

Premenopozlu kadınlarda subklinik hipotiroidi ve homosistein düzeyleri ilişkisi

Relationship between subclinical hypothyroidism and serum homocysteine concentration in premenopausal women

Ayfer Aydoğdu Çolak¹, Ramazan Avcı¹, Serkan Yener², Yusuf Kurtulmuş¹, M. Osman Zengin¹,
Ümit Bozkurt¹, Füsün Üstüner¹

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda serum anti-tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) seviyesi yüksek, tiroid disfonksiyonu olmayan olgular ile serum tiroid stimulan hormon (TSH) ve anti-TPO seviyeleri yüksek subklinik hipotiroidili olgularda serum homosistein düzeylerini incelemeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamıza hastanemiz endokrin polikliniğine başvuran premenopozlu 107 kadın olgu alındı. Birinci grup; 30-40 yaşları arasında 53 (%50) kişi kontrol grubu, ikinci grup; 26-49 yaşları arasında 31 (%29) kişi ötiroid grubu, üçüncü grup; 33-53 yaşları arasında 23 (%21) kişi subklinik hipotiroidi grubu olarak belirlendi. Serum total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) düzeyi Olympus 2700 otoanalizöründe, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest tiroksin (FT4), anti-TPO ve homosistein düzeyleri Immulite-2000 cihazında ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamızda gruplar arasında total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleri farklılık göstermedi. Subklinik hipotiroidi grubunda homosistein düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Anti tiroid peroksidaz pozitif, ötiroid ve subklinik hipotiroidili olan olgularda serum lipid ve homosistein düzeyleri kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmede yetersiz kalabilir.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, homosistein, premenapoz

ABSTRACT

Objective: In our study we aimed to examine serum homocysteine levels of patients without thyroid dysfunctions who have high serum anti thyroid peroxidase (anti-TPO) levels and patients with subclinical hypothyroidism who have high serum thyroid stimulating hormone (TSH) and anti-TPO levels.

Methods: One hundred and seven premenopause female outpatients who referred to endocrine clinic of our hospital were included in our study. We generated 3 groups. First group (Control) consists of 53 (50%) patients between the ages of 30-40 years. Second group (Euthyroid) consists of 31 (29%) patients between the ages of 26-49. Third group (Subclinical Hypothyroidism) consists of 23 (21%) patients between the ages of 33-53 years. Serum total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein (HDL) levels were measured by Olympus 2700 autoanalyzer. Serum TSH, free T4, anti-TPO and homocysteine levels were measured by Siemens Immulite 2000 autoanalyzer.

Results: In our study, total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein (LDL) and very low density lipoprotein (VLDL) levels were not statistically significantly different among the groups. Although serum homocysteine levels of the third group were higher than the other groups it was not statistically significantly different among the groups.

Conclusion: Serum homocysteine and lipid levels of patients with euthyroidism and subclinical hypothyroidism who have positive anti-TPO levels may be inadequate in assessing the risk of cardiovascular diseases. *J Clin Exp Invest 2013; 4 (3): 293-297*

Key words: Hypothyroidism, homocysteine, premenopause

GİRİŞ

Homosistein vücuttaki tüm hücrelerde diyetle alınan metioninden demetilasyon sonucu oluşan, sülfür yapıda ve esansiyel olmayan bir aminoasittir

[1]. Vücutta remetilasyon ile tekrar metionine ya da transsülfirasyon ile sistationine dönüştürülür. Biyolojik reaksiyonlarda metil verici kaynak olarak kullanılır [2]. Homosistein vitamin B-9 bağımlı sistation

¹ Klinik Biyokimya Bölümü, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

² Endokrin Bölümü, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

Correspondence: Ayfer Aydoğdu Çolak,

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya Bölümü, İzmir, Türkiye Email: ayfercolak@gmail.com

Received: 05.04.2013, Accepted: 20.05.2013

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013, All rights reserved

b sentetaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla sistaiona transsülfürlenebilir. Homosistein metabolizmasında transsülfürasyon işlemi yapan enzimin eksikliğinde ve serum homosistein düzeylerinin aşırı arttığı konjenital homosistinüride hayatın erken yaşlarında meydana gelen ve hızla ilerleyen damar hastalıkları görülmektedir [3,4]. Son yıllarda yüksek homosistein seviyesi ile kardiovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır[5,6]. Homosisteinin vasküler patolojilerdeki rolü tam olarak bilinmese de oksidatif stres sonucu endotel hasarı, nitrik oksit metabolizmasındaki değişiklikler, trombosit aktivasyonu sonucu trombüs oluşumu ve düz kas proliferasyonuna neden olduğu öne sürülmektedir [7, 8]. Chao ve arkadaşları homosisteine bağlı endotel hasarının subendotelial matriksi açığa çıkardığını ve trombosit aktivasyonuna neden olduğunu öne sürmüşlerdir [9]. Yüksek homosistein düzeyleri olan kişilerin %5'inde kardiovasküler hastalık riskinin 3-4 kat arttığı gösterilmiştir [10]. Hipotiroidi ve hipertiroidi olgularında kardiyovasküler hastalık riskini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen anti-tiroid antikor pozitifliği olan ötiroid olgularda bu çalışmalar kısıtlıdır [11,12]. Anti-tiroid peroksidaz enzim(anti-TPO) ve anti-tiroglobulin antikorlar genellikle tiroid bezi yetmezliği yapan Hashimoto hastalığında yükselir. Ayrıca bu otoantikorlar %10-20 kişide tiroid hastalığı olmadan da yüksek olarak bulunabilir. Daha sonra tiroid disfonksiyonu gelişebilen bu vakalar kadınlarda daha sıktır ve yaşla birlikte artmaktadır [13,14]. Anti-tiroid peroksidaz yüksek ve tüm tiroid fonksiyon testleri normal vakalar ötiroid olarak, anti-TPO yüksekliği yanında tiroid stimulan hormon(TSH) düzeyleri 5-10 µIU/L arasında olan olgular subklinik hipotiroidi olarak değerlendirilmektedir. Subklinik hipotiroidili olgularda serum serbest triiyodotironin (FT3) ve serbest tiroksin (FT4) düzeyleri normal seviyelerde iken TSH düzeyleri yükselmektedir. Genel olarak hastaların çoğu asemptomatiktir fakat %30 kadarında tiroid hormon yetersizliğini düşündüren cilt kuruması, hafızada zayıflama, soğuğa tahammülsüzlük, kaslarda güçsüzlük v.b. bulgular görülebilir [15]. Subklinik hipotiroidi aterosklerotik hastalıklar için risk faktörleri olan hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, yüksek lipoprotein(a) ve endotel disfonksiyonu ile birlikte. Subklinik hipotiroidi tanısında görüş birliği olmakla birlikte tedavi gerektirip gerektirmediği tartışmalıdır [16].

Biz bu çalışmada premenopozlu kadınlarda, anti-TPO pozitif ve tiroid fonksiyon testleri normal aralıkta olanlar ile anti-TPO pozitif ve TSH seviyeleri yüksek subklinik hipotiroidili olgularda serum homosistein düzeylerini incelemeyi hedefledik.

YÖNTEMLER

S.B.Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine Ocak 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında başvuran 26-53 yaşları arasında sağlıklı 107 premenopozal kadın olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta ve kontrol grupları yaş açısından birbirine benzerdi. Olguların laboratuvar sonuçlarına laboratuvar bilgi sisteminden ulaşıldı. Diabetes mellitus, karaciğer hastalığı, renal yetmezlik, kronik inflamatuvar hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca kan homosistein düzeyini etkileyen, düzenli ilaç, sigara ve alkol kullanımı olan olgular çalışmaya alınmadı. Tüm olgular anti-TPO ve TSH düzeylerine göre üç gruba ayrıldı. Grup 1, antikor pozitifliği olmayan ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda olan sağlıklı premenopozal kadın olgular kontrol grubunu (n=53 kadın) oluşturdu. Grup 2, antikor düzeyi pozitif, fakat TSH ve FT4 düzeyleri normal olan premenopozal kadın olgular ötiroid grubunu (n=31 kadın), grup 3 ise anti-TPO pozitifliği yanında TSH düzeyleri yüksek olan subklinik hipotiroidili premenopozal kadın olgular (n=23 kadın) oluşturdu. Subklinik hipotiroidi olan olgular tiroksin replasman tedavisi almıyordu.

Kan örnekleri bir gece açlık sonrasında sabah 08.00 ve 09.00 saatleri arasında vakumlu tüplere alındı ve 4000 rpm de 10 dak. santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) ölçümleri, aynı gün Olympus 2700 otoanalizöründe enzimatik metod ile Olympus Diagnostics kitleri kullanılarak ölçüldü. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyesi, Friedewald formülü (Total kolesterol - HDL kolesterol + Trigliserid / 5) kullanılarak, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), trigliserid / 5 formülü ile saptandı.

Tiroid stimulan hormon (TSH), FT4, anti-TPO, homosistein düzeyleri Immulite-2000 cihazında Siemens Medical Solutions Diagnostics kitleri kullanılarak kemilüminesans immunometrik yöntem ile ölçüldü. Üretici firmanın kit prospektüsünde homosistein için analitik sensitivite 1.2 µmol/L, çalışma içi % CV 8.1, normal aralık 3-12 µmol/L olarak belirtilmiştir. Anti-tiroid peroksidaz antikor için analitik sensitivite 5.0 IU/mL, çalışma içi % CV 6.2, normal aralık 0-35 IU/mL dir. Normal aralık olarak TSH için 0.4-4.0 µIU/L, FT4 için 0.80-1.48 ng/dL değerleri alınmıştır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 programı kullanıldı. One-Sample Kolmogorov Smirnov testi ile parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediği incelendi. Subklinik hipotiroidi grubumuz 30 un altında

olduğu için, gruplar arasındaki farklılıklar Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişki için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grupların ayırıcı ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Total kolesterol, trigliserid, LDL ve VLDL düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi. TSH düzeyleri subklinik hipotiroidi grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). Serum FT4 düzeyi, normal ve

ötiroid grupta benzer, subklinik grupta düşük bulundu ve istatistiksel olarak sadece ötiroid grupla subklinik grup arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p = 0.01$). Subklinik hipotiroidi grubunda homosistein düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,580$).

Tüm çalışma grubunda homosisteinin diğer parametrelerle korelasyonunda HDL kolesterol ($r = 0.207$, $p = 0.033$) ve TSH ($r = 0.211$, $p = 0.029$) arasında anlamlı bir ilişki, yaş ($r = 0.207$, $p = 0.033$), trigliserid ($r = 0.001$, $p = 0.994$), anti-TPO ($r = 0.003$, $p = 0.974$), FT4 ($r = 0.001$, $p = 0.995$), kolesterol ($r = 0.184$, $p = 0.058$), LDL kolesterol ($r = 0.172$, $p = 0.076$), VLDL kolesterol ($r = 0.005$, $p = 0.956$) arasında ilişki saptanmadı.

Tablo 1. Tiroid antikorları negatif normal grup, tiroid antikorları pozitif ötiroid grup ve subklinik hipotiroidi gruplarının biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.

	Normal Grup (1) (n=53)	Ötiroid Grup (2) (n=31)	Subklinik Hipotiroidi Grup (3) (n=23)	p
Yaş (yıl)	40.4 \pm 10.4	37.8 \pm 11.2	43 \pm 10.1	AD
FT4 (ng/dL)	1 \pm 0.15	1.26 \pm 0.95	0.81 \pm 0.19	<0,001**
TSH (μ IU/L)	1.51 \pm 0.89	1.52 \pm 1.13	10.8 \pm 13.4	<0,001** <0,001***
Anti-TPO (IU/mL)	10.6 \pm 7.6	371.5 \pm 331	456.8 \pm 393.5	<0,001* <0,001***
Kolesterol (mg/dL)	173.5 \pm 43.2	164.7 \pm 42.4	179.9 \pm 45.2	AD
HDL (mg/dL)	38.2 \pm 6.9	39.5 \pm 9.4	42 \pm 12.2	AD
Trigliserid (mg/dL)	111.1 \pm 37.7	100.8 \pm 37.9	100.3 \pm 43.9	AD
VLDL (mg/dL)	22.2 \pm 7.6	20.2 \pm 7.5	20 \pm 8.7	AD
LDL (mg/dL)	112.9 \pm 37.2	104.7 \pm 34.7	117.5 \pm 35.4	AD
HCY (μ mol/L)	5.64 \pm 2.35	5.44 \pm 2.84	6.15 \pm 2.48	AD

Değerler: ortalama \pm standart sapma, AD=Anlamlı Değil

* Grup 1- Grup 2, ** Grup 2- Grup 3, *** Grup 1- Grup 3

FT4: serbest tiroksin, TSH: tiroid stimulan hormon, ANTI-TPO: anti-tiroid peroksidaz antikor, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL: çok düşük dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HCY: homosistein

TARTIŞMA

Tiroid hormonları ve kardiyovasküler hastalık riski üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Çeşitli retrospektif ve prospektif çalışmalarda homosistein yüksekliği ile kardiyovasküler hastalıklar arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konmuştur [2]. Son yıllarda subklinik hipotiroidi, hipotiroidi ve hipertiroidi ile homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiye yönelik birçok çalışma yapılmış, bu çalışmaların çoğunda hipotiroidi olgularında serum homosistein düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir [11,17,18].

Çalışmamızda, retrospektif olarak endokrin polikliniğe başvuran premenopozal kadın olgular değerlendirildiğinde, ötiroid grup ve subklinik hipotiroidi grup ile normal grup arasında serum lipidleri ve homosistein yönünden bir farklılaşma saptanmadı. Ayrıca tüm grubun homosistein düzeyi ile yaş ve lipid parametreleri arasında korelasyon bulunmadı. Premenopozal kadın olgularımız retrospektif olarak değerlendirildiği için obezite varlığı ve kardiyovasküler riski gösteren C-reaktif protein (CRP) v.b biyokimyasal parametreler incelenemedi. Bu kısıtlılıklara rağmen subklinik hipotiroidi grubunda homosistein

tein düzeyinin hafif bir artış göstermesi ve istatistik olarak farklılaşma olmaması önemli bir bulgu olabilir. Çalışmamıza benzer şekilde, orta yaşlı subklinik hipotiroidili kadınlarla yapılan bir çalışmada ötiroid kontrol grubu arasında serum lipidleri ve homosistein düzeyleri açısından bir fark bulunamamıştır [19].

Retrospektif olarak miyokard infarktüsü geçiren olguların incelendiği bir çalışmada subklinik hipotiroidi ve ötiroid grup arasında çalışmamıza benzer şekilde lipid profilleri açısından fark saptanamamıştır [20].

Barış N ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, serum homosistein düzeylerinin hipotiroidizmde arttığını hipertiroidizmde ise azaldığını göstermişlerdir [12]. Görünüşte sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada, subklinik hipotiroidizmin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [21].

Küçük ölçekli vaka-kontrol ve kohort çalışmalar belirgin hipotiroidizmlili bireylerde koroner aterosklerozisin normal bireylerden daha sık olduğunu göstermiştir. Belirgin hipotiroidizm, aterojenik düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, homosistein ve C-reaktif protein seviyelerinin dolaşımdaki düzeylerini artırarak, hipertansiyon ve koagülasyon anormallikleri yaparak kardiyovasküler hastalık için gelecekteki risk faktörlerini değiştirir [21].

Belirgin hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler risk ile ilişki bulunmasına rağmen, subklinik hipotiroidide bu risk tartışmalıdır. Rotterdam çalışmasında yaşlı kadınlarda subklinik hipotiroidizmin yaygın olduğu ve bu durumun ateroskleroz ve miyokard infarktüsü riski için güçlü bir gösterge olduğu gösterilmiştir [22]. Metabolik sendrom ve subklinik tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştıran kesitsel geniş ölçekli retrospektif bir çalışmada metabolik sendrom ve onun komponentleri ile TSH seviyeleri arasında ilişki bulunamamıştır [23].

Anti-tiroid peroksidaz otoantikörleri tiroid disfonksiyonlarına yol açmakta en fazla Hashimoto hastalığında yükselmektedir. Bazı olgularda ise tiroid disfonksiyonu olmadan anti-TPO pozitif olmakta ve ileri dönemlerde tiroid disfonksiyonu gelişebilmektedir. Belirgin tiroid hastalığı olgularında kardiyovasküler hastalık riskini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen, antitiroid antikor pozitifliği olan ötiroid olgu grubunda bu çalışmalar kısıtlıdır.

Sonuç olarak anti-TPO pozitif, subklinik hipotiroidili olan premenopozal kadınlarda serum homosistein düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı farklılık göstermemesine rağmen daha artmış bulunmamızın önemli olabileceği ve bu yüksekliğin kardiyovasküler risk açısından değerlendirilebilmesi için,

ileriye yönelik daha kapsamlı çalışmaların planlanması gerekliliğinin önemli olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Miner SE, Evrovski J, Cole DE. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: an update. *Clin Biochem* 1997;30:189-201.
2. Erşan İ, Öztürk BT, Kamış Ü, Özkağınacı A, Kemal G. Comparison of plasma homocysteine levels in patients with type 2 diabetes mellitus with normal subjects. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2012;3:235-239.
3. Turhan S, Sezer S, Erden G, et al. Plasma homocysteine concentrations and serum lipid profile as atherosclerotic risk factors in subclinical hypothyroidism. *Ann Saudi Med* 2008;28:96-101.
4. Sütken E, Akalın A, Özdemir F, Çolak Ö. Lipid profile and levels of homocysteine, leptin, fibrinogen and C-reactive protein in hyperthyroid patients before and after treatment. *Dicle Med J* 2009;37:1-7.
5. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-1781.
6. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:877-881.
7. Vignini A, Nanetti L, Bacchetti, et al. Modification induced by homocysteine and low-density lipoprotein on human aortic endothelial cells: an in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4558-4561.
8. Perna AF, Inghosso O, Lombardi, et al. Possible mechanisms of homocysteine toxicity. *Kidney Int Suppl* 2003;S137-140.
9. Chao CL, Kuo TL, Lee YT. Effects of methionine-induced hyperhomocysteinemia on endothelium-dependent vasodilation and oxidative status in healthy adults. *Circulation* 2000; 101:485-490.
10. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.
11. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism* 1998;47:89-93.
12. Barış N, Demir M, Ataytay A, ve ark. Hipotiroidizm ve Hipertiroidizmde Kardiyovasküler Risk Faktörleri. *Yeni Tıp Dergisi* 2011;28:30-33.
13. Brent GA, Larsen PR, Davies TF: Hypothyroidism and Myxedema Coma. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (Eds). *Williams Textbook of Endocrinology* 2008; 11: 377
14. Wiersinga WM. Hypothyroidism and myxedema coma. In: Jameson JL and De Groot LJ, (Eds). *Endocrinology Adult and Pediatric* 2010; 6:1607
15. Kıskaç M, Helvacı A, Zorlu M, ve ark. Subklinik hipotiroidili hastalardaki QT dispersiyonunun ötiroid hastalarla karşılaştırılması. *Dicle Medical J* 2010;37:129-133

16. Weetman AP, Jameson JL. Chapter 320: 'Disorder of thyroid gland'. Harrison's Principles of Internal Medicine 16.2004:2104-2127.
17. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4591-4599.
18. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, et al. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1392-1403.
19. Luboshitzky R, Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett* 2004;25:262-266.
20. Ertugrul O, Ahmet U, Asim E, et al. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism among Patients with Acute Myocardial Infarction. *ISRN Endocrinol* 2011;2011:810251 , doi=10.5402/2011/810251.
21. Park YJ, Lee YJ, Choi SI, et al. Impact of subclinical hypothyroidism on the coronary artery disease in apparently healthy subjects. *Eur J Endocrinol* 2011;165:115-121.
22. 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.
23. Wang CY, Chang TC, Chen MF. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome. *Endocr J* 2012;59:911-917.