

Subklinik Hipertiroidili Hastalarda Vitamin D Düzeyinin ve Metabolik Parametrelerin İncelenmesi

Investigation of Vitamin D Levels and Metabolic Parameters in Patients With Subclinical Hyperthyroidism

Müge Keskin¹, Esra Ademoğlu², Arzu Or Koca³, Derun Taner Ertugrul³

¹Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

²Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören SUAM Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Öz

Amaç: Subklinik hipertiroidi toplumda oldukça sık görülen, atriyal fibrilasyon ve osteoporoz gibi çeşitli komplikasyonlar nedeni ile uzun süreli takip gereken önemli bir sağlık problemidir. Vitamin D ise endokrin sistemi de kapsayan otoimmün hastalıkların patogenezindeki yeri, son yıllarda daha çok araştırılmaktadır. Çalışmamızda, subklinik hipertiroidili hastalarda vitamin D düzeylerini ve çeşitli biyokimyasal parametreleri incelemeyi amaçladık. Ayrıca vitamin D ile biyokimyasal parametreler ve tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişkiyi inceledik.

Materyal ve Metot: Nisan 2017-Nisan 2018 tarihleri arasında endokrinoloji polikliniğine başvuran ve subklinik hipertiroidi tanısı almış; toksik adenom, toksik multinodüler guatr (TMNG), toksik diffuz guatr (TDG) tanılı 39 hasta ile 89 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Kontrol grubu ayrıca TSH düzeyleri $1 \leq TSH < 4$ (Grup 1) ve $0,5 \leq TSH < 1$ (Grup 2) olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Tüm hastalarda ve kontrol grubunda serum glukoz, kreatinin, AST, ALT, GFR, vitamin D, tiroid otoantikör düzeyleri hastanemiz kayıtlarından not edildi.

Bulgular: Subklinik hipertiroidi ve sağlıklı kontrol grubu arasında vitamin D düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,928$). Sırasıyla; açlık kan şekeri (AKŞ), kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve ALT düzeyleri her iki grupta benzerdi ($p=0,857$, $p=0,124$, $p=0,355$, $p=0,553$). Grup 2- kontrol grubu içerisinde AST düzeyleri grup-1 kontrol grubu ve subklinik hipertiroidi grubuna göre daha düşüktü ($p=0,024$). Grup 2- kontrol grubu içerisinde kreatinin düzeyi ile vitamin D arasında ($r=0,366$ ve $p=0,007$), GFR ile TSH ($r=0,345$, $p=0,011$) ve sT₃ ($r=0,300$, $p=0,028$) arasında pozitif bir korelasyon vardı. Subklinik hipertiroidi grubunda (Grup 3) sT₃ ile kreatin ve ALT arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu ($r=0,502$ ve $p<0,001$, $r=0,362$ ve $p=0,024$).

Sonuç: Çalışmamızda subklinik hipertiroidili hastalarda vitamin D düzeyleri ve metabolik parametreler sağlıklı kontrollerle benzer düzeydeydi. Sağlıklı kontrol grubunda ise farklı TSH düzeylerinde metabolik parametrelerde önemli bir değişiklik saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Subklinik hipertiroidi, vitamin D, metabolik parametreler

Abstract

Objectives: Subclinical hyperthyroidism is a major health problem that is common in the population and requires long-term follow-up due to various complications including atrial fibrillation and osteoporosis. In recent years, vitamin D has been investigated in the pathogenesis of autoimmune diseases including endocrine system beside well known skeletal effects. The aim of this study is to investigate vitamin D levels, metabolic parameters and the relationship between these parameters and vitamin D and TSH levels in patients with subclinical hyperthyroidism.

Materials and Methods: A total of 128 subjects were included in the study between April 2017 and April 2018 which are 39 patients with subclinical hyperthyroidism diagnosed with toxic adenoma, toxic multinodular goiter (TMNG), toxic diffuse goiter (TDG) and 35 subject $1 \leq TSH < 4$ (control 1), 54 subject $0,5 \leq TSH < 1$ (control 2) which is healthy controls. Glucose, creatinine, AST, ALT, GFR, vitamin D, thyroid autoantibody levels were retrospectively analyzed.

Results: There was no statistically significant difference between the groups in terms of median vitamin D levels ($p = 0,928$). Between groups; there was no statistically significant difference in median glucose,

creatinine, ALT, GFR levels ($p = 0.857$, $p = 0.124$, $p = 0.355$, $p = 0.553$). In group 2 (control 2), we found a significant increase in GFR as fT_3 levels increased. In the subclinical hyperthyroidism group (Group 3) there was a positive correlation between fT_3 and creatine ($r=0.502$ and $p<0.001$, $r=0.362$ and $p=0.024$).
Conclusion: Vitamin D levels and metabolic parameters in subclinical hyperthyroid patients were like healthy controls. No significant change was found the control group, according to different TSH levels in metabolic parameters.

Key words: Subclinical hyperthyroidism, vitamin D, metabolic parameters

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Müge Keskin

e-posta: keskinmuge@hotmail.com

Geliş Tarihi: 18.06.2019

Kabul Tarihi: 25.06.2019

Giriş

Subklinik hipertiroidizm (sHT), TSH düzeyi düşük iken, normal serbest T_4 ve serbest T_3 konsantrasyonu ile karakterize bir durumdur. sHT, toksik adenom, toksik multinodüler guatr, graves hastalığı gibi aşikar hipertiroidi ile aynı endojen nedenlerden kaynaklanır.¹ Genel popülasyonda subklinik hipertiroidinin %1-6 şeklinde yüksek prevalansı ve aşikar hipertiroidiye ilerleme, osteoporoz gelişimi, atriyal fibrilasyon sıklığında artış riski taşıması nedeni ile aile hekimlerinin de baş etmesi gereken bir durumdur. Klinik etkilerinin incelenmesi de ayrıca önem taşır.² Vitamin D, yağda eriyen vitaminler arasında olup en önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliği ve yetersizliği kanser, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, nöropsikiyatrik bozukluklar, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklar gibi birçok kronik hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Vitamin D %90-95'i güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenmekte olup, yetersiz güneş ışığı maruziyeti olan bireylerde vitamin D eksikliği sık bildirilmektedir.³⁻⁴

Tiroid hastalığı olan hastalarda düşük vitamin D düzeyleri; vitamin D alımında azlık, malabsorpsiyon, güneş ışığına maruz kalmaması, dış mekân aktivitesinde azalma ile açıklanabilir.⁵ Vitamin D₃'ün hepatik hidroksilasyonunun tirotoksikozlu bireylerde normal sağlıklı bireylere göre 2,5 kat arttığını gösteren çalışmalarda mevcuttur.⁶ sHT'li hastaların yılda yaklaşık %1-5'inin aşikâr hipertiroidiye ilerleyeceği tahmin edilmektedir.⁷ Hipertiroidizmin uzun süreli komplikasyonları atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler komplikasyonlar, osteoporoz, reproduktif sistemdeki anormallikleri içermektedir.⁸ Literatüre baktığımızda subklinik hipertiroidili hastalarda vitamin D düzeyinin incelendiği çalışmaları, aşikâr hipertiroidili olgulara göre daha az sıklıkta görmekteyiz. Çalışmamızda kısıtlı sayıda verilerin olduğu subklinik hipertiroidili hastalarda vitamin D düzeylerini ve çeşitli metabolik parametreleri, bu parametrelerle vitamin D ilişkisini incelemeyi amaçladık. Ayrıca ötiroid hastaların vitamin D düzeylerinin farklı TSH aralıklarında değişkenlik gösterip göstermediğini araştırdık.

Materyal ve Metot

Nisan 2017- Nisan 2018 tarihleri arasında endokrinoloji polikliniğine başvuran subklinik hipertiroidi tanısı alan, MNG, TDG ve toksik adenomlu ATPO, ATG, TRAB negatif olan hastalarda glukoz, kreatinin, AST, ALT, GFR, vitamin D düzeyleri retrospektif olarak tarandı ve kayıtlardan not edildi. Toplam 128 kişi çalışmaya alındı. Tirotoksikoz tanısı ve etyoloji tanımlamasında tiroid fonksiyon testleri, tiroid

ultrasonografi ve radyoaktif iyot uptake sonuçları temel alındı. Hastalar subklinik hipertiroidi ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı.

Kontrol grubu tiroid fonksiyon testleri normal, sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Kontrol grubu da ayrıca kendi içerisinde TSH düzeyleri $0,5 \leq TSH < 1$ (grup 2) ve $1 \leq TSH < 4$ (grup 1) olmak üzere ikiye ayrıldı. TSH düzeyi $TSH < 0,5 \mu U/mL$ olan ve serbest T_3 (sT₃), serbest T_4 (sT₄) düzeyleri normal olan bireyler subklinik hipertiroidi (grup 3) olarak kabul edildi. Geçmiş tiroid hastalık öyküsü, akut-kronik renal yetmezlik, hipertansiyon, tip 2 diyabet varlığı, son 3 ayda vitamin D veya vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaç kullanım öyküsü olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Rutin biyokimyasal parametreler Architect C16000 cihazla, AST ve ALT NADH w/o P-5'-P yöntemle, kreatin Jaffe mod./Picrate yöntemle, glukoz hexokinase yöntemi ile ölçüldü. ATPO, ATG, TRAB, sT₃, sT₄, TSH, 25(OH) vitamin D Architect İ2000 cihazla, ATPO CMIA 2-step with predilution yöntemi ile sT₃, sT₄, TSH, ATG CMIA 2-step yöntemi ile 25(OH)D CMIA delayed 1-step with pretreatment yöntemi ile ölçüldü. GFR; $GFR (mL/dk/1,73 m^2) = 175 \times (Skr)^{-1,154} \times (Yaş)^{-0,203} \times (0,742, \text{ eğer kadınsa}) \times (1,212, \text{ eğer siyahsa})$ MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülü ile hesap edildi. Çalışmamızın etik kurul izni 07.06.2018 tarihli SBÜ Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesinden 43278876-929-235 sayılı izin onayı ile alınmıştır.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenirken varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; normale yakın dağılan sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma biçiminde ifade edilirken normalden uzak dağılan sürekli sayısal değişkenler medyan (25. - 75.) yüzdelerinde ifade edildi. Kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile incelenirken parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler açısından farkın önemliliği Kruskal Wallis testiyle değerlendirildi. Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde post-hoc Tukey HSD veya Conover'in çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan grup(lar) tespit edildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare ya da Süreklilik Düzeltmeli Ki-Kare testi ile incelendi. Sürekli sayısal değişkenlerin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı ise Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kontrol grubu ve subklinik hipertiroidi grupları arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,247$). Gruplar arasında kadın ve erkeklerin dağılımı istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,947$). Gruplar arasında vitamin D düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,928$). AKŞ, kreatinin ve ALT, GFR düzeyleri iki grup arasında istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,857$, $p=0,124$, $p=0,355$, $p=0,553$). Gruplar arasında AST düzeyleri grup 1- kontrol grubu ve subklinik hipertiroidi arasında benzer iken ($p=0,446$), grup 2- kontrol grubunda subklinik hipertiroidi ve grup-1 kontrol grubuna göre daha düşük idi. Tablo 1'de gruplara

göre olguların demografik ve klinik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Tablo 1: Gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	KONTROL Grup 1 (n=35) (1≤TSH<4)	Grup 2 (n=54) (0,5≤TSH<1)	VAKA Grup 3 (n=39) (TSH<0,5)	p-değeri
Yaş	39,6±11,1	43,7±12,2	41,4±10,2	0,247†
Cinsiyet				0,947‡
Erkek	7 (20,0)	12 (22,2)	9 (23,1)	
Kadın	28 (80,0)	42 (77,8)	30 (76,9)	
TFT				
sT ₃ (pg/mL)	2,9 (2,6-3,1)	2,8 (2,7-3,0)	2,9 (2,6-3,1)	-
sT ₄ (ng/dL)	1,01 (0,96-1,10)	1,06 (0,98-1,13)	1,05 (0,98-1,15)	-
TSH (μIU/mL)	1,7 (1,3-2,1)	0,7 (0,6-0,9)	0,3 (0,2-0,4)	-
AKŞ (mg/dl)	87,0 (81,0-92,0)	87,5 (81,7-93,0)	88,0 (82,0-94,0)	0,857¶
Kre (mg/dL)	0,74 (0,69-0,82)	0,69 (0,66-0,77)	0,68 (0,64-0,79)	0,124¶
AST (U/L)	17,0 (15,0-23,0) ^a	15,0 (14,0-18,0) ^{a,b}	16,0 (15,0-21,0) ^b	0,024¶
ALT (U/L)	18,0 (13,0-27,0)	15,0 (11,0-20,0)	17,0 (12,0-26,0)	0,355¶
GFR (ml/dk)	104,7±11,9	105,6±13,5	107,7±10,6	0,553†
VitD (ng/mL)	14,6 (8,7-19,7)	11,6 (7,8-21,5)	11,8 (7,9-18,8)	0,928¶
Antikorlar				
TPO (U/mL)	0,2 (0,0-0,8)	0,3 (0,2-0,5)	0,2 (0,2-0,5)	-
TG (U/mL)	1,4 (1,0-2,0)	1,7 (1,0-2,5)	1,8 (1,4-2,6)	-
TRAB (IU/L)	0,2 (0,1-0,5)	0,4 (0,2-0,6)	0,3 (0,2-0,6)	-

† Veriler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi, Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), ‡ Tanımlayıcı istatistikler; olgu sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi, Pearson'un Ki-Kare testi, ¶ Veriler; medyan (25.-75.) yüzdelik olarak verildi, Kruskal Wallis testi, a: Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,006), b: Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,044).

Tablo 2: Biyokimyasal parametreler ile vitamin D arasındaki korelasyon analizi

	KONTROL Grup 1 (n=35)		Grup 2 (n=54)		VAKA Grup 3 (n=39)	
	r	p †	r	p †	r	p †
sT ₃ (pg/mL)	-0,222	0,200	-0,094	0,503	0,170	0,301
sT ₄ (ng/dL)	0,213	0,219	0,157	0,263	0,108	0,511
TSH(μIU/mL)	0,140	0,423	-0,084	0,549	-0,083	0,617
AKŞ(mg/dl)	0,264	0,125	0,168	0,230	-0,001	0,996
Kre(mg/dL)	0,135	0,440	-0,366	0,007	0,177	0,282
AST(U/L)	0,197	0,258	-0,024	0,867	0,000	0,998
ALT(U/L)	-0,044	0,804	0,094	0,503	0,087	0,600
GFR(ml/dk)	-0,251	0,146	-0,268	0,053	-0,076	0,647

r: Korelasyon katsayısı, † Spearman'ın korelasyon testi.

Grup 1- kontrol içerisinde ve subklinik hipertiroidi grubunda vitamin D ile biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmezken ($p>0,05$), grup 2-kontrol grubu içerisinde kreatinin düzeyi ile vitamin D arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon mevcuttu ($r=0,366$ ve $p=0,007$). Tablo 2’de gruplar vitamin D ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 3: Gruplar içerisinde tiroid fonksiyon testleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizi

	sT ₃		sT ₄		TSH	
	r	p †	r	p †	r	p †
Grup 1 (n=35)						
AKŞ (mg/dl)	-0,160	0,360	0,182	0,294	0,124	0,477
Kreatinin(mg/dL)	0,071	0,686	-0,248	0,151	0,095	0,587
AST (U/L)	0,115	0,510	0,303	0,077	0,040	0,819
ALT (U/L)	0,228	0,187	0,065	0,710	0,053	0,761
GFR (ml/dk)	-0,005	0,979	-0,255	0,139	-0,167	0,336
Grup 2 (n=54)						
AKŞ (mg/dl)	-0,049	0,727	-0,066	0,633	0,012	0,933
Kreatinin (mg/dL)	-0,127	0,361	-0,114	0,413	0,038	0,786
AST (U/L)	0,066	0,638	-0,162	0,242	-0,026	0,852
ALT (U/L)	0,014	0,922	-0,202	0,142	-0,018	0,898
GFR (ml/dk)	0,300	0,028	0,067	0,632	0,345	0,011
Grup 3 (n=39)						
AKŞ (mg/dl)	0,088	0,593	-0,097	0,556	0,073	0,659
Kreatinin (mg/dL)	0,502	<0,001	0,118	0,473	0,166	0,313
AST (U/L)	0,233	0,154	0,099	0,550	0,154	0,350
ALT (U/L)	0,362	0,024	0,259	0,111	0,059	0,720
GFR (ml/dk)	-0,153	0,354	-0,119	0,472	-0,048	0,771

r: Korelasyon katsayısı, † Spearman’ın korelasyon testi.

Grup 1-kontrol grubunda, sT₃, sT₄ ve TSH ile diğer biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$). Grup 2-kontrol grubu içerisinde, GFR ile TSH ($r=0,345$, $p=0,011$) ve sT₃ ($r= 0,300$, $p= 0,028$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon mevcuttu. Grup 3 içerisinde, sT₃ ile kreatin ve ALT arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon vardı ($r=0,502$ ve $p<0,001$, $r=0,362$ ve $p=0,024$). Tablo 3’te gruplar içerisinde TFT ile diğer biyokimyasal ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri gösterilmiştir.

Tartışma

Subklinik hipertiroidi toplumda çok sık görülmektedir ve yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Ancak, subklinik hipertiroidi çalışmamızda da saptadığımız şekilde genç yaşlarda da ortaya çıkabilmektedir ve uzun yıllar takibi gerekmektedir. Subklinik hipertiroidinin aşikar hipertiroidiye ilerleme, osteoporoz gelişimi, atriyal fibrilasyon sıklığında artış riski taşıması nedeni ile gözden kaçırılmaması gereken bir hastalık grubu olduğu açıktır. Lillevang-Johansen ve ark. çalışmasında tedavi alan hipertiroid bireyler kontrollere benzer mortaliteye sahipken, tedavi edilmeyenlerde mortalite artmış olduğu gösterilmiştir.⁹

Literatürde hipertiroidi ve vitamin D ilişkisini inceleyen birçok çalışma göze çarpmaktadır. Graves hastalığında (GH), vitamin D'nin immun fonksiyonlara etkisi aktive T hücre proliferasyonunun baskılanması ve makrofaj fagositik aktivitesinin arttırılmasına bağlanmaktadır.¹⁰ Ma J. ve ark.ları bir çalışmada otoimmün tiroid hastalığı (Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve postpartum tiroidit) olan bireylerde vitamin D düzeylerini düşük bulmuş, ancak vitamin D ile anti TPO, TgAb ve tiroid hormon düzeyleri arasında bir ilişki saptamamışlardır.¹¹ Vondra ve ark.ları yapmış oldukları çalışmalarında kronik otoimmün tiroidit ve graves hastalığı gelişiminde 25OHvitamin D₃<12,5ng/ml altındaki değerlerinin önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.¹² Benzer şekilde, bir başka çalışmada Mangaraj S. ve ark. yeni tanı Graves'li hastalarda vitamin D düzeyini önemli derecede düşük saptamış, ancak vitamin D düzeyi ile tiroid hormon düzeyi ve TRAB titresi ile bir korelasyon tespit etmemişlerdir.¹³ Ke W. ve ark. hashimoto tiroiditi ve graves hastalığında vitamin D düzeyini; hashimoto tiroiditi olan hastalarda kontrol grubundan önemli derecede düşük, gravesli hastalarda ise kontrol grubu ile benzer olarak saptadılar.¹⁴ Zhang H. ve ark. TRAB pozitif ve negatif GH'da vitamin D düzeyini araştırdılar. Vitamin D düzeyini TRAB pozitif GH' da, TRAB negatif GH ve sağlıklı kontrollerden önemli derecede düşük olduğunu saptadılar. TRAB pozitif hastalarda TRAB düzeyi ve vitamin D arasında ters korelasyon saptadılar. Vitamin D ile ATPO, ATG, TSH, sT₄, sT₃ arasında korelasyon saptanmadı.¹⁵ Yasuda ve ark. vitamin D'nin yeni tanı GH kadınlarda, vitamin D' nin GH patogenezindeki yerini gösteren çalışmalarında; GH'ında önemli derecede vitamin D düşüklüğü ile birlikte vitamin D düzeyi ile tiroid volümü arasında korelasyon saptadılar. Vitamin D ile TRAB düzeyi ve tiroid fonksiyonları arasında korelasyon mevcut değildi.¹⁶ Bizim çalışmamızda vitamin D düzeyleri subklinik hipertiroidili olgularda değerlendirilmiş olup, vitamin D düzeyleri subklinik hipertiroidi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Diğer bir ifade ile vitamin D düzeylerinin TSH'ya bağlı olarak istatistiksel açıdan anlamlı değişim göstermediği söylenebilir. Bizim çalışmamızın diğer çalışmalardan farklı yanı subklinik hipertiroidili hastalarda vitamin D düzeyinin ve metabolik parametrelerin birlikte değerlendirildiği ve çalışmaya dahil tüm bireylerin (hasta ve sağlıklı kontrol grubu) ATG, ATPO ve TRAB negatif olmasıdır. Literatürde yapılmış ilk çalışmadır.

Hipertiroidide, artmış glukoneogenez (açlıkta) ve kori siklus aktivitesi (geç postprandiyal ve açlık durumunda) ile hepatik glukoz üretimi sayesinde vücudun artmış glukoz gereksinimi karşılanmaktadır.¹⁷ Çalışmamızda hastaların glisemi düzeyini açlık kan şekere göre değerlendirdik. 75 gr glukoz ile şeker yükleme testini endikasyon olmaması nedeni ile yapmadık. Gruplar arasında AKŞ düzeyinde anlamlı farklılık saptamadık. Glukoz intoleransı hipertiroidide sık görülen bir metabolik problemdir.

Bozulmuş insülin sekresyonu ve periferik insülin sensitivitesinde azalma bu duruma neden olarak gösterilmiştir.¹⁸ Mehran ve ark. popülasyon bazlı bir tiroid çalışmalarında, subklinik hipertiroidili hastalarda yüksek oranda hiperglisemi saptadı.¹⁹ Ohguni S. ve ark. GH'da, insülin sekresyonu ile metabolik klirensinde artış ve bu durumun sT4 düzeyi ile korele olduğunu saptadılar.²⁰ Özdemir D. ve ark. hipotiroid, ötiroid ve tirtoksikozlu hastalarda AKŞ ölçümü ile glukoz metabolizmasını değerlendirdikleri çalışmalarında; üç grupta da AKŞ normal sınırdaki ancak hipotiroidili hastalarda daha düşük olduğunu, tirotoksik bireylerde ötiroidizm sağlandığında AKŞ düzeyinin düştüğünü saptadılar. Hipotiroid ve tirotoksik bireylerde ötiroidizm sağlandıktan sonra glukoz metabolizmasının tekrar değerlendirilmesi gerektiği görüşündeler.²¹ Dimitriadis ve ark. ise hipertiroidide glukoz artışını, özellikle glukoneogenez artışına sekonder endojen glukoz üretim oranında artışa bağlamışlardır. Glukoneogenez için substrat sağlamak (Kori siklus aktivitesi; glikoliz ve laktat oluşumu) glukoz regülasyonunda birincil mekanizma olabileceği gösterilmiştir. Hipertiroidizm şiddetli hale geldiğinde, glikojenin laktata dönüştürülmesinin artması uzun süre devam edemediğinden ve glikojen depolarında tükenmeye yol açabileceğinden, kas içine artan glikoz alım hızı gerekebilir. Bu mekanizma, plazmadaki glikoz seviyesinin normal veya hafifçe artmasını sağlar.²² Biz çalışmamızda TSH < 1 µIU/mL'in altında olduğu ötiroid dönemde, subklinik hipertiroidinin birtakım metabolik değişikliklerin başladığı erken dönem olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini araştırdık. AKŞ düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık yoktu ancak OGTT yapmadığımız için bozulmuş glukoz toleransı açısından bir çıkarım yapamadık. AKŞ'de benzerlik çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile örneklem büyüklüğünün kısıtlılığında kaynaklanabilir.

Literatürde graves hastalığına bağlı gelişen hipertiroidizmde vitamin D bağlayıcı protein gen mutasyonu bildirilmektedir. Pani MA. ve ark. gravesli hastalarda vitamin D bağlayıcı protein geninde polimorfizm bildirmişlerdir.²³ Graves'li hastalarda bu durum; vitamin D'nin immun regülatör etkilerini engelleyerek, vitamin D fonksiyonlarında azalmayla sonuçlanabilir.²⁴

Böbrek tiroid hormonları için önemli bir hedef organdır. Hipertiroidizmin renal etkisi; renin anjiyotensin sisteminin önemli rol oynadığı hemodinamik değişimler yada tiroid hormonlarının direk renal etkisi ile ortaya çıkabilmektedir. Bu etkiler tedavi sonrası düzelebilmektedir.^{25,26} Tiroid hormonları bir dizi iyon kanalı ve transporter ekspresyonunu ve aktivitesini direk etkiler, hipertiroidi durumunda transporter fonksiyonu artar. Hipertiroidizm artmış kan basıncı, kardiyak output ve renal kan akışı ile birlikte direk aquaporin 1 ve 2'nin down regülasyonunun birlikte neden olduğu poliüri ile ilişkilidir.²⁷ Hipertiroidili hastalarda GFR %18-25 oranında artar.²⁸ Hipertiroidi tedavisi sonrası kreatinin düzeyinde belirgin derecede azalma yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.²⁹ Çalışmamızda, literatürle uyumlu şekilde subklinik hipertiroidili hasta grubunda sT3 arttıkça, kreatin düzeyinde artış saptadık.

Çalışmamızda hasta grubumuz genç yaşta, yeni tanı sHT grubundan oluşmaktaydı. Örneklem büyüklüğü küçük bir hasta grubu olması çalışmamızın en önemli kısıtlılığını oluşturmaktadır. Subklinik hipertiroidili hastalarda vitamin D düzeyleri ve metabolik parametrelerdeki değişimin, vitamin D'nin tiroid otoimmunitesindeki ve tedavisindeki yerinin, vitamin D'nin tiroid otoantikör titresi ile ilişkisinin incelendiği daha fazla hasta sayısı ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Biondi, Cooper. Subclinical Hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 2018 Oct 11;379(15):1485-6.
2. Kim YA, Park YJ. Prevalence and risk factors of subclinical thyroid disease. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2014 Mar;29(1):20-9.
3. Demet Yavuz D, Mete T, Yavuz R, Altunoğlu A. D Vitamini, Kalsiyum ve Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nutrisyonel D Vitaminini Kullanımı. *Ankara Med J,* 2014, 14(4): 162-71.
4. Dilekçi E, Dilekçi EA, Demirkol ME, Öğün MN. Evde sağlık hastalarında D vitamin düzeyleri. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2018; 20 (2):101-5.
5. Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases. *Int.J. Mol. Sci.* 2017;18,1949.
6. Velentzas GC. Some observations on vitamin D₃ metabolism in thyrotoxicosis. *Acta Vitaminol Enzymol.* 1983; 5(3):159-63
7. Das G, Ojewuyi TA, Baglioni P, Geen J, Premawardhana LD, Okosieme OE. Serum thyrotrophin at baseline predicts the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Jul;77(1):146-51.
8. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2016 Aug 27;388(10047):906-18.
9. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L. Excess Mortality in Treated and Untreated Hyperthyroidism Is Related to Cumulative Periods of Low Serum TSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jul 1;102(7):2301-9.
10. Muscogiuri G, Bhattoa HP. Vitamin D and endocrine disorders: routine laboratory diagnostic implications. *EJIFCC.* 2018 Jul 11;29(2):111-6.
11. Ma J, Wu D, Li C, Fan C, Chao N, Liu J, Li Y, Wang R, Miao W, Guan H, Shan Z, Teng W. Lower Serum 25-Hydroxyvitamin D Level is Associated With 3 Types of Autoimmune Thyroid Diseases. *Medicine (Baltimore).* 2015 Sep;94(39):e1639.
12. Vondra K, Stárka L, Hampl R. Vitamin D and thyroid diseases. *Physiol Res.* 2015;64 Suppl 2:S95-S100.
13. Mangaraj S, Choudhury AK, Swain BM, Sarangi PK, Mohanty BK, Baliarsinha AK. Evaluation of Vitamin D Status and its Impact on Thyroid Related Parameters in New Onset Graves' Disease- A Cross-sectional Observational Study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019 Jan-Feb;23(1):35-9.
14. Ke W, Sun T, Zhang Y, He L, Wu Q, Liu J, Zha B. 25-Hydroxyvitamin D serum level in Hashimoto's thyroiditis, but not Graves' disease is relatively deficient. *Endocr J.* 2017 Jun 29;64(6):581-7.
15. Zhang H, Liang L, Xie Z. Low Vitamin D Status is Associated with Increased Thyrotropin-Receptor Antibody Titer in Graves Disease. *Endocr Pract.* 2015 Mar;21(3):258-63.
16. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, Miyatsuka T, Kitamura T, Katakami N, Kawamori D, Otsuki M, Matsuoka TA, Kaneto H, Shimomura I. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine.* 2012 Dec;42(3):739-41.
17. Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Insulin action in hyperthyroidism: a focus on muscle and adipose tissue. *Endocr Rev.* 2010 Oct;31(5):663-79.
18. Roubsanthisuk W, Watanakejorn P, Tunlakit M, Sriussadaporn S. Hyperthyroidism induces glucose intolerance by lowering both insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *J Med Assoc Thai.* 2006 Nov;89 Suppl 5:S133-40.
19. Mehran L, Amouzegar A, Rahimabad PK, Tohidi M, Tahmasebinejad Z, Azizi F. Thyroid Function and Metabolic Syndrome: A Population-Based Thyroid Study. *Horm Metab Res.* 2017 Mar;49(3):192-200.
20. Ohguni S, Notsu K, Kato Y. Correlation of plasma free thyroxine levels with insulin sensitivity and metabolic clearance rate of insulin in patients with hyperthyroid Graves' disease. *Intern Med.* 1995 May;34(5):339-41.
21. Ozdemir D, Dagdelen S, Usman A. Serum Adiponectin Levels and Changes in Glucose Metabolism before and after Treatment for Thyroid Dysfunction. *Intern Med.* 2015;54(15):1849-57.
22. Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109 Suppl 2:S225-39.
23. Pani MA, Regulla K, Segni M, Hofmann S, Hufner M, Pasquino AM, Usadel KH, Badenhop K. A polymorphism within the vitamin D-binding protein gene is associated with Graves' disease but not with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jun;87(6):2564-7.
24. Ban Y, Taniyama M, Ban Y. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with Graves' disease in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Dec;85(12):4639-43.

25. Dousdampanis P, Trigka K, Vagenakis GA, Fourtounas C. The thyroid and the kidney: a complex interplay in health and disease. *Int J Artif Organs*. 2014 Jan;37(1):1-12.
26. Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Mar;18(1):131-44.
27. Mariani LH, Berns JS. The renal manifestations of thyroid disease. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jan;23(1):22-6.
28. Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Mar;16(2):204-13.
29. Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Apr;62(4):423-7.