

Yeni Tanı Almış Tip 2 Diyabetiklerde TSH ile Vücut Kompozisyonu ve Metabolik Belirteçler Arasındaki İlişki

The Association Between TSH, Body Composition and Metabolic Parameters in New Onset Type 2 Diabetics

Dr. Tevfik SABUNCU,^{a,b}
Dr. Mehmet Ali EREN,^{a,b}
Dr. Ayşe Nur TORUN,^{a,b}
Dr. Turgay ULAŞ,^a
Dr. Esat Köksal KÖK^a

^aİç Hastalıkları AD,
^bEndokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD,
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Şanlıurfa

Geliş Tarihi/Received: 15.07.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 28.09.2011

Bu çalışma, 47. Ulusal Diyabet Kongresi
(11-15 Mayıs 2011, Antalya)'nde poster olarak
sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Mehmet Ali EREN
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD, Şanlıurfa,
TÜRKİYE/TURKEY
drmalieren@hotmail.com

ÖZET Amaç: Yüksek tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin metabolik bozukluklar ve diyabet komplikasyonları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, yeni tanı almış Tip 2 diabetes mellitus hastalarında normal referans aralığında yer alan TSH düzeyi ile metabolik parametreler ve vücut kompozisyonu arasındaki ilişki incelendi. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 65 yaşından küçük yeni tanı tip 2 diabetes mellitus'lu 52 hasta alındı ve TSH < 2.5 µIU/mL olanlar grup 1 (n= 29), TSH ≥ 2.5 µIU/mL olanlar ise grup 2 (n= 23) olarak ayrıldı. Vücut kompozisyonu bioelektriksel empedans analiz yöntemi ile belirlendi. **Bulgular:** Grup 2'nin vücut ağırlığı (VA) (88.9 ± 19.4 kg), beden kitle indeksi (BKİ) (35.4 ± 6.6 kg/m²) ve vücut yağ oranı (% 41.1 ± 8.9), grup 1'den (VA= 80.7 ± 9.9, BKİ= 30.2 ± 3.8 kg/m² ve vücut yağ oranı= %33.4 ± 9.9) daha yüksek ve yağsız vücut kitle oranı (grup 1 için 31.3 ± 5.7, grup 2 için 26.6 ± 4.7) daha düşük olarak bulundu (sırasıyla p= 0.024, p= 0.004, p= 0.026 ve p= 0.019). Grup 2'nin (90.6 ± 9.9 atım/dakika) nabız dakika sayısı grup 1'den (81.5 ± 8.8 atım/dakika) daha yüksekti (p= 0.025). TSH (2.1 ± 1.2 µU/L) düzeyi VA (83.2 ± 13.9 kg), BKİ (31.8 ± 5.4 kg/m²), vücut yağ oranı (%35.5 ± 10.4) ve nabız dakika sayısı (84.7 ± 10.1 atım/dk) ile pozitif, yaş (50.6 ± 9.2 yıl) ile negatif ilişki gösterdi (sırasıyla r= 0.322, p= 0.026; r= 0.369, p= 0.01; r= 0.378, p= 0.033; r= 0.466, p= 0.014; r= -0.314, p= 0.037). **Sonuç:** Tip 2 diabetes mellitus hastalarında yüksek ve yüksek-normal TSH düzeyinin dislipidemi ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, TSH düzeyi yüksek-normal aralıkta olan hastalarda VA, BKİ ve vücut yağ oranı daha yüksekti. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, idrar mikroalbumin/kreatinin oranı, TSH düzeyi düşük-normal aralıkta olan grupta daha yüksekti. Subklinik hipotiroid diyabetiklerde, diyabetik nefropatinin daha sık görüldüğü bildirilmişse de, düşük-normal ya da yüksek-normal aralıktaki TSH düzeyi ile diyabetik nefropati arasındaki ilişki konusunda bir veri yoktur. Diyabetik nefropatinin normal aralıktaki TSH düzeyi ile ilişkisi ve Tip 2 diabetes mellitus patogenezinde tiroid hormonlarının rolünü değerlendiren geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tirotropin; diabetes mellitus, tip 2; vücut kitle indeksi

ABSTRACT Objective: The association between high thyroid stimulating hormone (TSH) level and metabolic abnormalities and diabetic complications is well known. In this study, we evaluate the relationship between TSH levels in normal range and metabolic parameters and body composition in patients with new onset Type 2 diabetes. **Material and Methods:** Fifty two patients aged <65 years with new onset Type 2 diabetes who fulfilled the inclusion criteria were grouped as TSH <2.5 µIU/mL to group 1 (n= 29) and TSH ≥ 2.5 µIU/mL to group 2 (n= 23). Body compositions were determined with bioelectrical impedance method. **Results:** Group 2 had significantly higher body weight (88.9 ± 19.4 kg), body mass index (BMI) (35.4 ± 6.6 kg/m²) and body fat percentage (%41.1 ± 8.9), but lower fat-free body mass percentage (%26.6 ± 4.7) than group 1 (body weight= 80.7 ± 9.9 kg, BMI= 30.2 ± 3.8 kg/m², body fat percentage= %33.4 ± 9.9 and fat-free body mass percentage= 31.3 ± 5.7) (p= 0.024, p= 0.004, p= 0.026 and p= 0.019, respectively). Heart rate of group 2 (90.6 ± 9.9 beat/minute) was higher than group 1 (84.7 ± 10.1 beat/minute) (p= 0.025). TSH level (2.1 ± 1.2 µU/L) showed a positive correlation with body weight (83.2 ± 13.9 kg), BMI (31.8 ± 5.4 kg/m²), body fat percentage (%35.5 ± 10.4) and heart rate (84.7 ± 10.1 beat/minute) but a negative correlation with age (50.6 ± 9.2 year) (r= 0.322, p= 0.026; r= 0.369, p= 0.01; r= 0.378, p= 0.033; r= 0.466, p= 0.014; r= -0.314, p= 0.037, respectively). **Conclusion:** The association between high and high-normal TSH levels and dyslipidemia and insulin resistance in these patients has been reported previously. Body weight, BMI and body fat percentage were high in group with high-normal TSH and microalbumin/creatinine ratio was high, but not significantly, in the group with low-normal TSH level in our study. The frequency of diabetic nephropathy has been reported to be higher in diabetic patients with subclinical hypothyroid; however, the association between high-normal or low-normal TSH levels and diabetic nephropathy is not clear. Studies with large case numbers are needed to identify the effect of normal TSH levels on diabetic nephropathy and the pathogenesis of Type 2 diabetes mellitus.

Key Words: Thyrotropin; diabetes mellitus, type 2; body mass index

Hipotiroidizmin, artmış kan basıncı ve dislipidemi gibi metabolik bozuklukların yanı sıra kardiyovasküler risk artışı ile de ilişkili olduğu bilinmektedir ve diyabetik hastalarda yüksek tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin metabolik bozukluklar ve diyabet komplikasyonları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹⁻⁴ Yüksek-normal TSH düzeyinin metabolik parametreler ile ilişkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır.^{2,5} Ancak, yeni tanı konulmuş Tip 2 diabetes mellitus (DM) hastalarında normal aralıktaki TSH düzeyinin metabolik parametreler ve vücut kompozisyonu üzerine etkisi iyi bilinmemektedir.

Bu çalışmada, yeni tanı konulmuş tip 2 DM hastalarında normal aralıkta yer alan TSH'nin metabolik parametreler ve vücut kompozisyonu ile olan ilişkisi incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran 65 yaşından küçük yeni tanı konulmuş Tip 2 DM hastaları alındı. Çalışma protokolü, Harran Üniversitesi Etik Kurulu tarafından incelendi ve onaylandı. Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılan çalışmada, 66 Tip 2 DM hastası değerlendirildi. Bu hastaların 14'ü ek hastalık (9'u hipertansiyon, 1'i hipertansiyon ve dislipidemi, 1 hasta koroner arter hastalığı, 1'i koroner arter hastalığı ve subklinik hipotiroidi, 1'i hipertiroidi, 1'i kronik hepatit B) nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların yazılı ve sözlü onayı alındı. Hastaların antropometrik ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Açlık glukozu, lipid profili, glukohegoglobin (HbA1c), renal fonksiyonlar ve TSH düzeyleri kaydedildi. TSH düzeylerine göre hastalar TSH < 2.5 µIU/mL olanlar grup 1 (n=29), TSH ≥ 2.5 µIU/mL olanlar ise grup 2 (n=23) olarak ayrıldı. Vücut kompozisyonu sabah 12 saat açlık sonrası, hastaların üzerinde ağır giysileri olmadan ve normal oda ısısında Omron vücut kompozisyon ölçüm aleti (BF510, Omron Healthcare Co. Ltd., Kyoto, Japonya) kullanılarak biyoelektriksel empedans analiz yöntemi ile belirlendi. Retinopati açısından göz dibi muayenesi yapıldı. Analizler için SPSS 15.0 (Chicago, IL, ABD) versiyonu kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma (SD) olarak ve-

rildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman korelasyon analizi uygulandı. p < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bütün hastaların TSH düzeyi normal aralıkta (0.56 -4.66 µU/L) idi. Vücut ağırlığı (VA), beden kitle indeksi (BKİ) ve vücut yağ oranı grup 2'de (VA=88.9 ± 19.4 kg, BKİ= 35.4 ± 6.6 kg/m² ve vücut yağ oranı= %41.1 ± 8.9) grup 1 (VA= 80.7 ± 9.9, BKİ= 30.2 ± 3.8 kg/m² ve vücut yağ oranı= %33.4 ± 9.9) ile karşılaştırıldığında daha yüksek ve yağsız vücut kitle oranı (grup 1 için 31.3 ± 5.7 ve grup 2 için 26.6 ± 4.7) daha düşük olarak bulundu (sırasıyla p= 0.024, p= 0.004, p= 0.026 ve p= 0.019). Grup 1'de erkek (%68.9), grup 2'de ise kadın (%65.2) hasta oranı anlamlı olarak daha yüksekti (p= 0.013). Nabız dakika sayısı grup 2'de (90.6 ± 9.9 atım/dakika) grup 1'den (81.5 ± 8.8 atım/dakika) daha yüksekti (p= 0.025). Mikroalbumin/kreatinin oranı grup 1'de (63.6 ± 123.9 µg/mg) grup 2'den (47.8 ± 52.8 µg/mg) daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 1, 2). Korelasyon analizinde TSH düzeyi (2.1 ± 1.2 µU/L) ile VA (83.2 ± 13.9 kg; r= 0.322, p= 0.026), BKİ (31.8 ± 5.4 kg/m²; r= 0.369, p= 0.01), vücut yağ oranı (%35.5 ± 10.4; r= 0.378, p= 0.033) ve nabız dakika sayısı (84.7 ± 10.1 atım/dakika; r= 0.466, p= 0.014) arasında pozitif, yaş ile negatif (50.6 ± 9.2 yıl; r= -0.314, p= 0.037) ilişki saptandı (Tablo 3).

SONUÇ

Ötiroid bireylerde yüksek-normal TSH düzeyinin metabolik parametreler, endotel disfonksiyonu, kilo artışı ve insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁻⁹ Tip 2 DM, genellikle aşırı kilolu veya obez ve insülin direnci olan bireylerde ortaya çıkar ve hastalarda dislipidemi ve endotelial disfonksiyon gelişir.^{10,11} Tip 2 DM hastalarında başta subklinik hipotiroidizm olmak üzere tiroid fonksiyon bozukluklarının sıklıkla görüldüğü ve bu hastalarda TSH düzeyindeki artışın insülin direnci ile birlikte dislipidemiye yol açtığı yönünde veriler vardır.^{2,12}

TABLO 1: Klinik ve demografik verilerin genel görünümü ve TSH seviyesine göre karşılaştırılması.

	Toplam hasta (n= 52)	Grup 1 (n= 29)	Grup 2 (n= 23)	p
Yaş (yıl)	50.6 ± 9.2	51.4 ± 9.8	48.8 ± 7.6	AD
Boy (cm)	161.9 ± 9.5	163.7 ± 8.7	158.4 ± 10.7	AD
Cinsiyet (E/K)	28/23	20/9	8/15	0.013
Vücut ağırlığı (kg)	83.2 ± 13.9	80.7 ± 9.9	88.9 ± 19.4	0.024
BKİ (kg/m ²)	31.8 ± 5.4	30.2 ± 3.8	35.4 ± 6.6	0.004
SKB (mmHg)	134.6 ± 21.1	132.8 ± 19.7	137.9 ± 23.8	AD
DKB (mmHg)	83.3 ± 13.7	82.9 ± 12.1	84.1 ± 16.6	AD
NDS (atım/dakika)	84.7 ± 10.1	81.5 ± 8.8	90.6 ± 9.9	0.025
Vücut yağ oranı (%)	35.5 ± 10.4	33.4 ± 9.9	41.1 ± 8.9	0.026
Viseral yağ oranı (%)	12.3 ± 3.6	11.8 ± 3.0	13.3 ± 4.6	AD
Yağsız vücut kitle oranı (%)	29.7 ± 5.8	31.3 ± 5.7	26.6 ± 4.7	0.019
Retinopati (var/yok)	3/49	2/27	1/22	AD

AD: Anlamli değil, DKB: Diyastolik kan basıncı, NDS: Nabız dakika sayısı, SKB: Sistolik kan basıncı, BKİ: Beden kitle indeksi.

TABLO 2: Biyokimyasal verilerin genel görünümü ve TSH seviyesine göre karşılaştırılması.

	Toplam hasta (n= 52)	Grup 1 (n= 29)	Grup 2 (n= 23)	p
Glukoz (mg/dL)	194.4 ± 93.6	220.6 ± 88.2	156.5 ± 91.8	AD
HbA1c (%)	9.2 ± 2.5	10.0 ± 2.4	8.0 ± 2.2	AD
Tkol (mg/dL)	228.2 ± 61.7	225.9 ± 54.2	205.0 ± 36.7	AD
LDL-K (mg/dL)	132.4 ± 35.8	137.3 ± 39.1	120.5 ± 23.0	AD
HDL-K (mg/dL)	40.2 ± 9.2	40.4 ± 10.1	41.4 ± 7.2	AD
TG (mg/dL)	292.0 ± 353.6	238.7 ± 173.5	214.2 ± 99.7	AD
TSH (µU/L)	2.1 ± 1.2	1.38 ± 0.5	3.4 ± 1.1	< 0.001
AKO (µg/mg)	58.9 ± 106.9	63.6 ± 123.9	47.8 ± 52.8	AD

AD: Anlamli değil, AKO: İdrar albumin-kreatinin oranı, HbA1c: Glikozile hemoglobin, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserit, Tkol: Total kolesterol, TSH: Tiroid stimulan hormon.

Ancak, yeni tanı konulmuş Tip 2 DM hastalarında TSH düzeyinde normal aralıkta yer alan değişikliklerin vücut kompozisyonu ve metabolik parametreler üzerine etkisi net değildir.

Çalışmamızda beklendiği üzere, TSH düzeyi yüksek-normal olan Tip 2 DM grubunda VA, BKİ ve vücut yağ oranı daha yüksekti. Bu bulgu, ötiroid olan bireylerde elde edilen verilere benzerdir.⁵⁻⁹ Mevcut verilere göre ötiroid bireylerde yüksek-normal TSH düzeyinin metabolik bozuklukları başlatıp, sürecin Tip 2 DM gelişimine kadar ilerlemesine katkıda bulunması olası gibi görünmektedir. Bunu kesin olarak ifade etmek için ötiroid, metabolik bozuklukları olan, ancak diyabete ilerlememiş olguların Tip 2 DM gelişimi açısından izlendiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

TSH düzeyi yüksek-normal ve düşük-normal olan iki grup arasındaki cinsiyet farkının vücut kompozisyonunu etkilediği düşünülebilir. Ancak TSH ile VA, BKİ ve vücut yağ oranı arasında pozitif ilişkinin gösterilmesi, bu öngörümüzün doğru olabileceğini güçlendirmektedir.

Her ne kadar ötiroid bireylerde TSH düzeyi yüksek-normal olan olgularda dislipidemi bildirilmişse de, çalışmamızda, Tip 2 DM hastalarında yüksek-normal TSH ile lipid parametreleri arasında bir ilişki yoktu. Bilindiği üzere sadece hiperlipidemi değil, okside lipoprotein fraksiyonları ile ilişkili olan dislipidemi durumu da kardiyovasküler riski artırır.¹³ Diyabetik bireylerde bu kalitatif lipid anormalliklerinin olduğu çok iyi bilinmektedir.^{14,15} Çalışmamızda, yüksek-normal TSH grubunda hiperlipidemi

TABLO 3: TSH düzeyi ile klinik ve biyokimyasal verilerin ilişkisi.

	r	p
Yaş (yıl)	-0.315	0.037
Boy (cm)	-0.103	0.517
Vücut ağırlığı (kg)	0.322	0.026
BKİ (kg/m ²)	0.369	0.01
SKB (mmHg)	0.079	0.621
DKB (mmHg)	0.084	0.604
NDS (atım/dakika)	0.466	0.014
Glukoz (mg/dL)	0.055	0.723
Tkol (mg/dL)	-0.231	0.141
LDL (mg/dL)	-0.254	0.114
HDL (mg/dL)	-0.022	0.891
TG (mg/dL)	-0.068	0.667
HbA1c (%)	-0.094	0.545
Yağ oranı (%)	0.378	0.033
Viseral yağ (%)	0.246	0.183
Yağsız kütle oranı (%)	-0.350	0.053
AKO (µg/mg)	0.210	0.265

AKO: İdrar albumin-kreatinin oranı, DKB: Diyastolik kan basıncı, HbA1c: Glukohemoglobin, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, NDS: Nabız dakika sayısı, SKB: Sistolik kan basıncı, TG: Trigliserit, Tkol: Total kolesterol, TSH: Tiroid stimulan hormon, BKİ: Beden kitle indeksi.

olmasa da lipoprotein alt fraksiyonları değişiyor olabilir. Nitekim, TSH düzeyi ile küçük yoğunluklu LDL-K arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir.¹⁶⁻¹⁸ Ancak çalışmamızda bunu analiz etmemiş olmamız yüksek-normal TSH grubunda dislipidemi konusunda yorum yapmamızı güçleştirmektedir.

Yüksek-normal TSH grubunda nabız sayısı, düşük-normal TSH grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgunun klinik önemi açık olmasa da, yüksek-normal TSH grubunda mevcut olan kötü metabolik parametrelerle ilişkili olabilir. Bilindiği üzere, insülin direnci olan hastalar uzayan açlık dönemlerinde hipoglisemiye girebilir. Çalışmamızda hastaların nabız ölçümü sırasında kan şekeri ölçümü yapmamış olmamız nedeni ile, olası bir hipoglisemi ya da hastanın alışageldiğinden daha düşük olan kan glukoz düzeyinin neden olduğu bir sempatik deşarja bağlı nabız artışı dışlamamız mümkün değildir. Bir diğeri de, otonom nöropatiye bağlı olarak nabız sayısında artma olasılığıdır. Otonomik disfonksiyon istirahat taşikardisine neden olabilmekte ve diyabetik otonom nöropati henüz prediyabet döneminde bile

ortaya çıkabilmektedir.^{19,20} Ancak biz, otonom nöropatinin varlığını ortaya koyabilmek için gerekli testleri yapmadığımızda, bunu sadece bir olasılık olarak söyleyebilmekteyiz.

TSH < 2.5 µU/L olan grupta üre ve kreatinin değerleri normal sınırlar içerisinde, artmış ve idrar mikroalbumin/kreatinin oranı ise artma eğiliminde idi. Subklinik hipotiroid diyabetik hastalarda diyabetik nefropatinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir.³ Tiroid hormonlarının böbreklerin gelişimi sırasında ve renal fonksiyonların sürdürülmesinde önemli bir rolü vardır.^{21,22} Aşikâr hipotiroidizmde kardiyak "output" azalır, periferik vasküler direnç artar ve intrarenal vazokonstrüksiyon gelişir. Ayrıca, hipotiroid olgularda glomerüler filtrasyon hızının azaldığı gösterilmiştir.²³ Diyabeti olmayan bireylerde hipertiroidizmin glomerüler filtrasyon hızını arttırdığı, serum kreatinin düzeyini belirgin olarak düşürdüğü ve proteinüriye neden olabileceği bildirilmiştir.²⁴ Diyabetik hastalarda ise hipertiroidizmin renal fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma olmadığı gibi, düşük-normal ya da yüksek-normal aralıktaki TSH düzeylerinin de diyabetik nefropati ile ilişkisi bilinmemektedir. Bu nedenle bulgularımız literatüre katkıda bulunabilir.

Obezitede TSH seviyesi artmaktadır, ancak bu artışın hangi yolla olduğu net olarak bilinmemektedir. Yağ kütlesinde, özellikle de visceral yağda artış olmasının bir adipokin olan leptin seviyesini arttırdığı bilinmektedir. Leptin seviyesi ile TSH seviyesi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir.⁹ Yağ kütlesi artışı ve TSH seviyeleri arasındaki ilişki bu mekanizma ile açıklanabilir.

Çalışmamız, Tip 2 DM hastalarında TSH düzeyi normal aralıkta yer alsın bile TSH düzeyindeki değişimlerin vücut kompozisyonunu değiştirebildiğini göstermektedir. Ancak, Tip 2 DM olgularında artmış yağ dokusunun mu TSH yüksekliğine yol açtığı, yoksa TSH yüksekliğinin mi artmış yağ dokusu ve dolayısıyla insülin direncine yol açtığı henüz netlik kazanmamış, araştırılması gereken bir konudur. Ayrıca, diyabetik nefropatinin normal aralıktaki TSH düzeyi ile olan ilişkisini araştıran daha geniş ölçekli çalışmalara da ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ruhla S, Weickert MO, Arafat AM, Osterhoff M, Isken F, Spranger J, et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(5):696-701.
2. Chubb SA, Davis WA, Davis TM. Interactions among thyroid function, insulin sensitivity, and serum lipid concentrations: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5317-20.
3. Chen HS, Wu TE, Jap TS, Lu RA, Wang ML, Chen RL, et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2007;24(12):1336-44.
4. Yang JK, Liu W, Shi J, Li YB. An association between subclinical hypothyroidism and sight-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010;33(5):1018-20.
5. Kumar HK, Yadav RK, Prajapati J, Reddy CV, Raghunath M, Modi KD. Association between thyroid hormones, insulin resistance, and metabolic syndrome. *Saudi Med J* 2009;30(7):907-11.
6. Völzke H, Robinson DM, Spielhagen T, Nauck M, Obst A, Ewert R, et al. Are serum thyrotropin levels within the reference range associated with endothelial function? *Eur Heart J* 2009;30(2):217-24.
7. Garduño-García Jde J, Alvirde-García U, López-Carrasco G, Padilla Mendoza ME, Mehta R, Arellano-Campos O, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol* 2010;163(2):273-8.
8. de Lloyd A, Bursell J, Gregory JW, Rees DA, Ludgate M. TSH receptor activation and body composition. *J Endocrinol* 2010;204(1):13-20.
9. Bastemir M, Akin F, Alkis E, Kaptanoglu B. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss Med Wkly* 2007;137(29-30):431-4.
10. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11(1):61-74.
11. Groop L. Pathogenesis of type 2 diabetes: the relative contribution of insulin resistance and impaired insulin secretion. *Int J Clin Pract Suppl* 2000;(113):3-13.
12. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995;12(7):622-7.
13. Rizzo M, Kotur-Stevuljevic J, Berneis K, Spinaz G, Rini GB, Jelic-Ivanovic Z, et al. Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress: a new look. *Transl Res* 2009;153(5):217-23.
14. Nakhjavani M, Khalilzadeh O, Khajehali L, Esteghamati A, Morteza A, Jamali A, et al. Serum oxidized-LDL is associated with diabetes duration independent of maintaining optimized levels of LDL-cholesterol. *Lipids* 2010;45(4):321-7.
15. Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, Miyazaki T, Sumiyoshi K, Kume A, et al. Predictive value of circulating oxidized LDL for cardiac events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care* 2004;27(3):843-4.
16. Oge A, Sozmen E, Karaoglu AO. Effect of thyroid function on LDL oxidation in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Endocr Res* 2004;30(3):481-9.
17. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12(11):1003-7.
18. Lampka M, Nowicka-Lipska A, Junik R, Koczyńska E, Paternoga A, Tyrakowski T. [Parameters of lipid peroxidation and low density lipoprotein (LDL) oxidation in the course of hyperthyroidism]. *Pol Merkuri Lekarski* 2004;16(96):523-6.
19. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care* 2010;33(2):434-41.
20. Rezende KF, Melo A, Pousada J, Rezende ZF, Santos NL, Gomes I. [Autonomic neuropathy in patients with impaired glucose tolerance]. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55(4):703-11.
21. Katz AI, Emmanouel DS, Lindheimer MD. Thyroid hormone and the kidney. *Nephron* 1975;15(3-5):223-49.
22. Algun E, Topal C, Ozturk M, Sekeroglu MR, Durmus A. Urinary β 2 microglobulin in renal dysfunction associated with hypothyroidism. *Int J Clin Pract* 2004;58(3):240-3.
23. Singer MA. Of mice and men and elephants: metabolic rate sets glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1):164-78.
24. van Hoek I, Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. *Gen Comp Endocrinol* 2009;160(3):205-15.