

HİPERLİPİDEMİLİ HASTALARDA SUBKLİNİK HIPOTİROİDİ SIKLIĞI

Adil AZEZLİ*

ÖZET

Hipotiroidi sekonder hiperlipidemi nedenlerinden birisidir. Bu çalışmanın amacı hiperlipidemi tanısı konulan hastalarda subklinik hipotiroidi sıklığını araştırmaktır. Çalışma kapsamına hiperlipidemi polikliniğine başvuran 747 hasta alındı (237 erkek, 510 kadın, ortalama yaş 48.34 ± 11.28 yıl). Kolesterol ve trigliserid değerlerinden birisinin veya her ikisinin birlikte 200 mg/dL üzerinde bulunması hiperlipidemi olarak kabul edildi. Lipid profilini etkileyen herhangi bir hastalığı olan veya ilacı kullanan hastalar değerlendirilmeye alınmadı. Hastalar serbest T4 (sT4) ve TSH değerlerine göre ötiroid (sT4: $10 - 25 \text{ pmol/L}$, TSH: $0.4 - 4.4 \text{ µU/mL}$ arası) ve subklinik hipotiroid (sT4: $10 - 25 \text{ pmol/L}$, TSH: $4.4 - 9.9 \text{ µU/mL}$ arası) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu düzeylere göre hastaların %3.6'sı subklinik hipotiroidi idi. Subklinik hipotiroidik hastalarla ötiroid hastalar lipid profili, vücut kitle indeksi ve arter kan basıncı değerleri yönünden karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışmanın sonuçları hiperlipidemi tanısı konulan hastaların tiroid fonksiyonlarının da değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Subklinik hipotiroidi, sekonder hiperlipidemi

SUMMARY

Prevalance of subclinical hypothyroidism in patients with hyperlipidemia. Hypothyroidism is a cause of secondary hyperlipidemia. The objectives of this study were to document the prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with hyperlipidemia. Study group is composed of 747 hyperlipidemic patients admitted our outpatient lipid clinic (mean age of the patients was 48.34 ± 11.28 years, 237 male, 510 women). Criteria for diagnosis of hyperlipidemia were cholesterol and/or triglyceride levels greater than 200 mg/dL . Patients with conditions that may affect serum lipid profile or taking medications known to influence plasma lipid concentration were excluded from the study. Subclinical hypothyroidism was defined as a TSH level greater than 4.4 µU/mL in the presence of a normal free thyroxine level ($11 - 25 \text{ pmol/L}$). Euthyroidism was defined as a normal TSH level ($0.4 - 4.4 \text{ µU/mL}$) and a normal free thyroxine level. Subclinical hypothyroidism was present in 3.6% of patients. Lipid profile, body mass index and arterial blood pressure levels were compared between patient with subclinical hypothyroidism and patient with euthyroid patients.

No significant differences were found between the groups. These results suggest that all patients referred for diagnosis of hyperlipidemia should be screened for thyroid functions.

Key words: Subclinical hypothyroidism, secondary hyperlipidemia

GİRİŞ

Subklinik hipotiroidi serbest tiroksin (sT4) ve serbest triiodotironin (sT3) değerlerinin normal, TSH değerlerinin yüksek bulunduğu tiroid fonksiyon bozukluğudur. Bu durum asemptomatik hipotiroidi, preklinik hipotiroidi, bioşimik hipotiroidi ve kompanse hipotiroidi olarak ta adlandırılır (7). Görülme sık-

lığı yaş, cinsiyet ve iyod alımına bağlıdır. Bu nedenle değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir (3,16,12). Tiroid hastalıklarının pek çoğunda olduğu gibi kadınlarda daha sık görülmekte ve prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. En sık etyolojik nedeni kronik otoimmün tiroid hastalıklarıdır. Ayrıca parsiyel tiroidektomi, baş ve boyun bölgesine radyoterapi uygulanması,

amiodarone, lityum ve fenotiyazin grubu ilaçların kullanımında da görülebilmektedir (17).

Subklinik hipotiroidi tanısında görüş birliği olmakla birlikte tedavi gerektirip gerektirmediği halen tartışma konusudur. Mutlaka tedavi edilmesi gerektiğini öne süren çalışmalarda aterosjenik lipid profilinin normale döndüğü, somatik ve nöropsikiyatrik semptomların rahatladığı bildirilmektedir (5,13). Tedaviye karşı olan çalışmalar ise atrial fibrilasyon ve osteoporoz gibi TSH supresyonuna bağlı komplikasyonların hasta için daha sakıncalı olduğu görüşündedir (4,19).

Subklinik hipotiroidi aterosklerotik hastalıklar için risk faktörleri olan hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, yüksek lipoprotein (a) ve endotelial disfonksiyon ile birlikte (8). Bu çalışma hiperlipidemili hastalarda subklinik hipotiroidi sıklığını araştırmak amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma kapsamına İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Lipid polikliniğine başvuran 237 si erkek (%31.7), 510 u kadın (%68.3) olmak üzere toplam 747 hasta alındı. Ortalama yaş 48.34 ± 11.28 yıl idi. Çalışma retrospektif olarak gerçekleştirildi. Lipid metabolizmasını ve tiroid fonksiyonlarını etkileyen herhangi bir hastalığı olan veya ilaçları kullanan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. En az 12 saat açlıktan sonra yapılan ölçümlerde "National Cholesterol Education Program's II" değerlerine göre kolesterol ve trigliserid düzeylerinden herhangi birisinin veya her ikisinin birlikte 200 mg/dL üzerinde bulunması hiperlipidemi tanı kriteri olarak kabul edildi. TSH düzeyinin $4.4 - 9.9$ $\mu\text{U/mL}$ ve aynı ölçümde sT4 düzeyinin $10 - 25$ pmol/L arasında olması subklinik hipotiroidi göstergesi olarak kabul edildi. Hastalarda ayrıca vücut kitle indeksi ve arter kan basıncı ölçümleri yapıldı.

Hastalarda boy ve kilo ölçümleri, sabah, ayakta, aç karnına ve oda giysileri içinde gerçekleştirildi. Ağırlık, ayakkabısız olarak, denge ayarı yapılmış tartı ile en yakın 0.1 kg a göre ölçüldü. Boy, ayakta, duvara sabitlenmiş bir "stadiometer" kullanılarak, en yakın 0.01 m ye göre ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) ağırlık (kg)/boy (m)² formülüne göre hesaplandı.

Kan örnekleri 12-16 saat açlıktan sonra sabah 9⁰⁰ ve 11⁰⁰ saatleri arasında alındı. Glukoz, total kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları "Technicon DAX 72 autoanalyzer" ile Merkez Biyokimya laboratuvarında belirlendi. HDL kolesterol konsantrasyonları fosfotungstik asit ve magnezyum klorür presipitasyonundan sonra "RA-XT autoanalyzer" da ölçüldü. LDL- kolesterol konsantrasyonları Friedewald formülüne göre hesaplandı. TSH ve sT4 düzeyleri "chemiluminescence" yöntemi ile ticari bir kit (Bio DPC 2000 immulite) kullanılarak ölçüldü. Kan basıncı, oturur durumda, sağ koldan ve en az beş dakikalık dinlenmeden sonra ölçüldü.

İstatistiki değerlendirme SPSS 10.05 istatistik programı kullanılarak eşlenmemiş seri t testi ile gerçekleştirildi.

BULGULAR

TSH ve sT4 değerlerine göre tüm grupta hastaların 27 sinde (%3.6) subklinik hipotiroidi mevcuttu. Bu hastaların 22 si kadın (%81.48), 5'i erkekti (%18.52). Ötiroid gruptaki hastalarda TSH değeri 1.80 ± 0.95 $\mu\text{U/mL}$, subklinik hipotiroid hastalarda ise 6.89 ± 1.05 $\mu\text{U/mL}$ idi. Gruplar arasındaki istatistiki fark ileri derecede anlamlı bulundu ($p:0.000$). Ötiroid hastaların sT4 düzeyi 16.89 ± 3.7 pmol/L, subklinik hipotiroid hastaların ise 11.56 ± 1.42 pmol/L idi. Gruplar arasındaki fark anlamlı idi ($p:0.000$).

Çalışmadan elde edilen diğer bulgular şu şekilde sıralanabilir.

1. Yaş: ötiroid grupta 48.5 ± 11.4 , subklinik hipotiroid (SH) grupta 50 ± 6.6 yıl idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p:0.702$).

2. Arter kan basıncı: ötiroid grupta sistolik 134 ± 35 mmHg, diastolik 89 ± 13 mmHg, SH grupta sistolik 140 ± 18 mmHg, diastolik 89 ± 44 mmHg idi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (sırası ile $p:0.285$, $p:0.445$).

3. Total kolesterol: ötiroid grupta 266.21 ± 65.28 mg/dL, SH grupta 289.56 ± 49.44 mg/dL idi. Gruplar arasındaki fark anlamlı değildi ($p:0.290$).

4. Trigliserid: Ötiroid grupta 307.42 ± 205.41 mg/dL, SH grupta 278.26 ± 61.73 mg/dL idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p:0.139$).

5. HDL kolesterol: Ötiroid grupta 42.74 ± 11.91 mg/dL, SH grupta 44.33 ± 10.58 mg/dL idi. Aradaki fark anlamlı değildi ($p:0.746$).

6. LDL kolesterol: Ötiroid grupta 171.7 ± 73.84 mg/dL, SH grupta 182.83 ± 43.8 mg/dL idi. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p:0.716$).

7. VLDL kolesterol: Ötiroid grupta 51.71 ± 23.03 mg/dL, SH grupta 46.3 ± 12.2 mg/dL idi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p:0.538$).

8. Vücut kütle indeksi (VKİ): Ötiroid grupta 29.17 ± 4.14 kg/m², SH grupta 29.5 ± 4.32 kg/m² idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p:0.848$).

TARTIŞMA

Hipotiroidinin lipoprotein profilinde neden olduğu değişikliklerden LDL reseptör aktivitesinde azalma, karaciğerde trigliserid yapımında artma ve periferik dokularda kullanımında azalma, apolipoproteinlerde kalitatif ve kantitatif bozukluklar ve lipid metabolizmasında işlev gören enzimlerin aktivitelerinin

deki çeşitli bozuklukların sorumlu olduğu bilinmektedir (1,2,9).

Sekonder hiperlipidemi birçok hastalığın seyri ve ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkan hiperlipoproteinemidir. Etiyolojik nedenine göre lipoprotein fraksiyonları değişiklik gösterir. Primer hiperlipoproteinemiler ile arasındaki başlıca fark neden ortadan kaldırıldığı zaman lipid değerlerinin de düzelmesidir. Sık görülen etyolojik nedenleri diabetes mellitus, şişmanlık, hipotiroidi, kronik böbrek hastalıkları, alkolizm, ve glukokortikoidler, tiazid diüretikleri, oral kontraseptif ilaçların kullanılmasıdır. Klinik hipotiroidi sekonder hiperlipoproteineminin iyi bilinen bir nedenidir, tipik semptom ve bulguları nedeni ile tanısı kolaydır. Ancak, subklinik hipotiroidi birçok hastada herhangi bir spesifik semptom ve bulgu olmaksızın hafif derecede nöromusküler semptomlar ve başta lipid metabolizması olmak üzere çeşitli metabolik bozukluklara neden olabilmektedir (11,15).

Bu çalışmada hiperlipidemik hastalarda subklinik hipotiroidi sıklığı %3.6 bulunmuştur. Literatürde %2.6 ile 10 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (6,10,14,18). Bu farklılıklardan yaş, seks, iyot alımı ve hasta sayısı gibi faktörler sorumlu olabilir. Bizim çalışmamızda bulduğumuz oran literatürde bildirilen oranlarla uyumluluk göstermekle birlikte hasta sayısı fazla olan çalışmalarda sıklıktan daha düşüktür. Lipid polikliniğimize başvuran hastaların çoğunluğunun daha önce genel dahiliye veya endokrinoloji polikliniklerinde tetkiklerinin yapılması ve subklinik hipotiroidi tanısı konulan hastaların bu polikliniklerde tedavi edilmesi düşük sıklıktan sorumlu olabilir. Subklinik hipotiroidik hastaların büyük çoğunluğu diğer çalışmalarda olduğu gibi kadındı.

Polikliniğimizde subklinik hipotiroidi tanısı konulan hastaların bir kısmının daha önce yapılan tetkiklerinde hiperlipidemi saptandı-

ğı ve çeşitli hipolipemik ilaçlarla tedavileri-ne başlandığı dikkat çekmiştir. Hipolipemik ilaçlar hipotiroidik hastalarda yeterli ölçüde etkili değildir. Ayrıca, özellikle statin grubu ilaçların yan etkileri hipotiroid hastalarda daha sık görülmekte ve ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir.

Çalışmanın sonuçları hiperlipidemik hastalarda ilaç tedavisine başlanmadan önce sekonder hiperlipidemi nedenlerinin titizlikle araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aviram M, Lubonhitzky R, Brook JG: Lipid and lipoprotein pattern in thyroid dysfunction and the effect of therapy. *Clin Biochem* 15: 62 (1982).
2. Bribdley DN, Salter AM: Hormonal regulation of the hepatic low density lipoproteins: relationship with the secretion of very low density lipoproteins. *Prog Lip Res* 30: 349 (1989).
3. Canosis GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160: 526 (2000).
4. Chu WJ, Crapo ML: The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4591 (2001).
5. Danose MD, Ladenson VV, Meinert CL, Dowe NR: Efficacy of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2993 (2000).
6. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJP, Wiersinga WM: Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med* 155:1490 (1995).
7. Evered DC, Ormston BJ, Swith PA, Hal R, Bird T: Grades of hypothyroidism. *Br Med J* 1:657 (1973).
8. Gombert MM, Frishman WH: Thyroid hormone and cardiovascular disease. *Am Heart J* 135:187 (1998).
9. Heimberg M, Olubadewo JO, Wilcox HG: Plasma lipoproteins and regulation of hepatic metabolism of fatty acids in altered thyroid states. *End Rev* 6:590 (1985).
10. Helfand M, Redfein CC: Screening for thyroid disease: an update. *Ann Intern Med* 129:144 (1998).
11. Kahaly GJ: Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 10:665 (2000).
12. Kene N, Makita H, Yuri K, Lizuka N, Kawasaki K: association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the Coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 78:393 (1994).
13. McDermott M, Ridgway CE: Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4585 (2001).
14. Michalopoulou G, Alcvizaki M, Pippingos G: High serum cholesterol levels in persons with "high-normal" TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 138:141 (1998).
15. Monzani F, Caraccio N, Del Guera P, Casolaro A, Ferrannini E: Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T4 replacement therapy. *Clin Endocrinol* 51:237 (1999).
16. Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, Miano G, Dionisio P, Grossi E: Prevalence of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *J Endocrinol Invest* 22:693 (1999).
17. Ross DS: Subclinical hypothyroidism. "Thyroid, editor: Braverman LE, Utiger RD, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2000)", Sayfa: 1001.
18. Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallou C, Miltiadou G, Liperopoulos E, Elisaf M: the incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. *Thyroid* 9:365 (1999).
19. Watsk JG, Koeniger MA: Prevalence of iatrogenic hyperthyroidism in a community hospital. *J Am Board Fam Pract* 11:175 (1998).