

## EFFECT OF SUPPRESSIVE L-THYROXINE THERAPY ON LIPID PROFILE OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH THYROID CARCINOMA

## ВЛИЯНИЕ СУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ L-ТИРОКСИНОМ НА ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С КАРЦИНОМОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

T.A. Mityukova<sup>1</sup>, L.D. Plyina<sup>1</sup>, V.M. Drozd<sup>1</sup>, A.G. Mrochek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research and Clinical Institute of Radiation Medicine and Endocrinology  
Тел.: (+375) 172-36-36-46, tel/fax: (+375) 175097-336, e-mail: aksakov@users.med.by

<sup>2</sup>Belorussian Medical Academy of Post-diploma Education  
Тел.: (+375) 172-32-25-83, fax: (+375) 172-32-25-33, Minsk, Republic of Belarus

Т.А. Митюкова<sup>1</sup>, Л.Д. Ильина<sup>1</sup>, В.М. Дрозд<sup>1</sup>, А.Г. Мрочек<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский клинический институт  
радиационной медицины и эндокринологии  
Тел.: 0172-36-36-46, тел/факс: 0175-097-336, e-mail: aksakov@users.med.by

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования,  
Минск, Республика Беларусь  
Тел.: 0172-32-25-83, тел/факс 0172-32-25-33

### Abstract

The study of lipid profile indexes was performed among children and adolescents (n=403) being operated on thyroid carcinoma and, consequently, undertaken suppressive doses of L-thyroxin (3.0 µg/kg body weight/daily). A control group consisted of healthy children and adolescents from the "clean" regions. In the whole cohort of patients who regularly visited the clinic at the Research Institute for Radiation Medicine and Endocrinology to assess the lipid profile indexes for 1997-1999, 42% of them had TSH suppressed down to 0.3 mIU/L, 41% - 0.3-3.5 mIU/L, and 16% had TSH increased more than 3.5 mIU/L. There was a significant increase in average levels of total lipids (TL), total cholesterol (TC), LDL-cholesterol, triglycerides and atherogenity coefficient ( $K = [TC - HDL-C]/HDL-C$ ) and the average level of HDL-C decrease as compared to the control group. The lipid profile indexes were analysed with different TSH suppression levels. Under the TSH suppression there was positive dynamics in TC and LDL-C levels as compared to patients with postoperative hypothyroidism. However, we did not observe atherogenic shifts in lipid profile back to the norm range in the patients with suppressed TSH levels.

**Key words:** lipid profile indexes, suppressive L-thyroxin therapy, thyroid carcinoma, children and adolescents, TSH, atherogenic shifts.

### INTRODUCTION

For years passed since the Chernobyl accident, more than 700 children and 270 adolescents with thyroid carcinoma in the Republic of Belarus have been operated on. All these patients are under permanent medical survey and receive suppressive thyroxin doses (3 µg/kg of body weight) aimed at suppressing TSH level down to values of less than 0.3 mIU/L, that is necessary for suppression of thyroid tissue proliferation and decrease in relapse risk.

It is known that thyroid hormones stimulate mobilisation and oxygenation of lipid substrates (Beylot M. et al., 1991). Hypothyroidism is usually associated with atherogenic shifts in metabolism of lipoproteins that could be normalised with substitutive doses of thyroxin (Franklin J.A. et al., 1993; Romaldin J.H. et al., 1996; Tzotzas T. et al., 2000). A decrease in average levels of cholesterol and lipoprotein

### ВВЕДЕНИЕ

За годы, прошедшие после Чернобыльской катастрофы в Беларуси прооперировано более 700 детей и 270 подростков с карциномой ЩЖ. Все эти пациенты находятся под постоянным наблюдением врачей и получают тироксин в супрессивных дозах (3 мкг/кг массы тела) с целью снижения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) до значений менее 0,3 мЕд/л, что необходимо для подавления пролиферации тиреоидной ткани и уменьшения риска рецидивов.

Известно, что гормоны щитовидной железы стимулируют мобилизацию и окисление липидных субстратов (Beylot M. et al., 1991). Гипотиреоз обычно ассоциирован с атерогенными сдвигами в обмене липопротеинов, которые удается нормализовать с помощью заместительных доз препаратов тироксина (Franklin J.A. et al., 1993; Romaldin J.H. et al., 1996; Tzotzas T. et al., 2000). У пациентов с гипертиреозом наблюдается снижение средних уров-

cholesterol of low density is observed in patients with hyperthyroidism as compared to healthy individuals (Nishitani H. et al., 1990). We put a task to estimate blood serum lipid profile of patients with respect to TSH suppression level at the time of hospitalisation.

## SUBJECTS AND METHODS

We examined 403 patients aged 11-18, who had been operated on thyroid carcinoma and hospitalised to clinic of the Research Institute for Radiation Medicine and Endocrinology for rehabilitation in 1997-1999. This group consisted of 193 girls and 210 boys, whose average age was  $14.17 \pm 0.08$  years old. An average time after their surgery was  $3.3 \pm 0.1$  years. From the total number of patients 238 (59%) were subjected to total thyroidectomy (TTE), and the rest - to less radical thyroid tissue ablation. Following TTE, the rest of thyroid tissue was ablated with radioiodine. Later on, 69 patients (29%) from the total number of those undergone TTE had repeated radioiodine therapy for the revealed metastases.

Number of patients with achieved TSH suppression ( $<0.3$  mIU/l) was 170 (42%), including 49 individuals (12%) with deep suppression with TSH level of less than  $0.05$  mIU/l; 167 individuals (41%) had TSH level in normal range and 66 individuals (16%) had TSH level exceeding  $3.5$  mIU/l ( $3.53-147.8$  mIU/l).

A control group consisted of 81 practically healthy schoolchildren of both sexes from the Braslav region of Vitebsk oblast. The average age was  $14.19 \pm 0.14$  years.

Blood was sampled from the vein on an empty stomach in the morning. Serum was used for assay of hormones and lipid profile.

Thyroid-stimulating hormone (TSH) assay was performed with use of IRMA-kits, Medical diagnostica (Germany), total lipids (TL) were estimated through sulfophosphovaniline reaction with "Analyse X" kits (Belarus). Total cholesterol (TC), high density lipoproteins cholesterol (HDL-C following precipitating of low density and very low density lipoproteins in presence of phosphor-tungsten acid and magnesium ions) and triglycerides (Tg) was determined through fermentative methods with kits of Cormey chol LTS, Cormey HDL, Cormey TG, correspondingly (Cormey-Diana Company, Poland). Concentration of low density lipoproteins cholesterol (LDL-C) was assayed through calculation (Friedewald W.T. et al., 1972):

$$\text{LDL-C} = \text{Chol} - \text{Tg} / 2.2 - \text{HDL Chol (mmol/L)}.$$

Besides, the atherogenity coefficient was calculated (Klimov A.N., Ganelina I.E., 1975):

ней общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности по сравнению со здоровыми лицами (Nishitani H et al., 1990). Цель работы оценить липидный профиль сыворотки крови пациентов в зависимости от степени супрессии тиреотропного гормона.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 403 пациента в возрасте 11-18 лет, которые были оперированы по поводу карциномы ЩЖ, и поступали в 1997-99 годах в клинику НИКИРМИЭ для проведения реабилитации. Девочек было 193, мальчиков - 210 человек, средний возраст составил  $14,17 \pm 0,08$  лет. Среднее время, прошедшее после операции -  $3,3 \pm 0,1$  года. Из общего числа пациентов 238 человек (59%) перенесли тотальную тиреоидэктомию (ТТЭ), а остальные - менее радикальное удаление ткани ЩЖ. После тотальной тиреоидэктомии пациентам проводили абляцию остатка тиреоидной ткани с помощью радиоактивного йода. Впоследствии 69 человек (29%) из числа лиц с ТТЭ проходили повторные курсы радиойодтерапии в связи с обнаружением метастазов.

Количество лиц с достигнутой супрессией ТТГ (менее  $0,3$  мЕд/л) составляло 170 человек (42%), из них у 49 человек (12%) была отмечена глубокая супрессия с уровнем ТТГ менее  $0,05$  мЕд/л; 167 человек (41%) имели уровень нормы ТТГ и 66 человек (16%) имели уровень ТТГ более  $3,5$  мЕд/л ( $3,53-147,8$  мЕд/л).

Группа контроля состояла из практически здоровых школьников обоего пола (81 человек), проживающих в Браสลавском районе Витебской области. Средний возраст  $14,19 \pm 0,14$  лет.

Забор крови из вены проводили в утреннее время натощак для определения гормонов и показателей липидного профиля.

Определение тиреотропного гормона (ТТГ) проводили с использованием ИРМА-наборов Medi pan diagnostica (Германия), общие липиды (ОЛ) определяли путем сульфопосфованилиновой реакции на наборах "Анализ X" (Беларусь). Общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеинов высокой плотности (Хлпвп, после осаждения липопротеинов низкой и очень низкой плотности в присутствии фосфорновольфрамовой кислоты и ионов магния) и триглицериды (Тгл) определяли ферментативными методами, с использованием наборов Cormey chol LTS, Cormey HDL и Cormey TG соответственно фирмы CORMEY-DIANA (Польша). Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (Хлпнп) оценивали расчетным путем (Friedewald W.T. et al., 1972):

$$\text{Хлпнп} = \text{ОХ} - \text{Тгл} / 2,2 - \text{Хлпвп (ммоль/л)}.$$

Кроме этого, рассчитывали коэффициент атерогенности (Климов А.Н., Ганелина И.Е., 1975):

$$K = TC - HDL-C / HDL-C.$$

All information on the examined patients was accumulated in the Excel tables (MS Windows). We processed the data using standard package of parametric statistics for Excel 7.0 (MS Windows). Reliability of differences was estimated through Student t-criterion application.

## RESULTS

As it is evident from table 1, the group of patients differed from the control group with reliably high average levels of TL, TC, LDL-C, Tg and K as well as lower average HDL-C level.

$$K = (OX - X_{лпвп}) / X_{лпвп}.$$

Вся информация об обследованных пациентах накапливалась в виде электронных таблиц Excel (MS Windows). Анализ данных был проведен с использованием стандартного пакета параметрической статистики для Excel 7.0 (MS Windows). Достоверность отличий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из таблицы 1, общая группа больных отличалась от контрольной группы достоверно более высокими средними уровнями ОЛ, ОХ, Хлпвп, Тгл и К, а также более низким средним уровнем Хлпвп.

TABLE 1

LIPID INDEXES DEPENDING ON TSH LEVEL IN CHILDREN AND ADOLESCENTS, WHO WERE OPERATED ON THYROID CARCINOMA

ТАБЛИЦА 1

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ТТГ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРООПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ КАРЦИНОМЫ ЩЖ

Groups of observation	TSH, mU/L	TL, g/L	TC, mmol/L	HDL-C, mmol/L	LDL-C, mmol/L	TG, mmol/L	K
Prognostically favorable values	0.3-3.5	4-8	3.1-5.2	>1.34	<3.9	> 1.7	<3
Control group N	2.03±0.07 81	4.95±0.09 63	3.90±0.10 81	1.49±0.04 52	2.29±0.13 47	0.64±0.04 78	1.84±0.11 49
Patients (total group) N	3.44±0.64* 403	5.59±0.10* 211	4.47±0.05* 403	1.18±0.02* 242	2.81±0.08* 175	1.02±0.03* 193	2.96±0.12* 223
Patients with TSH<0.05mU/L N	0.03±0.001*•° 49	4.91±0.29• 20	4.22±0.13*° 49	1.17±0.07* 21	2.31±0.21•° 13	1.02±0.11* 16	2.87±0.37* 18
TTT<0.3 mU/L N	0,12±0,01*•° 170	5,42±0,15* 81	4,28±0,08*° 170	1,22±0,03*• 101	2,52±0,12•° 69	0,98±0,05* 77	2,55±0,11*•° 91
Patients with TTT 0.3-3.5 mU/L N	1.08±0.06* 167	5.66±0.14* 87	4.42±0.07* 167	1.14±0.03* 98	2.83±0.10* 82	1.01±0.05* 89	3.18±0.26* 93
Patients with TTT>3.5 mU/L N	18.31±3.51*• 66	5.74±0.25* 43	5.11±0.16*• 66	1.22±0.04* 43	3.53±0.26*• 24	1.17±0.09* 27	3.37±0.15* 40

Note: mean values -- ± SEM; N - number of patients; \* - statistically reliable differences (p<0.05) in comparison with control group; • - statistically reliable differences (p<0.05) in comparison with group of patients with TSH within 0.3-3.5mU/L; ° - statistically reliable differences (p<0.05) in comparison with group of patients with TSH >3.5mU/L.

Примечание: значения представлены как среднееарифметическое ± стандартная ошибка; N - количество пациентов; \* - достоверные отличия от контроля, p<0,05; • - достоверные отличия от группы пациентов с ТТГ в пределах 0,3-3,5мЕд/л, p<0,05; ° - достоверные отличия от группы пациентов с ТТГ>3,5мЕд/л, p<0,05.

Reliably higher values of TL, TC, LDL-C, Tg and K were revealed among patients with post-surgery hypothyroidism as compared to the control group, as well as increased values of TC and LDL-C as compared to achieved TSH suppression and norm range. Coefficient of atherogenity was reliably higher than in the group of TSH suppression. HDL-C level was lower than in the control group.

The TC level was reliably lower among patients with TSH being in the norm range than under hypothyroidism, but still higher than in the control. TL, LDL-C, Tg and K were also different from the control. HDL-C level was reliably lower

У пациентов с послеоперационным гипотиреозом были выявлены достоверно более высокие значения ОЛ, ОХ, Хлпвп, Тгл, К по сравнению с контролем, а также повышение ОХ и Хлпвп по сравнению с достигнутой супрессией ТТГ и интервалом нормы. Коэффициент атерогенности был достоверно выше, чем в группе супрессии ТТГ. Уровень Хлпвп был ниже, чем в группе контроля.

У пациентов с ТТГ в интервале нормы уровень ОХ был достоверно ниже, чем при гипотиреозе, но оставался выше, чем в контроле. Отличия от контроля сохранялись по таким показателям, как ОЛ, Хлпвп, Тгл и К. Уровень Хлпвп был достоверно

than in the control and in the TSH suppression group. LDL-C and K levels were reliably higher than in the TSH suppression group.

It was unexpected that under the TSH suppression (less than 0.3mIU/L) higher levels of TL, TC, Tg and K remained compared to the control group. Complete normalisation of LDL-C average level was observed. Average levels of TC, LDL-C, and K decreased as compared to hypothyroidism, and average levels of LDL-C and K were reliably lower than in TSH being ranged in the norm.

Under deep TSH suppression (<0.05 mIU/L) average levels of L and LDL-C achieved complete normalisation. There was reliable difference between patients and control group through average levels of TC, Tg, K and HDL-C.

It should be noted that average levels of HDL-C remained lower than control values in all the groups.

Table 2 presents frequencies of deviations from the norm and for the series of indices - frequency of normal values of lipid spectrum indices.

ниже, чем в контроле и в группе с супрессией ТТГ. Уровни Хлппп и К были достоверно выше, чем в группе с супрессией ТТГ.

Неожиданным был факт, что при супрессии ТТГ (менее 0,3 мЕд/л) сохранялись достоверно более высокие средние уровни ОЛ, ОХ, Тгл и К по сравнению с группой контроля. Наблюдалась полная нормализация среднего уровня Хлппп. Средние уровни ОХ, Хлппп и К снижались по сравнению с гипотиреозом, а средние уровни Хлппп и К были достоверно ниже, чем при ТТГ в интервале нормы.

При глубокой супрессии ТТГ (менее 0,05 мЕд/л) достигали полной нормализации средние уровни ОЛ и Хлппп. Сохранялась достоверная разница между больными и группой контроля по средним уровням ОХ, Тгл, К и Хлппп.

Необходимо подчеркнуть, что средние уровни Хлппп оставались ниже контроля во всех подгруппах больных.

В таблице 2 представлены частоты отклонений от нормы, а для ряда показателей - и частоты встречаемости нормальных значений показателей липидного спектра.

TABLE 2

FREQUENCY OF DEVIATIONS FROM THE NORM OF LIPID INDEXES DEPENDING ON TSH LEVEL IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WHO WERE OPERATED ON THYROID CARCINOMA, (%)

ТАБЛИЦА 2

ЧАСТОТА ОТКЛОНЕНИЙ ОТ НОРМЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ТТГ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРООПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ КАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, (%)

Groups of observation		TL, g/l	TC, mmol/l		HDL-C, mmol/l	LDL-C, mmol/l		TG, Mmol/l	K	
		>8	<5.2	>6.8	<1.34	3.9-4.9	>4.9	>1.7	3-4	>4
Control group	%	0	91.3	0	32.10	4.26	0	1.3	10.2	0
	N	63	81	81	53	47	47	78	49	49
Patients (Total group)	%	5.2*	82.4*	3*	74.4*	12.6*	2.3*	7.8*	28.6*	15.2*
	N	211	403	403	242	175	175	193	223	223
Patients with TSH<0.05mU/L	%	5	89.8°	2°	71.4*	0•°	0	6.2	11.1•°	16.7
	N	20	49	49	21	13	13	16	18	18
Patients with TSH < 0.3 mU/L	%	4.9*	84.1°	1.8°	72.4*	7.2°	1.4	6.5	21°	7.7*°
	N	81	170	170	101	69	69	77	91	91
Patients with TSH 0.3-3.5 mU/L	%	3.4	89.1	1.2	78.6*	12.2	0	6.7	31.2*	16.1*
	N	87	166	166	98	82	82	89	93	93
Patients with TSH > 3.5 mU/L	%	9.3*	60.6*•	10.6*•	67.4*	29.2*	12.5	14.8*	38.5*	30.8*
	N	43	66	66	43	24	24	27	39	39

Note: % - percentage of patients with deviations from the norm; N - number of patients; \* - statistically reliable differences (p<0.05) as compared to control group; ° - statistically reliable differences (p<0.05) as compared to group of patients with TSH within 0.3-3.5mU/L; • - statistically reliable differences (p<0.05) as compared to the group of patients with TSH >3.5mU/L.

Примечание: % - процент лиц с отклонениями от нормы; N - количество пациентов; \* - достоверные отличия от контроля, p<0,05; ° - достоверные отличия от группы пациентов с ТТГ в пределах 0,3-3,5мЕд/л, p<0,05; • - достоверные отличия от группы пациентов с ТТГ >3,5мЕд/л, p<0,05.

Exceeding of upper norm limit for TL (>8 g/L) in the control group was not observed. Increased values of TL were found in 5.2% of the patients, which was reliably different from the control. More frequent incidence of high values of TL as

Превышение верхней границы нормы по уровню ОЛ (более 8 г/л) в группе контроля не встречалось. Среди больных повышенные значения ОЛ имелось у 5,2% лиц, что достоверно отличалось от контроля. Повышение частоты высоких значений

compared to the control group had statistical significance in groups of patients with TSH  $<0.3$  and  $>3.5$  mIU/L.

The range of TC normal values according to the manual for the kit covers values being less than 5.2 mmol/L, and values exceeding 6.8 mmol/L are connected with increased risk for cardiac-vascular diseases. As it is evident from the table 2, the majority of examined individuals from the control group (91.2%) had TC levels  $< 5.2$  mmol/L, at the same time this percentage was reliably lower among the patients - 82.4%; a share of TC normal values was even more lower in the group with TSH exceeded 3.5 mIU/L (60.6%). Increased TC levels exceeding 6.8 mmol/L were absent in the control group, while they were registered in 3% ( $p < 0.05$ ) of the patients, and in hypothyroidism group - in 10.6% of the patients ( $p < 0.05$ ).

The HDL-C normal values interval was in the range of values exceeding 1.34 mmol/L for individuals being under 18 years old. The lowered values of HDL-C were met across in 32.1% of individuals in the control group, and among the patients - in 74.4% of them ( $p < 0.05$ ), so they were prevailed.

Frequency of decreased HDL-C values among the patients did not depend actually on TSH level and was reliably higher in all the groups than in control (table 2).

The interval of favorable LDL-C was in the range of values less than 3.9 mmol/L (Thomas L., 1992), values 3.9-4.9 mmol/L corresponded to moderate risk, and  $>4.9$  mmol/L corresponded to increased risk. As it is evident from the table 2 the values of LDL-C corresponding to moderate risk of cardiovascular diseases among Braslav control were met across in 4.26% of individuals, and the values corresponding to an increased risk were not available. In the group of patients the increased LDL-C values of moderate risk were met across in 12.6% of individuals ( $p < 0.05$ ), increased risk - in 2.3% ( $p < 0.05$ ). The frequency of increased LDL-C values of moderate risk (29.2%,  $p < 0.05$ ) was significantly higher among patients with TSH exceeding 3.5 mIU/L than in the control group and in the group of patients with TSH suppression.

Frequency of increased Tg values (exceeding 1.7 mmol/L) among the patients was 7.8%, and in the group with hypothyroidism - 14.8%, that was reliably higher than in the control group (1.3%). The values of atherogenity coefficient in the range of 3.0-4.0 corresponded to moderate risk of cardiovascular diseases, and exceeding 4.0 - to increased risk (Klimov A.N., Ganelina I.E., 1975). Moderately increased values of K were met across in 10.2% in the control group from Braslav, and more than 4.0 were not registered. The values of K being in the range of 3.0-4.0 were met across in 28.6% of the patients, and exceeded 4.0 - in 15.2%

ОЛ по сравнению с контролем было статистически значимым в подгруппах больных с ТТГ менее 0,3 и более 3,5 мЕд/л.

Интервал нормальных значений уровня ОХ по инструкции к набору представлен величинами менее 5,2 ммоль/л, а значения более 6,8 ммоль/л связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Как видно из таблицы 2, основная масса обследованных из контрольной группы (91,3%) имела значения ОХ менее 5,2 ммоль/л, тогда как среди больных этот процент был достоверно ниже - 82,4%, еще более была снижена доля нормальных значений ОХ в группе с ТТГ более 3,5 мЕд/л (60,6%). Повышенные значения ОХ, более 6,8 ммоль/л, в контрольной группе отсутствовали, тогда как среди больных они встречались у 3% лиц ( $p < 0,05$ ), а в группе гипотиреоза - у 10,6% лиц ( $p < 0,05$ ).

Интервал благоприятных значений Хлпвп для лиц моложе 18 лет лежит в области свыше 1,34 ммоль/л. В контрольной группе пониженные значения Хлпвп встречались у 32,1% лиц, а среди больных - у 74,4% лиц ( $p < 0,05$ ), то есть были преобладающими.

Частота встречаемости сниженных значений Хлпвп у больных практически не зависела от уровня ТТГ и во всех подгруппах больных была достоверно выше, чем в контроле (таблица 2).

Интервал благоприятных значений Хлппп лежит в области менее 3,9 ммоль/л (Thomas L., 1992), умеренному риску соответствуют значения 3,9-4,9, а повышенному - более 4,9 ммоль/л. Как видно из таблицы 2, значения Хлппп, соответствующие умеренному риску сердечно-сосудистых заболеваний, среди Браславского контроля встречались у 4,26% лиц, значения, соответствующие повышенному риску отсутствовали. В группе больных повышенные значения Хлппп умеренного риска встречались у 12,6% лиц ( $p < 0,05$ ), а повышенного риска - у 2,3% лиц ( $p < 0,05$ ). У больных с уровнем ТТГ, превышающим 3,5 мЕд/л, частота повышенных значений Хлппп умеренного риска (29,2%;  $p < 0,05$ ) была существенно более высокой, чем в группе контроля и в группе больных с супрессией ТТГ.

Частота повышенных значений Тгл (более 1,7 ммоль/л) среди больных составляла 7,8%, а в группе с гипотиреозом - 14,8%, что было достоверно выше, чем в группе контроля (1,3%). Значения коэффициента атерогенности в интервале 3,0-4,0 соответствуют умеренному риску сердечно-сосудистых заболеваний, а более 4,0 - повышенному риску (Климов А.Н., Ганелина И.Е., 1975). В Браславской контрольной группе умеренно повышенные значения К встречались у 10,2% лиц, а более 4,0 - отсутствовали. Среди пациентов значения К в интервале 3,0-4,0 встречались у 28,6% лиц, а превышающие 4,0 - у 15,2% лиц ( $p < 0,05$  в обоих слу-

of them ( $p < 0.05$  both). Reliably increased frequencies of high values of K were observed in patients with TSH of normal range. At the same time, values of 3.0-4.0 dominated over those exceeding 4.0. Maximal frequency of atherogenicity coefficient increased values of both moderate and increased risk were observed in the group of patients with TSH exceeding 3.5 mIU/l - 38.5% and 30.8% ( $p < 0.05$  both).

## DISCUSSION

Review of obtained data evidences that children and adolescents with non-compensated post-surgery hypothyroidism obviously have more unfavorable shifts in lipid profile. This fact is obvious at considering average values as well as frequency of deviations from the norm. Increased values of TC, LDL-C and K were met across with under hypothyroidism reliably more often than in the control and in the TSH suppression group, and TC - reliably more often than when TSH was in the norm range (see table 2). These data generally corresponded to the literature ones. The authors underlined that reliable differences in TC and LDL-C average levels were observed only among patients with clinically manifested hypothyroidism or with TSH level exceeding 10.0 mIU/L (Franklin J.A. et al., 1993; Diekman T. et al., 1995; Romaldin J.H. et al., 1996; Tzotzas t. et al., 2000).

The majority of authors state that durable thyroxin therapy leading the patients to stable euthyroid state provides with normalization of average levels of TC and LDL-C (Franklin J.A. et al., 1993; Diekman T. et al., 1995; Romaldin J.H. et al., 1996; Tzotzas t. et al., 2000). Our work have also revealed favorable effect of suppressive thyroxin therapy to the lipid profile indices, but when TSH being in the norm range the atherogenic changes were still observed. While comparing with hypothyroidism group a significant decrease in TC, LDL-C and K was observed only in patients with achieved TSH suppression. But among examined patients, even when TSH was lower 0.3 mIU/L reliable differences in average levels of TC, TG, K as well as frequency of increased values of TC and K as compared to the control group were observed. Having considered literature data, we expected to see atherogenic shifts in lipid profile only among patients with non-compensated post-surgery hypothyroidism, but not in the group with the achieved TSH suppression.

The mentioned above references have not resulted in reliable differences in HDL-C level among patients with clinical and sub-clinical hypothyroidism were not revealed as compared to the control group, but among our patients a significant decrease in average HDL-C level was observed. Chinese authors' work (Kung A.W.C. et al., 1995) is of special attention here. They selected through screening 32 patients with sub-clinical hypothy-

чаях). Достоверное повышение частоты высоких значений K наблюдалось у больных с ТТГ в интервале нормы, при этом значения в интервале 3,0-4,0 преобладали над значениями свыше 4,0. Максимальная частота повышенных значений коэффициента атерогенности, как умеренного, так и повышенного риска была отмечена в группе больных с ТТГ более 3,5 мЕд/л - 38,5 и 30,8% лиц соответственно ( $p < 0,05$  для обоих случаев).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных демонстрирует, что дети и подростки с некомпенсированным послеоперационным гипотиреозом, безусловно, имеют наиболее неблагоприятные сдвиги липидного профиля. Этот факт очевиден, как при рассмотрении средних значений, так и частоты их отклонений от нормы. Повышенные значения ОХ, ХЛПНП и К при гипотиреозе встречались достоверно чаще, чем в контроле и в группе с супрессией ТТГ, а ОХ - достоверно чаще, чем при ТТГ в интервале нормы (см. таблицу 2). Эти данные в целом согласуются с литературными. Авторы подчеркивают, что достоверные отличия средних уровней ОХ и ХЛПНП наблюдаются только у больных с клинически манифестирующим гипотиреозом, либо при уровне ТТГ свыше 10,0 мЕд/л (Franklin J.A. et al., 1993; Diekman T. et al., 1995; Romaldin J.H. et al., 1996; Tzotzas T et al., 2000).

Большинство авторов констатирует, что длительная терапия тироксином, приводящая больных к стабильному эутироидному состоянию, обеспечивает нормализацию средних уровней ОХ и ХЛПНП (Franklin J.A. et al., 1993; Diekman T. et al., 1995; Romaldin J.H. et al., 1996; Tzotzas T. et al., 2000). В нашей работе также было выявлено благоприятное влияние супрессивной терапии на показатели липидного профиля, однако при уровнях ТТГ в интервале нормы атерогенные изменения сохранялись. При сравнении с группой гипотиреоза только у пациентов с достигнутой супрессией ТТГ наблюдалось существенное снижение уровней ОХ, ХЛПНП и К. У обследованных нами больных, даже при ТТГ менее 0,3 мЕд/л, все еще наблюдались достоверные отличия средних уровней ОЛ, ОХ, ТгЛ, К и частоты повышенных значений ОХ и К от группы контроля. Учитывая данные литературы, мы ожидали встретить атерогенные сдвиги липидного профиля только у больных с некомпенсированным послеоперационным гипотиреозом, но не в группе лиц с достигнутой супрессией ТТГ.

В приведенных выше работах у пациентов с клиническим и субклиническим гипотиреозом не было найдено достоверных отличий уровня ХЛПВП от контроля, в то время, как у наших пациентов отмечалось существенное снижение среднего уровня ХЛПВП. Заслуживает внимания работа китайских авторов (Kung A.W.C. et al., 1995), которые при скрининге отобрали 32 пациентов с субклиническим гипотиреозом (ТТГ от 6,0 до 40,4 мЕд/л). У

roidism (serum TSH level range from 6.0 to 40.4 mIU/L). In the majority of these patients hypothyroidism had radiation genesis. There were reliably increased average levels of lipoprotein (a), TC, LDL-C, Tg and decreased average level of HDL-C as compared to the control. The ratio of LDL-C/HDL-C was increased when serum TSH level exceeded 11.0 mIU/L. The decrease in LDL-C average level revealed by A.W.C. Kung et al., (1995) could be explained with peculiarities of given group of patients the majority of whom were subjected to radioiodine therapy for toxic goiter. Majority of our patients live in radiation contaminated territories and 59% were subjected to radioiodine therapy. We think that the revealed fact of decreased HDL-C level in children and adolescents who were operated on thyroid carcinoma is the most alerting one in a general lipid profile picture.

Complications in normalization of lipid profile of individuals who were operated on thyroid carcinoma could be for different reasons that presumably could include oxidative stress resulted from ionizing radiation impact (Emerit I., 1999), and effect of high doses of thyroxin preparations to metabolism of glucose and tissue sensitivity to insulin (Pestell R. et al., 1990), or for the effect of suppressive thyroxin therapy to level and ratio of sex hormones (Ruder H. et al., 1971). Metabolism and hormonal statuses in children and adolescents with thyroid carcinoma against the background of complex treatment require further study.

## CONCLUSION

Examination of children and adolescents who were operated on thyroid carcinoma has showed growth of average levels and frequency of increased values of TL, TC, LDL-C, Tg and K as compared to healthy individuals from the "clean" area are at the same age. An average HDL-C level among the patients is reliable lower than in the control group.

The most expressed atherogenic shifts in lipid profile indices are registered among individuals with non-compensated post-surgery thyroid hypofunction.

Regular intake of thyroxin in suppressive doses and achievement of required level of TSH suppression ( $<0.3$  mIU/L) lead to reduction of average levels and frequency of increased values of TC, LDL-C and K as compared to non-compensated hypothyroidism. At that, average LDL-C level normalization is observed.

Lack of complete normalization of all the lipid spectrum indices at achieved TSH suppression allows assuming availability of additional factors (except thyroid status) which cause unfavorable changes in lipid metabolism in children and adolescents who were operated on thyroid carcinoma.

большинства этих пациентов гипотиреоз имел радиационный генез. В группе были отмечены достоверно более высокие средние уровни липопротеина (а), ОХ, Хлпнп, Тгл и более низкий средний уровень Хлпвп, чем в контроле. При ТТГ более 11,0 мЕд/л было повышено соотношение Хлпнп/Хлпвп. Обнаруженное A.W.C. Kung et al. (1995) снижение среднего уровня Хлпвп может быть связано с особенностями данной группы пациентов, среди которых преобладали лица, перенесшие терапию радиоактивным йодом по поводу токсического зоба. Среди наших пациентов значительную долю составляют лица, проживающие на территориях с радиоактивным загрязнением, а 59% перенесли лечение радиоактивным йодом. Обнаруженный нами факт снижения уровня Хлпвп у детей и подростков, перенесших операцию по поводу карциномы ЩЖ, является, наиболее настораживающим в общей картине липидного профиля.

Трудности с нормализацией липидного профиля у лиц, оперированных по поводу рака ЩЖ, могут быть обусловлены различными причинами, к которым предположительно можно отнести оксидативный стресс, вызванный радиационными воздействиями (Emerit I., 1999), а также влияние высоких доз тироксина на метаболизм глюкозы и чувствительность тканей к инсулину (Pestell R. et al., 1990;), либо влияние супрессивной терапии тироксином на уровень и соотношение половых гормонов (Ruder H. et al., 1971). Состояние метаболизма и гормонального статуса у детей и подростков на фоне комплексного лечения после оперативного лечения по поводу рака ЩЖ требует дальнейшего всестороннего изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обследование детей и подростков, оперированных по поводу карциномы ЩЖ, показало повышение средних уровней и частоты повышенных значений ОЛ, ОХ, Хлпнп, Тгл и К по сравнению со здоровыми сверстниками, проживающими в радиационной "чистой" зоне. Средний уровень Хлпвп у пациентов был достоверно ниже, чем в контроле.

Наиболее выраженные атерогенные сдвиги показателей липидного профиля были зафиксированы у лиц с некомпенсированным послеоперационным гипотиреозом.

Регулярный прием тироксина в супрессивных дозах и достижение необходимого уровня супрессии ТТГ (менее 0,3 мЕд/л) приводило к снижению средних уровней и частоты повышенных значений ОХ, Хлпнп и К по сравнению с некомпенсированным гипотиреозом. При этом наблюдалась нормализация среднего уровня Хлпнп.

Отсутствие полной нормализации всех показателей липидного спектра при супрессии ТТГ позволяет предположить наличие дополнительных факторов (кроме тиреоидного статуса), вызывающих неблагоприятные изменения липидного обмена у детей и подростков, перенесших операцию по поводу рака ЩЖ.

## REFERENCES

- Климов А.Н., Ганелина И.Е.* Фенотипирование гиперлипопротеидемий. Методические рекомендации. Москва. 1975, 42 с.  
[Klimov A.N., Ganelina I.E. Phenotypation of hyperlipoproteinaemias. Methodical recommendations. Moscow. 1975, 42 pp.]
- Beylot M., Martin C., Laville V., Cohen R., Mornex r.* Lypolytic and ketogenic fluxes in human hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991; 73: 42-49.
- Diekman T., Lansberg P.J., Kastelein J.J.P., Wiersinga.* Prevalence and Correction of Hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch. Intern. med.*, 1995; 155: 1490-1495.
- Emerit I.* Clastogenic factors as biomarkers of oxidative stress after radiation exposure. *Int. J. Radiat. Med.*, 1999; 2: 25-38.
- Franklin J.A., Daykin J., Betteridge J. et al.* Tyrosine replacement therapy and circulating lipid concentrations. *Clin. Endocrinol.*, 1993; 38: 453-459.
- Friedewald W.T., Levy R.J., Friedrichson D.S.* Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, 1972; 18: 499-509.
- Kung A.W.C., Pang R.W.C., Janus E.D.* Elevated serum lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol.*, 1995; 43: 445-449.
- Nishitani H., Okamura K., Noguchi et al.* Serum lipid levels in thyroid dysfunction with special reference to transient elevation during treatment in hyperthyroid Graves. *Horm. Metab. Res.*, 1990; 22: 490-493.
- Pestell R., Alford F., Ramos R., Sawyer S., Best J., Ward G.* Insulin secretion, insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in thyrotoxicosis: a minimal model analysis. *Clin. Endocrinol.*, 1990; 33: 481-493.
- Romaldin J.H., Biankalana M. M., Figueiredo D.I., Farah Ch. S, Mathias P.C.* Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, 1996; 6: 183-188.
- Ruder H., Corvol P., Mahoudeau J.A. et al.* Effects of induced hyperthyroidism on steroid metabolism in man. *J. Clin. Endocrinol.*, 1971; 33: 382-387.
- Thomas L. Labor und Diagnose.* 4. erweiterte Auflage. Behring, Marburg, 1992, 1936 pp.
- Tzotzas T., Krassas G.E., Konstantinidis T., Bougoulia M.* Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid*, 2000; 10: 803-808.