

Subklinik Hipotiroidili Kadın Hastalarda Karotis İntima Media Kalınlığı

Carotis Intima Media Thickness in Female Patiens with Subclinical Hypothyroidism

Elif Önder, Yusuf Aydın, Adem Güngör*, Gökhan Celbek*, Seher Kır*, Hayriye Ak Yıldırım**, Hilmi Demirin**, Hakan Cinemre*

Düzce Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Kliniği, Düzce, Türkiye

*Düzce Tıp Fakültesi, Dahiliye Kliniği, Düzce, Türkiye

**Düzce Tıp Fakültesi, Biyokimya Kliniği, Düzce, Türkiye

Özet

Amaç: Klinik hipotiroidinin (KH) neden olduğu dislipideminin, ateroskleroza ve kardiyovasküler hastalıklara sebep olduğu bilinmektedir. Günümüzde yapılan çalışmalar subklinik hipotiroidi (SKH)'nin de KH ile benzer kardiyovasküler risklere sahip olduğunu göstermektedir. Karotis intima media kalınlığı (KİMK), aterosklerotik süreçte erken değişiklikler açısından önemli bir belirteç olup kardiyovasküler olay gelişiminin göstergesidir. Çalışmamızda, benzer yaş ve demografik özelliklere sahip KH ve SKH'li kadın hastalarda KİMK'ni değerlendirdik.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ocak ve Temmuz 2009 tarihleri arasında iç hastalıkları ve Endokrinoloji Polikliniğine ayaktan müracaat eden, yapılan tetkikler sonucu KH ve SKH saptanan, daha önce tedavi almamış, 30 KH'li, 51 SKH'li ve 38 sağlıklı kadın dahil edildi. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik ve diyastolik kan basıncı, trigliserid (TG), total kolesterol (TC), LDL kolesterol (LDL-K), HDL kolesterol (HDL-K), vitamin B12, folat, homosistein, yüksek duyarlılık C-reaktif protein (Hs CRP) ve KİMK ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Grupların TG, TC, HDL-C, LDL-C, vitamin B-12, and folat düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$). Gruplar arasında Hs CRP ($p=0,011$), homosistein ($p<0,001$) ve ortalama KİMK değerleri açısından kontrol grubuna göre SKH ve KH grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Yapılan çoklu regresyon analizinde KH ve SKH'li hastalarda yaşın, KİMK'ndaki artış için en önemli gösterge olduğu saptandı.

Sonuç: KH ve SKH'li hastalar arasında Hs CRP, homosistein ve KİMK açısından fark olmaması, SKH döneminden itibaren inflamasyonun başladığını ve KİMK'nın arttığını gösterir. Dolayısıyla SKH'de TSH değerinin normalin üzerine çıkmaya başladığı durumlarda KİMK' nin artış göstermesinin koroner arter hastalığı (KAH) açısından önemli bir riske yol açtığını düşünmekteyiz. *Türk Jem 2010; 14: 89-94*

Anahtar kelimeler: Klinik hipotiroidi, Subklinik hipotiroidi, Karotis intima media kalınlığı, ateroskleroz

Abstract

Objective: Recent studies have shown that subclinical hypothyroidism (SCH) has similar cardiovascular risks with clinical hypothyroidism (CH). We evaluated carotis intima media thickness (CIMT)-indicator of early changes in atherosclerotic process- in female patients, who have either CH or SCH, with similar age and demographic features.

Materials and Methods: In this study, we included 81 female patients admitted to internal medicine and endocrinology outpatient clinic, diagnosed with CH (30) or SCH (51) according to their laboratory findings and who have not previously received treatment and 38 healthy women. BMI (body mass index), systolic and diastolic blood pressure, triglycerides (TG), total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDL-C), HDL cholesterol (HDL-C), vitamin B-12, folate, homocysteine, high-sensitive C-reactive protein (Hs CRP), and CIMT were measured in all participants

Results: There was not a statistical difference between the groups in TG, TC, HDL-C, LDL-C, vitamin B-12, and folate levels ($p>0.05$). On the other hand, SCH and CH groups differed statistically significantly from the control group for Hs CRP ($p=0.011$), homocysteine ($p<0.001$), and CIMT values. Additionally, age was found to be the most important factor for increase in CIMT when multiple linear regression analysis was performed.

Conclusions: Lack of difference between CH patients and SCH patients in respect to Hs CRP, homocysteine, and CIMT shows that inflammation and increase in CIMT starts during SCH period. Hence, we think that the increase in CIMT in SCH patients when TSH levels are higher than the normal range is a clinically important sign of early cardiovascular diseases. *Türk Jem 2010; 14: 89-94*

Key words: Clinical hypothyroidism, Subclinical Hypothyroidism, Carotis Intima Media Thickness, Atherosclerosis

Giriş

Klinik hipotiroidi (KH), tiroid bezinden tiroid hormonlarının salgılanmasındaki azalmadan kaynaklanan klinik bir sendromdur (1). Subklinik hipotiroidi (SKH) ise serum tiroid hormon değerlerinin normal, tiroid stimulan hormon (TSH) değerinin yüksek bulunduğu, sık görülen bir tiroid fonksiyon bozukluğudur (2). KH'nin toplumdaki sıklığı yaklaşık %0,3, SKH'nin sıklığı ise %4-10 arasında değişmektedir. Yaşla birlikte her iki tiroid fonksiyon bozukluğunun da sıklığı artmaktadır (2,3).

KH ile erken ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar tiroid hormon eksikliğinin ateroskleroz için artmış bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (4,5). KH'deki hızlanmış aterosklerozun hiperlipidemi, hiperkoagülabilité, endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma ve obezite gibi birçok faktöre bağlı olduğu düşünülmektedir (6). KH'nin yanı sıra SKH'nin de KVH riskini artırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmekle birlikte SKH ve KVH arasındaki ilişki henüz tam olarak bilinmemektedir (4,5).

Aterosklerotik hastalığın erken, subklinik döneminde en önemli değişiklikler, tüm arteriyel sistemde görülen endotel disfonksiyonu ve intima media kalınlığında (İMK) artmadır. Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile saptanabilmektedir (7). B-Mode ultrasonografi, noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle aterosklerozu saptamada etkin bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Karotis intima media kalınlığı (KİMK) kardiyovasküler olayların (miyokard infarktüsü, inme ve geçici iskemik atak) güçlü bir öngördürücüsü olarak günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. KİMK'nin artışı ile ilgili yapılan çalışmalarda KH ve SKH'de KİMK'nin artmış olduğunu gösteren çalışmalara ek olarak değişmemiş olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (6,8-11).

Çalışmamızda, aterosklerozun bağımsız bir göstergesi olan KİMK'nin, benzer yaş ve demografik özelliklere sahip KH ve SKH'li kadın hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında nasıl değiştiğini araştırdık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Tasarımı ve Katılımcılar

Bu çalışma kesitsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya Ocak ve Temmuz 2009 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Dahiliye Polikliniğine ayaktan müracaat eden, yapılan tetkikler sonucu KH ve SKH saptanan, daha önce tedavi almamış, yeni tanı konmuş 30 KH'li, 51 SKH'li kadın hasta dahil edildi. Çalışma grubu primer hipotiroidi hastalarından oluşturuldu. TSH>4,0 µU/L ve serbest T4 düzeyleri normal (0,8-1,9 ng/dl) olan hastalar subklinik, düşük serbest T4 düzeyi olan hastalar ise hipotiroidi grubuna dahil edildi. Çalışma grubuyla benzer yaş ve demografik özelliklere sahip 38 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubu, dahiliye polikliniğine başvuran hastaların sağlıklı refakatçilerinden oluşturuldu. Dışlama kriterleri, bilinen koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), bozulmuş glukoz intoleransı, renal ve hepatik yetmezliği ve kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, pitüiter ve hipotalamik bozukluğu, santral hipotiroidi, tiroidektomiye veya radyoaktif iyot tedavisine bağlı hipotiroidisi olanlar, tiroid hormonlarını etkileyen (propiltiourasil, metimazol, L tiroksin, glukokortikoid, lityum, amiodaron, propranolol) ilaç kullananlar, antihiperlipidemik ilaç,

asetil salisilik asit ve hormon replasman tedavisi alanlar olarak belirlendi. Bu özelliklere sahip olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya katılma kriterlerini taşıyan hastaların ayrıntılı tıbbi öyküleri alındı ve sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Ağırlık ve boy ölçümleri yapılarak VKİ hesaplandı. Bel çevreleri kaydedildi. Kan basıncı ölçümleri, hasta muayene öncesi oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden 5 dakika aralıklarla iki kez standart Erka marka (Almanya) kol sfingomanometresi kullanılarak yapıldı. Vücut ağırlığı hastaların üzerinde hafif giyecekler varken, ayakbassız olarak, kalibrasyonu yapılmış hastane tartısında ölçüldü. Boy ölçümleri hasta ayakta iken ve ayakbassız olarak yapıldı. VKİ vücut ağırlığı boyun karesine bölünerek (kg/m²) hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların fizik muayeneleri, kan basıncı ölçümleri, boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri aynı kişi tarafından yapıldı. Hastaların sigara ve alkol alışkanlıkları sorgulandı.

Laboratuvar Analizi

Tüm hastalardan 12 saatlik açlık sonrası sabah 08:00-08:30 arasında biyokimyasal tetkikler için brakial venden venöz kan örnekleri alındı. Pıhtılaşması için 30 dakika beklendikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Alınan örneklerden hastane biyokimya laboratuvarında TSH, serbest tiroksin (FT4), serbest triiodotironine (FT3), Anti tiroglobulin antikor (anti Tg), anti tiroid peroksidaz antikor (antiTPO), total kolesterol (TK), LDL kolesterol (LDL-K), HDL kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG), vitamin B12 ve folik asit, yüksek duyarlılık C-reaktif protein (Hs CRP) ölçümleri yapıldı. Aynı örneklerden elde edilen serumlar homosistein çalışılmak üzere -20 °C'de saklandı.

Serum TSH, FT4 ve FT3 düzeyleri kemilüminisans enzim immünoassay metodu ile Immulite 2000 hormon analiz cihazında (Immulate 2000, DPC Diagnostics, Los Angeles, CA, USA) ölçüldü. Normal değerleri TSH:0,4-4 µIU/mL, FT4:0,8-1,9 ng/dL, FT3:1,8- 4,2 pg/mL olarak alındı. Serum TG, TK ve HDL-K düzeyleri spektrofotometrik yöntemle Architect C 8000 klinik kimya analiz cihazında ölçüldü (Abbott Diagnostics, Japan) ve LDL-K düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı. (Friedewald formülü: { LDL-K= TK-[HDL-K + (TG/5)] }). Normal değerleri, TK:120-200 mg/dL, TG:40-150 mg/dL, HDL-K:40-60 mg/dL, LDL-K:0-130 mg/dL olarak alındı. Serum Hs CRP ve homosistein düzeyleri kemilüminisans enzim immünoassay metodu ile Immulite 1000 hormon analiz cihazında ölçüldü (Immulate 1000, DPC Diagnostics, Los Angeles, CA, USA.). Normal değerler homosistein: 5-12 µmol/L ve Hs CRP:0-3 mg/L olarak alındı.

Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü

Hastaların KİMK ve tiroid ultrasonografisi, B-Mod ultrasonografi ve dublex doppler incelemeleri (General Elektrik LOGIO3, Kore) 7,5-13,5 MHz'lik multifrekans lineer array prob ile yapıldı. Bütün ultrasonografi incelemeleri aynı kişi tarafından her bir bireyin yaklaşık olarak 15 dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda gerçekleştirildi. Karotis arter görüntüleme için önce hasta supin pozisyonda yatarken boynuna karşı tarafa doğru yaklaşık 20° açı verilerek boyun kaslarının gevşemesi sağlandı. Sağ ve sol ana karotis arterin 1 cm distalinden, 3 farklı noktadan ölçüm yapıldı ve yalnızca arka (uzak) duvar İMK ölçümleri yapıldı. Her iki ölçümün ortalaması alınarak ortalama KİMK olarak kaydedildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 11.5 paket programı ile yapıldı ve P anlamlılık seviyesi < 0,05 olarak kabul edildi. Elde edilen verilere ait tanımlayıcı

istatistikler ortalama±SD ve sayı ve % olarak tablo halinde verilmiştir. Sürekli ölçümler bakımından 3 grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi ve farklı grupların belirlenmesinde Tukey Post Hoc testi kullanılmıştır. Kategorik ölçümler bakımından bu grupların karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Ayrıca ortalama İMK değerlerini etkileyen risk faktörlerinin incelenmesinde her grupta ayrı ayrı doğrusal regresyon analizi yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 51' i SKH'li, 30' u KH'li ve 38' i sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 119 kişi dahil edildi. SKH grubunda 9, KH grubunda 5, kontrol grubunda ise 9 kişi sigara kullanmaktaydı. Gruplar arasında yaş, sigara kullanımı, sigara paket/yıl, bel çevresi, VKİ ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$). Grupların FT3, FT4 ve TSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($P<0,001$). Benzer şekilde grupların homosistein ve Hs CRP değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($P<0,001$ ve $0,011$). Grupların TG, TK, HDL-K, LDL-K, vitamin B12 ve folat değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($P>0,05$). SKH, KH ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar ölçüm değerlerine ait veriler ve ortalama KİMK değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların gruplara göre sağ, sol ve ortalama KİMK değerleri Tablo 2' de verilmiştir. Gruplar kendi aralarında KİMK açısından karşılaştırıldığında hem sağ KİMK, hem sol KİMK, hem de ortalama KİMK'nın kontrol grubuna göre SKH ve KH gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu fakat SKH ve KH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı. Tablo 3' de gruplar arası ortalama karotis intima media

kalınlığı, homosistein ve HsCRP sonuçlarının karşılaştırılması (P değerleri) verilmiştir. SKH ve KH'li hastalar TSH 4,0-10 $\mu\text{U/L}$ arasında, 10-20 $\mu\text{U/L}$ arasında ve 20 $\mu\text{U/L}$ 'nin üzerinde olanlar şeklinde 3 gruba ayrıldı. SKH' li hastaların %88,2' sinin TSH seviyesi 4-10 $\mu\text{U/L}$ arasında yer almaktaydı. SKH ve KH'li hastalarda, TSH grupları ile ortalama KİMK karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. KİMK'nı etkileyen faktörlerin korelasyon analizi yapıldığında artan yaş, bel çevresi, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ortalama KİMK arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Ayrıca serum TSH, TG ve homosistein değerlerindeki artış ile ortalama KİMK arasında pozitif korelasyon saptandı. Serum FT3 ve FT4 değerleri ile KİMK arasında negatif korelasyon bulundu (Tablo 4). Gruplar için ayrı ayrı yapılan çoklu regresyon testi sonucunda yaşın, KH ve SKH grubunda KİMK için bağımsız birer prediktör olduğu görülmüştür. SKH grubunda yaş ile KİMK arasında pozitif korelasyon olduğu ($\beta:0,511$; std hata: 0,002; $P=0,007$) tespit edildi. KH grubunda da yaş ile KİMK arasında pozitif korelasyon olduğu ($\beta:0,663$; std hata: 0,002; $P=0,002$) tespit edildi (Tablo 5).

Tartışma

Çalışmamızda benzer yaş ve demografik özelliklere sahip yeni tanı almış, tedavi görmemiş KH ve SKH'li kadın hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu KİMK açısından karşılaştırdık. Sağ, sol ve ortalama KİMK'nın hem SKH hem de KH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olduğunu, bununla birlikte KH ve SKH grupları arasında KİMK açısından anlamlı fark olmadığını saptadık.

Tablo 1. Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri ve laboratuvar ölçüm değerleri

| | SKH (n=51) ortalama±SD | KH (n=30) Ortalama±SD | Kontrol (n=38) ortalama±SD | P |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------------|---------|
| Yaş (yıl) | 34,21±8,77 | 36,83±9,80 | 38,13±8,2 | 0,110 |
| VKİ (kg/m ²) | 26,46±4,81 | 27,15±4,61 | 25,67±4,41 | 0,425 |
| Bel çevresi (cm) | 83,90±13,93 | 83,76±9,75 | 78,81±12,02 | 0,123 |
| Sistolik kan basıncı (mm/Hg) | 114,13±11,32 | 110,83±9,19 | 108,68±9,63 | 0,046 |
| Diyastolik kan basıncı (mm/Hg) | 75,64±8,15 | 72,66±6,26 | 73,28±7,99 | 0,175 |
| Sigara kullanan hasta sayısı (%) | 9 (%17,6) | 5 (%16,7) | 5 (%13,2) | 0,843 |
| Sigara Paket/yıl | 1,73±5,85 | 1,95±6,32 | 0,78±2,25 | 0,589 |
| TSH ($\mu\text{U/L}$) | 6,90±2,89 | 33,46±27,56 | 1,52±0,72 | < 0,001 |
| FT3 | 3,11±0,49 | 2,13±0,66 | 3,25±0,53 | < 0,001 |
| FT4 | 1,13±0,19 | 0,60±0,22 | 1,28±0,15 | < 0,001 |
| TG (mg/dL) | 120,76±58,53 | 144,50±75,49 | 113,71±58,31 | 0,121 |
| TK (mg/dL) | 176,82±38,19 | 186,83±50,09 | 183,28±25,74 | 0,493 |
| HDL-K (mg/dL) | 51,72±13,48 | 51,50±16,45 | 50,68±12,13 | 0,938 |
| LDL-K (mg/dL) | 100,83±32,78 | 111,66±49,63 | 108,98±24,73 | 0,355 |
| Homosistein ($\mu\text{mol/L}$) | 8,65±2,64 | 8,45±2,81 | 6,40±1,70 | < 0,001 |
| Hs CRP (mg/dL) | 2,30±2,42 | 3,0±2,77 | 1,68±2,28 | 0,011 |
| Vitamin B12 (pg/mL) | 300,67±100 | 330,40±130,64 | 328,57±120,08 | 0,479 |
| Folat (ng/mL) | 8,76±3,82 | 8,97±3,58 | 8,07±3,63 | 0,563 |
| Ortalama KİMK (mm) | 0,578±0,089 | 0,567±0,084 | 0,443±0,043 | < 0,001 |

Tablo 2. Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi ve kontrol gruplarının karotis intima media kalınlığı değerleri

| | SKH (n=51) ortalama±SD | KH (n=30) ortalama±SD | Kontrol (n=38) ortalama±SD | P |
|--------------------|------------------------|-----------------------|----------------------------|---------|
| Sağ KİMK (mm) | 0,576±0,091 | 0,552±0,085 | 0,440±0,049 | < 0,001 |
| Sol KİMK (mm) | 0,580±0,098 | 0,585±0,095 | 0,445±0,046 | < 0,001 |
| Ortalama KİMK (mm) | 0,578±0,089 | 0,567±0,084 | 0,443±0,043 | < 0,001 |

Kim ve ark. yaptığı çalışmada yeni tanı konulmuş 36 SKH'li ve 40 KH'li hasta, kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Kontrol grubuna göre hem KH'li hem de SKH'li hastalarda KİMK'nin belirgin olarak arttığı bulunmuştur. Bu hastalarda tiroid replasman tedavisi ile KİMK'nin ve lipid parametrelerinin azaldığı tespit edilmiş ve KİMK'ndeki azalmanın lipid parametrelerindeki düşmeye bağlı olduğu düşünülmüştür (12). Duman ve ark. 44 yeni tanı konmuş SKH'li hasta ile 20 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmışlar. Kontrol grubuna göre SKH grubunda serum TK, LDL-K değerlerinin yüksek ve KİMK'nin belirgin olarak artmış olduğunu bulunmuş. SKH grubunu L-Tiroksin ve simvastatin tedavisine randomize etmişler. Sekiz ay sonunda simvastatin grubunda KİMK'da ve lipid parametrelerinde anlamlı düşme saptanmasına rağmen LT4 verilen grupta sadece KİMK'da belirgin düzelmeye olmuştur, lipid parametrelerinden bağımsız olarak KİMK'nin azaldığı tespit edilmiştir (10). Almeida ve ark. 30 SKH'li hastayı 27 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve gruplar arasında hem lipid parametreleri hem de KİMK açısından anlamlı farklılık bulamamışlardır (11). Takashima ve ark. 3607 kişinin tarandığı Saita çalışmasında 454 subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu (377 SKH, 77 subklinik hipertiroidi) olan hasta ile ötiroid kontrol grubunu karşılaştırmış ve KİMK arasında fark bulunmamıştır (9). Baldassarre ve ark. KİMK'ni etkileyen faktörleri araştırmışlardır. Araştırmalarında cinsiyet, yaş, sistolik kan basıncı, TK, TG düzeylerinin pozitif belirleyiciler, HDL-K düzeylerinin negatif belirleyici olduğu bulunmuştur (13). Nagaski ve ark. KİMK'ni hipotiroidi ve kontrol grubunda en önemli predikte eden parametrenin yaş olduğunu tespit etmişlerdir (6). Bizim çalışmamızda da yapılan çoklu regresyon analizinde SKH ve KH grubunda KİMK'ni en önemli predikte eden değer yaş olarak bulunmuştur.

Dolaşımdaki inflamatuvar belirteçler ile kardiyovasküler olaylar arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu ilişki normal lipoprotein profili olan

kişilerde bile gösterilmiştir. SKH'de bu serum belirteçlerinin etkisi daha az bilinmektedir. CRP ve Hs CRP değerleri kadınlarda KVH göstermede, serum lipid değerlerinden ve metabolik sendromun tanı kriterlerindeki kullanılan parametrelerden bile daha prognostik bir öneme sahiptir (14). Yapılan birçok çalışmada Hs CRP'nin aterosklerotik sürecin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (15). Çalışmamızda hem SKH'li hem de KH'li hastalarda kontrol grubuna göre Hs CRP değerlerinde artış olduğunu tespit ettik. Bununla birlikte SKH grubuyla KH grubu arasında Hs CRP arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Hueston ve ark. bilinen tiroid fonksiyon bozukluğu olmayan 1608 kişiyi taramışlar, 57 SKH'li hasta ile 1551 ötiroid hastayı kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirmişler ve gruplar arasında Hs CRP ve homosistein değerleri açısından fark saptamamışlardır. KH'ye ilerleme riski daha fazla olan ve kardiyak etkilerin daha fazla görüldüğü TSH değeri >10 µU/mL olan hastalar ile TSH değeri 4,5-10 µU/mL arasında olan ve ötiroid grupla Hs CRP ve homosistein değerleri fark saptamamışlardır (16). Bununla birlikte Tuzcu ve ark. SKH'li hastalarda kontrol grubuna göre Hs CRP düzeyinin arttığını saptamışlardır (17).

Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile KH ve SKH grupları arasında Hs CRP değerleri açısından anlamlı fark saptandı. Bu durum KH ve SKH'de KVH için artmış risk olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte

Tablo 4. Ortalama KİMK'daki artışı ile korelasyon gösteren parametreler (korelasyon ve istatistiksel anlamlılıkları)

| | Korelasyon katsayısı (r) | İstatistiksel anlam (p) |
|---------------|--------------------------|-------------------------|
| Yaş | 0,330 | <0,001 |
| Bel çevresi | 0,317 | <0,001 |
| VKİ | 0,226 | 0,013 |
| Sistolik TA | 0,308 | 0,001 |
| Diyastolik TA | 0,265 | 0,004 |
| TSH | 0,316 | <0,001 |
| FT3 | -0,303 | 0,001 |
| FT4 | -0,297 | 0,001 |
| TG | 0,268 | 0,003 |
| Homosistein | 0,379 | <0,001 |

Tablo 3. Gruplar arası ortalama karotis intima media kalınlığı, homosistein ve HsCRP sonuçlarının karşılaştırılması (p değerleri)

| | Kontrol-SKH | Kontrol-KH | SKH-KH |
|---------------|-------------|------------|--------|
| Hs CRP | < 0,001 | < 0,001 | 0,434 |
| Homosistein | < 0,001 | < 0,002 | 0,935 |
| Ortalama KİMK | < 0,001 | < 0,001 | 0,828 |

Tablo 5. Gruplar için ayrı ayrı çoklu regresyon analizi

| | Subklinik hipotiroidi (n=51) | | | Klinik hipotiroidi (n=30) | | | Kontrol (n=38) | | |
|---------------|------------------------------|-------|--------|---------------------------|-------|--------|----------------|-------|-------|
| Prediktörler | β | SE | p | β | SE | P | β | SE | P |
| Yaş | 0,511 | 0,002 | 0,007* | 0,663 | 0,002 | 0,002* | 0,264 | 0,001 | 0,290 |
| VKİ | -0,195 | 0,006 | 0,465 | -0,165 | 0,004 | 0,507 | 0,671 | 0,004 | 0,108 |
| Bel çevresi | 0,217 | 0,002 | 0,526 | 0,143 | 0,002 | 0,468 | -0,476 | 0,001 | 0,219 |
| Sistolik KB | -0,072 | 0,002 | 0,754 | 0,472 | 0,002 | 0,094 | 0,284 | 0,001 | 0,372 |
| Diyastolik KB | 0,250 | 0,002 | 0,256 | 0,345 | 0,004 | 0,246 | 0,066 | 0,002 | 0,836 |
| TSH | 0,105 | 0,004 | 0,443 | 0,328 | 0,001 | 0,261 | -0,032 | 0,011 | 0,860 |
| FT3 | -0,185 | 0,026 | 0,211 | -0,225 | 0,029 | 0,342 | 0,388 | 0,022 | 0,151 |
| FT4 | -0,134 | 0,063 | 0,330 | 0,001 | 0,097 | 0,997 | 0,004 | 0,060 | 0,986 |
| TG | -0,069 | 0,000 | 0,708 | 0,191 | 0,000 | 0,326 | 0,281 | 0,001 | 0,769 |
| TK | 0,249 | 0,005 | 0,132 | 0,254 | 0,001 | 0,443 | 0,145 | 0,003 | 0,940 |
| HDL-K | -0,015 | 0,001 | 0,916 | -0,216 | 0,001 | 0,464 | 0,135 | 0,003 | 0,882 |
| LDL-K | 0,049 | 0,000 | 0,756 | -0,204 | 0,001 | 0,572 | -0,466 | 0,003 | 0,804 |
| Homosistein | 0,078 | 0,004 | 0,547 | -0,091 | 0,006 | 0,642 | 0,137 | 0,007 | 0,623 |
| Hs CRP | -0,145 | 0,006 | 0,370 | -0,063 | 0,007 | 0,786 | -0,262 | 0,004 | 0,201 |

β: Kısmi korelasyon katsayısı; SE: Standart hata

Düzeltilmiş R², gruplar için sırasıyla subklinik hipotiroidi grubunda 0,248, klinik hipotiroidi grubunda 0,557, kontrol grubunda 0,297'dir.

KH ve SKH grupları arasında Hs CRP değerleri açısından fark olmaması lipid değerlerinden bağımsız olarak her iki hastalık grubunun da benzer kardiyovasküler risklere sahip olduklarını düşündürmektedir. Yüksek homosistein seviyeleri endotel hücreleri, trombositler ve düz kas hücrelerini etkileyerek protrombotik ve aterojenik zemin oluşturmaları (18). Çalışmamızda SKH ve KH'li hastalarda kontrol grubuna göre homosistein değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. SKH ile KH arasında homosistein değerleri açısından fark yoktu. Deicher ve ark yeni tanı konulmuş 37 SKH'li hastada kontrol grubuna göre homosistein düzeyleri arasında fark olmadığını ve levotiroksin tedavisi ile homosistein düzeylerinde değişiklik olmadığını göstermişlerdir (19). Ozuğuz ve ark.'nın 55 SKH'li hastada yaptığı çalışmada kontrol grubuna göre LDL-K, TK, TG, LDL-K/HDL-K oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, homosistein seviyeleri arasında fark saptanmamıştır (20). Çalışmamızda kontrol grubu ile KH ve SKH grupları arasında homosistein değerleri açısından anlamlı fark saptandı. Bu durum KH ve SKH' de KVH için artmış risk olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte KH ve SKH grupları arasında homosistein değerleri açısından fark olmaması benzer kardiyovasküler riskte sahip olduklarını düşündürmektedir. Çalışmamızda TG, TK ve LDL-K değerleri KH grubunda SKH ve kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptandı fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,121$, $P=0,493$, $P=0,355$). SKH grubunda ise TG değeri kontrol grubuna göre yüksek saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

KH'li hastalarda artmış LDL-K ve apolipoprotein B düzeyleri arasında ki pozitif korelasyon iyi dökümlenmiştir (21). Hiperkolesterolemik hastalarda TSH yüksekliği %12-13 arasında görülürken, normal popülasyonda bu oran %2,2'dir (22). KH'li olguların %95'inde TK düzeylerinde artma tespit edilmiştir. İzole TG düzeylerinde artma görülmesi %5 iken TG ve TK düzeylerinde beraber artış %40-70 oranında görülmektedir. Bu hastalarda saptanan lipid profilindeki değişiklik öncelikle LDL reseptör düzeylerinde ve katabolizmasında azalmaya bağlanmaktadır (23). SKH ile serum lipid değerleri arasındaki ilişki hala tartışmalıdır (24). Çeşitli çalışmalarda SKH ile serum TK ve LDL-K değerleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Whickham çalışmasında SKH ile hiperlipidemi arasında ilişki saptanmamıştır (25). NHANES III çalışmasında kontrol grubuna göre SKH grubunda TK seviyeleri yüksek saptanırken LDL-K ve HDL-K seviyeleri arasında fark saptanmamıştır (26). Rotterdam ve Nagasaki çalışmalarında ötiroid kontrol grubuna göre SKH'li kadınlarda TK seviyelerinin artmış olduğu bulunmuş (6,27). Şengül ve ark. yaptığı çalışmada ise SKH'li hastalarda TG, TK ve LDL-K değerlerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu bulunmuştur (28). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yukarıdaki çalışmalara benzer lipid profili değişiklikleri saptanmıştır.

Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması, L tiroksin tedavisi sonrası kontrolün bulunmaması ve hasta sayısının nisbeten az olması kısıtlayıcı yanlarıdır.

Sonuç

KH ve SKH'li hastalar arasında Hs CRP, homosistein ve KİMK açısından fark olmaması, SKH döneminden itibaren inflamasyonun başladığını ve KİMK'nın arttığını gösterir. Lipid parametreleri açısından kontrol grubu ile SKH ve KH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

olmaması TSH değerinin KİMK'nı lipid parametrelerinden daha fazla etkilediğini düşündürmektedir. KH ve SKH hastalar arasında TSH grupları arasında KİMK artışı açısından fark olmaması TSH'nin normalin üst sınırı üzerine çıkmasıyla aterosklerozun başladığını ve KİMK'nın arttığını düşündürmektedir. Dolayısıyla SKH'de TSH değerinin normalin üzerine çıkmaya başladığı durumlarda KİMK'nın artış göstermesinin KAH açısından önemli bir riske yol açtığını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Dilmann WH, Hypothyroidism: In Cecil Textbook of Medicine/Edited by Lee Goldman, J. Claude, Bennet, 21 th Edition, WB. Saunders Company; 2000;17;1241-44.
2. Cooper DS. Clinical practice subclinical hypothyroidism. N Eng J Med 2001;345:260-5.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000;160:526-34.
4. MPJ Vanderpump, WMG Tunbridge, JM French, D Appleton, D Bates, F Clark, J Grimley Evans, DM Hasan, H Rodgers, F Tunbridge, ET Young. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up Survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1995;43:55-68.
5. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med 2000;132:270-8.
6. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Ueda M, Hiura Y, Tahara H, Ishimura E, Onoda N, Ishikawa T, Nishizawa Y. Decrease of arterial stiffness at common carotid artery in hypothyroid patients by normalization of thyroid function. Biomed Pharmacother 2005;59: 8-14.
7. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987;317:1604.
8. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2099-106.
9. Takashima N, Niwa Y, Mannami T, Tomoike H, Iwai N. Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints: the Suita study. Circ J 2007;71:191-5.
10. Duman D, Demirtunc R, Sahin S, Esertas K. The effects of simvastatin and levothyroxine on intima-media thickness of the carotid artery in female normolipemic patients with subclinical hypothyroidism: a prospective, randomized-controlled study. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2007;8:1007-11.
11. Almeida CA, Teixeira Pde F, Soares DV, Cabral MD, Costa SM, Salles EF, O E Silva NA, Morais FF, Buescu A, Henriques JM, Vaisman M. Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol 2007; 51:472-7.
12. Kim SK, Kim SH, Park KS, Park SW, Cho YW. Regression of the Increased Common Carotid Artery-Intima Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism after Thyroid Hormone Replacement. Endocr J 2009; 56:753-58.
13. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis factors. Stroke 2000;31:2426-30.
14. Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL, Topliss DJ, Donath S, Davis SR. 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; 66:548-56.
15. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining the risk of first myocardial infarction. Circulation 1998; 97:2007-11.
16. Hueston WJ, King DE, Geesey ME. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;63:582-7.

17. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical Hypothyroidism may be Associated with Elevated High-sensitive C-Reactive Protein (Low Grade Inflammation) and Fasting Hyperinsulinemia. *Endocr J* 2005;52:89-94.
18. Chauveau P, Chadeaux B, Coudé M, Aupetit J, Hannedouche T, Kamoun P, Jungers P. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for arteriosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int Suppl* 1993;41:72-7.
19. Deicher R, Vierhapper H. Homocysteine: a risk factor for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism? *Thyroid* 2002;12:733-6.
20. Özügüz U, Berker D, Aydın Y, Delibaşı T, Güler S, Association Between Dyslipidemia, Homocysteine Levels And Subclinical Hypothyroidism. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2009;21:178-83.
21. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2438-4.
22. Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid functions and serum lipids in older women: a population-based study. *Am J Med* 1998;104:546-51.
23. Kahaly GJ. Cardiovascular and Atherogenic Aspects of subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:665-79.
24. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29:76-131.
25. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481-93.
26. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. 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;87:489-99.
27. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee De. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-7.
28. Sengül E, Cetinarslan B, Tarkun I, Cantürk Z, Türemen E. Homocysteine concentrations in subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2004;30:351-9.