

Subklinik Hipertiroidizmde Metabolik Parametrelerin Değerlendirilmesi ve Anti-Tiroid Tedavinin Etkileri¹

EVALUATION OF METABOLIC PARAMETERS IN SUBCLINICAL HYPERTHYROIDISM AND THE INFLUENCE OF ANTI-THYROID TREATMENT

Mustafa AKKOYUN*, İlhan TARKUN**, Berrin ARSLAN***, Zeynep CANTÜRK**

* Uz.Dr., Özel Akademi Hastanesi,

** Yrd.Doç.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD,

*** Prof.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD, KOCAELİ

Özet

Amaç: Subklinik hipertiroidizm; TSH düzeyinin düşük fakat dolaşan serbest tiroid hormon düzeylerinin normal olduğu bir durum olarak tanımlanır. Son yıllarda, subklinik hipertiroidizmin, aşikar hipertiroidizme ilerleme, kalp ve kemik üzerine olumsuz etkileri gibi üç potansiyel riskinden bahsedilmektedir. Hastalığın tedavi edilmesi veya edilmemesi henüz açık değildir. Çalışma, endojen subklinik hipertiroidili olgularda, tiroid hormonlarının metabolik ve kemik dokusundaki etkisini göstermek ve anti-tiroid tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Endojen subklinik hipertiroidi saptanan 40 hasta ve 30 sağlıklı olgu sırasıyla hasta ve kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. AST, ALT, ALP, kalsiyum, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, LDL-kolesterol, ferritin, sex-hormon binding globulin (SHBG) düzeyleri grup I (tedavi öncesi), II (kontrol), III (tedavi sonrası)'de çalışıldı. Hastalar ortalama 4 ay tedavi almıştır. İstatistiksel anlam ifade etmesi için gruplardaki premenapozal kadınların dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) yöntemi ile femur boynu ve L 2-4 kemik mineral dansitometreleri (KMD) ölçüldü.

Bulgular: Hasta grubunda tedavi öncesi ortalama TSH, total kolesterol, LDL-kolesterol değerleri ve femur boynu KMD'si kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.01$). Ortalama ALP, SHBG, değerleri grup I'de grup II'den anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.01$). Ortalama TSH, total kolesterol değerleri tedavi sonrası arttı. Tedavi sonrası ortalama LDL-kolesterol, femur boynu KMD'sinde artma ve SHBG değeri azalma eğiliminde olmasına rağmen, grup I ve grup III arasında fark yoktu. Ortalama ALP, SHBG değerleri grup III'de grup II'den anlamlı olarak daha yüksekti

Sonuç: Sonuç olarak; aşikar hipertiroidizme ilerleme veya kalp ve kemik üzerine olumsuz etkilerin kanıtı yoksa, anti-tiroid tedaviden ziyade, bütün hastaların düzenli aralıklarla klinik ve laboratuvar takibinin yapılması kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Subklinik hipertiroidizm, Anti-tiroid tedavi, Metabolizma

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:450-458

Summary

Purpose: Subclinical hyperthyroidism is defined as a state in which TSH is low but circulating free thyroid hormone levels are normal. We planned this study to evaluate the metabolic effects of the disease on the peripheral and bone tissues and the influences of the antithyroid treatment.

Material and Method: Forty patients with a diagnosis of endogenous subclinical hyperthyroidism and thirty healthy individuals were enrolled as the patient and the control group, respectively. The levels of AST, ALT, ALP, calcium, total cholesterol, triglyceride, HDL, VLDL, LDL-cholesterol, ferritin, SHBG were studied in group I (before the treatment), II (control) and III (after the treatment). Patients were treated for 4 months. For the purpose of statistical meaningful, bone mineral density (BMD) of the femur-neck and L 2-4 were also measured by DEXA only in premenopausal women in all groups. The mean values of TSH, total cholesterol, LDL-cholesterol and BMD of the femur-neck before treatment were significantly lower in the patient group than in the control group ($p<0.01$). The mean values of ALP, SHBG, were significantly higher in group I than group II ($p<0.01$). The mean values of TSH, total cholesterol were increased after the treatment. Although the mean values of LDL-cholesterol, BMD of the femur-neck were tended to be increased and SHBG was tended to be decreased after the treatment, there were no difference between group I and group III. The mean values of ALP, SHBG were significantly higher in group III than in group II.

Conclusion: In conclusion; if there are no progression to overt hyperthyroidism or the evidence of unfavourable cardiac and bone effects, we believe that all patients with endogenous subclinical hyperthyroidism should undergo periodic clinical and laboratory assessments instead of anti-thyroid treatment.

Key Words: Subclinic hyperthyroidism, Anti-thyroid treatment, Metabolism

T Klin J Med Sci 2003, 23:450-458

Subklinik hipertiroidizm; serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin düşük fakat dolaşan serbest tiroid hormon düzeylerinin (ST3, ST4) normal sınırlarda olduğu bir durum olarak tanımlanır (1).

Düşük TSH, daha çok yerine koyma veya toksik olmayan guatrda boyut küçültme amacıyla supresyon dozunda tiroid hormon tedavisi sonucu iyatrojenik olarak ortaya çıkabildiği gibi, serbest tiroksin (sT4) ile serbest triiyodotironini (sT3) normal sınırlarda tutan, ancak hipofizer TSH'ı baskılayan endojen tiroid hormon üretiminden de kaynaklanabilir (2-4).

Hastalığın semptom ve bulguları aşikar hipertiroidizmdeki gibi belirgin olmadığından, genel sağlık ve hayat kalitesi üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda; subklinik hipertiroidizmin aşikar hipertiroidizme ilerleme, kalp ve kemik üzerine olumsuz etkileri gibi üç potansiyel riskinden bahsedilmektedir (5). Ekzojen subklinik hipertiroidili hastalarda atrial fibrilasyonun artmış mortalite ile birlikte rapor edilmesi (6) ve sonuçlar çelişkili olsa da özellikle postmenapozal kadınlarda kemik mineral dansitesinde azalma olduğunun ileri sürülmesi hastalığın ciddi bir problem olduğunu göstermektedir (7).

Bu bulgulara rağmen, subklinik hipertiroidizmin tedavisi henüz tartışmalıdır. Araştırmacıların çoğu subklinik hipertiroidi vakalarında ötiroidizmin sağlanması gerektiğini ileri sürerken, bir kısmı ise tedavinin sadece seçilmiş vakalarda ve özel durumlar için gerekli olduğunu savunmaktadır (2,5,8,9).

Çalışma, endojen subklinik hipertiroidili olgularda, tiroid hormonlarının metabolik ve kemik dokusundaki etkisini göstermek ve anti-tiroid tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğine başvuran, endojen subklinik hipertiroidizm tanısı konan 40 hasta (37 kadın, 3 erkek; ortalama yaş 40, 92

±12,83), (grup I) çalışmaya alındı. Subklinik hipertiroidizm tanısı, 1 ay içerisinde 2 kez tekrarlanan biyokimyasal tetkiklerde serum TSH düzeyinin 0,4 µIU/ml'den düşük, serum sT3 ve sT4'ün normal referans aralığında olmasıyla konuldu. Çalışma protokolüne göre; psikiyatrik rahatsızlıklar, hipofizer ve hipotalamik yetmezlik, gebelik, çeşitli medikasyonlar (dopamin, dopamin agonistleri, glukokortikoidler, somatostatin, aspirin, fenflofenac, furosemid) gibi TSH'ı baskılayan sekonder sebepler, ayrıca kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus, Cushing hastalığı veya sendromu, paratiroid hastalığı saptananlar ve kalsitonin, vitamin D, östrojen gibi hormon tedavisi alanlar çalışma dışında bırakıldılar. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin değişik polikliniklerine başvuran tamamen sağlıklı 30 olgu (28 kadın, 2 erkek; ortalama yaş 39,63 ± 9,05) ise kontrol grubu (grup II) olarak alındı.

Her iki gruptaki hastaların rutin biyokimyasal testleri, tiroid fonksiyon testleri, serum TSH düzeyleri, elektrokardiyogramları ve kemik mineral dansiteleri tayin edildi. Grup I'deki hastaların ilaveten subklinik hipertiroidi etyolojisini saptamak amacıyla tiroid sintigrafileri çekildi.

Serum ferritin ve SHBG düzeyleri "immünometric assay" yöntemi ile belirlendi. Serum sT3, sT4 düzeyleri "chemiluminescent immunoassay", üçüncü jenerasyon hassas TSH ise "two site chemiluminescent immunometric assay" yöntemleri ile "Immulate 2000"(DPC) kitleri kullanılarak tayin edildi.

Kemik mineral dansitesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalında, Norland XR-36 (Norland, Ford Atkinson WI) cihazı kullanılarak DEXA yöntemi ile tespit edildi.

Tüm tetkikler tamamlandıktan sonra, Grup I'deki hastalara propiltiourasil (PTU) 3x50 mg/gün dozunda başlandı. Hastalar her 30-45 günde bir kontrole çağırılarak, ilaca yanıt ve yan etkileri belirlemek için, öykü, fizik muayene ve tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, TSH düzeyleri değerlendirildi. Hastalar ortalama 4 ay tedavi edildi. TSH düzeyleri normale dönen

Tablo 1. Grup I (subklinik hipertiroidi) ve Grup II'de (kontrol) laboratuvar verilerin karşılaştırılması

	Grup I ort. ± SS	Grup II ort. ± SS	P
N (K / E)	40 (37 / 3)	30 (28 / 2)	
Yaş	40,92 ± 12,83	39,63 ± 9,05	0,640
BKİ (kg / m ²)	26,89 ± 6,84	26,44 ± 4,64	0,743
ST3 (1,8-4,2 pg/ml)	3,254 ± 0,61	3,422 ± 0,46	0,212
ST4 (0,8-1,9 ng/dl)	1,382 ± 0,31	1,324 ± 0,16	0,325
TSH (0,4-4,5 µIU/ml)	0,1469 ± 0,13	1,3772 ± 0,75	P<0.01*
AST (0-37 U/L)	15,50 ± 4,45	19,37 ± 6,22	P<0.01*
ALT (0-40 U/L)	15,88 ± 5,19	18,43 ± 7,28	0,09
ALP (37-147 U/L)	81,43 ± 26,46	65,07 ± 19,98	P<0.01*
Kalsiyum (8,4-10,2 mg/dl)	9,265 ± 0,04	9,384 ± 0,03	0,238
Kolesterol (140-200 mg/dl)	175,33 ± 47,98	201,27 ± 36,46	P<0.05*
Trigliserid (40-150 mg/dl)	106,08 ± 65,85	111,27 ± 64,10	0,742
HDL (35 < mg/dl)	47,90 ± 14,01	51,40 ± 12,40	0,281
VLDL (mg/dl)	24,23 ± 27,25	22,43 ± 13,15	0,741
LDL (mg/dl)	108,55 ± 35,20	125,63 ± 30,01	P<0.05*
Ferritin (K: 9-120 ng/ml) (E: 18-370 ng/ml)	35,015 ± 25,879	39,750 ± 227,151	0,461
SHBG (2-180 nmol/L)	67,951 ± 35,444	43,530 ± 25,657	P<0.01*

* istatistiksel olarak anlamlı

(laboratuvar olarak ötiroid) hastaların tedavileri sonlandırılarak, tiroid sintigrafisi dışında tüm başlangıç parametreleri yeniden çalışıldı (grup III).

Her üç gruptan elde edilen veriler MS Office Excel programında bir veri tabanı hazırlanarak "SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows Version 10.0"da analiz edildi ve gruplar karşılaştırıldı. Test edilen grupların parametrik varsayımlara uyma durumuna ve bağımlı veya bağımsız grup olma özelliklerine göre uygun testler seçildi. Bu kapsamda "Independent Samples t test" (Student t testi), "Mann-Whitney U test", "Paired Sample t test", "Wilcoxon Sign Rank test", "Pearson ve Spearsman's" korelasyon testleri kullanıldı. Analizlerin istatistiksel anlamlılık düzeyi p < 0,05 olarak alındı.

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı ile başlandı ve tüm katılımcılardan yazılı onam alındı.

Bulgular

Grup I (subklinik hipertiroidi) ve grup II'deki (sağlıklı kontrol) olguların laboratuvar ve kardiyak

verilerinin karşılaştırılması Tablo 1'de sunulmuştur. Hastaların yapılan sintigrafilerinde, %37 diffüz hiperplazik tiroid bezi, %28 hipoaktif ve hiperaktif multinodüler hiperplazik tiroid bezi, %28 hipoaktif multi nodüler hiperplazik tiroid bezi, %5 hiperaktif tek nodül, %2 oranında ise hiperaktif multinodüler hiperplazik tiroid bezi saptandı. Grup I ve grup II'deki olguların ortalama sT3 ve sT4 düzeyleri benzerken, grup I'de ortalama TSH düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı. ALP ve SHBG düzeyleri grup I'de, grup II'den anlamlı olarak daha yüksek, total kolesterol ve LDL-kolesterol ise düşük saptandı. Ortalama AST düzeyi grup II'de anlamlı olarak artmış bulundu. Çalışma protokolüne göre, PTU başlanan hastalarda ortalama tedavi süresi 4 aydı. Hastalarda tedavi süresince herhangi bir yan etki gözlenmedi. Bununla birlikte, tedavi başlanan hastalardan 10 hasta tedaviyi kendi istekleriyle bıraktı. Tedaviyi tamamlayan 30 hasta (27 kadın, 3 erkek) grup III'ü oluşturdu.

Hasta grubunda başlangıç (grup I) ve tedavi sonrası parametreler (grup III) Tablo 2'de karşılaştırılmıştır. Beklenildiği gibi tedaviyle TSH düzeyi

Tablo 2. Grup I (tedavi öncesi) ve Grup III'de (tedavi sonrası) laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Grup I ort. ± SS	Grup III ort. ± SS	P
N (K / E)	40 (37 / 3)	30 (27 / 3)	
ST3 (1,8-4,2 pg/ml)	3,217 ± 0,66	3,299 ± 0,57	0,528
ST4 (0,8-1,9 ng/dl)	1,373 ± 0,03	1,393 ± 0,21	0,608
TSH (0,4-4,5 µU/ml)	0,16 ± 0,02	0,89 ± 0,03	P<0.01*
AST (0-37 U/L)	15,70 ± 4,30	20,77 ± 5,29	P<0.01*
ALT (0-40 U/L)	16,07 ± 5,58	22,53 ± 9,22	P<0.01*
ALP (37-147 U/L)	82,63 ± 28,97	88,30 ± 29,60	0,200
Kalsiyum (8,4-10,2 mg/dl)	9,265 ± 0,04	9,206 ± 0,04	0,756
Kolesterol (140-200 mg/dl)	179,44 ± 45,62	201,03 ± 48,07	P<0.05*
Trigliserid (40-150 mg/dl)	109,83 ± 70,20	113,90 ± 79,05	0,547
HDL (35 < mg/dl)	50,10 ± 14,64	51,03 ± 12,59	0,741
VLDL (mg/dl)	25,97 ± 30,84	22,47 ± 15,63	0,383
LDL (mg/dl)	111,27 ± 36,96	123,13 ± 43,55	0,123
Ferritin (K: 9-120 ng/ml) (E: 18-370 ng/ml)	31,913 ± 22,799	25,257 ± 18,378	0,091
SHBG (2-180 nmol/L)	72,292 ± 38,417	60,117 ± 27,856	0,178

* istatistiksel olarak anlamlı

anlamlı olarak yükselmiştir. AST, ALT, total kolesterol düzeyleri tedavi sonrası anlamlı olarak yükseldi. Tedavi sonrası ALP, LDL-kolesterol düzeyinde artma, SHBG ve ferritin düzeyinde azalma saptanmasına rağmen, istatistiksel olarak anlam ifade etmiyordu.

Tedavi sonrası parametrelerin (grup III), kontrol grubuyla (grup II) karşılaştırılması ise Tablo 3'de sunulmuştur. Tedavi öncesi ortalama AST değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmışken, tedavi sonrası kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Serum ALT, kalsiyum, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, VLDL ve LDL-kolesterol düzeyleri arasında fark yoktu. Ortalama ALP düzeyi tedavi sonrasında da kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Grup I ve grup II istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ortalama ferritin değeri benzerken, tedavi sonrası ortalama ferritin düzeyi azaldığından grup III ve grup II arasında anlamlı bir fark oluştu. Ortalama SHBG düzeyi tedavi sonrası da kontrol grubu ortalama değerinden anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen, tedavi öncesine göre düşme eğilimindeydi.

Çalışma kapsamındaki endojen subklinik hipertiroidizimli hastalarda, subklinik hipertiroidizmin kemik üzerindeki etkilerini saptamada istatistiksel olarak anlamlı verilerin elde edilmesi için, erkek ve post-menapozal kadın hastalar yeterli sayıya ulaşamadıklarından, bu olgular değerlendirme harici tutuldu. Buna göre 3 grup sırasıyla 31, 27 ve 22 pre-menapozal kadından oluştu. Bunlar grup I(k), grup II(k) ve grup III(k) olarak isimlendirildi. Her 3 grubun ALP, kalsiyum ile femur boynu ve L2-4 kemik mineral dansiteleri verileri Tablo 4, 5 ve 6'da karşılaştırılmıştır. Ortalama ALP düzeyi grup I'de, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (p=0.027), tedavi sonrası düzeylerde belirgin bir değişiklik gözlenmedi. Femur boynu kemik mineral dansitometresi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı (p=0.004), tedavi ile değerler yükselmesine rağmen istatistiksel anlam ifade edecek değerlere ulaşamadı.

Tartışma

Çalışmamızda, endojen subklinik hipertiroidili hastalarda AST, ALT ortalama değerleri tedavi öncesi normal referans aralığında olmasına rağmen

Tablo 3. Grup III (tedavi sonrası) ve grup II (kontrol) laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	GrupIII ort. ± SS	Grup II ort. ± SS	p
N (K/E)	30 (27/3)	30 (28/2)	
sT3 (1.8-4.2 pg/ml)	3.299±0.37	3.422±0.46	0.362
sT4 (0.8-1.9 ng/dl)	1.193±0.21	1.324±0.16	P<0.01*
TSH (0.4-4.5 µIU/ml)	0.896±0.32	1.377± 0.75	P<0.01*
AST (0-37 U/L)	20.77±5.29	19.37±6.22	0.352
ALT (0-40 U/L)	22.53±9.22	18.43±7.28	0.061
ALP (37-147 U/L)	88.3±29.6	65.07±19.98	P<0.01*
Kalsiyum (8,4-10,2 mg/dl)	9.206±0.04	9.384±0.03	0.088
Kolesterol (140-200 mg/dl)	201.03±48.07	201.27±36.46	0.983
Trigliserid (40-150 mg/dl)	113.90±79.05	111.27±64.10	0.888
HDL (35 < mg/dl)	51.03±12.59	51.40±12.40	0.910
VLDL (mg/dl)	22.47±15.63	22.43±13.15	0.993
LDL (mg/dl)	123.13±43.35	125.63±30.01	0.796
Ferritin (K: 9-120 ng/ml) (E: 18-370 ng/ml)	25.257±18.378	39.370±27.151	P<0.05*
SHBG (2-180 nmol/L)	60.117±27.856	43.530±25.657	P<0.05*

* istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4. Grup I(k) ve II (k)'deki premenapozal kadınların kemik etkilerinin karşılaştırılması

	Grup I(k)ort. ± SS	Grup II (k) ort. ± SS	p
N	31	27	
Yaş	36.16±9.11	38.11±8.18	0.398
BKİ (kg/m ²)	25.47±5.10	25.81±4.13	0.788
ALP (37-147 U/L)	78.23±23.70	64.81±20.70	p<0.05*
Kalsiyum (8.4-10.2 mg/dl)	9.339±0.03	9.342±0.03	0.974
F-boynu KMD (g/cm ²)	0.862±0.01	0.944±0.01	P<0.01*
L2-4 KMD (g/cm ²)	1.025±0.01	1.054±0.01	0.363

*istatistiksel olarak anlamlı

men, tedavi sonrası yine normal sınırlarda kalmak üzere anlamlı olarak yükseldiler. Bu artış muhtemelen tedavi amacıyla kullanılan PTU etkisinden kaynaklanmaktadır (10).

Endojen subklinik hipertiroidili hastalarda lipid profili incelendiğinde, tedavi öncesi açlık ortalama total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. Parle ve arkadaşları, subklinik hipertiroidili olgularda açlık ortalama kolesterol değerinde kontrol grubuna göre %12.2'lik bir azalma olduğunu rapor

ederlerken, LDL-kolesterol ve lipit fraksiyonlarında anlamlı fark bulamamışlardır (11). Bizim olgularımızda açlık ortalama kolesterol değerindeki düşüş %12.8 civarındaydı. Tedavi öncesi total ve LDL-kolesteroldeki değişiklikler, tedavi sonrası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. Yukarıdaki çalışmalarla tutarlı olan bulgularımız neticesinde endojen subklinik hipertiroidili hastalarda her iki parametredeki düşüş, tiroid hormonlarının doku düzeyinde, lipit metabolizması üzerine reseptör

Tablo 5. Grup I(k) ve Grup III(k)'da premenapozal kadınların kemik etkilerinin karşılaştırılması

	Grup I(k)ort. ± SS	Grup III (k) ort. ± SS	p
N	31	22	
ALP (37-147 U/L)	78.23±23.70	86.64±28.67	0.242
Kalsiyum (8.4-10.2 mg/dl)	9.339±0.03	9.314±0.03	0.875
F-boynu KMD (g/cm ²)	0.862±0.01	0.899±0.01	0.961
L2-4 KMD (g/cm ²)	1.025±0.01	1.034±0.01	0.445

Tablo 6. Grup III(k) ve grup II(k)'da premenapozal kadınların kemik etkilerinin karşılaştırılması

	Grup III(k)ort. ± SS	Grup II (k) ort. ± SS	p
N	22	27	
ALP (37-147 U/L)	86.64±28.67	64.81±20.70	P<0.01*
Kalsiyum (8.4-10.2 mg/dl)	9.314±0.03	9.342±0.03	0.747
F-boynu KMD (g/cm ²)	0.899±0.01	0.944±0.01	0.099
L2-4 KMD (g/cm ²)	1.034±0.01	1.054±0.01	0.574

*istatistiksel olarak anlamlı

aracılığıyla veya reseptörden bağımsız yollarla direk etkisi olduğunu gösterebilir.

Ferritin, demir eksikliği ve demir yüklenmesi durumlarının tanı ve takibinde yararlanan, demir depolarının göstergesi olan bir proteindir. Serum ferritin düzeyleri demir depolarındaki değişikliklerden bağımsız olarak karaciğer hastalıkları, maligniteler ve inflamasyonda yükselebilir. Tiroid fonksiyonlarındaki değişikliklerin de serum ferritin düzeyini etkilediği ileri sürülmüş ve hipertiroidizmde arttığı rapor edilmiştir (12,13). Ancak bu konudaki çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Takamatsu ve arkadaşları, hipertiroidili hastalarda serum ferritin düzeylerinde değişiklik saptamamışlardır (14).

Bizim çalışmamızda da, endojen subklinik hipertiroidili hastaların ortalama ferritin düzeyleri kontrol grubundan farklı değildi ve tedavi sonrası düşme eğiliminde olmasına rağmen, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında yine anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak tedavi sonrası ortalama ferritin düzeyi kontrol grubundan daha düşük tespit edildi. Son bulgumuz; hipertiroidizmin anti-tiroid ajanlar-

la tedavi edilmesiyle, tiroid hormon değerlerindeki düşmeye paralel olarak, serum ferritin düzeylerinde azalmanın gösterildiği Macaron ve Macaron ile Takamatsu ve arkadaşlarının bulgularını desteklemektedir (12,14).

SHBG; karaciğerde sentezlenen ve steroid hormonların hedef hücrelere dağılımını düzenleyen transport sisteminin bir parçasıdır (15). In vitro çalışmalarda, SHBG'in hem uyarıcı hem de inhibitör faktörler tarafından kompleks bir regülasyonu olduğu, insülin veya IGF-I'in SHBG mRNA düzeylerini azalttığı, östrojen ve triiyodotironinin ise SHBG mRNA düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (16,17). Subklinik hipotiroidizm ve hipertiroidizmli hastalarda değişken SHBG düzeyleri gözlemlenmiştir (15,18,19). Değişkenlik SHBG düzeylerini regüle eden diğer faktörlere bağlı olabilir. Bu gözlemlere dayanarak, biz de çalışmamızda endojen subklinik hipertiroidili hastalarda SHBG düzeyini değerlendirdik. Tedavi öncesi ortalama SHBG düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Ekzojen subklinik hipertiroidili hastaların oluşturduğu daha önceki iki çalışmada sonuçlar bulguları-

mızı desteklemektedir (20,21). Karşıt olarak, Lecomte ve arkadaşları ile Földes ve arkadaşları ekzojen subklinik hipertiroidili hastalarda SHBG düzeyinde herhangi bir farklılık saptamamıştır (19,22).

Ekzojen subklinik hipertiroidili hastaların SHBG düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı artış tespit eden Gabriella ve arkadaşları ek olarak, ne BKİ ne de yaşın tiroid hormonuna bağlı SHBG artışında bir etkisi olmadığını ve premenapozal ve postmenapozal kadınlarda da SHBG düzeyi açısından herhangi bir fark bulunmadığını rapor etmişlerdir (20). Biz de; hem grup I hem de grup II'de yaş, TSH ve BKİ ile SHBG arasında anlamlı bir ilişki tespit edemedik.

Çalışmadan elde ettiğimiz veriler, subklinik hipertiroidizmin, SHBG düzeylerini etkileyebileceğini göstermektedir. Tiroid hormonlarının doku düzeyinde metabolik etkisini belirleme açısından önemli bir sonuçtur. Ancak tedavi öncesi ortalama SHBG değerleri tedavi sonrası azalma eğiliminde olmasına rağmen, iki grup (grup I–grup III) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,178$). Bu durum belki de çalışmaya katılan hastalarda tedavi süresinin kısa olmasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda hem grup I hem de grup I (k)'da ortalama total ALP düzeyi normal referans aralığında olmasına rağmen, yaş, seks ve BKİ eşleştirilmiş kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Hipertiroidili hastalarda karaciğer biyokimyasal testlerinde bozukluklar daha önceki çalışmalarda tanımlanmıştır ve hipertiroidizme bağlı rapor edilen değişikliklerin prevalansı %15 ile %76 arasındadır (10,23-25). ALP yüksekliği en sık tespit edilen anormal parametredir ve artmış osteoblastik aktiviteye bağlı kemik kaynaklı ALP izoenziminin bu anormallikten sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (10,23-26). Tedavi sonrası da (grup III ve grup III(k)) ortalama total ALP düzeyi normal sınırlarda olmasına rağmen, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yine anlamlı artış tespit edildi. Cooper ve arkadaşları ile Miao–Ju Huang ve arkadaşları da hipertiroidili hastalarda anti-tiroid ilaçlarla tedavi sonrasında total ALP düzeyini kontrol grubundan yüksek saptamışlar ve bunun

da kemik izoenzimidenden kaynaklandığını belirtmişlerdir (25,23). Hipertiroidili hastalardaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası total ALP değişiklikleri ile benzer olan bulgularımız, endojen subklinik hipertiroidili hastalarda periferik tiroid hormon aktivitesindeki minimal artışı yansıtan bir başka sonuç olarak değerlendirilebilir.

Aşık hipertiroidili hastalarda artmış kemik “turnover”ı söz konusudur ve osteoporoz açısından risk altındadırlar (27). Tiroid fonksiyonunun normalleşmesi kemik mineral dansitesinde artmayı izleyen kemik “turnover”ında azalmayla birlikte (27). Son yıllarda dikkatler subklinik hipertiroidizme odaklanmış, kemik mineral dansitesinin azalması ve artan kemik “turnover”ı için muhtemel risk olduğu düşünülmüştür. Ancak subklinik hipertiroidizmin kemik üzerine olan etkileri ile ilgili raporlar çelişkilidir. Daha önceki gözlemlerde uzun süreli LT4 kullanımı ile TSH'yı baskılayıcı tedavinin hem premenapozal hem de postmenapozal kadınlarda kemik dansitesini azalttığı rapor edilmiştir (28-30). Faber ve arkadaşları, ekzojen subklinik hipertiroidizimli kadın hastaların oluşturduğu 13 çalışmanın meta-analizinde lumbar vertebra, femur boynu ve distal ön kol kemik mineral dansitesi belirlenen premenapozal kadınlarda, baskılanmış TSH'nın azalmış kemik kitlesi ile ilişkili olmadığını saptarlarken, karşıt olarak postmenapozal kadınlarda artmış kemik kitle kaybını rapor etmişlerdir (31). Endojen subklinik hipertiroidili hastalarda yapılan çalışmalar kısıtlı olmasına rağmen, üç farklı çalışmada premenapozal kadınlarda femur boynu ile lumbar vertebra kemik mineral dansitesinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma saptanmamıştır (32-34).

Bizim çalışmamızda ortalama Ca^{+2} değeri her üç grup arasında değişmezken, tedavi öncesi ortalama femur boynu kemik mineral dansitesi kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük tespit edildi. Ortalama femur boynu kemik mineral dansitesinde tedavi sonrası kontrol grubuyla fark bulunamaması ve başlangıçta femur boynu kemik mineral dansitesindeki azalmayla ilişkili olan ortalama total ALP yüksekliği artmış kemik “turnover”ı lehine değerlendirilebilir. Ancak endojen subklinik hipertiroidili premenapozal kadınların L 2-4

KMD'lerinde her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Riggs ve arkadaşları kadınlarda femur boynu KMD'sinde yaşla (20–90 yaş arasında) %58 oranında azalma olduğunu bildirdiğinden (35), endojen subklinik hipertiroidili premenapozal kadınlarda femur boynu kemik mineral dansitesindeki azalmadan tek başına tiroid hormon fazlalığının sorumlu olduğunu söylemek güç olacaktır.

Bütün bu gözlemlere rağmen, subklinik hipertiroidizmin tedavisi hakkında henüz yeterince kanıt yoktur. Düşük serum TSH'sı özellikle yaşlı hastalarda sıklıkla geçici olduğundan, bu durumun kalıcılığından emin olmak gerekir. Eğer serum TSH düşüklüğü sebat eder, ancak aşikar hipertiroidizme ilerlemezse, kemik ve kalp üzerine belirgin olumsuz etkiler yapmazsa, anti-tiroid ilaçlarla tedaviden ziyade dikkatli takip belki de bu hastaların izlenmesinde en iyi yol olarak önerilebilir. Endojen subklinik hipertiroidizmin tedavisi ile ilgili çelişkili sonuçlara ışık tutacak, geniş vaka gruplarını içeren prospektif çalışmalar ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Franklyn JA, Subclinical hyperthyroidism. In: J.A.H.Wass, SM. Shalet eds. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford University Press New York 2002: 486-9.
2. Sarkis MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. Am J Med. 1996;100:217-23.
3. Charles ND. The many causes of subclinical hyperthyroidism. Thyroid 1996; 6:391-6.
4. Kasagi K, Takeuchi R, Misaki T, Kousaka T, Miyamoto S. Subclinical Graves' disease as a cause of subnormal TSH levels in euthyroid subjects. J. Endocrinol Invest 1997; 20:183-8
5. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. Thyroid 1998; 803-813.
6. Sawin CT, Geller A, Wolf Pa, Belanger AJ, Baker E. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 1994; 331:1249-52.
7. Wakasugi M, Wakao W, Tawata M, Gan N. Bone mineral density in patients with hyperthyroidism measured by dual energy X-ray absorptiometry. Clin Endoc (Oxf.) 1993; 38:283-6.
8. Rodbard H, Gharib H, Garcia M, Baskin HJ, Feld S, Cobin RH. AACE Commentary on subclinical hyperthyroidism. Endocrine Practice July/August 1999; 5:220-1.
9. Koutras AD. Subclinical hyperthyroidism. Thyroid Mar; 1999; 9(3):311-5.
10. Gürlek A, Çobankara V, Bayraktar M. Changes in biochemical tests at diagnosis and after propylthiouracil therapy for hyperthyroidism. Materia Medica Polona 1996; 28:103-6.
11. Parle J.V, Franklyn J.A, Cross K.W, Jones S.R. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. Clin Endocrinol 1992; 37:411-4.
12. Macaron CI, Macaron ZG. Increased serum ferritin levels in hyperthyroidism. Ann Intern Med 1982; 96:617.
13. Iwasa Y, Aida K, Yokomori N, Inoue M, Onaya T. Transcriptional regulation of ferritin heavy chain messenger RNA expression by thyroid hormone. Biochem Biophys Res Commun. 1990; 167:1279-85.
14. Takamatsu J, Majima M, Miki K, Kuma K, Mozaj T. Serum ferritin as a marker of thyroid action on peripheral tissues. J Clin Endocrinol Metab. 1985; 61:672-6.
15. Pugeat A, Crave JCH, Tourniaire J, Forest MG. Clinical utility of sex hormone binding globulin measurement. Horm Res 1996; 45:148-55.
16. Raggatt LE, Blok RB, Shane HP, Barlow JW. Effects of thyroid hormone on sex hormone-binding globulin gene expression in human cells. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75:116-20.
17. Payne KL, Loidl NM, Lim CF, Topliss DJ. Modulation of T3-induced sex hormone-binding globulin secretion by human hepatoblastoma cells. Eur J Endocrinol 1997; 137:415-20.
18. Faber J, Gam A, Siersbaek-Nielsen K. Improved sensitivity of serum thyrotropin measurement. Studies on serum sex hormone-binding globulin in patients with reduced serum thyrotropin. Acta Endocrinol 1990; 23:535-40.
19. Lecomte P, Lecureil N, Osorio-Salazar C, Lecureil M. Effects of suppressive doses of levothyroxine treatment on sex hormone binding globulin and bone metabolism. Thyroid 1995; 5:19-23.
20. Gabriella B, Marta S, Mirta G, Sergio D. Variations of sex hormone-binding globulin in thyroid dysfunction. Thyroid 1999; 9:273-7.
21. Faber J, Perrild H, Johansen H. Bone G11 protein and sex hormone binding globulin in non-toxic goiter: Parameters for metabolic status at tissue level. J Clin Endocrinol and Metab. 1990; 70:49-55.
22. Foldes J, Banos c, Lakatos p, Tarjan G. Serum sex hormone-binding globulin levels in thyroid diseases. Orv Hetil 1990; 131:1579-82.
23. Huang MJ, Li KL, Wei JS, Wu SS. Sequential liver and bone biochemical changes in hyperthyroidism:Prospective controlled follow-up study. Am J Gastroenterol 1994; 89:1071-6.
24. Chen FW. Liver function in thyrotoxicosis. J Formosan Med Assoc 1963; 62:130-9.
25. Cooper DS, Kaplan MM, Ridgway EC, Maloof F. Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. Ann Intern Med 1979; 90:164-8.
26. Fong TL, McHutchison JG, Reynolds TB. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction:A case series analysis J Clin Gastroenterol 1992; 1:240-4.
27. Answerz J, Bouillon R. Mineral and bone metabolism in thyroid disease. A review. QJ Med 1986; 232:737-52.

28. Paul TP, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT. Long-term L-thyroxine therapy associated with decreased hip bone density in premenopausal women. JAMA 1988; 259:3137-41.
29. Diamond T, Nery L, Hales Ja. A therapeutic dilemma: Suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women in thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol and Metab 1991; 72:1184-8.
30. Kumeda Y, Inaba M., Tahar H, Kurioka Y, Ishikawa T. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2000, 85(11):4157-61.
31. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: A meta analysis. Eur J Endocrinol 1994; 130:350-6.
32. Foldes J, Tarjan G, Szathmari M, Krasznai I, Horvath C. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. Is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? Clinical Endocrinology 1993; 39:521-7.
33. Faber J, Overgaard K, Jarlov A, Christiansen C. Bone metabolism in premenopausal women with nontoxic goiter and reduced serum thyrotropin levels. Thyroidology, Clinical and Experimental 1994; 6:27-32.
34. Alper Gürlek and Olcay Gedik. Effects of endogenous subclinical hyperthyroidism on bone metabolism and bone mineral density in premenopausal women. Thyroid 1999; 9:539-43.
35. Riggs BL, Wahner HW, Seman E, Offord KP. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging: Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. J Clin Invest 1982; 70:716-23.

Geliş Tarihi 20.03.2003

Yazışma Adresi: Dr. İlhan TARKUN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma BD
KOCAELİ
ilhantarkun@superonline.com

Veriler kısmen 23rd Congress of Endocrinology and Metabolic Diseases of Turkey Joint Meeting with the European Federation of Endocrine Societies adlı kongrede poster olarak sunulmuştur.