

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KLİNİK VE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ TANISI OLAN
HASTALARDA İNFLAMATUVAR PARAMETRELER,
LİPİD PROFİLİ VE KLİNİK DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. MUSA FARUK ALTAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2017

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KLİNİK VE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ TANISI OLAN
HASTALARDA İNFLAMATUVAR PARAMETRELER,
LİPİD PROFİLİ VE KLİNİK DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. MUSA FARUK ALTAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF.DR. AHMET KAYA

KONYA, 2017

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bana bilimsel bir çalışma ortamı sunan, ilminden faydalandığım, yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan başta Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ve saygılarımı sunarım

Tez çalışmam süresince her konuda desteğini, teorik ve pratikte değerli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Ahmet Kaya'ya teşekkürü bir borç bilirim

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, tez çalışmam sürecinde de yardımları ile bana destek olan iş yoğunluğunu ve sıkıntısını paylaştığımız asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem ve babama, manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim kardeşlerime, bu zorlu süreçte desteğini, emeğini ve sabrını benden eksik etmeyen eşime sonsuz teşekkürler...

Aralık 2017

Dr. Musa Faruk Altan

ÖZET

Klinik ve Subklinik Hipotiroidi Tanısı Olan Hastalarda İnflamatuvar Parametreler, Lipid Profili ve Klinik Değerlerinin Karşılaştırılması, Dr. Musa Faruk Altan, Uzmanlık Tezi, Konya, 2017

Amaç: Bu çalışmada, daha önce farklı çalışmalarda ayrı ayrı incelenen, kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olan lipid profili, inflamatuvar belirteçleri, klinik parametreleri ve kardiyovasküler hastalıkların bir göstergesi olarak kabul edilen karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümlerinin tamamını aşikar ve subklinik hipotiroidi (SHT) hastalarında karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları servisine, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve İç Hastalıkları polikliniğine Mart 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş üzeri, ilk defa aşikar ve SHT tanısı konan ve tedavi almamış hastalarda kilo ve BKİ; serum lipid, hs-CRP, ESH, TMab, TGab ve KİMK ölçülerek demografik verilerle laboratuvar bulguları arasında ilişkinin olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya, 55'i (%87) kadın, 8'i (%13) erkek toplam 63 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 34.4 ± 11.9 saptandı. Hastaların 51'i (%81) SHT, 12'si (%19) aşikar hipotiroidi tanısı aldı. Hastaların BKİ değerlerinin ortalaması 27.1 ± 5.6 kg/m² olarak ölçüldü. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri normal sınırlarda bulundu. Hastaların laboratuvar incelemelerinde ESH 12.6 ± 9.1 mm/s, hs-CRP 4.3 ± 15.5 mg/L, total kolesterol 195 ± 43.1 mg/dL, LDL kolesterol 115.3 ± 36.1 mg/dL ve Lp(a) 17.8 ± 20.3 mg/dL; KİMK ortalaması ise 0.66 ± 0.17 mm olarak değerlendirildi.

Hastalar, SHT ve aşikar hipotiroidi şeklinde 2 gruba ayrılarak değerlendirildiğinde yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu (sırasıyla $p=0.87$, $p=0.65$). İki grup arasında LDL değerleri normal değerlerden yüksek bulunmasına karşın anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.23$). Aşikar hipotiroidi grubunun ortalama serum hs-CRP değeri SHT grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0.59$). Aşikar hipotiroidi hastalarının KİMK ölçüm ortalaması, SHT hastalarından istatistiksel anlamlı olmasa da daha yüksek tespit edildi ($p=0.11$). İki grubun KİMK ortalaması yaşa göre sağlıklı popülasyondan yüksekti. TSH değeri, hs-CRP ($r=0.365$, $p=0.003$) ve TMab ($r=0.44$, $p<0.001$) değerleri ile, KİMK değeri ise yaş ($r=0.396$, $p=0.001$) ve TMab ($r=0.353$, $p=0.005$) değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde pozitif korele bulundu.

Sonuç: Hastaların aşırı kilolu olması, LDL kolesterol, hs-CRP ve KİMK değerlerinin yüksek olması nedeniyle çalışma grubumuz erken ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altındadır. Bu risk aşırar hipotiroidi grubunda daha fazladır.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, inflamasyon, karotis intima media kalınlığı, subklinik hipotiroidi



ABSTRACT

Comparison of Inflammatory Parameters, Lipid Profile and Clinical Values in Patients with Clinical and Subclinical Hypothyroidism, Dr. Musa Faruk Altan, Specialty Thesis, Konya, 2017

Aim: In this study, we aimed to perform a comparative evaluation of lipid profile, inflammatory markers, clinical parameters, which are related to cardiovascular diseases, and measurements of carotid intima media thickness (CIMT), which is considered to be an indicator of cardiovascular diseases, in patients with overt and subclinical hypothyroidism (SHT), all of which have been studied separately in different studies.

Methods: It was aimed to investigate the relationship between demographics and laboratory findings of the patients (>18 years old) who admitted to Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism Diseases, and Outpatient Clinic of Endocrinology and Metabolism Diseases and Internal Medicine between March 2017 and December 2017 and who were diagnosed with overt and SHT for the first time and who had not been treated, by measuring weight, and BMI; serum lipid, hs-CRP, ESR, TAb, TGab and CIMT of the patients.

Results: A total of 63 patients were included in the study, 55 (87%) of them were female and 8 (13%) of them were male. The mean age of the patients was 34.4 ± 11.9 . Fifty-one (81%) patients were diagnosed with SHT, and 12 (19%) of them were diagnosed with overt hypothyroidism. The mean BMI of the patients was measured as $27.1 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$. Systolic and diastolic blood pressure values were within normal limits. In laboratory evaluation; ESR was $12.6 \pm 9.1 \text{ mm/h}$, hs-CRP was $4.3 \pm 15.5 \text{ mg/L}$, total cholesterol level was $195 \pm 43.1 \text{ mg/dL}$, LDL cholesterol was $115.3 \pm 36.1 \text{ mg/dL}$, and Lp (a) was $17.8 \pm 20.3 \text{ mg/dL}$ and the mean of CIMT was $0.66 \pm 0.17 \text{ mm}$.

Patients were divided into 2 groups as subclinical and overt hypothyroidism, and there was no difference in terms of age and gender between the groups ($p=0.87$, $p=0.65$, respectively). Although the mean LDL values of both groups were higher than normal level, there was no significant difference between the groups ($p=0.23$). The mean serum hs-CRP level of the overt hypothyroidism group was higher than the SHT group ($p=0.59$). The mean CIMT measurements of the overt hypothyroidism patients was higher than the SHT patients ($p=0.11$). The mean CIMT of both groups were higher than age-matched healthy population. TSH value showed moderate positive correlation with hs-CRP

($r=0.365$, $p=0.003$) and TTab ($r=0.44$, $p<0.001$), while CIMT showed moderate positive correlation with age ($r=0.396$, $p=0.001$) and TTab ($r=0.353$, $p=0.005$), which were statistically significant.

Conclusion: Our study group is at risk for early atherosclerosis and cardiovascular diseases because our patients are overweight and their levels of LDL cholesterol and hs-CRP and CIMT value are higher. This risk is higher in the overt hypothyroidism group.

Keywords: Atherosclerosis, inflammation, thickening of carotid intima media, subclinical hypothyroidism



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
Tablolar Dizini.....	xi
Kısaltmalar.....	xii
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hipotiroidinin genel özellikleri.....	3
2.1.1. Subklinik hipotiroidi.....	4
2.2. Hipotiroidinin metabolizma üzerine etkileri.....	5
2.2.1. Hipotiroidinin lipid metabolizması üzerine etkileri.....	6
2.2.2. Subklinik hipotiroidinin lipid metabolizması üzerine etkileri.....	7
2.3. Hipotiroidinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.....	8
2.3.1. Hipotiroidi ve ateroskleroz	9
2.3.2. Subklinik hipotiroidi ve ateroskleroz.....	10
2.3.3. Hipotiroidi ve aterosklerozun erken göstergesi karotis intima media kalınlığı.....	10
2.3.4. Subklinik hipotiroidi ve aterosklerozun erken göstergesi karotis intima media kalınlığı.....	11
2.4. Hipotiroidi ve inflamasyon.....	11
2.4.1. İnflamasyon göstergesi olarak C-reaktif protein ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı.....	12
2.4.2. Subklinik hipotiroidi ve inflamasyon.....	12
2.5. Hipotiroidinin vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranına etkisi.....	13
2.5.1. Subklinik hipotiroidinin vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranına etkisi.....	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	15

3.1. Hasta seçimi ve çalışma dizaynı.....	15
3.2. Antropometrik ölçümler	15
3.3. Biyokimyasal değerlendirmeler	15
3.4. Karotis intima media kalınlığı ölçümü.....	16
3.5. İstatistiksel değerlendirme.....	16
3.6. Etik kurul onayı ve bütçe.....	17
4. BULGULAR.....	18
4.1. Tanımlayıcı bulgular.....	18
4.2. Korelasyon analizleri.....	22
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇLAR.....	29
7. REFERANSLAR.....	30

TABLÖLER

	Sayfa
Tablo 4.1. Hastalara ait laboratuvar parametreler.....	18
Tablo 4.2. Hastaların klinik parametrelerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	19
Tablo 4.3 SHT ve aşikar hipotiroidi gruplarına ait klinik parametrelerin karşılaştırılması.....	19
Tablo 4.4 SHT ve aşikar hipotiroidi gruplarına ait laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması.....	21
Tablo 4.5. Grup 1, 2 ve 3'e ait klinik parametrelerin ve KİMK ortalamalarının karşılaştırılması.....	21
Tablo 4.6. Grup 1, 2 ve 3'e ait laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.7. Tüm çalışma grubunda TSH ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösteren parametreler.....	22
Tablo 4.8. Tüm çalışma grubunda KİMK ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösteren parametreler.....	23

KISALTMALAR

ATA	: Amerikan Tiroid Cemiyeti
BKİ	: Beden kitle indeksi
cAMP	: Siklik adenosin mono fosfat
CRP	: C-reaktif protein
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
Hs-CRP	: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IL-10	: İnterlökin-10
IL-15	: İnterlökin-15
IFN- γ	: İnterferon-gama
KİMK	: Karotis intima media kalınlığı
Lp(a)	: Lipoprotein(a)
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
NHANES III	: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması
SHT	: Subklinik hipotiroidi
sT3	: Serbest triiodotironin
sT4	: Serbest tiroksin
TMab	: Tiroid anti-mikrozomal antikor
TGab	: Anti-tiroglobulin antikor
TNF-alfa	: Tümör nekroz faktör-alfa
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid hormonları tüm metabolik yollarda rol oynamaktadır. Bilinen etkileri protein, karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerine olup; bazal enerji tüketimini artırmaktır. Hipotiroidi hastalarında en sık rastlanan lipid değişikliği düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliserid artışıdır. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve plazma lipoprotein (a) [Lp(a)] yüksekliği de bildirilmiştir. Lp(a)'nın trombojenik ve aterojenik özelliği bilinmektedir. Yüksek Lp(a) düzeyinin daha fazla kardiyovasküler risk oluşturduğu gözlenmiştir.

Subklinik Hipotiroidi (SHT) artmış tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi ve normal serbest tiroksin (sT4), triiodotironin (sT3) düzeyleri saptanmasıdır ve yaygın bir hastalıktır. Aşikar hipotiroidi ise doku düzeyinde tiroid hormon yetersizliği veya nadiren etkisizliği ile ortaya çıkan tablodur. Aşikar hipotiroidi ve SHT'nin kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Artmış ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı riski bunların en önemlileridir. Primer hipotiroidili hastalar; aterojenik lipid profili, hipertansiyon, endotelial disfonksiyon gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak erken ateroskleroz için 3 kat daha fazla risk taşımaktadırlar.

Subklinik Hipotiroidi hastalarında ise bazı kardiyovasküler risk faktörleri ve sonlanım noktalarının arttığı ve bu nedenle kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olabileceği vurgulanmaktadır. Subklinik hipotiroidinin önemli yanı, aşikar hipotiroidi gelişmesine de ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık için risk oluşturabilmesidir. Bunlar, bozulmuş endotel fonksiyonu, arteriyel intimal media kalınlığının artmış olması ve insülin direnci ile açıklanmaktadır. Lipid metabolizma değişiklikleri ve yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeylerini gösteren çalışmalar vardır.

Karaciğerdeki LDL reseptörlerindeki düzenleme üzerinden aşikar hipotiroidi ile dislipidemi arasında güçlü bir ilişki bulunduğu kanıtlanmıştır. Artmış kolesterol düzeyi ile ilişkili olarak inflamatuvar bir durum olan ateroskleroz gelişebilmektedir. Ayrıca bazı plasebo kontrollü çalışmalarda, SHT'li hastalarda tiroid hormonu replasmanı ile aterosklerotik değişiklikler ve kardiyovasküler risk açısından olumlu sonuçlar gösterilmiştir.

Bazı inflamatuvar belirteçler kardiyovasküler risk için güçlü ve iyi bilinen göstergelerdir. C-reaktif protein kardiyovasküler olayların güçlü bir göstergesidir. Çeşitli

patolojik ve inflamatuvar durumlarda (aşıkâr hipotiroidi, myokard infarktüsü, romatoid artrit vb.) düzeyleri hızla artmaktadır. C-reaktif protein ve bir diğêr inflamasyon göstergesi olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) aşıkâr hipotiroidi ve SHT hastalarında yüksek bulunmuştur. Hatta TSH düzeyi ile inflamatuvar belirteçler arasında pozitif korelasyon olduğu ve levotiroksin kullanımı ile CRP düzeylerinde düşme bildirilmiştir.

Karotis intima media kalınlığı (KİMK) kardiyovasküler olayların göstergesi olarak yaygın kullanılan, aterosklerozun erken ve önemli bir belirtecidir. Karotis intima media kalınlığı, SHT ve aşıkâr hipotiroidi hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur ve tiroid hormon replasmanı tedavisi ile karotisdeki aterosklerotik değışikliklerin gerilediğı gösterilmiştir.

Bu çalışmaların aksine, SHT ile kardiyovasküler risk arasında ilişki bulunmadığını ifade eden çalışmalar da mevcuttur.

Biz bu çalışma ile kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olan lipid profilini, inflamatuvar belirteçleri, klinik parametreleri ve kardiyovasküler hastalıkların bir göstergesi olarak kabul edilen KİMK ölçümlerini klinik ve subklinik hipotiroidi hastalarında karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipotiroidinin genel özellikleri

Hipotiroidi, tiroid bezinde hormon yapımının azalması ve periferel dokuların ihtiyacını karşılayacak ölçüde tiroid hormonlarının üretilmemesi ya da çok nadiren periferde tiroid hormonlarına direnç ile karakterize bir klinik durumdur. Hipotiroidinin önemli kısmı tiroid bezinde hormon üretiminin yetersiz veya eksik olduğu primer hipotiroididir. Eğer tiroid hormon üretim bozukluğu, hipofizer kaynaklı ise bu durum sekonder hipotiroidi olarak adlandırılır. İlk durumda serum TSH düzeyi yüksek, sT4 düzeyi düşük iken, sekonder olanda TSH normal veya düşüktür (Yen 2001, Brent 2012, Jonklaas 2014).

Hipotiroidi hastalarında semptomlar ve klinik bulgular durumun primer veya sekonder olmasından ziyade hormon eksikliğinin miktarı ve gelişme hızı ile ilişkilidir. En sık görülen tipi olan primer hipotiroidide (yaklaşık %95'i) hormon eksikliği tedricen geliştiği için klinik belirtiler daha siliktir ve daha iyi tolere edilir. Tiroidektomi sonrası ya da tiroid hormon replasmanının aniden kesilmesi sonucu akut semptomlar gelişebilir (Jonklaas 2014).

Hipotiroidi tablosuna eşlik eden hastalıklar da semptom ve bulguları değiştirebilir. Bunun yanında, sekonder hipotiroidiye eşlik eden diğer hipofiz hormon eksiklikleri sonucu hipogonadizm ve adrenal yetmezlik tablosu gelişebilir ve hipotiroidi semptomları maskelenebilir (Persani 2012).

Hipotiroidi hastalarında ortaya çıkan klinik bulgular temelde şu iki nedene bağlıdır (Smith 1989);

1- Metabolizma hızının genel olarak azalması; bunun neticesinde yorgunluk, hareket ve konuşmada yavaşlama, soğuk intoleransı, kilo alımı, konstipasyon, derin tendon reflekslerinin gevşemesinde gecikme ve bradikardi gelişebilir.

2- Birçok dokunun interstisyel alanında matriks glikozaminoglikanlarının birikmesi; bunun neticesinde kaba saç ve cilt, dilin büyümesi ve seste kabalaşma gelişebilir. Bu bulgular yaşlı hastalarda yaşlılığa atfedilebileceği için genç hastalarda daha kolay tanınır.

Fizik muayenede guatr, bradikardi, derin tendon reflekslerinin gevşemesinde gecikme ve hipertansiyon tespit edilebilir (Canaris 1997).

Hipotiroidi tanısı büyük oranda klinik şüphe sonrası yapılan laboratuvar inceleme ile konulur. Toplum çalışmalarında klinik hipotiroidi prevalansı %0,1-2 olarak bulunmuştur (Vanderpump 1995, Canaris 2000, Aoki 2007). Kadınlarda erkeklere göre 5 ile 8 kat daha sıktır. Doğumunda ve çocukluğunda ufak yapılı olan kadınlarda daha sık olduğu bildirilmiştir (Kajantie 2006). Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen ulusal sağlık ve beslenme inceleme taramasında (NHANES III), bilinen bir tiroid hastalığı veya tiroid hastalığı aile öyküsü olmayan 13.344 kişi taranmış ve %4.6 oranında hipotiroidizm (%0.3 klinik hipotiroidi), %11 oranında serum tiroid peroksidaz antikorları (anti-TPO) pozitifliği saptanmıştır. Laboratuvar olarak hipotiroidi sıklığının bu kadar yüksek bulunması sonucu rutin taramalarda bakılması önerilmiştir (Hollowell 2002).

Laboratuvar incelemede öncelikle serum TSH düzeyi değerlendirilmelidir. Bu düzey artmış tespit edilirse serum sT4 ölçülür. Ancak hipotiroidi klinik semptom ve bulguları olan hastalarda serum TSH düzeyi normal olsa bile sekonder ya da tersiyer (hipotalamus kaynaklı) hipotiroidi düşünülerek serum sT4 ölçülmelidir. Artmış serum TSH düzeyi genel olarak laboratuvar üst limitinin üstündeki değerler kabul edilir. Çoğu laboratuvar bu değer 4-5 mU/L kabul edilir. Bu değer aslında 2.5-3 mU/L olması gerektiğini savunan yazarlar olmakla birlikte, yaş ile birlikte bu değer arttığını ve seksenli yaşlarda 6-8 mU/L değerlerine kadar normal kabul edilmesini savunan yazarlar da vardır (Surks 2007).

Kimlerin hipotiroidi açısından taranması gerektiği konusu tartışmalıdır. Çünkü tarama sonucu tespit edilen ve tiroksin tedavisi başlanıp önemli klinik sonuçlarında iyileşme olduğu konusunda henüz kanıt yoktur (Surks 2004, Gharib 2005). Amerikan Tiroid Cemiyeti (American Thyroid Association, ATA) hipotiroidizm açısından risk altında olan bireylerin taranmasını önermiştir. Bu kişiler; Tip 1 diyabetes mellitus veya diğer otoimmün hastalığı olanlar, tiroid hastalığı aile öyküsü olanlar, baş-boyun bölgesine radyasyon öyküsü olanlar ve tiroid cerrahisi öyküsü olanlar olarak sıralanmıştır (Garber 2012).

2.1.1. Subklinik hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi biyokimyasal olarak, artmış serum TSH düzeylerine rağmen normal serum sT4 düzeyi şeklinde tanımlanır. Bazı hastalarda hipotiroidizm düşündürecek silik, spesifik olmayan semptomlar olabilir ancak bu hastaları klinik olarak tespit etmek mümkün değildir (Bell 2007).

Toplum tabanlı çalışmalarda, SHT prevalansı %4-15 arasında değişmektedir (Canaris 2000). Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen ulusal sağlık ve beslenme inceleme taramasında (NHANES III), bilinen tiroid hastalarının değerlendirmeye alınmadığı, toplam 16.533 kişinin %4.3'ünde SHT tespit edilmiştir (Hollowell 2002). Prevalansı yaş ile birlikte artmaktadır ve kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Ancak, prevalans serum TSH değeri için belirlenen üst sınıra göre değişmektedir. Bu üst limit yaş ile birlikte artırılır ise, prevalansın bu kadar yüksek olmayacağı düşünülmektedir (Parle 1991).

Serum TSH düzeyi <10 mU/L olan SHT hastalarının çoğu asemptomatiktir. Nadiren müphem yorgunluk ve konstipasyon şikayeti olabilir (Cooper 2012).

Subklinik hipotiroidi tanısı ancak biyokimyasal testler ile konabilir. Başlangıç testi serum TSH ölçümüdür. Bu değer yüksek bulunur ise ölçüm sT4 ile birlikte tekrarlanmalıdır. Tanıyı doğrulamak için 1-3 ay sonra bu ölçümler de tekrarlanmalıdır. Bu durumun istisnası, gebe ve infertilite için değerlendirilen kadınlardır. Bu durumlarda testler hemen tekrarlanmalı, TSH yine yüksek bulunur ise levotiroksin tedavisine başlanmalıdır (Alexander 2017).

Subklinik hipotiroidi hastalarının önemli bir kısmında, klinik hipotiroidi gelişmektedir. On ile yirmi yıl arasında takibin yapıldığı prospektif çalışmalarda kümülatif klinik hipotiroidi insidansı %33-55 arasında bildirilmiştir. Yıllık ilerleme oranı da %2-4 olarak bulunmuştur (Kabadi 1993, Vanderpump 1995, Huber 2002). Klinik hipotiroidiye ilerleme riski başlangıç serum TSH değeri ve anti-TPO varlığı ile ilişkilidir (Diez 2004).

Subklinik hipotiroidi olan hastaların bir kısmında spontan düzelme de tanımlanmıştır. Ancak, bu fenomenin sıklığı net değildir. Bir prospektif çalışmada, bilinen tiroid hastalığı olmayan 422,242 kişinin %3'ünde serum TSH değeri yüksek tespit edilmiş ($5.5 - <10$ mU/L aralığında) ve beş yıllık takipte bu grubun %62'sinde TSH düzeyi normal seviyeye gelmiştir. Normale gelme, anti-tiroid antikorları negatif olanlarda daha sık izlenmiştir (Meyerovitch 2007).

2.2. Hipotiroidinin metabolizma üzerine etkileri

Tiroid hormonlarının bazal metabolizma, protein, karbonhidrat ve lipid metabolizmaları, renal fonksiyonlar, su ve elektrolit dengesi başta olmak üzere organizmanın birçok fizyolojik işleyişi üzerinde önemli etkileri vardır.

Bazal metabolizma ile ilişkili olarak, tiroid hormonlarının enerji homeostazındaki etkisinin periferik dokular üzerinden olduğu bilinmektedir ve başlıca karaciğer, beyaz ve kahverengi yağ dokusu, kalp ve iskelet kası gibi metabolik olarak aktif olan dokular üzerinde etkilidir. Kahverengi yağ dokusu, erişkinde paravertebral ve perirenal dağılım gösterir. Enerji tüketiminin %20'sinden sorumludur. Tiroid hormonları kahverengi yağ dokusunda hem norepinefrinin lipolizisi uyarıcı etkisini indükleyerek, hem de çözücü protein (uncoupling protein, UCP) ekspresyonunu artırarak mitokondriyal termogeneze artışa yol açar. Ayrıca son yıllarda enerji homeostazı üzerine santral yolla hipotalamustaki nükleuslar (arkuat, paraventriküler ve ventromedial) üzerinden de etkisi olduğu anlaşılmıştır (Lopez 2013).

Hipotiroidinin protein metabolizması üzerine etkisi biraz karmaşıktır. Protein sentezi ve yıkımı azalır, ancak hipotiroid hastalar pozitif bir nitrojen dengesindedirler. Glikozaminoglikanların sentezi artar (Murata 1983). Replasman tedavisi ile ekstraselüler proteinler mobilize olur ve geçici bir negatif nitrojen dengesi ortaya çıkar. Geç fazda idrar potasyum, fosfor ve nitrojen atılımında artış gözlenir (Krassas 2006).

Hipotiroidide glukozun bağırsaklardan emilimi normale göre daha yavaş olur. Açlık plazma glukozu ve açlık insülin düzeylerinin sağlıklı kontroller ile kıyaslandığı çalışmalarda, bu değerler çoğunlukla normal ölçülmüştür (Dimitriadis 2006). Ancak hafif glukoz düşüklüğünün ve hafif insülin yüksekliğinin olabileceğini bildiren çalışmalar da vardır (Maratou 2009). Postprandial dönemde hipotiroidi hastalarının kas ve yağ dokularında glukoz alımının ötiroidlere göre azaldığı bildirilmiştir (Dimitriadis 2006). Öglisemik hiperinsülinemik klemp testi çalışmalarında, hipotiroidi hastalarında, tedavi ile ötiroid durum sağlandığında insülin duyarlılığında düzelme olduğu gözlenmiştir (Handisurya 2008).

2.2.1. Hipotiroidinin lipid metabolizması üzerine etkileri

Birçok hipotiroidi hastasında, serum total kolesterol ve LDL kolesterol yüksek tespit edilmiştir. Bazılarında ise yüksek serum trigliserid, apoprotein A-1, apoprotein B ve Lp(a) düzeyleri bulunmuştur (Arem 1995). Serum lipid paternleri Frederickson sınıflaması kullanılarak değerlendirilen 295 hipotiroidi hastasının; %56'sı Tip IIa, %34'ü Tip IIb ve %1.5'i Tip IV olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların sadece %8.5'inde anormal değer tespit edilmemiştir (O'Brien 1993).

Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol için ise yüksek, normal ve düşük değerler bildiren farklı seriler vardır (Pearce 2008). Yüksek yoğunluklu lipoprotein alt gruplarına bakıldığında HDL3'ün değişmediği, HDL2'nin arttığı gözlenmiştir. Bu durum da, kolesterol ester transfer proteininin ve HDL2'nin HDL3'e dönüşümünü sağlayan hepatik lipaz aktivitesinin azalmasına bağlanmıştır (Dullaart 1990, O'Brien 1997).

Hipotiroidide hiperkolesterolemi gelişmesinin primer mekanizması LDL'ye yönelik hücre yüzey reseptörlerinin azalması sonucu LDL kolesterolün birikmesidir. Bu durum, LDL katabolizmasında azalmaya neden olur (Scarabottolo 1986). LDL reseptör aktivitesinde azalma da bildirilmiştir (Hoogerbrugge 1996). Ayrıca hipotiroidi hastalarında LDL oksidasyonu da belirgin artmıştır (Costantini 1998). Hipotiroid ratlarda, safra içine kolesterol sekresyonunun bozulduğu bildirilmiştir. Bunların aksine, hipotiroidide tespit edilen azalmış kolesterol ester transferinin, serum LDL düzeyindeki artışı minimize ettiği de ifade edilmiştir (Ritter 1996).

Hipertrigliseridemi gelişmesi ise azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi ile açıklanmıştır (O'Brien 1997). Trigliserid sentez hızının normal olduğunu bildiren çalışmaların yanında (Pykalisto 1976), hızı artmış bulan çalışmalar da vardır (Gjedde 2010). Hipotiroidide Lp(a) düzeylerinin bazı çalışmalarda arttığı ve tedavi ile düştüğü, bazı çalışmalarda ise değişmediği bildirilmiştir (Klausen 1992, Tzotzas 2000).

Konu ile ilgili farklı bir soru da hiperkolesterolemi hastalarında hipotiroidi sıklığıdır. Bir retrospektif çalışmada, serum total kolesterol düzeyi ≥ 200 mg/dL veya LDL kolesterol ≥ 160 mg/dL olan 4349 hastanın serum TSH düzeyleri değerlendirildiğinde, %3.5'inde 5-10 mIU/L aralığında, %1.7'sinde >10 mIU/L ölçülmüştür. Sonuç olarak, hiperkolesterolemi tespit edildiğinde lipid düşürücü tedavi başlamadan önce hastaların hipotiroidi açısından taranması ve hipotiroidi tanısı konulur ise levotiroksin ile tedavi sonrası serum lipid değerlerinin tekrar değerlendirilmesi önerilmiştir (Willard 2014).

2.2.2. Subklinik hipotiroidinin lipid metabolizması üzerine etkileri

Çoğu SHT hastasının serum lipid konsantrasyonları normaldir. Ancak, bazılarında hafif artmış serum total ve LDL kolesterol, trigliserid ve Lp(a) düzeyleri mevcuttur (Canaris 2000, Biondi 2008, Nakajima 2013). SHT'nin total ve LDL kolesterol üzerine etkileri yaşlılarda (60-69 yaş), daha gençlere (40-49 yaş) göre daha fazladır (Zhao 2015). SHT hastalarında levotiroksin tedavisinin etkileri iki randomize çalışmada benzer

bulunmuştur. Serum total kolesterol değeri 9-15 mg/dL düşerken, LDL kolesterol 11 mg/dL düşmüştür (Meier 2001, Caraccio 2002).

Subklinik hipotiroidi hastalarında serum HDL kolesterol düzeyleri bazı çalışmalarda düşük tespit edilirken, bazı çalışmalarda normal bulunmuştur (Caron 1990, Parle 1992). Levotiroksin tedavisine cevap ise değişkendir, fakat bir meta-analizde HDL düzeyini anlamlı seviyede artırmadığı bildirilmiştir (Danese 2000).

Koroner kalp hastalığı riski için öngörücü olan remnant lipoprotein düzeylerinin (orta yoğunluklu lipoprotein-IDL), SHT ve klinik hipotiroidi hastalarında arttığı ve levotiroksin tedavisi ile düştüğü tespit edilmiştir (Ito 2004).

Bunların aksine, hipertrigliserideminin tiroid bezi üzerine “lipotoksik” etkisi sonucu serum TSH düzeyinde artışa neden olduğu da bildirilmiştir (Zhao 2015).

2.3. Hipotiroidinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Hipotiroidi hastalarında vücudun majör organ sistemlerinde oksijen ve substrat kullanımı azalır. Bunun sonucunda kardiyak output ihtiyacı azalır. Ek olarak, miyosit spesifik gen ekspresyonundaki değişiklikler nedeniyle kardiyak fonksiyonlar doğrudan etkilenir (Klein 2007). Kardiyak output ve kontraktilite azalması, kalp hızında azalma ve periferik vasküler dirençte artma majör değişikliklerdir. Hiperkolesterolemi, diyastolik hipertansiyon, KİMK ve endotel kaynaklı gevşetici faktör (nitrik oksid) dahil olmak üzere aterosklerotik risk faktörlerinde de önemli değişikliklere neden olur. Ayrıca beta-adrenerjik reseptör gen ekspresyonunda azalma neticesinde katekolamin aracılı inotropik cevapta küntleşme gelişebileceği bildirilmiştir (Klein 2001, Taddei 2003).

Hiperkolesterolemi, diyastolik hipertansiyon ve artmış homosistein düzeyleri hipotiroidinin hızlanmış koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Ancak, fiziksel aktivite ve periferik oksijen ihtiyacı daha az olduğu için anjina pectoris daha nadir bildirilir (Klein 2007).

Hastaların yaklaşık %20-40’ında, kardiyak output azalmasına rağmen hipertansiyon (genellikle diyastolik) mevcuttur. Hipertansif hipotiroidi hastalarında serum renin düzeylerinin düşük olması ve tuz duyarlılığının artması artmış sistemik vasküler direncin önemini vurgulamaktadır (Fommei 2002). Ancak, çok sayıda hasta içeren hipertansiyon gruplarında, katkıda bulunan faktör olarak hipotiroidi yüzdesi düşüktür (Gumieniak 2004).

Hastalarda efor dispnesi ve egzersiz intoleransı gelişebilir. Fizik muayenede, bradikardi, diyastolik hipertansiyon, perikardiyal efüzyon ve gode bırakmayan ödem tespit edilebilir (Klein 2007). Elektrokardiyografide düşük voltaj ve non-spesifik ST segment ve Q dalgası değişiklikleri tespit edilebilir (Kabadi 1990).

2.3.1. Hipotiroidi ve ateroskleroz

Endotel hasarı sonucu, endotel mevcut devamlılığını, seçici geçirgenliğini ve anti-trombotik yapısını kaybeder. Aktive olmuş endotel hücrelerinden adezyon molekülleri, interlökin-1 (IL-1) ve TNF- α gibi sitokinler ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörleri salgılanır. Salınan adezyon molekülleri ile hasarlı endotel alanına monosit ve T-lenfositler gibi hücreler gelir. Bu hücreler diapedez yoluyla transendotelyal göçü gerçekleştirir. İntimal bölgeye geçen monositler, artık makrofaj adını alır. Bu makrofajlar okside olmuş LDL kolesterol parçacıklarını internalize ederek köpük hücrelerine dönüşür. Köpük hücreleri, lenfositler ve lipidlerden oluşan yağlı çizgilenme, aterosklerozun ilk lezyonudur (Zhang 2008, Sima 2009).

Ateroskleroz multi-faktöriyel bir süreçtir. Endotel disfonksiyonu, dislipidemi, inflamasyon, immünolojik faktörler ve sigara ateroskleroz patogeneğinde rol oynayan başlıca faktörlerdir. Kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişimi için iyi bilinen risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar; ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, aterojenik lipid profili, sigara ve ailede genç yaşta aterosklerotik kalp damar hastalığı mevcudiyetidir. Klasik risk faktörlerinin yanında birçok yeni risk faktörü daha tanımlanmıştır. Serum Lp(a), homosistein, yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP), inflamatuvar belirteçler, trombojenik hemostatik faktörler (fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi), trigliserid ve trigliseridden zengin lipoprotein artıkları ve bozulmuş açlık glukozu bunlar arasında yer almaktadır (Fruchart 2004).

Hipotiroidide ise aterosklerozun arttığı farklı mekanizmalar üzerinden ifade edilmiştir. Total kolesterol ve özellikle LDL kolesterol artışı olur (Cappola 2003). Ayrıca homosistein düzeylerinin arttığı ve replasman tedavisi sonrası normale döndüğü gösterilmiştir (Diekman 2001). Bunların yanında diyastolik hipertansiyon, hiperkoagulasyona eğilim ve bazı çalışmalarda ifade edilen artmış insülin direnci de sayılabilir (Maratou 2009).

2.3.2. Subklinik hipotiroidi ve ateroskleroz

Subklinik hipotiroidi hastalarında ateroskleroz sıklığı konusunda farklı sonuçlar bildiren yayınlar vardır. Ateroskleroz ile SHT arasında ilişki olduğunu ifade eden çalışmaların yanında bu ilişkiyi gösteremeyen çalışmalar da mevcuttur (Vanderpump 1996, Rodondi 2005, Squizzato 2005). Hollanda’da yaşlı kadınlar üzerinde yapılan bir toplum çalışmasında SHT’nin ateroskleroz ve miyokard enfarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Hak 2000).

Subklinik hipotiroidi hastalarında ateroskleroz sıklıkla dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, SHT varlığının özellikle karotis aterosklerozu açısından bu faktörlerden bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (Tian 2010, Valentina 2011). Bu mekanizmalardan farklı olarak, SHT’nin en sık nedeni olan Hashimoto tiroiditinde mevcut olan kronik inflamasyon ve neticesinde aterosklerozun öncüsü olan endotel disfonksiyonu suçlanmıştır. Anormal immün cevap sonucu oluşan immün komplekslerin vasküler hasara neden olduğu da iddia edilmiştir (Tieche 1981).

Hem subklinik hem de aşikar hipotiroidide tiroid hormon replasman tedavisi sonrası non-HDL kolesterol düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (Ito 2007).

2.3.3. Hipotiroidi ve aterosklerozun erken göstergesi karotis intima media kalınlığı

Son yıllarda, kardiyovasküler hastalıklarda öngördürücü olarak aterosklerozun erken ve non-invaziv tespiti için önemli çalışmalar yapılmaktadır. Bu yöntemler ile gelecekteki kardiyovasküler risklerin öngörülmesinin yanında kardiyovasküler ilaç tedavilerinin etkinliği de değerlendirilebilmektedir. Karotis arter intima media kalınlığı ölçümü, bu amaç için yaygın kullanılan ve iyi valide edilmiş bir görüntüleme yöntemidir. Karotis arterler, yüzeysel yerleşimi nedeniyle ultrasonografi ile kolaylıkla görüntülenebilecek vasküler yapılardır. Tunica intima, media ve adventisya olmak üzere içten dışa doğru üç tabakası mevcuttur. İntima tabakası tek sıra endotel hücrelerinden oluşur. Ateroskleroz patogenezinde, erken dönemlerde arter duvarının intima-media kompleksinin önemli rol oynadığının anlaşılmasından sonra KİMK’nın ölçülmesinin aterosklerozu erken dönemde göstermede faydalı olacağı düşünülmüş ve bu konuda son 3 dekada birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda KİMK’nın ateroskleroz ile ilişkisi gösterilmiştir (Chambless 1997, Lorenz 2006). Farklı karotis arter segmentlerinin ölçümü ve plak varlığı gelecekteki kardiyovasküler olaylar açısından benzer sonuçlar vermiştir (Polak 2011, Lorenz 2012).

Ülkemizde 2298 gönüllü ile yapılan bir gözlemsel kohort çalışmasında, sağlıklı Türk erişkinlerinde KİMK değeri erkeklerde 0.458 ± 0.116 mm ve kadınlarda 0.47 ± 0.104 mm tespit edilmiş ve her dekadda anlamlı bir şekilde artış gösterdiği bildirilmiştir (Besir 2012).

Hipotiroidide KİMK'nın arttığını ve tedavi sonrasında düzeldiğini gösteren çalışmalar vardır (Nagasaki 2003, Kim 2009). Bunların aksine, Chiche ve arkadaşları geniş bir hasta grubu ile yaptıkları bir çalışmada, hiperlipidemi nedeniyle değerlendirilen hipotiroid ve ötiroid hastaları karşılaştırdıklarında, hipotiroidinin karotis arter aterosklerozunda diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olmadığını ifade etmiştir (Chiche 2009). Bu çalışmada aşikar ve SHT hastaları (%90'ı) birlikte değerlendirilmiştir.

2.3.4. Subklinik hipotiroidi ve aterosklerozun erken göstergesi karotis intima media kalınlığı

Subklinik hipotiroidide ise KİMK ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur (Cabral 2009). SHT varlığının artmış KİMK değerleri ile ilişkili olduğunu bildiren yayınların yanında ilişki olmadığını ifade eden yayınlar da mevcuttur (Cabral 2009, Valentina 2011). Ayrıca, KİMK düzeyinin serum TSH düzeyi ile korele olduğunu ve levotiroksin tedavisi ile gerilediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (Caraccio 2002). Chiche ve arkadaşlarının çalışmasında aşikar hipotiroidi hastalarının KİMK ölçümü, SHT hastalarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Chiche 2009).

Farklı çalışmalarda kullanılan metodolojik farklılıklar (örneklem büyüklüğü, KİMK ölçüm teknikleri ve segmentleri vb.) ortaya çıkan farklı sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir (Delitala 2017).

2.4. Hipotiroidi ve inflamasyon

C-reaktif protein ve ESH gibi bazı inflamatuvar belirteçler kardiyovasküler risk için güçlü ve iyi bilinen göstergelerdir (Lowe 2005). Bunun en temel örneğini günümüzde artık inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilen ateroskleroz oluşturmaktadır (Ross 1999).

Levotiroksin tedavisi ile hipotiroidi hastalarında, pro-inflamatuvar sitokin düzeylerinde anlamlı düşme ve anti-inflamatuvar sitokin düzeyinde artma olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada, tedavi ile inflamasyon düzeyi düşürülerek ateroskleroz ve

kardiyovasküler olaylar üzerinde olumlu etkiler oluşabileceği sonucuna varılmıştır (Marchiori 2015).

2.4.1. İnflamasyon göstergesi olarak C-reaktif protein ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı

C-reaktif protein, 120 kDa ağırlığında, non-kovalen bağlı beş özdeş alt birimden oluşan tipik bir akut faz proteinidir. C-reaktif protein, doğal immün sistemin patojenlerini non-spesifik olarak tanıyan patern tanımlayıcı molekül ailesine ait pentraksinler arasında sınıflandırılır (Inforzato 2012). İnflamasyon durumlarında serum düzeyi hızla artmaktadır. Sensitivitesi yüksek olmasına rağmen spesifitesi düşüktür. C-reaktif protein, inflamatuvar kaskadın bir parçasıdır. Endotel üzerinde adezyon moleküllerini aktive eder, endotelyal NO salınımını azaltır, komplemanı aktive ederek fagositozu artırır ve TNF- α , IL-1 ve interlökin-6 (IL-6) salınımına neden olur. Bunların yanında IL-1 reseptör antagonizması ve interlökin-10 (IL-10) ve interferon-gama (IFN- γ) salınımında artış gibi anti-inflamatuvar aktiviteleri de tanımlanmıştır (Black 2004).

C-reaktif protein düzeyinin geniş bir referans aralığı olması nedeniyle, daha duyarlı ölçüm yapabilecek hs-CRP ölçümleri geliştirilmiştir. Aslında bu yeni yöntem ile ölçülen CRP'nin yeni ve özgün bir özelliği yoktur. Sadece kullanılan yöntem farklı olduğu için çok düşük CRP düzeylerini ölçebilir ve ayırt edebilir (Kushner 2010). Yüksek serum CRP ve hs-CRP düzeylerine sahip bireylerde kardiyovasküler riskin arttığını gösteren birçok çalışma vardır (Albert 2003, Buckley 2009).

Eritrosit sedimentasyon hızı, dik bir tüpte plazma içerisinde eritrositlerin çökme oranı (mm/saat) şeklinde tanımlanır. Akut faz cevabın ve başta fibrinojen olmak üzere akut faz reaktanlarının düzeyinin indirekt bir göstergesidir (Bedell 1985). Eritrosit sedimentasyon hızı, inflamasyon dışında immünoglobulin gibi kanın diğer elemanlarından, eritrosit boyutu, şekli ve sayısından etkilenebilir. Yaş ile birlikte artar ve kadınlarda erkeklere göre biraz daha yüksektir. Teknik olarak, tüpün eğilmesi ve ortam sıcaklığının yüksek olması ESH'yı artırır. Akut veya kronik inflamasyon olmasına rağmen eritrosit şekil anomalileri (orak hücre, sferositoz vb.), ciddi lökositoz, çok yüksek serum safra asiti değerleri, kalp yetmezliği ve hipofibrinojenemi gibi durumlarda ESH artmaz veya beklenenden daha az artar (Jurado 2001).

2.4.2. Subklinik hipotiroidi ve inflamasyon

Subklinik hipotiroidi hastalarında inflamatuvar belirteçler ile yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Yüksek duyarlılıklı CRP düzeylerini yüksek bulan çalışmaların

yanında normal bulan çalışmalar da mevcuttur (Luboshitzky 2004, Yu 2013). Marfella ve arkadaşları tedavi verilen SHT hastalarında CRP düzeyinde azalma tespit etmişlerdir. Ancak bu azalmaya rağmen CRP düzeyi kontrol grubundan yüksek kalmaya devam etmiştir (Marfella 2011). Gupta ve arkadaşları ise CRP'nin serum TSH düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (Gupta 2015). Aynı hasta grubunda dislipidemi ile birlikte artmış inflamatuvar belirteçlerin birlikte bulunması nedeniyle gelecekte kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından SHT hastalarının risk altında olduğunu ifade etmişlerdir.

Subklinik hipotiroidi ile artmış inflamasyon arasındaki mekanizmayı inceleyen bir çalışmada TSH'nın adipositlerde siklik adenozin mono fosfat (cAMP) protein kinaz yolağı üzerinden IL-6 salınımını arttırdığı bildirilmiştir (Antunes 2005). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise otoimmün tiroidite bağlı SHT hastalarında kontrol grubuna göre endotel disfonksiyonu ve artmış tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), IL-6, hs-CRP ve LDL kolesterol seviyeleri tespit edilmiştir (Turemen 2011).

2.5. Hipotiroidinin vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranına etkisi

Tiroid hormonları bazal metabolizma hızının önemli bir belirleyicisidir. Hipotiroidide metabolik olaylarda belirgin bir yavaşlama meydana gelir. Hipotiroidili hastaların vücut ağırlıklarının arttığı bilinmektedir. Ancak bu artışta sorumlu esas faktörün ne olduğu konusunda çelişkili yayınlar bulunmaktadır.

Serum TSH düzeyi ile vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi (BKİ) arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Knudsen 2005, Fox 2008). Serum TSH düzeyi ile artmış adiposite arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren yayınlar olduğu gibi, bunların arasında ilişki bulamayan çalışmalar da mevcuttur (de Moura Souza 2011).

Hipotiroidinin tedavisi sonrasında vücut ağırlığı ve kompozisyonunda meydana gelen değişiklikler konusunda ise farklı sonuçlar içeren yayınlar mevcuttur. Hipotiroidi nedeniyle replasman tedavisi verilen hastaların 12 ay izlendiği prospektif bir çalışmada, tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kilo kaybettikleri, ancak bu kilo kaybının yağ dokudan değil, yağsız vücut kitlesinden olduğu bildirilmiştir. Miksödem ile ilişkili fazla vücut suyunun atılmasının kilo kaybının esas nedeni olduğu iddia edilmiştir (Karmisholt 2011).

De Pergalo ve arkadaşlarının aşırı kilolu ve obez ötiroid kadınlarda yaptığı bir çalışmada, sT3 düzeyi BKİ ve bel çevresi ile direkt ilişkili bulunmuştur. TSH düzeyi ise bel çevresi ile pozitif korele bulunmuştur. Santral yağ birikimi ile sT3 artışının adaptif termojenik fenomen ile ilişkili olabileceğini ve obezite ile birlikte serbest tiroid hormonlarının, TSH salınımı üzerindeki kontrol fonksiyonunun bozulduğunu iddia etmişlerdir (De Pergola 2007).

2.5.1. Subklinik hipotiroidinin vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranına etkisi

Norveç'te gerçekleştirilen toplum bazlı bir prospektif çalışmada, başlangıç TSH düzeyi normal sınırlarda olan ve takipte 10 mU/L'yi geçmeyen 9954 kadın ve 5066 erkek hasta ortalama 10.5 yıl takip edilmiş. Serum TSH düzeyinde her 1 mU/L artış sonucunda kadınlarda vücut ağırlığında 0.9 kg, BKİ'de 0.3 kg/m² ve bel çevresinde 0.6 cm; erkeklerde ise vücut ağırlığında 0.8 kg, BKİ'de 0.2 kg/m² ve bel çevresinde 0.5 cm artış tespit edilmiştir. Kadınlarda ve erkeklerde 5 kg ve daha fazla kilo artışı serum TSH düzeyinde sırasıyla 0.08 ve 0.15 mU/L artış ile ilişkilendirilmiştir. TSH ve bel/kalça oranı değişimleri arasında ise anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (Svare 2011).

Toplam 3006 çocuk ve adölesanın incelendiği bir çalışmada, aşırı kilolu/obez olanlarda SHT prevalansı BKİ normal olanlara göre daha fazla bulunmuştur (%10.4'e karşı %6.4). Ayrıca serum TSH düzeyi BKİ ve bel/kalça oranı ile pozitif korele bulunmuştur(Dahl 2017).

Obezite ile SHT birlikteliğinin sebebi tam olarak aydınlatılamamıştır. Tiroid fonksiyonlarındaki azalma nedeniyle mi obezite geliştiği ya da obeziteye karşı enerji tüketimini artırmak için gelişmiş bir adaptasyon mekanizması mı olduğu henüz net değildir (Dahl 2017). İleriye dönük çalışmalarda obezlerde kilo kaybı ile birlikte TSH düzeylerinin düşmesi ikinci olasılığı desteklemektedir (Reinehr 2006, Reinehr 2008).

Biz de bu çalışmada, daha önce farklı çalışmalarda ayrı ayrı incelenen, kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olan lipid profili, inflamatuvar belirteçleri, klinik parametreleri ve kardiyovasküler hastalıkların bir göstergesi olarak kabul edilen KİMK ölçümlerinin tamamını aşkar ve subklinik hipotiroidi hastalarında karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık. Çalışma sonucunda elde edeceğimiz veriler doğrultusunda, SHT'nin teşhis ve tedavisinin kardiyovasküler hastalıkların primer korunmasındaki yerini ve önemini de belirlemiş olmayı planladık.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi ve çalışma dizaynı

Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları servisine, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve İç Hastalıkları polikliniğine Mart 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş üzeri, ilk defa aşikar ve subklinik hipotiroidi tanısı konan ve tedavi almamış hastaların dahil edilmesi öngörüldü. Çalışmamız tanımlayıcı bir çalışma olarak planlandı.

Koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, gebelik, hipertansiyon, malignite, romatolojik hastalık, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı tanılarının olması, sigara ve alkol kullanıyor olmak ve aşikar enfeksiyon tablosu veya son 2 haftada enfeksiyon öyküsü çalışmamız için dışlama kriteri olarak belirlendi. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra onam verenler çalışmaya dahil edildi.

3.2. Antropometrik ve klinik ölçümler

Beden kitle indeksleri kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Ölçümler Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği yöntemler ile gerçekleştirildi.

Kan basıncı ölçümleri, hasta muayene öncesi oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden standart Erka marka kol sfingomanometresi kullanılarak gerçekleştirildi.

3.3. Biyokimyasal değerlendirmeler

Onay veren hastalardan 8 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde kan ve serum örnekleri alındı. Alınan örneklerden, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Biyokimya ve Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında sT3, sT4, TSH, tiroid anti-mikrozomal antikor (TMab), anti-tiroglobulin antikor (TGab), total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, Lp(a), glukoz, ESH ve hs-CRP çalışıldı.

Alınan kan örnekleri, 4000 rpm devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj için Nüve NF1200 cihazı kullanıldı. TSH (0.32 – 4.5 µIU/mL), sT3 (2.2–4.0pg/mL) ve sT4 (0.78-1.81ng/dL) kemilüminometrik yöntem ile Siemens Advia Centaur XPT cihazında ölçüldü. TMab (0-35 IU/mL) ve TGab (0-40 IU/mL) katı fazlı enzimatik kemilüminesan

immünometrik yöntem ile Siemens Immulite 2000 XPI cihazında ölçüldü. HDL (35-70 mg/dL), enzimatik kolorimetrik yöntem ile, trigliserid (0-150 mg/dL) gliserol fosfat oksidaz yöntemi ile Abbott Architect Plus/C16000 cihazında ölçüldü. LDL (normal<100 mg/dL) Friedewald formülü ile hesaplandı. Hs-CRP (0-3 mg/L) nefelometrik yöntem ile Siemens BN2 cihazında ölçüldü. Glukoz (70-105 mg/dL) spektrofotometrik yöntem ile (glukoz oksidaz metodu) ile Abbott Architect Plus/C16000 cihazında ölçüldü. Lp(a) (0-30 mg/dL) immünoturbidimetrik yöntem ile Abbott Architect Plus/C16000 cihazında ölçüldü. ESH (0-20 mm/s) Westergren yöntemi ile YHLO Biotech/Vision-C cihazında ölçüldü.

Laboratuvar ölçümlerinde, TSH değeri >4.5 μ IU/mL ve sT4 değeri normal aralıkta tespit edilen hastalar subklinik hipotiroidi, TSH değeri >4.5 μ IU/mL ve sT4 değeri normal aralıktan düşük tespit edilen hastalar aşikar hipotiroidi şeklinde gruplandırıldı.

3.4. Karotis intima media kalınlığı ölçümü

B-mod ultrasonografi ve duplex doppler incelemeleri (General Electric/Logic S6) 7,5-13,5mHz'lik multifrekans lineer array prob ile yapıldı. Bütün USG incelemeleri aynı kişi tarafından, her bir kişinin yaklaşık 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda gerçekleştirildi. Karotis arter görüntüleme için önce hasta supin pozisyonda yatırıldı. Boynuna, karşı tarafa doğru yaklaşık 20 derece açı verilerek boyun kaslarının gevşemesi sağlandı. Sağ karotis bifurkasyonun 1cm distalinden 2 farklı noktadan ölçüm yapıldı ve yalnızca arka (uzak) duvarı değerlendirilerek intima media kalınlığı ölçümleri yapıldı. İki ölçümün ortalaması alınarak ortalama değer KİMK olarak kaydedildi.

3.5. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Versiyon 21.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değerlerin, normal dağılım gösterip göstermedikleri One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız iki grubun sayısal değerleri karşılaştırılırken, normal dağılım gösterenler Student's t-independent test ile, normal dağılım göstermeyenler Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İki grubun kategorik değerleri karşılaştırılırken Chi-square testi kullanıldı. İki'den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler için One Way ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

3.6. Etik kurul onayı ve bütçe

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14 Nisan 2017 tarih ve 2017/868 no'lu etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışmanın toplam bütçesi 2.779,56 TL'dir ve giderler araştırmacı tarafından karşılanmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı bulgular

Çalışmaya, 55'i (%87) kadın, 8'i (%13) erkek toplam 63 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 34.4 ± 11.9 olarak saptandı. Hastaların 51'i (%81) yeni tanı SHT, 12'si (%19) yeni tanı aşikar hipotiroidi tanısı aldı.

Laboratuvar incelemelerinde, TSH ortalaması 25.4 ± 38.4 μ IU/mL, ESH 12.6 ± 9.1 mm/s, hs-CRP 4.3 ± 15.5 mg/L, total kolesterol 195 ± 43.1 mg/dL, LDL kolesterol 115.3 ± 36.1 mg/dL, glukoz 91.6 ± 7.6 mg/dL, Lp(a) 17.8 ± 20.3 mg/dL ölçüldü. Hastaların laboratuvar parametreleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastalara ait laboratuvar parametreler

Parametre	Ortalama $\pm$ SD	Minimum	Maksimum
TSH (μ IU/mL)	25.4 ± 38.4	4.51	150
sT3 (pg/mL)	2.9 ± 0.5	0.6	3.9
sT4 (ng/dL)	0.9 ± 0.2	0.2	1.4
Glukoz (mg/dL)	91.6 ± 7.6	72	115
Total Kolesterol (mg/dL)	195 ± 43.1	132	311
LDL kolesterol (mg/dL)	115.3 ± 36.1	65.9	223.4
VLDL kolesterol (mg/dL)	29.7 ± 16.9	7.4	76.8
HDL kolesterol (mg/dL)	49.9 ± 11.1	29.7	85.4
Trigliserid (mg/dL)	148.6 ± 84.8	37	384
Lp(a) (mg/dL)	17.8 ± 20.3	1.3	80
hs-CRP (mg/L)	4.3 ± 15.5	0.1	121
ESH (mm/s)	12.6 ± 9.1	3	46
TMab (IU/mL)	417.2 ± 408.3	10	1000
TGab (IU/mL)	452.3 ± 878.9	20	3000

Hastaların KİMK ölçümlerinin ortalaması ise 0.66 ± 0.17 mm olarak saptandı.

Hastaların klinik parametreleri cinsiyete göre karşılaştırıldı. Yaş, kilo, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve KİMK açısından kadın ve erkek cinsiyet arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların klinik parametrelerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Parametre	Kadın	Erkek	p değeri
Yaş	34.7±12	32±11.2	0.54
Vücut ağırlığı (kg)	71.6±15.2	75.5±12	0.50
BKİ (kg/m ²)	27.5±5.8	24.5±2.7	0.16
Sistolik kan basıncı (mmHg)	113±10.9	115±9.2	0.62
Diastolik kan basıncı (mmHg)	72±8.4	75±8.8	0.34

Hastalara ait parametreler, subklinik ve aşikar hipotiroidi şeklinde 2 gruba ayrılarak değerlendirildi. Subklinik hipotiroidi grubundaki 51 hastanın (45 kadın, 6 erkek) yaş ortalaması 34.5±12 yıl, aşikar hipotiroidi grubundaki 12 hastanın (10 kadın, 2 erkek) yaş ortalaması 33.9±11.8 yıl olarak bulundu. İki grup arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu (sırasıyla p=0.87, p=0.65). Subklinik hipotiroidi hastalarının BKİ ortalaması 27.3±5.6 kg/m², aşikar hipotiroidi grubunun 26.1±5.6 kg/m² hesaplandı. Subklinik hipotiroidi hastalarının BKİ ortalaması aşikar hipotiroidi grubundan daha yüksekti, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.49). İki gruba ait diğer klinik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tablo 4.3).

Tablo 4.3. SHT ve aşikar hipotiroidi gruplarına ait klinik parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	SHT	Aşikar Hipotiroidi	p değeri
Yaş	34.5±12	33.9±11.8	0.87
Cinsiyet (K/E)	45/6	10/2	0.65
Vücut ağırlığı (kg)	73±14.9	68.2±14.6	0.31
BKİ (kg/m ²)	27.3±5.6	26.1±5.6	0.49
Sistolik kan basıncı (mmHg)	113.5±10.9	112±9.6	0.67
Diastolik kan basıncı (mmHg)	72.8±8.6	70.8±7.6	0.52

Gruplara ait laboratuvar parametrelerini karşılaştırdığımızda ise SHT hastalarının hs-CRP ortalaması 2.6±11.2 mg/L, aşikar hipotiroidi grubunun 11.2±34.6 mg/L bulundu. Aşikar hipotiroidi hastalarının hs-CRP ortalaması, SHT hastalarından yüksek bulundu, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.59).

Subklinik hipotiroidi hastalarının ESH ortalaması 12.5 ± 9.4 mm/s, aşikar hipotiroidi grubunun 13.1 ± 8.3 mm/s bulundu. ESH ortalaması açısından, aşikar hipotiroidi hastaları ile SHT hastaları arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0.72$).

Subklinik hipotiroidi hastalarının Lp(a) ortalaması 17.7 ± 20.2 mg/dL, aşikar hipotiroidi grubunun 18.4 ± 21.5 mg/dL bulundu. Lipoprotein(a) ortalaması açısından, aşikar hipotiroidi hastaları ile SHT hastaları arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0.64$).

Subklinik hipotiroidi hastalarının LDL ortalaması 112.7 ± 35 mg/dL, aşikar hipotiroidi grubunun 126.5 ± 40 mg/dL bulundu. LDL ortalaması açısından, aşikar hipotiroidi hastaları ile SHT hastaları arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0.23$).

Subklinik hipotiroidi hastalarının TMab ortalaması 353.4 ± 386.8 IU/mL, aşikar hipotiroidi grubunun 688 ± 401 IU/mL bulundu. Aşikar hipotiroidi hastalarının TMab ortalaması, SHT hastalarından istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0.01$).

Subklinik hipotiroidi hastalarının TGab ortalaması 418.7 ± 868.8 IU/mL, aşikar hipotiroidi grubunun 595.3 ± 945.8 IU/mL bulundu. TGab ortalaması açısından, aşikar hipotiroidi hastaları ile SHT hastaları arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0.36$).

İki gruba ait diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (tablo 4.4).

Grupların KİMK değerini karşılaştırdığımızda ise SHT grubunda KİMK ortalaması 0.64 ± 0.18 mm iken, aşikar hipotiroidi grubunda 0.73 ± 0.14 mm bulundu. Aşikar hipotiroidi grubunda KİMK ortalaması daha yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.11$).

Tablo 4.4. SHT ve aşikar hipotiroidi gruplarına ait laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	SHT	Aşikar Hipotiroidi	p değeri
Glukoz (mg/dL)	91.9±7.6	90.5±7.6	0.59
Total Kolesterol (mg/dL)	192.3±42.6	206.8±45.3	0.29
LDL kolesterol (mg/dL)	112.7±35	126.5±40	0.23
VLDL kolesterol (mg/dL)	30.4±16.4	26.5±19.5	0.32
HDL kolesterol (mg/dL)	49.1±10	53.7±14.8	0.19
Trigliserid (mg/dL)	152.3±82.1	132.8±97.8	0.47
Lp(a) (mg/dL)	17.7±20.2	18.4±21.5	0.64
hs-CRP (mg/L)	2.6±11.2	11.2±34.6	0.59
ESH (mm/s)	12.5±9.4	13.1±8.3	0.72
TMab (IU/mL)	353.4±386.8	688±401	0.01
TGab (IU/mL)	418.7±868.8	595.3±945.8	0.36

Hastalar TSH<10 µIU/mL SHT (grup 1), TSH>10 µIU/mL SHT (grup 2) ve aşikar hipotiroidi (grup 3) şeklinde 3 gruba ayrıldı ve gruplar karşılaştırıldı. Gruplar arasında klinik parametreler ve KİMK ortalaması açısından fark izlenmedi (tablo 4.5).

Tablo 4.5. Grup 1, 2 ve 3'e ait klinik parametrelerin ve KİMK ortalamalarının karşılaştırılması

Parametre	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
Yaş	34.5±11.1	34.6±13.8	33.9±11.8	0.98
Cinsiyet (K/E)	29/4	16/2	10/2	0.90
Vücut ağırlığı (kg)	75.3±15.9	69±12.1	68.2±14.6	0.21
BKİ (kg/m ²)	28.2±5.9	25.7±4.7	26.1±5.8	0.25
Sistolik kan basıncı (mmHg)	115±10.8	110.8±11	112±9.6	0.38
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	73.1±8	72.2±9.8	70.8±7.6	0.51
KİMK (mm)	0.62±0.18	0.68±0.17	0.73±0.14	0.13

Laboratuvar parametrelerini incelediğimizde, 3 grup arasında hs-CRP, TMab ve TGab arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla p=0.02, p=0.004, p=0.02). Bu farkların hangi gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklandığını araştırdığımızda; hs-CRP için grup 1 ve 2 arasındaki farkın (p=0.008), TMab için grup 1 ve 2 (p=0.017) ile grup 1 ve 3 (p=0.004) arasındaki farkın, TGab için ise grup 1 ve 2

($p=0.007$) ile grup 1 ve 3 ($p=0.09$) arasındaki farkın neticesinde meydana geldiği görüldü. Diğer parametreler açısından bu 3 grup arasında anlamlı fark izlenmedi (tablo 4.6).

Tablo 4.6. Grup 1, 2 ve 3'e ait laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
Glukoz (mg/dL)	93.1±8.4	89.6±5.6	90.5±7.6	0.26
Total Kolesterol (mg/dL)	198.8±41.9	180.2±42.4	206.8±45.3	0.19
LDL kolesterol (mg/dL)	116.5±36.3	105.7±32.4	126.5±40	0.30
VLDL kolesterol (mg/dL)	31.3±17.4	28.8±14.8	26.5±19.5	0.57
HDL kolesterol (mg/dL)	50.9±10.5	45.6±8	53.7±14.8	0.10
Trigliserid (mg/dL)	156.7±87	144.2±74.1	132.8±97.8	0.69
Lp(a) (mg/dL)	18.7±20.6	16±19.8	18.4±21.5	0.76
hs-CRP (mg/L)	3.4±5.7	1.1±2.0	11.2±34.6	0.02
ESH (mm/s)	13.1±9.1	11.4±10	13.1±8.3	0.58
TMab (IU/mL)	265.1±378.9	515.4±356.3	688±401	0.004
TGab (IU/mL)	308.3±695.5	621±1114.8	595.3±945.8	0.02

4.2. Korelasyon analizleri

Klinik ve laboratuvar parametreler ile TSH arasındaki korelasyon incelendiğinde, TSH değeri, hs-CRP ($r=0.365$, $p=0.003$) ve TMab ($r=0.44$, $p<0.001$) değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde pozitif korele bulundu (tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tüm çalışma grubunda TSH ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösteren parametreler

	r	p
hs-CRP	0.365	0.003
TMab	0.440	0.001

Karotis intima media kalınlığı ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, KİMK değeri, yaş ($r=0.396$, $p=0.001$) ve TMab ($r=0.353$, $p=0.005$) değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde pozitif korele bulundu (tablo 4.8).

Tablo 4.8. Tüm çalışma grubunda KİMK ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösteren parametreler

	r	p
Yaş	0.396	0.001
TMab	0.353	0.005

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, subklinik ve aşikar hipotiroidi hastalarında daha önce farklı çalışmalarda ayrı ayrı incelenen, kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olan lipid profili, inflamatuvar belirteçler, klinik parametreler ve aterosklerozun bir göstergesi olarak kabul edilen KİMK ölçümlerinin tamamını karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçlamıştık. Aşikar hipotiroidi hastalarında, inflamasyonu değerlendirmek için en yaygın kullanılan parametre olan hs-CRP değerini ve ateroskleroz göstergesi olan KİMK değerini SHT hasta grubuna göre daha yüksek bulduk. Korelasyon analizinde ise serum TSH düzeyi artar iken hs-CRP değerinin arttığını, KİMK değeri artar iken de serum TMab değerinin arttığını bulduk.

Çalışmalarda, hipotiroidi kadınlarda erkeklere göre 5-8 kat daha sık bildirilmiş. Bizim hastalarımızın da büyük çoğunluğu kadındı. Kadın/erkek oranı yaklaşık 7:1 bulundu. Bu oran literatür ile uyumluydu (Aoki 2007). Hipotiroidinin kilo alımına yol açtığı bilinmektedir. Aşikar hipotiroidi hastalarının genellikle kilo alımı ile, hipertiroidi hastalarının ise sıklıkla kilo kaybı ile başvurmaları tiroid hormonlarının vücut ağırlığı üzerinde etkin bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Metabolizma hızının yavaşlamasının yanında yağ doku artışı ve su-tuz tutulumu da hipotiroidi hastalarında kilo alımından sorumlu tutulmuştur. Ancak bu hastalarda morbid obezite beklenen bir durum değildir. Bizim çalışmamızda da hem SHT hem de aşikar hipotiroidi hastaları BKİ'ye göre değerlendirildiğinde aşırı kilolu grubundaydı. Ancak bu durumun hipotiroididen mi yoksa genel olarak Türk toplumunda son yıllarda artan kilo alımı ile mi ilişkili olduğunun çıkarımını yapmak zordur. Ek olarak, bizim hastalarımızda SHT ve aşikar hipotiroidi grupları BKİ açısından benzerdi ve TSH ile BKİ arasında korelasyon bulunamadı.

Hipotiroidi hastalarında periferik vasküler direncin artmasına sekonder ön planda diyastolik kan basıncı olmak üzere hipertansiyon beklenen bir bulgudur (Liu 2010). Ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipertansiyon prevalansının artmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (Bergus 1999). Çalışma grubumuzu bütün olarak değerlendirdiğimizde hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı ölçümlerinin ortalamaları normal aralıktaydı. Ayrıca birey olarak değerlendirdiğimizde hipertansif olarak nitelendirebileceğimiz (sistolik >140 mmHg, diyastolik >90 mmHg) hastamız yoktu. İki grubun kan basıncı ölçümleri birbirine benzerdi ve TSH ile kan basıncı ölçümleri arasında

korelasyon saptanmadı. Hasta grubumuzun nispeten genç olması, bu duruma katkı yapan faktörlerden biri olarak düşünülmüştür.

Aşık hipotiroidi hastalarında serum total ve LDL kolesterol yüksekliği genel olarak ayrıntılı çalışılmış bir konudur ve çalışmaların büyük çoğunluğu bunu desteklemektedir. Hayvan deneyleri de dahil olmak üzere birçok mekanizma öne sürülmüştür (Ritter 1996). Ancak SHT hastalarında serum kolesterol değerleri sıklıkla normal sınırlarda bulunmuştur. Bunun yanında serum total ve LDL kolesterol, trigliserid ve Lp(a) değerlerini hafif yüksek bildiren çalışmalar da mevcuttur (Danese 2000). Levotiroksin tedavisi sonrası lipid profilinde düzeltilmeler her iki grupta da bildirilmiştir (Nakajima 2013). Ancak aşık hipotiroidi grubunda bu düzelme daha belirgindir. Bizim çalışmamızda ise her ne kadar iki grup arasında fark olmasa da ve TSH ile herhangi bir lipid elemanının korelasyonu bulunamasa da, grupları ayrı ayrı ve hastaların tamamını değerlendirdiğimizde kardiyovasküler hastalıklar için en önemli lipid belirteci olan serum LDL kolesterol düzeyi normal sınırın üstünde saptandı. Ancak her iki grup için LDL kolesterol dışındaki serum lipid parametrelerine baktığımızda, serum total kolesterol değeri üst sınıra yakın olmakla birlikte normal sınırlarda, serum trigliserid, VLDL, HDL ve Lp(a) değerleri normal sınırlarda bulundu. Sonuç olarak, serum LDL kolesterol düzeyi yüksek bulunmasına rağmen, diğer lipid parametrelerin normal sınırlarda olması, gruplar arasında LDL dahil fark olmaması ve de TSH ile lipid profilleri arasında korelasyon olmaması nedeniyle, serum LDL kolesterol yüksekliğini sadece hipotiroidi varlığı ile açıklamak yeterli olmayacaktır. Bizim bu çalışmada değerlendirmedığımız ailesel hiperlipidemi öyküsü, yaşam tarzı ve diyet alışkanlıkları bu sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir. Bu durum çalışmamız için bir kısıtlılık olarak ifade edilebilir.

Hipotiroidi hastalarında artmış CRP değerlerinin koroner kalp hastalığı gelişimi için ek bir risk faktörü olduğunu ilk defa Christ-Carin ve arkadaşları bildirmiştir (Christ-Crain 2003). Ancak, sonraki çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Hipotiroidi hastalarında, başta CRP olmak üzere inflamatuvar belirteçlerin arttığını gösteren çalışmalar ile birlikte aksini bulan çalışmalar da mevcuttur (Kvetny 2004).

Tiroid hormon düzeylerinin sitokin üretimini etkilediği düşünülmektedir. Yakın zamanda, otoimmün tiroidit olgularında serum IL-6 ve interleukin-15 (IL-15) düzeyleri artmış olarak tespit edilmiş ve bu durum hızlanmış T-helper 17 hücre çoğalması ve bu hücrelerden artmış pro-inflamatuvar sitokin sentezi ile ilişkilendirilmiştir (Figuerola-Vega 2010).

İnflamasyon varlığı son yıllarda kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. İnflamasyon varlığını erken tespit etmek ve mümkün olan en kısa sürede altta yatan nedeni tedavi etmek kardiyovasküler hastalıklardan primer korunmada oldukça önemlidir. Subklinik hipotiroidi hastalarında çelişkili sonuçlar olmasına rağmen aşikâr hipotiroidi hastalarında başta serum CRP değerleri olmak üzere birçok inflamatuvar sitokinin arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (Luboshitzky 2004, Yu 2013, Marchiori 2015). Bu durum da genel olarak, hipotiroidi hastalarının büyük çoğunluğunun etiyolojisini oluşturan otoimmün tiroidit zemininde süregelen inflamasyon ile açıklanmaktadır (Figuerola-Vega 2010).

Hipotiroidi, inflamasyon sebebi olarak tedavi edilebilir bir hastalık olduğu için bu ikili arasındaki ilişkiyi ortaya koymak başta kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite açısından oldukça önemlidir. Bu bağlamda yayınlanan bir meta-analizde 11 prospektif kohort çalışmasının sonuçları değerlendirilmiş ve serum TSH düzeylerindeki artış kardiyovasküler mortalite açısından bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (Rotondi 2010). Bizim çalışmamızda ise hs-CRP aşikâr hipotiroidi grubunda SHT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da daha yüksekti ve serum TSH düzeyi ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Bu sonuçlar aşikâr hipotiroidi hastalarında yapılan çoğu çalışma ile uyumludur. Ancak SHT hastalarında bu konuda çelişkili sonuçlar olduğu için, CRP değerinin bu grupta laboratuvar üst sınıra yakın bulunmasını klinik açıdan önemli olarak değerlendirmekteyiz. Çünkü bu hasta grubuna tedavi verilip verilmemesi konusunda farklı görüşler ve kriterler mevcuttur. Ancak bu kriterlerin arasında inflamasyon varlığı genellikle sıralanmamaktadır. Kronik inflamasyon, ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi düşündüğümüzde, bu hasta grubuna levotiroksin tedavisinin başlanması ile inflamasyonun azaltılmasının klinik açıdan önemli olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle bizim hasta grubumuz gibi nispeten genç bir popülasyonda, kardiyovasküler risklerin önüne geçilmesinin ve uzun dönemde mortalite ve morbiditelerin engellenmesinin ülke ekonomisi açısından da maliyet-etkin bir yaklaşım olabileceğini düşünmekteyiz.

Subklinik hipotiroidi hastalarının aşikâr hipotiroidiye ilerlemesi başlangıç serum TSH düzeyinin yüksekliği ve anti-TPO pozitifliği ile ilişkilendirilmiştir (Huber 2002). Bizim çalışmamızda da bu sonuçları destekler şekilde, aşikâr hipotiroidi grubunda TMAb değeri SHT grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Bu genç hasta grubunun ileride aşikâr hipotiroidi gelişimi açısından risk altında olduğunu söyleyebiliriz.

Ek olarak, aşık ar hipotiroidi grubunda inflamasyon göstergesi olarak hs-CRP değeri ile TMAb değeri ni daha yüksek bulduğumuzu birlikte değerlendirir isek, inflamasyon etiyo lojisinde otoimmünitenin katkısı olduğu sonucuna varabiliriz.

Çalışmalarda artmış KİMK değ erlerinin aterosklerozun bir göstergesi olduğu, miyokard enfarktüsü, inme ve periferik arter hastalıkları ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (Poredos 2004). Sağ lıklı gönüllülerin değ erlendirildiği çalışmalarda KİMK değ erinin yaş ile birlikte arttığı bildirilmiştir (Lim 2008). Hipotiroidi hastalarında KİMK'nin arttığı ve tedavi sonrasında dü zeldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Nagasaki 2003, Kim 2009). Subklinik hipotiroidide ise KİMK ile ilgili ç elişkili sonuçlar mevcuttur (Cabral 2009). Bizim çalışmamızda ise aşık ar hipotiroidi grubunun KİMK ortalaması, SHT grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da daha yüksekti.

Karotis intima media kalınlığı değ eri için henüz bir üst limit belirlenmemiştir. Ancak toplum bazlı sağ lıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar neticesinde yaş grupları için her toplum için farklı değ erler bildirilmiştir. Örneğin ülkemizde sağ lıklı gönüllülerde gerçekleştirilen bir çalışmada 30-40 yaş aralığı için ortalama 0.46 ± 0.07 mm bulunmuştur (Besir 2012). Benzer şekilde, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin kılavuzunda aynı yaş grubu için normal değ erler kadınlarda 0.45 mm, erkeklerde 0.46 mm olarak bildirilmiştir (Stein 2008). İlginç olarak bizim çalışmamızda, SHT ve aşık ar hipotiroidi hastalarını birlikte değ erlendirdiğimizde ortalama KİMK değ eri 0.66 ± 0.17 mm ölçülmüştür. Yani her iki grup için de sağ lıklı popülasyondan yüksektir. Kendi kontrol grubumuzun olmayışı bir kısıtlılık olarak söylenebilir. Ancak, artmış KİMK değ erinin ateroskleroz için bir gösterge ve gelecekteki kardiyovasküler hastalıkların habercisi olduğu gerçeği ile birlikte değ erlendirdiğimizde, nispeten genç olan çalışma grubumuzun risk altında olduğunu söyleyebiliriz. Hasta sayımızın görece az olması nedeniyle bu sonuçları genellemek yanlış olabilir. Ateroskleroz için önemli olan aile öyküsü, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları gibi faktörleri birlikte değ erlendirmek daha doğru olacaktır. Bu durumun da aydınlatılması için çalışmanın gerçekleştirildiği il olan Konya özelinde, Türk toplumundaki hipotiroidi hastalarının bu açıdan değ erlendirildiği, diğ er risk faktörlerinin de dahil edildiği, daha fazla sayıda hasta içeren çalışmaların yapılması gerektiğini söyleyebiliriz.

Sonuç olarak, inflamasyonu değ erlendirmek için kullandığımız parametre olan hs-CRP değ erini ve ateroskleroz göstergesi olan KİMK değ erini, aşık ar hipotiroidi

hastalarında SHT hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da daha yüksek bulduk. Her iki grubu birlikte değerlendirdiğimizde ise ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir belirteç olan LDL kolesterol değerinin normal değerlerden yüksek olduğunu, KİMK değerinin de sağlıklı yağ grubuna göre daha yüksek olduğunu gstermiğ olduk.



6. SONUÇLAR

-Aşık hipotiroidi ve SHT hastalarının LDL kolesterol değerleri normalden yüksek tespit edildi.

-Aşık hipotiroidi hastalarının hs-CRP değeri, SHT hastalarından yüksek bulundu fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. $TSH < 10 \mu IU/mL$ SHT hastalarında hs-CRP değeri $TSH > 10 \mu IU/mL$ SHT hastalarından anlamlı düzeyde yüksektir.

-Aşık hipotiroidi hastalarının KİMK değeri, SHT hastalarından yüksek bulundu fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışma grubu bütün olarak değerlendirildiğinde, KİMK değeri yaşa göre bildirilen ortalama değerlerden yüksektir.

-Aşık hipotiroidi hastalarında TMAb düzeyleri, SHT grubundan anlamlı düzeyde yüksektir. Aşık hipotiroidi hastalarında ve $TSH > 10 \mu IU/mL$ SHT hastalarında TGAb değeri $TSH < 10 \mu IU/mL$ SHT hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksektir.

-Çalışma grubu bütün olarak değerlendirildiğinde, serum TSH düzeyi hs-CRP ve TMAb değerleri ile orta düzeyde pozitif koreledir.

-Çalışma grubu bütün olarak değerlendirildiğinde, KİMK değeri hastaların yaşı ve serum TMAb değeri ile orta düzeyde pozitif koreledir.

-Aşık hipotiroidi ve SHT hastaları BKİ'ye göre aşırı kiloludur.

-Aşık hipotiroidi ve SHT hastalarında sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliği tespit edilmemiştir.

- Çalışma grubu bütün olarak değerlendirildiğinde, hastaların aşırı kilolu olması, LDL kolesterol ve KİMK değerlerinin yüksek olması nedeniyle çalışma grubumuz erken ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altındadır. Bu risk hs-CRP değeri de yüksek olan aşık hipotiroidi grubunda daha fazladır.

7. REFERANSLAR

- Albert, M. A., R. J. Glynn and P. M. Ridker. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation*. 2003;108(2):161-5.
- Alexander, E. K., E. N. Pearce, G. A. Brent, R. S. Brown, H. Chen, C. Dosiou, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89.
- Antunes, T. T., A. Gagnon, A. Bell and A. Sorisky. Thyroid-stimulating hormone stimulates interleukin-6 release from 3T3-L1 adipocytes through a cAMP-protein kinase A pathway. *Obes Res*. 2005;13(12):2066-71.
- Aoki, Y., R. M. Belin, R. Clickner, R. Jeffries, L. Phillips and K. R. Mahaffey. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid*. 2007;17(12):1211-23.
- Arem, R., D. A. Escalante, N. Arem, J. D. Morrisett and W. Patsch. Effect of L-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein(a). *Metabolism*. 1995;44(12):1559-63.
- Bedell, S. E. and B. T. Bush. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med*. 1985;78(6 Pt 1):1001-9.
- Bell, R. J., L. Rivera-Woll, S. L. Davison, D. J. Topliss, S. Donath and S. R. Davis. Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease - a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(4):548-56.
- Bergus, G. R., J. W. Mold, E. D. Barton and C. S. Randall. The lack of association between hypertension and hypothyroidism in a primary care setting. *J Hum Hypertens*. 1999;13(4):231-5.
- Besir, F. H., S. Yazgan, G. Celbek, M. Aydin, O. Yazgan, M. E. Erkan, et al. [Normal value correlates of carotid intima-media thickness and affecting parameters in healthy adults]. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012;12(5):427-33.
- Biondi, B. and D. S. Cooper. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76-131.

- Black, S., I. Kushner and D. Samols. C-reactive Protein. *J Biol Chem.* 2004;279(47):48487-90.
- Brent, G. A. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2012;122(9):3035-43.
- Buckley, D. I., R. Fu, M. Freeman, K. Rogers and M. Helfand. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151(7):483-95.
- Cabral, M. D., P. F. Teixeira, N. A. Silva, F. F. Morais, D. V. Soares, E. Salles, et al. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(5):426-32.
- Canaris, G. J., N. R. Manowitz, G. Mayor and E. C. Ridgway. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160(4):526-34.
- Canaris, G. J., J. F. Steiner and E. C. Ridgway. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med.* 1997;12(9):544-50.
- Cappola, A. R. and P. W. Ladenson. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2438-44.
- Caraccio, N., E. Ferrannini and F. Monzani. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1533-8.
- Caron, P., C. Calazel, H. J. Parra, M. Hoff and J. P. Louvet. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;33(4):519-23.
- Chambless, L. E., G. Heiss, A. R. Folsom, W. Rosamond, M. Szklo, A. R. Sharrett, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146(6):483-94.
- Chiche, F., C. Jublanc, M. Coudert, V. Carreau, J. F. Kahn and E. Bruckert. Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardiovascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis.* 2009;203(1):269-76.
- Christ-Crain, M., C. Meier, M. Guglielmetti, P. R. Huber, W. Riesen, J. J. Staub, 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(2):379-86.
- Cooper, D. S. and B. Biondi. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142-54.
- Costantini, F., S. D. Pierdomenico, D. De Cesare, P. De Remigis, T. Bucciarelli, G. Bittolo-Bon, et al. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(5):732-7.
- Dahl, M., J. D. Ohrt, C. E. Fonvig, J. T. Kloppenborg, O. Pedersen, T. Hansen, et al. Subclinical Hypothyroidism in Danish Lean and Obese Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(1):8-16.
- Danese, M. D., P. W. Ladenson, C. L. Meinert and N. R. Powe. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):2993-3001.
- de Moura Souza, A. and R. Sichieri. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(1):11-5.
- De Pergola, G., A. Ciampolillo, S. Paolotti, P. Trerotoli and R. Giorgino. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(2):265-9.
- Delitala, A. P., G. Fanciulli, M. Maioli and G. Delitala. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *Eur J Intern Med*. 2017;38:17-24.
- Diekman, M. J., N. M. van der Put, H. J. Blom, J. G. Tijssen and W. M. Wiersinga. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(2):197-204.
- Diez, J. J. and P. Iglesias. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):4890-7.
- Dimitriadis, G., P. Mitrou, V. Lambadiari, E. Boutati, E. Maratou, D. B. Panagiotakos, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4930-7.
- Dullaart, R. P., K. Hoogenberg, J. E. Groener, L. D. Dikkeschei, D. W. Erkelens and H. Doorenbos. 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(6):581-7.
- Figueroa-Vega, N., M. Alfonso-Perez, I. Benedicto, F. Sanchez-Madrid, R. Gonzalez-Amaro and M. Marazuela. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):953-62.
- Fommei, E. and G. Iervasi. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):1996-2000.
- Fox, C. S., M. J. Pencina, R. B. D'Agostino, J. M. Murabito, E. W. Seely, E. N. Pearce, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med.* 2008;168(6):587-92.
- Fruchart, J. C., M. C. Nierman, E. S. Stroes, J. J. Kastelein and P. Duriez. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III15-9.
- Garber, J. R., R. H. Cobin, H. Gharib, J. V. Hennessey, I. Klein, J. I. Mechanick, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012;22(12):1200-35.
- Gharib, H., R. M. Tuttle, H. J. Baskin, L. H. Fish, P. A. Singer and M. T. McDermott. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):581-5; discussion 6-7.
- Gjedde, S., L. C. Gormsen, J. Rungby, S. Nielsen, J. O. Jorgensen, S. B. Pedersen, et al. Decreased lipid intermediate levels and lipid oxidation rates despite normal lipolysis in patients with hypothyroidism. *Thyroid.* 2010;20(8):843-9.
- Gumieniak, O., T. S. Perlstein, P. N. Hopkins, N. J. Brown, L. J. Murphey, X. Jeunemaitre, et al. Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3455-61.
- Gupta, G., P. Sharma, P. Kumar and M. Itagappa. Study on Subclinical Hypothyroidism and its Association with Various Inflammatory Markers. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(11):BC04-6.

- Hak, A. E., H. A. Pols, T. J. Visser, H. A. Drexhage, A. Hofman and J. C. Witteman. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000;132(4):270-8.
- Handisurya, A., G. Pacini, A. Tura, A. Gessl and A. Kautzky-Willer. Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(6):963-9.
- Hollowell, J. G., N. W. Staehling, W. D. Flanders, W. H. Hannon, E. W. Gunter, C. A. Spencer, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-99.
- Hoogerbrugge, N., H. Jansen, B. Staels, L. T. Kloet and J. C. Birkenhager. Growth hormone normalizes low-density lipoprotein receptor gene expression in hypothyroid rats. *Metabolism.* 1996;45(6):680-5.
- Huber, G., J. J. Staub, C. Meier, C. Mittrache, M. Guglielmetti, P. Huber, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3221-6.
- Inforzato, A., B. Bottazzi, C. Garlanda, S. Valentino and A. Mantovani. Pentraxins in humoral innate immunity. *Adv Exp Med Biol.* 2012;946:1-20.
- Ito, M., T. Arishima, T. Kudo, E. Nishihara, H. Ohye, S. Kubota, et al. Effect of levo-thyroxine replacement on non-high-density lipoprotein cholesterol in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):608-11.
- Ito, M., J. Takamatsu, I. Sasaki, T. Hiraiwa, A. Fukao, Y. Murakami, et al. Disturbed metabolism of remnant lipoproteins in patients with subclinical hypothyroidism. *Am J Med.* 2004;117(9):696-9.
- Jonklaas, J., A. C. Bianco, A. J. Bauer, K. D. Burman, A. R. Cappola, F. S. Celi, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-751.
- Jurado, R. L. Why shouldn't we determine the erythrocyte sedimentation rate? *Clin Infect Dis.* 2001;33(4):548-9.
- Kabadi, U. M. 'Subclinical hypothyroidism'. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med.* 1993;153(8):957-61.

- Kabadi, U. M. and S. P. Kumar. Pericardial effusion in primary hypothyroidism. *Am Heart J*. 1990;120(6 Pt 1):1393-5.
- Kajantie, E., D. I. Phillips, C. Osmond, D. J. Barker, T. Forsen and J. G. Eriksson. Spontaneous hypothyroidism in adult women is predicted by small body size at birth and during childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4953-6.
- Karmisholt, J., S. Andersen and P. Laurberg. Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):E99-103.
- Kim, S. K., S. H. Kim, K. S. Park, S. W. Park and Y. W. Cho. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement. *Endocr J*. 2009;56(6):753-8.
- Klausen, I. C., F. E. Nielsen, L. Hegedus, L. U. Gerdes, P. Charles and O. Faergeman. Treatment of hypothyroidism reduces low-density lipoproteins but not lipoprotein(a). *Metabolism*. 1992;41(8):911-4.
- Klein, I. and S. Danzi. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725-35.
- Klein, I. and K. Ojamaa. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001;344(7):501-9.
- Knudsen, N., P. Laurberg, L. B. Rasmussen, I. Bulow, H. Perrild, L. Ovesen, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4019-24.
- Krassas, G. E., N. Pontikides, K. Loustis, G. Koliakos, T. Constantinidis and T. Kaltsas. Resistin levels are normal in hypothyroidism and remain unchanged after attainment of euthyroidism: relationship with insulin levels and anthropometric parameters. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(7):606-12.
- Kushner, I., D. Samols and M. Magrey. A unifying biologic explanation for "high-sensitivity" C-reactive protein and "low-grade" inflammation. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(4):442-6.
- Kvetny, J., P. E. Heldgaard, E. M. Bladbjerg and J. Gram. 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;61(2):232-8.

- Lim, T. K., E. Lim, G. Dwivedi, J. Kooner and R. Senior. Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):112-6.
- Liu, D., F. Jiang, Z. Shan, B. Wang, J. Wang, Y. Lai, et al. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure. *J Hum Hypertens.* 2010;24(2):134-8.
- Lopez, M., C. V. Alvarez, R. Nogueiras and C. Dieguez. Energy balance regulation by thyroid hormones at central level. *Trends Mol Med.* 2013;19(7):418-27.
- Lorenz, M. W., J. F. Polak, M. Kavousi, E. B. Mathiesen, H. Volzke, T. P. Tuomainen, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2012;379(9831):2053-62.
- Lorenz, M. W., S. von Kegler, H. Steinmetz, H. S. Markus and M. Sitzer. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke.* 2006;37(1):87-92.
- Lowe, G. D. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1618-27.
- Luboshitzky, R. and P. Herer. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004;25(4):262-6.
- Maratou, E., D. J. Hadjidakis, A. Kollias, K. Tsegka, M. Peppas, M. Alevizaki, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(5):785-90.
- Marchiori, R. C., L. A. Pereira, A. A. Naujorks, D. L. Rovaris, D. F. Meinerz, M. M. Duarte, et al. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr Disord.* 2015;15:32.
- Marfella, R., F. Ferraraccio, M. R. Rizzo, M. Portoghese, M. Barbieri, C. Basilio, et al. Innate immune activity in plaque of patients with untreated and L-thyroxine-treated subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):1015-20.
- Meier, C., J. J. Staub, C. B. Roth, M. Guglielmetti, M. Kunz, A. R. Miserez, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4860-6.

- Meyerovitch, J., P. Rotman-Pikielny, M. Sherf, E. Battat, Y. Levy and M. I. Surks. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med.* 2007;167(14):1533-8.
- Murata, Y., S. Refetoff, A. L. Horwitz and T. J. Smith. Hormonal regulation of glycosaminoglycan accumulation in fibroblasts from patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(6):1233-9.
- Nagasaki, T., M. Inaba, Y. Henmi, Y. Kumeda, M. Ueda, H. Tahara, et al. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(5):607-12.
- Nakajima, Y., M. Yamada, M. Akuzawa, S. Ishii, Y. Masamura, T. Satoh, et al. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women: one-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3280-7.
- O'Brien, T., S. F. Dinneen, P. C. O'Brien and P. J. Palumbo. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc.* 1993;68(9):860-6.
- O'Brien, T., K. Katz, D. Hodge, T. T. Nguyen, B. A. Kottke and I. D. Hay. The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46(1):17-20.
- Parle, J. V., J. A. Franklyn, K. W. Cross, S. C. Jones and M. C. Sheppard. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;34(1):77-83.
- Parle, J. V., J. A. Franklyn, K. W. Cross, S. R. Jones and M. C. Sheppard. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37(5):411-4.
- Pearce, E. N., P. W. Wilson, Q. Yang, R. S. Vasan and L. E. Braverman. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):888-94.
- Persani, L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3068-78.
- Polak, J. F., M. J. Pencina, K. M. Pencina, C. J. O'Donnell, P. A. Wolf and R. B. D'Agostino, Sr. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2011;365(3):213-21.
- Poredos, P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med.* 2004;9(1):46-54.

- Pykalisto, O., A. P. Goldberg and J. D. Brunzell. Reversal of decreased human adipose tissue lipoprotein lipase and hypertriglyceridemia after treatment of hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43(3):591-600.
- Reinehr, T., G. de Sousa and W. Andler. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):3088-91.
- Reinehr, T., A. Isa, G. de Sousa, R. Dieffenbach and W. Andler. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res.* 2008;70(1):51-7.
- Ritter, M. C., C. R. Kannan and J. D. Bagdade. The effects of hypothyroidism and replacement therapy on cholesteryl ester transfer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(2):797-800.
- Rodondi, N., A. B. Newman, E. Vittinghoff, N. de Rekeneire, S. Satterfield, T. B. Harris, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med.* 2005;165(21):2460-6.
- Ross, R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J.* 1999;138(5 Pt 2):S419-20.
- Rotondi, M., F. Magri and L. Chiovato. Risk of coronary heart disease and mortality for adults with subclinical hypothyroidism. *JAMA.* 2010;304(22):2481; author reply 2.
- Scarabottolo, L., E. Trezzi, P. Roma and A. L. Catapano. Experimental hypothyroidism modulates the expression of the low density lipoprotein receptor by the liver. *Atherosclerosis.* 1986;59(3):329-33.
- Sima, A. V., C. S. Stancu and M. Simionescu. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res.* 2009;335(1):191-203.
- Smith, T. J., R. S. Bahn and C. A. Gorman. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev.* 1989;10(3):366-91.
- Squizzato, A., V. E. Gerdes, D. P. Brandjes, H. R. Buller and J. Stam. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke.* 2005;36(10):2302-10.
- Stein, J. H., C. E. Korcarz, R. T. Hurst, E. Lonn, C. B. Kendall, E. R. Mohler, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.

- Surks, M. I. and J. G. Hollowell. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4575-82.
- Surks, M. I., E. Ortiz, G. H. Daniels, C. T. Sawin, N. F. Col, R. H. Cobin, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291(2):228-38.
- Svare, A., T. I. Nilsen, T. Bjoro, B. O. Asvold and A. Langhammer. Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(6):769-75.
- Taddei, S., N. Caraccio, A. Viridis, A. Dardano, D. Versari, L. Ghiadoni, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3731-7.
- Tian, L., C. Gao, J. Liu and X. Zhang. Increased carotid arterial stiffness in subclinical hypothyroidism. *Eur J Intern Med.* 2010;21(6):560-3.
- Tieche, M., G. A. Lupi, F. Gutzwiller, P. J. Grob, H. Studer and H. Burgi. Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease? *Br Heart J.* 1981;46(2):202-6.
- Turemen, E. E., B. Cetinarslan, T. Sahin, Z. Canturk and I. Tarkun. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocr J.* 2011;58(5):349-54.
- Tzotzas, T., G. E. Krassas, T. Konstantinidis and M. Bougoulia. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid.* 2000;10(9):803-8.
- Valentina, V. N., B. Marijan, D. Chedo and K. Branka. Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(7):475-80.
- Vanderpump, M. P., W. M. Tunbridge, J. M. French, D. Appleton, D. Bates, F. Clark, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(1):55-68.
- Vanderpump, M. P., W. M. Tunbridge, J. M. French, D. Appleton, D. Bates, F. Clark, et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid.* 1996;6(3):155-60.
- Willard, D. L., A. M. Leung and E. N. Pearce. Thyroid function testing in patients with newly diagnosed hyperlipidemia. *JAMA Intern Med.* 2014;174(2):287-9.

- Yen, P. M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1097-142.
- Yu, Y. T., C. T. Ho, H. S. Hsu, C. I. Li, L. E. Davidson, C. S. Liu, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with elevated high-sensitive C-reactive protein among adult Taiwanese. *Endocrine.* 2013;44(3):716-22.
- Zhang, C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiol.* 2008;103(5):398-406.
- Zhao, M., X. Tang, T. Yang, B. Zhang, Q. Guan, S. Shao, et al. Lipotoxicity, a potential risk factor for the increasing prevalence of subclinical hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1887-94.
- Zhao, M., T. Yang, L. Chen, X. Tang, Q. Guan, B. Zhang, et al. Subclinical hypothyroidism might worsen the effects of aging on serum lipid profiles: a population-based case-control study. *Thyroid.* 2015;25(5):485-93.