

Hur hög andel av personer med subklinisk hypotyreoos (SCH) har hyperlipidemi jämfört med friska?



Författare:
Mareb Alhayani, ST-läkare
Capio Läkarhus Hjortmossen

Rapport 2018:16

FoUU-centrum Fyrbodal

Rapport 2018:16

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/248531>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
FoUU-centrum Fyrbodal

Handledare:

Kjell Reichenberg, docent
FoU primärvård, Västra Götalandsregionen

Pia Alsen, docent
Högskolan Väst, Trollhättan

Sammanfattning

Denna litteraturstudie syftar till att ta reda på om det finns risk för hyperlipidemi i subklinisk hypotyreoos. Under de senaste 20 åren har relationerna mellan subklinisk hypotyreoos och serumlipider har varit i fokus för flera studier, associerande mellan subklinisk hypotyreoos, lipidstatus och kardiovaskulära resultat ofullständigt förstådda. Denna översyn fokuserar på flera av de senaste och viktigaste kliniska studierna avseende lipidförändringar i subklinisk hypotyreoos. Resultat av denna litteraturstudie som inkluderar flera randomiserade fallkontroller och tvärsnittsstudier visade signifikant högre LDL, Apo B, sdLDL i subklinisk hypotyreoos jämför med eutyreoos i de flesta studier, resulterande i en ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom. Subklinisk hypotyreoos kan vara en av orsakerna till sekundär hyperlipidemi och bör ses som en oberoende riskfaktor för ateroskleros, tillsammans med fetma, högt blodtryck, diabetes etc. Korrelation mellan lipidparametrar och serum TSH i subklinisk hypotyreoos-kvinnor visade en stark positiv association mellan TSH med serumkolesterol, LDL-nivåer. Det var en negativ korrelation mellan TSH och HDL. Det är viktigt att bestämma serumlipidnivåer, speciellt serum sdLDL-C-nivåer vid ett tidigt stadium av subklinisk hypotyreoos, eftersom de representerar aterogena LDL-partiklar och är bättre indikatorer för dyslipidemi vid subklinisk hypotyreoos och utvecklingen av ateroskleros med potentiella komplikationer som kardiovaskulär och cerebrovaskulära sjukdomar.

Nyckelord

subklinisk hypotyreoos (SCH), låg densitet lipoproteinkolesterol (LDL-C), totalt kolesterol (TC), triglycerider, högdensitet lipoproteinkolesterol (HDL-C), mycket låg densitet lipoproteinkolesterol (VLDL), apolipoprotein B (apo B), apolipoprotein A (apo A), small dense lågdensitet lipoprotein (sd-LDL)

Innehållsförteckning

Introduktion	1
Syfte	1
Metod	1
Resultat	2
Diskussion.....	4
Konklusion/slutsats.....	5
Referenser	6

Introduktion

Subklinisk hypotyreoos definieras som serumfri T4 (FT4) och totalt eller fria T3 (FT3) nivåer inom normala värden vid förekomst av höga TSH-nivåer i subklinisk hypotyreoos (1). Subklinisk hypotyreoos är ovanligt hos yngre personer, men vid 65 års ålder är den totala förekomsten av sjukdomen cirka 17 % hos kvinnor och 7 % hos män (2).

Subklinisk hypothyreoos är oftast resultatet av Hashimoto's thyroidit. Hypotyreoidea patienter med förhöjd anti-TPO har högre omvandling till klinisk hypotyreoos, därför rekommenderas att anti-TPO-mätning utgör en integrerad del av undersökningen av subklinisk hypotyreoos (3). Efter 20 års uppföljning var förekomsten av progression mot klinisk hypotyreoos 4,3 % per år hos kvinnor med både förhöjda serum-TSH-nivåer (> 6 mIU/liter) och positiva TPO-antikroppstitrar (3).

Lipoproteiner är blodets organ för att transportera fett, framför allt triglycerider. För att göra detta bildas i levern eller i tarmen lipidpartiklar, vars metabola öde styrs av proteiner på partiklarnas yta, apolipoproteiner. Apo B styr partikeln till receptorer i levern för upptag och utsöndring av kolesterol. Tyvärr har apo B också egenskapen att associera sig med kärlväggens komponenter. LDL deponeras då som kolesterol och omvandlas till toxiska lipider i kärlväggen. Det är denna process som driver aterosklerosen (4). Nyligen har small dense lågdensitetslipoprotein (sd-LDL) blivit uppmärksammat som en ny riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom (CHD) hos väster länder och i den japanska befolkningen.

Enligt World Heart Foundation är onormala nivåer av lipider i blod riskfaktorer för kardiovaskulära sjukdomar (5). LDL, ett lipoprotein som bär kolesterol genom blodet leder till ateroskleros som ökar risken för hjärtinfarkt och ischemisk stroke. TG (Triglycerider) kombinerat med höga nivåer av LDL påskyndar ateroskleros.

Syfte

Jämföra prevalensen av LDL, sdLDL, Total kolesterol och även Apolipoprotein hos personer med subklinisk hypotyreoos med den hos friska personer.

Metod

En litteratursökning gjordes i PubMed i februari 2018 med en begränsning till engelska. Följande söksträng användas: (risk of hyperlipidaemia in subclinical hypothyroidism) OR (dyslipidaemia in subclinical hypothyroidism) OR (alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism). Sökningen gav 112 träffar, 69 senaste 10 år, varav 14 bedömdes relevanta, och man väljer en meta-

analys samt 5 artiklar från olika länder med hänsyn till sociodemografiska skillnader, effekten av miljöfaktorer, demografiska, dieter och andra livsstilsfaktorer på förekomsten av hyperlipidemi.

Resultat

I en tvärsnittsstudie från Indien (6) genomförd under 1 år, mars 2007-2008, i sjukvårdspatienten, inkluderades 110 patienter, mellan 40-60 års ålder, män och kvinnor och delades vidare in i en SCH-grupp (n = 60) och eutyreos-grupp (n = 50). Exklusionskriterierna var en historia av klinisk hypothyreos, diabetes, kardiovaskulär sjukdom, graviditet, psykiatriska sjukdomar eller behandling med orala preventivmedel, hormonterapi, amiodaron, litium och kolesterolsänkande medel. Resultatet visade att kolesterolvärdet var förhöjt i SCH-gruppen och i relation till ålder (60-69) och kön(kvinna). Statistisk analys visade en signifikant skillnad i total kolesterol (TC) ($P < 0,005$) mellan SCH- och euthyroid-gruppen, då 26 % av de med SCH hade förhöjt kolesterol, jämfört med 10 % av de eutyroida. Men ingen signifikant skillnad i LDL, då 23 % av de med subklinisk hypothyreos hade förhöjt LDL, jämfört med 20 % av de eutyroida.

I en randomiserad placebo-kontroll studie från Italien (7) inkluderades 82 patienter, delades vidare in i SCH-grupp (n = 49), 7 män och 42 kvinnor; ålder 18-50 år, BMI 24,3. Patienterna rekryterades från polikliniken vid institutionen för internmedicin av universitetet i Pisa, som hade diagnos Hashimoto's thyroidit. Alla patienter var positiva för TPO-ak. Och andra gruppen är eutyreos-gruppen (n = 33), 27 kvinnor, 6 män, ålder 19-48 år och BMI 22,9 som rekryterades bland personal och släktingar till patienter och fungerade som kontrollgrupp. Sköldkörtelautoimmunitet detekterades i ingen av kontrollerna, alla kvinnor var premenopausala med regelbundna menstruationer, och ingen var gravid. Exklusionskriterierna var fetma (BMI > 30), rökare och de med primär eller sekundär dyslipidemi, diabetes, njur- och leverfel. Resultatet visade data uttryckt som medelvärde \pm SD, och visade att SCH-patienter har signifikant högre serum Total kolesterol- genomsnitt $5,4 \pm 1,1$ mmol/L i SCH jämfört med $4,7 \pm 0,6$ mmol/L i kontroller, signifikant högre LDLc genomsnitt $3,4 \pm 1,0$ mmol/L i SCH jämför med $2,9 \pm 0,5$ mmol/L i kontroller, och signifikant högre ApoB-genomsnitt $107,4 \pm 26,1$ mg/dl jämför med $88,0 \pm 19,7$ mg/dl i kontroller, medan inga skillnader noterades för HDLc, TG eller ApoA koncentrationer.

I en tvärsnittsstudie från Norge (8) Den femte Tromsø-studien, som gjordes av klinisk forskningsenhet vid Universitetssjukhuset i Tromsø och utfördes 2001, inkluderades 224 patienter, delades vidare in i subklinisk hypothyreos (n=84), och kontroll eutyreos-grupp (n=145), men där var signifikant fler rökare i kontrollgruppen än i SCH-gruppen. SCH-gruppen hade högre BMI än kontroll-gruppen, men skillnaden var inte statistiskt signifikant efter justering för rökingsstatus.

Exklusionskriterierna var tidigare kronisk infarkt, angina pectoris eller stroke, sköldkörtelmedicinering, diabetes och ålder över 80 års ålder. Resultatet: Total kolesterol och LDL-C nivåerna var signifikant högre hos kvinnorna i SCH-gruppen än i kontrollerna. Total kolesterol och LDL-C-nivåer var också högre hos män i SCH-gruppen, men skillnaden nådde inte statistisk betydelse. Apo A-nivåerna var signifikant lägre i SCH-gruppen än i kontrollerna.

En Meta-Analys från Kina (9) omfattande sexton studier ingick i analysen. Tretton studier av dem var tvärsnittsstudier, och de andra tre studierna var fallkontroll studier. Dessa studier genomfördes i 12 länder och inkluderade totalt 41 931 vuxna, varav 4526 identifierades som SCH-patienter och 37405 som en Eutyreos-grupp. Resultatet: De flesta studier visade att det fanns högre serum-Total kolesterol-nivåer hos SCH-patienter jämfört med eutyreos-deltagare ($P < 0,001$), och endast 2 studier rapporterade lägre nivåer av kolestrol utan statistisk signifikans. Nio av dessa studier rapporterade signifikant högre LDL-C-nivåer i SCH-patienter jämfört med eutyreos-deltagare. Endast 1 artikel rapporterade en något minskad LDL-C nivå hos SCH-patienter, vilket inte var statistiskt signifikant.

I en fallkontroll studie från Indien (10) inkluderades 60 patienter, alla kvinnor, ålder 30-70 år, dessa delades vidare in i SCH ($n = 30$) och Eutyreos ($n=30$). Patienterna rekryterades från ett referenscenter i Chennai. Exklusionskriterierna var tidigare historia av sköldkörtel behandling eller operation, personer med allvarlig fetma, alkoholmissbruk, rökare, familjär eller sekundär dyslipidemi, diabetes och njur- eller lever sjukdomar. Resultatet: Total kolesterol och triglyceridnivåer var signifikant högre hos SCH-patienter jämfört med kontrollerna ($p < 0,001$). LDL-nivåer ökade inte signifikant i SCH-kvinnorna ($115,8 \pm 32,5$ mg/dl) jämfört med dem i eutyroid-gruppen ($106,6 \pm 19,7$ mg/dl; $P=0,191$). HDL-nivåer var lägre i SCH-gruppen jämfört med de i kontrollerna ($p < 0,001$).

I en studie från Croatien (11) inkluderades 100 patienter, alla var kvinnor, ålder 30-70 år, dessa delades vidare in i SCH-grupp ($n = 36$) och eutyreos grupp ($n=64$). Patienterna rekryterades från fall hänvisade till sjukhus av andra avdelningar. Hos de 100 patienterna var BMI > 25 (60 %), positiv familjehistoria av cerebrovaskulär sjukdom (41 %), alkohol konsumtion (5 %), aktiv rökare (13%). Exklusionskriterierna var tidigare sköldkörtelsjukdom, diabetes, njure och lever dysfunktion, hjärtsvikt, ischemisk hjärtsjukdom, primär eller sekundär dyslipidemi, cancer, mediciner som är kända för att påverka sköldkörteln eller lipid-metabolism, och graviditet. Resultatet och förhöjda triglycerider (27,7% i SCH jämfört med 10 % i kontroll grupp). Å andra sidan observerades inga signifikanta skillnader för andra parametrar TC, HDL eller LDL.

Diskussion

Fyra av de fem studierna samt 9 studier i metanalys visade signifikant högre LDL i subklinisk hypotyreos jämfört med eutyreos. En studie som visade högre LDL-nivåer hos subkliniskt hypotyreoida jämfört med eutyroida utan statistisk signifikans, då man inte exkluderade riskfaktorer för hyperlipidemi som fetma, rökning och hereditet för hyperlipidemi. En studie (6) visade endast ökning på total kolesterol, men inte på andra lipider.

Kolesterolvärdet och LDL nivåerna var förhöjda hos subkliniskt hypotyreoida patienter och i relation till ålder (60-69) och kön (kvinna). Detta tyder på att kvinnor i perimenopausåldern eventuellt har risk för dyslipidemi. Total-kolesterol och LDL-nivåer var också högre hos subkliniskt hypotyreoida män, men skillnaden nådde ingen statistisk betydelse. Medan i en fallkontroll studie från Indien (10): LDL-nivåer ökade inte signifikant hos subkliniskt hypotyreoida kvinnorna jämfört med dem i eutyroid-grupp. Samt i studien från Kroatien (11) ökade sLDL och TG signifikant hos subkliniskt hypotyreoida -kvinnorna jämfört med dem i eutyroid-grupp

Det finns flera möjliga orsaker till de olika studieresultaten av lipidnivåer i subkliniska hypotyreoida patienter. Dessa inkluderar skillnader i patienten ålder, kön, grad och varaktighet av hypotyreos över studier. Dessutom har de flesta observations studierna inte anpassats för skillnader i insulinresistens och röningsbeteende, som har identifierats som potentiella modifierare av förhållandet mellan sköldkörtel status och serum lipider. LDL-C-höjningen hos hypotyreoida patienter förbättras hos patienter med insulinresistens (5).

Man väljer 5 artiklar från olika länder med hänsyn till sociodemografiska skillnader, effekten av miljöfaktorer, demografiska, dieter och andra livsstilsfaktorer på förekomsten av hyperlipidemi. Exempel: Skillnaderna mellan tyska och amerikanska data kunde vara relaterade till högre förekomst av Hashimoto sjukdom i USA eller på grund av högre jodintag eller ökad sköldkörtel autonomi i den eventuellt mild jodbristande tyska befolkningen (1). Exempel på socioekonomisk och etnisk: Människor med afrikanska eller asiatiska anor har högre risker att utveckla hjärt-kärlsjukdom än andra rasgrupper, samt att vara fattig, oavsett var i världen, ökar din risk för hjärtsjukdomar och stroke (5).

Fyra studier från Italien, Norge, Kroatien och Indien visade att subkliniska hypotyreoida patienter hade högre TC- och LDL-C-nivåer jämfört med eutyroida populationer. En annan studie i Indien hittade inte dessa skillnader. En förklaring till dessa motstridiga resultat bland dessa studier är dålig kontroll av faktorer som kön, ålder, ras, insulinresistens, rökning, och alkohol, som kan vara associerat med skillnaden i lipidnivåer.

I allmänhet är subklinisk hypotyreos associerat med hyperkolesterolemi, huvudsakligen på grund av ökade serumnivåer av LDL-C, total kolesterol och

eventuellt triglycerider medan serumnivåer av HDL-C vanligen förblir normal eller till och med förhöjd (6). Mekanismerna är fortfarande oklara. Ändring av LDL-C receptor nivåer orsakade av små minskningar av tyroxin i subklinisk hypotyreos kan förklara dessa resultat. Några studier föreslog att TSH, oberoende av tyroxin, kan höja serum TC och LDL-C nivåer (9).

Konklusion/slutsats

Även om flesta studier visade att totalt kolesterol och LDL-C-nivåer är förhöjda hos patienter med subklinisk hypotyreos, har andra studier inte visat någon effekt av subklinisk hypotyreos på dessa lipidmätningar. Studierna visade även betydligt lägre Apo A nivåer och högre Apo B nivåer i den subkliniska hypotyreoida gruppen än i kontrollerna. Rökning och insulinresistens kan modifiera effekterna av subklinisk hypotyreos på serumlipidvärden.

Högre serum total kolesterol och LDL-C nivåer ökade risken för hjärt-kärlsjukdomar, därför bör kardiovaskulärt status för subkliniskt hypotyreoida-patienter övervakas noggrant.

Det är viktigt att bestämma serumlipidnivåer, speciellt serum sdLDL-C-nivåer vid ett tidigt stadium av subklinisk hypotyreos, eftersom de representerar aterogena LDL-partiklar och är bättre indikatorer för dyslipidemi vid subklinisk hypotyreos och utveckling av ateroskleros med potentiella komplikationer som kardiovaskulära och cerebrovaskulära sjukdomar.

SCH kan vara en av orsakerna till sekundär hyperlipidemi och bör ses som en oberoende riskfaktor för ateroskleros, tillsammans med fetma, högt blodtryck, diabetes etc. (10)

Evaluering för hypotyreos rekommenderas som en del av initial upparbetning hos alla patienter med hyperlipidemi (12). Faktum är att screening för subklinisk hypotyreos ansågs kostnadseffektivt jämfört med andra allmänt använda förebyggande medicinska ingrepp (bröstcancer och högt blodtryck), särskilt hos äldre kvinnor. Screening definieras som testning för en sjukdom i avsaknad av symptom, med målet att förbättra inte bara livskvaliteten utan också resultatet (1).

Referenser

1. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine review*, 2008 Feb;29(1):76-131. Epub 2007 Nov 8.
2. Danes MD, Ladenson PW, Meinert CL, et al. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Sep;85(9):2993-3001.
3. Mohanty S, Amruthlal W, Reddy GC, et al. Diagnostic Strategies for subclinical hypothyroidism. *Indian J Clin Biochem*. 2008 / 23 (3) 279-282.
4. Wiklund, O. Apolipoproteinbestämning. Ett viktigt redskap för prevention och behandling av kardiovaskulär sjukdom. *Läkartidningen*. 2007; 104:1623-4.
5. World Heart Federation, Cardiovascular risk factors. URL: [Http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/cholesterol/](http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/cholesterol/) (åtkomst 20180409).
6. Jayasingh IA, Puthuran P. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *J Family Med Prim Care*. 2016 Oct-Dec; 5(4):809-816.
7. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Apr;87(4):1533-8.
8. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *J intern med*. 2006 Jul;260(1):53-61.
9. Liu XL, He S, Zhang SF, et al. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2014; 20:1432-41.
10. Karthick N, Dillara K, Poornima KN, et al. Dyslipidaemic changes in women with subclinical hypothyroidism. *J Clin Diagn Res*. 2013 Oct;7(10):2122-5.
11. Saric MS, Jurasic MJ, Sovic S, et al. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism requires assessment of small dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C). *Rom J intern med*. 2017 Sep 26;55(3):159-166.
12. Paul W Ladenson, Peter A. Singer, MD; Kenneth B. Ain, MD. American Thyroid Association Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction. June 12, 2000. *Arch Intern Med*. 2000;160(11):1573-1575.

Närhälsan



FoUU-centrum Fyrbodal, Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg
Hemsida: www.narhalsan.se/fou-fyrbodal