



**T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI**

AÇIK VE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİDE ORAL LİPİD TOLERANS TESTİ.

**POSTPRANDİAL HİPERLİPİDEMİ İLE ATEROSKLEROTİK RİSK
BELİRTEÇLERİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Yrd. Doç. Dr.ŞENAY ARIKAN
ENDOKRİNOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MİTAT BAHÇECİ**

**DİYARBAKIR
2008**

TEŞEKKÜR

Endokrinoloji dalında ihtisas süresinde, büyük emeği olan kendileri ile çalışmaktan onur duyduğum başta İç Hastalıkları A.B.D. başkanımız Prof. Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU ile eğitim ve çalışmalarında, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan çok değerli hocam Prof. Dr. MİTAT BAHÇECİ'ye, öncelikle saygı, teşekkür ve minnet duygularımı sunarım. Uzmanlık eğitimi boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen ve yetişmemde büyük emeği olan Doç. Dr. ALPASLAN KEMAL TUZCU'ya ve bütün diğer değerli öğretim üyelerine teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bilgi ve görüşlerinden faydalandığım, desteğini hiç esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ramazan Danış'a ve klinikte birlikte çalıştığım Yrd. Doç.Dr. Deniz Gökalp'e katkılarından dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Tezin hazırlanması sırasında büyük desteğini gördüğüm Yrd. Doç. Dr.Fatma Çelik'e ve vakaların toplanmasında yürekten destek veren asistan Dr. Bülent Yılmaz, Dr.Abbas Zülfüoğlu ve diğer asistanlara teşekkür ederim.

Kliniğimizde her anlamda bir bütün olarak beraber çalıştığımız laborant Fatma Şener'e ve diğer personellerimize de bana gösterdikleri ilgi ve yardımlardan dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında sabrını ve manevi destekleğini esirgemeyen eşim Öğr. Gör. MAHMUT ARIKAN ve kızım AYBÜKE ARIKAN'a bugünlere gelmemdeki emeklerini unutamayacağım, öncelikle annem ve babam olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

Yrd. Doç. Dr ŞENAY ARIKAN

İÇİNDEKİLER	<u>SAYFA</u>
TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3-5
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	6
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	7
TABLolar DİZİNİ.....	8
ÖZET.....	9
ABSTRACT.....	10
1.GİRİŞ VE AMAÇ	11-12
2.GENEL BİLGİLER.....	13
2.1.Tiroid ve lipid metabolizması.....	13
2.1.1. Tiroid hormonlarının lipid metabolizmasına etkileri	13
2.1.2.Tiroid Hormonlarının lipid metabolizmasında rol alan enzim ve proteinlere etkisi..	13
2.1.3.Lipolizis.....	14
2.1.4. Tiroid hormonlarının hepatik yağ asidi metabolizmasına etkileri.....	15
2.1.5.Tiroid hormonlarının lipoprotein metabolizmasına etkileri.....	15
2.2.a. Hiperlipidemili hastalarda hipotiroidi	18
2.2.b. Hipotiroidili hastalarda hiperlipidemi.....	19
2.3. Koroner arter hastalığı ve açık hipotiroidizm.....	22
2.4. Subklinik hipotiroidi ve lipid metabolizması.....	24
2.5. Subklinik hipotiroidi ve lipidler.....	25
2.5.1. Patofizyoloji.....	25
2.5.2. Epidemiyolojik veriler ve değerlendirilmesi.....	26
2.5.3. Subklinik hipotiroidi ve metabolik sendrom.....	27
2.5.4. Subklinik Hipotiroidi ve Kardiovasküler Risk.....	28
2.5.5. Hipotiroidide kardiovasküler hemodinamik.....	29
2.6. Yeni tanımlanan risk faktörleri.....	30

2.6.a. Homosistein.....	30
2.6.b. C-reaktif protein	31
2.6.c.Koagulasyon parametreleri, santral arterlerde sertleşme, intima media kalınlığı....	31
2.7. Postprandial lipemi ve ateroskleroz ilişkisi	32
2.7.1. Postprandial İnflamasyon ve Endotel disfonksiyonu.....	33
2.7.2.Hipertrigliseridemi ve ateroskleroz.....	33
2.7.3.Postprandial Lipeminin fizyolojisi.....	34
2.7.4.Şilomikronlar ve inflamasyon.....	35
2.7.5.Postprandial hiperlipidemi ve endotel.....	35
3.OLGULAR VE YÖNTEM.....	38
3.1.Çalışma Grupları.....	38
3.2.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	38
3.3.Antropometrik Ölçümler.....	39
3.4.Kan Basıncı Ölçümleri.....	39
3.5.İnsulin Direncinin Belirlenmesi.....	39
3.6.Oral Lipid Tolerans Testi Protokolü.....	40
3.7. Laboratuar inceleme.....	41
4. BULGULAR.....	43
4.1. Antropometrik bulgular.....	43
4.2.Kan basıncı.....	44
4.3.Tiroid Hormonları	44
4.4. Oral Glukoz Tolerans Testi.....	45
4.5. OGTT sırasında glukoz (AUC_{glu120}) ve insülinin (AUC_{ins120}) eğri altında kalan alanı ve HOMA-IR ile belirlenen insülin direnci sonuçları	47
4.6. Oral lipid tolerans testi (OLTT) ve zamanlı karşılaştırmalar.....	48
4.6.1. OLTT sırasında postprandial total kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimi..	48

4.6.2. OLTT sırasında serum postprandial Tg düzeylerinin zamana göre değişimi.....	49
4.6.3. OLTT sırasında serum postprandial LDL-kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimi.....	50
4.6.4. OLTT sırasında serum postprandial VLDL-kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimi	51
4.6.5. OLTT sırasında serum postprandial HDL-kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimi.....	52
4.6.6. OLTT sırasındaki postprandial serum insülin ve glukozun zamana göre değişimleri.....	53
4.6.7.OLTT sırasında inflamatuvar belirteçlerden hs-CRP'nin postprandial zamana göre değişimi.....	55
4.6.8.OLTT sırasında serum postprandial apolipoprotein A düzeylerinin zamana göre değişimi	56
4.6.9.OLTT'de postprandial apolipoprotein B düzeylerinin zamana göre değişimi	58
4.6.10.OLTT'de postprandial Lp(a) düzeylerinin zamana göre değişimi	59
4.7. OLTT sırasında hesaplanan eğri altında kalan alanlar	60
4.8. OLTT'de Trigliserid ve VLDL-kolesterolun bazale göre değişimi.....	61
4. 9. Kardiovasküler risk faktörü olan TNF- α ve Homosistein düzeyleri	62
4.10. Korelasyonlar	63
5.TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇLAR.....	73
7.KAYNAKLAR.....	76
8.ÖZGEÇMİŞ.....	90

KISALTMALAR VE SEMBOLLER

AUC: Area under the curve (eğri altında kalan alan)

SKH: Subklinik hipotiroidi

LDL-kolesterol: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

VLDL-kolesterol: Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

HDL-kolesterol: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

IDL-kolesterol: Intermediate dansiteli lipoprotein kolesterol

CETP: Kolesterol ester transfer protein

FT3: Serbest triiyodotironin

FT4: Serbest tetraiyidotironin

T3:Triiyodotironin

TSH: Tiroid stimulan hormon

CRP: C-reaktif protein

hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

HOMA-IR: Homeostasis model assasment index

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

OLTT: Oral lipid tolerans testi

TAG: Triaçilgliserol

Co A: Ko-enzim A

Apo: Apolipoprotein

Lp(a): Lipoprotein a

HMG-CoA: 3, OH, 3 metil glutaril koenzim A

TAG: Triaçilgliserol

LPL : Lipoprotein lipaz

ŞEKİLLER DİZİNİ:

SAYFA

Şekil 1. Tiroid hormonları kolesterol ester transfer protein (CETP) sentezini de uyarır.....	13
Şekil 2. Tiroid hormonları çeşitli yollarla lipid metabolizmasına etki eder.....	17
Şekil 3. Aterosklerozun başlaması.....	36
Şekil 4.1. OGTT sırasında plazma glukoz düzeylerinin zamana göre değişimi.....	46
Şekil 4.2. OGTT sırasında plazma insülin düzeylerinin zamana göre değişimi.....	47
Şekil 6.1. OLTT sırasında total kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimi.....	48
Şekil 6.2. OLTT sırasında trigliserid düzeylerinin zamana göre değişimi.....	49
Şekil 6.3. OLTT sırasında LDL-kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimi.....	50
Şekil 6.4. OLTT sırasında VLDL-kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimi.....	51
Şekil 6.5. OLTT sırasında HDL-kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimi.....	53
Şekil 6.6a. OLTT sırasında glukoz düzeylerinin zamana göre değişimi.....	54
Şekil 6.6b. OLTT sırasında insülin düzeylerinin zamana göre değişimi.....	55
Şekil 6.7. OLTT sırasında serum hs-CRP düzeylerinin zamana göre değişimi.....	56
Şekil 6.8. OLTT’de serum ApoA1 düzeylerinin zamana göre değişimi.....	57
Şekil 6.9. OLTT’de serum ApoB düzeylerinin zamana göre değişimi.....	58
Şekil 6.10. OLTT’de serum postprandial Lp(a) düzeylerinin zamana göre değişimi.....	59
Şekil 9. Açık Hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunda kardiovasküler risk göstergeleri.....	63
Şekil 10.1. TSH ile hs-CRP arasındaki korelasyon grafiği.....	63
Şekil 10.2. Serbest T4 ile hs-CRP arasındaki korelasyon grafiği.....	64
Şekil 10.3. OLTT’de 8.saat trigliserid düzeyi ile TSH arasındaki korelasyon grafiği.....	64
Şekil 10.4.OLTT’de 8.saat VLDL-kolesterol düzeyi ve TSH arasındaki korelasyon grafiği..	65
Şekil 10.5. OLTT’de 8.saat kolesterol düzeyi ile TSH arasındaki korelasyon grafiği.....	65

TABLolar DİZİNİ:**SAYFA**

Tablo 1. Açık hipotiroidi, SKH ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri	44
Tablo 3. Açık hipotiroidi, SKH ve kontrol grubunun tiroid fonksiyon testleri sonuçları.....	45
Tablo 4. Açık hipotiroidi, SKH ve kontrol grubunun oral glukoz tolerans testi sonuçları	46
Tablo 5. Açık hipotiroidi, SKH ve kontrol grubunun insülin direnci sonuçları.....	47
Tablo 6.1 OLTT sırasında total kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimleri.....	48
Tablo 6.2. OLTT sırasında trigliserid düzeylerinin zamana göre değişimleri.....	49
Tablo 6.3. OLTT sırasında LDL-kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimleri	50
Tablo 6.4. OLTT sırasındaki zamana göre VLDL-kolesterol değişimleri	51
Tablo 6.5. OLTT sırasındaki zamana göre HDL-kolesterol değişimleri	52
Tablo 6.6. OLTT sırasındaki zamana göre serum glukoz ve insülin değişimleri.....	54
Tablo 6.7. OLTT sırasında serum postprandial hs-CRP düzeylerinin zamana göre değişimi.....	56
Tablo 6.8. OLTT sırasında serum postprandial ApoA1 düzeylerinin zamana göre değişimi.....	57
Tablo 6.9. OLTT’de serum postprandial ApoB düzeylerinin zamana göre değişimi.....	58
Tablo 6.10. OLTT’de serum postprandial Lp(a) düzeylerinin zamana göre değişimi	59
Tablo 7. OLTT sırasında ölçülen parametrelerin eğri altında kalan alanları (AUC)	61
Tablo 8. OLTT’de bazale göre postprandial trigliserid ve VLDL-kolesterol değerleri arasındaki farkın (Δ_{TG} ve Δ_{VLDL}) ortalama değerlerin zamana göre değişimi	62

ÖZET

Giriş ve amaç: Açık (AH) ve subklinik hipotiroidili (SKH) hastalarda postprandial lipid metabolizmasındaki değişimleri ve kardiyovasküler risk faktörleriyle olan ilişkisini belirlemek amaçlanmıştır.

Olgular ve yöntem: Çalışmaya 52 hipotiroidili hasta (25 açık hipotiroidi, 27 SKH) [yaş ortalaması 38.3 ± 12.8 yıl; beden kitle indeksi (BKI) 29.0 ± 5.8 kg/m²] ile yaş ve BKİ’i benzer 23 sağlıklı kişi (yaş ortalaması 36.7 ± 11.9 yıl ve BKİ 27.1 ± 6.9 kg/m²) alındı. Antropometrik ölçümler, HOMA-IR, OGTT, hs-CRP, TNF- α ve homosistein düzeyleri ölçüldü. Oral lipid tolerans testi ile bazal ve postprandial 2., 4., 6. ve 8. saatlerde lipid düzeyleri belirlendi.

Bulgular: Postprandial 8. saatteki trigliserid düzeyleri AH ve SKH grubunda kontrol grubundan yüksekti ($p=0.017$ ve $p=0.049$). AH grubunda 8.saat VLDL-kolesterol düzeyi de kontrol grubundan yüksekti ($p=0.05$). AH ve SKH’de TNF- α ($p=0.001$, $p=0.021$) ve homosistein düzeyleri ($p=0.021$; $p=0.028$) kontrol grubundan yüksekti. AH grubunda hs-CRP düzeyleri, hem SKH’dan hem de kontrolden yüksekti (sırasıyla $p=0.031$, $p=0.032$). Postprandial 2.saat hs-CRP düzeyleri hem hipotiroidi’de ($p=0.05$) hem de SKH’de ($p=0.05$) kontrol grubundan daha yüksek bulundu. hs-CRP düzeyleriyle TSH arasında pozitif ($r=0.341$, $p=0.006$); FT4 ile negatif korelasyon vardı ($r=-0.338$, $p=0.007$). Postprandial ApoB ve Lp(a) hem hipotiroidi hem de SKH grubunda kontrolden daha yüksekti [Apo B: $p=0.045$, $p=0.0001$; Lp(a): $p=0.021$, $p=0.003$]

Sonuçlar: Açık ve SKH’de OLTT’den sonra lipid klirensinde özellikle trigliseridde ve VLDL gecikme olabilmektedir. Kardiyovasküler risk belirteçlerinden Apo B, Lp(a) ve hs-CRP yalnızca açık hipotiroidide değil, subklinik hipotiroidide de yükselmektedir. Bu nedenle biz en azından lipid metabolizması ve kardiyovasküler risk belirteçleri bakımından SKH’li hastaların tıpkı açık hipotiroidililer gibi tedavi edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, postprandial hiperlipidemi, kardiyovasküler risk belirteçleri

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study is to determine postprandial lipid metabolism and relationship between cardiovascular risk factors in overt hypothyroidism (OH) and subclinical hypothyroidism (SCH).

Subjects and Methods: Twenty-five OH and 27 SCH, totally 52 hypothyroid patients [mean age 38.3 ± 12.8 year, body mass index (BMI): 29.0 ± 5.8 kg/m²] and 23 BMI- and age-matched healthy controls (mean age 36.7 ± 11.9 yr; BMI: 27.1 ± 6.9 kg/m²) were included to the study. Anthropometric measurements, HOMA-IR, OGTT, hs-CRP, TNF- α , and homocysteine levels were measured. Basal and postprandial lipid profile at 2nd, 4th, and 6th hours were determined by oral lipid tolerance test.

Results: Mean triglyceride levels at postprandial 8th hour in OH and SCH patients was higher than control subjects ($p=0.017$, $p=0.049$). Mean postprandial 8th hour VLDL-cholesterol levels in OH group was also higher than control subjects ($p=0.05$). Mean TNF- α and homocysteine levels in patients with OH and SCH were higher than control subjects (TNF- α : $p=0.001$, $p=0.021$, and homocysteine: $p=0.021$; $p=0.028$, respectively). Mean hs-CRP levels in OH group was higher than both SCH and control subjects ($p=0.031$, $p=0.032$). Postprandial 2nd hour hs-CRP levels in OH ($p=0.05$) and SCH group ($p=0.05$) were higher than control subjects. A positive correlation between hs-CRP and TSH levels ($r=0.341$, $p=0.006$) and a negative correlation between hs-CRP and FT4 levels ($r=-0.338$, $p=0.007$) were determined. Postprandial mean ApoB and Lp(a) levels in OH and SCH groups were higher than control [Apo B: $p=0.045$, $p=0.0001$; Lp(a): $p=0.021$, $p=0.003$, respectively].

Conclusions: Lipid clearance after OLTG especially may be delayed in VLDL and triglyceride levels in OH and SCH. Cardiovascular risk markers such as Apo B, Lp(a), and hs-CRP may increase in not only overt but also subclinical hypothyroidism. For that reason, we concluded that patients with SCH should be treated as if they are overt hypothyroidism at least in terms of lipid metabolism and cardiovascular risk markers.

Key words: Hypothyroidism, postprandial hyperlipidemia, cardiovascular risk markers.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz gelişiminde lipid metabolizmasındaki anormalliklerin önemli olduğu çok iyi bilinmektedir. Serum total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinde artma, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde azalma gibi çeşitli lipid anormallikleri koroner kalp hastalığı riskini belirgin olarak artırmaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalar aterosklerozun değiştirilebilir majör nedenlerinden birinin hiperlipidemi olduğunu ortaya koymuştur. Koroner kalp hastalığı, serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı, hipertansiyon gibi ateroskleroza bağlı komplikasyonların önlenmesinde sıklıkla hastalara lipid metabolizma bozukluğunun düzeltilmesine yönelik antihiperlipidemik ilaç ve tıbbi beslenme tedavileri önerilmektedir (1).

Son günlerde yapılan araştırmalar yalnız açlık lipid düzeylerinin değil postprandial lipeminin de ateroskleroz gelişimi ile güçlü bağlantılarının olduğunu göstermektedir. 1979 yılında Zilversmit (2) aterosklerozun postprandial bir fenomen olduğu ve postprandial olaylarla ilişkisini ilk kez vurgulamıştır. Bundan sonra bu konu ile ilişkili çalışmalarda bir yoğunlaşma ortaya çıkmıştır. Yemekle alakalı metabolik cevaplara baktığımız zaman özellikle ateroskleroz, aterotromboz ve ani ölümün ortaya çıkmasında oksidatif stresin çok önemli bir rolü olduğunu görüyoruz (3). Postprandial hiperglisemi, proteinlerin glikozilasyonu, lipid peroksidasyonu, nitrik oksitte azalma, beraberinde arter sertliği ve endotel disfonksiyonu sonuçta ateroskleroz, aterotromboz ve ani ölümü getirmektedir. Postprandial hiperglisemi ve postprandial hiperlipidemi gerçekten oksidatif stres yolu ile ateroskleroza hızlandırmakta morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (4). Birçok çalışma serum trigliserid düzeylerindeki yükselmenin aterosklerotik kalp hastalığı riskini artırdığını ortaya koymaktadır. Postprandial dönemde hem trigliserid düzeylerindeki yükselmenin hem de lipoproteinlerdeki partikül yoğunluğu, partikül sayısı ve partikül büyüklüğü gibi yapısal değişimlerin de ateroskleroza yol açabileceği ileri sürülmektedir (5). Yaşantımızın büyük

kısmını postprandial dönemde geçirdiğimiz göz önüne alınacak olursa damar endotelinin postprandial lipoproteinlere daha uzun süre maruz kaldığı ve postprandial hiperlipideminin açlık lipid düzeyleri kadar önemli olduğu açıktır (6).

Bazı çalışmalarda hipotiroidinin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmesine rağmen diğer çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir. Rotterdam çalışmasında TSH düzeyi 4.0 μ U/L'den fazla olan postmenopozal 1149 kadında aortik ateroskleroz ve miyokard infarktüsü prevalansı artmış olarak bulunmuştur (7). Japonya'da yapılan bir diğer prospektif çalışmada ise özellikle subklinik hipotiroidisi olan erkeklerde iskemik kalp hastalığı riskinde artış bildirilmiştir (8). Bununla birlikte Whickham çalışmasında subklinik hipotiroidili hastalar 20 yıl takip edildiklerinde kardiyovasküler mortalite artışı gösterilememiştir (9). Yine bir diğer çalışmada 65 yaş ve üzerinde olan kadın ve erkekler 10 yıldan fazla takip edildiklerinde hipotiroidinin kardiyovasküler sonuçlara etki etmediği bildirilmiştir (20). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada ise subklinik hipotiroidili hastalarda kardiyovasküler risk belirteçlerinin arttığı gösterildi (10). Çalışmalar çelişkili olmasına rağmen hipotiroidili hastalarda lipid metabolizmasında değişiklikler olduğu açıktır. Hipotiroidili hastalarda tipik olarak açlık lipid ve lipoprotein düzeylerinde anormallikler görülür. Hastalık subklinik olsa bile lipid metabolizması bozulmaktadır. Levotiroksin tedavisinden sonra bu bozukluklar genellikle geriye döner. Bununla beraber literatürde hipotiroidili hastalarda postprandial lipid metabolizmasını araştıran yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaya göre hipotiroidili hastalarda postprandial hiperlipidemi sıklığı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (11).

Bu çalışmanın amacı açık hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili hastalarda vücut yüzey alanına göre standardize edilmiş bir karışık öğün sonrası postprandial lipid metabolizmasındaki değişimleri ve kardiyovasküler risk faktörleri ile olan muhtemel ilişkiyi belirlemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TİROİD VE LİPİD METABOLİZMASI

2.1.1. Tiroid hormonlarının lipid metabolizmasına etkileri:

Tiroid hormonları vücutta hemen hemen tüm metabolik yollara etki etmektedir. Protein, karbohidrat ve lipid metabolizması üzerine olan etkileri ve böylece bazal enerji harcanmasındaki artış en iyi bilinen etkileridir. Tiroid hormonları tüm lipid metabolizması üzerine sentez, mobilizasyon ve degradasyon basamaklarında etki etmektedir.

Tiroid hormonları hem yağ asidi sentezini hem de yağların parçalanmasını uyarır (lipoliz ve yağ asidi oksidasyonu) (12). T3 başlıca karaciğerde olmak üzere, beyaz yağ dokusunda sınırlı olarak böbreklerde ve kalpte lipogenezi uyarmaktadır. Tiroid hormonları aynı zamanda lipogenezde rol alan anahtar enzimlerin sentezini de transkripsiyon düzeyinde uyarmaktadır. Hipotiroidili hastalara tiroid hormonu verildiğinde lipogenezis 16 kat artırmaktadır. Hipotiroidide enerji üretiminde önemli olan kahverengi yağ dokusunda lipogenez artışı görülür. Hipertiroidi koşullarında ise hem beyaz yağ dokusundan yağların lipolizinde hem de karaciğerde temel yakıt olarak yağların kullanımında artış vardır (12). Tiroid hormonları indirekt yoldan da lipolizi uyarmaktadır. Adrenerjik reseptörler düzeyinde katekolaminlerin etkilerini artırdığından katekolaminlerin uyardığı hormona duyarlı lipaz aktive olmaktadır (13).

2.1.2. Tiroid Hormonlarının lipid metabolizmasında rol alan enzim ve proteinlere etkisi:

Tiroid hormonları trigliseridden zengin lipoproteinleri katabolize eden lipoprotein lipazı ve HDL₂'yi HDL₃'e çeviren hepatik lipaz'ı uyarır (Şekil 1) (14). Hipotiroidide ise lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aktivitesi azalır; tiroid hormonu verilince aktivite düzelir. Bu gözlem hipotiroidide sıklıkla bulunan açlık trigliserid yüksekliğini açıklayabilir. Total kolesterol düzeyleri de hipotiroidide artarken hipertiroidide azalır. Tiroid hormonları kolesterol biyosentezinde anahtar enzim olan 3-OH-3-metil glutaril CoA redüktaz enzimini uyarır (15).

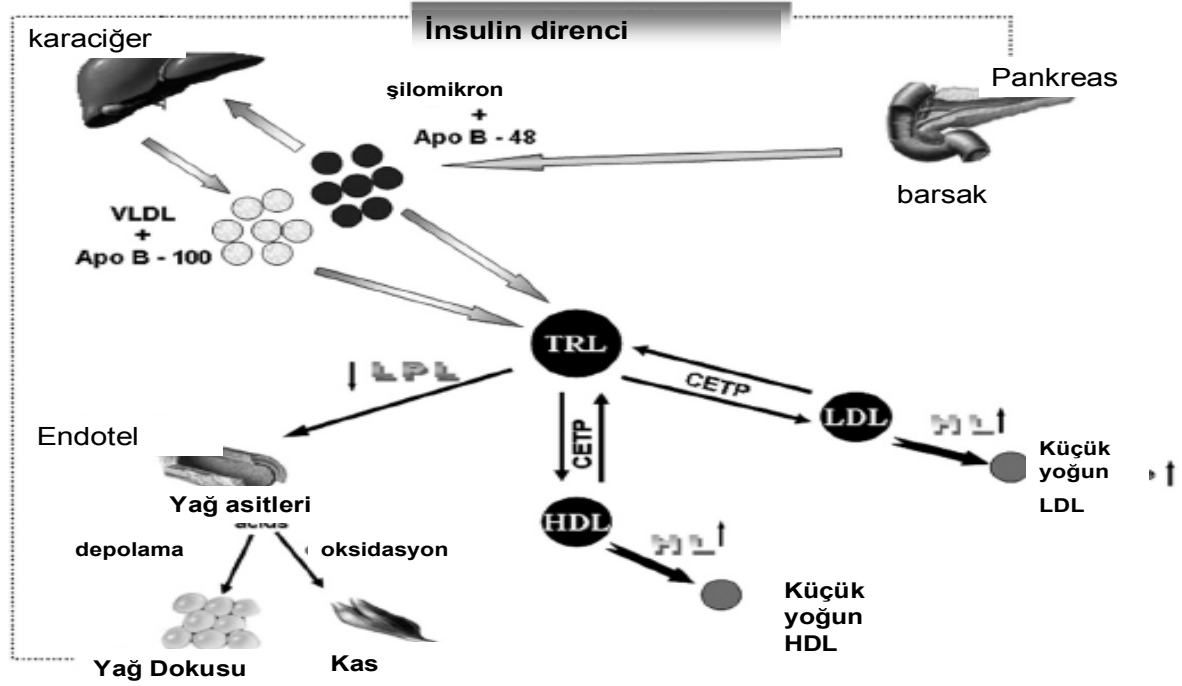
Ancak bu etki doza bağılı olup hipertiroidide LDL reseptörleri yolu ile karaciğerden kolesterol uzaklaştırıldığından net etki kolesterolde azalma şeklindedir. Ayrıca tiroid hormonları LDL reseptör gen transkripsiyonunu ve ekspresyonunu artıran bir transkripsiyon faktörü olan sterol regulatory element binding protein-2 (SREBP-2) ekspresyonunu da uyarmaktadır. LDL reseptör geninin promoteri bir “thyroid hormone response element”i içerir, böylece özellikle T3, LDL reseptör gen ekspresyonunu artırır.

Tiroid hormonları kolesterol ester transfer protein (CETP) sentezini de uyarır. Bu enzim HDL₂’den VLDL’ye kolesterol esterlerinin transferini sağlarken trigliseridleri VLDL’den alır (Şekil 2) (16).

Tiroid fonksiyonlarındaki değişiklikler lipoproteinlerin içeriğini ve transportunu değiştirir. Açık ve subklinik hipotiroidide LDL-kolesterol artışı olurken HDL-kolesterol genellikle normal kalır, hatta bazen artabilir (17). Tirotoksikoz ise lipid depolarında azalmaya neden olur, ayrıca lipidlerin plazma konsantrasyonları da azalır, trigliseridler, kolesterol ve fosfolipidler azalır. Apolipoproteinlerin metabolizmasında da değişiklikler olur (18).

2.1.3.Lipolizis

Tiroid hormonları adipoz dokuda depolanan trigliseridlerin mobilizasyonunu artırır, plazma nonesterifiye yağ asitlerinin (NEFA) ve gliserolün konsantrasyonu artar. Tiroid hormonunun invitro, direkt lipolitik etkileri bulunmamaktadır. İn vivo ise, lipolitik etkileri subkutan kan akımında artma ya da katekolaminlerin lipolitik etkilerinin modifikasyonu ile indirekt ilişkili olabilir (14).



Şekil 1. Tiroid hormonları kolesterol ester transfer protein (CETP) sentezini de uyarır.

2.1.4. Tiroid hormonlarının hepatik yağ asidi metabolizmasına etkileri:

Tiroid hormonları hem serbest yağ asitlerinin kullanılabilirliğinde artma hem de yağ asidi oksidasyonunda artışa ek olarak karaciğerde lipogenezi indükler. Yağ asitlerinin oksidasyon ve sentezinin eş zamanlı uyarılması artan enerji harcanmasına katkı verir. Trigliceridlerin hepatik sentezi tiroid hormonları tarafından azaltılır. VLDL'nin sentez ve sekresyonu ise uyarılır (18).

2.1.5. Tiroid hormonlarının lipoprotein metabolizmasına etkileri:

Hipotiroidili hastalarda en sık karşılaşılan lipid anormalliği hiperkolesterolemidir. Başlıca LDL-kolesterol artışı dikkat çeker. VLDL- ve HDL-kolesterol artışı da bildirilmiştir. Hepatik düzeyde yağ asitlerinin esterifikasyonundaki artış yüzünden plazma trigliseridleri artar. Trombojenik ve aterojenik bir etki gösteren plazma Lp(a) konsantrasyonları hipotiroidide artar. Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki, Lp(a)'nın plazma konsantrasyonundaki artış daha fazla kardiovasküler risk artışı ile ilişkilidir (18). Tiroid hormonu tedavisi sırasında hipotiroidili hastalarda serum Lp(a) konsantrasyonları da

değişmektedir (18). Bazı hastalarda yükseliktir ve tedavi ile düşer, bazılarında ise normaldir ve tedavi ile değişiklik olmaz (47).

Hipertiroidlilerde lipid metabolizmasındaki değişiklikler kalıcı sekel yaratmazken, açık hipotiroidililerde hiperlipidemi koroner arter hastalığı risk artışı ile ilişkili olabilir. Hipotiroidili hastalarda hem total kolesterol hem de LDL kolesterol artar. Bununla birlikte herkes tarafından kabul edilmese de hipotiroidide HDL-kolesterol düzeyleri artar. Total/HDL-kolesterol oranındaki artış koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Hipotiroidide hem total kolesterol hem de HDL-kolesterol arttığından bu oran değişmeyebilir. İlginç olarak sekonder hipotiroidililerde lipid profili primer hipotiroidili hastalardan daha aterojeniktir. Çünkü sekonder hipotiroidide HDL-kolesterol düzeyleri daha düşük bulunur. Üstelik sekonder hipotiroidili hastalarda kortizol eksikliğinin eş zamanlı bulunması kardiovasküler riski artırır (19).

2.2.a HİPERLİPİDEMİLİ HASTALARDA HİPOTİROİDİ :

Hiperlipidemili hastaların %2-4’de hipotiroidi bulunmaktadır (20). Hastaların büyük bir kısmında klinik olarak hipotiroididen şüphelenilmemesine rağmen hastaların TSH’sı bazı vakalarda 20 μ U/ml’nin üzerine çıkmaktadır. Önceden stabil bir lipid profiline sahip olan kişiler arasında da hiperkolesterolemi saptanması sekonder hiperlipidemi olasılığını ve dolayısıyla hipotiroidiyi düşündürmelidir (20). Belirgin hiperlipidemisi olan hastaların ise hipotiroidizm açısından taranması gerekir. Serum total kolesterolü 200 mg/dL’nin üzerinde olan 1210 hasta incelendiğinde açık hipotiroidi prevalansı %1.3, subklinik hipotiroidi prevalansı ise %11.2 bulundu (22). Bu nedenle hiperkolesterolemili (ve hipertrigliseridemili) tüm hastalar antihiperlipidemik ilaç verilmeden önce hipotiroidi açısından taranmalı, eğer 3-4 ay tiroid hormonu tedavisinden sonra düzelmez ise lipid düşürücü tedavi verilmelidir. Hipotiroidinin de altta yatan primer lipid bozukluğuna katkıları olabilir. “Geniş beta hastalığı” olan hastalarda IDL-kolesterol konsantrasyonunu artırır. Familial hiperkolesterolemili hastalarda hiperkolesterolemiyi alevlendirir. Familial hipertrigliseridemili hastalarda ise hipertrigliseridemiye alevlendirir (23).

Genellikle hipotiroidili hastalarda plazma kolesterolü 250-600 mg/dL arasında değişir. Hipotiroidinin klasik belirtisi plazma LDL-kolesterolün belirgin artışıdır (20). Trigliserid yüksekliği eşlik edebilir ya da eşlik etmeyebilir (tip IIa ya da tip IIb paterni). Hiperlipideminin şiddeti ile hipotiroidinin şiddeti arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Genetik lipoprotein fenotiplerinden bazıları hipotiroidide meydana gelebilir. Familial hiperkolesterolemili hastalarda hipotiroidi birlikte bulunduğu lipit artışı daha belirginleşir. Özellikle heterozigot familial hiperkolesterolemili gençlerde hipotiroidi gelişirse ksantomalar ve plazma lipit konsantrasyonları homozigot familial hiperkolesterolemiye benzer alevli bir kliniğin oluşmasına neden olabilir (21).

2.2.b. HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA HİPERLİPİDEMİ:

Açık hipotiroidi saptanan hastaların çoğunda yüksek serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ile karşılaşılır (24). Hipotiroidide lipoprotein metabolizmasında ve apoprotein sentezinde değişiklikler olur. Bazı hastalarda trigliseridler, intermediate dansiteli lipoproteinler, apolipoprotein A-1 ve apolipoprotein B konsantrasyonları da yüksektir (25). Bir çalışmada Frederickson sınıflaması kullanıldığında 295 hipotiroid hastanın lipid paterni aşağıdaki gibidir (9):

- Tip IIa (hiperkolesterolemi) — %56
- Tip IIb (hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi) — %34
- Tip IV (hipertrigliseridemi) — %1.5
- Normal — %8.5

Tiroid hormonları hem yağ asitlerinin sentezini hem de oksidasyonunu artırmaktadır. Hipotiroidide bu etki azalır. Hem karaciğerden trigliserid üretimi hem de yağ dokusundan salınan yağ asitleri azalır. Hipotiroidili hastalarda HMG-CoA redüktaz aktivitesi azalmasına rağmen plazma LDL-kolesterolündeki artmanın sebebi LDL reseptörlerinde azalmanın yansıması olan LDL klirensindeki azalmadır (20). Daha önceden yapılmış bir çalışmada LDL'nin fraksiyonel klirensi homozigot ailesel hiperkolesterolemide görüldüğü gibi düşük bulunmuştur. Hipotiroidide hem LDL hem de IDL'nin reseptör aracılı katabolizması azalır (26).

Yüksek LDL-kolesterol yüksek ateroskleroz riski ile ilişkilidir, fakat hipotiroidide miyokard infarktüsü gerçekte artmamıştır. Bunun sebebi belki de miyokardial oksijen tüketiminin azalmasıdır (27).

Hipotiroidi aynı zamanda trigliserid düzeylerinde yükselmeye yol açan lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (28). Hipotiroidizmde hiperlipidemi altta yatan

genetik dislipidemi eğilimini daha da belirginleştirebilir. Fakat tiroid hormonuna dramatik olarak yanıt verir (28).

Daha önce yapılan çalışmalarda kolesterol sentezinde safra asidi yapımında ve atılımında azalma gösterilmesine rağmen daha sonra yapılan çalışmalarda bu bulgu desteklenmemiştir.

Hipotiroidide HDL kolesterol değişiklikleri için çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Hipotiroidde HDL kolesterol düzeylerini inceleyen farklı serilerde HDL-kolesterol yüksek, normal ya da düşük bulunmuştur (29,30). Literatürde birçok araştırmacı hipotiroidili hastalarda HDL artışı ve tiroid hormon tedavisi ile ötiroidizm sağlandıktan sonra HDL de azalma olduğunu gözlemlediler. HDL-kolesteroldeki yükseklik başlıca HDL₂ ve Apo A-1 artışı yüzünden gibi görünmektedir. Hipotiroidili sıçanlarda çalışmalarında Apo A-1 geninde direkt olarak artış olduğu gösterilmiştir. CETP ve hepatik lipaz aktivitesi hipotiroidide azalır, ancak CETP düzeylerinde azalma olmaz. Her iki aktivite değişikliği de HDL-kolesterolde artmaya neden olur (31). HDL₂'den VLDL'ye kolesterol ester transportu azalır ve HDL yükselir. Hepatik lipaz aktivitesi azalınca HDL₂ katabolizması azalır (32). Tedaviden sonra enzim aktiviteleri normale döner, HDL-kolesterol azalır (33). HDL kolesterol subfraksiyonları arasında HDL₃ de değil, HDL₂'de yükselme olabilir. Non HDL-kolesterol (Non HDL-kolesterol=Total-kolesterol-HDL kolesterol) düzeyleri de tiroid hormonu tedavisinden sonra normale dönmektedir (34). Tiroid hormon tedavisinin lipidler üzerine etkilerinin incelendiği 19 çalışmanın analizinde açık hipotiroidili hastaların başlangıç total kolesterol düzeyleri 310 mg/dL'den az olanlarda tiroid hormon tedavisinden sonra ortalama 46 mg/dL azalma olduğu, 310 mg/dL'den fazla olanlarda ise 130 mg/dL yani daha fazla azalma görüldüğü bildirildi (35). Tiroid hormonlarının trigliserid sentezi, sekresyonu ve katabolizmasında rolü vardır. Hipotiroidi hem yağ dokusundan karaciğere yağ asidi geçişinde hem de karaciğerde yağ asidi sentezinde azalmaya neden olur. VLDL ise artış görülür. Hipotiroidide VLDL artışı ile ilişkili

hipertrigliseridemi ve açlık şilomikronemisi daha fazla bulunur. Bu değişiklikler lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesindeki ve dolayısıyla trigliseridden zengin lipoproteinlerin klirensinde azalmaya yolculmaktadır (36). Artan VLDL ve IDL partikülleri kolesterol ve Apo E'den zengindir ve Tip III hiperlipoproteinemiye benzer.

Plazma trigliseridlerinin artmasında hormon eksikliğinden çok trigliseridlere etki eden obezite gibi diğcr bir faktör daha önemli gibi görünmektedir. Non-obez kişilerde hipotiroidi trigliserid metabolizmasına etki yaratmamaktadır. Intermediate dansiteli lipoproteinler koroner kalp hastalığı riskinin bir göstergesidir. Açık hipotiroidide artar, tiroid hormonu verilmesi ile azalır (37). Bazı araştırmacılar benzer bulguların subklinik hipotiroidide de geliştiğini bildirmektedir. Tiroid hormon replasmanı ile dramatik olarak lipidlerde azalma gözlenir. Çok yüksek olan plazma kolesterol düzeyleri bile 4-6 hafta tam doz tiroid hormon replasmanı ile sıklıkla normale döner. Son çalışmalar subklinik hipotiroidinin tiroid hormonu ile tedavisinden sonra total ve LDL-kolesterolün belirgin olarak düzeldiğini gösterdiğinden kardiovasküler riski azaltmak için artık subklinik hipotiroidinin de tedavisi önerilmektedir (38).

Hipotiroidide dislipidemiden sorumlu mekanizmalar:

1. Karaciğerde LDL reseptör ekspresyonunda azalma
2. Reseptör aracılı LDL katabolizmasında azalma
3. Kolesterol ve safra asitlerinin safra yollarına atılımında azalma
4. Lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma
5. Kolesterol biyosentezi azalmaktadır (21).

Hipotiroidide hiperkolesterolemi gelişmesinin primer mekanizması hücre yüzeyinde bulunan LDL reseptör sayısındaki ve LDL katabolizmasındaki azalma yüzünden LDL kolesterol birikmesidir. LDL reseptör aktivitesinde bir azalma da meydana gelir. Farklı LDL

reseptör gen polimorfizmi olan hipotiroidili hastalarda tiroid hormonu sonrası LDL reseptörlerinde up regulasyon da farklı olmaktadır (39).

Hipotiroidide serum kolesterol konsantrasyonlarına etki eden diğer faktörler:

- Hipotiroidili hastalarda direkt LDL-kolesterol konsantrasyonlarının derecesi ile bağlantılı olarak LDL oksidasyonu belirgin şekilde artar (40).
- Hipotiroid sıçanlarda kolesterolün safraya sekresyonunda azalma gösterilmiştir (41).
- Azalan kolesterol ester transferi (HDL'den VLDL'ye net kolesterol transferi) HDL kolesterol düzeyini minimal artırabilir (42).

Hipotiroidide serum trigliserid konsantrasyonlarına etki eden diğer faktörler:

- Lipoprotein lipaz aktivitesi azalır, sentez hızı ise normal kalır (24).
- Şilomikron kalıntıları birikir (43).

2.3.KORONER ARTER HASTALIĞI VE AÇIK HİPOTİROİDİZM

Hipotiroidili hastalarda koroner kalp hastalığı prevalansında artış olduğu görüşü halen tartışılmaktadır. Açık hipotiroidili hastalarda lipid metabolizmasındaki anormallikler ve bazı hastalarda eşlik eden hipertansiyon, kardiovasküler hastalık gelişimine ya da var olan kardiovasküler hastalığın hızlanmasına neden olur (44). Hipertansiyondan sorumlu mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Hem katekolaminlerdeki ya da reseptörlerindeki değişiklikler, hem de renin-aldosteron sistemi hipertansiyona aracılık etmektedir. Otopside ateroskleroz yüksek prevalansda bulunmasına rağmen, hipotiroidili hastaların yaşamları boyunca anjina pectoris ve miyokard infarktüsü geçirme sıklığı göreceli olarak azdır. Hipotiroidinin iskemik kalp hastalığı riskini artırıp artırmadığı tartışmalıdır. İskemik kalp hastalıkları 40-60 yaşta sıktır. TSH yüksekliğini temel alan taramalarda yetişkin ve yaşlı

hastalarda hipotiroidi prevalansı %0,5-10 olarak bildirilmiştir (45). Bu yaş gruplarında hipotiroidi ve iskemik kalp hastalığının bulunması bir istatistiksel coinsidans olabilir. Fakat otopsi çalışmaları bu görüşü desteklememektedir. Çünkü hipotiidide otopsi çalışmalarında belirgin olarak ateroskleroz bulunmasına rağmen klinik olarak kardiovasküler hastalıklar bulunmamaktadır. Bu farklılık büyük olasılıkla hipotiroidide miyokarddaki oksijen tüketiminin azalmasına bağlıdır (46). Hipotiroidi ile ilişkili hipometabolik durum enerji harcanmasını ve enerji gereksinimini azaltarak iskemik miyokarda belki de yararlı olmaktadır. Diğer yandan hipotiroidili hastalarda akut miyokard infarküsü sonrası reziduel iskemi insidansı yüksektir.

Hipotiroidizm aşağıdaki mekanizmalar ile ateroskleroz gelişimine katkıda bulunuyor olabilir:

- Azalan tiroid fonksiyonları yalnızca LDL partikül sayısını artırmaz, aynı zamanda LDL'nin oksidasyonunu da artırır. T4'ün apolipoprotein B üzerinde 3 spesifik bağlanma bölgesi vardır.
- Serum Lp (a) konsantrasyonlarında artış olur (47).
- Tiroid yetersizliğinde homosistein düzeyleri artar ve endotel aracılı vazodilatasyon bozulur (48).
- Hipotiroidide sistemik vasküler direnç artışı ve aortta sertlik artışı nedeniyle gelişen hipertansiyon kardiovasküler riski artırır (49).
- Artmış C-reaktif protein düzeyleri kardiovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olup, hipotiroidi ve subklinik hipotiroidili hastalarda daha yüksektir (75).
- Orta düzeydeki hipotiroidide koagulasyon artar, fibrinoliz ise azalır; şiddetli hipotiroidide ise fibrinoliz artar (51).

Tiroid otoantikorları da koroner kalp hastalığı için kolesterol düzeylerinden ve kan basıncından bağımsız bir risk faktörü olabilir. Bir çalışmada antitiroglobulin ve/veya antitiroid peroksidaz pozitifliği bulunan ötiroid, normokolesterolemik, postmenopozal kadınlarda

koroner kalp hastalığı riskini belirten Lp(a) yüksek bulundu (52). Bununla birlikte yaklaşık 2800 kişinin 20 yıl takip edildiği Whickham da yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı ile ilişki saptanmadı (9). Bir çalışmaya göre ne antikor pozitifliği ne de SKH iskemik kalp hastalığından ölüm riskini gösteren bir öngörü sağlamaktaydı. Sonuç olarak tiroid otoimmunitesi lipid parametrelerini etkilememektedir (53).

2.4. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ VE LİPİD METABOLİZMASI

Subklinik hipotiroidizm serumda TSH'nın yükseldiği, serbest T4 ve serbest T3'ün normal bulunduğu klinik olarak asemptomatik hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır. Kadınlarda özellikle yaşlı kadınlarda prevalansı %10-15'i bulabilir. Herkes tarafından kabul edilmese de SKH'nin erken ya da hafif hipotiroidizmi yansıttığı düşünülebilir (54).

Aslında TSH'nın üst sınırının ne olması gerektiği halen tartışmalıdır. Normal kişilerin %95'den fazlasında TSH 2.5 mU/L'nin üzerindedir. Bu nedenle 2.5 mU/L'den daha fazla olan değerlerin erken ya da hafif tiroid disfonksiyonu için şüphe uyandırması gerektiği ileri sürülmektedir (55). Sıklıkla otoimmün tiroid hastalıkları ve antitiroid antikorlar pozitif bulunur. Subklinik hipotiroidizm zamanla ilerleyerek açık hipotiroidizme hatta yıllar sonra miksödeme dönebilir. Bir çalışmada TSH yüksekliği ve pozitif tiroid antikorları olan kadınlarda yıllık açık hipotiroidi gelişmesi %4, diğer çalışmalarda ise %7-18 olarak bildirilmiştir (54). Subklinik hipotiroidi tiroid hormonları normal sınırlarda olmasına rağmen miyokard kontraktilesinde azalma (özellikle egzersiz sırasında), kognitif disfonksiyon ve depresyona yol açabilir. İlk kez Bastenie ve arkadaşları (54) tiroid otoantikorları ile obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner kalp hastalığı arasında bir ilişki olduğunu bildirdiler.

Subklinik hipotiroidide semptomlar olmaksızın metabolik anormallikler bulunabilir. Subklinik hipotiroidizm tiroid hormonu ile düzelen hiperkolesterolemiye neden olabilir. Subklinik hipotiroidide tedavi sonrası LDL-kolesterolü %6 azalır. HDL-kolesterol ise

değişmez (20). Yüksek oranda aterojenik bir partikül olan LDL-kolesterol artışı kardiyak disfonksiyon ve kalp hasarını indükler. Ayrıca diastolik hipertansiyon, santral arterlerde endotel disfonksiyonu ve koagülasyon bozukluğu gelişir.

2.5. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ VE LİPİDLER

Subklinik hipotiroidili hastaların çoğu normal lipid profiline sahiptir. Bununla birlikte bazı hastalarda serum total ve LDL-kolesterol düzeyleri ile lipoprotein (a) ve apolipoprotein B konsantrasyonları hafifçe artabilir (20,21). Serum HDL-kolesterol düşük ya da normal olabilir. IDL partikülleri yüksektir. Tedavi sonrası total kolesterol 9-15 mg/dL, LDL-kolesterol 11 mg/dL azalır (56). Açık hipotiroidiye göre kolesteroldeki düşme daha azdır. Lp(a) da ise yanıt değişkendir; bazılarında göre %23 azalır, bazılarında göre değişmeden kalır (57).

2.5.1. Patofizyoloji:

SKH'de özellikle LDL-kolesterol ve IDL'in prekürsörü olan VLDL ve apolipoprotein B metabolizmasına bağlı değişiklikler gözlenir. Progresif tiroid yetersizliğinin metabolik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada çeşitli derecelerde hipotiroidisi olan 86 kadın çalışmaya alınmış kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada TSH>12 mU/L olan hastalarda LDL-kolesterolün belirgin olarak yüksek olduğu, oysa T4 azalması da dikkate alındığında (açık hipotiroidi) total kolesterol, trigliserid ve Apo B'de belirgin artış olduğu gösterildi (58). SKH'li hastalarda yüksek LDL-kolesterol düzeyleri ve artmış total kolesterol/HDL-kolesterol oranı aterosklerozun patofizyolojik açıklamasına katkı sağlamaktadır. Levotiroksin verildiğinde LDL-kolesterol ve HDL-kolesteroldeki değişiklikler hipotiroidideki düzelme ile korelasyon gösterir. LDL reseptör gen polimorfizmi ya da hipotiroidide en sık etkilenen enzim olan kolesterol ester transfer protein'in gen polimorfizmi ile ilişki gösterilememiştir.

Non-HDL kolesterol tüm lipoproteinlerin kolesterolünü içerdiğinden ateroskleroz için LDL-kolesterolde daha iyi bir belirteç olarak düşünülmektedir. Japonya'da yapılmış bir

çalışmada 26 SKH'li hastada (bazal TSH 9.4 mU/L) non-HDL kolesterolde de artış tespit edildi (59). Tiroid hormonu tedavisini takiben LDL-kolesterol azaldığından non-HDL-kolesterolde de azalma oluşmaktadır.

Son günlerde yapılan çalışmalarda dolaşımdaki okside LDL ile anjiyografik olarak ortaya konan kardiovasküler hastalıklar arasında bir ilişki olduğu gösterildi. Okside LDL, Lp(a) dışındaki diğer lipid parametrelerinden bağımsız olarak kardiovasküler riski artırmaktadır. Subklinik hipotiroidili hastalarda okside LDL düzeyleri yüksek olup, açık hipotiroidide daha da yükselmektedir (60).

Dikkat edilmesi gereken diğer bir bulgu postprandial hiperlipidemidir. Postprandial hiperlipidemi ateroskleroz patogenezinde esansiyel rol oynamaktadır.

2.5.2. Epidemiyolojik veriler ve değerlendirilmesi:

Lipidler üzerine SKH'nin etkilerine dair epidemiyolojik veriler çelişkilidir. SKH ile serum lipidleri arasındaki zayıf bir ilişki TSH<5mU/L seviyesinde başlamakta, TSH 10 mU/L'ya yaklaştığında belirgin olarak artmaktadır (61). Bu çalışmanın aksine, Whickam kohort çalışmasında SKH ile kardiovasküler hastalıklar arasında bir ilişki saptanmadı. 20 yıl takip edilen bu hastalarda açık hipotiroidi insidansında artış gözlemlenmesine rağmen artan TSH düzeyleri, antitiroid antikorları ve kardiovasküler hastalık gelişimi arasında herhangi bir ilişki bulunamadı (8).

Total kolesterolün farklı seviyelerinde SKH prevalansının araştırıldığı bir çalışmada 1191 orta yaşlı hasta incelendi. Kadınlarda SKH prevalansı %7.6, erkeklerde ise %1.9 olarak gözlemlendi. En düşük SKH prevalansı (%4) total kolesterolün en düşük olduğu <5 mmol/L (<193.7 mg/dL) grupta görüldü. En yüksek prevalans ise (%10.3) en yüksek kolesterolü bulunan grupta (8 mmol/L) görüldü. Serum TSH'sında her 1 mU/L'lik artış total kolesterolde erkeklerde 3.5 mg/dL, kadınlarda ise 6.2 mg/dL'lik bir artışa neden olmaktadır (62).

Bir retrospektif analizde 55 yaş ve üzerindeki 1149 kadın değerlendirildiğinde SKH'nin hem ateroskleroz hem de miyokard infarktüsü ile bağımsız ilişki gösterdiği saptandı (7). Bu bulgular daha önceki "Cardiovascular Heart Study" sonuçlarının tam tersidir. Bu çalışmada ise 3678 kişi analiz edilmiş, ancak SKH'li hastaların ötiroid kişilerden angina, miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olay açısından farklı olmadığı gösterilmiştir (64). Dolayısıyla SKH'nin ateroskleroz ile ilişkisine dair tartışmalar devam etmektedir.

2.5.3. Subklinik hipotiroidi ve metabolik sendrom

Metabolik sendromun kardiovasküler risk artışı ile ilişkili olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Literatürde hipotiroidi parametreleri ile (FT4, FT3 ve TSH) metabolik sendrom parametreleri arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (63). Bir çalışmada 2703 kişi değerlendirilmiş, tiroid fonksiyonları ile metabolik sendrom parametreleri arasında bir ilişki olduğu hipotezi incelenmiştir (65). Ötiroid sınırlar içinde tiroid hormonları ile total ve LDL-kolesterol arasında resiprokal bir ilişki ve TSH ile HOMA ile belirlenen insülin direnci arasında ise bir ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmanın başlıca bulgusu düşük-normal FT4 ile 5 metabolik sendrom parametresinden 4'ü dışında, yalnızca insülin direnci arasında ilişki olduğudur. İnsülin direnci tiroid hormonları ile lipid metabolizması arasındaki ilişkiyi modifiye edebilir. TSH ile LDL-kolesterol arasındaki ilişki insülin direncinin varlığına ya da yokluğuna bağlı olarak değişmektedir.

Beden kitle indeksi (BKİ) > 40 kg/m² olan ötiroid obez kişilerde TSH, BKİ < 40 kg/m² olanlardan daha yüksek bulundu. Serum TSH düzeyleri ile BKİ, leptin, vücut yüzey alanı ve HOMA indeksi arasında pozitif korelasyon bulundu. Bu yüzden TSH'nın obez ötiroid hastalarda enerji dengesini gösteren bir belirteç olduğu ileri sürüldü.

Hipotiroid hastalardaki insülin direnci dislipidemi, endotel disfonksiyonu, kardiovasküler hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir (66). Orta yaşlı kadınlarda SKH ile

metabolik sendrom parametrelerinden hipertansiyon, hipertrigliseridemi ile de ilişki gösterildi. Bunlar da ateroskleroz riskini artırmaktadır.

2.5.4. Subklinik Hipotiroidi ve Kardiovasküler Risk:

Birçok çalışmada SKH'nin kardiovasküler risk ve kardiyak bozukluklar ile ilişkisi bildirilmesine rağmen çalışmalardaki bulgular çelişkilidir. Ayrıca tiroid hormon tedavisinin de etkili olduğunu gösterir çok az veri vardır (54). Son günlerde SKH'li hastalarda kardiovasküler riski gösteren birkaç parametre tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri homosistein, C-reaktif protein, endotel disfonksiyonu ve arteriel sertleşmedir (67). SKH bulunan hastaların büyük bir kısmını Hashimoto tiroiditli hastalar oluşturmaktadır. Altta Hashimoto hastalığının bulunduğunu gösteren antitiroid peroksidaz ve antitiroglobulin pozitifliği SKH'da TSH artışı ile paraleldir.

Zamanla tiroid yetersizliği ilerler. Klinik olarak hipotiroidi tanısı konulmadan çok önce aslında ateroskleroz ile ilgili kardiovasküler risk mevcuttur. Elli yaş üzerindeki Hashimoto tiroiditli hastalarda kardiovasküler nedenlerle hastaneye başvurma sıklığı normal kişilerden 3 kat fazla olduğu ve morbiditenin de daha sık olduğu bildirilmiştir (54). SKH'de kardiovasküler riskde artış olduğu ileri sürülse de çalışma sonuçları oldukça çelişkilidir. Büyük bir meta-analizde 1966'dan 2005'e kadar olan çalışma sonuçları değerlendirildiğinde SKH'nin kardiovasküler risk artışı ile ilişkili olduğu gösterildi (68). Bir başka çalışmada 4 yıl takip edilen 70-79 yaşlarındaki SKH'li hastalarda TSH>7 mU/L baz alındığında konjestif kalp yetersizliğinde artma tanımlandı, fakat kardiovasküler mortalitede artma yoktu (69). TSH yüksekliği (>5 IU/L) olan 257 hasta incelendiğinde 6 yıl takip sonunda erkeklerde tüm sebeplerden mortalite artışı varken, kadınlarda ise yoktu. Erkeklerde SKH'nin iskemik kalp hastalığı ile ilişkisi yaş, sistolik kan basıncı, kolesterol, diyabet, sigara ve BKİ'den bağımsızdı (8). Ancak 65 yaş üzerindeki hastaların ele alındığı TSH düzeyleri 4.5 ile 20 IU/L arasında

olan 3233 hastada böyle bir etki bulunmadı (71). Bulguların aksine Lieden’de yapılan çok ilginç bir çalışmada 85 yaşından 89 yaşına kadar takip edilen çok yaşlı kişilerde TSH yüksekliğinin düşük mortalite hızı ile ilişkili olduğu da ortaya kondu (72).

Çalışmalar birbirinden farklı noktaları işaret etse de SKH’de lipid parametrelerindeki değişiklikler hiperkolesterolemi, apolipoprotein B artışı, total kolesterol/HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol/HDL-kolesterol oranlarında artma, beraberinde bulunan hipertansiyon, kilo artışı, insülin direnci, endotel disfonksiyonu kardiovasküler riski artırmaktadır. Bu etkiler TSH >10 IU/L olduğunda daha belirgindir. Tiroid replasman tedavisinin lipid profili üzerine yararlı etkileri bulunur. HDL-kolesterol düzeyi azalsa da LDL- ve total kolesterol de azalır.

2.5.5.Hipotiroidide kardiovasküler hemodinamik:

Hipotiroidideki ateroskleroza insülin direnci, hiperkolesterolemi, LDL-kolesterolün oksidasyonundaki artış, koagulabilite artışı, periferik vasküler direnç artışı gibi birçok faktör etki ediyor gibi görünmektedir. Tiroid hormonları vasküler düz kas hücrelerine etki ederek direkt vazodilatatör etki yaparlar. Endotel aracılı mekanizmalar da bu vasküler etkilerin bir kısmında önemlidir. Nitrik oksidin azalması sonucunda oluşan endotel disfonksiyonunun aterosklerozun erken bir bulgusu olduğu bilinmektedir (70). Hatta endotel disfonksiyonu bariz aterosklerotik değişiklikler henüz görülmeden önce koroner arter hastalığının gelişeceğini öngörmeyi sağlayabilir. Hem açık hem de subklinik hipotiroidide endotel disfonksiyonu oluşmaktadır. Hashimoto tiroiditli hastalarda otoimmünite de endotel disfonksiyonuna katkıda bulunabilir (73).

Hipotiroidili hastalarda periferik vasküler direnç ötiroid hastalara bakışla %50-60 artar. Bu duruma istirahat kardiyak outputunda %30-50 azalma eşlik eder. Kan akımının ve doku oksijen tüketiminin azalmasının net etkileri hipotiroidili hastalarda arteriovenöz oksijen farkının normal kalmasına sebep olur. Hipotiroidili hastalarda periferik vasküler direnç artışının araştırıldığı moleküler düzeydeki çalışmalarda tiroid hormonlarının, özellikle T3’ün

vasküler düz kas hücreleri üzerinde direkt vazodilatatör etki oluşturduğu ileri sürülmüştür. Ortamda T3 bulunmadığında vasküler düz kas tonusu ve sistemik vasküler direnç artmaktadır. T3 verilmesi ile bu durum tersine dönebilmektedir. Aynı zamanda nitrik oksit salınımı ve etkisinin yol açtığı endotel kaynaklı vasküler relaksasyon hem açık hem de subklinik hipotiroidide bozulmaktadır (74).

Sol ventrikül kontraktilite ve performansı hem akut hem de kronik hipotiroidili hastalarda azalır. Atım volumu ve kalp hızı azaldığından kardiyak output azalır. İzovolumetrik kontraksiyon zamanı ve preejektion süresi uzar. Bundan belkide daha da önemlisi diastol sırasında ventriküler relaksasyon kısalmaya ve diastolik dolma ve komplians bozulur. Diastolik dolma hızı normalde 400 ml/sn iken 300 ml/sn'ye azalır (73,74).

2.6. YENİ TANIMLANAN RİSK FAKTÖRLERİ:

2.6.A. HOMOSİSTEİN

Hiperhomosisteinemi ateroskleroz progresyonu için bağımsız bir risk faktörüdür. Homosistein açık hipotiroidide artar, hipertiroide ise azalır. Tiroid hormonları homosistein turnover'ı ya da homosistein üretiminde regülatör rol üstlenir. Hipotiroidili kişilerde hiperhomosisteineminin patogenezinde glomeruler filtrasyon hızında ve dolayısıyla homosisteinin klirensinde azalma veya folat metabolizmasındaki değişiklikler sorumludur. (54)

Çapraz kesitsel, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada açık hipotiroidili hastalarda serum homosistein düzeyleri anlamlı olarak yüksek tespit edilirken, subklinik hipotiroidili hastalarda farklılık gösterilememiştir (75). Diğer birçok çalışmada ise homosistein düzeylerinde farklılık görülmedi. Prospektif bir çalışmada açlık total plazma homosistein düzeyinin SKH'li hastalarda artmadığı tiroid hormonu tedavisinden sonra da değişmediği görüldü (76). Benzer şekilde New Mexico Elder Health Survey çalışmasında TSH>10

mU/L'nin üzerinde iken kardiovasküler hastalıklarda prevalans artışı ve FT4 ile homosistein düzeylerinde negatif korelasyon saptandı (77). Özet olarak en azından TSH 10 mU/L'nin altında iken SKH'nin homosistein düzeylerine etkisi bulunmamaktadır. SKH'de homosistein düzeylerinin kardiovasküler risk artışına katkıda bulunma ihtimali düşüktür.

2.6.B. C-REAKTİF PROTEİN

Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) artışı kardiovasküler hastalık ile ilişkilidir ve güçlü bir prognostik araçtır. Hem hastalıklarda hem de sağlıkta yarı ömrü 19 saattir. İnflamatuar olaylarda yükselen bir belirteç olmasına rağmen hs-CRP artışının LDL-kolesterol ve Total kolesterol/LDL-kolesterol'e ek olarak kardiovasküler hastalıkları öngördüğü gösterildi. Christ-crain ve arkadaşları (75) progresif tiroid yetersizliklerinde CRP artışını ilk kez gözlemlediler. CRP hem açık hipotiroidide hem de SKH'de belirgin olarak yüksekti. Tiroid hormonları ile bir korelasyon ise yoktu. Bununla birlikte hs-CRP ve FT4 arasındaki ilişkiyi değerlendiren ötiroid hiperlipidemik hastalarda yapılan bir çalışmada hs-CRP ile FT4 arasında negatif bir ilişki bulunduğundan FT4 düşüklüğünün kardiovasküler hastalığı gösteren yeni bir biyomarker olabileceği ileri sürülmüştür (54). Perez ve arkadaşları (50) ise hipotiroidide CRP artışı bulamadılar. Son günlerde yapılan bir diğer çalışmada SKH'de hs-CRP'nin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunduğu, tedavi sonrası ise azaldığı bildirildi (54). Fakat bu veriler CRP'nin SKH'nin en sık sebebi olan otoimmün tiroid hastalıklarına yanıt olarak mı yükseldiği sorusuna cevap olmamıştır.

2.6.C. KOAGULASYON PARAMETRELERİ, SANTRAL ARTERLERDE SERTLEŞME, İNTİMA MEDİA KALINLIĞI

Açık hipotiroidi ve SKH'de hipokoagulabilite vardır. Tiroid bozukluğunun şiddetine paraleldir. Bu nedenle açık hipotiroidide kanama riski artar. SKH'li hastalarda D-dimer'de azalma, doku plazminojen aktivatörde (t-PA) artma, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1)'de artma sonucunda fibrinolitik aktivite azalır (51). Serum FT4 düzeyleri direkt

fibrinojenle koreledir. Fibrinolitik aktivitede azalma, özellikle PAI-1 yüksekliği nedeniyle miyokard infarktüsü riski de artar. TSH>6 mU/L olan kadınlarda Faktör VII de artma ve hiperkoagulabilite olduğu bildirilmiştir. Ancak koagulasyon faktörleri ile ilgili değişiklikler SKH ile ilgili çalışmaların tümünde görölmemiştir. Yalnızca bir çalışmada Faktör VII ile HDL-kolesterol arasında negatif ilişki bildirilmiştir.

Subklinik hipotiroidili hastalarda bağımsız kardiyovasküler risk faktörleri olan santral aortik basınç ve santral arter sertliğinde artma olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada ortalama serum TSH düzeyi 8.8 mU/L olan SKH’li 19 hastada arteriel sertlikte artış tanımlandı. 6 ay uygulanan tiroid hormonu sonrası ise arteriel sertlik kontrol hastalarındaki düzeye inmekteydi (79). Vasküler bütünlüğün devamı için endotel fonksiyonlarının normal olması gerekir. SKH’li hastalarda vasküler düz kaslarda relaksasyon yaparak vazodilatasyona yol açan nitrik oksit rezervlerinde azalma saptandı. SKH’li hastalarda tanımlanan bu değişikliklerin yalnızca endotelde hiperkolesteroleminin indüklediği oksidatif stres yüzünden mi yoksa farklı kardiyovasküler risk faktörlerinin sinerjistik etkilerinin bir sonucu mu olduğu tam olarak bilinmemektedir. Tiroid hormonu tedavisinden sonra hem nitrik oksit hem de total kolesterol, LDL-kolesterol ve hs-CRP düzelmektedir. Yine SKH’li hastalarda karotis arterde intima-media kalınlaşmasının bulunduğu ve bu kalınlaşmanın derecesi ile LDL-kolesterol ve TSH arasında pozitif korelasyon olduğu belirlendi (54).

2.7. POSTPRANDIAL LİPEMİ VE ATEROSKLEROZ İLİşKİSİ

Lipidler, lipoprotein metabolizması ve ateroskleroz gelişimi arasında bağlantı olduğu eskiden beri bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar değerlendirilirken genel eğilim açlık lipid ve lipoprotein düzeylerinin ölçölmesi olup postprandial lipid dalgalanmaları gözardı edilmektedir. Ancak son günlerde yapılan bazı deneysel ve klinik çalışmalarda postprandial lipid artışının ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynadığı ileri sürölldü. Bir çalışmada

koroner arter hastalığı olan erkeklerde plazmada postprandial trigliseridler sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulundu. Diğer bir çalışmada ise koroner arter hastalıkları ile yakın ilişkisi olduğu belirlenen karotis intima media kalınlığı ve postprandial trigliseridler ile korelasyon gösterildi. Postprandial artan VLDL ve şilomikronlar arterial endotele ve vasküler tonusa yan etkiler göstermektedir (80).

2.7.1. Postprandial İnflamasyon ve Endotel disfonksiyonu:

Ateroskleroz en önemli ölüm nedenlerinden biri olup, hipertansiyon, açlık dislipidemisi, insülin direnci, yağ kitlesinde artış, abdominal obezite gibi metabolik sendrom bileşenleri ile ilişkilidir. Metabolik sendromda major anormalliklerinden biri triaçilgliserol (TAG) metabolizmasındaki bozukluklardır. Açlık hipertrigliseridemisi olan kişilerde genellikle postprandial lipidlerde de yükselme olmaktadır. Açlık ve postprandial TAG düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Metabolik sendromlu hastalarda da postprandial hiperlipidemi bulunmaktadır (81). Metabolik sendrom parametreleri olsun olmasın aterosklerozlu hastalarda açlık Tg düzeyleri normal olsa bile postprandial hiperlipidemi gözlenmesi önemli bir bulgudur (82). Şilomikron ve şilomikron artıkları intakt endotele penetre olarak köpük hücre oluşumuna sebep olmaktadır. Postprandial hiperlipidemi ateroskleroz için risk faktörlerinin bulunduğu koşullarda önemli bir fenomen olabilir.

2.7.2. Hipertrigliseridemi ve ateroskleroz:

Kronik hipertrigliseridemi ya da postprandial hipertrigliseridemi ateroskleroz gelişimi ve progresyonu için bağımsız bir risk faktörüdür. Postprandial dönemde şilomikron ve VLDL gibi trigliseridden zengin lipoproteinlerin ve remnant formlarının yükselmesi ateroskleroz gelişiminde önemlidir. Koroner arter hastalığı olan kişilerin çoğunda postprandial trigliserid düzeyleri sağlıklı kişilerden yüksek bulunmaktadır. Hipertrigliseridemi yüksek dansiteli lipoproteinleri azalttığından ve apolipoprotein B konsantrasyonlarını ve küçük yoğun LDL oluşumunu artırdığından aterojenik lipid profili ile ilişkilidir. Hipertrigliseridemide endotel

hücre disfonksiyonu da gelişmektedir. Lipoprotein lipaz ile trigliserid hidrolizi serbest yağ asitlerinin artmasına ve endotel hasarı ile trombotik olayların başlamasına sebep olabilir.

2.7.3.Postprandial Lipeminin fizyolojisi:

Açlık Tg düzeyleri ve HDL-kolesterol düzeyleri ateroskleroz ile yakın ilişkili olup, aralarında negatif korelasyon bulunmaktadır. Ayrıca hipertrigliseridemi varsa aterojenik küçük-yoğun LDL artarak plazmanın aterojenik potansiyeli artar. Bu partiküller oksidatif ya da glisemik modifikasyondan sonra yüksek oranda aterojenik hale gelir. Monositlerde bulunan scavenger (çöpçü) reseptörler upregule olduğunda monositler makrofajlara ve sonunda köpük hücrelerine döner. Küçük yoğun LDL metabolik sendrom, insülin direnci ve diabetes mellitusu olan hastalarda çok sık olarak bulunmaktadır. Postprandial başlıca sentezlenen lipidler Tg'lerdir. Aterojenik lipoprotein artıkları devamlı olarak endotelde değişikliklere yol açmaktadır. Endojen sentezlenen trigliseridden zengin lipoproteinler (VLDL) ve ekzojen sentezlenen trigliseridden zengin lipoproteinler (şilomikron) benzer metabolik yolağlarını kullanır. Lipoprotein lipaz endotele bağlı olarak bulunur ve TAG'leri hidrolize edilerek 3 yağ asidi ve 1 gliserol oluşturur. Obezitenin bir sonucu olan hiperkalorik bir diyet sonrası serbest yağ asitlerindeki artış metabolik sendrom gelişimi için anahtar mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir. Postprandial fazda trigliseridlerden zengin lipoproteinler LPL ile yarışmaya girerler. Açlık hiperglisemisi bulunan diyabetik, metabolik sendromlu ve ailesel kombine hiperlipidemili hastalarda bu yarışma olasılığı çok daha fazladır. Bununla beraber aterosklerotik kalp hastalığı olan hastaların %40'da açlık plazma lipidleri normal bulunmaktadır, oysa bu hastaların çoğunda postprandial lipoprotein klirensi bozulmaktadır. Bu yüzden aterosklerozun postprandial bir süreç olduğu düşünülmektedir (80).

2.7.4.Şilomikronlar ve inflamasyon:

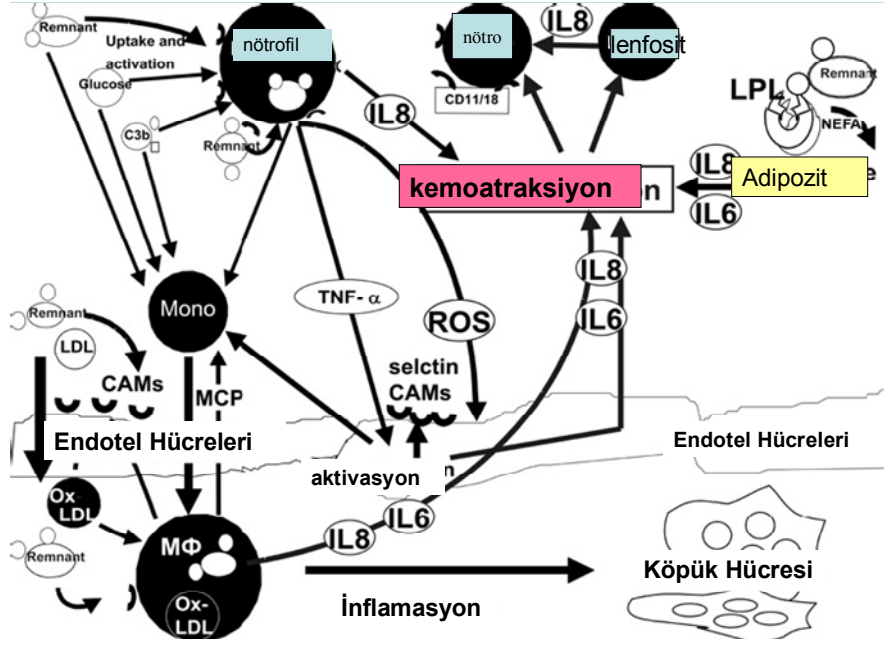
Aterosklerozun inflamasyonla ilişkili olduğu bilinmektedir. C-reaktif protein, lökosit sayısı ve kompleman 3 gibi inflamatuvar belirteçler kardiovasküler hastalıklar için yeni göstergeler olarak düşünülmektedir. Postprandial Tg ve glukoz artışı, nötrofil sayısında artış, proinflamatuvar sitokinlerin eş zamanlı artışı ve oksidatif stres endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Hipertrigliseridemili hastalarda postprandial Tg ve glukoz artışı lökosit aktivasyonunu indüklemektedir. Hem sağlıklı kişilerde hem de premature ateroskleroza olan hastalarda postprandial hiperlipidemi şilomikronların kandan temizlenme sürecinde lökosit aktivasyonu ile ilişkilidir. Son günlerde apolipoprotein B'nin nötrofil ve monositlere bağlandığı gösterilmiştir (Şekil 3) (80). Şilomikron ve şilomikron artıkları ile etkileşim lökosit aktivasyonundan sorumlu olabilir. Lökosit aktivasyonu ile lökosit endotel etkileşimi ve lökositlerin endotele adheransı ateroskleroz sürecini başlatmaktadır.

2.7.5.Postprandial hiperlipidemi ve endotel:

Endotelden kaynaklanan birçok faktör vazomotor fonksiyonları, permeabilite, proliferasyon, vasküler düz kas artışını düzenlemektedir. Nitrik oksit bu olaylarda anahtar rol oynadığı açıktır. Metabolik sendromda açlık postprandial Tg artışı ile karotis intima-media kalınlığında artış oluşmakta ve nitrik okside bağlı brakial arter post-iskemik akım aracılı dilatasyonu (flow mediated dilatation) azalmaktadır. Üstelik postprandial lipoproteinlerin endotelde lökosit adezyon molekül ekspresyonunu indüklediği ve inflamatuvar hücrelerin ortama çekilmesini kolaylaştırdıkları gösterilmiştir. Endotelde Tg'den zengin lipoproteinler oksidatif stres artışı ile de ilişkili görülmektedir (80).

Aterosklerotik lezyonun oluşumunda endotelyal transkripsiyon faktörlerini module eden nüklear faktör kappa B'nin (NF-kB) endotel disfonksiyonunun oluşmasında ve devamında, sitokin ağının oluşmasında önemli olduğu bilinmektedir. NF-kB sitokinler, bakteriler, mitojenler, lipidler ve oksijen radikalleri ile aktive olabilmektedir. NF-kB fosforile

olarak endotelde DNA'da gen ekspresyonunu uyarak inflamatuvar sitokinleri (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 gibi) ve adezyon moleküllerini (ICAM, VCAM-1, ELAM-1) artırır. Ayrıca aterosklerotik lezyonda da NF-kB yüksek bulunur (82).



Şekil 3. Aterosklerozun başlaması.

Remnantlar, glukoz ve C3b monosit ve nötrofil aktivasyonunu indüklemeye yeteneğine sahiptir. Bu durum hücrelerin endotele yapışması kadar diğer lökositlerin ortama çekilmesi ve aktivasyonu için kemoatraktanların üretimine yol açacaktır. Endotelde selluler adezyon molekülleri ve selektinlerin aktivasyonu ile özellikle lenfositlerin yapışması kolaylaşır. Lökosit aktivasyonu reaktif oksijen ürünlerinin ve TNF- α 'nın üretimini tetikler. Monosit ve lenfositler endotel duvarına göç ederken nötrofiller endotel bariyerini geçemez, ancak degranüle olur ve kollajenaz ve jelatinaz salgılanır. Arter duvarına gelen monositler proinflamatuvar sitokinler ile aktive olur ve makrofajlara döner. Okside-LDL ve remnant partikülleri de damar duvarına kolayca girer. Oksidatif modifikasyona uğrayan LDL

scavenger reseptörler (CD36) ile makrofajlar tarafından tutulur. Damar duvarında aktive olan monosit ve makrofajlar endotel hücrelerini IL-6 ve 8 (interleukin-6 ve 8) ve MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) gibi sitokinler ile aktive eder. Endotelde selektin ve integrinlerin ekspresyonu artar ve ateroskleroz ilerler.

Damar endotelinden kolayca geçen remnant partikülleri makrofajları da kolayca etkiler. Platelet agregasyonu tetiklenir, PAI-1 aktivitesi artar, endotel fonksiyonları bozulur. Vasküler düz kas hücreleri proliferer olur, endotele monositlerin bağlanması artar. Hem koroner arter hastalarında hem de insülin direnci bulunan diyabetik hastalarda postprandial remnant partikül artışının ateroskleroz gelişiminde önemli olduğu bildirilmiştir. Aterosklerotik plakta köpük hücrelerinde apolipoprotein B48 reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Bu reseptörler ile özellikle Tg'den zengin bir ortama maruz kaldıklarında makrofajların köpük hücrelerine dönüştüğü düşünülmektedir (83).

3.OLGULAR VE YÖNTEM

2007 Eylül-2008 Ocak ayları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran TSH yüksekliği saptanan yaş ortalaması 38.3 ± 12.8 yıl olan ve beden kitle indeksi (BKİ) $29.0 \pm 5.8 \text{ kg/m}^2$ bulunan 52 hipotiroidili hasta ile TSH ölçümü normal bulunan yaş ortalaması ve BKİ'i benzer olan 23 sağlıklı kişi (yaş ortalaması 36.7 ± 11.9 yıl ve BKİ $27.1 \pm 6.9 \text{ kg/m}^2$) çalışmaya alındı.

3.1.Çalışma Grupları: Çalışma kapsamındaki toplam 52 hipotiroidili hasta tiroid fonksiyon testlerine göre 2 farklı gruba ayrıldı. TSH yüksekliği ile beraber FT4 ve/veya FT3 düşük saptanan ve açık hipotiroidi saptanan 25 hasta “açık hipotiroidi grubu (AH)”; TSH yüksekliği ile beraber FT4 ve FT3 normal saptanan 27 hasta “subklinik hipotiroidi grubu (SKH)” olarak adlandırıldı.

3.2.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- Diabetes mellitus öyküsü olan hastalar,
- Oral kontraseptif, beta bloker, tiroid hormonu, antitiroid ilaçlar, amiodorane, lityum, multivitamin preparatları, kortikosteroidler, antidepresanlar, antiserotoninerjik ve antikonvulzan ilaç kullanım öyküsü olan hastalar,
- Ailesinde yada kendisinde daha önceden bilinen lipid metabolizma bozukluğu olan (Primer hiperlipidemi gibi) kişiler,
- Antilipemik ilaç kullanan yada lipid düşürücü diyet uygulayan kişiler,
- Nefrotik sendromu bulunan hastalar,
- Polikistik over sendromu bulunan kadınlar,
- Gebelik yada laktasyonu bulunan kadınlar,
- Karaciğer yada böbrek yetersizliği bulunan hastalar,
- Kalp yetersizliği öyküsü olan hastalar,

- İskemik kalp hastalığı veya serebrovasküler olay geçiren kişiler,
- Kronik alkol kullanım alışkanlığı olan kişiler,
- Akut ya da kronik enfeksiyonu olan hastalar,
- Diğer bir endokrinolojik hastalığı olan kişiler,
- Kollajen doku hastalığı olan ya da malignite nedeniyle tedavi gören hastalar çalışmaya alınmadı.

3.3.Antropometrik Ölçümler: Ayakkabısız olarak boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapılarak beden kitle indeksi (BKİ) aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$\text{BKİ (kg/m}^2\text{)} = (\text{vücut ağırlığı(kg)} / \text{boy}^2(\text{m}))$$

Destekli mezru ile lateral en alt kosta ile crista iliaca arasındaki mesafe ölçülerek orta noktasından bel çevresi ölçüldü. Abdominal yağ dağılımı bel çevresi ile belirlendi.

Vücut yağ kitlesi (FM), yağ yüzdesi (%F) ve yağsız vücut ağırlığı (kg) bioelektriksel impedance ile saptandı (TANITA corporation 14-2, 1-chome, Maeno-cho, itaba-shi-hu, Tokyo, Japan).

3.4.Kan Basıncı Ölçümleri: Sistolik ve diastolik kan basıncı ERKA marka sphygmomanometer kullanılarak rahat bir ortamda 30 dakika dinlendikten sonra sağ koldan aynı kişi tarafından ölçüldü. En az 3 ölçümün ortalaması alındı.

3.5.İnsülin Direncinin Belirlenmesi: İnsülin direnci HOMA-IR ve OGTT sırasında eğri altında kalan alan (AUC) ölçülerek hesaplandı.

a. Oral glukoz tolerans testi (OGTT): OGTT için en az 12 saatlik açlıktan sonra sabah 8.⁰⁰-9.⁰⁰ arasında antekübital vene bir katater yerleştirilerek kan örnekleri alındı. Bazal plazma glukozu ve insülini, serum hs-CRP, TNF- α , homosistein, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, Lp(a) ve açlık lipid düzeyleri için kan örneği alındıktan sonra 75 gram glukoz 300 ml su içinde eritilerek içirildi ve 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda plazma glukozu için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri düz tüplere ve sitrat içerikli tüplere konularak -80 °C’de saklandı. İnsülin

direnci OGTT süresince glukozun eğri altında kalan alanı (AUC_{glu120}) ve insülinin eğri altında kalan alanı (AUC_{ins120}) yöntemleri ile çalışmaya katılan her kişi için ayrı ayrı hesaplanarak değerlendirildi (84).

b. HOMA-IR: İnsülin direnci homeostasis model assessment index (HOMA-IR) formülü kullanılarak hesaplandı:

$$[HOMA-IR = \text{Açlık plazma insülini}(\mu\text{U/mL}) \times \text{Açlık plazma glukozu}(\text{mmol/L})/22,5] \text{ (85).}$$

3.6.Oral Lipid Tolerans Testi Protokolü:

Kan örneklerinin alınması: Postprandial lipidemiye değerlendirmek için en az 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 8.⁰⁰-9.⁰⁰ arasında antekübital vene bir katater yerleştirilerek bazal serum örneği için kan alındı. Test yemeğini takiben 2., 4., 6. ve 8. saatlerde yeniden kan örneği alındı.

Test Yemeğinin hazırlanması: Test yemeği Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Beslenme ve Diyetisyen Bölümü'nde aynı uzman tarafından hazırlandı. Hastaların vücut yüzey alanları Du Bois Formülü (86) kullanılarak hesaplandı:

$$[S=M^{0.425} \times H^{0.725} \times 71.84]$$

S: Vücut yüzey alanı (cm^2); M: Vücut ağırlığı (kg);H: Boy (cm)

Vücut yüzey alanına göre Patsch ve arkadaşlarının (87) tanımladığı oral lipid tolerans testi uygulandı. Her 2 m^2 yüzey alanına 1400 kcal, 9.5 gr protein (%3), 130 gr yağ (%83), (poliansature: saturate yağ oranı 0.06), 48 gr karbohidrat (%14) ve 480 mg kolesterol içeren test yemeğinin 15 dk içinde yenmesi sağlandı. Test yemeği [185 gr süt kreması (Ülker), 25 gr çikolatalı Nesquik (Nestlé), 0.67 ölçek protifar (Nutriva) x Vücut yüzey alanı] karıştırılarak hazırlandı. 8 saat süren test sırasında bulantısı olan hastaların su ya da şekersiz çay içmesine izin verildi. Sigara içmemeleri istendi.

Testin Yorumlanması: Test sırasında trigliserid düzeylerinde 4. ya da 6. saatlerde bazale göre %80 ya da daha fazla artış postprandial hiperlipidemi pozitif olarak yorumlandı.

3.7. Laboratuvar inceleme:

Serum TSH düzeyleri Sandwich Chemiluminescence Immuno Assay yöntemi ile ölçüldü (Roche Diagnostics, Meinhaim, Germany). Serum FT3 ve FT4 düzeyleri electrochemiluminescence immunoassay yöntemi ile (ECLIA) ölçüldü (Modular Analytic E170). Total-, HDL- ve VLDL-kolesterol ve trigliserid değerleri Abott aeroset otoanalizer ile ölçüldü (Abott aeroset autoanalyzer, TOSHIBA, JAPAN). LDL kolesterol ölçümünde Friedewald formülü kullanıldı:

$$(\text{LDL kolesterol} = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL kolesterol} + \text{Trigliserid} / 5)) \quad (78).$$

Plazma glukozu glucose oxidase metodu kullanılarak otomatik glucose analyzer ile ölçüldü. Serum insülin ve c-peptid electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi ile Modular Analytics E170 (Elecsys module) immunoassay analyzers kullanılarak ölçüldü (RocheDiagnostics 1010/2010, Mannheim, USA). Serum homosistein düzeyleri IMMULITE 2500 Analyzer ile solid-phase competitive chemiluminescent enzyme immunoassay ile ölçüldü (DPC, Los Angeles, USA, CA 90045-6900). Serum TNF- α düzeyleri solid-phase competitive chemiluminescent enzyme immunoassay ile ölçüldü (IMMULITE/ IMMULITE 1000 Analyzers DPC, Los Angeles, USA, CA 90045-6900). Serum hs-CRP ölçümlerinde (nefelometrik) immunometrik assay kullanıldı (Immolute 2000 High sensitivity CRP kits, DPC, 5700, Los Angeles, CA90045-5597). Lipoprotein (Lp)(a) düzeyi immunometric assay ile ölçüldü (Immolute 2000 High sensitivity CRP kits, Diagnostic Products Corporation 5700, Los Angeles, CA90045-5597). Serum Apo B and ApoA1 düzeyleri nefelometrik yöntemle ölçüldü (Immagine Immunochemistry System, Beckman Coulter, USA, Apo A1 N702280, Apo B100 N708610).

3.8.İstatistiksel Analiz: Tüm sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterildi. Grupların karşılaştırılmasında nonparametrik Mann Withney U testi ile ANOVA kullanıldı. Veriler arasındaki korelasyon Pearson's korelasyon testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ ve üzeri değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Antropometrik bulgular:

Açık hipotiroidi grubunda yaş ortalaması 36.0 ± 11.7 yıl, subklinik hipotiroidi grubunda 38.6 ± 14.2 yıl, kontrol grubunda ise 36.7 ± 11.9 yıl saptandı. Her 3 grup da yaş ortalamaları açısından benzerdi. BKİ ise açık hipotiroidi grubunda ortalama 28.4 ± 6.6 kg/m², subklinik hipotiroidi grubunda 28.6 ± 5.7 kg/m², kontrol grubunda ise 27.1 ± 6.9 kg/m² ölçüldü. Vücut ağırlığı açık hipotiroidi grubunda 75.1 ± 19.6 kg, subklinik hipotiroidi grubunda 73.5 ± 13.3 kg, kontrol grubunda ise 68.8 ± 17.5 kg saptandı. Gruplar hem BKİ hem de vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak farklı değildi.

Yağ dağılımını gösteren bel çevresi açık hipotiroidili grupta (94.5 ± 17.9 cm) kontrol grubuna göre anlamlı olarak (83.7 ± 14.2 cm) fazla bulundu ($p=0.026$). Subklinik hipotiroidi grubunda ise bel çevresi ortalaması (90.6 ± 12.1 cm) kontrol grubundan fazla olamakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Açık hipotiroidili hastalar ile subklinik hipotiroidili hastalar arasında da bel çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Bioimpedans ölçümlerinde yağ yüzdesi (%F) açık hipotiroidi grubunda 33.0 ± 10.5 , subklinik hipotiroidi grubunda 31.8 ± 9.9 , kontrol grubunda ise 29.5 ± 8.4 saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı.

Yağ kitlesi (FM) açık hipotiroidi grubunda 26.9 ± 12.7 kg, subklinik hipotiroidi grubunda 24.6 ± 11.1 kg, kontrol grubunda ise 21.6 ± 11.4 kg saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı.

Yağsız vücut ağırlığı (FFM) açık hipotiroidi grubunda 50.5 ± 9.0 kg, subklinik hipotiroidi grubunda 50.6 ± 8.6 kg, kontrol grubunda ise 47.4 ± 7.1 kg saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Açık hipotiroidi ve subklinik hipotiroidili hastalar ile kontrol grubuna ait tüm antropometrik ölçümlerin sonuçları Tablo 1.'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Açık hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri

	<i>Açık hipotiroidi grubu A (n:25)</i>	<i>Subklinik hipotiroidi grubu B (n:27)</i>	<i>Kontrol grubu C (n:23)</i>	<i>P A-C</i>	<i>P B-C</i>	<i>P A-B</i>
Yaş (yıl)	36.0±11.7	38.6±14.2	36.7±11.9	AD	AD	AD
BKİ (kg/m ²)	28.4±6.6	28.6±5.7	27.1±6.9	AD	AD	AD
Vücut ağırlığı (kg)	75.1±19.6	73.5±13.3	68.8±17.5	AD	AD	AD
Yağ yüzdesi (%)	33.0±10.5	31.8±9.9	29.5±8.4	AD	AD	AD
Yağ kitlesi (kg)	26.9±12.7	24.6±11.1	21.6±11.4	AD	AD	AD
Yağsız vücut ağırlığı (kg)	50.5±9.0	50.6±8.6	47.4±7.1	AD	AD	AD
Bel çevresi (cm)	94.5±17.9	90.6±12.1	83.7±14.2	0.026	AD	AD

AD: Anlamlı değil

4.2.Kan basıncı:

Açık hipotiroidili hastalarda sistolik kan basıncı 116.0±14.5, diastolik kan basıncı 76.6±12.8 mmHg; SKH li hastalarda 120.5±15.0, diastolik kan basıncı 79.6±9.1 mmHg; kontrol grubunda ise sistolik kan basıncı 105.4±15.6, diastolik kan basıncı 68.6±11.4 mmHg ölçüldü. Sistolik kan basıncı hem SKH grubunda (p=0.003) hem de açık hipotiroidi (p=0.043) grubunda kontrol grubundan yüksek bulundu. Diastolik kan basıncı da hem SKH grubunda (p=0.001) hem de açık hipotiroidi grubunda (p=0.048) kontrol grubundan yüksek bulundu; açık hipotiroidi ve SKH grupları arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı.

4.3.Tiroid Hormonları :

Serbest T3 açık hipotiroidi grubunda ortalama 0.22±0.10 ng/dL, subklinik hipotiroidi grubunda 0.38±0.41 ng/dL, kontrol grubunda ise 0.34±0.03 ng/dL ölçüldü. Serbest T4 ise açık hipotiroidi grubunda ortalama 0.69±0.31 ng/dL, subklinik hipotiroidi grubunda 1.26±0.22

ng/dL, kontrol grubunda ise 1.33 ± 0.15 ng/dL ölçüldü. TSH açık hipotiroidi grubunda ortalama 60.39 ± 38.07 μ IU/L, subklinik hipotiroidi grubunda 9.50 ± 7.55 μ IU/L, kontrol grubunda ise 1.44 ± 0.50 μ IU/L ölçüldü. Çalışma grubunun tiroid fonksiyon testleri sonuçları Tablo 3.'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Açık hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunun tiroid fonksiyon testleri sonuçları

	<i>Açık hipotiroidi grubu A (n:25)</i>	<i>Subklinik hipotiroidi grubu B (n:27)</i>	<i>Kontrol grubu C (n:23)</i>	<i>P A-C</i>	<i>P B-C</i>	<i>P A-B</i>
FT3 (ng/dL)	0.22 ± 0.10	0.38 ± 0.41	0.34 ± 0.03	0.0001	0.039	AD
FT4 (ng/dL)	0.69 ± 0.31	1.26 ± 0.22	1.33 ± 0.15	0.0001	AD	0.0001
TSH (μIU/L)	60.39 ± 38.07	9.50 ± 7.55	1.44 ± 0.50	0.0001	0.0001	0.0001

AD: Anlamlı değil

4.4. Oral Glukoz Tolerans Testi:

Oral glukoz tolerans testinde 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda elde edilen glukoz ve insülin sonuçları açık hipotiroidili, subklinik hipotiroidili ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasında açlık glukoz düzeyleri istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Zamanlı ölçümlerde de ortalama glukoz düzeyleri gruplar arasında farklı bulunmadı. Oral glukoz toleransındaki zamanlı glukoz sonuçları Tablo 4.'de gösterilmiştir.

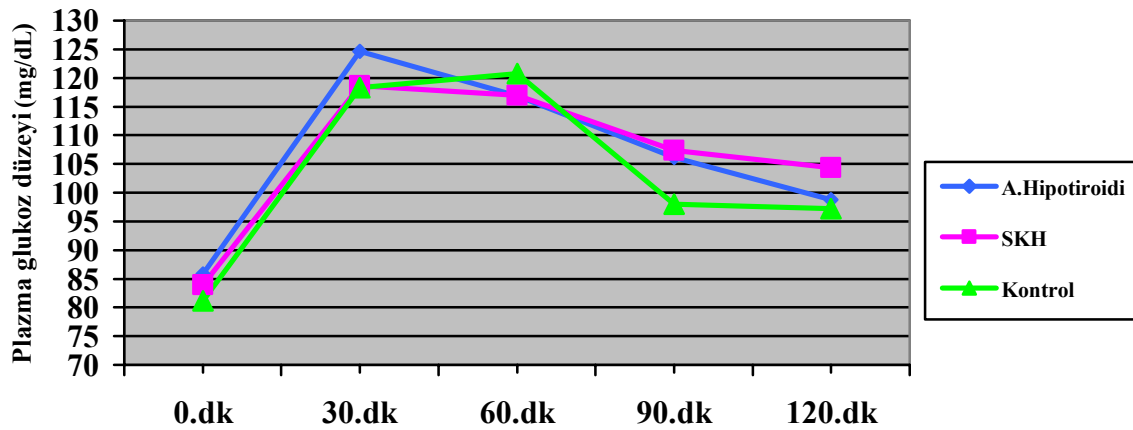
Ortalama açlık (0.dakika) insülin düzeyleri açık hipotiroidi grubunda 7.4 ± 6.8 μ U/L, subklinik hipotiroidi grubunda 6.4 ± 4.0 μ U/L, kontrol grubunda ise 10.9 ± 9.2 μ U/L olarak saptandı. Ortalama açlık plazma insülin düzeyleri (0.dakika) subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p=0.046$). Açık hipotiroidili grupta ise ortalama açlık plazma glukoz düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmadı. Subklinik hipotiroidi grubunda OGTT'de 90.dakikadaki ortalama insülin düzeyleri (37.2 ± 14.2 μ U/L) kontrol grubuna göre (56.1 ± 32.6 μ U/L) daha düşük saptandı ($p=0.02$). Açık hipotiroidili hastalarda da 90.dakikada ortalama insülin düzeyleri (39.0 ± 29.5 μ U/L) kontrol grubundan düşük olmasına

rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Diğer zamanlı ölçümlerde ise ortalama insülin düzeyleri gruplar arasında farklı bulunmadı. Oral glukoz toleransındaki zamanlı insülin sonuçları Tablo 4.'de gösterilmiştir.

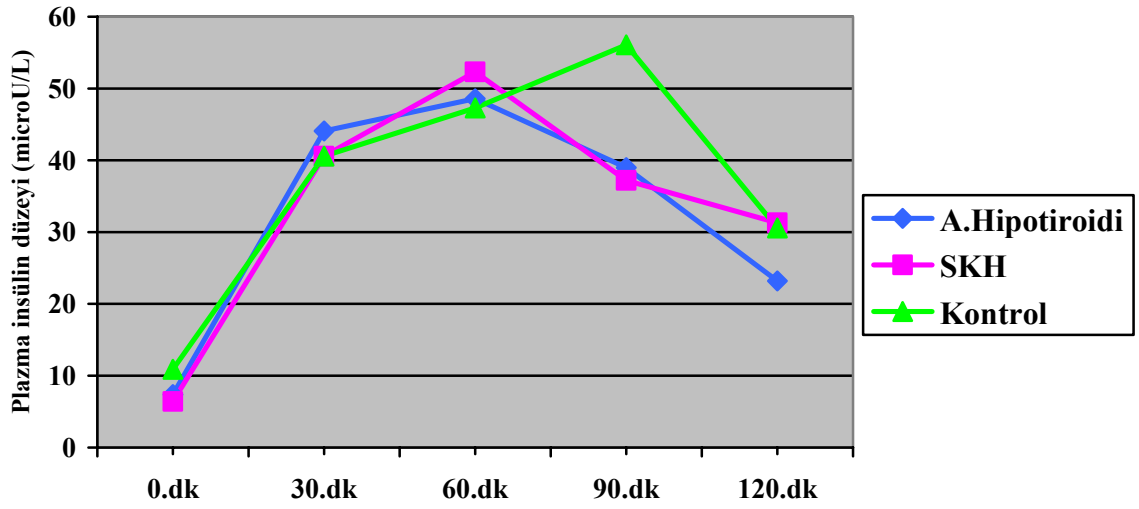
Tablo 4. Açık hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunun oral glukoz tolerans testi sonuçları

OGTT	<i>Açık hipotiroidi grubu A (n:25)</i>	<i>Subklinik hipotiroidi grubu B (n:27)</i>	<i>Kontrol grubu C (n:23)</i>	<i>P A-C</i>	<i>P B-C</i>	<i>P A-B</i>
Glukoz 0.dk (mg/dL)	85.8±22.1	83.9±12.7	81.2±10.1	AD	AD	AD
Glukoz 30.dk(mg/dL)	124.7±27.8	118.6±32.9	118.3±41.7	AD	AD	AD
Glukoz 60.dk(mg/dL)	116.8±34.1	117.0±35.2	120.7±35.5	AD	AD	AD
Glukoz 90.dk(mg/dL)	106.1±28.9	107.4±30.9	98.0±19.8	AD	AD	AD
Glukoz120.dk(mg/dL)	98.8±35.5	104.4±33.3	97.2±22.6	AD	AD	AD
İnsülin 0.dk (µU/L)	7.4±6.8	6.4±4.0	10.9±9.2	AD	0.046	AD
İnsülin 30.dk (µU/L)	44.1±24.2	40.6±25.5	40.6±28.4	AD	AD	AD
İnsülin 60.dk (µU/L)	48.6±33.3	52.3±28.6	47.3±20.3	AD	AD	AD
İnsülin 90.dk (µU/L)	39.0±29.5	37.2±14.2	56.1±32.6	AD	0.02	AD
İnsülin 120.dk (µU/L)	23.2±15.6	31.3±19.2	30.6±29.7	AD	AD	AD

AD:Anlamlı değil



Şekil 4.1. Oral glukoz tolerans testi sırasında plazma glukoz düzeylerinin zamana göre değişimi



Şekil 4.2. Oral glukoz tolerans testi sırasında plazma insülin düzeylerinin zamana göre değişimi

4.5. OGTT sırasında glukoz (AUC_{glu120}) ve insülinin (AUC_{ins120}) eğri altında kalan alanı ve HOMA-IR ile belirlenen insülin direnci sonuçları:

HOMA-IR ve oral glukoz tolerans testi sırasında 120 dakika içinde insülin direncini gösteren AUC_{glu120} ve AUC_{ins120} değerleri eğri altında kalan alan (Area under the curve) yöntemi ile hesaplandığında açık hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubu arasında insülin direnci açısından farklılık saptanmadı. Grupların insülin direnci ölçüm sonuçları Tablo 5.'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Açık hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunun insülin direnci sonuçları

OGTT	Açık hipotiroidi grubu A (n:25)	Subklinik hipotiroidi grubu B (n:27)	Kontrol grubu C (n:23)	P A-C	P B-C	P A-B
AUC_{glu120}	443.7±99.7	437.8±111.1	426.4±84.2	AD	AD	AD
AUC_{ins120}	147.1±87.4	148.8±59.2	165.0±61.4	AD	AD	AD
HOMA-IR	1.5±1.4	1.3±0.8	2.2±2.2	AD	AD	AD

AD: Anlamli değil

4.6. Oral lipid tolerans testi (OLTT) ve zamanlı karşılaştırmalar:

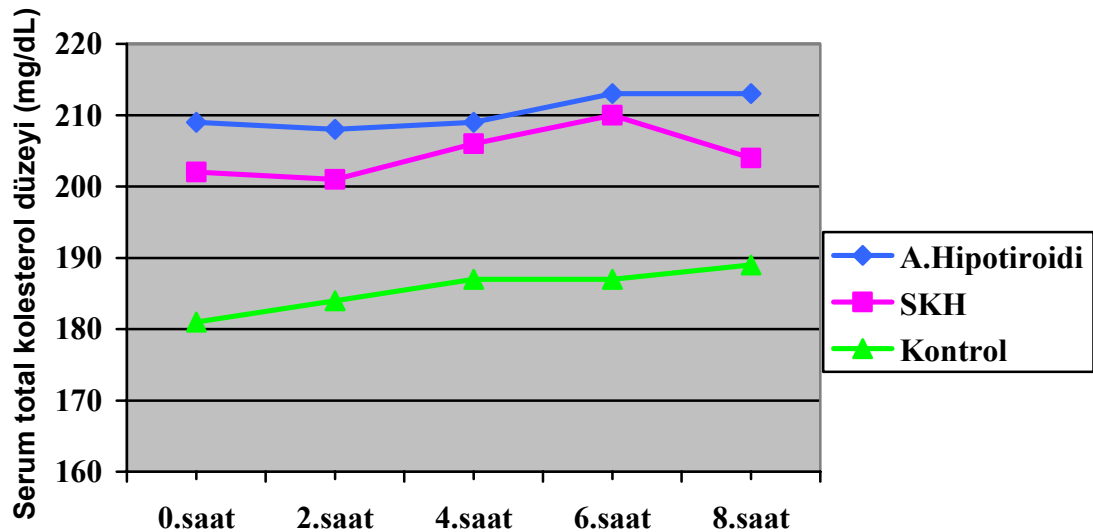
4.6.1. OLTT sırasında postprandial total kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimi:

Oral lipid tolerans testi sırasında bazal (0.saat) ve test yemeğini takiben 2, 4, 6, ve 8. saatlerde ölçülen serum total kolesterol düzeylerine ait sonuçların ortalamaları alındı ve subklinik ve açık hipotiroidi grubunun sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Total kolesterolün zamana göre değişiminde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Grupların ortalama total kolesterol düzeylerindeki zamana göre değişimler Tablo 6.1’de ve Şekil 6.1.’de gösterilmiştir.

Tablo 6.1 OLTT sırasında total kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimleri

OLTT (mg/dL)	Açık hipotiroidi grubu A (n:25)	Subklinik hipotiroidi grubu B (n:27)	Kontrol grubu C (n:23)	P A-C	P B-C	P A-B
T.kolesterol 0.saat	209.9±77.38	202.8±26.4	181.2±60.4	AD	AD	AD
T.kolesterol 2.saat	208.0±76.2	201.9±24.2	184.9±55.2	AD	AD	AD
T.kolesterol 4.saat	209.2±73.6	206.1±26.3	187.9±61.2	AD	AD	AD
T.kolesterol 6.saat	213.4±78.9	210.8±28.9	187.7±59.8	AD	AD	AD
T.kolesterol 8.saat	213.9±74.6	204.0±32.4	189.7±58.1	AD	AD	AD

AD: Anlamlı değil



Şekil 6.1. OLTT sırasında total kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimi

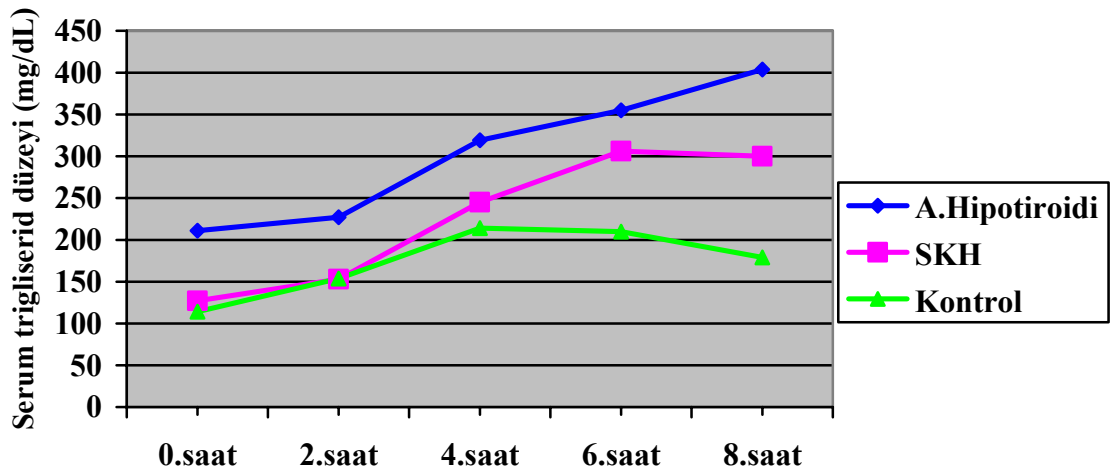
4.6.2. OLTT’de serum postprandial trigliserid düzeylerinin zamana göre değişimi:

Oral lipid tolerans testi sırasında bazal (0.saat) ve test yemeğini takiben 2, 4, 6 ve 8. saatlerde ölçülen serum ortalama trigliserid düzeyleri her üç grupta karşılaştırıldı. Postprandial 8. saatte serum trigliserid düzeyleri hem açık hipotiroidili (404.1 ± 401.0 mg/dL) hem de subklinik hipotiroidili (300.9 ± 266.2 mg/dL) hastalarda kontrol grubuna (179.1 ± 97.1 mg/dL) göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.017$; $p=0.049$). Oysa 8.saat dışındaki diğer saatlerde (0,2,4,6. saatler) gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. OLTT’de grupların ortalama trigliserid düzeylerine ait zamanlı değişimleri Tablo 6.2.’de ve Şekil 6.2.’de gösterilmiştir.

Tablo 6.2. OLTT sırasında trigliserid düzeylerinin zamana göre değişimleri

OLTT (mg/dL)	Açık hipotiroidi grubu A (n:25)	Subklinik hipotiroidi grubu B (n:27)	Kontrol grubu C (n:23)	P A-C	P B-C	P A-B
Trigliserid 0.saat	211.7 $\pm$ 283.1	127.0 $\pm$ 76.5	114.5 $\pm$ 65.9	AD	AD	AD
Trigliserid 2.saat	227.7 $\pm$ 259.8	153.5 $\pm$ 106.9	154.1 $\pm$ 101.8	AD	AD	AD
Trigliserid 4.saat	319.6 $\pm$ 338.4	245.9 $\pm$ 154.5	214.3 $\pm$ 131.4	AD	AD	AD
Trigliserid 6.saat	355.3 $\pm$ 372.3	306.7 $\pm$ 266.6	210.1 $\pm$ 135.8	AD	AD	AD
Trigliserid 8.saat	404.1 $\pm$ 401.0	300.9 $\pm$ 266.2	179.1 $\pm$ 97.1	0.017	0.049	AD

AD: Anlamlı değil



Şekil 6.2. OLTT sırasında trigliserid düzeylerinin zamana göre değişimi

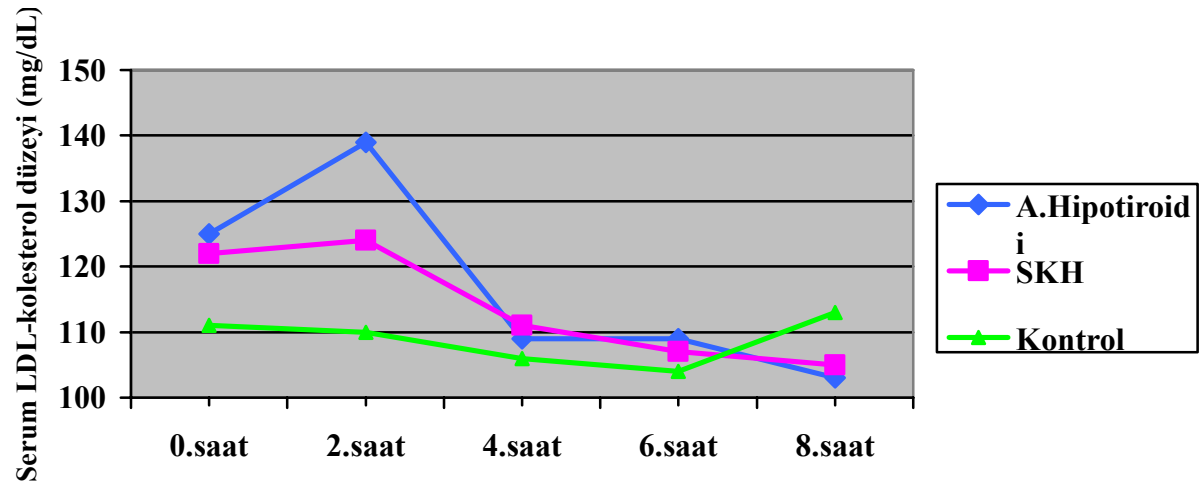
4.6.3. OLTT sırasında serum postprandial LDL-kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimi:

Oral lipid tolerans testi sırasında bazal (0.saat) ve test yemeğini takiben 2, 4, 6 ve 8. saatlerde ölçülen serum ortalama LDL-kolesterol düzeyleri her üç grupta karşılaştırıldı. Serum LDL-kolesterol düzeylerinin zamana göre değişiminde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. OLTT’de grupların ortalama LDL-kolesterol düzeylerine ait zamanlı değişimleri Tablo 6.3.’de gösterilmiştir.

Tablo 6.3. OLTT sırasında LDL-kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimleri

OLTT (mg/dL)	Açık hipotiroidi grubu A (n:25)	Subklinik hipotiroidi grubu B (n:27)	Kontrol grubu C (n:23)	P A-C	P B-C	P A-B
LDL-kolesterol 0.saat	125.4±44.2	122.7±27.1	111.6±48.6	AD	AD	AD
LDL-kolesterol 2.saat	139.2±87.4	124.3±24.1	110.5±49.6	AD	AD	AD
LDL-kolesterol 4.saat	109.6±37.9	111.8±19.9	106.5±51.7	AD	AD	AD
LDL-kolesterol 6.saat	109.5±44.1	107.1±31.7	104.7±48.1	AD	AD	AD
LDL-kolesterol 8.saat	103.6±39.0	105.7±30.9	113.6±44.9	AD	AD	AD

AD:Anlamlı değil



Şekil 6.3. OLTT sırasında LDL-kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimi

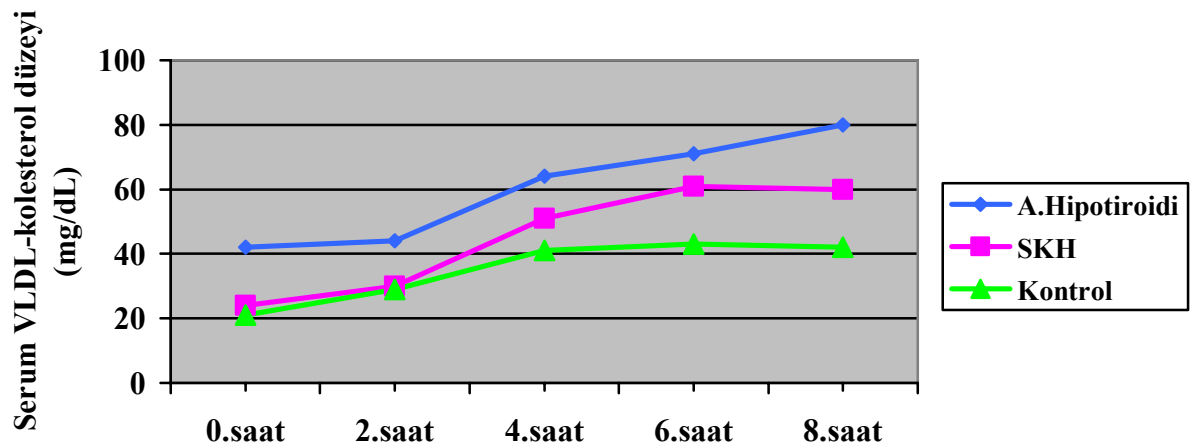
4.6.4. OLTТ sırasında serum postprandial VLDL-kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimi:

OLTТ sırasında bazal (0.saat) ve test yemeğini takiben 2, 4, 6 ve 8. saatlerde ölçölen serum ortalama VLDL-kolesterol düzeyleri her üç grupta karşılaştırıldı. Serum VLDL-kolesterol düzeylerinde 0, 2, 4 ve 6. saatlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Fakat açık hipotiroidi grubunda 8.saatte ortalama VLDL-kolesterol düzeyi (80.5 ± 80.2 mg/dL) kontrol grubundan (42.4 ± 42.9 mg/dL) daha yüksek bulundu ($p=0.05$). SKH grubunda ise 60.2 ± 53.2 mg/dL kontrol grubundan farklı bulunmadı. OLTТ'de grupların ortalama VLDL-kolesterol düzeylerine ait zamanlı değişimleri Tablo 6.4.'de ve Şekil 6.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 6.4. OLTТ sırasındaki zamana göre VLDL-kolesterol değişimleri

OLTТ (mg/dL)	Açık hipotiroidi grubu A (n:25)	Subklinik hipotiroidi grubu B (n:27)	Kontrol grubu C (n:23)	P A-C	P B-C	P A-B
VLDL-kolesterol 0.saat	42.3±56.5	24.4±15.1	21.8±12.1	AD	AD	AD
VLDL-kolesterol 2.saat	44.9±52.1	30.4±21.5	29.8±19.3	AD	AD	AD
VLDL-kolesterol 4.saat	63.9±67.6	51.2±32.3	41.6±26.2	AD	AD	AD
VLDL-kolesterol 6.saat	71.0±74.47	61.3±53.3	43.4±27.1	AD	AD	AD
VLDL-kolesterol 8.saat	80.5±80.2	60.2±53.2	42.4±42.9	0.05	AD	AD

AD:Anlamlı değil



Şekil 6.4. OLTT sırasında VLDL-kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimi

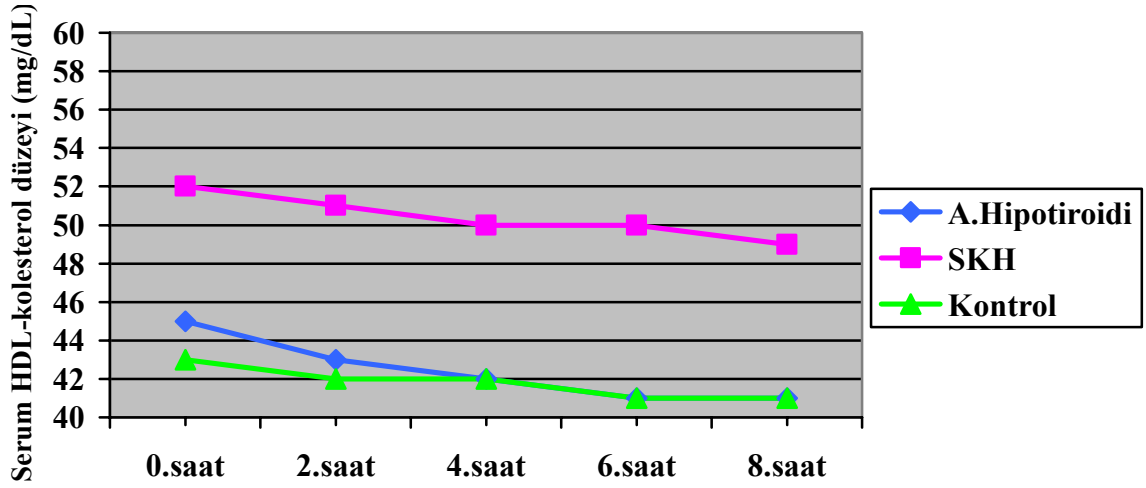
4.6.5. OLTT sırasında serum postprandial HDL-kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimi:

Oral lipid tolerans testi sırasında bazal (0.saat) ve test yemeğini takiben 2, 4, 6. ve 8. saatlerde ölçülen serum ortalama HDL-kolesterol düzeyleri her üç grupta karşılaştırıldı. Açık hipotiroidili hastalarda postprandial serum HDL-kolesterol düzeyleri test süresince kontrolden farklı bulunmadı. Subklinik hipotiroidili hastalarda ise 0, 2, 4. ve 6. saatlerde ölçülen serum HDL-kolesterol düzeyleri hem kontrol grubundan hem de hipotiroidi grubundan anlamlı olarak yüksek bulunurken, postprandial 8.saatte ölçülen serum HDL-kolesterol düzeyi ise kontrol grubundan farklı bulunmadı. OLTT’de grupların ortalama HDL-kolesterol düzeylerine ait zamanlı değişimleri Tablo 6.5.’de ve Şekil 6.5.’de gösterilmiştir.

Tablo 6.5. OLTT sırasındaki zamana göre HDL-kolesterol değişimleri

OLTT (mg/dL)	Açık hipotiroidi grubu A (n:25)	Subklinik hipotiroidi grubu B (n:27)	Kontrol grubu C (n:23)	P A-C	P B-C	P A-B
HDL-kolesterol 0.saat	45.2±9.6	52.2±11.5	43.7±10.4	AD	0.009	0.021
HDL-kolesterol 2.saat	43.4±9.9	51.0±12.3	42.9±9.5	AD	0.013	0.018
HDL-kolesterol 4.saat	42.2±8.5	50.1±12.0	42.7±8.8	AD	0.017	0.009
HDL-kolesterol 6.saat	41.6±9.2	50.3±13.4	41.6±9.2	AD	0.02	0.009
HDL-kolesterol 8.saat	41.7±9.6	49.2±11.9	41.7±9.6	AD	AD	0.017

AD:Anlamlı değil



Şekil 6.5. OLTT sırasında HDL-kolesterol düzeylerinin zamana göre değişimi

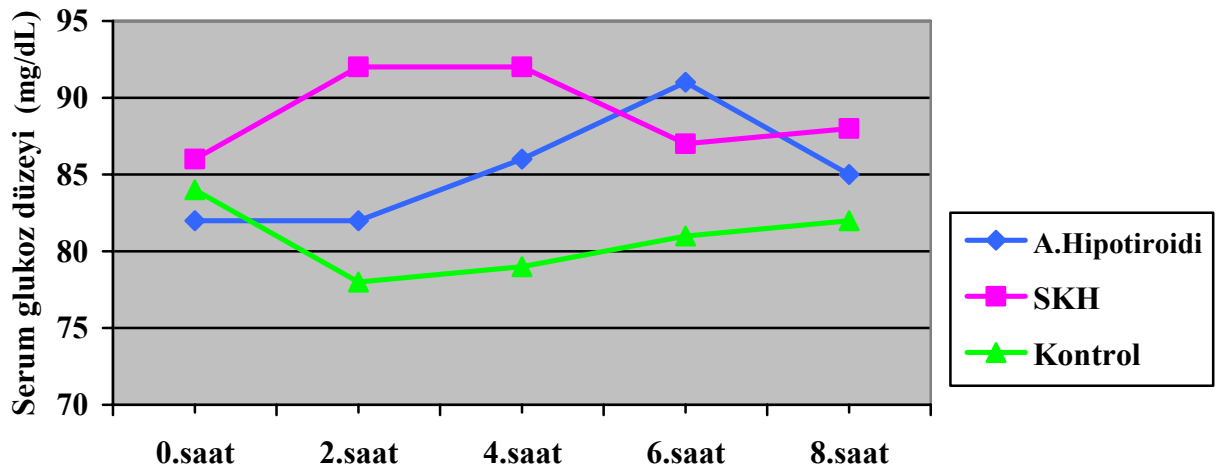
4.6.6. OLTT sırasındaki postprandial serum insülin ve glukozun zamana göre değişimleri:

OLTT sırasında serum insülin ve glukoz değişimleri 0, 2, 4, 6. ve 8. saat ortalamaları açısından gruplar karşılaştırıldı. Bazal serum glukozu hem açık hipotiroidi hem de subklinik hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre farklı bulunmadı. Standart test yemeğini takiben alınan postprandial 2.saat serum glukozunun subklinik hipotiroidi grubunda (92.5 ± 13.2 mg/dL) hem açık hipotiroidili gruptan (82.8 ± 14.0 mg/dL) hem de kontrol grubundan (78.9 ± 8.9 mg/dL) daha yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.015$). Yine postprandial 4.saat serum glukozu subklinik hipotiroidi grubunda (92.4 ± 5.5 mg/dL) hem açık hipotiroidi (86.7 ± 9.6 mg/dL) hem de kontrol grubuna göre (79.4 ± 11.5 mg/dL) daha yüksekti (sırasıyla $p=0.023$, $p=0.0001$). OLTT sırasında insülinin postprandial ölçümleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmadı. OLTT sırasındaki zamana göre serum glukoz ve insülin değişimleri Tablo 6.6.'da belirtilmiş, Şekil 6.6a ve Şekil 6.6b'de ise grafik olarak gösterilmiştir.

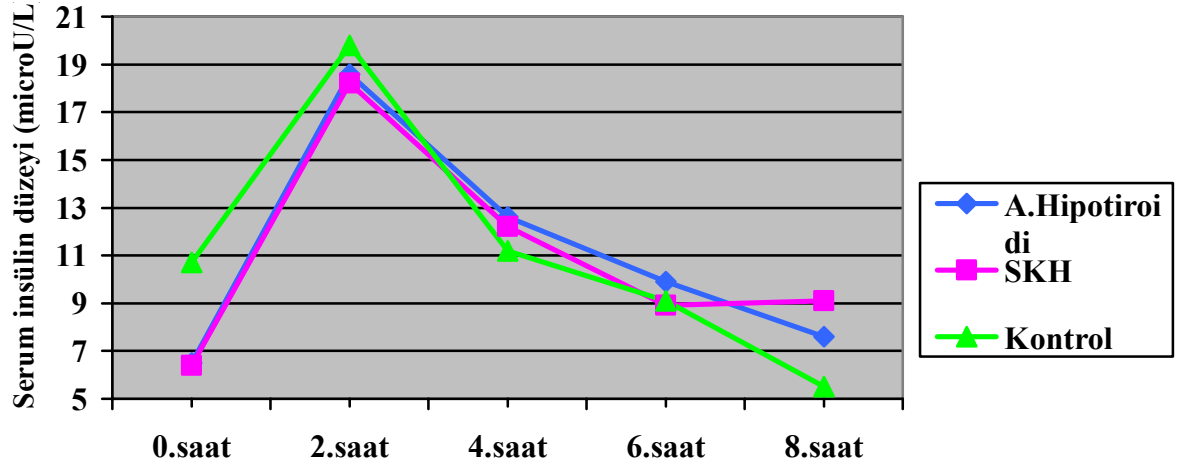
Tablo 6.6. OLTТ sırasındaki zamana göre serum glukoz ve insülin değışimleri

OLTТ	<i>Açık hipotiroidi grubu A (n:25)</i>	<i>Subklinik hipotiroidi grubu B (n:27)</i>	<i>Kontrol grubu C (n:23)</i>	<i>P A-C</i>	<i>P B-C</i>	<i>P A-B</i>
Glukoz 0.saatt (mg/dL)	82.4±14.1	86.7±13.2	84.5±10.4	AD	AD	AD
Glukoz 2.saatt (mg/dL)	82.8±14.0	92.5±13.2	78.9±8.9	AD	0.0001	0.015
Glukoz 4.saatt (mg/dL)	86.7±9.6	92.4±5.5	79.4±11.5	0.023	0.0001	0.015
Glukoz 6.saatt (mg/dL)	91.4±32.4	87.2±11.0	81.2±11.0	AD	AD	AD
Glukoz 8.saatt (mg/dL)	85.6±12.5	88.0±7.3	82.3±9.1	AD	0.021	AD
İnsulin 0.saatt (µU/L)	6.5±5.1	6.4±4.8	10.7±12.7	AD	AD	AD
İnsulin 2.saatt (µU/L)	18.6±15.1	18.2±14.1	19.8±30.6	AD	AD	AD
İnsulin 4.saatt (µU/L)	12.6±8.5	12.2±5.2	11.2±12.7	AD	AD	AD
İnsulin 6.saatt (µU/L)	9.9±9.4	8.9±5.6	9.1±7.8	AD	AD	AD
İnsulin 8.saatt (µU/L)	7.6±7.7	9.5±15.7	5.5±5.2	AD	AD	AD

AD:Anlamlı değil



Şekil 6.6a. OLTТ sırasında glukoz düzeylerinin zamana göre değışimi



Şekil 6.6b. OLTT sırasında insülin düzeylerinin zamana göre değişimi

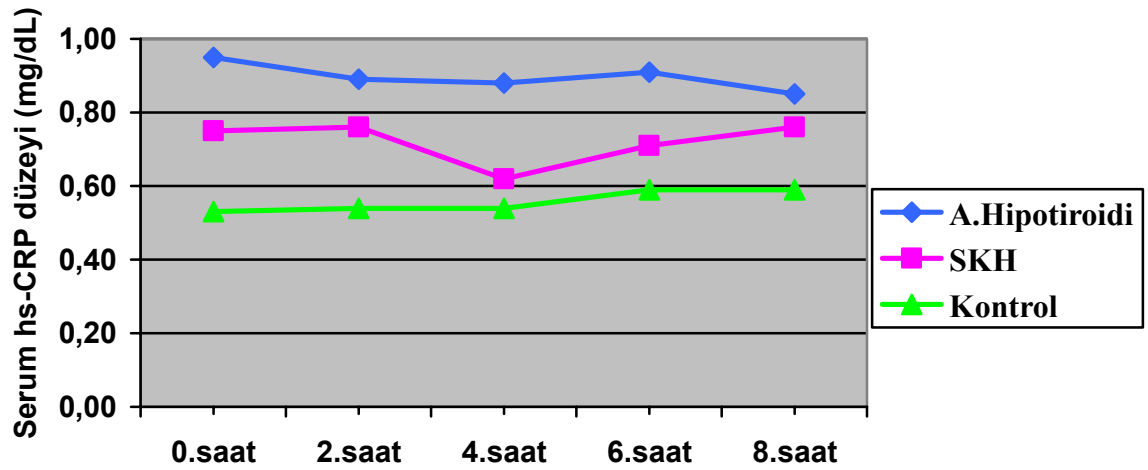
4.6.7. OLTT sırasında inflamatuvar belirteçlerden hs-CRP'nin postprandial zamana göre değişimi:

Oral lipid tolerans testi sırasında bazal (0.sa) ve test yemeğini takiben 2, 4, 6 ve 8. saatlerde ölçülen serum ortalama hs-CRP düzeyleri her üç grupta karşılaştırıldı. Serum hs-CRP düzeyleri açık hipotirodi grubunda (0.95 ± 0.80 mg/L), hem subklinik hipotiroidili gruptan (0.75 ± 0.31 mg/L) hem de kontrol grubundan daha yüksek (0.53 ± 0.25 mg/L) saptandı (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.031$). Ayrıca subklinik hipotiroidili hastalarda da bazal hs-CRP düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.031$). Postprandial 2.sa) hs-CRP düzeyleri hem açık hipotiroidi grubunda ($p=0.05$) hem de subklinik hipotiroidi grubunda ($p=0.05$) kontrol grubundan daha yüksek bulundu. Postprandial 4. ve 6. saatlerde açık hipotiroidili hastalarda hs-CRP'nin kontrol grubundan yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0.05$, $p=0.035$). OLTT'de grupların ortalama hs-CRP düzeylerine ait zamanlı değişimleri Tablo 6.7.'de ve Şekil 6.7.'de gösterilmiştir.

Tablo 6.7.OLTT sırasında serum postprandial hs-CRP düzeylerinin zamana göre değişimi

OLTT (mg/L)	<i>Açık hipotiroidi grubu A (n:25)</i>	<i>Subklinik hipotiroidi grubu B (n:27)</i>	<i>Kontrol grubu C (n:23)</i>	<i>P A-C</i>	<i>P B-C</i>	<i>P A-B</i>
hs-CRP 0.saat	0.95±0.80	0.75±0.31	0.53±0.25	0.031	0.032	0.002
hs-CRP 2.saat	0.89±0.72	0.76±0.40	0.54±0.28	0.05	0.05	AD
hs-CRP 4.saat	0.88±0.81	0.62±1.11	0.54±0.32	0.05	AD	AD
hs-CRP 6.saat	0.91±0.71	0.71±1.19	0.59±0.31	0.035	AD	AD
hs-CRP 8.saat	0.85±0.59	0.76±1.25	0.59±0.37	AD	AD	AD

AD: Anlamlı değil



Şekil 6.7. OLTT sırasında serum hs-CRP düzeylerinin zamana göre değişimi

4.6.8. OLTT sırasında serum postprandial apolipoprotein A1 (ApoA1) düzeylerinin zamana göre değişimi:

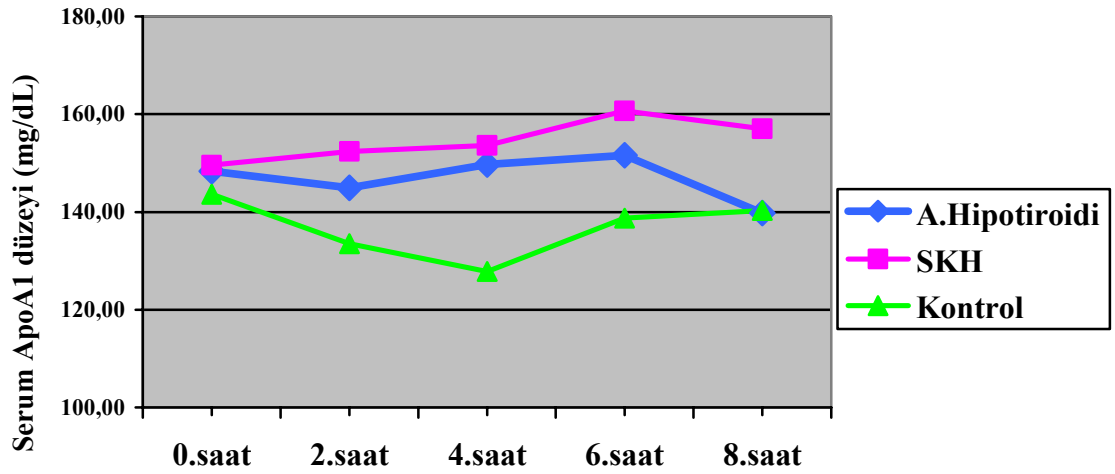
Oral lipid tolerans testi sırasında bazal (0.saat) ve test yemeğini takiben 2, 4, 6 ve 8. saatlerde ölçülen serum ortalama apolipoprotein A1 düzeyleri her üç grupta karşılaştırıldı. 0, 6 ve 8. saatlerde ölçülen ApoA1 düzeyi ortalamaları gruplar arasında farklı bulunmadı. Postprandial 2. saatte ölçülen ApoA1 düzeyleri subklinik hipotiroidi grubunda (152.4 ± 30.5 mg/dL) kontrol grubundan (133.5 ± 28.2 mg/dL) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.003$). Postprandial

4.saatte ise hem açık hipotiroidili (149.7 ± 26.5 mg/dL) hem de subklinik hipotiroidili hastalarda (153.6 ± 29.4 mg/dL) kontrol grubundan (127.8 ± 37.5 mg/dL) anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.028$, $p=0.013$). OLTT’de grupların ortalama ApoA1 düzeylerine ait zamanlı değişimleri Tablo 6.8.’de ve Şekil 6.8.’da gösterilmiştir.

Tablo 6.8.OLTT sırasında serum postprandial ApoA1 düzeylerinin zamana göre değişimi

OLTT (mg/dL)	<i>Açık hipotiroidi grubu A (n:25)</i>	<i>Subklinik hipotiroidi grubu B (n:27)</i>	<i>Kontrol grubu C (n:23)</i>	<i>P A-C</i>	<i>P B-C</i>	<i>P A-B</i>
Apo A1 0.saate	148.3 $\pm$ 27.1	149.6 $\pm$ 30.6	143.6 $\pm$ 46.7	AD	AD	AD
Apo A1 2.saate	144.9 $\pm$ 20.0	152.4 $\pm$ 30.5	133.5 $\pm$ 28.2	AD	0.003	AD
Apo A1 4.saate	149.7 $\pm$ 26.5	153.6 $\pm$ 29.4	127.8 $\pm$ 37.5	0.028	0.013	AD
Apo A1 6.saate	151.6 $\pm$ 27.6	160.7 $\pm$ 43.8	138.7 $\pm$ 44.0	AD	AD	AD
Apo A1 8.saate	139.8 $\pm$ 23.8	157.0 $\pm$ 36.2	140.3 $\pm$ 45.25	AD	AD	AD

AD:Anlamlı değil



Şekil 6.8. OLTT’de serum ApoA1 düzeylerinin zamana göre değişimi

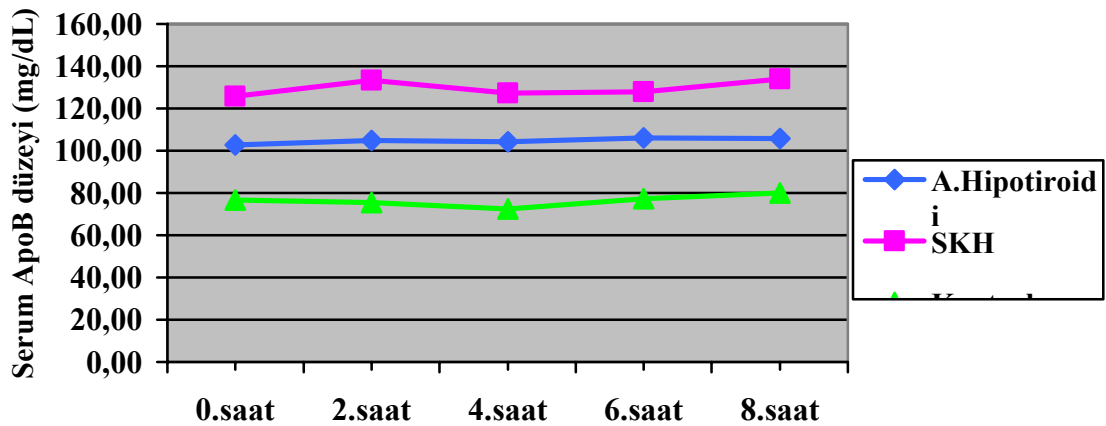
4.6.9.OLTT’de postprandial apolipoprotein B (ApoB) düzeylerinin zamana göre değişimi:

Oral lipid tolerans testi sırasında bazal (0.saat) ve test yemeğini takiben 0, 2, 4, 6 ve 8. saatlerde ölçülen serum ortalama ApoB düzeyleri her üç grupta karşılaştırıldı. 0, 2, 4, 6 ve 8. saatlerde ölçülen tüm ApoB düzeyi ortalamaları hem açık hipotiroidi hem de subklinik hipotiroidi grubunda kontrol grubundan belirgin olarak yüksekti. Açık hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili hastalar arasında ise 8.saat ApoB düzeyleri dışında fark saptanmadı. Postprandial 8. saat ApoB düzeyleri subklinik hipotiroidili grupta açık hipotiroidi grubundan daha yüksek tespit edildi ($p=0.045$). OLTT’de grupların ortalama ApoB düzeylerine ait zamanlı değişimleri Tablo 6.9.’da ve Şekil 6.9.’da gösterilmiştir.

Tablo 6.9.OLTT’de serum postprandial ApoB düzeylerinin zamana göre değişimi

OLTT (mg/dL)	Açık hipotiroidi grubu A (n:25)	Subklinik hipotiroidi grubu B (n:27)	Kontrol grubu C (n:23)	P A-C	P B-C	P A-B
Apo B 0.saat	102.6±34.6	125.8±27.1	76.7±32.1	0.045	0.0001	AD
Apo B 2.saat	104.9±35.7	133.2±39.0	75.5±33.5	0.03	0.0001	AD
Apo B 4.saat	104.2±39.9	127.3±22.9	72.7±35.8	0.032	0.0001	AD
Apo B 6.saat	106.1±35.2	127.8±36.3	77.2±34.6	0.04	0.002	AD
Apo B 8.saat	105.8±36.9	134.0±24.6	79.9±34.1	0.05	0.0001	0.045

AD:Anlamli değil



Şekil 6.9. OLTT’de serum ApoB düzeylerinin zamana göre değişimi

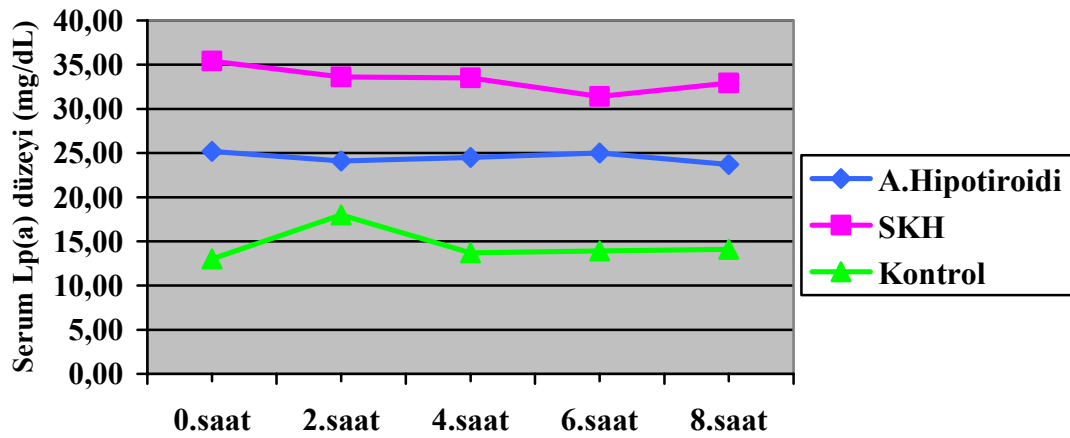
4.6.10.OLTT’de postprandial Lp(a) düzeylerinin zamana göre değişimi:

Oral lipid tolerans testi sırasında bazal (0.saat) ve test yemeğini takiben 2, 4, 6 ve 8. saatlerde ölçülen serum ortalama Lp(a) düzeyleri her üç grupta karşılaştırıldı. Kontrol grubuna göre 0, 4, 6 ve 8. saatlerde ölçülen tüm Lp(a) düzeyi ortalamalarında hem açık hipotiroidi hem de subklinik hipotiroidi grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı. Tüm test boyunca subklinik hipotiroidili hastaların Lp(a) düzeyleri açık hipotiroidili hastalardan farklı değildi. 2.saat Lp(a) düzeyleri ise her üç grupta da farklı bulunmadı. OLTT’de grupların ortalama Lp(a) düzeylerine ait zamanlı değişimleri Tablo 6.10.’da ve Şekil 6.10.’da gösterilmiştir.

Tablo 6.10.OLTT’de serum postprandial Lp(a) düzeylerinin zamana göre değişimi

OLTT (mg/dL)	Açık hipotiroidi grubu A (n:25)	Subklinik hipotiroidi grubu B (n:27)	Kontrol grubu C (n:23)	P A-C	P B-C	P A-B
Lp(a) 0.saat	25.2±19.7	35.4±32.3	13.0±5.1	0.021	0.003	AD
Lp(a) 2.saat	24.1±17.9	33.6±31.6	18.0±23.9	AD	AD	AD
Lp(a) 4.saat	24.5±19.3	33.5±31.4	13.7±5.1	0.033	0.007	AD
Lp(a) 6.saat	25.0±19.0	31.4±30.1	13.9±5.7	0.028	0.021	AD
Lp(a) 8.saat	23.7±19.3	32.9±31.1	14.1±6.43	0.044	0.009	AD

AD:Anlamlı değil



Şekil 6.10. OLTT’de serum postprandial Lp(a) düzeylerinin zamana göre değişimi

4.7. OLTТ sırasında hesaplanan eğri altında kalan alanlar (AUC):

Oral lipid tolerans testi sırasında total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, HDL-kolesterol, glukoz, insülin, ApoA1, ApoB, Lp(a), hs-CRP ölçümlerine ait hesaplanan AUC düzeyleri her üç grupta karşılaştırıldı.

AUC_{glu} değeri açık hipotiroidili hastalarda (690.2 ± 98.6) kontrol grubundan (646.1 ± 56.8) farklı bulunmazken, subklinik hipotiroidili hastalarda (718.7 ± 52.8) kontrol grubundan ve açık hipotiroidi grubundan daha fazla idi (sırasıyla $p=0.00$, $p=0.042$).

AUC_{tkol} değeri açık hipotiroidili hastalarda (1707.3 ± 640.6) ve subklinik hipotiroidili hastalarda (1633.6 ± 195.1) kontrol grubuna (1483.5 ± 474.6) göre belirgin olarak yüksekti (sırasıyla, $p=0.034$, $p=0.046$).

AUC_{HDL} değeri subklinik hipotiroidililerde (404.5 ± 93.5) kontrol grubundan (344.6 ± 71.1) ve açık hipotiroidi grubundan (341.5 ± 74.0) anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0.013$, $p=0.012$).

AUC_{CRP} değeri açık hipotiroidili hastalarda (7.1 ± 5.7) diğer her iki gruptan da yüksek bulundu. Subklinik hipotiroidili hastalarda (5.5 ± 6.2) da AUC_{CRP} kontrol grubundan (4.3 ± 2.2) yüksekti ($p=0.05$).

$AUC_{Lp(a)}$ değeri açık hipotiroidili hastalarda (196.4 ± 150.6) ve subklinik hipotiroidili hastalarda (265.7 ± 246.9) kontrol grubuna (118.6 ± 68.3) göre belirgin olarak yüksekti (sırasıyla, $p=0.015$, $p=0.01$).

AUC_{trig} değeri ise açık hipotiroidili grupta daha yüksek hesaplanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

AUC_{LDL} ve AUC_{VLDL} değerleri de her üç grup için farklı bulunmadı.

Tablo7. OLTT sırasında ölçülen parametrelerin eğri altında kalan alanları (AUC)

OLTT	Açık hipotiroidi grubu A (n:25)	Subklinik hipotiroidi grubu B (n:27)	Kontrol grubu C (n:23)	P A-C	P B-C	P A-B
AUC _{glu}	690.2±98.6	718.7±52.8	646.1±56.8	AD	0.001	0.042
AUC _{ins}	96.6±64.8	95.2±43.6	96.8±107.0	AD	AD	AD
AUC _{tkol}	1707.3±640.6	1633.6±195.1	1483.5±474.6	0.034	0.046	AD
AUC _{tg}	2525.5±2750.1	1833.5±1338.2	1450.9±820.6	AD	AD	AD
AUC _{LDL}	925.6±353	914.7±174.9	873.1±391.6	AD	AD	AD
AUC _{VLDL}	503.7±550.3	371.7±268.9	294.1±177.3	AD	AD	AD
AUC _{HDL}	341.5±74.0	404.5±93.5	344.6±71.1	AD	0.013	0.012
AUC _{CRP}	7.1±5.7	5.5±6.2	4.3±2.2	0.048	0.05	AD
AUC _{Lp(a)}	196.4±150.6	265.7±246.9	118.6±68.3	0.015	0.01	AD

AD:Anlamli değil

4.8. OLTT’de Trigliserid ve VLDL-kolesterolun bazale göre değişimi:

OLTT sırasında postprandial 2, 4, 6 ve 8. saatlerindeki trigliserid ölçümlerinin bazal’e göre (açlık-0.dakika) farkları alınarak Δ_{TG} değeri hesaplandı ve postprandial Tg değişimlerinin gruplara göre farklı olup olmadığı araştırıldı. Açık hipotiroidili hastalarda 8.saat’de en büyük fark (Δ_{TG8}) saptandı (p=0.006). Subklinik hipotiroidili hastalarda da yine 8.saatde en büyük fark (Δ_{TG8}) saptandı (p=0.034).

OLTT sırasında postprandial 2, 4, 6 ve 8. saatlerindeki VLDL-kolesterol ölçümlerinin bazal’e göre (açlık-0.dakika) farkları alınarak Δ_{VLDL} değeri hesaplandı ve postprandial VLDL değişimlerinin gruplara göre farklı olup olmadığı araştırıldı. Açık hipotiroidili hastalarda 8.saatde en büyük fark ($\Delta_{VLDL 8}$) saptandı (p=0.026). Subklinik hipotiroidili hastalarda da yine 8.saatde en büyük fark (Δ_{VLDL}) saptandı (p=0.05). Tablo 8.1’de bazale göre postprandial her 2 saat için trigliserid ve VLDL-kolesterol değerleri arasındaki farkın (Δ_{TG} ve Δ_{VLDL}) ortalama değerleri gösterilmiştir.

Tablo 8. OLTT’de bazale göre postprandial trigliserid ve VLDL-kolesterol değerleri arasındaki farkın (Δ_{TG} ve Δ_{VLDL}) ortalama değerlerin zamana göre değişimi

OLTT	Açık hipotiroidi grubu A (n:25)	Subklinik hipotiroidi grubu B (n:27)	Kontrol grubu C (n:23)	P A-C	P B-C	P A-B
Δ_{TG2}	16.0±46.6	29.1±63.5	39.6±62.7	AD	AD	AD
Δ_{TG4}	107.8±87.3	121.2±109.6	95.7±97.3	AD	AD	AD
Δ_{TG6}	135.5±121.6	183.0±206.6	99.6±107.5	AD	AD	AD
Δ_{TG8}	182.1±172.6	183.9±218.1	64.6±76.5	0.006	0.034	AD
Δ_{VLDL2}	2.5±9.7	5.16±12.6	8.01±12.2	AD	AD	AD
Δ_{VLDL4}	21.5±17.5	25.2±24.6	19.7±18.9	AD	AD	AD
Δ_{VLDL6}	27.1±24.3	34.6±40.7	20.9±4.3	AD	AD	AD
Δ_{VLDL8}	36.2±34.4	36.9±43.5	20.5±40.0	0.026	0.05	AD

AD: Anlamli değil

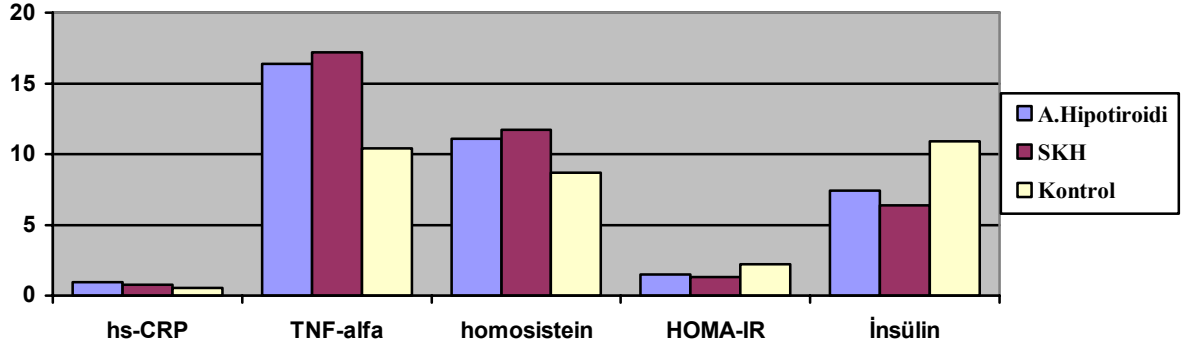
4. 9. Kardiovasküler risk faktörü olan TNF- α ve Homosistein düzeyleri:

Oral lipid tolerans testi sırasında bazal (0.saat) ölçülen serum ortalama TNF- α düzeyleri açık hipotiroidi grubunda 16.4±7.6 pg/mL, subklinik hipotiroidi grubunda 17.2±13.0 pg/mL, kontrol grubunda ise 10.4±3.97 pg/mL olarak ölçüldü. Açık hipotiroidi grubunda TNF- α düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (p=0.001). Subklinik hipotiroidili hastalarda da TNF- α düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.021). Açık hipotiroidi ve SKH grupları arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Oral lipid tolerans testi sırasında bazal (0.saat) ölçülen ortalama serum homosistein düzeyleri her üç grupta karşılaştırıldı. Açık hipotiroidili hastalarda ortalama serum homosistein düzeyi 11.1±3.9 mg/L, subklinik hipotiroidi grubunda 11.7±5.2 mg/L, kontrol grubunda ise 8.7±3.7 mg/L olarak ölçüldü. Serum homosistein düzeyleri subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.028). Açık hipotiroidili hastalarda da homosistein düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.020). Açık hipotiroidi ve SKH grupları arasında ise anlamlı bir

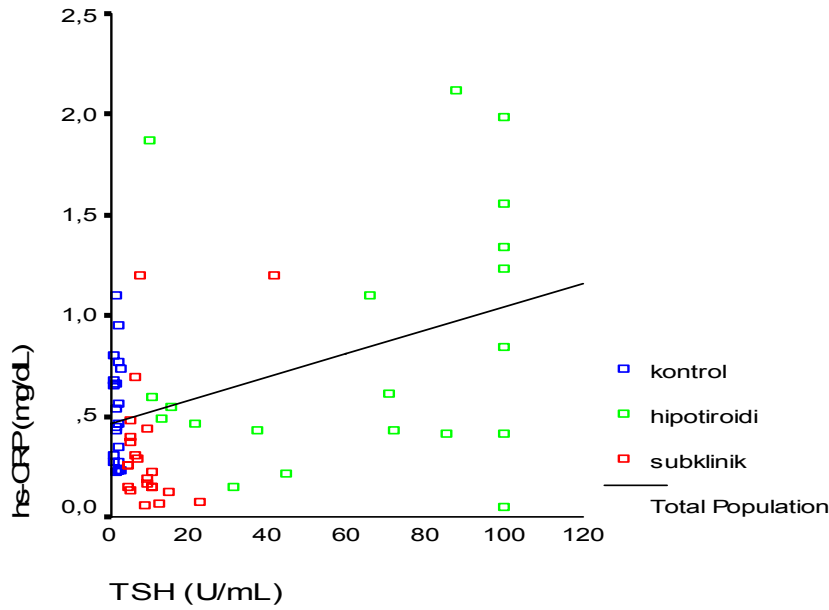
farklılık saptanmadı. Şekil 9.'da açık hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunda saptanan kardiovasküler risk göstergeleri izlenmektedir.

Şekil 9. Açık hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunda kardiovasküler risk göstergeleri



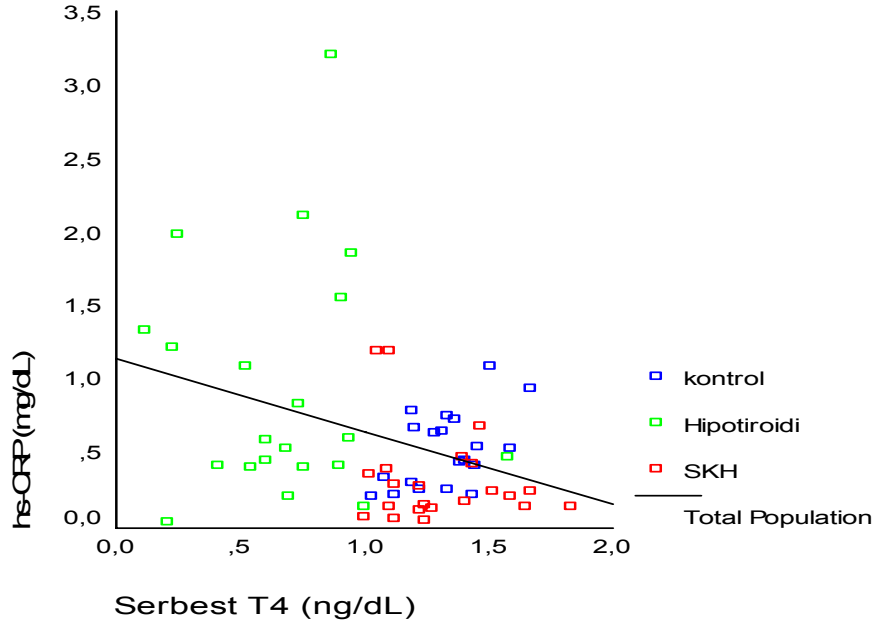
4.10. Korelasyonlar :

10.1. Çalışmaya alınan tüm kişiler ele alındığında serum TSH düzeyi ile hs-CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterildi ($r=0.341$, $p=0.006$).



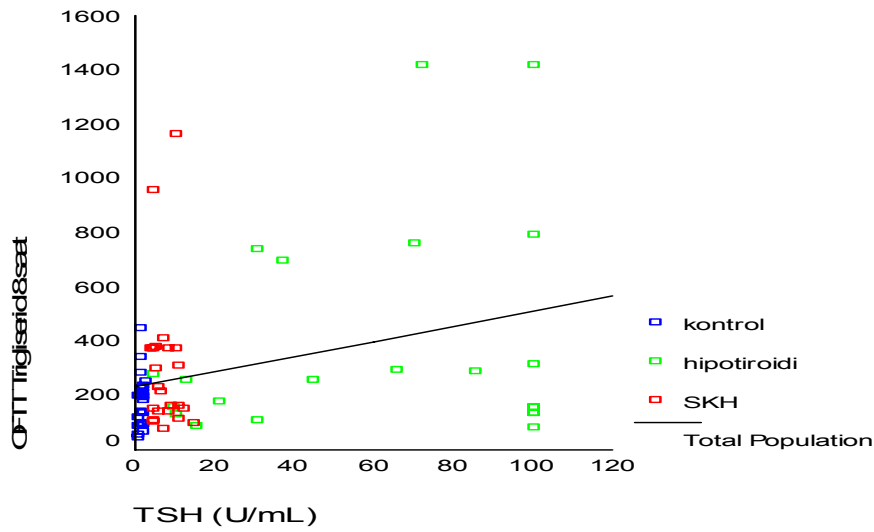
Şekil 10.1. TSH ile hs-CRP arasındaki korelasyon grafiği

10.2. Çalışmamızda serum serbest T4 düzeyi ile hs-CRP arasında ise negatif bir korelasyon olduğu gösterildi ($r=-0.338$, $p=0.007$).



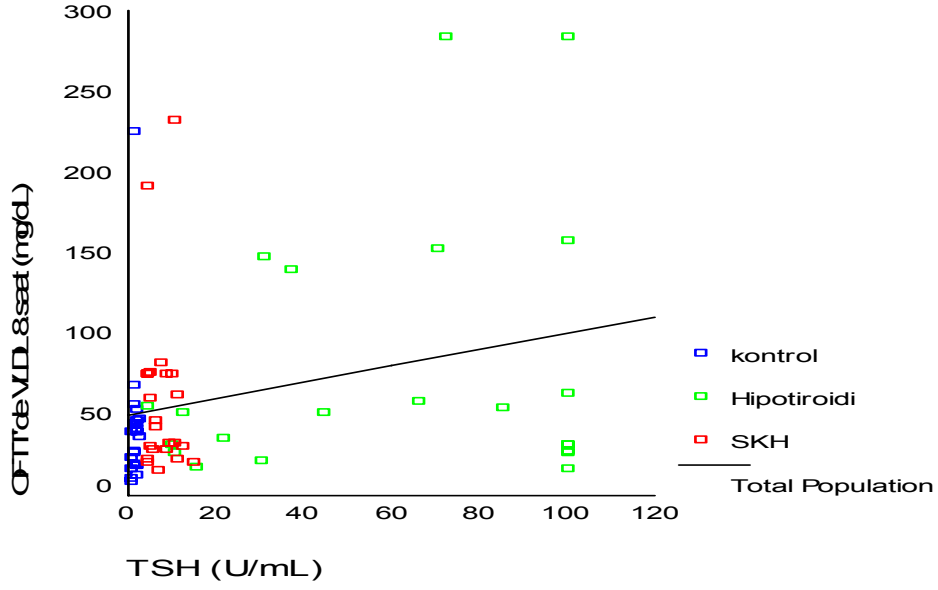
Şekil10.2. Serbest T4 ile hs-CRP arasındaki korelasyon grafiği

10.3. Çalışmamızda OLTT'nin 8.saatinde ölçülen postprandial trigliserid düzeyleri ile TSH arasında ise pozitif bir korelasyon olduğu gösterildi ($r=0.320$, $p=0.008$)



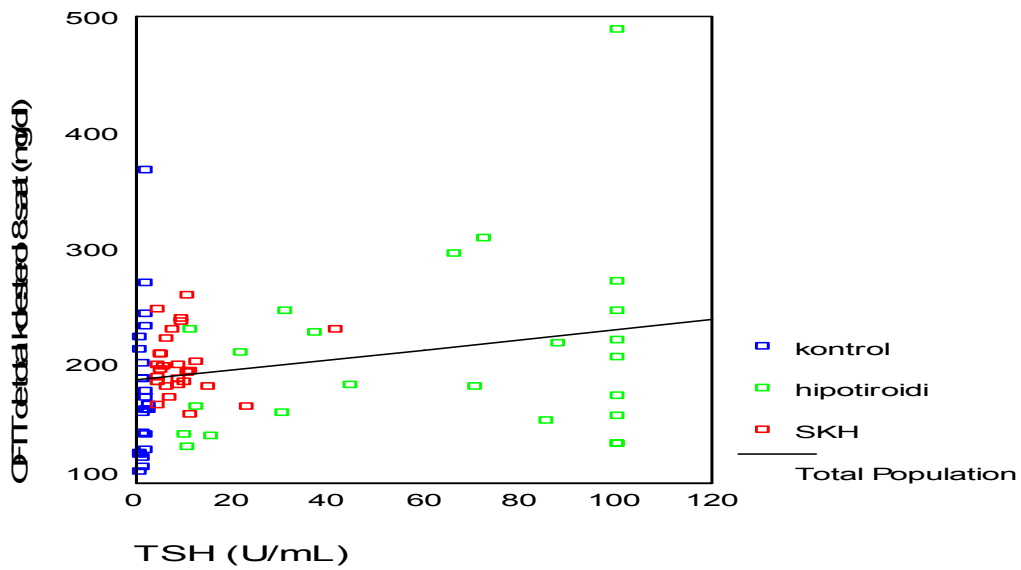
Şekil 10.3. OLTT'de 8.saat trigliserid düzeyi ile TSH arasındaki korelasyon grafiği

10.4. Çalışmamızda OLTT'nin 8.saatinde ölçülen postprandial VLDL-kolesterol düzeyleri ile TSH arasında ise pozitif bir korelasyon olduğu gösterildi ($r=0.278$, $p=0.022$)



Şekil 10.4. OLTT'de 8.saat VLDL-kolesterol düzeyi ve TSH arasındaki korelasyon grafiği

10.5. Çalışmamızda OLTT'nin 8.saatinde ölçülen postprandial total kolesterol düzeyleri ile TSH arasında ise pozitif bir korelasyon olduğu gösterildi ($r=0.247$, $p=0.03$)



Şekil 10.5. OLTT'de 8.saat kolesterol düzeyi ile TSH arasındaki korelasyon grafiği

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda açık hipotiroidili hastalarda hem postprandial trigliserid düzeyleri hem de Δ_{TG} değişimleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bazal koşullarda (açlık) ölçülen trigliserid ve VLDL-kolesterol düzeyleri açık hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular hipotiroidili hastalarda lipid metabolizmasındaki etkilenmenin esas olarak postprandial dönemde ortaya çıktığını düşündürmektedir. Bu çalışmanın önemli sonuçlarından birisi subklinik hipotiroidili hastalarda da postprandial trigliserid düzeylerinin tıpkı açık hipotiroidili grupta olduğu gibi yüksek bulunmasıdır. Bu sonuç subklinik hipotiroidili hastaların da postprandial hiperlipidemiye maruz kaldıklarını göstermektedir. Bu nedenle subklinik hipotiroidinin de tedavi edilmesi gerektiği ileri sürülebilir.

Literatürde açık hipotiroidili hastalarda dislipidemi ile ilişki gösterilmesine rağmen subklinik hipotiroidizmde daha az ilişki vardır. Yapılan çalışmalarda hem açık hipotiroidili hem de subklinik hipotiroidili hastalarda total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, intermediate dansiteli lipoprotein kolesterol, apoprotein A-1 ve lipoprotein B düzeylerinde yükselme gösterilmiştir (88,89,90). Ancak bizim çalışmamızın subgrup analizinde hem açık hipotiroidili hem de subklinik hipotiroidili hastalarda açlık total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ve VLDL-kolesterol düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmadı. Bununla birlikte ortalama HDL-kolesterol düzeylerinin SKH'li grupta kontrol grubundan daha yüksek olması dikkat çekicidir. Ortalama HDL-kolesterol düzeylerinin tüm çalışma popülasyonunda da normalden düşük bulunması TEKHARF çalışmasında bildirildiği gibi toplumumuzun genetik olarak düşük HDL'ya sahip olduğunu desteklemektedir (91). Apo B ve Lp(a) düzeylerinin hem açık hipotiroidi hem de subklinik hipotiroidili grupta kontrol grubundan daha yüksek olması daha aterojenik bir lipid profili oluştuğunu desteklemektedir. Çalışmamızda hipotiroidide her ne kadar LDL-kolesterol düzeyleri kontrolden farklı

bulunmasa da postprandial olarak belirgin artan trigliseridler ve Apo B düzeyleri küçük yoğun LDL'nin de artmasına katkı sağlıyor olabilir. Çünkü literatürde çok yeni bir çalışmada hipotiroidili hastalarda hipertrigliseridemi ile küçük yoğun LDL artışı arasında bir ilişki gösterilmiştir (92).

Çalışmamızda hipotiroidide açlık değil, özellikle postprandial dönemde TG ve VLDL-kolesterol artışının saptanması postprandial hiperlipideminin önemli olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte literatürde subklinik hipotiroidili hastalarda açlıkta trigliserid yüksekliği olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Kuventry J ve arkadaşları (93) SKH'li hastaların Tg konsantrasyonlarının kontrol grubundan yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgu çok supriz bir özellik taşımamaktadır. Çünkü hipotiroidide hepatik Tg sentezinde bir artış olduğu eskiden beri bilinmektedir (94). Ancak bu çalışmanın tersine Muler ve arkadaşları (95) SKH'li hastalarda açlık Tg düzeyleri yükselmeye eğilimli olsa da kontrole göre anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Luboschitzky ve arkadaşları (96) ise SKH'li orta yaşlı kadınlarda hipertrigliseridemi, Tg/HDL oranlarında artma, diastolik kan basıncında artma ile ateroskleroza eğilim oluştuğunu iddia etmektedirler. Bu çalışmalara dayanılarak Tg yüksekliği olan SKH'li hastaların da tedavi edilmesi gerektiği ileri sürülmektedir. Bununla birlikte subklinik hipotiroidili ancak normal lipid düzeyleri bulunan hastaların tedavi edilmesinin gerekip gerekmediği sorusunun cevabı çok açık değildir. Gerçekten de bizim çalışmamızdaki bulgulara göre SKH'li hasta grubunda açlık lipid ölçümlerinin HDL-kolesterol dışındaki tüm parametreleri kontrolden farklı bulunmamasına rağmen oral lipid tolerans testi ile değerlendirildiğinde; hem açık hipotiroidili hem de SKH'li hastalarda postprandial hiperlipideminin bulunması, açlık lipid düzeyleri normal olsa bile bu hastaların tokluk döneminde aşırı lipide maruz kaldıklarını dolayısıyla SKH'li hastaların tedavi edilmeleri gerektiğini düşündürmektedir.

Koroner arter hastalığı açık hipotiroidili hastalarda sık bulunmaktadır. Açık hipotiroidili hastalarda homosistein düzeylerinde yükselme, CRP düzeylerinde artma ve lipoprotein metabolizmasında anormalliklerin kardiyovasküler riski artırabileceği çok iyi bilinmektedir (97). Bununla birlikte subklinik hipotiroidinin tedavi gerektirip gerektirmediği tartışmalıdır. SKH'nin tedavi edilmemesi halinde bir aterojenik lipid profiline, hiperkoagulabiliteye, kalpte diastolik disfonksiyona, vasküler fonksiyonlarda bozulmaya ve submaksimal egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olduğu görüşü hakimdir (54,97-99). Çalışmamızda kardiyovasküler hastalık belirteçlerinden olan serum yüksek duyarlılıklı CRP (hs-CRP) ve homosistein düzeyleri açlık koşullarında açık hipotiroidi ve subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Oral lipid tolerans testi sırasındaki postprandial hs-CRP düzeyleri açık hipotiroidili hastalarda 2., 4. ve 6. saatlerde kontrol grubundan yüksektir. Oysa subklinik hipotiroidili hastalarda postprandial dönemdeki hs-CRP düzeyleri postprandial 2. saat dışında kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Bu bulgular hipotiroidili hastalarda tiroid fonksiyonlarındaki azalma ile kardiyovasküler hastalıklardaki düşük dereceli inflamasyon arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (100). Bilinenin aksine homosisteinle değil, açlık hs-CRP ile TSH arasında bir pozitif korelasyon, serbest T4 ve açlık hs-CRP arasında ise bir negatif korelasyon olduğunu gözlemledik. Postprandial döneme baktığımızda ise sadece 2.saat hs-CRP düzeyleri ile benzer korelasyonların olduğu görüldü. Bu bulgular yalnızca açlık koşullarında değil postprandial dönemde de riskin devam ettiğini düşündürmektedir.

Postprandial hipertrigliseridemi ile TNF- α , interleukin-6 (IL-6), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) ve soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (101). Açlık plazma örneklerinde hipertrigliseridemi bulunan kişilerde trigliseridden zengin lipoproteinlerin endotel hücrelerinde inflamatuvar yanıtı indüklediği görülmüştür. Postprandial fazda ise endotel

disfonksiyonunun altında yatan mekanizmalar anlaşılamamıştır. Norata G.D ve arkadaşlarının (102) 2007’de yayınladığı yeni bir çalışmada postprandial trigliseridden zengin lipoproteinlerin endotel hücrelerinde MAPK, CREB ve IKB- α ’nın fosforilasyonunu induklediği ve CREB, NFAT ve NF-kappaB’nin DNA’ya bağlanma aktivitelerini artırdıkları gösterildi. Yine aynı çalışmada vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), PECAM-1, ELAM-1, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), P-selectin, MCP-1, IL-6, TLR-4, CD40, ADAMTS1, PAI-1 gibi bazı adezyon molekülleri ve proinflamatuvar genlerin ekspresyonlarının, postprandial dönemde yükselen trigliseridden zengin lipoproteinler yüzünden upregule olduğu bildirildi. Bu çalışmada postprandial fazda flow mediated dilatation ile değerlendirilen endotel fonksiyonlarındaki şiddetli bozulmaların inflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da hem açık hem de subklinik hipotiroidi grubunda TNF- α düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Ancak postprandial TNF- α düzeyleri teknik zorluklardan dolayı değerlendirilememiştir. Díez JJ ve arkadaşları (103) hipotiroidili hastalarda TNF- α düzeylerini çalışmamıza benzer olarak yüksek buldular, ancak hipertiroidili hasta gruplarında da yüksek olduğunu bildirdiler. Bu çalışmada hipotiroidi tedavisinden sonra bile TNF- α düzeylerinin normale dönmediği gösterildi. Belki de altta yatan otoimmün süreç TNF- α düzeylerine etki ediyor olabilir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ateroskleroz gelişiminde postprandial lipeminin önemini vurgulayan çalışmalarda trigliseridden zengin lipoprotein metabolizma bozukluğu ve kardiyovasküler hastalıklar arasında muhtemel bir bağlantı olduğu ileri sürülmektedir. Onyedici prospektif çalışmanın meta-analizinde açlık plazma trigliserid düzeylerindeki 1 mmol/L’lik bir artış erkeklerde kardiyovasküler riski %30, kadınlarda ise %75 artırmaktadır (104). Açlık plazma trigliserid düzeylerinin yükselmesi aslında postprandial dönemde hiperlipidemisinin şiddetini ve süresini de öngörmektedir. Çalışmalarda sağlıklı kişilerde postprandial dönemde 4. saatte trigliserid

düzeylerinde pik olduğu bildirilmektedir (105). Çalışmamızda ise oral lipid tolerans testi sırasında postprandial trigliserid düzeylerinin açık hipotiroidi grubunda 8. saatte pik yaptığı, subklinik hipotiroidi grubunda ise 6. saatte pik yaptığı görülmüştür. Kontrol grubunda pik trigliserid konsantrasyonlarına 4.saatte ulaşıldığı gözlenmiştir. Bu bulgular hipotiroidide pik trigliserid düzeylerinin sağlıklı kişilere bakışla daha geç ortaya çıktığını göstermektedir. Bu durumun nedeni olarak gastrik boşalmada gecikme, lipidlerin intestinal emiliminde uzama, ince barsak şilomikron üretiminde gecikme ya da trigliseridden zengin lipoproteinlerin (VLDL gibi) hepatik sentezinde artma olabilir. Yine lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalma, trigliseridlerin adipoz dokuya geçişinde yavaşlama, şilomikron ve VLDL klirensindeki gecikme de bu sonucun ortaya çıkışında rol oynayabilir. Gerçekten de hipotiroidik hastalarda yapılan bir çalışmada bu hastalara tiroid hormonu uygulamasının şilomikron kalıntılarının klirensini artırdığı gösterilmiştir (106). Araştırmacılar hipotiroidili sıçanlarda şilomikron-remnant klirensinde azalma olduğunu, T3 tedavisinden sonra bu hepatik remnant uptake'indeki bozukluğun düzeldiğini gösterdiler. Tiroid hormonu verilmesi ile hepatik lipaz aktivitesi de artmaktadır. LDL ve şilomikron remnant uptake'inden sorumlu olan hepatosit Apo B ve E reseptörleri hipotiroidide azalmakta, tiroid hormon replasmanı ile bu reseptörlerin ekspresyonu artmaktadır (107,108). Bir çalışmada yüksek yağlı diyetten sonra 35-65 yaş arasındaki belirgin koroner arter hastalığı olan (stenoz>%70) kişiler ile minimal koroner lezyonu olan (stenoz<%20) kontrol grubu karşılaştırıldığında; postprandial Tg yüksekliğinin benzer olduğu, heparinle uyarılan lipoprotein lipaz aktivitesinin farklı bulunmadığı, buna karşın belirgin koroner arter hastalığı olanlarda hepatik lipaz aktivitesi azaldığından şilomikron-remnant klirensinde bir gecikme olduğu ve postprandial Tg'lerin uzun süre yüksek kaldığı gösterilmiştir (3). Hipotiroidili hastalardaki postprandial hiperlipidemiden sorumlu mekanizma artmış hepatik VLDL trigliserid üretimi, azalan lipid klirensi ya da her ikisi de olabilir; bu konuyu aydınlatacak daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Açlık hipertrigliseridemi olan kişilerde , sigara içenlerde, tip 2 diyabetlilerde ve insülin direnci olan kişilerde genellikle postprandial hiperlipidemi ortaya çıkmaktadır ve yine özellikle tip 2 diyabetik hastaların birinci derece yakınlarında da sıklıkla rastlanmaktadır (83,109-112). Patsch JR. ve arkadaşlarının (82) yaptıkları kesitsel bir çalışmada açlık trigliserid düzeyleri normal olan erkeklerde postprandial trigliserid düzeyleri ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da açlık Tg düzeyleri normal olan tip 2 diyabetli hastalarda postprandial trigliserid düzeyindeki yüksekliğin önemli bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (113).

İnsülin direnci ile postprandial lipidemi arasında da dolaylı bir ilişki bulunmaktadır. Tip 2 diyabetlilerin birinci derece akrabaları ile ailesinde diyabet olmayan kişiler karışık test yemeği sonrası insülin direnci öglisemik hiperinsülinemik klamp yöntemi kullanılarak karşılaştırılmışlardır. Sonuçta tip 2 diyabetik hastaların yakınlarındaki insülin sensitivite indeksi düşük ve insülin direnci fazla; yemek sonrası glukoz, insülin, trigliserid düzeyleri de kontrolden yüksek bulunmuştur. Yine trigliseridlerin eğri altında kalan alanları da daha geniş olduğu görülmüştür (111). İnsülin direncinin postprandial hiperlipidemiye nasıl yol açtığı sorusuna yanıt arayan bu çalışmada hem heparin öncesi hem de heparin sonrası LPL aktivitesinde bir bozukluk saptanmamakla birlikte lipolitik bir bozukluk da ekarte edilememiştir (111). Lipoliz de ortaya çıkan serbest yağ asidlerinin karaciğerde VLDL sentezinde kullanılması ve insülin direncine bağlı olarak VLDL salınımının yeteri kadar baskılanamaması postprandial dönemdeki hiperlipideminin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Bizim çalışmamızda ise insülin direnci HOMA-IR, AUCglu120, AUCins120 ile belirlenen insülin direnci bakımından gruplar arasında fark yoktu. Yine HOMA-IR değerleri ile postprandial lipid düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon saptayamadık. Dolayısıyla bizim çalışmamızdaki postprandial Tg yüksekliği büyük olasılıkla insülin direncinden dolayı değildir.

Başka bir açıdan bakacak olursak, hipotiroidik hastalarda sık olarak görülen obezite de postprandial hipertrigliseridemiye katkıda bulunuyor olabilir. Çalışma grubumuzun antropometrik verileri dikkate alındığında; hipotiroidi grubunun bel çevresinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha geniş olduğu görüldü. Subklinik hipotiroidili grupta da bel çevresi kontrol grubundan daha fazla olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlılık ölçüsünde değildi. Bu bulgular açık hipotiroidide abdominal obezitenin de postprandial dislipidemiye katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Mamo ve arkadaşlarının (114) yaptığı bir çalışmada viseral obezitesi olan erkeklere yağ yükleme testi uygulanmış ve visseral obez kişilerde postprandial kolesterol düzeylerinin değişmemesine rağmen, Tg düzeylerinde artma ve HDL-kolesterolde azalma olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada visseral obezlerde ince barsak kökenli lipoproteinlerin biriktiği ve post-hidrolize şilomikron klirensinin azaldığı ileri sürülmüştür (114). Bizim çalışmamızda da açık hipotiroidili hastaların bel çevreleri anlamlı olarak geniş olmakla birlikte BKİ, vücut ağırlığı, yağ kitlesi ve yağ yüzdesi kontrol grubu ile benzerdi. Bu veriler açık hipotiroidili hastalarda abdominal obezitenin de postprandial lipidemiye katkısı olacağını düşündürmektedir.

Yakın zamanda normal lipid profili olan hipertansif kişilerde de postprandial hipertrigliseridemi olduğu gösterilmiştir (115). Bizim çalışmamızda da açık hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili hastalarda kan basıncı ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Hipertansif hastalarda sıklıkla eşlik eden insülin direnci ve hiperinsülinemi de artan serbest yağ asitlerinin karaciğerde trigliseridlerden zengin lipoproteinlere dönüştürülmesi ile indirekt olarak endoteli etkilemektedir (116). Ancak esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda metabolik sendrom olmasa bile postprandial Tg pikinin daha yüksek ve pik zamanının daha geç (6.saat) olduğu da bildirilmiştir (115). Bu nedenle bizim hastalarımızda da kan basıncı artışı ile postprandial hipertrigliseridemi arasında bir ilişki olabilir. Gerçekten de yapılan birçok çalışmada aterosklerotik hastalığı olan kişilerde yağlı bir öğünü takiben plazma Tg

konsantrasyonlarının, aterosklerotik kalp hastalığı olmayan kişilerden daha yüksek olduğu gösterilmiş ve hipertrigliserideminin de ateroskleroz için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. Klasik bilgi olarak aterosklerotik plakta Tg bulunmamakla birlikte Tg'den zengin lipoproteinlerin artışı ateroskleroz ile ilişkili bazı yolları etkilemektedir. Bunlar sırasıyla damar duvarına kolesterol esterlerinin taşıyıcısıdır, endotel hücrelerine toksik etki göstererek endotel disfonksiyonuna yol açarlar ve hipertrigliseridemik koşullara küçük-yoğun LDL artışı ve HDL-kolesterol düşüklüğü eşlik eder (115). Aterogenezde bir aracı anahtar olan NF kappa B'nin arteriel aktivasyonunu da provake edebilir (117). Sonuç olarak hipotiroidili hastalarda artmış ateroskleroz riskine hem postprandial Tg yüksekliği, hem de artmış kan basıncı katkıda bulunuyor olabilir.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda oral lipid yükleme testinde açık hipotiroidili hastalarda daha belirgin olmak üzere hipotiroidili grupta postprandial 8. saat trigliserid ve VLDL düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Bu bulgu hipotiroidili hastalarda lipid metabolizmasındaki etkilenmenin esas olarak postprandial dönemde ortaya çıktığını düşündürmektedir. Oral lipid tolerans testi sırasında postprandial pik trigliserid konsantrasyonlarına açık hipotiroidi grubunda 8. saatte, subklinik hipotiroidi grubunda 6. saatte, kontrol grubunda ise 4. saatte ulaşıldığı gözlemlendi. Bu bulgular hipotiroidide pik trigliserid düzeylerinin sağlıklı kişilere bakışla daha geç olarak ortaya çıktığını göstermektedir. Yine postprandial 8. saat trigliserid düzeyleriyle TSH arasında pozitif bir korelasyon gösterildi.
2. Bu çalışmanın önemli sonuçlarından birisi subklinik hipotiroidili hastalarda da postprandial trigliserid düzeylerinin tıpkı açık hipotiroidili grupta olduğu gibi yüksek bulunmasıdır. Bu sonuç subklinik hipotiroidili hastaların da belirli ölçüde postprandial

hiperlipidemiye maruz kaldıklarını ve bu hastaların tiroid hormonu ile tedavi edilmesi gerektiğini desteklemektedir.

3. Hipotiroidide her ne kadar LDL-kolesterol düzeyleri kontrolden farklı bulunmasa da postprandial olarak artan trigliseridler ile VLDL ve Apo B düzeyleri küçük yoğun LDL'nin artmasına neden olabilir. Çünkü bizim çalışmamızda da hem açlık hem de postprandial koşullarda Apo B ve Lp(a) düzeyleri hem açık hipotiroidi hem de subklinik hipotiroidili grupta kontrol grubundan daha yüksekti.
4. Çalışmamızda kardiyovasküler risk göstergelerinden hs-CRP ve homosistein düzeyleri açlık koşullarında açık hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Oral lipid tolerans testi sırasındaki postprandial hs-CRP düzeyleri açık hipotiroidili hastalarda 2, 4 ve 6. saatlerde anlamlı olarak yükselmekte, oysa subklinik hipotiroidili hastalarda postprandial dönemdeki hs-CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Bu bulgular özellikle açık hipotiroidili hastalarda tiroid fonksiyonlarındaki azalma ile kardiyovasküler hastalıklardaki düşük dereceli inflamasyon arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Yine bu çalışmada hs-CRP düzeyleri ile TSH arasında pozitif; FT4 ile negatif korelasyon olduğunu da saptadık.
5. Hem açık hipotiroidili hem de SKH'li hastalarda TNF- α düzeylerinin yüksekliği hipotiroidinin endotel hücrelerinde inflamatuvar yanıtı indüklediğini düşündürmektedir.
6. Yine HOMA-IR değerleri ile postprandial lipid düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyonun bulunmaması nedeniyle açık ve SKH'li hastalarda postprandial hipertrigliseridemi insülin direncinden kaynaklanmıyor olabilir.
7. Hipotiroidik grupta artan bel çevresi ve kan basıncı yüksekliği de postprandial hipertrigliseridemi ile ilişki olabilir.

6.KAYNAKLAR

1. Ballantyne C, Arroll B, Shepherd J. Lipids and CVD management: towards a global consensus. *Eur Heart J* 2005 Nov;26(21):2224-31.
2. Zilversmit DB. Atherosclerosis: A postprandial phenomenon. *Circulation* 1979;60:473-485.
3. Groot PH, van Stiphout WA, Krauss XH, Jansen H, van Tol A, van Ramshorst E, et al. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11(3):653-62.
4. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J.* 2003;79(930):195-199.
5. Blackburn P, Côté M, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Tremblay A, Bergeron J, Lemieux I, Després JP. Impact of postprandial variation in triglyceridemia on low-density lipoprotein particle size. *Metabolism.* 2003 Nov;52(11):1379-86.
6. Uiterwaal CS, Grobbee DE, Witteman JCM, et al. Postprandial triglyceride response in young adult men and familial risk for coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1994, 121:576 –583.
7. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000 Feb 15;132(4):270-278.
8. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Jul;89(7):3365-3370.
9. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995 Jul;43(1):55-68.

10. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 2005 Feb;52(1):89-94.
11. Tanaci N, Ertugrul DT, Sahin M, Yucel M, Olcay I, Demirag NG, Gursoy A. Postprandial lipemia as a risk factor for cardiovascular disease in patients with hypothyroidism. *Endocrine* 2006 Jun;29(3):451-456.
12. Silva EJ. Intermediary metabolism and the sympathoadrenal system in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD. ed. *The thyroid. A fundamental and clinical text.* Werner & Ingbar's. Ninth ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 817-835.
13. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Lane JT, et al. Functional relationship of thyroid hormone-induced lipogenesis, lipolysis and thermogenesis in rat. *J Clin Invest* 1991; 87:125-132.
14. Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dyslipidemia in patients with thyroid disorder. *Hormones* 2002, 1(4):218-223.
15. Ness GC, Dugan RE, Lakshmanan MR, Nepokroeff CM, Porter JW. Stimulation of hepatic beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in hypophysectomized rats by L-triiodothyronine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973 Dec; 70(12): 3839-3842.
16. Pastromas S, Terzi AB, Tousoulis D, Koulouris S. Postprandial lipemia: An under-recognized atherogenic factor in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 2008 May 7;126(1):3-12.
17. Canaris GJ, Manowitz NR, Major G, Ridgway C. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-534.
18. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Inter J Obesity* 2000; 24, Supple 2, S109-S112.

19. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien P, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993;68:860-866.
20. Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP. Disorders of lipid metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, ed. *Williams textbook of endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008: 1589-1653.
21. Duell RB, Illingworth DR, Connor WE. Disorders of lipid metabolism. In: Felig P, Frohman LA, ed. *Endocrinology & metabolism*. 4th ed. New York, McGraw-Hill Company, 2001:993-1075.
22. Bruckert E, De Gennes JL, Dairou F, Turpin G. Frequency of hypothyroidism in a population of hyperlipidemic subjects. *Presse Med* 1993; 22:57-60.
23. Chait A, Brunzell JD. Severe hypertriglyceridemia: Role of familial and acquired disorders. *Metabolism* 1983; 32:209-214.
24. Lithell H, Boberg J, Hellsing K, et al. Serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and tissue lipoprotein lipase activity in overt and subclinical hypothyroidism: The effects of substitution therapy. *Eur J Clin Invest* 1981; 11:3-10.
25. Arem R, Escalante DA, Arem N, et al. Effect of l-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism with special reference to lipoprotein a. *Metabolism* 1995; 44:1559.
26. Abrams JJ, Grundy SM. Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J Lipid Res* 1981;22:323-338.
27. Bengel FM, Nekolla SG, Ibrahim T, et al. Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry, and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1822–1827

28. Valdemarsson S, Hedner P, Nilsson-Ehle P. Reversal of decreased hepatic lipase and lipoprotein lipase activities after treatment of hypothyroidism. *Eur J Clin Invest* 1982 Oct;12(5):423-428.
29. Muls E, Rosseneu M, Blaton V, et al. Serum lipids and apolipoproteins A-I, A-II, and B in primary hypothyroidism before and during treatment. *Eur J Clin Invest* 1984; 14:12-15.
30. Agdeppa D, Macaron C, Mallik T, et al. Plasma high density lipoprotein cholesterol concentration in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:726-729.
31. Dullaart RPF, Hoogenberg K, Groener JEM, Dikkeschei LD, Erkelens DW, Doorenbus H. The activity of cholesteryl ester transfer protein is decreased in hypothyroidism: a possible contribution to alterations in high-density lipoproteins. *Eur J Clin Invest* 1990;20:581-587.
32. Lam KSL, Chan MK, Yeung RTT. High-density lipoprotein cholesterol, hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction-effect of treatment. *Quarterly J Med*. 1986; 229:513-521.
33. Pazos F, Alvarez JJ, Rubies-Prat J, et al. Long term thyroid replacement therapy and levels of lipoprotein(a) and other lipoproteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:562-566.
34. Ito M, Arishima T, Kudo T, et al. Effect of levo-thyroxine replacement on non-high-density lipoprotein cholesterol in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:608-611.
35. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hyperthyroidism: A reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol* 1996; 44:643-9.
36. Nikkila EA, Kekki M. Plasma triglyceride metabolism in thyroid disease. *J Clin Invest* 1972;51:2103-2114.

37. Ito M, Takamatsu J, Matsuo T, et al. Serum concentrations of remnant-like particles in hypothyroid patients before and after thyroxine replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:621-626.
38. Teixeira PF, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Melo BA, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial. *Horm Metab Res*. 2008 Jan;40(1):50-55.
39. Wiseman SA, Powell JT, Humphries SE, 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; 77:108-111.
40. Costantini, F, Pierdomenico, SD, De Cesare, D, et al. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:732-737.
41. Friedman, M, Byers, SO, Rosenman, RH. Changes in excretion of intestinal cholesterol and sterol digitonides in hyper and hypothyroidism. *Circulation* 1952; 5:657-660.
42. Ritter, MC, Kannan, CR, Bagdade, JD. The effects of hypothyroidism and replacement therapy on cholesteryl ester transfer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:797-800.
43. Weintraub, M, Grosskopf, I, Trostanesky, Y, et al. Thyroxine replacement therapy enhances clearance of chylomicron remnants in patients with hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2532-2536.
44. De Groot LJ. Thyroid and the heart disease. *Mayo Clin Proc* 1972; 47-53.
45. Ragozzino MW, Melton LJ. Disease associations: need for increased scrutiny of the literature. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:719- 721.
46. Comtois R, Lamay C, Laliberte A. Coexistence of hypothyroidism and myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1994; 11:37- 42.
47. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004;24:1-13.

48. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2003; 166:379-86.
49. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endothelial-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3731-3737.
50. Perez A, Cubero JM, Sucunza N, Ortega E, Arcelus R, Espinosa JR, et al. Emerging cardiovascular risk factors in subclinical hypothyroidism: lack of change after restoration of euthyroidism. *Metabolism* 2004; 53:1512–1515.
51. Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt T, et al. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2001; 86:732-737.
52. Lotz H, Salabe GB. Lipoprotein (a) increase associated with thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:87.
53. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study in an English community. *Thyroid* 1996; 6:155-160.
54. Duntas LH, Wartofsky L. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? *Thyroid*. 2007 Nov;17(11):1075-84.
55. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996;42:140–145.
56. Kung AWC, Pang RWC, Janus ED. Elevated serum lipoprotein a in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1995; 43:445-449.

57. Ganotakis, ES, Mandalaki, K, Tampakaki, M, et al. Subclinical hypothyroidism and lipid abnormalities in older women attending a vascular disease prevention clinic: effect of thyroid replacement therapy. *Angiology* 2003; 54:569-576.
58. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, 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;92:631–642.
59. Ito M, Arishima T, Kudo T, Nishihara E, Ohye H, Kubota S, et al. Effect of l-thyroxine replacement on non-high-density lipoprotein cholesterol in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 92:608–611.
60. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *New Engl J Med* 2005; 353:46–57.
61. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Metab* 2001;345:260–265.
62. McDermott M, Ridgway EC 2001 Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 86;4585–4593.
63. Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocr J* 2007 Feb;54(1):71-6.
64. Ladenson PW, Wilson MC, Gardin J, Krommal R, Kuller L, Tracy R, Burke G, Fried LP Relationship of subclinical hypothyroidism to cardiovascular risk factors and disease in an elderly population. *Thyroid* 1994; 6:155–160.
65. Roos A, Bakker SJL, Links TP, Gans OB, Wolffenbuttel BHR Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;92:491–496.

66. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Castro A, Casamitjana R, Ricart W. Thyroid function is intrinsically linked to insulin sensitivity and endothelium-dependent vasodilation in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3337–3343.
67. Monzani F, Dardano A, Caraccio N. Does treating subclinicalhypothyroidism improve markers of cardiovascular risk? *Treat Endocrinol*. 2006;5(2):65-81.
68. Rodondi N, Aujesky D, Bittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:541–551.
69. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TM, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events and death. *Arch Intern Med* 2005 ;165:2460–2466.
70. Huang PL. Endothelial nitric oxide synthase and endothelial dysfunction. *Curr Hypertens Rep* 2003 Dec;5(6):473-80.
71. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295:1033–1041.
72. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004;292:2591–2599.
73. Erbil Y, Özbey N, Giriş M, Salmaslıoğlu A., Özarmağan S, Tezelman S. Effects of thyroxine replacement on lipid profile and endothelial function after thyroidectomy. *Br J Surg* 2007 Dec;94(12):1485-90.
74. The thyroid. A fundamental and clinical text. Werner&Ingbar's. Ed. Braverman LE, Utiger RD. The cardiovascular system in hypothyroidism. Klein IL. Ninth edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
75. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, Mueller B. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypo

thyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebocontrolled trial. *Atherosclerosis* 2003;166:379–386.

76. Aldasouqi S, Nicansa-Dwamena D, Bokhari S, Alzahrani AS, Khan M, Al-Reffi A, Merdad A. Is subclinical hypothyroidism associated with hyperhomocysteinemia? *Endocr Pract* 2004;10:399–403.

77. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid* 2003; 13:595–600.

78. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.

79. Owen JD, Rajiv C, Vinereanu D, Mathew T, Fraser AG, Lazarus JH. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:2126–2132.

80. Alipour A, Elte JW, van Zaanen HC, Rietveld AP, Cabezas MC. Postprandial inflammation and endothelial dysfunction. *Biochem Soc Trans* 2007 Jun;35(Pt 3):466-9.

81. Van Oostrom AJ, Alipour A, Plokker TW, Sniderman AD, Cabezas MC. The metabolic syndrome in relation to complement component 3 and postprandial lipemia in patients from an outpatient lipid clinic and healthy volunteers. *Atherosclerosis*. 2007 Jan;190(1):167-73.

82. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Mühlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM Jr, Patsch W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb*. 1992 Nov;12(11):1336-45.

83. Tanaka A. Postprandial hyperlipidemia and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2004;11(6):322-9.

84. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-1470.
85. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6):1487-95.
86. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight are known. *Arch Intern Med* 1916;17: 863-871.
87. Patsch JR, Karlin JB, Scott LW, Smith LC, Gotto AM Jr. Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983 Mar;80(5):1449-1453.
88. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Dec;63(6):670-675.
89. 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.
90. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; May;92(5):1715-23.
91. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995 Apr;36(4):839-59.

92. Abbas JM, Chakraborty J, Akanji A, Doi SA. Hypothyroidism Results in Small Dense LDL Independent of IRS Traits and Hypertriglyceridemia. *Endocr J*. 2008 Apr 2; [Epub ahead of print]
93. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Aug;61(2):232-8.
94. Davidson NO, Carlos RC, Drewek, MJ, Parmer TG. Apolipoprotein gene expression in the rat is regulated in a tissuespecific manner by thyroid hormone. *J Lipid Res* 1988;29:1511–1522.
95. Müller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub, J.-J. Marbet, GA. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eu J Clin Invest*, 2001; 31:131–137.
96. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; May;12(5):421-5.
97. Mayer O Jr, Simon J, Filipovský J, Plásková M, Pikner R. Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(4):499-506.
98. Duggal J, Singh S, Barsano CP, Arora R. Cardiovascular risk with subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism: pathophysiology and management. *J Cardiometa Syndr* 2007 Summer;2(3):198-206.
99. Erdem TY, Ercan M, Ugurlu S, Balci H, Acbay O, Gundogdu S. Plasma viscosity, an early cardiovascular risk factor in women with subclinical hypothyroidism. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008;38(4):219-25.

100. Gursoy A, Ozduman Cin M, Kamel N, Gullu S. Which thyroid-stimulating hormone level should be sought in hypothyroid patients under L-thyroxine replacement therapy? *Int J Clin Pract* 2006 Jun;60(6):655-559.
101. Lundman P, Eriksson M.J., Silveira A *et al.* Relation of hypertriglyceridemia to plasma concentrations of biochemical markers of inflammation and endothelial activation (C-reactive protein, interleukin-6, soluble adhesion molecules, von Willebrand factor, and endothelin-1), *Am J Cardiol* 2003;91:1128–1131.
102. Norata GD, Grigore L, Raselli S, Redaelli L, Hamsten A, Maggi F, et al. Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis* 2007 Aug;193(2):321-7.
103. Diez JJ, Hernanz A, Medina S, Bayón C, Iglesias P. Serum concentrations of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF-alpha receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002 Oct;57(4):515-21.
104. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J. Cardiovasc. Risk* 1996; 3: 213-219.
105. Kolovou GD, Daskalova DCh, Iraklianiou SA, Adamopoulou EN, Pilatis ND, Hatzigeorgiou GC, Cokkinos DV. Postprandial lipemia in hypertension. *J Am Coll Nutr* 2003 Feb;22(1):80-7.
106. Weintraub M, Grosskopf I, Trostanesky Y, Charach G, Rubinstein A, Stern N. Thyroxine replacement therapy enhances clearance of chylomicron remnants in patients with hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jul;84(7):2532-6.
107. Thompson GR, Soutar AK, Spengel FA, Jadhav A, Gavigan SJP, Myant NB. Defects of receptor-mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial

hypercholesterolemia and hypothyroidism *in vivo*. Proc Natl Acad Sci USA 1981;78:2591–2595.

108. Staels B, van Tol Arie, Chan L, Will H, Verhoeven G, Auwerx J. Alterations in thyroid status modulate apolipoprotein, hepatic triglyceride lipase, and low density lipoprotein receptor in rats. Endocrinology 1990;127:1144–1152.

109. Syväne M, Taskinen MR. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1997 Jul;350 Suppl 1:SI20-3.

110. Axelsen M, Eliasson B, Joheim E, Lenner RA, Taskinen MR, Smith U. Lipid intolerance in smokers. J Intern Med 1995 May;237(5):449-55.

111. Axelsen M, Smith U, Eriksson JW, Taskinen MR, Jansson PA. Postprandial hypertriglyceridemia and insulin resistance in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. Ann Intern Med 1999 Jul 6;131(1):27-31.

112. Pedrini MT, Niederwanger A, Kranebitter M, Tautermann C, Ciardi C, Tatarczyk T, Patsch JR. Postprandial lipaemia induces an acute decrease of insulin sensitivity in healthy men independently of plasma NEFA levels. Diabetologia 2006 Jul;49(7):1612-1618.

113. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, Groop LC. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. Diabetes 2000 Jun;49(6):975-80.

114. Mamo JC, Watts GF, Barrett PH, Smith D, James AP, Pal S. Postprandial dyslipidemia in men with visceral obesity: an effect of reduced LDL receptor expression? Am J Physiol Endocrinol Metab 2001 Sep;281(3):E626-32.

115. Kolovou GD, Daskalova DCH, Iraklianiou SA, Adamopoulou EN, Pilatis ND, Hatzigeorgiou GC, Cokkinos DV. Postprandial lipemia in hypertension. J Am Coll Nutr 2003 Feb;22(1):80-7.

116. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Pavlidis AN, Salpea KD, Iraklianiou SA, Tsarpalis K, et al. Postprandial lipemia in men with metabolic syndrome, hypertensives and healthy subjects. *Lipids Health Dis* 2005, Sep 30;4:21-25.
117. Collins T, Cybulsky MI. NF- κ B: Pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J Clin Invest* 2001,107:255–264.

8.ÖZGEÇMİŞ

Adı- Soyadı : **Dr.ŞENAY ARIKAN**
Doğum Tarihi / Yeri : 02 03 1969 / ANKARA
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni Hali: Evli, bir çocuk sahibi
Diploma Derecesi : Tıp Doktoru
Akademik Ünvanı : Yardımcı Doçent Doktor
İş Adresi : Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Diyarbakır
İş Telefonu : 0-4122488001 / 4175
Mobil Tel: 0533 241 81 80

ÖĞRENİM DURUMU

İlk Öğretim : Ali Ersoy İlköğretim Okulu/Ankara

Ortaokul : Hacı Bayram Ortaokulu /Ankara

Lise: Ankara Kız Lisesi/Ankara

Yüksek Öğretim : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1986-1992

Yüksek Lisans: İç Hastalıkları, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (1995-1999)

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ : Esansiyel Hipertansiyon ve obezitede insülin dirancı ilişkisi ve insülin sensitivitesindeki düzelmenin kan basıncına olan etkileri

BİLİMSEL KURULUŞLARA ÜYELİKLER :

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Üyesi, 2007-Halen devam etmektedir.

GÖREVLER :

Pratisyen Doktor, Ekim 1992-Temmuz 1993

Karaosman Sağlık Ocağı, Adapazarı

Göğüs Hastalıkları Asistan doktor, Temmuz 1993-Kasım 1994

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, Ankara

İç hastalıkları Asistanı, Kasım 1994-Mart 1999,

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

İç Hastalıkları Uzmanı, Mart 1999-Ocak 2005

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

İç Hastalıkları Yardımcı Doçenti, Şubat 2005-Nisan 2005

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Diyarbakır,

Endokrinoloji Yan Dal Asistanı, Nisan 2005-halen devam etmektedir

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Diyarbakır

ÖDÜLLER: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi Poster üçünlük ödülü., “Arıkan Ş, Bahceci M, Tuzcu A, Gökalp D. Akromegalili hastalarda inflamatuvar Markerlar. P002”, 24-28 Ekim, 2007, Antalya