουν εντελώς το αντίθετο, ότι δηλαδή ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός συνοδεύεται από χαμηλά επίπεδα HDL-C και Apo A<sub>1</sub>, τα οποία αυξάνονται μετά από τη χορήγηση θυροξίνης<sup>139, 140</sup>.

Στον ήπιο κλινικό υποθυρεοειδισμό τα επίπεδα της HDL-C μπορεί να είναι αυξημένα ή ελαττωμένα και η χορήγηση θυροξίνης είναι δυνατόν να συνοδεύεται από αύξηση, ελάττωση ή να μην επιδρά διόλου στα επίπεδα της. Μόνο σε περιπτώσεις προχωρημένου κλινικού υποθυρεοειδισμού τα επίπεδα της HDL-C και Apo A<sub>1</sub>, είναι αυξημένα και ελαττώνονται μετά από τη χορήγηση θυροξίνης λόγω αύξησης της δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης<sup>81, 83</sup>.

Άποψή μας είναι, ότι τα επίπεδα της HDL-C και Apo A<sub>1</sub>, δεν επηρεάζονται ιδιαίτερα στο σύνδρομο του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού αφού δεν έχει αποδειχθεί ότι παρατηρείται διαταραχή κάποιων ενζύμων «κλειδιών» του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, όπως της ηπατικής λιπάσης. Όσο για τη χορήγηση της θυροξίνης, έδειξε να επιδρά περιορισμένα και θετικά στα επίπεδα αυτά, γεγονός που πρέπει να διερευνηθεί και μελετηθεί περαιτέρω, όπως και το γεγονός της πιθανής επίδρασης και άλλων παραγόντων επ' αυτών.

Όσο για το χρονικό διάστημα στο οποίο επιτεύχθηκε βελτίωση του λιπιδαιμικού profil των ασθενών, τα θετικά αποτελέσματα ήδη ήταν εμφανής

από το πρώτο τρίμηνο χορήγησης της θυροξίνης, αλλά αδιαμφισβήτητα τα συμπτώματα που εξήχθηκαν μετά από 6 μήνες - με την ολοκλήρωση της μελέτης- ήταν κατά πολύ αξιολογώτερα και πλέον αξιόπιστα.

Σχετικά με τη γενικότερη κλινική εικόνα των ασθενών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό παρατηρήθηκε ότι - όπως ισχύει συνήθως - ήταν ασυμπτωματικοί. Με τη λήψη όμως ενός πιο προσεκτικού και λεπτομερούς ιστορικού διαπιστώθηκε ότι οι περισσότεροι είχαν εκδηλώσει ένα ή περισσότερα συμπτώματα που συνδέονται με τη θυρεοειδική ανεπάρκεια. Η χορήγηση θυροξίνης, στα πλαίσια της θεραπευτικής τους αντιμετώπισης, είχε ως συνέπεια τη βελτίωση τέτοιων συμπτωμάτων, όπως : της εύκολης κόπωσης, της υπνηλίας και της ευερεθιστότητας. Πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι η χορήγηση της θυροξίνης δεν συνοδεύτηκε από οποιαδήποτε σοβαρή κλινική ή εργαστηριακή παρενέργεια, γεγονός που πιστεύουμε ότι οφείλεται στην μικρή αρχική δόση θυροξίνης που χορηγήθηκε κατά την έναρξη της παρακολούθησης των ασθενών, στα πλαίσια της μελέτης μας.

Πιστεύουμε ότι το σύνδρομο του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού έχει κάποιες ομοιότητες με το σύνδρομο αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, κατά το οποίο ενώ οι τιμές του σακχάρου βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα, η ινσουλίνη βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα και συνυπάρχει με διαταραχές των λιπιδίων. Με τον τρόπο αυτόν ενώ δίνεται η εντύπωση «αντιστάθμισης» της διαταραχής και ότι επιτυγχάνεται μια ευγλυκαιμική κατάσταση, στην πραγματικότητα αυτή η «αντιστάθμιση» που φαίνεται να ισχύει, δεν προστατεύει τον οργανισμό από κάποιες άλλες συνακόλουθες διαταραχές. Βέβαια ο μηχανισμός και η παθοφυσιολογία των δύο καταστάσεων, καθώς και ο τύπος της δυσλιπιδαιμίας που παρατηρείται, είναι τελείως διαφορετικός σε κάθε περίπτωση, η ομοιότητα που διακρίνουμε όμως κατά την άποψη μας, εντοπίζεται στη φαινομενικά και κατ' ουσία «ψευδή φυσιολογική κατάσταση» αφού στη μεν πρώτη έχουμε φυσιολογικές τιμές θυροξίνης στη δε δεύτερη φυσιολογικές τιμές σακχάρου.

Πιστεύουμε ότι υπάρχουν κι άλλοι ιστοί του οργανισμού πλην της πρόσθιας υπόφυσης -η οποία αντιδρά με αύξηση της έκκρισης της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης - που έχουν τη δυνατότητα αναγνώρισης της ήπιας θυρεοειδικής ανεπάρκειας. Σίγουρα κάποιοι απ' αυτούς είναι όσοι παίζουν κάποιο ρόλο στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, λ.χ. το ήπαρ.

Βασιζόμενοι στα συμπεράσματα της μελέτης μας προτείνουμε να γίνεται screening για την ανεύρση πιθανού υποκλινικού υποθυρεοειδισμού σ' όλους όσους είναι δυσλιπιδαιμικοί, καθώς και σ' όλες τις δυσλιπιδαιμικές γυναίκες άνω των 40 χρόνων, λόγω της μεγάλης συχνότητας του σ' αυτή την πληθυσμιακή κατηγορία.

Με την ευρεία εφαρμογή της μέτρησης της ευαίσθητης TSH, πιστεύουμε ότι αυτό το screening μπορεί να βοηθήσει αποτελεσματικά στην πρώιμη διάγνωση πολλών τέτοιων περιπτώσεων και στην έγκαιρη αντιμετώπισή τους.

Δυστυχώς οι περισσότεροι οργανισμοί υγείας ανά τον κόσμο δεν έχουν υιοθετήσει τέτοιο screening για τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, μάλιστα το U.S.A Preventive Service Task Force άλλαξε τις αρχικές του συστάσεις, για screening ασυμπτωματικών ενηλίκων για υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, δικαιολογώντας αυτή την απόφαση με το επιχείρημα ότι είναι μικρός ο κίνδυνος μετατροπής του σε κλινικό υποθυρεοειδισμό και ότι τα μέχρι σήμερα υπάρχοντα στοιχεία σχετικά με την πραγματική ωφέλεια του screening είναι ελλιπή και όχι τεκμηριωμένα <sup>163</sup>.

Η λήψη απόφασης θεραπευτικής παρέμβασης σ' όλα τα άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό είναι βέβαια μια δύσκολη υπόθεση, εφόσον αυτή η θεραπευτική παρέμβαση θα πρέπει να συνεχίζεται εφόρου ζωής και επιπλέον η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών όπως στηθάγχη και οστεοπόρωση δεν μπορεί να παραβλεφθεί <sup>128, 138, 159</sup>.

Μελετώντας και αναλύοντας προσεκτικά όλα τα στοιχεία που προέκυψαν κατά την ενασχόλησή μας με το συγκεκριμένο θέμα, διατυπώνουμε την άποψη ότι δεν πρέπει να χορηγηθεί σε θεραπευτικά πλαίσια θυροξίνη σ' όλα τα άτομα που εμφανίζουν υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Έτσι κρίνουμε ότι σε αυτά που έχουν τιμές TSH μεγαλύτερες από 12 mU/l πρέπει να χορηγηθεί θυροξίνη, ανεξαρτήτως της παρουσίας δυσλιπιδαιμίας ή θετικού τίτλου αντισωμάτων. Στηριζόμαστε γι' αυτό, στη μεγάλη συχνότητα εξέλιξης των ατόμων αυτών σε κλινικούς υποθυρεοειδικούς σε σύντομο χρονικό διάστημα καθώς και στη μεγάλη συχνότητα δυσλιπιδαιμίας που παρατηρείται στα άτομα αυτής της κατηγορίας. Έχει αποδειχθεί από σχετικές μελέτες ότι η πιθανότητα εξέλιξης των ατόμων αυτών από υποκλινικούς υποθυρεοειδικούς σε κλινικούς υποθυρεοειδικούς μέσα σε μια δεκαετία ξεπερνά το 63%, όταν τα αντιθυρεοειδικά τους αντισώματα είναι θετικά και το 22% όταν είναι αρνητικά <sup>102</sup>.

<sup>107</sup> <sup>125</sup> Επίσης στα άτομα αυτά παρατηρούνται περισσότερες και συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις, που βελτιώνονται μετά από τη χορήγηση θυροξίνης <sup>119</sup>.

Επίσης πρέπει να χορηγηθεί θυροξίνη σ' όλα εκείνα τα άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα, ανεξαρτήτως παρουσίας ή όχι δυσλιπιδαιμίας, καθώς έχει επίσης αποδειχθεί από πληθώρα σχετικών μελετών ότι τα άτομα αυτά θα εμφανίσουν αργότερα κλινικό υποθυρεοειδισμό, με όλες τις συνέπειες που αυτός συνεπάγεται, συμπεριλαμβανομένης και της δυσλιπιδαιμίας.

Αντίθετα δεν συμφωνούμε στη χορήγηση θυροξίνης σε άτομα με φυσιολογικές τιμές TSH και θετικά αντιθυρεοειδικά αντισώματα. Γι' αυτή την κατηγορία προτιμότερη είναι η τακτική ετήσια παρακολούθηση των τιμών της TSH.

*Επίσης κατά την άποψη μας, ενδείκνυται η χορήγηση θυροξίνης σ' όλα τα δυσλιπιδαιμικά άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και τιμές TSH > 6 mU/l, ανεξαρτήτως της παρουσίας ή όχι θετικού τίτλου αντισωμάτων. Το είδος της δυσλιπιδαιμίας κατά της οποίας ενδείκνυται ιδιαίτερα, είναι κατ' εξοχήν η αμιγής υπερχοληστερολαιμία καθώς και η μικτή δυσλιπιδαιμία. Ενώ για την αμιγή υπερτριγλυκεριδαιμία κατά τη γνώμη μας δεν υπάρχει ένδειξη χορήγησής της. Μόνον στην περίπτωση ανεύρεσης χαμηλών επιπέδων HDL, πιστεύουμε ότι απαιτείται η έναρξη, σε δοκιμαστικά πλαίσια, χορήγησης θυροξίνης για διάστημα 3 - 6 μηνών και εν συνεχείας λήψη τελικής απόφασης πάνω στο θέμα, βάσει των αποτελεσμάτων επίδρασή της.*

Η ίδια τακτική πρέπει να ακολουθείται κατά τη γνώμη μας και στους δυσλιπιδαιμικούς (εκτός των υπερτρογλυκεριδαιμικών) με τιμές TSH < 6 mU/l. Με τον τρόπο αυτό, μόνον σε περίπτωση βελτίωσης του λιπιδαιμικού profil αξίζει να συνεχισθεί η χορήγηση θυροξίνης, σ' αντίθετη περίπτωση συστήνουμε τη διακοπή της, παρόλο που θεωρούμε ότι ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός συνήθως είναι ανεύθυνος είτε για την εμφάνιση είτε για την επιδείνωση μιας προϋπάρχουσας δυσλιπιδαιμίας σε άτομα με TSH < 6 mU/l.

Το ερώτημα παραμένει ανοικτό για όσους είναι νορμολιπιδαιμικοί, έχουν αρνητικό τίτλο αντισωμάτων και τιμές TSH από (3 - 12) mU/l. Σ' αυτή την κατηγορία των ατόμων πιστεύουμε ότι η χορήγηση θυροξίνης ενδείκνυται μόνον όταν παρατηρούνται συμπτώματα ή εντοπίζονται ευρήματα που μπορούν να αποδοθούν στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Η δοκιμαστική χορήγηση θυροξίνης για χρονικό διάστημα 3 - 6 μηνών θα αποσαφηνίσει εκ των πραγμάτων το κατά πόσο το σύμπτωμα ή εύρημα οφείλεται στον υποκλινικό



υποθυρεοειδισμό ή σε άλλη αιτία. Σε περίπτωση βελτίωσης (έχοντας πάντα κατά νου, ότι μπορεί να πρόκειται για επίδραση placebo) συνεχίζουμε την αγωγή, σε αντίθετη περίπτωση μη αλλαγής ή επιδείνωσης ,την διακόπτουμε και εφαρμόζουμε τακτικό, ανά εξάμηνο έλεγχο, για την παρακολούθηση της πορείας του συνδρόμου ή της εμφάνισης διαταραχών λιπιδίων, μετέπειτα.

*Το σύνολο των ευρημάτων μας ισχυροποιούν την άποψη της θεώρησης του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού όχι ως φυσιολογικής αλλά ως παθολογικής ( ή έστω οριακής ) κατάστασης που επαυξάνει τις πιθανότητες εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και την άποψη μας ότι αναμφίβολα ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός ευθύνεται για την εμφάνιση οριακής δυσλιπιδαιμίας (κυρίως υπερχοληστερολαιμίας) ή την επιδείνωση μιας προϋπάρχουσας δυσλιπιδαιμίας. Η βαρύτητα της εμφανιζόμενης δυσλιπιδαιμίας καθώς και ο βαθμός βελτίωσης της εξαρτάται από τη σοβαρότητα της θυρεοειδικής ανεπάρκειας, που εκφράζεται με το ύψος των επιπέδων της TSH στο ορό.*

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο Υποκλινικός Υποθυρεοειδισμός είναι το σύνδρομο εκείνο όπου παρατηρούνται στο πλάσμα αυξημένα επίπεδα της Θυροετρόπου Ορμόνης (TSH), σε συνδυασμό όμως με φυσιολογικά επίπεδα ολικής και ελεύθερης θυροξίνης. Είναι αρκετά συχνό στην Ελλάδα, εφόσον υπολογίζεται ότι περισσότεροι από μισό εκατομμύριο Έλληνες (κυρίως γυναίκες) πάσχουν από αυτό. Οι ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, μπορεί να είναι είτε ασυμπτωματικοί, είτε να εμφανίζουν ακαθόριστα μη ειδικά συμπτώματα. Αναμφισβήτητο κριτήριο περαιτέρου εξέλιξης του συνδρόμου αυτού σε κλινικό υποθυρεοειδισμό είναι η παρουσία θετικού τίτλου αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων.

Ένα από τα πλέον αμφιλεγόμενα και αδιευκρίνιστα θέματα στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό είναι η σχέση του με τις διαταραχές των λιπιδίων. Τα μέχρι σήμερα υπάρχοντα στοιχεία που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενα.

Σκοπός της μελέτης μας ήταν η διερεύνηση αυτής της σχέσης καθώς και η διατύπωση σαφών απαντήσεων στα ζητήματα που έχουν τεθεί γύρω από το θέμα.

Στα πλαίσια της μελετήθηκαν συνολικά 52 άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό ηλικίας 18 - 60 ετών (μέση ηλικία  $44 \pm 9,4$ ) πριν και μετά τη χορήγηση θυροξίνης (δόση 0,05 - 0,1 mg) για διάστημα 6 μηνών. Το πρωτόκολλο της μελέτης περιελάμβανε εκτός από τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού, φυσική εξέταση, προσδιορισμό των βασικών τιμών της FT<sub>4</sub>, της TSH, της ολικής χοληστερόλης, της HDL-C, της LDL-C, των τριγλυκεριδίων, των σχέσεων CH/ HDL και LDL/ HDL, της Apo A<sub>1</sub>, της Apo B, της Lp (α), των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων Tro Abs και TG Abs καθώς και πλήρη βιοχημικό και αιματολογικό έλεγχο. Ο έλεγχος αυτός επαναλήφθηκε σε τακτά χρονικά διαστήματα (αρχή μελέτης, 3ο και 6ο μήνα παρακολούθησης). Κατά τη διάρκεια της χορήγησης θυροξίνης δεν σημειώθηκε καμιά ανεπιθύμητη ενέργεια.

Για την πληρέστερη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων συγκροτήθηκε ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από φυσιολογικά άτομα, βάσει των ίδιων κριτηρίων επιλογής και αποκλεισμού που ίσχυαν και για την ομάδα των υποκλινικών υποθυρεοειδικών.

Από την λεπτομερή στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των ευρημάτων και αποτελεσμάτων της μελέτης, διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα δυσλιπιδαιμίας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Ο πιο συχνός τύπος που παρατηρήθηκε ήταν ο IIa (αμιγής υπερχοληστερολαιμία). Ο βαθμός δυσλιπιδαιμίας είχε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της TSH, ενώ τέτοια συσχέτιση δεν ισχύει για τα επίπεδα της FT<sub>4</sub>.

Διαπιστώθηκε επίσης ότι η χορήγηση θυροξίνης στους δυσλιπιδαιμικούς με TSH > 6 mU/l, συνοδεύεται από στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C, της Apo B και των σχέσεων CH/ HDL και LDL/ HDL. Επίσης συνοδεύεται από μικρή αύξηση των επιπέδων της HDL-C και Apo A<sub>1</sub>, σε ορισμένες κατηγορίες υποκλινικών υποθυρεοειδικών, ενώ τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της Lp(a) παρουσιάζουν πολύ μικρές και ασήμαντες μεταβολές.

Επίσης αποδείχθηκε ότι τα περισσότερα άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό έχουν θετικό τίτλο αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων. Εντοπίσθηκε επίσης θετική συσχέτιση ανάμεσα στο βαθμό της δυσλιπιδαιμίας και του τίτλου των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, όπως επίσης και παρόμοια συσχέτιση μεταξύ του τίτλου αυτού και των επιπέδων της TSH. Η χορήγηση της θυροξίνης συνοδεύτηκε από βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, ανεξάρτητα από τον τίτλο των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων. Τέλος η πτώση (ελάττωση) του τίτλου των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων μετά από χορήγηση θυροξίνης, παρόλο που ήταν στατιστικά σημαντική για τα Tro Abs, δεν φάνηκε να συσχετίζεται με τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ ή με τη μείωση των επιπέδων της TSH.

Όσο για τα **συμπεράσματα** που προέκυψαν από την παρούσα μελέτη είναι τα εξής:

1. Τα άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό εμφανίζουν με μεγαλύτερη συχνότητα διαταραχές λιπιδίων συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό.
2. Ο τύπος της δυσλιπιδαιμίας που απαντάται συχνότερα στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό είναι ο IIa (αμιγής υπερχοληστερολαιμία).
3. Ο βαθμός και η σοβαρότητα της δυσλιπιδαιμίας στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, συσχετίζονται με το βαθμό της θυρεοειδικής ανεπάρκειας όπως εκφράζεται με τα επίπεδα της TSH.
4. Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός ευθύνεται για την εμφάνιση οριακής δυσλιπιδαιμίας ή την επιδείνωση μιας προϋπάρχουσας δυσλιπιδαιμίας μόνο στις περιπτώσεις που η TSH είναι μεγαλύτερη από 6 mU/l.
5. Η χορήγηση θυροξίνης σε δυσλιπιδαιμικούς με τιμές TSH πάνω από 6 mU/L έχει σαν αποτέλεσμα την σημαντική μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης της LDL-C, της Apo B και των σχέσεων CH/ HDL και LDL/ LDL, τη μικρή αύξηση των επιπέδων της HDL-C και Apo A<sub>1</sub>, ενώ δεν επιδρά στα επίπεδα της Lp (a) και των τριγλυκεριδίων.

6. Η χορήγηση θυροξίνης σε νορμολιπιδαιμικούς υποκλινικούς υποθυρεοειδικούς και δυσλιπιδαιμικούς με τιμές TSH κάτω από 6 mU/L δεν συνοδεύεται από αξιόλογες μεταβολές του λιπιδαιμικού προφίλ.
7. Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα Hashimoto, είναι η συχνότερη αιτία υποκλινικού υποθυρεοειδισμού στην Ελλάδα, αφού οι περισσότεροι από αυτούς έχουν θετικό τίτλο αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων.
8. Οι διαταραχές των λιπιδίων δεν σχετίζονται με τον τίτλο των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, ούτε με τα επίπεδα της θυροξίνης, παρά μόνο με τα επίπεδα της TSH.
9. Η πτώση του τίτλου των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων μετά από τη χορήγηση θυροξίνης, σε άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, δεν συμβαδίζει με την πτώση των επιπέδων της TSH, ούτε με τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ.
10. Η χορήγηση της θυροξίνης σε άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας ενδείκνυται μόνον γι' αυτά που παρουσιάζουν αμιγή υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία και τιμές TSH πάνω από 6 mU/L. Σε εκείνους με τιμές < 6 mU/L και την ίδια διαταραχή λιπιδίων, συνίσταται δοκιμαστική χορήγηση θυροξίνης για 3 - 6 μήνες, εκτίμηση των αποτελεσμάτων της και λήψη ανάλογης απόφασης για τη συνέχιση ή τη διακοπή της.

# SUMMARY AND CONCLUSIONS

Subclinical hypothyroidism is defined a syndrome with normal free and total thyroxine but elevated TSH levels. It is a common disorder with an overall prevalence of 2% to 7% and it is particularly common in elderly subjects and women.

Patients with subclinical hypothyroidism are usually considered to lack symptoms typically associated with overt hypothyroidism. The detection of positive anti-thyroid antibodies in the serum of such subjects increases the risk of progression to overt hypothyroidism.

It is still unclear whether subclinical hypothyroidism is a biochemical syndrome or a disease with an increase risk for Coronary Heart Disease due to abnormalities in lipid metabolism. Also it remains under investigation whether thyroxine therapy can improve significantly the lipid profile of such subjects.

The purpose of this Thesis was to compare the lipid profile of patients with subclinical hypothyroidism to that of normal subjects, to analyze their lipid profile and also to investigate the effect of L-Thyroxine in their lipid metabolism following restoration of a euthyroid state.

Fifty two (52) patients (49 females and 3 males) aged 18 - 60 (mean age  $44 \pm 9,4$ ) with subclinical hypothyroidism were studied. All subjects were in good health. The diagnosis of subclinical hypothyroidism was confirmed by at least two measurements of TSH.

The study protocol, besides the careful history and the physical examination, includes assay of FT<sub>4</sub>, TSH, total cholesterol, LDL-C, HDL-C, Triglycerides, Apo A<sub>1</sub>, Apo B, Lp (α), CH / HDL and LDL / HDL ratios ,Tpo Abs and TG Abs. Blood chemistry and blood count were also performed. Blood samples were taken before Thyroxine therapy and 3 - 6 months after. The dose of thyroxine was 0,05 to 0,1 mg daily. None of our subjects had any objective signs of over treatment.

Fifty two healthy subjects (age and sex-matched ) served as controls group. They were examined for reasons other than dyslipidemia and were free from acute diseases or diseases which can interfere with lipoprotein metabolism.

The results showed an increase in total and LDL-Cholesterol and high incidence of dyslipidemia in patients with subclinical hypothyroidism compared with matched control. There was positive correlation between the degree of dyslipidemia and the levels of TSH. Such correlation was not found with the levels of FT<sub>4</sub>. Our results showed also that treatment of subclinical hypothyroidism with L-Thyroxine is associated with a significant decrease of the levels of total cholesterol LDL-C and Apo B only in subjects with TSH  $\geq$  6 mu/L. Trends of increasing HDL-C and Apo A<sub>1</sub> were observed. Our data showed also that Triglycerides and Lp ( $\alpha$ ) levels are not significantly altered and are not affected by Thyroxine.

Most of our patients have positive anti-thyroid antibodies and there was positive correlation between the levels of TSH and that of anti-thyroid antibodies. Significant reduction of the titer of Tpo Abs was achieved after thyroxine therapy, but no correlation was found between this reduction and the levels of TH.

There was also significant improvement of the well-being of the majority of our subjects after thyroxine therapy. The administration of thyroxine during the study was safe and well tolerated.

## **The conclusions of this Thesis are:**

1. Patients with subclinical hypothyroidism have higher percentage of abnormalities in the lipid profile in compare to normal subjects.
2. The most common type of dyslipidemia in subclinical hypothyroidism is IIa (Hypercholesterolemia).
3. The degree and the severity of dyslipidemia in subclinical hypothyroidism are related to the degree of thyroid insufficiency.

4. Subclinical hypothyroidism can be considered as a cause of mild dyslipidemia (mainly Hypercholesterolemia) or of exaggeration of known dyslipidemia only when the levels of TSH are  $\geq 6$  mu/L.

5. Thyroxine therapy of dyslipidemic patients with TSH  $\geq 6$  mu/L is associated with significant decrease in the levels of total cholesterol, LDL-C, Apo B, mild increase in the levels of HDL-C and Apo A<sub>1</sub>, but has no effect in the levels of Lp ( $\alpha$ ) and Triglycerides.

6. Thyroxine therapy of normolipidemic subjects with subclinical hypothyroidism and dyslipidemic patients with TSH  $< 6$ mu/L is not associated with changes in lipid profile.

7. Autoimmune thyroiditis (Hashimoto) is the most common cause of subclinical hypothyroidism in Greece.

8. Lipid abnormalities in subclinical hypothyroidism does not correlate with the titer of anti-thyroid antibodies or with the levels of FT<sub>4</sub>, but only with the levels of TSH.

9. The reduction of the titer of anti-thyroid antibodies does not correlate with the reduction of the levels of TSH or with the improvement of lipid profile.

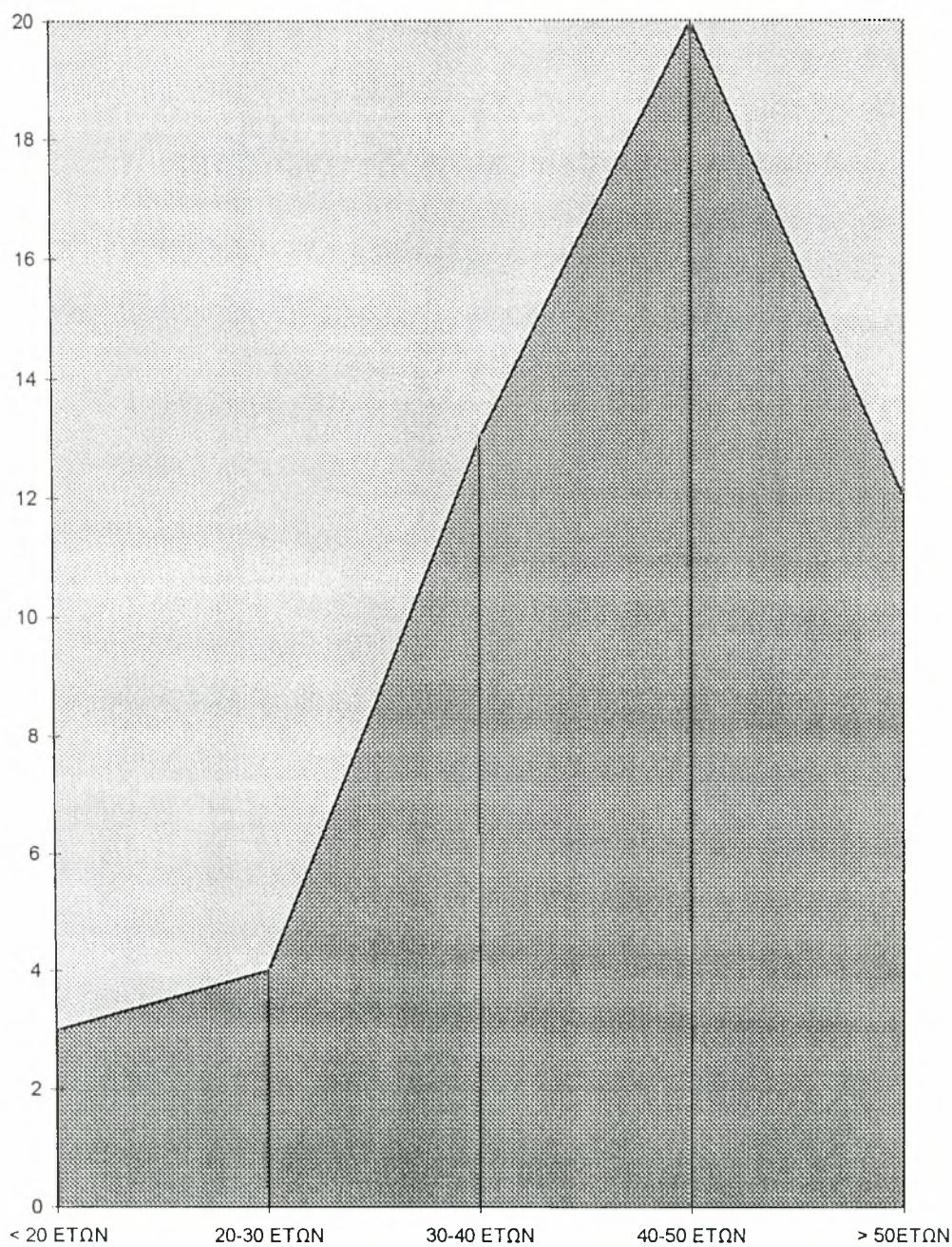
10. Thyroxine therapy for the treatment of dyslipidemic patients with subclinical hypothyroidism is indicated only in type II $\alpha$  or II $\beta$  dyslipidemia and TSH levels  $\geq 6$  mu/L.

For those patients with TH levels  $< 6$  mu/L, we advice trial of Thyroxine therapy for 3 - 6 months .If the results is satisfactory at the end of this trial then this therapy can be continued, otherwise it should be discontinued.

# EIKONES

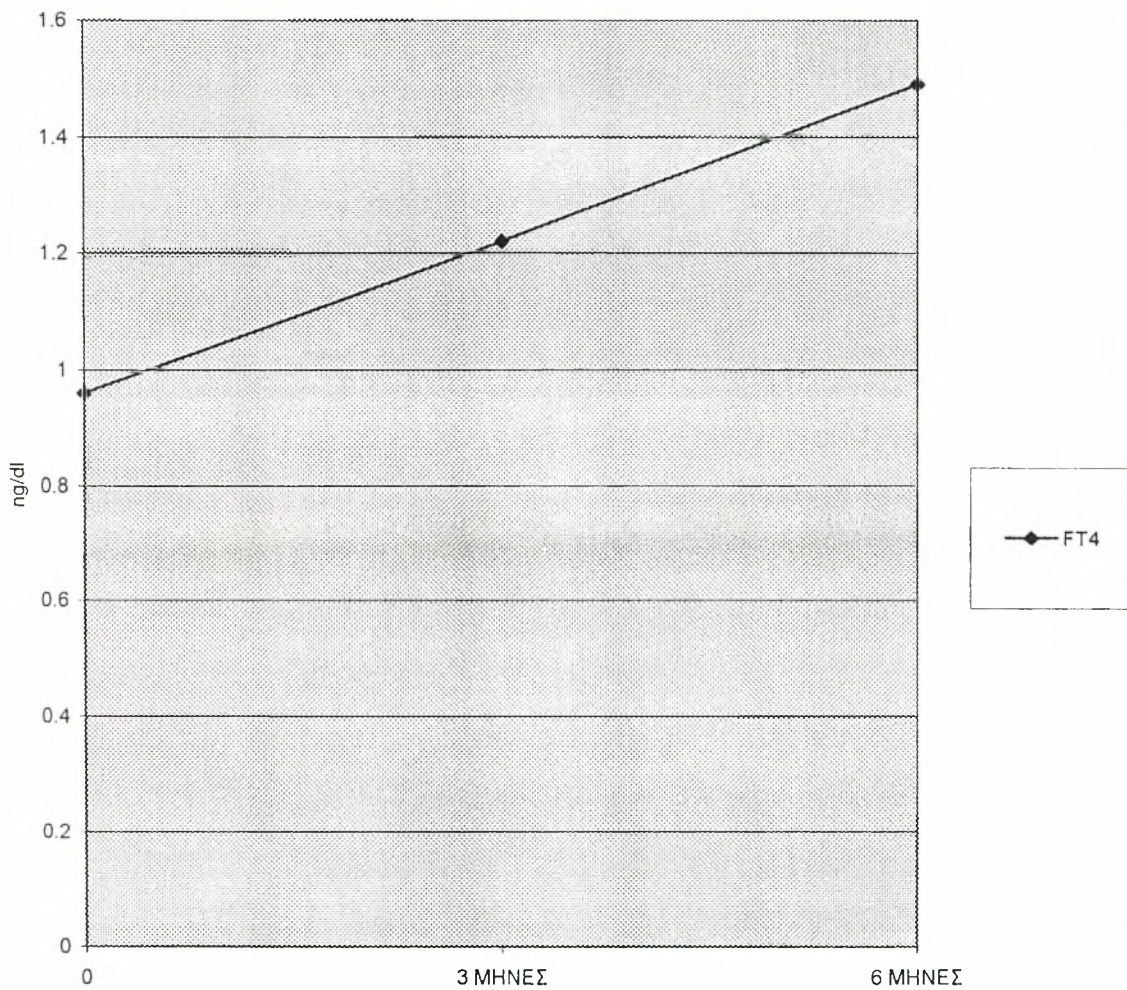


Η ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ 52 ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ  
ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟ ΑΝΑ ΔΕΚΕΤΙΑ



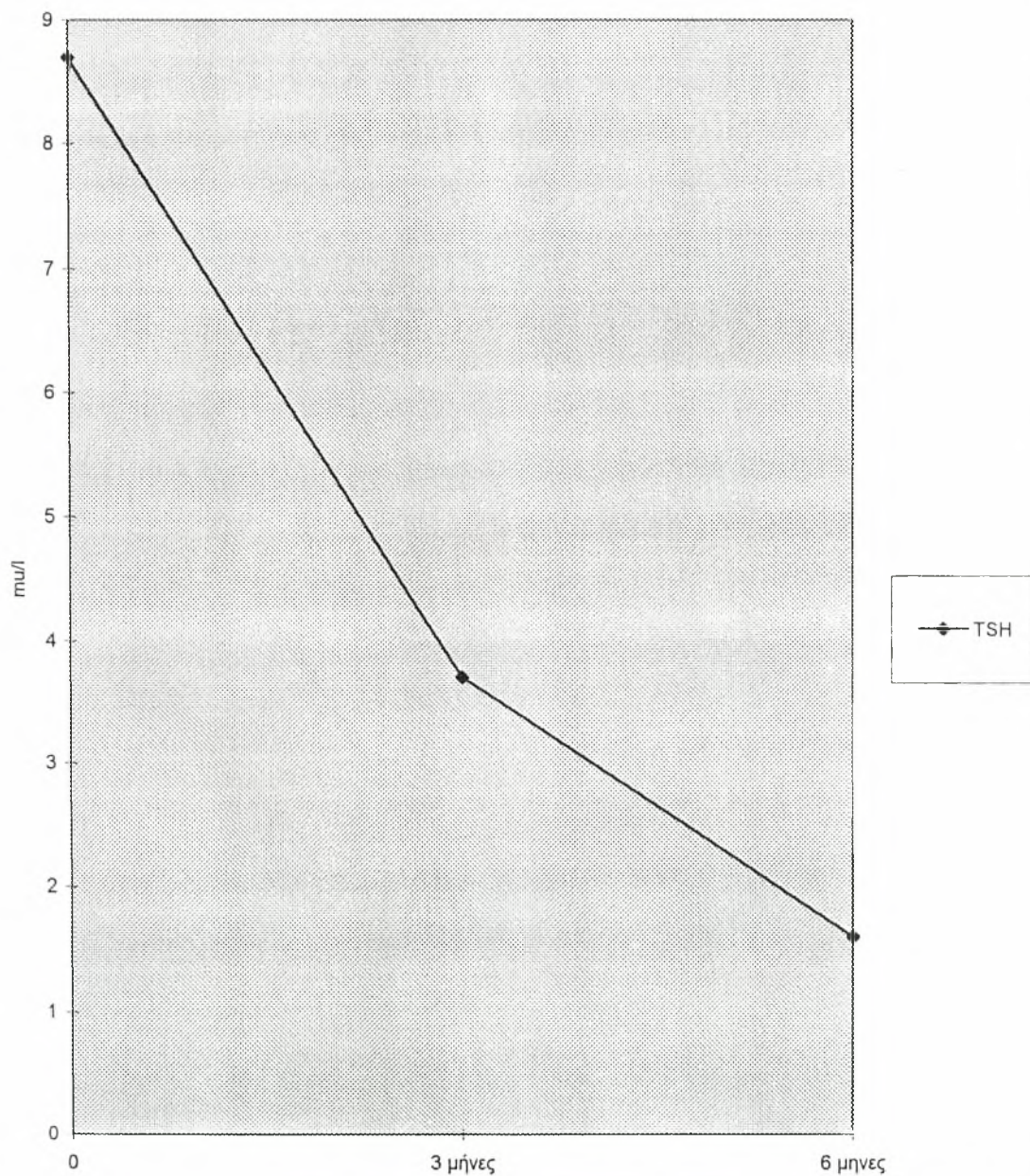
**ΕΙΚΟΝΑ 1**

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ ΜΕΣΗΣ ΤΙΜΗΣ ΤΗΣ FT4 ΜΕΤΑ  
ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΘΥΡΟΞΙΝΗΣ



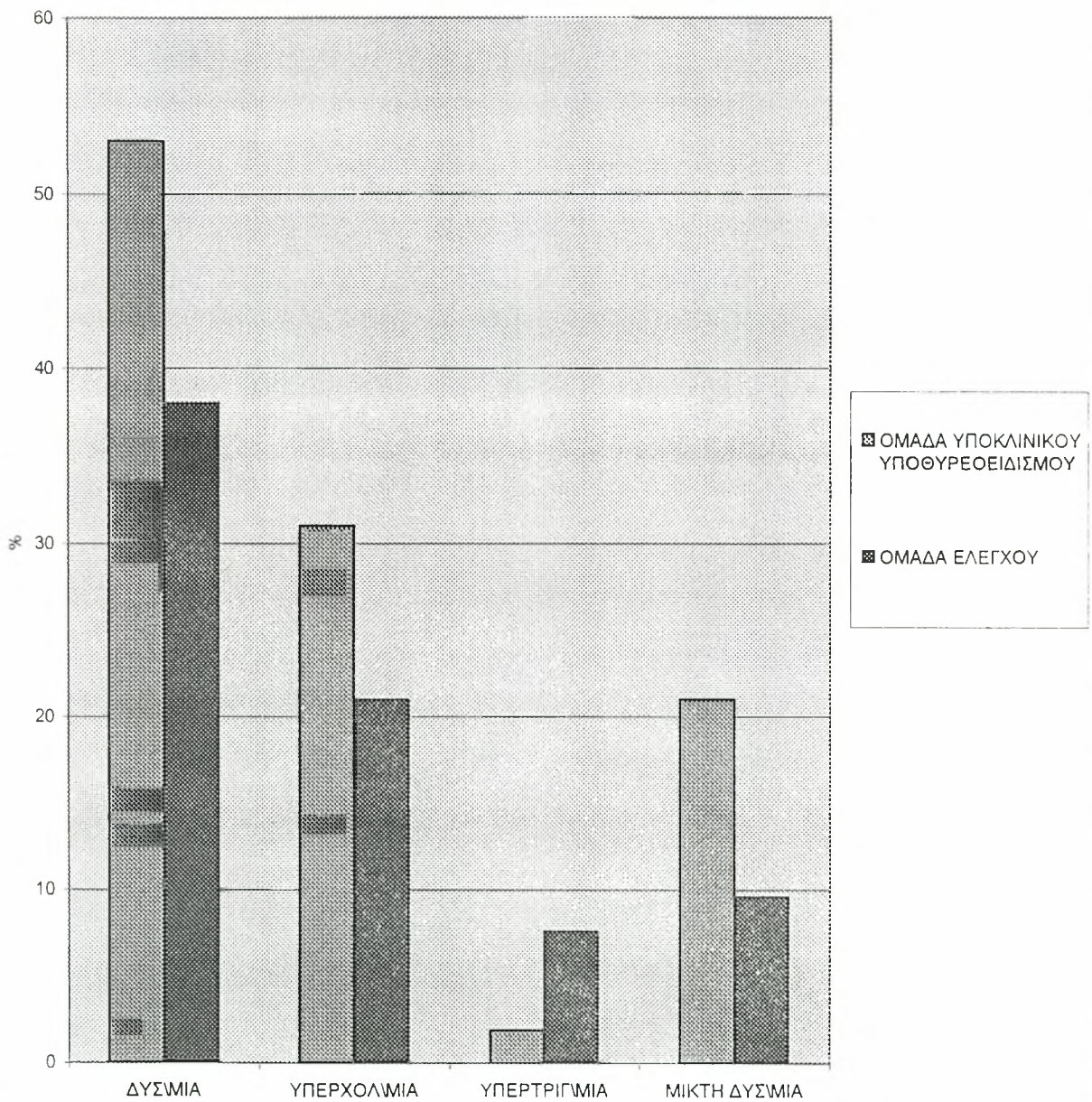
**ΕΙΚΟΝΑ 2**

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ ΜΕΣΗΣ ΤΙΜΗΣ ΤΗΣ ΤSH ΜΕΤΑ  
ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΘΥΡΟΞΙΝΗΣ



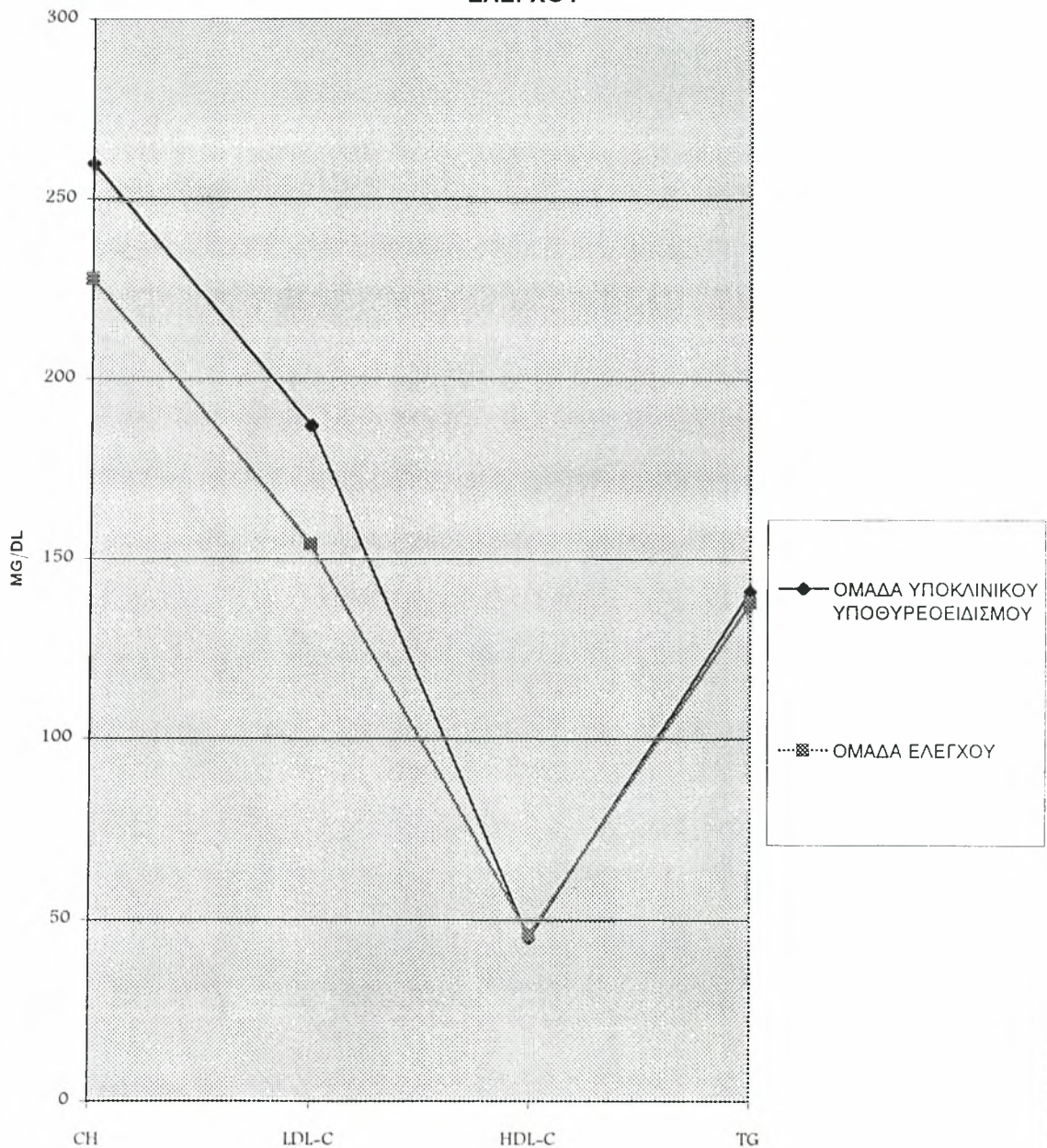
**ΕΙΚΟΝΑ 3**

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΧΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ  
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ  
ΜΕ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟ ΚΑΙ  
ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ



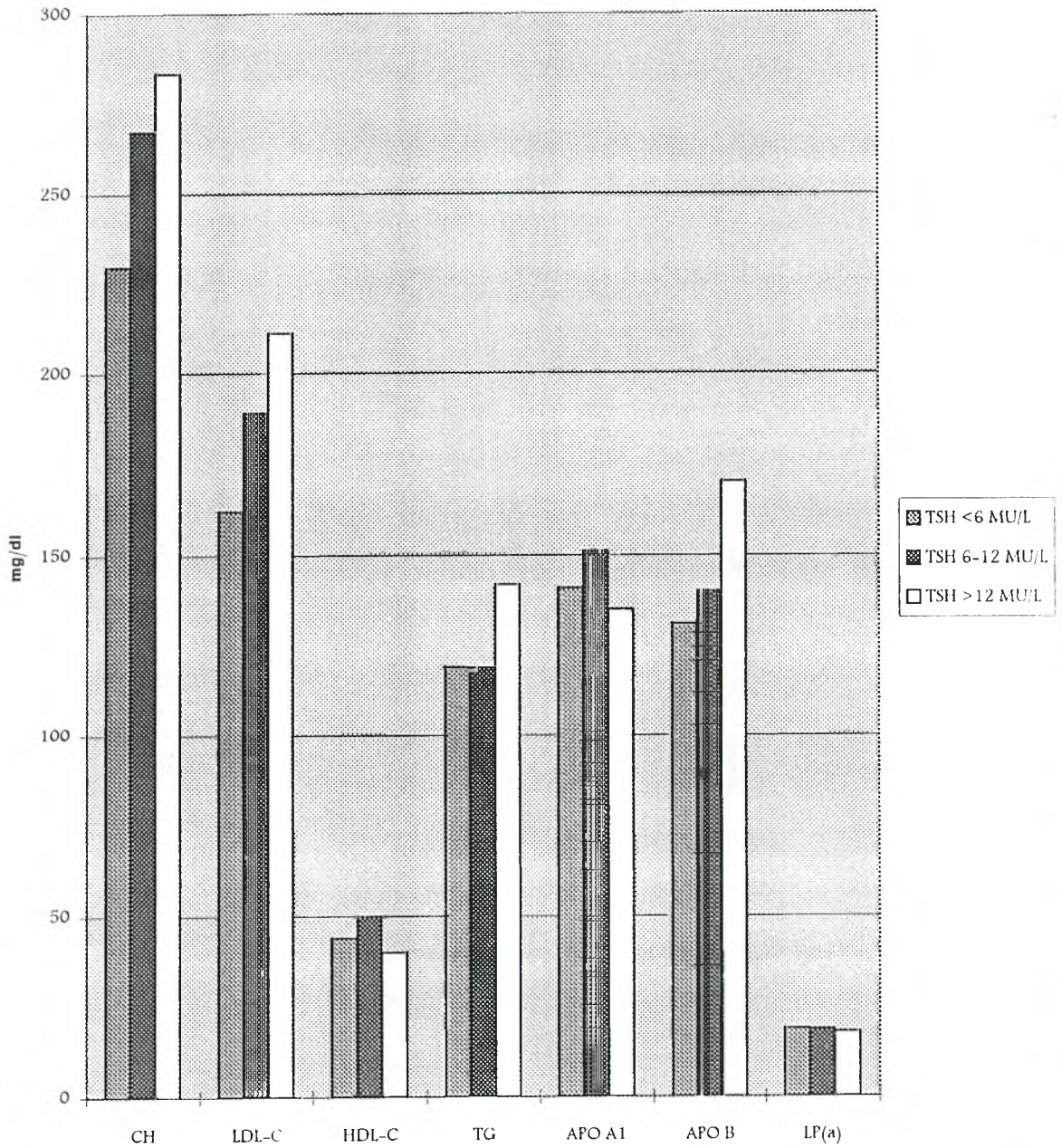
**ΕΙΚΟΝΑ 4**

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΣΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ  
ΜΕ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟ ΚΑΙ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ  
ΕΛΕΓΧΟΥ



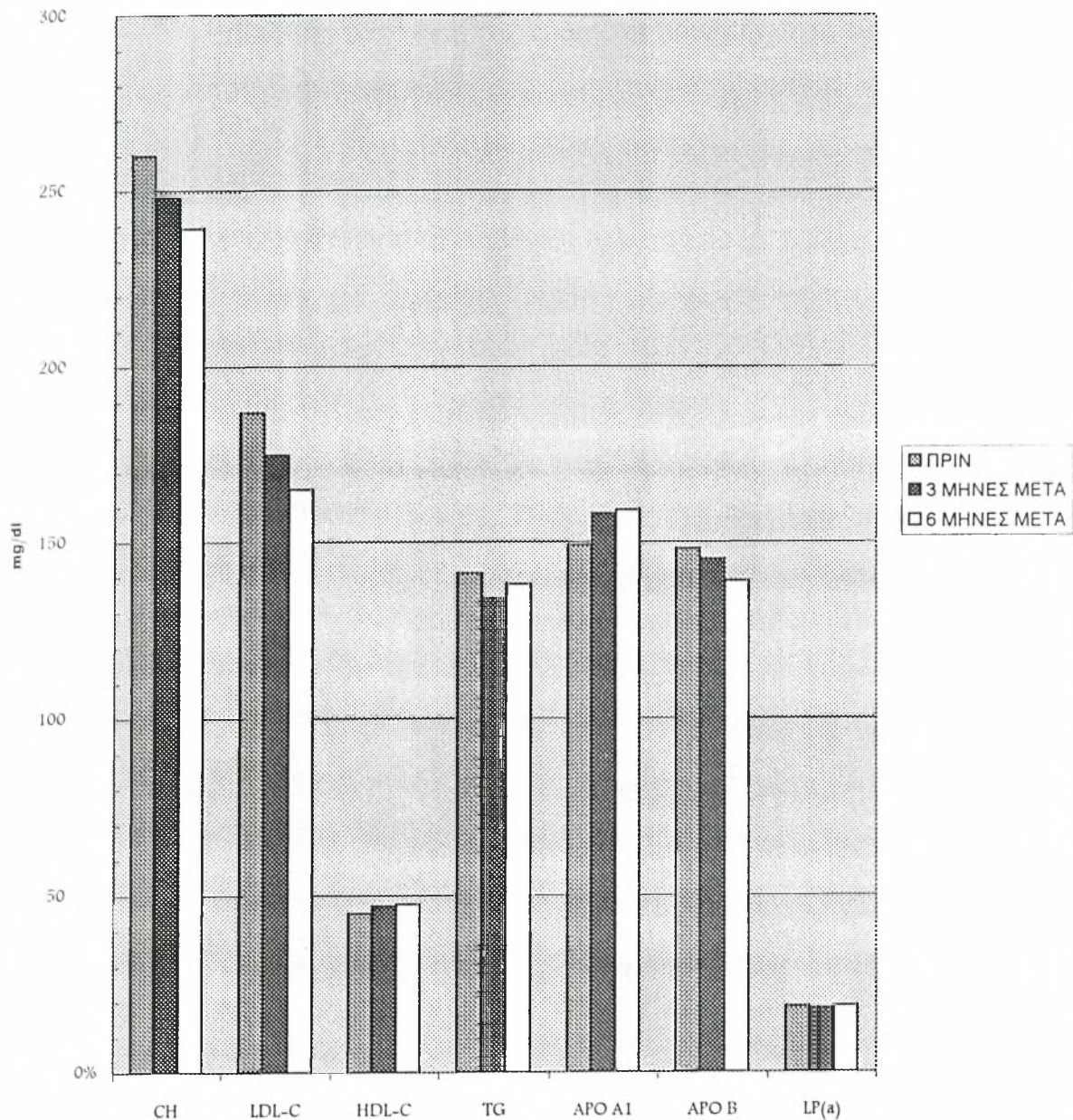
**ΕΙΚΟΝΑ 5**

### ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΣΩΝ ΤΙΜΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΒΑΣΕΙ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΤSH



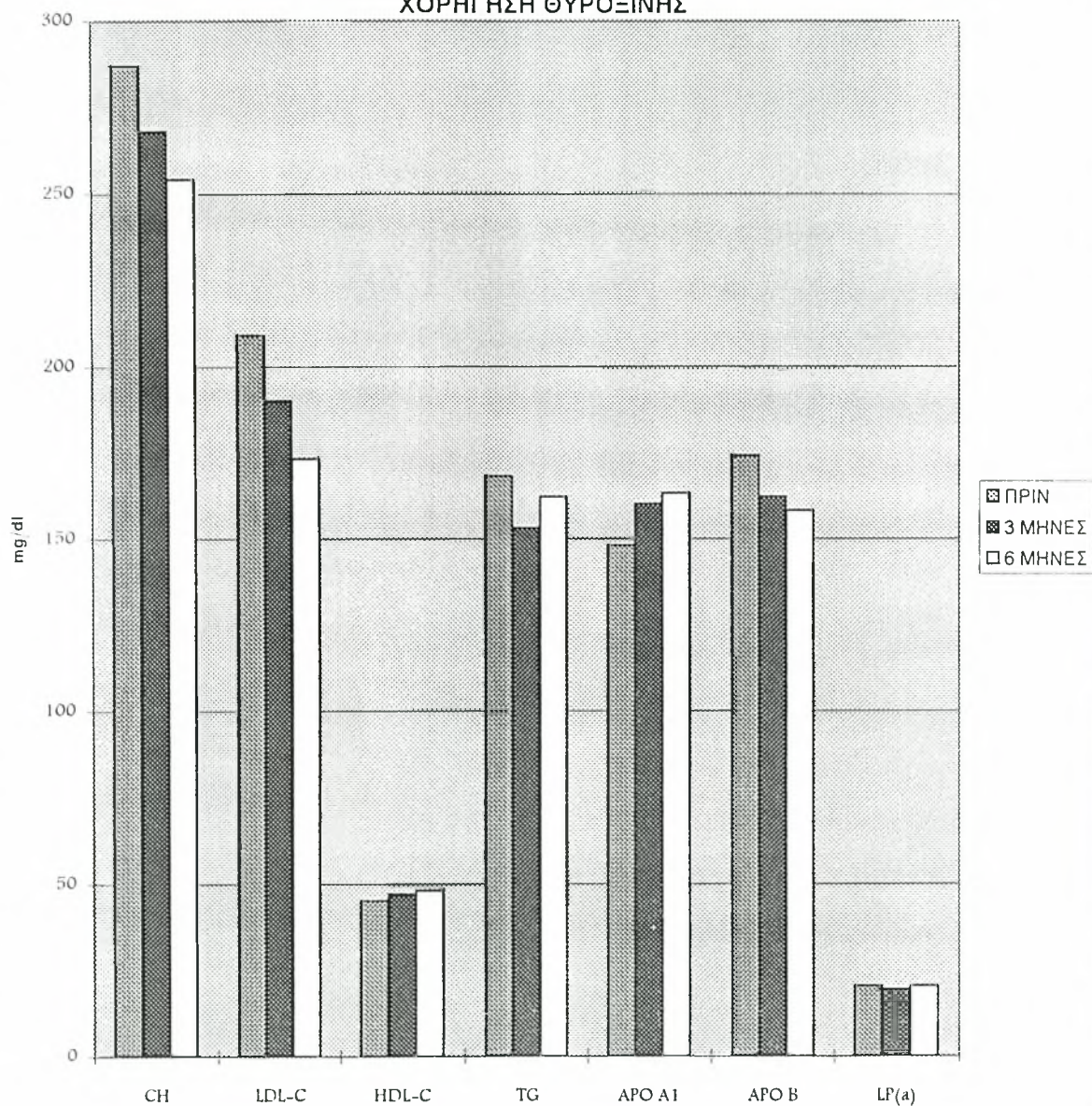
**EIKONA 6**

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ  
ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΘΥΡΟΞΙΝΗΣ



**ΕΙΚΟΝΑ 7**

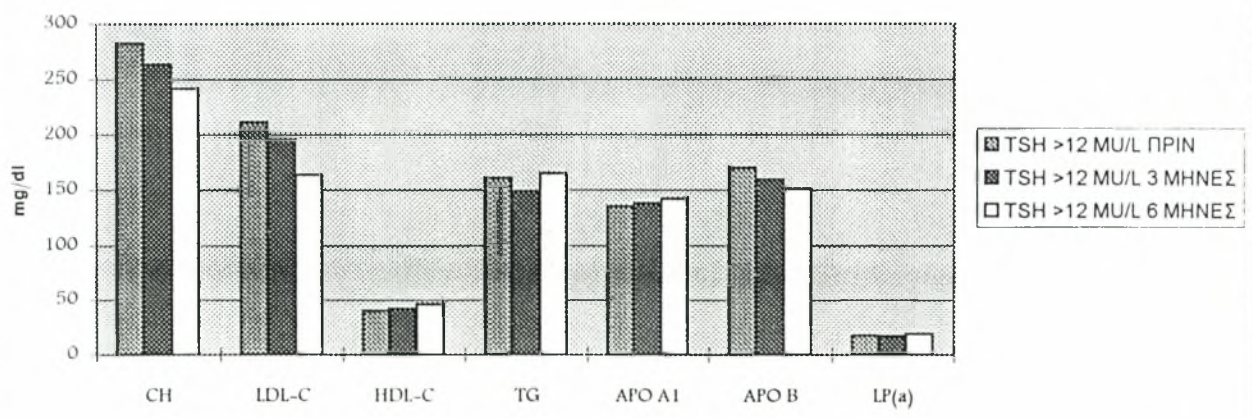
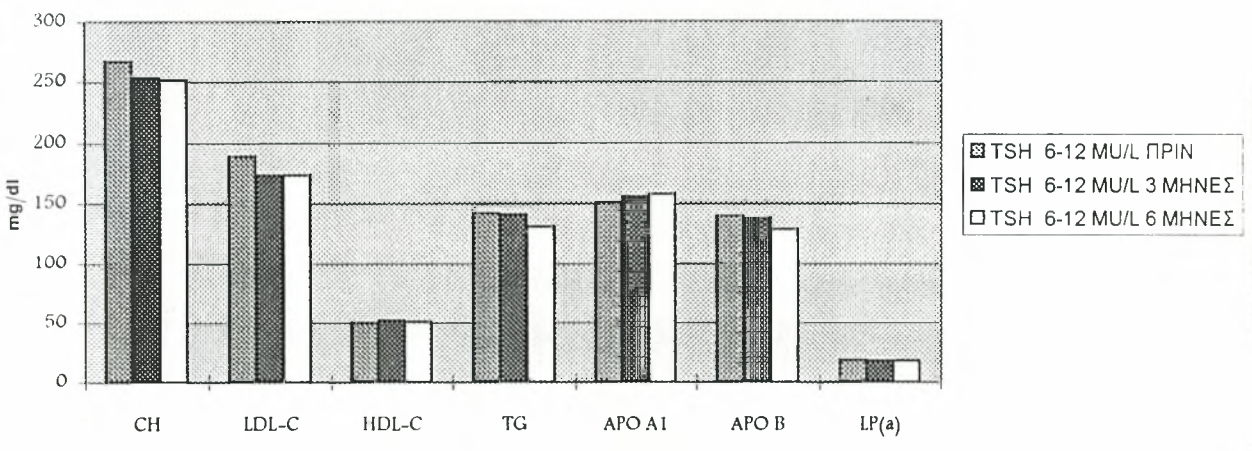
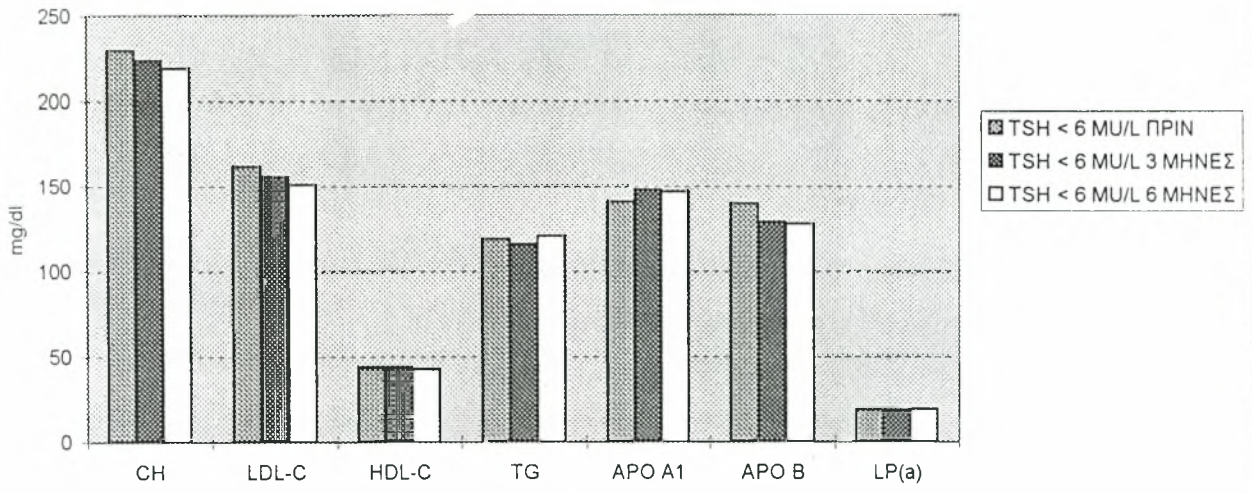
ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΤΙΜΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΕ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΥΣ  
ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΟΥΣ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΟΥΣ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ  
ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΘΥΡΟΞΙΝΗΣ



**ΕΙΚΟΝΑ 8**

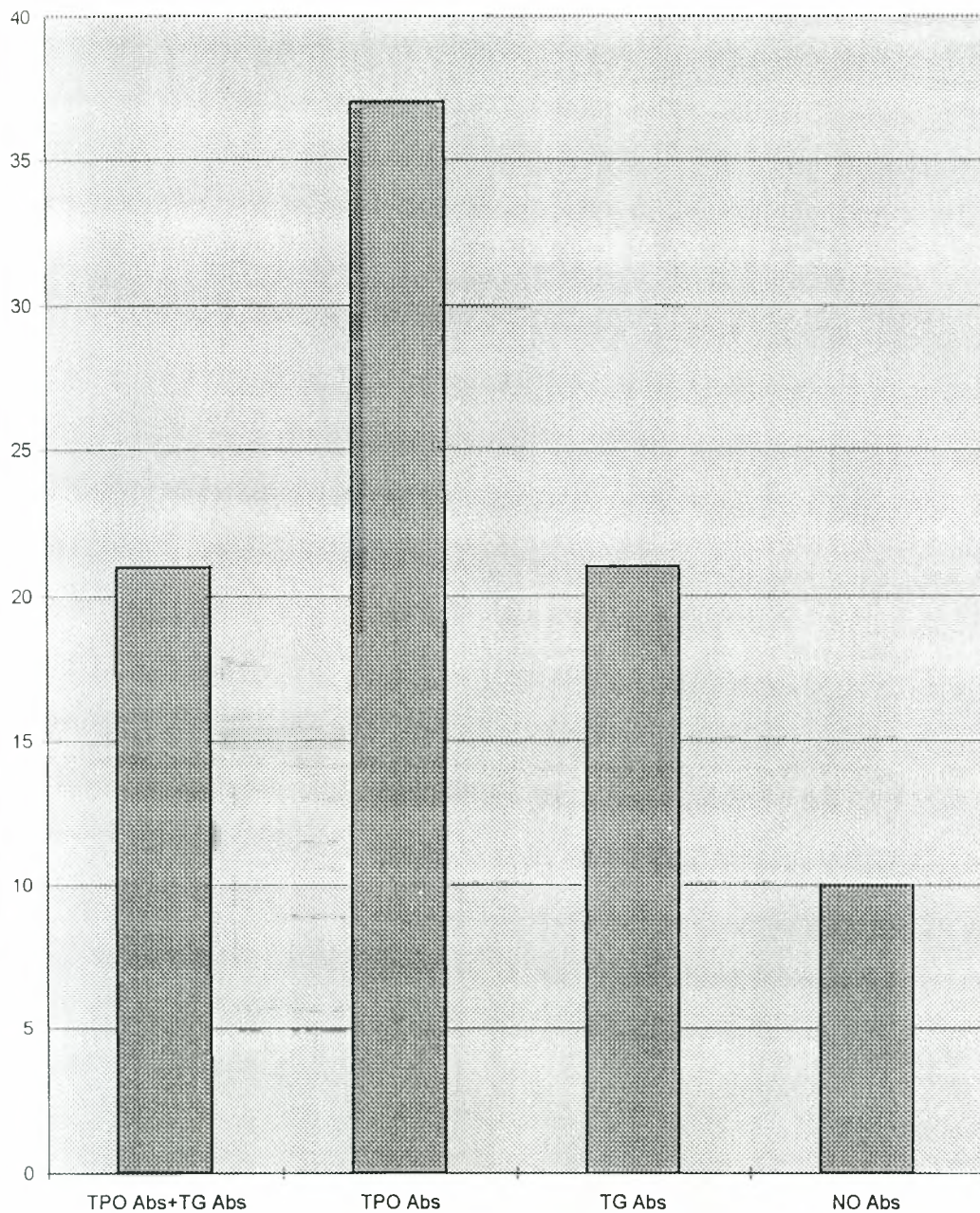


ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΥΠΟ/ΚΟ ΥΠΟΘ/ΜΟ, ΒΑΣΕΙ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΗΣ  $TSH$  ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΘΥΡΟΞΙΝΣ



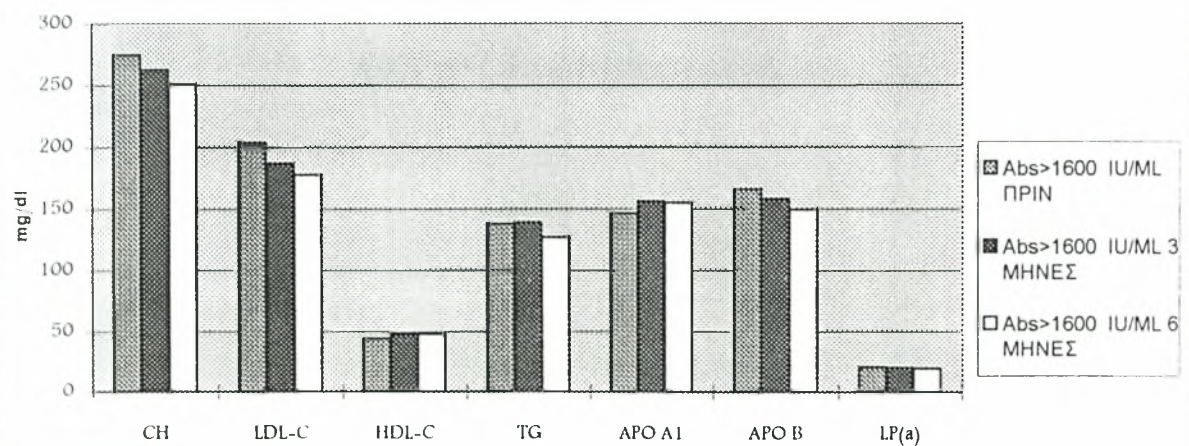
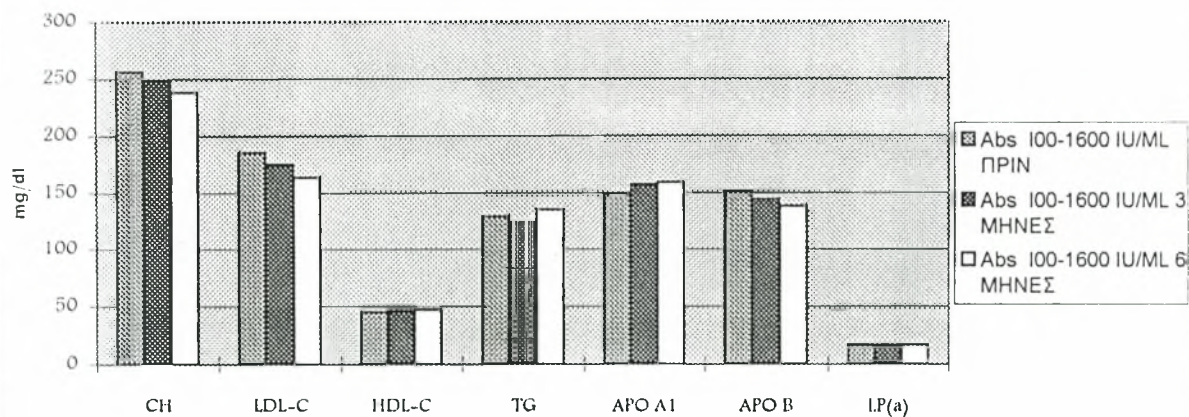
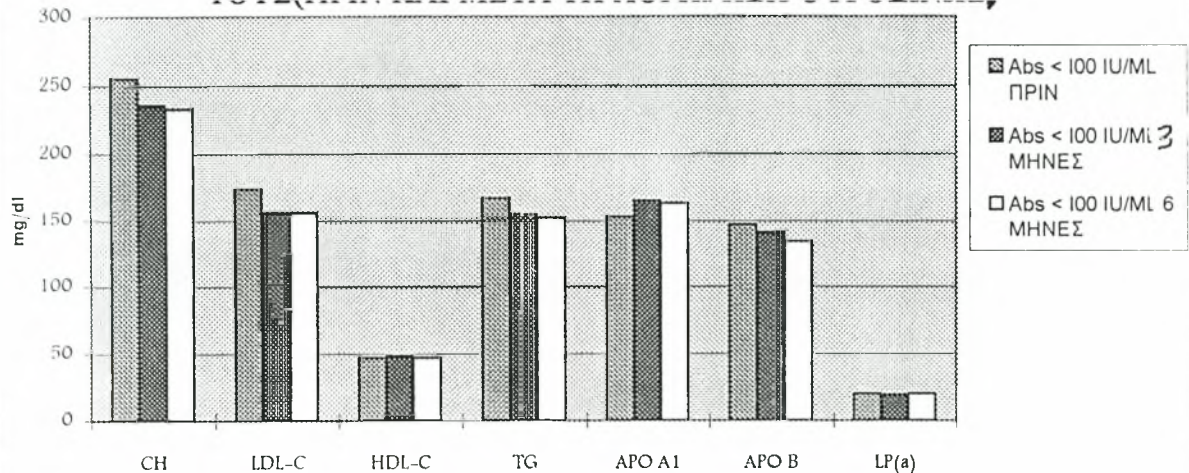
**EIKONA 9**

## ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ



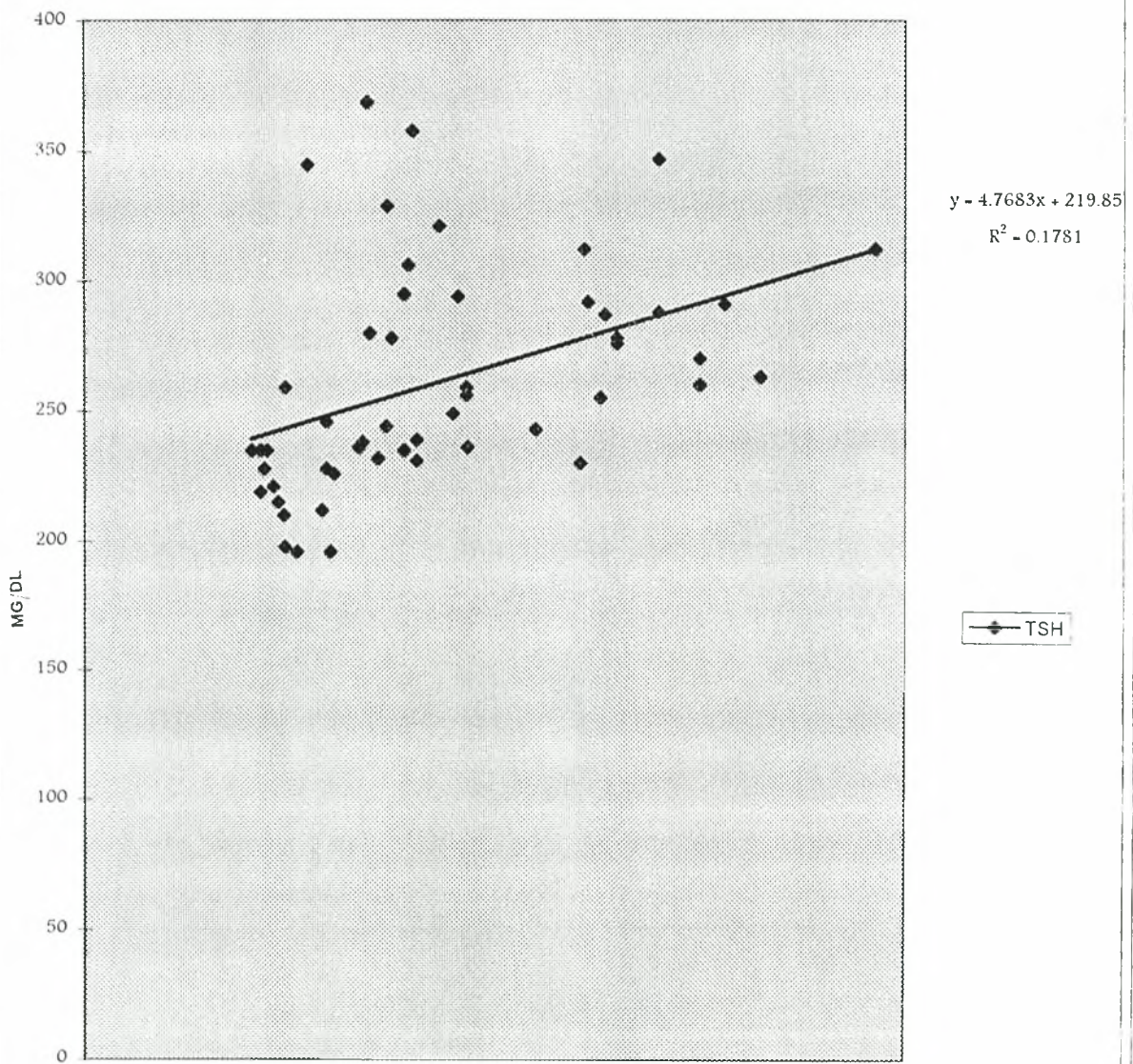
**EIKONA 10**

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΟ/ΚΟ ΥΠΟΘΥ/ΜΟ, ΒΑΣΕΙ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΩΝ ΑΝΤΙΘΥ/ΚΩΝ ΑΝΤΙΣ/ΤΩΝ ΤΟΥΣ (ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΘΥΡΟΞΙΝΗΣ)



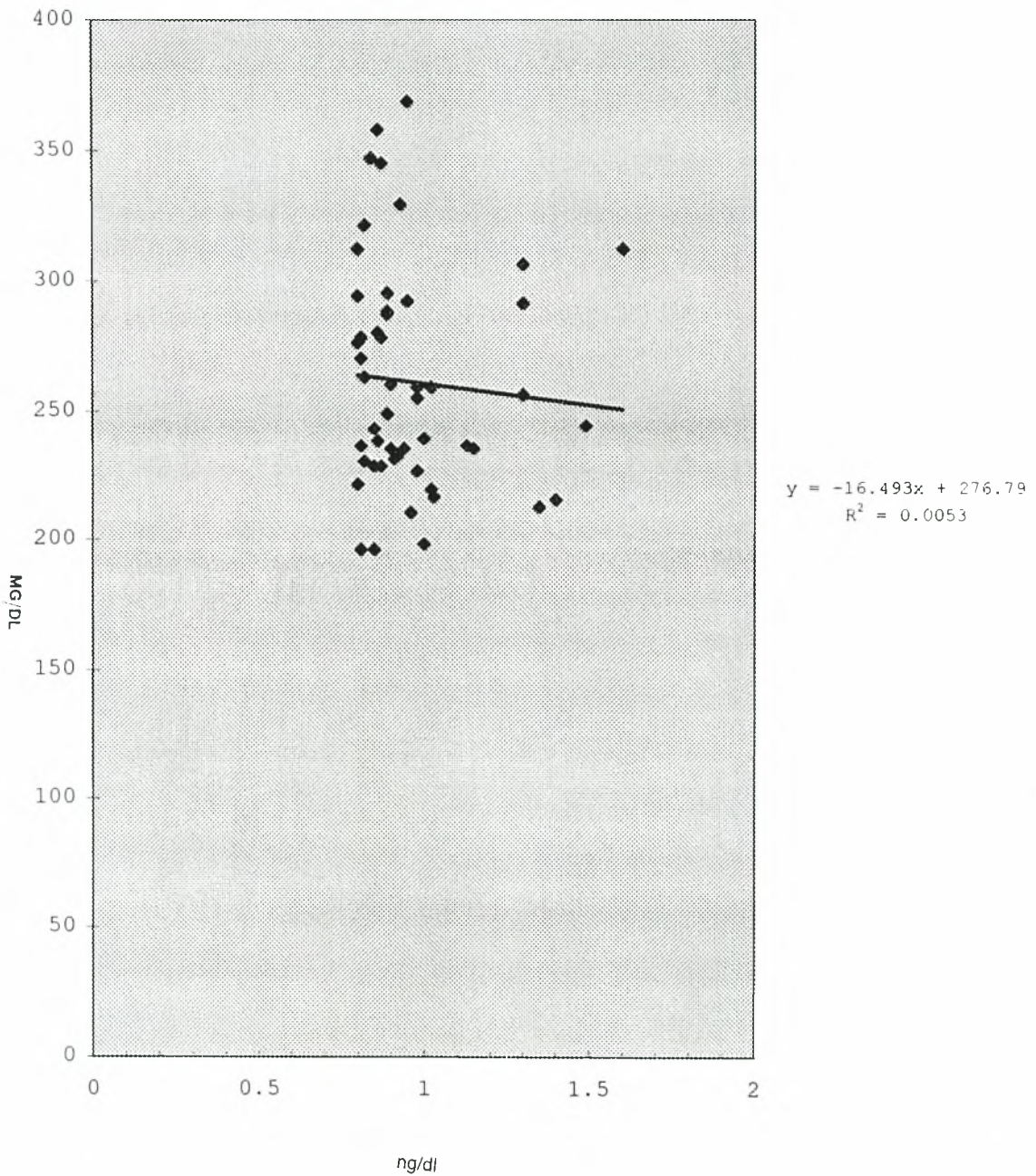
ΕΙΚΟΝΑ 11

ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΗΣ ΤSH ΜΕ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ  
ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ



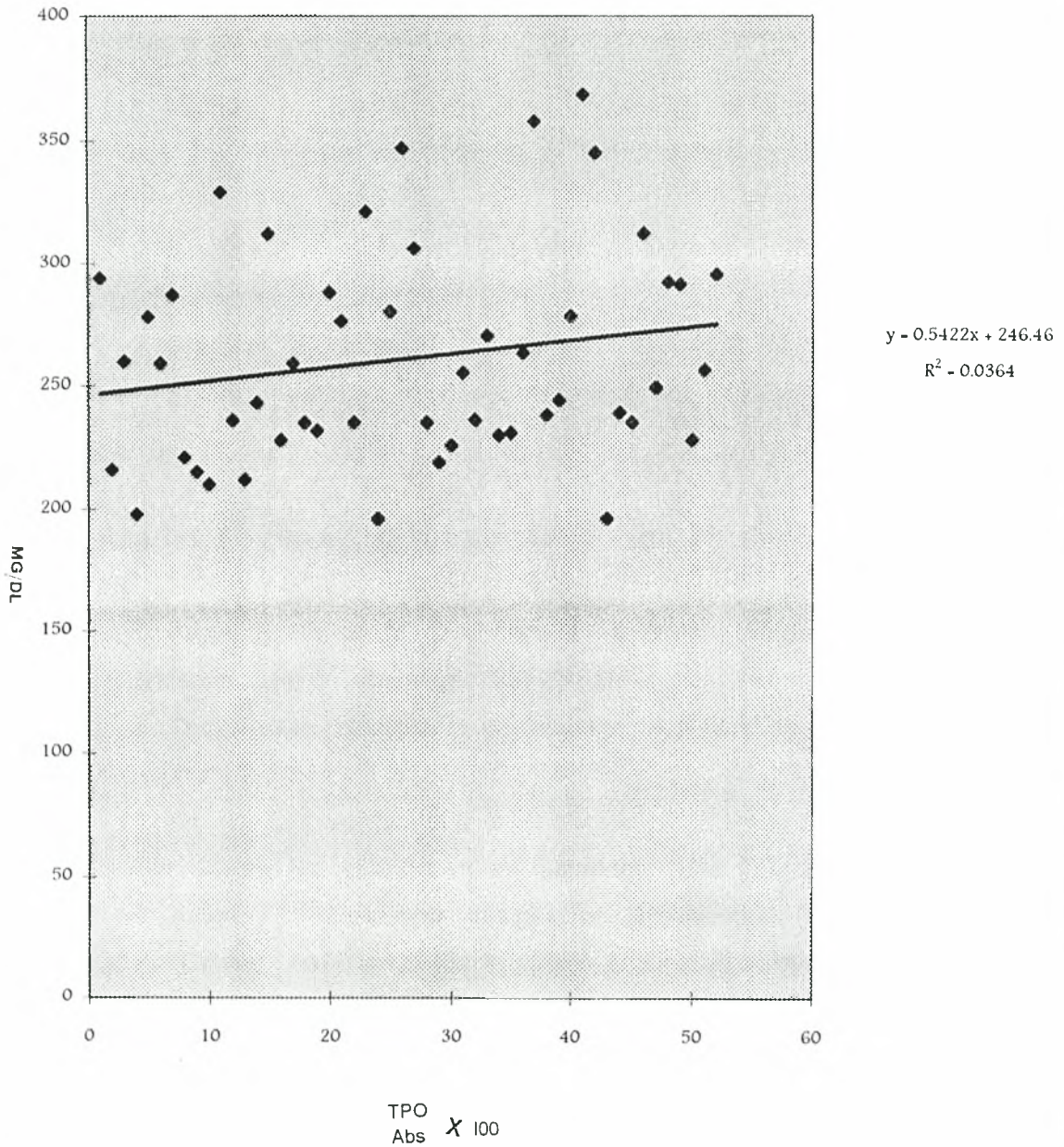
ΕΙΚΟΝΑ 12

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΗΣ  
ΘΥΡΟΞΙΝΗΣ



ΕΙΚΟΝΑ 13

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ  
ΑΝΤΙΘΥΡΕΟΙΔΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ



ΕΙΚΟΝΑ 14

# ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Mahley R.** Biochemistry and physiology of Lipid and Lipoprotein Metabolism. In: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. J. B. Lippincott; 1990: 1219 - 1280.
2. **Grundy S.** Disorders of Lipids and Lipoproteins. In: Internal Medicine; 3th ed; Little Brown and company 1990: 2279 - 2295.
3. **Bierman E, Glomset J.** Disorders of Lipid Metabolism. In: Wilson and Fostered Williams Textbook of Endocrinology. 8<sup>th</sup> ed, W.B Saunders; 1992: 1367 - 1391.
4. **Oberman A, Kreisberg R, Henkin Y.** Pathophysiology and Clinical Concepts. In: Principles and management of Lipid Disorders. William and Wilkin; 1992: 87 - 171.
5. **Kane J, Malloy M.** Disorders of Lipoprotein Metabolism. In: Basic and Clinical Endocrinology; 5<sup>th</sup> ed Lange, 1997:647-677.
6. **Thoson Gr.** Lipoprotein metabolism. In: A hand book of hyperlipidemia, London, Current Science L.T.D; 1989: 23 - 40.
7. **Ganda O.** Disorders of lipid Metabolism. In: Manual of Endocrinology and Metabolism; Second Ed, Little Brown and Company, 1994: 477 - 491.
8. **Zannis V.** Molecular aspects of Dyslipidemia. Second physicians Education Course on Clinical Management of Lipid Disorders: American Heart Association ;1997: 26 - 47.
9. **Kane Jp, Havel Rj.** Disorders of the biogenesis and secretion of the Lipoproteins containing the B apolipoproteins. In: The Metabolic Basis of Inherited Disease. 6<sup>th</sup> ed Mc Graw - Hill; 1989: 1139 - 1164.
10. **Mahley Rw, Rallsc Jr.** Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): The role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. In: The Metabolic Basis of Inherited Disease. 6<sup>th</sup> ed Mc Graw Hill; 1989: 1195 - 1214.

11. **Chait A.** Laboratory Tests in the Diagnosis and Management of Lipid Disorders. 45<sup>th</sup> postgraduate Assembly Syllabus, Endocrine Society; 1993: 57 - 63.
12. **Scany AM, Lwn RM, Berg K.** Lipoprotein (a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 209 - 218.
13. **Seed M.** Lipoprotein (a) . its role in cardiorascular disease. In: Betteridge ed. *Lipids: Current Perspectives*. Martin Dunitz. Volume I; 1996: 69 - 84.
14. **Taskinem MR, Nikkila EA.** Lipoprotein Lipase activity of adipose tissue and Skeletal muscle in insulin - deficient human diabetes. *Diabetologica*. 1979; 17: 351 - 356.
15. **Weinberg RB.** Lipoprotein metabolism: Hormonal Regulation. *Hosp Pract*, 1987; 15: 223 - 243.
16. **Lagrost L.** Regulation of cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity: Review of in vitro and in vivo studies. *Biochim Biophys ACTA*; 1215: 209 - 236.
17. **Tall AR.** 1993 Plasma cholesteryl ester transfer Protein *J Lipid Res*. 34; 1993: 1255 - 1274.
18. **Brown MS, Coldstein JH.** Lipoprotein receptors in the liver control signals for plasma cholesterol traffic. *J Clin Invest* 1983; 72: 743 - 747.
19. **Ginsberg HN.** Lipoprotein physiology in non diabetic and diabetic states. Relationship to atherogenesis. *Diabetes care* 1991; 14: 839 - 855.
20. **Lipoprotein disorders.** In: *Principles and practice of Endocrinology and Metabolism*. J. B. Lippincott; 1990: 1224 - 1240.
21. **Olver MF.** Statins prevent coronary heart disease. Editorial *Lancet* 1995; 346: 1378 - 1379.
22. **Gould AL, Rossouw JE, Santarelli NC .** Cholestrol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995; 91: 2274 - 2282.
23. **Hamsten A, Karpe F.** Triglycerides and Coronary heart disease - has epidermiology given us the right answer- In: Betteridge ed, *Lipids: Current Perspectives*, Martin Dunitz, volume I; 1996: 43 - 58.
24. **Assmann G.** *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease*. M.M.V Medicen ; Verlog, 1993.
25. **Chait A, Brunzell JD.** Severe hypertriglyceridemia: Role of familial and acquired disorders. *Metabolism* 1983; 32: 209 - 214.
26. **Hoeg J.** Detection and Evaluation of dyslipoproteinemia. In: *Lipid Disorders Endocrinology and Metabolism clinics of North America*. Philadelphia: Saunders, 1990; 19: 311 - 320.



27. **Beumont JL, Carlson IA, Cooper GR, Fejfor Z, Fredrickson DS, Strasser I.** Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinaemias, Bull WHO 1970; 43: 891 - 908.
28. **Chait A, Brunzel JD.** Acquired hypolipidemia (secondary dyslipoproteinemias). Endo and Metabo Clin N Am; 1996: 259 - 278.
29. **Stone N.** Secondary causes of hyperlipidemia. Med Clin North America 1994; 78 (1): 117 - 141.
30. **Steinmetz A, Schafer J.** Secondary disorders of lipid metabolism, metabolic syndrome and familial combined hyperlipidemia. Wien Med Wochenschr 1994; 144: 299 - 307.
31. **Henkin Y, Como JA, Obermann A.** Secondary hyperlipidemia: Inadvertent effects of drugs in clinical practice. JAMA 1992; 267: 961 - 968.
32. **Chait A, Brunzell JD.** Chylomicronemia syndrome. Adv int Med 1992; Med 37: 249 - 273.
33. **Havel RJ.** Familial dysbetalipoproteinemia. Med Clin North America 1982; 66: 441 - 451.
34. **Betteridge DJ, Dodson PM, Hughes EA, et al.** Detection and management of hyperlipidemia. Guidelines of the British Hyperlipidemia Association Postgrad Med J 1993; 69: 359 - 369.
35. **Patsch W, Patsch JR, Gotto AM:** The hyperlipoproteinemias. Med Clin North America, 1989; 73: 859.
36. **Lindner M, Illingworth D.** Expression of type III hyperlipoproteinemia in an adolescent patient with hypothyroidism. J Pediatr 1988; 113: 86 - 89.
37. **Goldstein JL, Brown MS.** Familial hypercholesterolemia in: The Metabolic Basis of Inherited Disease. 6<sup>th</sup> ed Mc Graw Hill 1989: 1215 - 1250.
38. **Goldstein J, Schorott E, Biermann E, et al.** Hyperlipidemia in coronary heart disease. J Clin Invest 1993 52: 1544 - 1568.
39. **Assman G et al.** Familial high Density Lipoprotein deficiency: Tangier disease. 6<sup>th</sup> ed Mc Graw Hill, 1989: 1267 - 1282.
40. Consensus statement of the American Diabetes Association, Detection and management of Lipid disorders in diabetes. Diabetes care 1993; 16: 106 - 112.
41. **Modan M, Halkin H, et al.** Hyperinsulinemia is characterized by disturbed plasma V.L.D.L., L.D.L and H.D.L levels. Arteriosclerosis 1988; 8: 227 - 236.
42. **Anderson AJ, Sobocinski, et al.** Body Fat distribution, plasma lipids and Lipoproteins, Arteriosclerosis 1988; 8: 88 - 94.

43. **Suh IL et al.** Alcohol use and mortality from coronary heart disease: The role of high density lipoprotein cholesterol. *Ann Intern Med* 1992; 881 - 887.
44. **Joven J et al.** Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 579 - 584.
45. **Wahlp, Walden G, Knopp R, et al.** Effect of estrogen / progestin potency on Lipid / lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1983: 862 - 867.
46. **Grundy S.** Dietary therapy of Hyperlipidemia in: *Clinical Endocrinology update 95 Syllabus, Endocrine Society ;1995: 61 - 64.*
47. **Grundy S, Denke M.** Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990; 31: 1149 - 1172.
48. **Dackaid C.** Plasma Lipid and Lipoprotein Metabolism in the 1990's. What we know and what we need to know in: *Petteridge J Ed Lipids, Current Perspectives. Volume I; 1996: 1 - 14.*
49. Dietary guidelines for healthy American adults. *Circulation* 1988; 77: 721 - 724.
50. **Connor WE, Connor SL.** The dietary treatment of hyperlipidemia. *Med Clin North America* 1982; 66: 485 - 518.
51. **Kane JP, Malloy MJ:** Treatment of hyperlipidemia. *Ann Rev Med* 1990; 41: 471.
52. Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood cholesterol in Adults, summary of the Ncep JAMA 1993; 269: 3015 - 3023.
53. **Kreisberg R.** Nuts and Bolts of Cholesterol Lowering in *Clinical Endocrinology update 96 syllabus, Endocrine society 1996: 333 - 364.*
54. **Mcpherson R.** Laboratory Evaluation of the Dyslipidemic Patient, 46<sup>th</sup> Postgraduate Assembly Syllabus; 1994: 53 - 57.
55. **Haddad J, Papadopoulou E, Delaroudis S, et al.** The efficacy of dietary therapy in the management of hypercholesterolemia. 5<sup>th</sup> International symposium on advances on Lipoproteins and Atherosclerosis: Abstract, Athens ;1997; 31: 42.
56. **Livolsi V.** Morphology of the Thyroid Gland. In: *Principle and Practice of Endocrinology and Metabolism. J.B. Lippincott ;1990: 267 - 271.*
57. **Greenspan F.** The thyroid Gland; In *Basic and Clinical Endocrinology; 5<sup>th</sup> ed, Lange, 1997: 160 - 223.*
58. **Goodmann M.** Thyroid Gland. In: *Basic Medical Endocrinology, second ed, Raven press; 1994: 46 - 70.*

59. **Larsen P, Ingbar S.** Thyroid gland. In Wilson and Foster ed: Williams Textbook of Endocrinology 8<sup>th</sup> ed. W. B Saunders ;1992: 357 - 480.
60. **Greer M.** Disorders of the Thyroid. In: Internal medicine, 3<sup>rd</sup> ed: Little, Brown and Company, 1990: 2166 - 2188.
61. **Chopra I.** Thyroid Hormone and Thyroid Hormone Binding. 43<sup>rd</sup> Postgraduate Assembly Syllabus, Endocrine Society; 1991: 6 - 10.
62. **Sharipo L, Surks M.** Hypothyroidism; In: Principle and Practice of Endocrinology and Metabolism; J B Lippincott; 1990: 363 - 370.
63. **Heshman J.** Hypothyroidism and hyperthyroidism. In: Manual of Endocrinology and Metabolism. Second ed; 1994: 367 - 380.
64. **Rapoport B.** Pathophysiology of Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. Ann Rev Med 1991; 42: 91.
65. **Klein I, Ojamaa K.** Thyroid hormone and the cardiovascular system: From theory to practice. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 1026 - 1064.
66. **Green ST.** Hypothyroidism and anemia. Biomed pharmac ther 1986; 40: 326.
67. **Shafer R, Prentiss R, Bond J.** Gastrointestinal transit in thyroid disease. Gastroenterol 1994; 86: 852.
68. **Daniels G.** Hypothyroidism: New Thoughts on an old Disease, 44<sup>th</sup> Postgraduate Assembly Syllabus, Endocrine Society; 1992: 245 - 253.
69. **Volpe R.** Autoimmunity causing thyroid dysfunction. Endocrinol Metab Clin North America 1991; 20: 565.
70. **Weetman A, Mc Gregor A.** Autoimmune thyroid disease. Further developments in our understanding. Endocr Rev ;1994: 15 - 78.
71. **Furman K, Smith B.** Thyroid antibodies. In: Disease of the thyroid; Champon and Hall; 1994: 117 - 130.
72. **Nicoloff JT, Spencer CA.** The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. J Clin Endocrinol Metabol 1990; 1: 553 - 558.
73. **Toft AD.** Thyroxine replacement therapy. Clin Endocrinol 1991; 34: 103.
74. **Diekman T, Lansberg P, Kasterein J, et al.** Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. Arch Intern Med 1995; 155 (14): 1490 - 1495.
75. **Bruckert E, De-Gennes J, Dairou F, et al.** Frequency of hypothyroidism in a population of hyperlipidemic subjects. Press Med 1993; 22 (2): 57 - 60.

- 76 **Galiana J, Marchan E, Montes, et al.** Toxic myopathies related to the administration of hypolipidemic agents: Are the drugs the only things responsible; *Rev Clin Esp* 1995; 195 (9): 620 - 622.
- 77 **Abrams JJ, Grundy SM, Ginsberg H.** Metabolism of plasma Triglycerides in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J Lipid Res* 1981; 22: 307 - 322.
- 78 **O'Brien T, Dinneen S, O'Brein P, et al.** Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo clin pro* 1993; 68 (9): 860 - 866.
- 79 **Ball M, Griffiths D, Thorogood M.** Asymptomatic hypothyroidism and hypercholesterolemia. *J R Soc Med* 1991; 84 (9): 527 - 529.
- 80 **Wiseman S, Powell J, Humphries S, et al.** The magnitude of the hypercholesterolemia of hypothyroidism is associated with variation in the low density lipoprotein receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77 (1): 108 - 112.
- 81 **Valdemarsson S, Nilsson - Ehle P.** Hepatic lipase and the clearing reaction: Studies in euthyroid and hypothyroid subjects. *Horm Metab Res* 1987; 19 (1): 28 - 30.
- 82 **Muls E, Rosseneu M, Blaton Y, et al.** Serum lipids and apolipoproteins AI, AII and B in primary hypothyroidism before and during treatment. *Eur J Invest* 1984; 14: 12 - 15.
- 83 **Kuusi T, Taskinen M, Nikkila E.** Lipoproteins, lipolytic enzymes and hormonal status in hypothyroid women at different levels of substitution. *J Clin Endocrinol* 1988; 66 (1): 51 - 56.
- 84 **Packard C, Shepherd J, Lindsay G, et al.** Thyroid replacement therapy and its influence on postheparin plasma lipases and apolipoprotein B metabolism in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76 (5): 1209 - 1216.
- 85 **Dullart R, Hoogenberg K, Groener J.** The activity of cholesteryl ester transfer protein is decreased in hypothyroidism: A possible contribution to alterations in high - density lipoprotein. *Eur J Clin Invest* 1990; 20 (6): 581 - 587.
- 86 **Ritter M, Kannan C, Bagdade J.** The effects of hypothyroidism and replacement therapy on cholesteryl ester transfer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (2): 797 - 800.
- 87 **Ridgway N, Dophin P.** Serum activity and hepatic secretion of lecithin cholesterol acyltransferase in experimental hypothyroidism and hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1985; 26 (11): 1300 - 1311.

88. **Pazos F, Alvarez J, et al.** Long-term thyroid replacement therapy and levels of Lipoprotein (a) and other lipoproteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 (2): 562 - 566.

89. **Spandrio S, Sleiman I, Scalrini T, et al.** Lipoprotein (a) in thyroid dysfunction before and after treatment. *Horm Metab Res* 1993; 25 (11): 586 - 589.

90. **De Bruin T, Van Barlingen H, et al.** Lipoprotein (a) and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76 (1): 121 - 126.

91. **Kurbaan A, Barbir M, Gisley G.** Normalization of lipoprotein (a) following successful treatment of hypothyroidism. *Q J M* 1995; 88 (3): 221 - 223.

92. **Klausen I, Nielsen F, Gerdes L.** Treatment of hypothyroidism reduces low-density lipoproteins but not lipoprotein (a). *Metabolism* 1992; 41 (8): 911 - 914.

93. **Dullarat R, Van Doormaal J, Hoogenberg K, et al.** Triiodothyronine rapidly lowers plasma lipoprotein (a) in hypothyroid subjects. *Neth J Med* 1995; 46 (4): 179 - 184.

94. **Engler H, Riesen W.** Effect of thyroid function on concentrations of lipoprotein (a). *Clin chem* 1993; 39 (12): 2466 - 2469.

95. **Ridgway E, Cooper D, Walker H, et al.** Peripheral responses to thyroid in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 1238 - 1242.

96. **Evered D, Smith P, Hall R, Bird T.** Grades of hypothyroidism. *British Medical Journal*, 1973; 657 - 662.

97. **Buchanan W, Harden R, Koutras D, et al.** Abnormalities of iodine metabolism in patients with complement fixing antimicrosomal thyroid autoantibodies, but no clinical evidence of thyroid disease: A sub-clinical form of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrin* 1965; 25: 301.

98. **Bastenie P, Ermans A.** Thyroiditis and thyroid function: Clinical morphological and physiological studies. Pergamon press 1972. World Health Organization International classification of Disease a th revision, WHO 1977, Geneva.

99. **Bigos S, Ridgway E, Kourides et al.** Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 317.

100. **Bonger U, Arntz H, Peters H, et al.** Subclinical Hypothyroidism and hyperlipoproteinaemia: Indiscriminate L-thyroxine treatment not justified. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 202.

101. **Evered D, Ormston B, et al.** Grades of hypothyroidism. *Br Med J* 1973; 1: 247.
102. **Tunbridge W, Evered D et al.** The spectrum of thyroid disease in the community: The whickham survey. *Clin Endocrinol* 1997; 7: 481.
103. **Baglhi N, Brown T, Parish R.** Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in on urban us community. *Arch Intern Med* 1990; 150: 785.
104. **Sawin C, et al.** The aging Thyroid: Thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med* 1985; 45:1386.
105. **Parle J, et al.** Prevalence and follow-up of abnormal TSH concentrations in the elderly. *Clin End (Oxf)*, 1991; 34: 97.
106. **Parle J, Franklyn J, Cross K, et al.** Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol*,1991; 34: 77.
107. **Vanderpump M, Tunbridge W, French J, et al.** The incidence of thyroid disorders in the community. A twenty-year follow-up of the Whickam Survey. *Clin Endocrinol*, 1995 43: 55.
108. **Gray R, Borseley D, Seth J, et al.** Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin - dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980; 50: 1034.
109. **Klein R, Haddow J, Faix J, et al.** Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 41.
110. **Rubello D, Pozzan G, Gasara D, et al.** Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome. Prespective study. Results and therapeutic considerations. *J Endocrinol Invest* 1995; 18 (1): 35 - 40.
111. **Hamurger JI, Meier DA, et al.** Factitious elevation of thyrotropin in euthyroid patients. *N Engl J Med* 1985; 313: 267,
112. **Sawin C, Chopra D, Azizi F, et al.** The aging thyroid Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA* 1979; 242: 247.
113. **Tunbridge W, Harsoulis P, Goolden A.** Thyroid Function in patients treated with radioactive iodine for thyrotoxicosis. *Br Med J* 1974; 3: 89.
114. **Toft A, Irvine W, Hunter W, Seth J.** Plasma TSH and serum T<sub>4</sub> levels in long-term follow-up of patients treated with I 131 for thyrotoxicosis. *Br Med J* 1974; 3: 152.
115. **Evered D, Young E, Tunbridge W, et al.** Thyroid function after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism. *Br Med J* 1975; 1: 25.
116. **Sawin C, Geller A, Hershman J, et al.** The aging thyroid, the use of thyroid hormone in older persons. *JAMA* 1989; 261: 2653.

117. **Dillman WH.** Thyroid hormones and the heart: basic mecanistic and clinical issues. *Thyroid Today* 1996; 29 (1): 1 - 11.
118. **Martino E, at al.** Amiodarone Iodine - induced hypothyroidism: Risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 227.
119. **Nystrom E, Caidahi K, Fager G, et al.** A double blind cross - over 12 month- study of L thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1988; 29: 63.
120. **Hamblin Ps, Dyer, et al.** Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 717 - 722.
121. **Mc Carthy-yong S, et al.** Serum TSH and thyroid antibody studies in Addissons disease. *Clin Endocrinol* 1997; 1: 45.
122. **Landenson P.** Subclinical Thyroid Dysfunction: should we find and treat it; In: *Clinical Endocrinology update 96 syllabus.* Endocrine society, 1996: 235 - 238.
123. **Weiss RE, Refetoff S.** Thyroid hormone resistance. *Ann Rew Med* 1992; 43: 363.
124. **Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ.** The syndromes of resistance to thyroid hormone. *End Rev* 1993; 14: 348 - 399.
125. **Beckers A, et al.** Thyrotropin - secreting pituitary adenomas: Report of seven cases. *J Clin Endocrinol Metab,* 1991; 72: 477.
126. **Prentice LM, et al.** Geographical disturibion of subclinical autoimmune thyroid disease in Britain: A study using highly sensitive direct assays for autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *Acta Endocrinol* 1990; 123: 493.
127. **Bemben D, Hamm R, Morgan L, et al.** Thyroid disease in the eldrely : predicctability of subclinical hypothyroidism .*J Fam Pract* 1994;38:583.
128. **Cooper D, Halpern R, Wood L, et al.** L- thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double blind, placebo - controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101: 18.
129. **Custro N, Scafdiv R, Nastril L, et al.** Subclinical hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis in female patients with endogenous depression. *J Endocrinol Invest* 1994; 17 (8): 641 - 646.
130. **Haggerty J, Stern R, Mason G, et al.** Subclinical hypothyroidism: A modifiable risk factors for depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 506.

131. **Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, et al.** Subclinical hypothyroidism: Neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Invest* 1993; 71: 367.
132. **Joffe R, Levitt A.** Major depression and subclinical (grade II) hypothyroidism. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 215.
133. **Bell G, Todd W, Forfar J, et al.** Endorgarn responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1985; 22: 83.
134. **Forfar JC, Wathen CG, Todd WTA, et al.** Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *Q J Med* 1985; 57: 857.
135. **Staub J, Althaus B, Engler, et al.** Spectrum of Subclinical and overt hypothyroidism: Effect on thyrotropin, prolactin and thyroid reserve, and Metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992; 92: 631 - 641.
136. **Arem R, Escalante D, Arem N, et al.** Effect of L-thyroxine on Lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism with special reference to lipoprotein (a). *Metabolism* 1995; 44 (12): 1559 - 1563.
137. **Franklyn J, Daykin J, Betteridge J, et al.** Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 453 - 459.
138. **Parle J, Franklyn J, Cross K, et al.** Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 411.
139. **Caron P, Calazel C, Parra H, et al.** Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: The effect of L- thyroxine therapy. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 519.
140. **Althaus B, Staub J, Ryff A, et al.** L.D.L / H.D.L - changes in subclinical hypothyroidism: Possible risk factors for coronary artery disease. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 157.
141. **Kung A, Pang R, Janus E.** Elevated serum Lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1995; 43 (4): 445 - 449.
142. **Arem R, Patsch W.** Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. Effect of levothyroxine therapy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2097.
143. **Tanis B, Westendorp R, Smelt A.** Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism. A reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 643.
144. **Muller B, Zulewski H, Huber P, et al.** Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1995; 333: 664.



145. **Lithell H, Boberg J, Hellsing K, et al.** Serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and tissue lipoprotein - lipase activity in overt and subclinical hypothyroidism: the effect of substitution therapy. *Eur J Clin Invest* 1981; 11: 3.
146. **Nilson G, Norlander S, Levin K.** Studies on subclinical hypothyroidism with special reference to the serum lipid pattern. *Acta Med Scan* 1996; 200: 63.
147. **Kutty K, Bryant D, Farid N.** Serum lipids in hypothyroidism A re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 55.
148. **Ooi T, Whitlock R, Frengly P, et al.** Systolic time intervals and ankle reflex time in patients with minimal serum TSH elevation. Response to triiodothyronine therapy. *Clin Endocrinol* 1980; 13: 621.
149. **Misivnas A, Niepomnisze H, Ravera B, et al.** Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1995; 5: 283.
150. **Scheidegger K, Staub J, Hafeli W, et al.** Effect of different grades of thyroid insufficiency on patient secretion. (abstract) *Euro J Clin Invest* 1985; 15: 11: A6.
151. **Wilansky D, Greisman B.** Early hypothyroidism in patients with menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 67 - 677.
152. **Joffe R, Young L, Cooke R, et al.** The thyroid and mixed affective states. *Acta - Psychiatr Scand* 1994; 90 (2): 131 - 132.
153. **Whybrow P.** The therapeutic use of triiodothyronine and high dose thyroxine in Psychiatric disorder. *Acta Med Austr*, 1994; 21 (2): 47 - 52.
154. **Franklyn J.** Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat, that is the question. *Clin Endocrinol* 1995; 43 (43): 443 - 444.
155. **Wiersinga W.** Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism I: Prevalence and clinical relevance. *Neth J Med* 1995; 46 (4): 197 - 204.
156. **Wartofsky L.** Thyroid Hormone therapy and osteoporosis, 46<sup>th</sup> Postgraduate Assembly Syllabus, Endocrine Society 1994: 310 - 313.
157. **Ridgway E.** Use and Misuse of Thyroid Hormone clinical Endocrinology update 95, Endocrine Society 1995: 89 - 94.
158. **Geul K, Van Sluisveld I, Grobee D, et al.** The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle - aged women: associations with serum lipids. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 275.
159. **Gordin A, Lamberg B.** Spontaneous hypothyroidism in symptomless autoimmune thyroiditis. A long-term follow-up study. *Clin Endocrinol* 1981; 15: 573.

160. **Tunbridge W, Evered D, Hall R, et al.** Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 495.
161. **Masse J.** Effect of subclinical hypothyroidism and overt hypothyroidism on the plasma lipid profile. *Am J Med* 1993; 95: 553 - 554.
162. **Ross Ds.** Bone density is not reduced during the short-term administration of levothyroxine to postmenopausal women with subclinical hypothyroidism: A randomized, prospective study. *Am J Med* 1993; 95: 385.
163. **Danese N, Powe N, Sawin C, et al.** Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination and cost - effectiveness analysis. *JAMA* 1996; 285 - 292.
164. **Lam K, Cham M, Yeung R, et al.** High density lipoprotein cholesterol, Hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction - effects of treatment. *Q J Med* 1986; 59 (229): 513 - 521.
165. **Sawin C.** Subclinical hypothyroidism in older persons. *Clin Geriatr Med*, 1995; 11 (2): 231 -238.
166. **Massoudi M, Meilahn E, Orchard T et al.** Prevalence of thyroid antibodies among healthy middle-aged women. *Ann Epidemiol* 1995; 5 (3): 229 - 233.
167. **Haggerty J, Prange A.** Bordeline hypothyroidism and depression. *Ann Rev Med* 1995; 46: 37 - 46.
168. **Haggerty JJ, Golden RN, et al.** Subclinical hypothyroidism: A review of neuropsychiatric aspects. *Int J Psychiat Med* 1990; 20: 193.
169. **Hamurger JI, Meier DA, et al.** Factitious elevation of thyrotropin in euthyroid patients. *N Engl J Med* 1985; 313: 267.
170. **Kabadi UM.** Subclinical hypothyroidism. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med*, 1993; 153: 957.
171. **Sawin C, Bigos S, Landset, et al.** The aging thyroid. Relationship between elevated serum thyrotropin level and thyroid antibodies in elderly patients. *Am J Med* 1985; 79: 591.
172. **Greenspan S, et al.** Pulsatile secretion of thyrotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 611.
173. **Mivra S, Litaka M, Yoshimura H, et al.** Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: Effect of L-thyroxine therapy. *Intern Med* 1994; 33 (7): 413 - 417.
174. **Forfar J, Wathen C, Jodd W, et al.** Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *Q. I. Med* 1985; 57: 857.

175. **Tappy L, Randin J, Schwed P, et al.** Prevalence of thyroid disorders in psychogeriatric patients. A possible relationship of hypothyroidism with neurotic depression but not with dementia. *J Amer Geriatr Soc*, 1987; 35: 526.

176. **Bough E, Crowley W, Ridgway E, et al.** Myocardial function in hypothyroidism. Relation to disease severity and response to treatment. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1476.

177. **Romaldini J, Biancalana M, Figueiredo D, et al.** Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, Lipid profile and thyroid Volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 1996; 6: 183.

178 **Friedewald W, Levy R, Fredrickson D.** Estimation of the concentrations of low-density lipoprotein in plasma without use of the preparative centrifuge. *Clin Chem* 1997; 18: 499 - 502.

179. **Haddad J, Avramides A, Delaroudis S, Kita M, Somali M.** Prevalence of subclinical Hypothyroidism among hyperlipidemic patients. Abstract 66<sup>th</sup> Congress of the European Atherosclerosis Society, Florence 1996.

180 . **Ball M, Griffiths D, Thorogood M.** Asymptomatic hypothyroidism and hypercholesterolaemia. *J Roy Soc Med* 1991; 84: 527 - 9.

181. **Series J, Biggart E, et al.** Thyroid dysfunction and hypercholesterolemia in the general population of Glasgow, Scotland *Clin Chim Acta* 1988; 172: 217 - 22.