

INVESTIGAREA SENSIBILITĂȚII LA INSULINĂ ȘI A LIPIDELOR PLASMATICE LA PACIENȚII CU HIPOTIROIDIE SUBCLINICĂ ȘI CLINICĂ

Svetlana Protopop – conf. univ., dr. șt. med.,

Catedra de biochimie și biochimie clinică,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. 06900732, svetlana.protopop@usmf.md

Rezumat

Scopul studiului a fost de a investiga ipoteza referitor la prezența insulinorezistenței și a modificărilor lipidice în disfuncțiile tiroidiene. 20 de paciente cu hipotiroidie subclinică și 19 – cu hipotiroidie clinică au fost comparate cu 27 de femei sănătoase. La toate persoanele au fost evaluate insulina și glucoza bazală, indicii HOMA (homeostasis model assessment), valorile plasmatiche ale colesterolului total, LDL-colesterolului, HDL-colesterolului, trigliceridelor, raportul trigliceride/HDL-colesterol, lipoproteina (a), apoproteinele A și B, raportul apoA/apoB. La pacienții cu hipotiroidie, insulina bazală și HOMA au corelat pozitiv cu TSH-ul și negativ cu triiodtironina și tiroxina. În plus, insulina și HOMA au fost asociate pozitiv cu valorile trigliceridelor plasmatiche și raportul trigliceride/HDL-colesterol. În concluzii se poate de afirmat că disfuncțiile tiroidiene sunt însoțite de micșorarea sensibilității la insulină care contribuie la dislipidemia aterogenă, caracteristică pentru pacienții cu hipotiroidie.

Cuvinte-cheie: hipotiroidie subclinică, hipotiroidie clinică, sensibilitate la insulină, lipide

Summary. Investigation of insulin sensitivity and serum lipids in patients with subclinical and clinical hypothyroidism

The aim of the study was to investigate the hypothesis that insulin resistance and lipid alterations are present in thyroid dysfunction. 20 women with subclinical hypothyroidism and 19 women with clinical hypothyroidism were compared to 27 healthy women. In all participants were assessed fasting insulin and glucose levels, HOMA index (homeostasis model assessment), total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, and triglycerides levels, triglycerides/HDL-cholesterol ratio, lipoprotein(a), apoproteins A and B, apoA/apoB ratio. In patients with hypothyroidism the fasting insulin and the insulin sensitivity assessment parameter HOMA positively correlated with TSH and negatively with triiodothyronine and thyroxine levels. Moreover, fasting insulin and HOMA positively correlated with triglycerides levels and triglycerides/HDL-ratio. In conclusion it can be stated that thyroid dysfunction is accompanied by a decrease in insulin sensitivity contributing to atherogenic dyslipidemia characteristic for patients with hypothyroidism.

Key words: subclinical hypothyroidism, clinical hypothyroidism, lipids, insulin sensitivity

Резюме. Исследование чувствительности к инсулину и содержания плазменных липидов у больных с субклиническим и клиническим гипотиреозом

Целью исследования было изучение резистентности к инсулину и нарушений липидного обмена при дисфункции щитовидной железы. Сравнительный анализ был проведен между 20 женщинами с субклиническим

гипотиреозом, 19 женчинами с клиническим гипотиреозом и с 27 здоровыми женщинами. У всех обследованных женщин определили уровень базального инсулина и глюкозы, индекс НОМА (homeostasis model assessment), концентрацию общего холестерина, LDL-холестерина, HDL-холестерина, триглицеридов, отношение триглицериды/HDL-холестерол, липопротеин(а), апопротеины А и В, отношение апоА /апоВ. У пациенток с гипотиреозом уровень базального инсулина и НОМА положительно коррелировали с ТТГ и отрицательно – с трийодтиронином и тироксином. К тому же, значения инсулина и НОМА были положительно ассоциированы с концентрацией плазменных триглицеридов и отношением триглицериды/HDL-холестерин. В заключении можно утверждать, что дисфункция щитовидной железы сопровождается снижением чувствительности к инсулину, способствующей атерогенной дислипидемии, характерной для пациентов с гипотиреозом.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, клинический гипотиреоз, чувствительность к инсулину, липиды

Introducere. Hipotiroidia clinică (HC) este asociată cu un risc aterogen pronunțat și cu modificări ale lipoproteinelor plasmaticе [4]. Hipotiroidia subclinică (HSC), stare asimptomatică definită de valori normale ale tiroxinei libere și moderat crescute ale TSH-lui (thyroid-stimulating hormone), de asemenea, este însoțită de un risc cardiovascular înalt [8]. Considerând că prevalența hipotiroidiei în populația generală este de aproximativ 4,6% [4, 8, 9, 18], este cert impactul patologiei tiroidiene asupra stării sănătății publice. Oricum, majoritatea accidentelor cardiovasculare au loc la subiecți cu funcție tiroidiană normală. Apare întrebarea, există sau nu asocieri între starea funcțională a tiroidei și patologia cardiovasculară.

Studiul efectuat de Miura S. și coautorii [13] a relatat că pacienții cu boala ischemică a cordului au prezentat valori mai înalte ale tirotropinei comparativ cu subiecții sănătoși. Este remarcabil faptul că incidența HSC și prezența anticorpilor antitiroidieni în loturile de cercetat și cel martor a fost aceeași [13]. Se poate de afirmat că modificările lipidelor plasmaticе asociate stărilor de HSC și HC se extind și în categoria subiecților cu funcție tiroidiană normală. Oricum, deosebirea dintre valorile medii ale lipidelor plasmaticе la persoanele sănătoase și cele cu HSC și HC sunt prea modeste pentru a explica pe deplin riscul cardiovascular înalt caracteristic acestor pacienți [4, 13].

Asocierea valorilor înalte ale TSH-lui și scăzute ale hormonilor tiroidieni cu factorii de risc metabolic ar fi o explicație a dereglărilor metabolismului lipoproteinelor în disfuncțiile tiroidiene [14]. Pornind de la acest concept, au fost efectuate cercetări în direcția stabilirii interacțiunilor posibile dintre variațiile funcției tiroidiene și insulinorezistență [1, 2, 11, 16]. Elocvent în acest sens este un studiu realizat pe 47 subiecți sănătoși ce a stabilit că concentrația triiodotironinei plasmaticе este asociată cu nivelul insulinei bazale [1]. Ceva mai târziu, același grup de cercetători a relatat că insulinorezistența modifică asocierile dintre TSH și LDL-colesterol (LDL – low-density lipoprotein) [2]. Un studiu prospectiv în care au fost incluși 117 pacienți cu diabet zaharat a revelat interacțiuni

comparabile ale funcției tiroidiene și ale sensibilității la insulină în apariția dislipidemiei diabetice [5].

Modificările lipoproteinelor plasmaticе în disfuncțiile tiroidiene sunt determinate de participarea activă a hormonilor tiroidieni în reglarea sintezei și activității receptorilor hepatici și periferici pentru LDL, accelerarea clearance-ului LDL-colesterolului, modularea metabolismului HDL (high-density lipoprotein) [15, 17]. Stările insulinorezistente, de asemenea, sunt însoțite de modificări ale profilului lipidic plasmatic, și anume, sinteză sporită a colesterolului și a VLDL (very low-density lipoprotein) în ficat [10], micșorarea concentrației HDL plasmaticе [7] ș.a. Pornind de la aceste constatări, se poate de presupus că insulinorezistența contribuie la modificarea concentrației lipoproteinelor plasmaticе în disfuncțiile tiroidiene.

Obiectivele studiului

- Explorarea sensibilității la insulină la pacienții cu hipotiroidie subclinică și clinică.
- Stabilirea corelațiilor dintre indicii ce caracterizează starea funcțională a glandei tiroide și sensibilitatea la insulină.
- Aprecierea modificărilor lipoproteinelor plasmaticе în dependență de starea funcțională a glandei tiroide și sensibilitatea la insulină.

Material și metode

Pentru studiu au fost selectate 39 de paciente cu tiroidită autoimună (TAI) primar depistată cu stări de hipotiroidie subclinică și clinică. Diagnosticul TAI a fost efectuat în baza prezenței titrului pozitiv al anticorpilor antitiroidperoxidaza (>75 IU/mL), a tabloului clinic și ultrasonografic caracteristic patologiei autoimune a glandei tiroide. Pentru lotul martor au fost selectate 27 de femei sănătoase (M).

Forma clinică a TAI a fost stabilită în funcție de valorile TSH-lui și ale tiroxinei libere. Valorile TSH-lui înalte, iar ale tiroxinei libere în limite normale au clasat 20 de paciente în lotul cu hipotiroidie subclinică (HSC). 19 paciente care au relatat nivel înalt al TSH-lui și scăzut al tiroxinei libere au format lotul cu hipotiroidie clinică (HC).

Anticorpul antitiroxidperoxidaza (anti-TPO) au fost dozați prin analiza enzimatică imunometrică cu kit-ul „Anti-TPO” (ORGENTEC – Germania). Valorile TSH-ului, ale triiodotironinei libere (fT_3) și tiroxinei libere (fT_4) au fost determinate prin metoda imunochimiluminescentă, utilizând trusele „HYPERsensitive hTSH”, „FREE T₃” și „FREE T₄” (BECKMAN - SUA) la analizatorul „ACCESS Immunoassay Systems”.

Dozarea insulinei plasmatice s-a efectuat prin metoda chemiluminescentă cu kit-ul „Ultrasensitive insulin” (BECKMAN COULTER-SUA) la analizatorul „ACCESS Immunoassay Systems”. Concentrația glucozei a fost determinată prin metoda glucooxidază, folosind trusele „Glucose GOD FS” (DiaSys-Germania). Sensibilitatea la insulină a fost determinată utilizând parametrul HOMA (*Homeostasis model assessment*) calculat conform formulei: $HOMA = \text{glucoza (mmol/L)} * \text{insulina (mIU/L)} / 22,5$ [12].

Valorile plasmatice ale colesterolului total, HDL-colesterolului și ale trigliceridelor (TAG) au fost determinate prin metode enzimatică cu trusele „Cholesterol FS”, „Triglycerides FS” și „HDL precipitant FS” (DiaSys-Germania). Concentrația LDL-colesterolului a fost calculată după formula propusă de Friedewald: $LDL\text{-colesterol (mmol/L)} = \text{Colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - 0,45 * TG$ [6]. Raportul *trigliceride/HDL-colesterol* a fost calculat cu scopul de a aprecia riscul aterogen. Lipoproteina(a), apolipoproteina AI și apolipoproteina B au fost dozate prin metoda imunoturbidimetrică cu trusele „LP(a)”, „Apolipoprotein A1 FS” și „Apolipoprotein B FS” (DiaSys-Germania).

Prelucrarea statistică a datelor obținute a fost efectuată cu programul statistic StatsDirect. Indicii studiați sunt redați ca media aritmetică \pm abaterea standard ($M \pm \sigma$) sau mediana (Me) însoțită de valorile cuartilei inferioare și a cuartilei superioare (Q_1 - Q_3). Pentru testarea diferenței semnificative dintre indicii estimați ai loturilor studiate au fost aplicate testul de semnificație (t Student), testul statistic nonparametric Mann-Whitney U și pragul de semnificație (p). Dependențele reciproce dintre fenomenele studiate au fost determinate utilizând regresia liniară simplă, redată cantitativ prin coeficientul de corelație r.

Rezultate și discuții

La pacienții cu hipotiroidie subclinică și clinică valorile plasmatice ale insulinei sunt semnificativ majorate comparativ cu lotul martor (tabelul 1). În aceleași loturi, concentrația glucozei bazale nu diferă esențial de cea înregistrată la persoanele sănătoase. Sensibilitatea la insulină, estimată prin indicele HOMA, este cea mai înaltă la subiecții sănătoși. Pe măsura evoluției disfuncției tiroidiene, valoarea pa-

rametrului HOMA crește, ceea ce indică micșorarea sensibilității la insulină. Astfel, în loturile pacienților cu HSC și HC deosebirile sunt semnificative față de lotul martor. Cu toate că valorile plasmatice ale insulinei și glucozei la acești pacienți sunt în limitele normelor de referință, putem deja constata prezența unei insulinorezistențe relative.

Tabelul 1

Valorile medii ale insulinei, ale glucozei și parametrul HOMA la pacienții cu hipotiroidie subclinică și clinică

Lotul	M (n=27)	HSC (n=20)	HC (n=19)
Insulina, pmol/L, Me(Q ₁ -Q ₃)	3,74 (2,9-4,9)	5,22 (3,09-10,12) *	5,9 (3,76-8,33) **
Glucoza, mmol/L, M $\pm\sigma$	4,55 \pm 0,89	4,73 \pm 0,88	4,87 \pm 1,21
HOMA, Me(Q ₁ -Q ₃)	0,73 (0,57-1,11)	1,02 (0,63-2,24) *	1,09 (0,79-2,33) *

Notă: M – martor; HSC – hipotiroidie subclinică; HC – hipotiroidie clinică; HOMA – homeostasis model assessment; * - p < 0,05; ** - p < 0,01.

Conform rezultatelor prezentate în tabelul 2 putem afirma că, în loturile pacienților cu hipotiroidie subclinică și clinică se conturează o tendință de creștere a concentrației majorității lipidelor plasmatice. Datele obținute sunt în acord cu rezultatele studiilor ce au relatat modificări comparabile ale lipoproteinelor plasmatice la pacienții cu HSC și HC [4, 8].

Tabelul 2

Valorile medii ale lipidelor plasmatice la pacienții cu hipotiroidie subclinică și clinică

Lotul	M (n=27)	HSC (n=20)	HC (n=19)
Vârsta, ani, M $\pm\sigma$	38,7 \pm 6,15	41,1 \pm 6,59	40,7 \pm 6,51
Col, mmol/L, M $\pm\sigma$	4,99 \pm 0,71	5,22 \pm 0,75	5,83 \pm 1,02 **
HDL-Col, mmol/L, M $\pm\sigma$	1,52 \pm 0,47	1,35 \pm 0,29	1,62 \pm 0,33
LDL-Col, mmol/L, M $\pm\sigma$	3,02 \pm 0,59	3,26 \pm 0,69	3,6 \pm 0,87 *
TAG, mmol/L, M $\pm\sigma$	0,45 \pm 0,17	0,62 \pm 0,26 *	0,62 \pm 0,34
TAG/HDL, M $\pm\sigma$	0,72 \pm 0,33	1,09 \pm 0,55 *	0,89 \pm 0,52
LP(a), g/L, Me(Q ₁ -Q ₃)	0,16 (0,08-0,33)	0,13 (0,05-0,21)	0,05 (0,04-0,15)

ApoA, g/L, M±σ	1,56 ± 0,25	1,59 ± 0,26	1,44 ± 0,25
ApoB, g/L, M±σ	1,48 ± 0,25	1,43 ± 0,24	1,56 ± 0,27
ApoA/ ApoB, M±σ	1,08 ± 0,24	1,13 ± 0,24	0,95 ± 0,21 *

Notă: M – martor; HSC – hipotiroidie subclinică; HC – hipotiroidie clinică; Col – colesterol; HDL – lipoproteine cu densitate înaltă; LDL – lipoproteine cu densitate joasă; TAG – trigliceride; LP(a) – lipoproteina(a); ApoA – apolipoproteina A; ApoB – apolipoproteina B; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Pentru aprecierea rolului hormonilor tiroidieni în apariția dislipidemiei caracteristice pacienților cu hipotiroidie au fost evaluate relațiile dintre indicii ce caracterizează starea funcțională a glandei tiroide și lipidele plasmatice (tabelul 3). La pacienții cu hipotiroidie, se evidențiază asocieri pozitive între valorile plasmatice ale TSH-lui și colesterolul total ($r=0,33$, $p<0,05$), HDL-colesterol ($r=0,34$, $p<0,05$) și LDL-colesterol ($r=0,23$, $p>0,05$). Anticorpul antitiroxidaza, determinanții gradului disfuncției tiroidiene și, implicit, a modificărilor lipidelor plasmatice, corelează pozitiv cu colesterolul total ($r=0,36$, $p<0,05$) și LDL-colesterolul ($r=0,34$, $p<0,05$). Triiodtironina liberă, forma activă a hormonilor tiroidieni, este asociată negativ cu colesterolul total ($r=-0,4$, $p<0,05$),

HDL-colesterolul ($r=-0,32$, $p<0,05$) și LDL-colesterolul ($r=-0,29$, $p>0,05$). Pentru tiroxina liberă se relevă aceleași corelații, dar mai pronunțate ($r=-0,41$, $p<0,01$ pentru colesterolul total, $r=-0,49$, $p<0,01$ pentru HDL-colesterol și $r=-0,28$, $p>0,05$ pentru LDL-colesterol). Putem constata cu certitudine că stările de hipotiroidie subclinică și clinică sunt însoțite de modificări ale fracțiilor colesterolului plasmatic.

După cum observăm din tabelul 3, corelațiile dintre hormonii tiroidieni și nivelul plasmatic al trigliceridelor sunt prea neînsemnate pentru a explica majorarea lor la pacienții loturilor cu HSC și HC (tabelul 2). Corespunzător, nici raportul trigliceride/HDL-colesterol nu corelează cu indicii stării funcționale a tiroidei, cu toate că acest indicator al riscului aterogen este majorat în loturile pacienților cu hipotiroidie. Posibil, modificările lipidice menționate sunt induse de factori distincți ce însoțesc insuficiența tiroidiană, un rol de frunte în acest sens aparținând insulinorezistenței.

Interrelațiile dintre indicii ce caracterizează starea funcțională a glandei tiroide și sensibilitatea la insulină sunt redate în tabelul 4. Constatăm că în eșantionul pacienților cu hipotiroidie se reliefează asocieri pozitive între valorile serice ale TSH-lui cu nivelul insulinei ($r=0,33$, $p<0,05$) și cu HOMA ($r=0,2$, $p>0,05$). Fracțiile libere ale hormonilor tiroidieni corelează

Tabelul 3

Corelații între indicii stării funcționale a glandei tiroide și lipidele plasmatice

Lotul	Indicii tiroidieni	Col	HDL-Col	LDL-Col	TAG	TAG/ HDL	LP(a)	ApoA	ApoB
		r	r	r	r	r	r	r	r
Martor n=27	Anti-TPO	0,36	0,33	0,03	0,52**	0,12	0,06	0,17	0,16
	TSH	-0,26	-0,42*	0,04	-0,1	0,2	0,12	-0,04	0,11
	T ₃ liber	-0,25	0,01	-0,27	-0,1	-0,16	-0,1	-0,46*	-0,07
	T ₄ liber	-0,19	-0,27	0,07	-0,28	-0,01	0,15	-0,08	-0,08
HSC+ HC n=39	Anti-TPO	0,36*	0,05	0,34*	0,17	0,07	0,16	0,13	0,23
	TSH	0,33*	0,34*	0,23	0,03	-0,13	0,13	-0,08	0,21
	T ₃ liber	-0,4*	-0,32*	-0,29	-0,13	-0,01	-0,17	-0,07	-0,22
	T ₄ liber	-0,41**	-0,49**	-0,28	0,01	0,23	0,15	0,21	-0,3

Notă: HSC – hipotiroidie subclinică; HC – hipotiroidie clinică; Col – colesterol; HDL – lipoproteine cu densitate înaltă; LDL – lipoproteine cu densitate joasă; TAG – trigliceride; LP(a) – lipoproteina(a); ApoA – apolipoproteina A; ApoB – apolipoproteina B. r – coeficientul de corelație; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Tabelul 4

Corelații între indicii stării funcționale a glandei tiroide și sensibilitatea la insulină

LOTUL		Anti-TPO	TSH	fT ₃	fT ₄
		r	r	r	r
MARTOR n=27	Insulina	-0,05	0,06	0,16	0,13
	HOMA	0,01	0,12	0,08	0,02
HSC+HC n=39	Insulina	0,12	0,33*	-0,42**	-0,18
	HOMA	0,11	0,2	-0,27	-0,14

Notă: HSC – hipotiroidie subclinică; HC – hipotiroidie clinică; HOMA – homeostasis model assessment; anti-TPO – anticorpul antitiroxidaza; TSH – tirotopina; fT₃ – triiodtironina liberă; fT₄ – tiroxina liberă; r – coeficientul de corelație; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Tabelul 5

Corelații între sensibilitatea la insulină și lipidele plasmatic

LOTUL		Col r	HDL-Col r	LDL-Col r	TAG r	TAG/HDL r	LP(a) r	ApoA r	ApoB r
MARTOR n=27	Insulina	-0,38*	0,01	-0,5**	0,1	0,17	0,16	-0,1	-0,14
	HOMA	-0,27	-0,01	-0,38	0,22	0,26	0,3	-0,17	0,16
HSC+HC n=39	Insulina	0,12	-0,1	-0,03	0,54***	0,48**	0,01	0,36*	0,46**
	HOMA	0,13	-0,1	-0,03	0,61***	0,51***	-0,05	0,3	0,53***

Notă: HSC – hipotiroidie subclinică; HC – hipotiroidie clinică; HOMA – homeostasis model assessment; Col – colesterol; HDL – lipoproteine cu densitate înaltă; LDL – lipoproteine cu densitate joasă; TAG – trigliceride; LP(a) – lipoproteina(a); ApoA – apolipoproteina A; ApoB – apolipoproteina B. r – coeficientul de corelație; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

negativ cu insulina și HOMA, relațiile fiind mai pronunțate pentru forma biologic activă – triiodtironină.

Rezultatele obținute indică că, cu cât gradul de disfuncție tiroidiană este mai avansat, cu atât mai înalte sunt valorile plasmatic ale insulinei și mai pronunțată este insulinorezistența. Considerând că stările de hipotiroidie sunt însoțite de obezitate – verigă patogenetică declanșatoare în stabilirea insulinorezistenței – se poate afirma că insuficiența tiroidiană conduce la micșorarea sensibilității la insulină. Insulinorezistența rezultată contribuie la modificarea profilului lipidic plasmatic, indus de insuficiența hormonilor tiroidieni. Constatările efectuate sunt bazate pe analiza relațiilor dintre valorile plasmatic ale insulinei, parametrului de determinare a sensibilității la insulină – HOMA și indicii plasmatici lipidici, prezentate în tabelul 5.

În lotul martor insulina corelează negativ cu colesterolul total și LDL-colesterolul ($r=-0,38$, $p<0,05$ și $r=-0,5$, $p<0,01$, respectiv). Aceleași asocieri se reliefează și pentru HOMA, dar sunt mai puțin pronunțate. În eșantionul pacienților cu hipotiroidie, se atestă corelații pozitive statistic semnificative între insulină, HOMA și concentrația plasmatică a trigliceridelor ($r=0,54$, $p<0,001$ și $r=0,61$, $p<0,001$, respectiv). Se știe că insulina micșorează concentrația trigliceridelor plasmatic. Considerând majorarea în paralel a concentrației insulinei și a trigliceridelor la pacienții cu hipotiroidie se poate de vorbit despre o insulinorezistență relativă la acești pacienți.

În condiții obișnuite, între valorile plasmatic ale trigliceridelor și HDL există o asociere negativă. Analizând valorile medii ale trigliceridelor și HDL-colesterolului în loturile pacienților cu hipotiroidie (tabelul 2) constatăm că majorarea trigliceridelor depășește micșorarea HDL-colesterolului. Mai mult decât atât, în lotul pacienților cu HC se denotă o sporire paradoxală a HDL-colesterolului. Putem presupune că, în disfuncțiile tiroidiene severe, modificările concentrației plasmatic a HDL sunt predominante de insuficiența tiroidiană, dar nu de insulinorezistență. S-ar părea că este o situație favorabilă, însă studii recen-

te au constatat că modificările nivelului plasmatic al HDL poartă un caracter calitativ – se majorează fracțiunea HDL2 datorită activității scăzute a proteinei de transfer a esterilor colesterolului și a lipazei hepatice. Ca urmare are loc reducerea captării colesterolului de către ficat și diminuarea interconversiei HDL2 ↔ HDL3 [17].

Se consideră că raportul lipidic TAG/HDL-colesterol este unul dintre cei mai informativi indici pentru aprecierea riscului aterogen în cazul prezenței insulinorezistenței (Brehm A, 2004). Elocvente în acest sens sunt relațiile pozitive stabilite între nivelul plasmatic al insulinei, parametrului de calculare a sensibilității la insulină HOMA și acest raport ($r=0,48$ $p<0,01$ și $r=0,51$, $p<0,001$, respectiv) la pacienții cu hipotiroidie (tabelul 5). Rezultatele obținute dovedesc rolul insulinei în reglarea metabolismului trigliceridelor și al HDL. În plus, ele explică, cel puțin parțial, riscul cardiovascular înalt asociat disfuncțiilor tiroidiene.

Concluzii:

1. Pacienții cu hipotiroidie subclinică și clinică prezintă valori mai înalte ale insulinei bazale și sensibilitate la insulină mai scăzută comparativ cu lotul martor, ceea ce indică prezența insulinorezistenței.

2. Nivelul plasmatic al insulinei și modelul HOMA corelează pozitiv cu valorile plasmatic ale TSH-lui și negativ cu fracțiile libere ale triiodtironinei și tiroxinei, indicând rolul hormonilor tiroidieni în diminuarea sensibilității la insulină.

3. Stările de hipotiroidie subclinică și clinică sunt însoțite de un profil lipidic aterogen, declanșat de insuficiența tiroidiană și accentuat de insulinorezistență.

Bibliografie

1. Bakker S.J., ter Maaten J.C., Popp-Snijders C., et al., *Triiodothyronine: a link between the insulin resistance syndrome and blood pressure?*, J Hypertens, 1999; 17, p. 1725–1730.
2. Bakker S.J.L., Ter Maaten J.C., Popp-Snijders C., et al., *The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects*, J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86, p. 1206–1211.

3. Brehm A., Pfeifer G., Pacini G., et al., *Relationship between serum lipoprotein ratios and insulin resistance in obesity*, *Clinical Chemistry*, 2004; 50, p. 2316-2322.
4. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C., *The Colorado thyroid disease prevalence study*, *Arch Intern Med*, 2000; 160, p. 526-534.
5. Chubb S.A., Davis W.A., Davis T.M., *Interactions between thyroid function, insulin sensitivity and serum lipid concentrations: The Fremantle Diabetes Study*, 2005; *J Clin Endocrinol Metab*, 90, p. 5317-5320.
6. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S., *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge*, *Clin Chem*, 1972; 18, p. 499-502.
7. Ginsberg H.N., *Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels*, *Diabetes*, 1996; 45(3), p. S27-S30.
8. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J., et al., *Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study*, *Ann Intern Med*, 2000; 132, p. 270-278.
9. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders D., et al., *Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87, p. 489-499.
10. Howard B.V., Egusa G., Beltz W.F., et al., *Compensatory mechanisms governing the concentration of plasma low density lipoprotein*, *J Lipid Res*. 1986; 27, p. 11-20.
11. Kapadia K.B., Bhatt P.A., and Shah J.S., *Association between altered thyroid state and insulin resistance*, *J Pharmacol Pharmacother*, 2012; 3(2), p. 156-160.
12. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*, *Diabetologia*, 1985; 28, p. 412-419.
13. Miura S., Iitaka M., Suzuki S., et al., *Decrease in serum levels of thyroid hormone in patients with coronary heart disease*, *Endocr J*, 1996; 43, p. 657-663.
14. Mykkanen L., Haffner S.M., Ronnema T., et al., *Low insulin sensitivity is associated with clustering of cardiovascular disease risk factors*, *Am J Epidemiol*, 1997; 146, p. 315-321.
15. Ness G.C., Lopez D., Chambers C.M., et al., *Effects of L-triiodothyronine and the thyromimetic L-94901 on serum lipoprotein levels and hepatic low-density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and apo A-I gene expression*, *Biochem Pharmacol*, 1998; 56, p. 121-129.
16. Singh B.M., Goswami B., and Mallika V., *Association between insulin resistance and hypothyroidism in females attending a tertiary care hospital*, *Indian J Clin Biochem*, 2010; 25(2), p. 141-145.
17. Tan K.C.B., Shiu S.W.M. and Kung A.W.C., *Effect of thyroid dysfunction on high-density lipoprotein subfraction metabolism: roles of hepatic lipase and cholesterol ester transfer protein*, *Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83, p. 2921-2924.
18. Vanderpump M.P.J., Tunbridge W.M.G., French J.M., et al., *The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community*, *Thyroid*, 1996; 6, p. 155-160.