



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİDE TİROKSİN TEDAVİSİNİN POSTPRANDİAL LİPİD-KOLESTEROL VE GLUKOZ DÜZEYLERİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlyas TENLİK

Antalya, 2007



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİDE TİROKSİN TEDAVİSİNİN POSTPRANDIAL LİPİD-KOLESTEROL VE GLUKOZ DÜZEYLERİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlyas TENLİK

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Hasan Ali ALTUNBAŞ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2007

TEŞEKKÜR

Bu tezin tüm aşamalarında, her türlü bilimsel ve moral desteği veren, tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Hasan Ali Altunbaş'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Yine İç Hastalıkları ihtisasım süresince eğitimime katkıları bulunan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Gülşen Yakupoğlu olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Ayrıca bugüne kadar desteklerini esirgemeyen aileme teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Çizelgeler Dizini	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Subklinik hipotiroidi	5
2.2. Ateroskleroz	12
2.3. Postprandiyal faz	12
3. HASTALAR VE YÖNTEM	16
3.1. Çalışmaya alınma kriterleri	17
3.2 İstatistik	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ	29
7. ÖZET	30
8. ABSTRACT	32
9. KAYNAKLAR	34

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Δ	Delta
A.B.D.	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Angiotensin converting enzyme
AD	Anlamlı değil
AntiHTG	Anti human tiroglobulin
AntiTPO	Anti tiroid peroksidaz
BMI	Body mass indeks
CRP	C-reaktif protein
DM	Diabetes mellitus
ECLİA	electrochemiluminescence immunoassay
HbA1C	Hemoglobin A1C
HDL	High dansiteli lipoprotein
KAH	Koroner arter hastalığı
K/E	Kadın/erkek
LDL	Low dansity lipoprotein
Na-K-ATPase	Sodyum-potasyum-adenozin trifosfataz
NCEP	National Cholesterol Education Program
NHANES	National Health and Examination Study
O₂⁻	Superoksid
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1
PP	Postprandial
sT3	Serbest Triiodotironin
sT4	Serbest Tiroksin
TRH	Tirotropin releasing hormone
TSH	Tiroid stimule edici hormon
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VLDL	Very low dansity lipoprotein

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Hastaların genel özellikleri (ortalama±standart deviasyon)	16
Çizelge 4.1. Subklinik hipotiroidili olanlar ve ötiroid olanların, TSH, sT4, sT3, açlık ve postprandiyal glukoz, insülin ve lipid değerleri	19
Çizelge 4.2. Başlangıçta, subklinik hipotiroidili tedavi alan ve tedavi almayan grubun TSH, sT4, sT3, açlık ve postprandiyal glukoz, insülin ve lipid değerleri	20
Çizelge 4.3. 3. ayda, subklinik hipotiroidili tedavi alan ve tedavi almayan grubun TSH, sT4, sT3, açlık ve postprandiyal glukoz, insülin ve lipid değerleri	21
Çizelge 4.4. Subklinik hipotiroidili tedavi alan ve tedavi almayan grubun, 3. ay ve başlangıçtaki, TSH, sT4, sT3, açlık ve postprandiyal glukoz, insülin ve lipid değerleri arasındaki fark	22
Çizelge 4.5. Subklinik hipotiroidili tedavi alan ve tedavi almayan grubun, 3. ayda ve başlangıçta postprandiyal glukoz, insülin ve lipid değerleri ile açlık glukoz, insülin ve lipid değerleri arasındaki fark	23
Çizelge 4.6. Subklinik hipotiroidili tedavi alan grupta başlangıçta ve 3. aydaki TSH, sT4, sT3, açlık ve postprandiyal glukoz, insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid değerlerinin karşılaştırılması	24

1. GİRİŞ

Subklinik hipotiroidi, serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin yükseldiği, serum serbest tiroksin düzeyinin ise normal kaldığı en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur. Kuzey İngiltere’de (Whickh araştırması) klinik hipotiroidizm olmadan serum TSH yüksekliğinin ($TSH > 6$ mU/L) prevalansı kadınlarda % 7.5 ve erkeklerde % 2.8 bulunmuştur (1). Subklinik hipotiroidizmin prevalansı erişkin kadınlarda % 17 kadardır (2). Klinik bulgular ya çok azdır ya da yoktur. Teorik olarak asemptomatik olduğu ifade edilen subklinik hipotiroidili hastaların % 30’unda tiroid hormon yetersizliğini düşündürecek bazı bulgular olabilir (3,4). Bu hastalardaki en belirgin şikayetler; cilt kuruması, hafızada zayıflama, düşünce yavaşlaması, kas güçsüzlüğü, halsizlik, kas krampları, soğuk intoleransı, gözlerde şişlik, kabızlık ve ses kabalaşması olarak tesbit edilmiştir (3).

Subklinik hipotiroidili hastalarda şu ana kadar; normal kişilerle karşılaştırıldığında C-reaktif proteinde artış (5), kuvvetsizlik, yorulma, parestezi ve kramp gibi nöromusküler şikayetlerde artış (6), uzamış aşıllık refleksi zamanı (7,8), egzersiz sırasında aşırı laktat yapımıyla karakterize kas disfonksiyonu (9), elektromyografi ile saptanan periferik nöropati (10), tiroksin (T4) tedavisi ile normale dönen, yüksek bazal prolaktin (% 19) ve tirotropin salgılayıcı hormon (TRH) uygulamasına artmış prolaktin yanıtı (11), tiroksin tedavisi ile düzelen intraoküler basınç artışı (12) bildiren çalışmalar vardır.

Subklinik hipotiroidili hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinde artma olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada, ötiroid kontrollerle karşılaştırıldığında subklinik hipotiroidizmli hastalarda (ortalama TSH 8.85 mU/L), vasküler endotelyal cevabın ve aterosklerozun erken göstergesi olan akıma bağlı dilatasyon bozulmuş olarak bulunmuştur (13). Bir başka çalışmada bozulmuş olan endotele bağlı vazodilatasyon tiroksin tedavisi ile düzelmiştir (14). Postmenapozal kadınlarda kronik hastalık belirteçlerini inceleyen Rotterdam çalışmasının verileri subklinik hipotiroidinin hem aortik aterosklerozis hem myokardial enfarktüs riskinde artışla ilişkili olduğuna işaret etmektedir (15). Altmışbeş yaş ve üzerindeki kişiler üzerinde random olarak seçilen

bir grupta yapılan kesitsel bir çalışmada serum TSH değeri 10 mU/L’de yüksek olan hastalarda koroner arter hastalığı prevalansının arttığı görülmüş ancak, daha düşük serum TSH değerlerinde bu durum tespit edilememiştir (16). Başka bir çalışmada, 50 yaş altı subklinik hipotiroidili erkeklerde kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bulunmuştur (5).

Günümüzde tüm sebeplere bağlı ölümlerin yarısı kardiyovasküler sistemle ilgili hastalıklara ve bunların da yaklaşık 3/4’ü aterosklerotik koroner arter hastalığına (KAH) bağlıdır. Kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişimi için iyi bilinen risk faktörleri 2001 yılında “National Cholesterol Education Program” (NCEP) tarafından yayınlanmıştır (17). Bu risk faktörleri; yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, sigara, aile hikayesi, serum HDL düzeyinin düşük olması, diabetes mellitus’tur. Yapılan çeşitli çalışmalarda bu klasik faktörlerin yanı sıra serum lipoprotein (a) ve serum homosistein düzeyinin yüksek olması, küçük yoğun LDL partikülleri, hiperinsülinemi ve insülin direnci, abdominal obezite, yüksek serum CRP konsantrasyonu, yüksek lökosit ve/veya yüksek hematokrit, ACE için DD genotipi, antioksidan vitaminlerin eksikliği, arkus senilis, yüksek plazma fibrinojen, faktör VII, VIII, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 konsantrasyonları gibi diğer başka risk faktörleri de tanımlanmıştır(18, 19). Yeni risk faktörleri; Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-1, trigliserid, trigliseritten zengin lipoprotein kalıntıları, bozulmuş açlık glukozu olarak belirlenmiştir (20).

Subklinik hipotiroidizme total plazma kolesterolü yüksek insanlarda 2 ila 3 misli daha fazla rastlanmıştır (21). Bir kaç çelişkili sonuca rağmen bir çok kesitsel çalışmada ise serum total kolesterol konsantrasyonları subklinik hipotiroidili hastalar ile normal kişiler arasında benzer olarak bulunmuştur (7, 22-30); bu konsantrasyonlar tiroksin tedavisi ile değişmemektedir (26, 30-40). Bazı çalışmalarda ise, subklinik hipotiroidili hastalarda serum düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü yüksek (24, 32-35) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolü düşük (24, 30) bulunmuştur. Ancak diğer çalışmalarda bu değerler normal saptanmıştır (7, 28, 29). Bununla beraber şu ana kadar yapılan en büyük (25862 hasta) kesitsel çalışmada hafif serum TSH yüksekliği (5.1 ile 10 mU/L arasında) olan kişilerde ortalama serum total kolesterol konsantrasyonu ötiroid olanlara göre önemli oranda yüksek

saptanmıştır (sırasıyla 223 ve 216 mg/dL) (3). Bu farkın kardiyovasküler risk açısından önemli olup olmadığı bilinmemektedir.

T4 tedavisi alan subklinik hipotiroidili 66 kadın üzerinde yapılan randomize kontrollü çalışmada serum total kolesterol, LDL kolesterol ve apoprotein B100 konsantrasyonları önemli oranda düşerken serum HDL kolesterol, trigliserit ve lipoprotein (a) konsantrasyonlarının değişmediği bulunmuştur (41). Diğer iki çalışmada, tiroksin tedavisinden sonra sadece serum total kolesterol ve LDL kolesterol konsantrasyonları düşmüştür (33, 42). Şu ana kadar mevcut olan yayınların analizinde, tiroksin tedavisi ile ortalama serum total kolesterolünde 16mg/dl düşüş saptanması, subklinik hipotiroide hafif kolesterol yüksekliği olduğu yönündeki düşünceleri desteklemektedir (21).

Postprandiyal faz, yemek sonrası ilk 5 saatte meydana gelen metabolik değişiklikleri ifade etmektedir. Postprandiyal fazdaki bazı bozuklukların aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar üzerine olan olumsuz etkisi son zamanlarda üzerinde durulan önemli bir konu haline gelmiştir. Postprandiyal fazda trigliserid düzeylerinin açlığa göre anlamlı olarak arttığı ve bu artışın kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir (23). LDL oksidasyonu ateroskleroz patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (24). Postprandiyal fazda LDL'nin daha küçük ve yoğun hale geldiği ve bunun LDL'nin oksidasyona daha elverişli bir pozisyona gelmesine neden olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (25, 26). Postprandiyal fazda artan şilomikronların aterogenez oluşumunda ilk basamaklardan olan köpük hücresi oluşumuna yardımcı olabileceği yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (27, 28). Ayrıca HDL düzeyleri düşük bireylerde postprandiyal fazda oluşan trigliseridden zengin lipoproteinlerin plazmadan uzaklaştırılmasında bir yetersizlik olduğu dolayısıyla bu bireylerin aterosklerotik hastalıklara daha yatkın olduğu Patsch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda öne sürülmüştür (23, 29).

Bu çalışmalar ışığında subklinik hipotiroidili hastalardaki artmış KAH riski serum lipid konsantrasyonlarındaki değişikliklerle açıklanmaya çalışılmakla birlikte, çalışmalarda elde edilen çelişkili sonuçlar nedeniyle belirsizlik devam etmektedir. Şu ana kadar subklinik hipotiroidizmli hastalarda lipid profili üzerine bir çok çalışma

yapılmasına rağmen, bu hastalarda postprandial dönemdeki metabolik durumu araştırmaya yönelik bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı subklinik hipotiroidisi olan hastalarda postprandial fazda ve açlıkta aterojenik lipid-kolesterol profilinin olup olmadığının araştırılması ve tiroksin tedavisinin postprandial lipid-kolesterol düzeyleri üzerine etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ

Subklinik hipotiroidi normal serum serbest tiroksin (T4) konsantrasyonu ve hafif yükselmiş serum tirotropin (TSH) konsantrasyonu olarak tanımlanır (22). Bazal serum TSH konsantrasyonunun normal aralığının üst sınırına yakın olması ve tirotropin salgılayıcı hormon uygulanmasına normalin üzerinde TSH yanıtı da bazı uzmanlar tarafından subklinik hipotiroidi olarak tanımlanır (43).

Subklinik hipotiroidili hastaların belirsiz non-spesifik semptomları bulunabilir, ancak tiroidle ilgili spesifik semptom ve bulgular açısından hastaları belirlemek için yapılan çalışmalar başarılı olmamıştır (44). Bundan dolayı bu hastalığa sadece laboratuvar test sonuçları temel alınarak tanı konulabilir.

2.1.1. Etyoloji

Subklinik hipotiroidizmin etyolojisi klinik hipotiroidizmle aynıdır. Hastaların çoğunda yüksek serum antimikrozomal (veya antitiroid peroksidaz) antikorunun bulunduğu kronik otoimmün (Hashimoto) tiroidit vardır. Örneğin A.B.D.'de yapılan bir çalışmada subklinik hipotiroidili hastaların % 54'ünde kronik otoimmün tiroidit saptanmıştır (46). Aynı şekilde İngiltere'de yapılan bir çalışmada subklinik hipotiroidizimli kadın hastalarda % 67 ve erkek hastalarda % 40 oranında serum antitiroid antikor yüksekliği saptanmıştır (1).

Diğer majör neden Graves' hastalığı olan hipertiroidilere uygulanan ablatif tedavidir ve A.B.D.'de % 40 civarında saptanmıştır (45). Klinik olarak ötiroid olup daha önce Graves' hipertiroidi nedeniyle radyoaktif iyot alanların yaklaşık yarısında ve cerrahi tedavi olanların üçte ikisinde yüksek serum TSH konsantrasyonu saptanmıştır (46-48).

Diğer bir sık subklinik hipotiroidizm sebebi hipotiroidizimli hastalarda yetersiz tiroksin replasmanıdır ve bir çalışmada hastaların % 37'sinde saptanmıştır (49). Bu durum bazen, birlikte kalp hastalığı olan hastalarda doktorun kendi isteği ile olabilir, kötü hasta uyumu ve/veya tedavinin yetersiz takibinden kaynaklanabilir.

2.1.2. Epidemiyoloji

İki çalışmada, subklinik hipotiroidinin prevalansı kadınlarda % 7.5-8.5 arasında, erkeklerde % 2.8-4.4 arasında saptanmıştır (1, 50). Kadınlarda yaşa bağlı olarak serum TSH konsantrasyonunda artış saptanmış ve yüksek serum antikor konsantrasyonu olanlar analizden çıkartıldığında bu ilişki ortadan kalkmıştır. A.B.D.'de yapılan ve bilinen tiroid hastalığı olanların dışlandığı National Health and Examination çalışmasında (NHANES III), 16533 kişinin %4.3'ünde subklinik hipotiroidizm saptanmıştır (51).

Subklinik hipotiroidizm 60 yaş üzerindeki kadınlarda % 15 civarında (1,52) ve yaşlı erkeklerde % 8 civarında bulunmaktadır (53, 54). 80 yaş üzerindeki kadınlarda prevalans daha düşüktür (% 6) (55).

2.1.3. Klinik Bulgular

Subklinik hipotiroidisi olan kadınlarda 20 yıl süreli takiple yapılan bir çalışmada yıllık % 4.3 oranında klinik hipotiroidi geliştiği saptanmıştır (56).

Bir başka çalışmada 60 yaş üzerindeki hastalar değerlendirilmiş (57), 4 yıl içinde subklinik hipotiroidili hastaların üçte birinde klinik hipotiroidi geliştiği görülmüştür (her bir yıl için % 8). Risk kısmen başlangıçtaki laboratuvar bulguları ile ilişkilidir. Başlangıç serum TSH düzeyi 20 mU/L olanların hepsi ve serum antimikrozomal antikor titresi 1/1600 ve daha yüksek olanların % 80'inde klinik hipotiroidi gelişirken, antikor titresi 1/1600'ün altında olanların hiçbirinde klinik hipotiroidi gelişmemiştir. Takip sonunda hastaların sadece % 5-6'sında normal serum TSH düzeyi saptanmıştır (55).

82 kadın hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada 10 yıllık takip sonunda serum TSH konsantrasyonu 6 mU/L'nin altında olanların hiçbirinde klinik hipotiroidi gelişmezken, serum TSH konsantrasyonu 6-12 mU/L arasında olanlarda % 43 oranında ve serum TSH konsantrasyonu 12 mU/L'nin üzerinde olanlarda % 77 oranında klinik hipotiroidi geliştiği görülmüş; yüksek serum antitiroid peroksidaz konsantrasyonu olan kadınlarda klinik hipotiroidizm gelişme ihtimali daha yüksek bulunmuştur (58). 107 kişi üzerinde yapılan diğer bir çalışmada serum TSH konsantrasyonunun klinik hipotiroidiye progresyonda tek önemli prediktör olduğu görülmüş; serum TSH konsantrasyonu 10 mU/L'nin altında olanlarda ve 15 ile 19

mU/L arasında olanlarda klinik hipotiroidi gelişme oranı sırasıyla % 1.76 ve % 73.47 olarak tespit edilmiştir (59).

İyot alımının değişken olduğu Avrupa’da, subklinik hipotiroidi iyotun yeterli olduğu bölgelerde daha yaygındır. Bir çalışmada subklinik hipotiroidi prevalansı iyot eksikliği olan bölgelerde % 4.2 iken, iyotun bol olduğu bölgelerde % 23.9 bulunmuştur. Aynı şekilde, yüksek serum antitiroid peroksidaz antikor prevalansı benzer olarak bulunmuştur (60).

Altta yatan hastalık da klinik hipotiroidizm gelişme riskinde belirleyici olabilir (61). Otoimmün tiroid hastalığı olan, radyoaktif iyot tedavisi alan veya yüksek doz eksternal radyoterapi alan hastalarda klinik hipotiroidi gelişme ihtimali daha yüksektir. Tersine, hipertiroidi dışı nedenlerle tiroid cerrahisi geçiren veya çocukluk çağında eksternal radyoterapi alan alan hastalarda subklinik hipotiroidi devam etme eğilimindedir.

2.1.4. Tiroid Hormon Replasmanının Etkisi

Subklinik hipotiroidili hastalar ile ilgili en önemli sorun tiroid hormon ile tedavinin gerekli olup olmadığıdır. Sadece klinik hikayeye dayanarak klinik hipotiroidiyi önlemek için tedavi başlanması tartışmalıdır. Birkaç randomize çalışma ve diğer çalışmalar, tedaviden başka yararlar sağlanabileceğini düşündürmektedir.

2.1.5. Randomize Çalışmalar

Bir çift kör çalışmada, bazılarının TSH değeri 55 mU/L’yi bulan, bazılarında deride kuruluk, halsizlik, soğuk intoleransı şikayetleri de olan subklinik hipotiroidili hastalara randomize olarak 1 yıl boyunca tiroksin ve plasebo verilmiştir (31). Tiroksin dozu serum TSH konsantrasyonunu düzeltmek için ayarlanmıştır. Çalışma sonunda tiroksin grubunun yarısı semptomlarda azalma tariflerken, plasebo grubunda semptomlarda azalma saptanmamıştır (62).

Bir diğer çift kör çalışmada hastalar her biri 6 ay olmak üzere hem tiroksin (0.15 mg/gün) hem de plasebo verilmiştir (32). tiroksin dozu biraz yüksek olduğu için bazı hastalarda subklinik hipertiroidi gelişmiştir. Hipotiroidi semptom skorları, psikometrik test sonuçları tiroksin tedavisi süresince iyiye gitmiş ve plasebo

periyodu ile karşılaştırıldığında bu periyotta hastaların yarısı daha iyi hissettiklerini belirtmişlerdir.

Bazı TSH değerlerinin 32 mU/L kadar yüksek olduğu, çift kör 10 ay süreli üçüncü bir çalışmada, tiroksin tedavisi süresince psikometrik test skorlarında önemli iyileşme saptanmış, ancak yaşam kalitesinde iyileşme gözlenmemiştir (63). Üç ayrı çalışmada tiroksin tedavisi ile serum lipid konsantrasyonlarında iyileşme görülmüş, hipotiroidi semptom skorlarında da benzer iyileşme saptanmıştır (33, 41, 42). TSH değerleri 5 ile 10 mU/L arasında olan 40 kadını içeren diğer bir çalışmada, tiroksin tedavisinin plaseboya göre metabolizma, serum lipidleri ve yaşam kalitesi üzerinde yararlı etkisinin olmadığı saptanmıştır (64). Diğer bir ifadeyle iki çalışmada psikometrik test sonuçları düzelmiş ve beş çalışmanın üçünde tiroid semptom skorları düzelmiştir.

Bir diğer randomize çalışma sadece myokard yapısı ve kontraktiliteyi değerlendirmiş, subklinik hipotiroidili hastalarda izovolumetrik relaksasyon zamanı ve preejeksiyon/ejeksiyon oranı artmış ve siklik varyasyon indeksi azalmış olarak belirlenmiştir. Bu değişiklikler tiroksin tedavisi ile normale dönmüş fakat plasebo ile normale dönmemiştir (64).

Son olarak bir çalışmada subklinik hipotiroidi tedavisi ile karotid intima media kalınlığında %11 iyileşme saptanmıştır (42).

2.1.6. Serum Lipid Apoprotein Konsantrasyonu

Bir çok çalışmada serum total kolesterol konsantrasyonları subklinik hipotiroidili hastalar ile normal kişiler karşılaştırıldığında benzer bulunmasına rağmen (7, 22-30), şu ana kadar yapılan en büyük çalışmada hafif serum TSH yüksekliği (5.1 ile 10 mU/L arasında) olan kişilerde ortalama serum total kolesterol konsantrasyonu ötiroid olanlara göre önemli ölçüde yüksek saptanmıştır (sırasıyla 223 ve 216 mg/dL) (3). Serum düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, ve apoprotein konsantrasyonlarında tutarlı değişiklik saptanmamıştır. Subklinik hipotiroidili hastalarda serum LDL kolesterolü yüksek (24, 33-35) ve HDL kolesterolü düşük (24, 30) bulunmuştur, fakat diğer çalışmalarda bu değerler normal saptanmıştır (7, 28, 29). Bir çalışmada serum apoprotein 1 konsantrasyonu yüksek (7), diğer bir çalışmada serum lipoprotein (a)

konsantrasyonu yüksek (35), bazı çalışmalarda serum apoprotein B konsantrasyonu normal (7, 23, 30) ve iki çalışmada ise yüksek saptanmıştır (33, 42).

Subklinik hipotiroidili kadınlarda, tiroksin tedavisi ile serum total kolesterol, LDL kolesterol, apoprotein B100 ve lipoprotein (a) konsantrasyonlarında düşme gösteren çalışmalar vardır (21, 32, 42, 65, 66).

Subklinik hipotiroidizmde hafif kolesterol yüksekliği olduğuna dair bulgu, tiroksin tedavisi ile ortalama serum total kolesterolünde 16 mg/dl düşüş ortaya koyan, şu ana kadar yayınlanmış olan literatürlerin analizi ile gelmiştir (21). 13 çalışmadaki subklinik hipotiroidili 247 hastanın meta-analizinde, tiroksin tedavisi ile serum total kolesterolünde (8 mg/dl) ve serum LDL kolesterolünde (10 mg/dl) önemli ölçüde azalma tespit edilirken, ortalama serum HDL kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarında değişiklik saptanmamıştır (67). Bu meta-analizde serum kolesterolündeki düşüş, sadece bazal kolesterol düzeyleri >240 mg/dl olan hastalarda saptanmıştır. Bazı çalışmalarda tiroksin tedavisi ile HDL kolesterol artışı, LDL kolesterol azalışı şeklinde olan olumlu etkinin TSH> 10 mU/L ve başlangıç LDL>155 mg/dl olan hastalarda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (21, 33, 39, 41, 67, 68).

Sigaranın, subklinik hipotiroidizm üzerine kötü etkisi olabilir ve periferik etkisini artırabilir. Subklinik hipotiroidili kadınlarda, günde iki ve daha fazla sigara içenlerle sigara içmeyenler karşılaştırıldığında, sigara içenlerin daha yüksek serum TSH konsantrasyonu ve serum total kolesterol ve LDL kolesterol seviyesine sahip olduğu saptanmıştır (69). Sigaranın etkisi doza bağlıdır.

2.1.7. Kardiyak Fonksiyon

Bir çalışmada diyastolik kan basıncı yüksek bulunmuş (70) ve diğer bir çalışmada tiroksin tedavisinden sonra ortalama arteriyel basıncın azaldığı bulunmuştur (71). Bazı subklinik hipotiroidili hastalarda, klinik hipotiroidili hastalarda bildirilen diyastolik disfonksiyon ve artmış periferik vasküler direnç bildirilmiştir (72) ve tiroksin tedavisinden sonra kalp debisi artmakta ve sistemik vasküler direnç azalmaktadır (71). Sistolik zaman aralıkları eğer önceden uzamamışsa (31) genellikle değişmemiştir (31, 73). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu istirahatte (36, 81) ve orta derece egzersizle değişmez, ancak ağır

egzersizle değişebilir (74). Hatta hastalar ötiroid olduktan sonra ağır egzersizle myokordial kontraktilite artmış bulunmuştur (74).

2.1.8. Kardiyovasküler Hastalık / Mortalite

Klinik hipotiroidizm, kardiyak hastalık riskinde artış ile ilişkili olabilir. Subklinik hipotiroidizm de artmış kardiyovasküler hastalık riski, koroner arter hastalığı ve muhtemelen mortalite ile ilişkili olabilir (5, 13-16, 75). Bu, aşağıdaki çalışmalarda gösterilmiştir;

1) Vasküler endotelyal cevabın bir ölçümü ve aterosklerozun erken göstergesi olan akıma bağlı vazodilatasyon ötiroid kontrollerle karşılaştırıldığında, subklinik hipotiroidizmlı hastalarda (ortalama TSH 8.85 mU/L) bozulmuş olarak bulunmuş (13) ve ikinci bir çalışmada bozulmuş olan endotele bağlı vazodilatasyon, tiroksin tedavisi ile düzelmiştir (14).

2) Postmenapozal kadınlarda kronik hastalık belirteçlerini inceleyen Rotterdam çalışmasının verileri, subklinik hipotiroidinin hem aortik aterosklerozis (odds ratio 1.7) hem de myokardiyal enfarktüs riskinde (ods ratio 2.3) artışla ilişkili olduğuna işaret etmektedir (15).

3) 65 yaş ve üzerindeki kişiler üzerinde random olarak seçilen bir grupta yapılan çapraz kesitsel bir çalışmada (New Mexico Elder Health Survey), serum TSH değeri 10 μ U/ml'den yüksek olan hastalarda koroner arter hastalığı prevalansının arttığı görülmüş ancak, daha düşük serum TSH değerlerinde görülmemiştir (16).

4) Subklinik hipotiroidili 257 hastayla 2293 kişiden oluşan kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, erkeklerde iskemik kalp hastalığı riskinde artış (odds ratio 2.5) saptanırken, bu durum kadınlar için geçerli değildir (75). Risk serum kolesterol konsantrasyonundan bağımsızdır.

5) Danimarka'da yapılan bir çalışmada 50 yaş altı subklinik hipotiroidili erkeklerde kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bulunmuştur (5).

6) Daha önceden yukarıda değinilen bir çalışmada 6 yılda tüm mortalite sebepleri açısından artış saptanmışken, tanıdan sonra 10 yılda bunun devam etmediği görülmüştür (75).

Aksine, Hollanda’da 85 yaş üzeri kişilerde 4 yıl süreli takiple yapılan bir çalışmada, tedavi edilmeyen subklinik hipotiroidili hastalarda kardiyovasküler ve diğer sebeplerden olan mortalitenin daha az olduğu saptanmıştır.

2.1.9. Diğer Bulgular

Subklinik hipotiroidili hastalarda aşağıdaki bulgular da tanımlanmıştır:

1. C-reaktif proteinde artış (5)
2. Eritrosit Na-K-ATPaz’da artış (76)
3. Normal kişilerle karşılaştırıldığında, kuvvetsizlik, yorulma, parestezi ve kramp gibi nöromusküler şikayetlerde artış; bir çalışmada subklinik hipotiroidili grupta 33 hastanın 21’inde (% 64), ötiroid grupta 44 kişiden 6’sında (% 14) iki veya daha fazla semptomu rastlanmıştır (6).
4. Triiodotironin (T3) tedavisiyle normale dönen uzamış aşıl refleksi zamanı (7, 8).
5. Egzersiz sırasında aşırı laktat yapımıyla karakterize kas disfonksiyonu (9)
6. Elektromyografi ile saptanan periferik nöropati (10).
7. T4 tedavisi ile normale dönen, yüksek bazal prolaktin (% 19) ve TRH uygulamasına artmış prolaktin yanıtı (11).
8. T4 tedavisi ile düzelen intraoküler basınç artışı (12).

2.2. ATEROSKLEROZ

Korener kalp hastalığı en sık epikardial koroner damarlarda ateroskleroz sonucu oluşur. Ateroskleroz kompleks bir bozukluktur ve patogenezinde bir çok etken rol oynar. Hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı, glukoz intoleransı, obezite gibi önlenemeyen risk faktörleri yanında genetik yatkınlık, lokal arteryel ve hemodinamik faktörler ve cinsiyet ateroskleroz gelişmesini etkiler. Sürecin başlangıcında düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve monositler olasılıkla hasar yerindeki damar duvarının subintimal alanından içeri girer. LDL'nin bir kısmı okside olur ve makrofajlar tarafından sindirilir, bu süreç köpük hücresi oluşumuna katkıda bulunur. Daha sonra, nekrotik hücre dışı lipid santral bir çekirdek oluşturur ve fibröz bir başlık gelişir.

Bu süreç düz kas migrasyonu, proliferasyon ve kollajen sentezini içerir. Endotelial kan hücrelerinin bir kısmı ve trombositlerle ilgili faktörlerin inflamatuvar ve iyileşme süreçlerine katkıda bulunur. Lezyon ilerledikçe kalsifikasyon oluşur. Sonuçta oluşan aterosklerotik plak arter lümenini daraltır. Plakın kan akımına etkisi lezyonun büyüklüğü ve yeri ile ilgilidir; lümen çapında %70 azalma durumunda kan akımı belirgin olarak kısıtlanır.

Aterosklerotik plaklardaki fibröz başlıkta yırtılma veya dolaşan kan trombojenik plak lipidi ve damar duvarı kollajeni ile temas eder. Plak içinde ve/veya damar duvarında hemoraji oluşabilir. Buna bağlı olan trombosit aktivasyonu ve trombüs oluşumu kan akımını etkiler. Trombosit ve fibrinle plakın bozulması ve trombüs oluşumu akut koroner sendromların (anastabil angina pectoris ve akut miyokard infarktüsü) oluşumundaki mekanizmadır.

2.3. POSTPRANDİYAL FAZ

Postprandiyal faz, yemek sonrası ilk 5 saatte meydana gelen metabolik değişiklikleri ifade etmektedir. 1-3. saatler erken, 3-5. saatler geç faz olarak adlandırılır. Postprandiyal fazın aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar üzerine olan olumsuz etkisi son zamanlarda üzerinde durulan önemli bir konu haline gelmiştir. Bu fazda meydana gelen bazı değişiklikler;

2.3.1. Lipidler

Postprandiyal fazda diyetle alınan lipidlerin sindirilmesi sonucu oluşan serbest yağ asitleri, kolesterol ve 2-monoaçıl gliserol, safra tuzları ile birlikte karışık miçelleleri oluşturur. Bu miçelleler barsak mukoza epitelyumunun fırçamsı kenarından absorbe edilirler. Kısa ve orta zincirli yağ asitleri emilebilmek için miçel yapısına gereksinim duymazlar ve barsak mukoza hücresinden direkt olarak portal dolaşıma salınırlar, buradan da serum albumini aracılığıyla karaciğere taşınırlar. Barsak mukoza hücrelerinde uzun yağ asitleri, 2-monoaçıl gliserol ve serbest kolesterolden, triaçilgliserol ve kolesterol esterleri oluşturulur. Daha sonra barsak mukoza hücrelerinde yapısında apoprotein B-48, fosfolipidler, triaçilgliseroller ve kolesterol esterlerinin bulunduğu şilomikronlar oluşturulur. Şilomikronla lenfatik sisteme ve duktus torasikus aracılığıyla sol subklavian vene ve sistemik dolaşıma katılır. Triaçilgliseroller, iskelet kası ve yağ dokusu başta olmak üzere kalp, akciğer, böbrek, karaciğer tarafından yıkılır. Şilomikronlardaki triaçilgliseroller lipoprotein lipaz tarafından serbest yağ asitleri ve gliserole yıkılırlar. Oluşan serbest yağ asitleri doğrudan komşu kas ve yağ hücrelerine girebilir ya da hücreler tarafından alınmaya kadar serumda albumine bağlı olarak dolaşabilirler. Yağ hücreleri yağ asitlerini tekrar triaçilgliserol oluşturarak depolayabilirler. Birçok hücre serbest yağ asitlerini okside ederek enerji üretebilir. Triaçilgliserolden salınan gliserol hemen hemen sadece karaciğer tarafından gliserol-3-fosfat oluşturmak amacıyla kullanılır. Diğer şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından alınır ve hidroliz edilir. Postprandiyal fazda trigliserid düzeylerinin açlığa göre anlamlı olarak arttığı ve bu artışın kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir (77). LDL (düşük dansiteli lipoprotein) oksidasyonu ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (78). Postprandiyal fazda LDL'nin daha küçük ve yoğun hale geldiği ve bunun LDL'nin oksidasyona daha elverişli bir pozisyona gelmesine neden olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (79, 80). Postprandiyal fazda artan şilomikronların aterogenez oluşumunda ilk basamaklardan olan köpük hücresi oluşumuna yardımcı olabileceği yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (81, 89). Ayrıca HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) düzeyleri düşük bireylerde postprandiyal fazda oluşan trigliseritten zengin lipoproteinlerin plazmadan uzaklaştırılmasında bir

yetersizlik olduğu dolayısıyla bu bireylerin aterosklerotik hastalıklara daha yatkın olduğu Patsch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda öne sürülmüştür (77, 83).

2.3.2. Glukoz

Besinlerle alınan karbohidratların sindirimi sonucu oluşan glukozun çoğu düodenum ve jejunum mukoza hücreleri tarafından aktif transportla emilir. Daha sonra portal ven yoluyla karaciğere ulaşan glukozun büyük kısmı hepatositlere girerek glikojen şeklinde depo edilir. Hepatositler tarafından absorbe edilmeyen glukoz sistemik dolaşıma geçerek genellikle kas hücrelerin glikojen olarak ya da yağ dokusunda trigliserid oluşturularak depolanır. Yüksek miktarda glukoz alımı yüksek kan glukozu ya da ekstraselüler hiperglisemi ile sonuçlanır. Hiperglisemi insülin salgısını artırırken, insülin karşıtı hormonların sekresyonunu baskılar. İnsülinin etkisiyle kanda bulunan glukozun başta karaciğer, kas hücreleri ve adipositler olmak üzere, diğer hücreler tarafından alımı artarken, glikojenoliz ve lipoliz inhibe edilir

Daha önceden yapılan çalışmalarda hipergliseminin oksidatif stres yoluyla endotelial disfonksiyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir (84, 85). Bu yolda aşırı üretilen superoksit (O_2^-) nitrik oksidi inaktive ederek potent ve uzun etkili bir oksidan olan peroksinitriti oluşturur. Peroksinitrit oluşumu nitrotirozin oluşumu ile indirekt olarak ilişkilidir. Sağlıklı kişilerde postprandial dönemde serum glukozundaki ani yükselmelerin, nitrotirozin ve endotelial disfonksiyonda artışa yol açtığı bildirilmiştir (86). Başka bir çalışmada postprandial hiperglisemi ve postprandial hipertrigliserideminin birlikte olması durumunda endotelial disfonksiyonda kümülatif artışa yol açtığı saptanmıştır (87). Diyabetik hastalarda postprandiyal fazda kan glukoz düzeyleri belirgin olarak artmakta ve bu artışın DM'da görülen kronik komplikasyonların patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir. Diyabetik hastalarda kötü glisemik kontrolün kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. UKPDS çalışmasında sıkı glisemik kontrolün sağlandığı tedavi yöntemleri standart tedavi ile karşılaştırıldığında myokard infarktüsü açısından ancak sınırda bir fayda sağladığı gösterilmiştir ($p=0.052$). Ancak yine bu çalışmada postprandiyal glisemik kontrolün önemli bir göstergesi olan glukozile hemoglobin (HbA1c) düzeyleri ile majör kardiyovasküler olaylar arasında güçlü bir ilişki tesbit edilmiştir (88). Ayrıca bazı

prospektif çalışmalarda postprandiyal 2.saatte ve oral glukoz tolerans testinin 2.saatindeki glisemi düzeylerinin kardiyovasküler olay gelişmesinde bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (89). Diyabetik bireylerde LDL oksidasyonu, trigliseridler, faktör VII düzeyleri, endotel fonksiyonu ve kan basıncının postprandiyal fazda glisemi artışlarından olumsuz olarak etkilendiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (90, 91).

2.3.3. Tromboz

Literatürde postprandiyal fazda tromboz eğiliminin artmış olabileceği görüşü hakimdir. Bu konuda yapılan çalışmalarda; postprandiyal hipertrigliserideminin faktör VII aktivasyonunu arttırdığı ve faktör VII aktivasyonunun derecesinin postprandiyal trigliserid artışın oranıyla pozitif bağlantılı olduğu gösterilmiştir (92, 93). Faktör VII aktivasyon artışının ise kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (94). Yine postprandiyal trigliserid ve VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) artışının plazma plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeylerini ve bunun da kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir (95, 96).

2.3.4. Endotel Disfonksiyonu

Postprandiyal fazda artmış olan okside LDL'nin vazodilatasyonu azalttığı gösterilmiştir (97). Postprandiyal hipergliseminin ise damar reaktivitesi ve nitrik oksit sentezini azalttığı gösterilmiştir (98).

2.3.5. Oksidatif Stres

Postprandiyal fazda antioksidan savunmanın azaldığı, oksidatif stresin arttığı ve postprandiyal hipertrigliserideminin etkisiyle meydana gelen endotel hasarının antioksidan tedavi ile düzeldiği gösterilmiştir (99, 100).

2.3.6. Angina Pectoris ve Hipertansiyon

Yapılan çalışmalar, postprandiyal fazda iskemik kalp hastalığı olanlarda egzersiz toleransının açlık ile kıyaslandığında belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca karbonhidrat bakımından zengin bir diyetle beslenme sonrası postprandiyal fazda sistolik kan basıncının arttığı gösterilmiştir (101).

3. HASTALAR VE METOD

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine herhangi bir sebeple başvuran yeni tanı almış 50 subklinik hipotiroidili ve 25 ötiroid hasta alındı. Başvuran ilk 25 subklinik hipotiroidili hasta tedavi grubunu (grup I), ikinci 25 subklinik hipotiroidili hasta tedavi almayan kontrol grubunu (grup II) ve üçüncü olarak alınan 25 ötiroid hasta ötiroid kontrol grubunu oluşturuyordu. Her 3 grubun karakteristik özellikleri Çizelge 3.1’de görülmektedir. Her üç grup arasında yaş, BMI, bel çevresi açısından istatistiki fark yoktu. Grup I, II ve III’te, sigara içenlerin açısından anlamlı fark yoktu; tiroid otoantikor pozitifliği (antiHTG, antiTPO veya her ikisinin birden pozitif olması) açısından Grup I ve II arasında anlamlı fark yoktu (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Hastaların genel özellikleri (Değerler “ortalama $\pm$ Standart deviasyon” olarak verilmiştir).

Değişkenler	Subklinik hipotiroidi tedavi alan (grup I)	Subklinik hipotiroidi kontrol (grup II)	Ötiroid kontrol (grup III)	p
Cinsiyet (K/E)	19/6	23/2	20/5	AD
Yaş (yıl)	39.8 $\pm$ 11.6	40.6 $\pm$ 11.9	41.2 $\pm$ 12.3	AD
BMI (kg/m ²)	26.1 $\pm$ 3.3	26.6 $\pm$ 3.5	26.4 $\pm$ 3.6	AD
Bel çevresi (cm)	85.5 $\pm$ 9.6	86.5 $\pm$ 8.2	85.2 $\pm$ 9.9	AD
Sigara içenler %	20	12	16	AD
Otoimmünite*	60	64	32	

AD: Anlamlı değil ($p>0.05$), BMI: Body mass index, *antiHTG ve antiTPO’dan en az biri pozitif olanlar, K: Kadın, E:Erkek.

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- Bilinen diabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı, hiperlipidemi olmaması
- Malabsorbsiyon semptomları ya da gastrektomi öyküsü bulunmaması
- Biyokimyasal testler ve tam kan sayımlarında herhangi bir anormallik olmaması
- Plazma TSH, sT4 ve sT3 düzeyini etkileyecek ilaç kullanıyor olmamaları

Her üç gruptaki hastalardan 12 saat açlığı takiben sabah 08:30'da ön koldan uygun bir venden glukoz, insülin, trigliserid, HDL kolesterol, total kolesterol, LDL kolesterol için uygun tüplere kan örnekleri alındı. Daha sonra hastaların tamamına total 650 kilokalorilik (32 g protein, 76.6 g karbohidrat ve 21.5 g yağ içeren) standart test yemeği verildi. Hastaların tümü yemeğini ortalama 15 dakikada bitirdi. Test yemeği başından 2 saat sonra yukarıdaki parametreler için kan alma işlemi tekrarlandı. Subklinik hipotiroidili tedavi grubuna (grup I) günde tek doz levotiroksin 50 µg başlandı. Subklinik hipotiroidili kontrol grubuna (grup II) ilaç başlanmadı. Hastalar eski beslenme alışkanlıklarına devam ettiler. 3 ay sonra her iki grup (grup I ve grup II) için başlangıçtaki ile aynı şekilde kan örnekleri alma işlemi tekrarlandı. Serum glukoz, total kolesterol, trigliserid HDL düzeyleri Roche modüler otoanalizör cihazında enzimatik kolorimetrik metodla ölçüldü. Serum LDL düzeyi direkt olarak Roche modüler otoanalizör cihazında enzimatik kolorimetrik metodla ölçüldü. Serum insülin, TSH, serbest T4, serbest T3, anti HTG, anti TPO düzeyleri electrochemiluminescence immunoassay 'ECLIA' tekniğini kullanan Roche E170 analizör immunoassay cihazında ölçüldü (Roche Diagnostics, Almanya).

3.2 İSTATİSTİK

Metin içindeki ve tablolardaki değerler **ortalama $\pm$ SD** olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar normal dağılım varsayımını sağlayan gruplar için uygun olan parametrik testler (**t-testi, ANOVA**) sağlamayanlar için ise non-parametrik testler (**Mann-Whitney U, Kruskal Wallis, Wilcoxon Sign Rank Test**), kategorik veriler için **ki-kare** testi kullanıldı. Testlerin sonucunda bulunan p değerleri, anlamlılık düzeyinden ($\alpha=0.05$) küçük olduğu durumlarda test sonucu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için değişkenlerin korelasyonlarına bakıldı.

4. BULGULAR

1. Subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroid olanlara göre, açlık ve postprandial glukoz, bazal HDL kolesterol, sT4 ve sT3 düzeyleri anlamlı olarak daha düşükken, TSH düzeyi daha yüksekti. Subklinik hipotiroidili hastalar ve ötiroid hastalar arasında bazal ve postprandial insülin, bazal ve postprandial total kolesterol, bazal ve postprandial LDL kolesterol, bazal ve postprandial trigliserid ve postprandial HDL kolesterol düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Subklinik hipotiroidili olanlar ve ötiroid olanların, TSH, sT4, sT3, açlık ve postprandiya glukoz, insülin ve lipid değerleri.

Başlangıç	S.Hipotiroidi (n=50)	Ötiroid (n=25)	p
Açlık glukoz (mg/dL)	83.6±8.7	91.9±16	0,02
PP glukoz (mg/dL)	87.4±21.9	110.6±34.8	0.00
Açlık insülin (µU/mL)	9.2±4.0	9.3±6.2	>0.05
PP insülin (µU/mL)	25.8±24.4	48.1±43.4	>0.05
Açlık total kolesterol (mg/dL)	184.9±32.1	190.9±39.7	>0.05
PP total kolesterol (mg/dL)	183.1±31.6	187.3±38.8	>0.05
Açlık LDL kolesterol (mg/dL)	110.9±26.3	109.6±35.1	>0.05
PP LDL kolesterol (mg/dL)	106.6±25.0	102.9±32.8	>0.05
Açlık HDL kolesterol (mg/dL)	55.1±14.6	62.9±17.4	0.05
PP HDL kolesterol (mg/dL)	53.3±14.3	59.8±17.3	>0.05
Açlık trigliserid (mg/dL)	101.2±46.9	106.4±47.2	>0.05
PP trigliserid (mg/dL)	124.7±50.4	158.7±78.6	>0.05
TSH (µU/ml)	6.1±1.7	1.7±0.9	0.00
sT4 (ng/dl)	1.1±0.1	1.3±0.2	0.00
sT3 (pg/ml)	3.1±0.5	3.5±0.4	0.00

PP: Postprandial

2. Başlangıçta, subklinik hipotiroidili tedavi alan ve tedavi almayan grup arasında bazal ve postprandial glukoz, insülin ve lipid değerleri, TSH, sT4 değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Tedavi almayan grupta sT3 değerleri anlamlı olarak düşüktü (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Başlangıçta, subklinik hipotiroidili tedavi alan ve tedavi almayan grubun TSH, sT4, sT3, açlık ve postprandiial glukoz, insülin ve lipid değerleri.

Başlangıç	Tedavi alan (grup I) (n=25)	Tedavi almayan (grup II) (n=25)	p
Açlık glukoz (mg/dL)	84.8±9.7	82.5±7.7	>0.05
PP glukoz (mg/dL)	91.7±21.6	83.2±21.9	>0.05
Açlık insülin (µU/mL)	9.3±4.4	9.1±3.7	>0.05
PP insülin (µU/mL)	29.2±20.6	36.3±27.7	>0.05
Açlık total kolesterol (mg/dL)	176.6±27.7	193.0±34.5	>0.05
PP total kolesterol (mg/dL)	176.0±28.3	190.0±33.8	>0.05
Açlık LDL kolesterol (mg/dL)	106.6±20.9	115.4±30.7	>0.05
PP LDL kolesterol (mg/dL)	102.5±20.1	110.8±29.1	>0.05
Açlık HDL kolesterol (mg/dL)	52.3±14.5	58.0±14.6	>0.05
PP HDL kolesterol (mg/dL)	50.1±14.0	56.5±14.2	>0.05
Açlık trigliserid (mg/dL)	95.3±39.2	107.2±53.8	>0.05
PP trigliserid (mg/dL)	121.1±54.4	128.3±46.9	>0.05
TSH (µU/ml)	6.2±1.7	6.0±1.7	>0.05
sT4 (ng/dl)	1.1±0.1	1.1±0.1	>0.05
sT3 (pg/ml)	3.3±0.5	2.9±0.4	0.00

PP: Postprandial

3. 3. ay sonunda, subklinik hipotiroidili tedavi alan ve tedavi almayan grup arasında bazal ve postprandial glukoz, insülin ve LDL kolesterol, bazal HDL kolesterol ve postprandial trigliserid değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Tedavi almayan grupta bazal ve postprandial kolesterol, postprandial HDL kolesterol, bazal trigliserid ve TSH değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekken, sT4 ve sT3 değerleri anlamlı olarak düşüktü (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. 3. ayda, subklinik hipotiroidili tedavi alan ve tedavi almayan grubun TSH, sT4, sT3, açlık ve postprandiyal glukoz, insülin ve lipid değerleri.

3. ay	Tedavi alan (grup I) (n=25)	Tedavi almayan (grup II) (n=25)	p
Açlık glukoz (mg/dL)	84.5±8.5	82.2±9.4	>0.05
PP glukoz (mg/dL)	82.9±17.7	85.4±22.5	>0.05
Açlık insülin (µU/mL)	9.1±3.5	8.5±3.5	>0.05
PP insülin (µU/mL)	28.1±15.8	32.1±18.4	>0.05
Açlık total kolesterol (mg/dL)	174.3±28.0	194.9±29.0	0.01
PP total kolesterol (mg/dL)	171.4±25.6	193.4±30.5	0.00
Açlık LDL kolesterol (mg/dL)	102.2±24.1	109.8±27.7	>0.05
PP LDL kolesterol (mg/dL)	95.1±22.9	107.2±27.8	>0.05
Açlık HDL kolesterol (mg/dL)	54.3±11.5	61.5±14.8	>0.05
PP HDL kolesterol (mg/dL)	52.3±12.1	60.8±15.0	0.03
Açlık trigliserid (mg/dL)	90.5±26.7	118.8±93.1	0.05
PP trigliserid (mg/dL)	122.3±41.3	131.9±67.3	>0.05
TSH (µU/ml)	2.5±1.9	8.7±12.2	0.02
sT4 (ng/dl)	1.3±0.3	1.1±0.2	0.00
sT3 (pg/ml)	3.3±0.6	2.9±0.4	0.00

PP: Postprandial

4. Subklinik hipotiroidili tedavi alan ve tedavi almayan grup arasında, 3. ay ve başlangıçtaki bazal glukoz, insülin ve lipid değerleri arasındaki fark, 3. ay ve başlangıçtaki postprandial glukoz, insülin ve lipid değerleri arasındaki fark ve sT3 değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Tedavi alan grupta TSH değerleri anlamlı olarak düşükken, sT4 değerleri anlamlı olarak yüksekti (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Subklinik hipotiroidili tedavi alan ve tedavi almayan grubun, 3. ay ve başlangıçtaki, TSH, sT4, sT3, açlık ve postprandiyal glukoz, insülin ve lipid değerleri arasındaki fark.

Deltalar	Tedavi alan (grup I) (n=25)	Tedavi almayan (grup II) (n=25)	p
Δ Açlık glukoz (mg/dL)	-0.1±8.5	-0.24±9.5	>0.05
Δ PP glukoz (mg/dL)	-8.8±21.0	2.1±18.4	>0.05
Δ Açlık insülin (μU/mL)	-0.2±4.0	-0.6±2.8	>0.05
Δ PP insülin (μU/mL)	-1.1±18.1	-4.2±23.8	>0.05
Δ Açlık total kolesterol (mg/dL)	-2.3±24.2	1.5±30.6	>0.05
Δ PP total kolesterol (mg/dL)	-4.7±23.2	3.3±30.0	>0.05
Δ Açlık LDL kolesterol (mg/dL)	-4.4±20.5	-5.6±26.9	>0.05
Δ PP LDL kolesterol (mg/dL)	-7.4±19.9	-3.6±25.2	>0.05
Δ Açlık HDL kolesterol (mg/dL)	1.96±9.5	3.5±13.4	>0.05
Δ PP HDL kolesterol (mg/dL)	2.2±9.1	4.4±11.8	>0.05
Δ Açlık trigliserid (mg/dL)	-4.8±31.8	11.6±58.1	>0.05
Δ PP trigliserid (mg/dL)	1.24±42.8	3.6±47.7	>0.05
Δ TSH (μU/ml)	-3.6±2.6	2.6±11.0	0.00
Δ sT4 (ng/dl)	0.2±0.2	0.0±0.2	0.01
Δ sT3 (pg/ml)	0.0±0.6	0.0±0.3	>0.05

Δ: 3.ay-başlangıç, PP: postprandial

5. Subklinik hipotiroidili tedavi alan ve tedavi almayan grupta, 3. ayda ve başlangıçta postprandiyal glukoz, insülin ve lipid değerleri ile açlık glukoz, insülin ve lipid değerleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Subklinik hipotiroidili tedavi alan ve tedavi almayan grubun, 3. ayda ve başlangıçta postprandiyal glukoz, insülin ve lipid değerleri ile açlık glukoz, insülin ve lipid değerleri arasındaki fark.

Deltalar	Tedavi alan (grup I) (n=25)	Tedavi almayan (grup II) (n=25)	p
Δ glukoz başlangıç (mg/dL)	7.0 $\pm$ 18.7	0.8 $\pm$ 21.2	>0.05
Δ glukoz 3.ay (mg/dL)	-1.7 $\pm$ 18.1	3.1 $\pm$ 18.4	>0.05
Δ insülin başlangıç (μ U/mL)	19.9 $\pm$ 20.5	27.2 $\pm$ 26.5	>0.05
Δ insülin 3.ay (μ U/mL)	19.0 $\pm$ 15.2	23.6 $\pm$ 17.0	>0.05
Δ total kolesterol başlangıç (mg/dL)	-0.5 $\pm$ 7.2	-3.2 $\pm$ 7.5	>0.05
Δ total kolesterol 3.ay (mg/dL)	-2.9 $\pm$ 9.7	-1.4 $\pm$ 7.2	>0.05
Δ LDL kolesterol başlangıç (mg/dL)	-4.1 $\pm$ 6.0	-4.6 $\pm$ 7.8	>0.05
Δ LDL kolesterol 3.ay (mg/dL)	-7.2 $\pm$ 8.2	-2.6 $\pm$ 8.2	>0.05
Δ HDL kolesterol başlangıç (mg/dL)	-2.2 $\pm$ 3.2	-1.5 $\pm$ 2.2	>0.05
Δ HDL kolesterol 3.ay (mg/dL)	-2.0 $\pm$ 5.3	-0.6 $\pm$ 4.9	>0.05
Δ trigliserid başlangıç (mg/dL)	25.8 $\pm$ 30.7	21.1 $\pm$ 23.7	>0.05
Δ trigliserid 3.ay (mg/dL)	31.8 $\pm$ 24.9	13.2 $\pm$ 42.0	>0.05
TSH 3.ay-TSH başlangıç (μ U/ml)	-3.6 $\pm$ 2.6	2.6 $\pm$ 11.0	0.00
sT4 3.ay- sT4 başlangıç (ng/dl)	0.2 $\pm$ 0.2	0.0 $\pm$ 0.2	0.01
sT3 3.ay- sT3 başlangıç (pg/ml)	0.0 $\pm$ 0.6	0.0 $\pm$ 0.3	>0.05

Δ : postprandial-açlık, PP: postprandial

6. Subklinik hipotiroidili tedavi alan grupta, başlangıçta açlık ve postprandiyal insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve açlık glukoz değerleri ile 3. aydaki açlık ve postprandiyal insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, açlık glukoz ve sT3 değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Ancak 3. aydaki postprandial glukoz düzeyi ve TSH düzeyi başlangıçtan anlamlı olarak düşüken, sT4 düzeyi anlamlı olarak yüksekti (Çizelge 4.6.).

Çizelge 4.6: Subklinik hipotiroidili tedavi alan grupta başlangıçta ve 3. aydaki TSH, sT4, sT3, açlık ve postprandiyal glukoz, insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid değerlerinin karşılaştırılması.

	Tedavi alan başlangıç (grup I) (n=25)	Tedavi alan 3.ay (grup I) (n=25)	p
Bazal glukoz (mg/dL)	84.8±9.7	84.5±8.5	>0.05
PP glukoz (mg/dL)	91.7±21.6	82.9±17.7	0.047
Bazal insülin (µU/mL)	9.3±4.4	9.1±3.5	>0.05
PP insülin (µU/mL)	29.2±20.6	28.1±15.8	>0.05
Bazal total kolesterol (mg/dL)	176.6±27.7	174.3±28.0	>0.05
PP total kolesterol (mg/dL)	176.0±28.3	171.4±25.6	>0.05
Bazal LDL kolesterol (mg/dL)	106.6±20.9	102.2±24.1	>0.05
PP LDL kolesterol (mg/dL)	102.5±20.1	95.1±22.9	>0.05
Bazal HDL kolesterol (mg/dL)	52.3±14.5	54.3±11.5	>0.05
PP HDL kolesterol (mg/dL)	50.1±14.0	52.3±12.1	>0.05
Bazal trigliserid (mg/dL)	95.3±39.2	90.5±26.7	>0.05
PP trigliserid (mg/dL)	121.1±54.4	122.3±41.3	>0.05
TSH (µU/ml)	6.2±1.7	2.5±1.9	0.00
sT4 (ng/dl)	1.1±0.1	1.3±0.3	0.00
sT3 (pg/ml)	3.3±0.5	3.3±0.6	>0.05

PP: postprandial

7. Subklinik hipotiroidili tedavi almayan grupta (n=25) başlangıçta ve 3. aydaki açlık ve postprandiyal glukoz, insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid değerleri arasında fark saptanmamıştır (Not: Çizelge olarak gösterilmemiştir).
8. Başlangıçta subklinik hipotiroidili hastaların (n=50) açlık ve postprandiyal glukoz, insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid ile tiroid hormonları arasında korelasyon saptanmamıştır (Not: Çizelge olarak gösterilmemiştir).
9. Başlangıçta subklinik hipotiroidili hastalarda (n=50) postprandiyal ve açlık glukoz, insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid değerleri arasındaki fark (Δ = postprandial-açlık) ile tiroid hormonları arasında korelasyon saptanmamıştır (Not: Çizelge olarak gösterilmemiştir).
10. 3. ayda tedavi alan grupta (n=25) açlık ve postprandiyal glukoz, insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid değerleri ile tiroid hormonları arasında korelasyon saptanmamıştır (Not: Çizelge olarak gösterilmemiştir).
11. 3. ayda tedavi alan grupta (n=25) açlık ve postprandiyal glukoz, insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid değerleri arasındaki fark (Δ = postprandial-açlık) ile tiroid hormonları arasında korelasyon saptanmamıştır (Not: Çizelge olarak gösterilmemiştir).

5.TARTIŞMA

Hipotiroidi iyi bilinen bir sekonder hiperlidemi nedenidir ve tiroksin tedavisi ile bu durum düzelmektedir. Ancak subklinik hipotiroidili hastalarda bu durum daha az belirgindir. Literatürde subklinik hipotiroidili hastalarda aterosklerozis ve myokard enfarktüs riskinde artış olduğunu bildirilmektedir. Yine bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidisi olanlarda serum kolesterol düzeylerinin ötiroid olanlara göre daha yüksek saptanması bunun artmış kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar daha çok açlık plazma örnekleri ile yapılmış, postprandial fazdaki değişimler şu ana kadar çalışılmamıştır.

Postprandial lipid, kolesterol ve glukozun ateroskleroz üzerine etkileri tartışmalı bir konudur. Subklinik hipotiroidide ateroskleroz ile ilişkili hastalıkların arttığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda başlangıçta, subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroid sağlıklılara göre total kolesterol (açlık ve postprandial), LDL kolesterol (açlık ve postprandial), HDL kolesterol (açlık ve postprandial), trigliserid (açlık ve postprandial) ve insülin (açlık ve postprandial) düzeyleri anlamlı olarak farklı değildi. Bu da subklinik hipotiroidili hastalarda lipid ve kolesterol düzeylerinin arttığı ve ateroskleroza zemin hazırladığı görüşü ile uyuşmamaktadır. Lindeman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TSH değeri 10 mU/L (10 µU/ml)'den yüksek olan hastalarda koroner arter hastalığı prevalansı artarken aynı durumun TSH değeri 10 mU/L (10 µU/ml)'den daha düşük olanlarda saptanmaması, bizim çalışmamızdaki hastaların daha düşük TSH değerlerinin olması (16), bu çalışmada saptanan serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerindeki artışın bizim çalışmamızda görülmemesiyle ilişkili olabilir. Ayrıca subklinik hipotiroidili hastalarda açlık ve postprandial glukoz düzeyleri ötiroid olanlara göre daha düşüktü ($p=0.02$ ve $p=0.00$). Kan şekerinin ateroskleroz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar düşünüldüğünde subklinik hipotiroidili hastalarda bu durumun söz konusu olmadığı düşünülmüştür. Tuzcu ve arkadaşları ile Al Sayed ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda açlık serum insülin seviyelerinde anlamlı yükselme tespit edilirken, insulin rezistansını gösteren

(HOMA-IR) açısından subklinik hipotiroidili hastalarla ötiroid kontrol grup arasında fark yoktu (102, 103). Literatürde subklinik hipotiroidili hastalarda serum insülin düzeyi yüksek saptanması bizim çalışmamızdaki, bu hastalarda ötiroidlere göre farklı olmayan insülin düzeyi sonucu ile uyuşmamaktadır. Ancak bu çalışmalarda insülin rezistansının olmadığı bildirilmesi, çalışmamızda açlık ve postprandial kan şekerinin subklinik hipotiroidili hastalarda daha düşük olduğu, açlık ve postprandial insülin değerlerinin de kontrol grubuna göre farklı olmadığını düşünürsek, çelişki olmadığı düşünülebilir. Bundan öte tiroksin tedavisi alanlarda başlangıca göre açlık glukoz düzeyleri değişmemesine rağmen postprandial glukoz düzeylerinde anlamlı düşme olması, açlık ve postprandial insülin düzeylerinde bir fark olmadığı dikkate alındığında postprandial dönemde periferik glukoz uptake'nin daha iyi olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Subklinik hipotiroidili hastalarda başlangıçta iki grup arasında bir fark yokken 3. ayda tiroksin tedavisi alan grupta açlık ve postprandial total kolesterol, tiroksin tedavisi almayan gruba göre daha düşüktü ($p=0.01$ ve $p=0.00$). Ancak tedavi alan grupta açlık ve tokluk LDL kolesterol ve trigliserid değerleri farklı değildi. Bu da tiroksin tedavisi ile total kolesteroldeki düşmeye işaret etmesine rağmen aterosklerozda en önemli olduğu varsayılan LDL kolesterolünde değişme olmadığı göz önüne alındığında anlamlı kabul edilmemiştir. Ayrıca tiroksin tedavisi alan grupta başlangıca göre 3 ay sonunda açlık ve tokluk total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri değişmemiştir. Bu da subklinik hipotiroidili hastalarda düşük doz tiroksin tedavisinin lipid ve kolesterol parametreleri üzerine etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Başlangıçta subklinik hipotiroidili hastalarda ve 3. ayda tiroksin tedavisi alan grupta glukoz, insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid değişimi ile tiroid hormonları korele değildi. Yine başlangıçta subklinik hipotiroidili hastalarda ve 3. ayda tiroksin tedavisi alan grupta bazal ve postprandial glukoz, insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid düzeyleri ile tiroid hormonları korele değildi. Bizim çalışmamız subklinik hipotiroidili hastalarda aterojenik lipid-kolesterol ve glukoz profili olduğu yönündeki çalışmalarını desteklememekte, tiroksin tedavisinin postprandial glukoz dışındaki parametreler üzerine etkisinin olmadığını göstermektedir. Tannis ve arkadaşları 1976 ile 1995

yılları arasında yapılan 148 çalışmanın analizinde tiroksin tedavisiyle serum total kolesterolünde 16 mg/dl düşüş saptamışlardı (21). Danese ve arkadaşları 247 hastanın meta-analizinde, tiroksin tedavisi ile serum total kolesterolünde ve serum LDL kolesterolünde önemli ölçüde azalma tespit ederken, bu azalmanın sadece bazal kolesterol düzeyleri >240 mg/dl olan hastalarda olması (67), yine bazı çalışmalarda tiroksin tedavisi ile meydana gelen olumlu etkinin TSH>10 mIU/L (10 µU/ml) ve başlangıç LDL>155 mg/dl olan hastalarda daha belirgin olduğu tespit edilmesi (21, 33, 39, 41, 67, 68), bizim çalışmamızda ise TSH'nın 10 µU/ml (10 mU/L)'nin üzerinde olan sadece iki hasta olması ve hastaların çoğunda total kolesterolün 200 mg/dL ve LDL kolesterolün 130 mg/dL'nin altında olması, bu çalışmalardaki açlık kolesterol ve trigliserid düzeylerindeki tiroksin tedavisi ile düzelmeyi gösteren sonuçlarla olan uyumsuzluğu açıklayabilir.

Literatürde subklinik hipotiroidili hastalarda postprandial fazdaki glukoz ve lipid-kolesterol düzeyleri ve tiroksin tedavisinin bu parametreler üzerine etkisini araştıran başka çalışmaya rastlanmamıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hafif TSH yüksekliği olan subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroid kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; hem açlık, hem de postprandial dönemde aterojenik lipid-kolesterol ve glukoz profili saptanmamıştır. Subklinik hipotiroidili hastalarda daha önceden literatürde bildirilmemiş olan düşük glukoz düzeyi yeni bulgudur. Yine, subklinik hipotiroidili hastalarda tiroksin tedavisi ile aterojenik risk oluşturabilecek hem açlık hem de postprandial lipid-kolesterol ve açlık glukoz düzeylerinde iyileşme tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar ışığında, subklinik hipotiroidili hastalarda artmış KAH riskiyle ilişkili olabilecek başka faktörler araştırılmalıdır. Ayrıca daha yüksek TSH düzeyleri olan hastalarda postprandial fazı araştıran benzer çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

7. ÖZET

Subklinik hipotiroidili hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinde artma olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmesine rağmen altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Subklinik hipotiroidili hastalarda aterojenik lipid-kolesterol değişikliğinin olup olmaması ve bu değişikliğin tiroksin tedavisi ile düzelip düzelmemesi üzerindeki tartışmalar patogeneizde başka mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir. Postprandiyal fazda gerçekleşen bazı metabolik olayların endotel hasarına neden olduğu ve bunun da ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Şu ana kadar subklinik hipotiroidili hastalarda postprandiyal fazdaki metabolik değişiklikleri araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmanın amacı subklinik hipotiroidisi olan hastalarda postprandial fazda ve açlıkta aterojenik lipid-kolesterol profilinin olup olmadığının araştırılması ve tiroksin tedavisinin açlık ve postprandial lipid-kolesterol düzeyleri üzerine etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

Çalışmaya 50 subklinik hipotiroidili ve 25 ötiroid hasta alındı. Başvuran ilk 25 subklinik hipotiroidili hasta tedavi grubunu (grup I), ikinci 25 subklinik hipotiroidili hasta tedavi almayan kontrol grubunu (grup II) ve üçüncü olarak alınan 25 ötiroid hasta ötiroid kontrol grubunu (grup III) oluşturuyordu. Hastaların tamamına total 650 kilokalorilik (32 g protein, 76.6 g karbohidrat ve 21.5 g yağ içeren) standart test yemeği verildi. Yemek öncesi ve yemekten 2 saat sonra glukoz, insülin, trigliserid, HDL kolesterol, total kolesterol, LDL kolesterol için kan örnekleri alındı. Daha sonra subklinik hipotiroidili tedavi grubuna (grup I) günde tek doz levotiroksin 50 µg başlandı. Subklinik hipotiroidili kontrol grubuna (grup II) ilaç başlanmadı. Hastalar eski beslenme alışkanlıklarına devam ettiler. 3 ay sonra her iki grup (grup I ve grup II) için başlangıçtaki ile aynı şekilde kan örnekleri alma işlemi tekrarlandı.

Subklinik hipotiroidili hastalarda açlık ve postprandial glukoz düzeyleri ötiroid olanlara göre daha düşük bulundu ($p=0.02$ ve $p=0.00$), ancak serum insülin ve lipid-kolesterol düzeyleri açısından subklinik hipotiroidili ve ötiroid olanlar arasında fark yoktu.

Subklinik hipotiroidili hastalarda başlangıçta iki grup arasında bir fark yokken 3. ayda tiroksin tedavisi alan grupta açlık ve postprandial total kolesterol, tiroksin tedavisi almayan gruba göre daha düşüktü ($p=0.01$ ve $p=0.00$). Ancak tedavi alan grupta açlık ve tokluk LDL kolesterol ve trigliserid değerleri farklı değildi.

Tiroksin tedavisi alanlarda başlangıca göre açlık ve postprandial insülin düzeyleri ve açlık glukoz düzeyleri değişmemesine rağmen postprandial glukoz düzeylerinde anlamlı düşme saptandı.

Başlangıçta subklinik hipotiroidili hastalarda ve 3. ayda tiroksin tedavisi alan grupta glukoz, insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid değişimi ile tiroid hormonları korele değildi. Yine başlangıçta subklinik hipotiroidili hastalarda ve 3. ayda tiroksin tedavisi alan grupta bazal ve postprandial glukoz, insülin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid düzeyleri ile tiroid hormonları korele değildi.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda hafif TSH yüksekliği olan subklinik hipotiroidili hastalarda hem açlık hem de postprandial dönemde aterojenik lipid-kolesterol ve glukoz profili saptanmamıştır. İlave olarak subklinik hipotiroidili hastalarda tiroksin tedavisi ile postprandial glukoz dışında, açlık ve postprandial lipid-kolesterol ve açlık glukoz düzeylerinde değişiklik tespit edilmemiştir.

Anahtar sözcükler: Subklinik hipotiroidi, açlık ve postprandial faz, lipid-kolesterol profili, tiroksin tedavisi.

8. ABSTRACT

EFFECT OF TYROXINE THERAPY ON POSTPRANDIAL LIPID-CHOLESTEROL AND GLUCOSE LEVELS IN SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

Although an increase of cardiovascular disease risk in patients with subclinical hypothyroidism is showed by clinical trials, the underlying mechanism is not well understood yet. The controversy of whether there is an atherogenic lipid-cholesterol change in patients with subclinical hypothyroidism and whether it is recovered by thyroxine treatment suggested presence of different mechanism in pathogenesis. It is known that some metabolic events in postprandial phase cause endothelial damage and that is contribute to atherosclerosis development. Until now, there was no clinical trial about metabolic changes in postprandial phase in patients with subclinical hypothyroidism. The aim of this study is to investigate whether there is an atherogenic lipid-cholesterol parameters in fasting and postprandial phase in patients with subclinical hypothyroidism and whether thyroxine therapy have an effect on fasting and postprandial lipid-cholesterol levels in patients with subclinical hypothyroidism.

Fifty subclinical hypothyroid and 25 euthyroid patients enrolled to study. First 25 subclinical hypothyroid patients consist treatment group (group I), second 25 subclinical hypothyroid patients consist control group (group II) and 25 euthyroid patient consist euthyroid control group (group III). All of patients had a standard testing meal consisting of 32 g protein, 76.6 g carbohydrate, 21.5 g lipid and totally 650 kilocalories. Before and after 2 hour from meal, blood samples for glucose, insulin, triglyceride, HDL cholesterol, total cholesterol, LDL cholesterol was taken. After that, the patients in subclinical hypothyroid treatment group (group I) started to take levothyroxine 50 µg daily. The patients in subclinical hypothyroid control group (group II) did not take any drug. Patients continued to preexisting feeding behaviour. Three months later, for two group (group I and group II) blood samples were taken with same procedure in the beginning.

Fasting and postprandial glucose levels were lower in subclinical hypothyroid patients than euthyroid patients ($p=0.02$ ve $p=0.00$), but according to serum insulin and lipid-cholesterol levels there was no difference between subclinical hypothyroid patients and euthyroid patients.

Although there was no difference between subclinical hypothyroid treatment group (group I) and subclinical hypothyroid control group (group II) in the beginning, fasting and postprandial cholesterol levels were lower in subclinical hypothyroid treatment group (group I) at the end of three months ($p=0.01$ ve $p=0.00$). But, there was no difference between two groups according to fasting and postprandial LDL cholesterol and triglyceride levels.

In treatment group, we found a decrease in postprandial glucose level with levothyroxine therapy at the end of study, although there was no change in fasting and postprandial insulin and fasting glucose levels.

In the beginning in the patients with subclinical hypothyroidism and at the end of three months in the treatment group there was no correlation between thyroid hormone levels and basal and postprandial glucose, insulin, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride level changes. Also, in the beginning in the patients with subclinical hypothyroidism and at the end of three month in the treatment group there was no correlation between thyroid hormone levels and basal and postprandial glucose, insulin, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride levels.

Eventually, in our study, in fasting and in postprandial state there was no findings of atherogenic lipid-cholesterol and glucose profile in subclinical hypothyroid patients with mild TSH elevation. In addition, except postprandial glucose there was no changes in atherogenic lipid-cholesterol and fasting glucose levels with levothyroxine treatment in subclinical hypothyroid patients.

Key words: Subclinical hypothyroidism, fasting and postprandial phase, lipid-cholesterol profile, thyroxine therapy

9. KAYNAKLAR

1. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977; 7: 481-493.
2. Ross DS. Subclinical Hypothyroidism: In Werner and Ingbar's The Thyroid A Fundamental and Clinical Text, Editors, Braverman LE, Utiger RD. 6th Edition, J.B. Lippincott Co. 1991; 92: 1258-1261.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160: 526-534.
4. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 771-776.
5. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 61: 232-238.
6. Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, et al. Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T4 replacement therapy. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 51: 237-242.
7. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. Am J Med 1992; 92: 631-642.
8. Ooi TC, Whitlock RM, Frengley PA, Ibbertson HK. Systolic time intervals and ankle reflex time in patients with minimal serum TSH elevation: response to triiodothyronine therapy. Clin Endocrinol (Oxf) 1980; 13: 621-627.

9. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, et al. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3315-3318.
10. Misiunas A, Niepomniszcze H, Ravera B, et al. Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1995; 5: 283-286.
11. Meier C, Christ-Crain M, Guglielmetti M, et al. Prolactin dysregulation in women with subclinical hypothyroidism: effect of levothyroxine replacement therapy. *Thyroid* 2003; 13: 979-985.
12. Centanni M, Cesareo R, Verallo O, et al. Reversible increase of intraocular pressure in subclinical hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 595-598.
13. Cikim AS, Oflaz H, Ozbey N, et al. Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. *Thyroid* 2004; 14: 605-609.
14. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3731-3737.
15. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-278.
16. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, et al. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid* 2003; 13: 595-600.
17. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001 Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 285:2486-2497

18. Maher VNG, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao X-Q, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1993; 247: 1771-1775.
19. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Eng J Med* 1999; 341: 498-511.
20. Fruchard JC, Nierman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004; 109 (suppl III): III-15-III-19
21. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: A reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44(6): 643-649.
22. Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, et al. Grades of hypothyroidism. *Br Med J* 1973; 1: 657-662.
23. Geul KW, van Sluisveld IL, Grobbee DE, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: associations with serum lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 275-280.
24. Althaus BU, Staub JJ, Ryff-de Lèche A, et al. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: Possible risk factors for coronary artery disease. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 157-163.
25. Bigos ST, Ridgway EC, Kourides IA, Maloof F. Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 317-325.
26. Kutty KM, Bryant DG, Farid NR. Serum lipids in hypothyroidism--a re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 55-56.

27. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 495-508.
28. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 411-414.
29. Bogner U, Arntz HR, Peters H, Schleusener H. Subclinical hypothyroidism and hyperlipoproteinaemia: indiscriminate L-thyroxine treatment not justified. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 202-206.
30. Caron PH, Calazel C, Parra HJ, et al. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 519-523.
31. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, et al. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101: 18-24.
32. Nyström E, Caidahl K, Fager G, et al. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1988; 29: 63-75.
33. Caraccio N, Ferrannini E, Manzoni R. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1533-1538.
34. Arem R, Escalante DA, Arem N, et al. Effect of l-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism with special reference to lipoprotein a. *Metabolism* 1995; 44: 1559-1563.
35. Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated serum lipoprotein in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 445-449.
36. Bell GM, Todd WTA, Forfar JC, et al. End-organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1985; 22: 83-89.

37. Lithell H, Boberg J, Hellsing K, et al. Serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and tissue lipoprotein lipase activity in overt and subclinical hypothyroidism: the effect of substitution therapy. *Eur J Clin Invest* 1981; 11: 3-10.
38. Nilsson G, Norlander S, Levin K. Studies on subclinical hypothyroidism with special reference to the serum lipid pattern. *Acta Med Scand* 1976; 200: 63-67.
39. Arem R, Patsch W. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. Effect of levothyroxine therapy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2097-2100.
40. Franklyn JA, Daykin J, Betteridge J, et al. Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38: 453-459.
41. Meier C, Staub JJ, Roth CB, 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: 4860-4866.
42. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. 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: 2099-2106.
43. Haggerty JJ Jr, Garbutt JC, Evans DL, et al. Subclinical hypothyroidism: a review of neuropsychiatric aspects. *Int J Psychiatry Med* 1990; 20: 193-208.
44. Bembien DA, Hamm RM, Morgan L, et al. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. *J Fam Pract* 1994; 38: 583-588.
45. Hamburger JI, Meier DA, Szpunar WE. Factitious elevation of thyrotropin in euthyroid patients [letter]. *N Engl J Med* 1985; 313: 267-268.
46. Tunbridge WM, Harsoulis P, Goolden AW. Thyroid function in patients treated with radioactive iodine for thyrotoxicosis. *Br Med J* 1974; 3: 89-92.

47. Toft AD, Irvine WJ, Hunter WM, Seth J. Plasma TSH and serum T-4 levels in long-term follow-up of patients treated with ¹³¹I for thyrotoxicosis. *Br Med J* 1974; 3: 152-153.
48. Evered D, Young ET, Tunbridge WMG, et al. Thyroid function after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism. *BMJ* 1975; 1: 25-27.
49. Sawin CT, Geller A, Hershman JM, et al. The aging thyroid. The use of thyroid hormone in older persons. *JAMA* 1989; 261: 2653-2655.
50. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. *Arch Intern Med* 1990; 150: 785-787.
51. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-499.
52. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, et al. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA* 1979; 242: 247-250.
53. Durrington PN, Hunt L, Ishola M, Kane J, Stephens WP. Serum apolipoprotein A1 and B and lipoproteins in middle aged men with and without previous myocardial infarction. *Br Med J* 1986; 56: 206-212.
54. Gray RS, Borse DQ, Seth J, et al. Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 1034-1037.
55. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 77-83.
56. Vanderpump MP, Turnbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55-68.

57. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA* 1987; 258: 209-213.
58. Huber G, Staub JJ, Meier C, 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: 3221-3226.
59. Diez JJ, Iglesias P. 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: 4890-4897.
60. Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, et al. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 87-92.
61. Kabadi UM. Subclinical hypothyroidism. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med* 1993; 153: 957-961.
62. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, et al. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med* 1969; 38: 255-266.
63. Jaeschke R, Foyatt G, Gerstein H, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med* 1996; 11: 744-749.
64. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002; 112:348-354.
65. Milionis HJ, Efstathiadou Z, Tselepis AD, et al. Lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) isoform size in patients with subclinical hypothyroidism: Effect of treatment with levothyroxine. *Thyroid* 2003; 13: 365-369.
66. Ganotakis ES, Mandalaki K, Tampakaki M, et al Subclinical hypothyroidism and lipid abnormalities in older women attending a vascular disease prevention clinic: effect of thyroid replacement therapy. *Angiology* 2003; 54: 569-576.

67. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. 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: 2993-3001.
68. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM 1995 Prevalance and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med* 155: 1490-1495
69. Muller B, Zulewski H, Huber P, et al. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1995; 333: 964-969.
70. Luboshitzk, R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 421-425.
71. Faber J, Petersen L, Wiinberg N, et al. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 319-324.
72. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2064-2067.
73. Bough EW, Crowley WF, Ridgway EC, et al. Myocardial function in hypothyroidism. Relation to disease severity and response to treatment. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1476-1480.
74. Forfar JC, Wathen CG, Todd WT, et al. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *Q J Med* 1985; 57 :857-865.
75. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3365-3370.

76. Nicolini G, Balzan S, Colzani R, et al. Erythrocyte Na/K-ATPase is increased in subjects with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 705-710.
77. Patsch JR, et al. The relationship of triglyceride metabolism and coronary artery disease: studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1992; 12: 1336-1345.
78. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793-795.
79. McKeone BJ, et al. Plasma triglycerides determine low density lipoprotein composition, physical properties and cell specific binding. *J Clin Invest* 1993; 91: 1926-1933.
80. Lechleitner M, et al. Low-density Lipoproteins of postprandial state induce cellular cholesteryl ester accumulation in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14: 1799-1807.
81. Goldstein JL, et al. Cholesteryl ester accumulation in macrophages resulting from receptor-mediated uptake and degradation of hypercholesterolaemic canine beta-very low density lipoproteins. *J Biol Chem* 1980; 255: 1839-1848.
82. Mahley RW, et al. Cholesteryl ester synthesis in macrophages: stimulation by beta-very low density lipoproteins from cholesterol-fed animals of several species. *J Lipid Res* 1980; 21: 970-980.
83. Patsch JR, et al. High-density lipoprotein². Relationship of the plasma levels of this lipoprotein species to its composition, to the magnitude of postprandial lipemia, and to the activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase. *J Clin Invest* 1987; 80: 341-347.
84. Marfella R, Verrazzo G, Acampora R, et al. Glutathione reverses systemic hemodynamic changes by acute hyperglycemia in healthy subjects. *Am J Physiol*. 1995; 268: E1167-1173.

85. Kwano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly supresses flow mediated endothelium dependant vasodilatation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 146-154.
86. Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, et al. Acute hyperglycemia induces an oxidative stres in healthy subjects. *J Clin Invest.* 2001; 108: 635-636.
87. Ceriello A, Tobago C, Tonitti L, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stres generation: Effect of short and long term simvastatin treatment. *Circulation* 2002; 106:1211-1218.
88. UKPDS. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
89. Balkau B. The DECODE Study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Diabetes Metab.* 2000 ; 26(4):282-286.
90. Witztum JL. Role of modified lipoproteins in diabetic macroangiopathy. *Diabetes* 1997; 46: 112-114.
91. Cohen RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 87: 67-76.
92. Marcman P, et al. Effects of total fat content and fatty acid composition in diet on factor VII coagulant activity and blood lipids. *Atherosclerosis* 1990; 80: 227-233.
93. Connelly JB, et al. Positive association between self-reported fatty food consumption and factor VII coagulant activity, a risk factor for coronary heart disease, in 4246 middle-aged men. *Thromb Haemost* 1993; 70: 250-252.

94. Junker R, et al. Coagulation factor VII and the risk of coronary heart disease in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 1539-1544.
95. Cortellaro M, et al. Increased fibrin turnover and high PAI-1 activity as predictors of ischemic events in atherosclerotic patients. A case control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993; 13: 1412-1417.
96. Juhan-Vague I, et al. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. *Circulation* 1996; 94: 2057-2063.
97. Chin JH, et al. Inactivation of endothelium-derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 10-18.
98. Lundman P, et al. Transient triglyceridemia decreases vascular reactivity in young, healthy men without risk factors for coronary heart disease. *Circulation* 1997; 96: 3266-3268.
99. Plotnick GD, et al. Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. *JAMA* 1997; 278: 1682-1686.
100. Ceriello A, et al. Meal-generated oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 1529-1533.
101. Ceriello A. The post-prandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 125-132.
102. Tuzcu A, et al. Subclinical hypothyroidism maybe associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 2005; 52(1): 89-94.
103. Al Sayed A, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocr J.* 2006; 53(5): 653-657.