

# AĞIR HİPOTİROİDİZMLİ HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE PLAZMA ATEROJENİK İNDEKS, CASTELLI RİSK İNDEKSİ VE ATEROJENİK KATSAYI

*Atherogenic Index of Plasma, Castelli Risk Index and Atherogenic Coefficient in the Assessment of Cardiovascular Disease Risk in Patients with Severe Hypothyroidism*

Adnan BATMAN<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, AKSARAY, TÜRKİYE

## ÖZ

## ABSTRACT

**Amaç:** Aşikâr hipotiroidide lipid metabolizması değişimine bağlı dislipidemi oluşmaktadır. Lipid metabolizmasındaki değişikliklerin aterojenik değişiklikleri arttırabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde ağır hipotiroidi ile ilgili aterojenite çalışmalarının çok nadir olması nedeniyle çalışmamızda ağır hipotiroidili hastalarda aterojenite ile ilişkili indeksleri değerlendirdik.

**Gereç ve Yöntemler:** Retrospektif kesitsel çalışmamıza, 50 ağır hipotiroidili ve 50 sağlıklı kontrol olmak üzere yüz hasta dahil edildi. Trigliserid glukoz indeksi, Trigliserid glukoz- vücut kitle indeksi, plazma aterojenik indeksi, Castelli risk indeksi ve aterojenik katsayı gibi aterojenik indeksler, lipid profili verileri kullanılarak hesaplandı.

**Bulgular:** Ağır hipotiroidi grubunun yaş ortalaması 47.1±16.6 yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması 49.4±6.4 yıl olarak saptandı. Geleneksel lipid parametrelerinden total kolesterol, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein dışı kolesterol düzeyleri ağır hipotiroidi grubunda anlamlı olarak yüksekti (p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001). Yüksek yoğunluklu lipoprotein, ağır hipotiroidi grubunda anlamlı olmasa da daha yüksekti. Ağır hipotiroidi grubunda trigliserid glukoz indeksi, trigliserid glukoz- vücut kitle indeksi, Castelli risk indeksi-I, Castelli risk indeksi-II, plazma aterojenik indeksi ve aterojenik katsayı anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.001, p=0.011, p=0.019, p=0.026, p=0.011). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ağır hipotiroidi grubunda yüksek trigliserid, total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.004, p=0.009, p<0.001, p=0.026). Yüksek riskli Castelli risk indeksi-I ve yüksek aterojenik katsayı oranları ağır hipotiroidi grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.012, p=0.003). sT4 ile aterojenik katsayı arasında (r:- 0.304, p:0.040), vücut kitle indeksi ile trigliserid indeksi (r: 0.314, p:0.002) ve plazma aterojenik indeksi (r:0.250, p: 0.012) arasında korelasyon saptanmıştır.

**Sonuç:** Ağır hipotiroidide aterojenik indekslerin yüksekliği kardiyovasküler komplikasyonlar açısından risk faktörüdür. Ağır hipotiroidi tedavi ve takibinde kardiyovasküler hastalık gibi yaklaşılmasını öneriyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Ağır hipotiroidizm, aterojenik katsayı, Castelli risk indeksi, plazma aterojenik indeksi

**Objective:** In overt hypothyroidism, dyslipidemia occurs due to lipid metabolism changes. We think that changes in lipid metabolism may increase atherogenic changes. Since atherogenicity studies related to severe hypothyroidism are very rare in the literature, we evaluated atherogenicity-related indices in patients with severe hypothyroidism in our study.

**Material and Methods:** Our retrospective cross-sectional study included 100 subjects, 50 with severe hypothyroidism and 50 healthy controls. Triglyceride glucose index, triglyceride-glucose-body mass index and atherogenic indices such as the Castelli's Risk Index (CRI), atherogenic index of plasma and atherogenic coefficient were calculated using lipid profile data. Statistical analysis was performed by comparing the lipid profile and atherogenic indexes.

**Results:** The mean age of the severe hypothyroidism group was 47.1±16.6 and the mean age of the control group was 49.4±6.4 years. In traditional lipid parameters, total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein, non-high density lipoprotein cholesterol levels were significantly higher in the severe hypothyroidism group (p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001). High-density lipoprotein was higher, although not significantly, in the severe hypothyroidism group. Triglyceride glucose index, CRI-I, CRI-II, atherogenic index of plasma and atherogenic coefficient were significantly higher in severe hypothyroidism group (p=0.001, p=0.011, p=0.019, p=0.026, p=0.011). Compared to the control group, elevated triglyceride, total cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol rates were found to be significantly higher in the severe hypothyroidism group (p=0.004, p=0.009, p<0.001, p=0.026). High-risk CRI-I and elevated atherogenic coefficient rates were found to be significantly higher in the severe hypothyroidism group (p=0.012, p=0.003). There was a correlation between fT4 and atherogenic coefficient (r:-0.304, p:0.040), body mass index and triglyceride index (r:0.314, p: 0.002), and atherogenic index of plasma (r: 0.314, p:0.002). (r:0.250, p:0.012).

**Conclusion:** In severe hypothyroidism, high atherogenic indices are risk factors for cardiovascular complications. We suggest that severe hypothyroidism should be evaluated as cardiovascular disease in treatment and follow-up.

**Keywords:** Severe hypothyroidism, Castelli's risk index, atherogenic index of plasma, atherogenic coefficient



Yazışma Adresi / Correspondence:  
Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Aksaray, TÜRKİYE  
Tel / Phone: +90 535 6250528  
Geliş Tarihi / Received: 08.06.2021

Dr. Adnan BATMAN

Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Aksaray, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: dradnan54@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 21.09.2021

## GİRİŞ

Hipotiroidi, tiroid hormonlarının bazı önemli enzimlerin fonksiyonu üzerindeki etkisine bağlı olarak hipertansiyon, glukoz intoleransı, insülin direnci, obezite, inflamasyon, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi çeşitli risk faktörlerini etkileyebilir (1). Tiroid hormon metabolizmasındaki bozukluklar lipid metabolizmasında değişiklikler yaparak lipid sentezini ve yıkımını etkiler. Özellikle aşikar hipotiroidizmde serum total kolesterol (TK), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, apolipoprotein B seviyeleri, lipoprotein a ve muhtemelen trigliserid (TG) seviyelerinde yükselme gözlenebilmektedir (2). Yaş, ailede erken kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsü, diabetes mellitus, hipertansiyon, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, yüksek LDL kolesterol ve obezite genel popülasyonda ateroskleroz için geleneksel risk faktörleridir (3). Bununla birlikte, Castelli risk indeksi (CRI)-I ve CRI-II, plazma aterojenik indeksi (PAİ), ve Aterojenik Katsayı (AK) gibi indeksler klasik lipid profillerinden daha fazla KVH riski ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (4). Literatürde dislipidemi ile aşikar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi ilişkisini gösteren yayınlar bulunmaktadır. Ancak ağır hipotiroidi vakalarının az sayıda olması nedeniyle aterojenik indeksleri inceleyen çalışma sayısı azdır. Özellikle ağır hipotiroidinin birçok komplikasyona ek olarak KVH riskini artıracığı düşünülmektedir. Çalışmamızda ağır hipotiroidi hasta grubunda klasik lipid profili ve aterojenite gösteren indeksleri kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif klinik çalışma, üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız Aksaray Üniversitesi Rektörlüğü İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 26.04.2021, sayı no: 2021/04-62) ve çalışma

protokolümüz Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen etik ilkelere uygun bir şekilde yürütüldü. Ocak 2019 ile Şubat 2021 arasında 18-65 yaşları arasında toplam 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar ağır hipotiroidi ve kontrol grubu olmak üzere iki grupta incelendi. Ağır hipotiroidi grubuna Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar Bilim Dalına başvuran ve TSH değeri >50 IU/ml olan hastalar, kontrol grubuna ise sağlık taraması için hastanemize başvuran sağlıklı kişiler dahil edildi. Diabetes mellitus, büyüme hormonu hastalıkları, maligniteler, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, akut koroner sendrom, serebrovasküler hastalık, pulmoner emboli, miksödem koması, immünolojik ve koroner arter hastalığı olan hastalar, 18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sigara içen veya östrojen/progesteron, hormonal ilaç veya steroid gibi endokrin ilaçları kullanan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

### Antropometrik Ölçüm Yöntemi

Antropometrik değerlendirmede ağırlık ve boy ölçümleri kullanıldı. VKİ, vücut ağırlığının (kg) vücut boyunun karesine (m<sup>2</sup>) oranı şeklinde hesaplandı.

### Laboratuvar Testleri

Çalışmamızda, hasta ve kontrol grubunun TK, TG, LDL ve HDL kolesterol, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4) ölçümlerini içeren verileri kullanıldı. En az 8 saatlik açlıktan sonra kan örnekleri alındı. TK, TG ve HDL kolesterol seviyeleri DXC-800 otoanalizöründe (Beckman-Coulter, ABD) ile ölçüldü. LDL kolesterol değerlerini hesaplamak için Friedewald Formülü [ $LDL = TK - (HDL) - (TG/5)$ ] kullanıldı. Serum TG>400 mg/dL olduğu durumlarda direkt LDL-kolesterol düzeyi DXC-800 (Beckman-Coulter, ABD) otoanalizöründe otomatik olarak kit kullanılarak fotometrik yöntemle ölçülmüştür. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) sınıflamasına göre TK için sınır değer >200 mg/dl; TG için >150 mg/dl; LDL kolesterol için >130 mg/dl; HDL kolesterol için kadınlarda <40mg/dl veya

erkeklerde <50mg/dl ve Non-HDL kolesterol için >130 mg/dl olarak değerlendirildi. CRI-I>5, CRI-II>3.3, PAİ>0.24 ve AK>3 olan hastalar yüksek kardiyovasküler risk olarak kabul edildi (5,6).

#### Risk İndekslerinin Hesaplanması (5,6)

Non-HDL kolesterol: TK-HDL kolesterol

TG indeks:  $\text{Ln} [\text{TG} (\text{mg/dL}) \times \text{Açlık plazma glukozu} (\text{mg/dL})/2]$

TG-VKI indeks:  $\text{TG index} \times \text{VKI}$

CRI: TK, LDL ve HDL kolesterol profilinden hesaplanan iki parametredir: CIR-I ve CIR-II.

CRI-I= Matematiksel olarak şu şekilde hesaplanır: TK/HDL.

CRI-II = Matematiksel olarak şu şekilde hesaplanır: LDL/HDL.

PAİ: TG'nin HDL'ye logaritmik oranı ile belirlenir.

$\text{PAİ} = \text{Log}_{10} (\text{TG}/\text{HDL})$  oranı

AK: Matematiksel olarak şu şekilde hesaplanır:  $(\text{TK}-\text{HDL})/\text{HDL}$

#### İstatistiksel Analiz

Statistical Package for Social Science (SPSS yazılım sürümü 23.0-SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) çalışma verilerini istatistiksel olarak analiz etmek için kullanıldı. Değişkenlik dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Değişkenlerin dağılımına göre parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t-testi, grupların karşılaştırılmasında  $\chi^2$ -testi kullanıldı. Değerler ortalama±standart sapma olarak yazılmıştır. Parametreler arasındaki korelasyonları incelemek için Pearson veya Spearman korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Hastalar cinsiyet-yaş ve VKI eşleştirilmiş bir şekilde kontrol grubu ve ağır hipotiroidi grubu olmak üzere iki grupta incelendi. Ağır hipotiroidi grubuna 50 hasta (16 erkek ve 34 kadın), kontrol grubuna ise 50 sağlıklı birey (14 erkek ve 36 kadın) dahil edildi. Her iki grubun klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Ağır hipotiroidi grubunun yaş ortalaması  $47.1 \pm 16.6$  yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması  $49.4 \pm 6.4$  yıl olarak saptandı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, ağırlık ve VKI açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ağır hipotiroidi grubunun ortalama TSH değeri  $147.7 \pm 101.4$  mIU/L, kontrol grubunun ise  $2.5 \pm 0.7$  mIU/L olarak saptandı. Ağır hipotiroidi grubunun ortalama hipotiroidi tanısı yaşı  $39.7 \pm 17.1$  yıl, ortalama hipotiroidi süresi  $71.1 \pm 82.5$  ay olarak gözlemlendi. Ağır hipotiroidisi olan hastaların %42'si (n=21) tedaviyi bırakması sonucu ağır hipotiroidi gelişmiş, bu hastaların ortalama tedaviyi bırakma süresi  $6.5 \pm 12.5$  ay olarak saptandı. Ağır hipotiroidi hastaların %30'u (n=15) yeni tanı almıştır. Ağır hipotiroidi hastalarının etiyojik açıdan incelendiğinde, kronik otoimmün tiroidit %56 (n=28), post operatif hipotiroidi %36 (n=18), radyoaktif iyot (RAI) sonrası hipotiroidi %6 (n=3), santral hipotiroidi %2 (n=1) oranında gözlemlendi.

Geleneksel lipid parametreleri olan TK, TG, LDL, Non-HDL kolesterol düzeyleri ağır hipotiroidi grubunda anlamlı olarak yüksek gözlemlendi ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). HDL kolesterol, ağır hipotiroidi grubunda anlamlı olmasa da yüksek düzeylerde gözlemlendi. Ağır hipotiroidi grubunda TG-indeks, CRI-I, CRI-II, PAİ ve AK istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek gözlemlendi ( $p=0.001$ ,  $p=0.011$ ,  $p=0.019$ ,  $p=0.026$ ,  $p=0.011$ ) (Tablo 2).

**Tablo 1:** Ağır hipotiroidi grubu ve kontrol grubunun demografik ve klinik verileri

Parametreler	Ağır hipotiroidi (n:50)	Kontrol (n:50)	p
Yaş, (ortalama±SS)	47.1±16.6	49.4±6.4	0.368
Cinsiyet (%)			0.633
Erkek	14 (%28)	16 (%32)	
Kadın	36 (%72)	34 (%68)	
Kilo (kg) (ortalama±SS)	74.9±13.8	77.5±13.4	0.322
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) (ortalama±SS)	27.9±5,1	28.6±5	0.522
Obezite (%)	16 (%32)	17 (%34)	0.832
TSH (mIU/L) (ortalama±SS)	147.7±101.4	2.5±0.7	<0.001
sT4 (ng/dL) (ortalama±SS)	0.45±0.33	1.2±0.8	<0.001
Hipotiroidi süresi (ay) (ortalama±SS)	71.1±82.5		
Levotiroksin dozu (mcg/kg/gün) (ortalama±SS)	1.33±0.52		
Tedavi kesme süresi (ay) (n:21) (ortalama±SS)	6.5±12.5		
Yeni tanı	15 (%30)		
Hipotiroidizm etiyojisi			
Kronik otoimmün tiroidit	28 (%56)		
Post operatif hipotiroidizm	18 (%18)		
RAI sonrası hipotiroidizm	3 (%6)		
Santral hipotiroidi	1 (%2)		

SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, TSH: Tiroid stimulan hormon, sT4: serbest tiroksin RAI: Radyoaktif iyot,

**Tablo 2:** Gruplar arasında geleneksel lipid profillerinin ve aterojenik indekslerin karşılaştırılması

Parametreler (Ort±SS)	Ağır Hipotiroidi (n:50)	Kontrol (n:50)	p
Geleneksel lipid profili/parametreleri			
TK (mg/dl)	269.9±71.5	210.36±32.9	<0.001
TG (mg/dl)	176.3±82.4	124.9±62	0.001
LDL (mg/dl)	174.4±59.55	132.6±32.1	<0.001
HDL (mg/dl)	56.5±13.1	51.43±12	0.051
Non-HDL (mg/dl)	213.07±67.7	158.6±32.5	<0.001
Aterojenik indeksler			
TG indeksi	8.87±0.51	8.53±0.51	0.001
TG-VKI index	249.4±52.39	245.01±48.52	0.666
CRI-I	4.91±1.29	4.27±1.16	0.011
CRI-II	3.21±1.17	2.71±0.92	0.019
PAİ	0.460±0.215	0.347±0.279	0.026
AK	3.91±1.29	3.27±1.16	0.011

SS: Standart sapma; TK: Total kolesterol; TG: Trigliserid; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; TG indeksi: Trigliserid glikoz indeksi, TG-VKI indeksi: Trigliserid-glikoz-vücut kitle indeksi, CRI: Castelli'nin Risk İndeksi (I&II); PAİ: Plazmanın Aterojenik İndeksi; AK: Aterojenik Katsayı

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ağır hipotiroidi grubunda TG, TK ve LDL kolesterol yüksekliği oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0.004$ ,  $p=0.009$ ,  $p<0.001$ ). Yüksek riskli CRI-I ve yüksek AK oranları ağır hipotiroidi grubunda anlamlı olarak daha yüksek idi ( $p=0.012$ ,  $p=0.003$ ) (Tablo 3).

Çalışmamızda TSH düzeyi ile TK, TG, LDL kolesteol, HDL kolesteol, CRI-I, CRI-II, PAİ ve AK arasında korelasyon izlenmemiş olup, sT4 ile AK arasında ( $r:-0.304$   $p:0.040$ ), VKİ ile TG indeks ( $r: 0.314$ ,  $p: 0.002$ ) ve PAİ ( $r:0.250$ ,  $p: 0.012$ ) arasında korelasyon izlenmiştir.

**Tablo 3:** Gruplar arasında geleneksel lipid profilleri ve aterojenik indeks anomalilerinin karşılaştırılması

Parametreler	KVH riski yüksek sınır değeri	Ağır Hipotiroidi (n:50)	Kontrol (n:50)	p
TK (mg/dl)	Yüksek (>200 mg/dl)	42 (%84)	29 (%58)	0.004
TG (mg/dl)	Yüksek (>150 mg/dl)	28 (%56)	15 (%30)	0.009
LDL (mg/dl)	Yüksek (>130 mg/dl)	40 (%80)	22 (%44)	<0.001
HDL (mg/dl)	Düşük (K<40mg/dl, E<50mg/dl)	12 (%24)	11 (%22)	0.812
Non-HDL (mg/dl)	Yüksek (>130 mg/dl)	44 (%88)	41 (%82)	0.401
CRI-I	Yüksek Risk (>5)	24 (%48)	12 (%24)	0.012
CR-II	Yüksek Risk (>3.3)	23 (%46)	14 (%28)	0.062
PAİ	Yüksek Risk (>0.24)	42 (%84)	36 (%72)	0.053
AK	Yüksek (>3)	40 (%80)	26 (%52)	0.003

KVH: Kardiyovasküler hastalık; TK: Total kolesterol; TG: Trigliserid; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; K: Kadın; E: Erkek; CRI: Castelli'nin Risk İndeksi (I&II); PAİ: Plazmanın Aterojenik İndeksi; AK: Aterojenik Katsayı

## TARTIŞMA

Dislipidemi, KVH riskini gösteren en önemli non-invaziv belirteçlerden biridir (7). Koroner ateroskleroz ve KVH riskini göstermek için birçok lipid parametresi kullanılmıştır. Lipid oranlarını içeren indekslerin aterosklerozu göstermede geleneksel lipid profillerine göre daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (4). Dislipidemi aşikâr hipotiroidizmde gözlenmiştir ve bunun ağır hipotiroidide çok daha belirgin bir şekilde gözlenip ateroskleroz ile ilişkili parametreleri belirgin bir şekilde etkileyeceğini düşünmekteyiz. Ağır hipotiroidi ve aterojenite üzerine çalışma sayısı nadirdir. Ağır hipotiroidide aterojenite indekslerini incelediğimiz çalışmamızda her iki grubun yaş, cinsiyet, kilo, obezite

oranı ve VKİ değerleri benzer bulunmuştur. Ağır hipotiroidili hastalarda klasik lipid panelinde TG, LDL kolesterol, Non-HDL kolesterol, TK düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Ağır hipotiroidi hastalarında TG indeksi, CRI-I, CRI-II, PAİ, AK gibi aterojenik indeksler anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Yüksek riskli CRI-I ve yüksek AK oranları ağır hipotiroidi grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bunun yanında sT4 ile AK arasında, VKI ile TG indeks ve PAİ arasında korelasyon saptanmıştır.

Aşikâr hipotiroidizmin kardiyovasküler sistem üzerinde birçok etkisi vardır. Diyastolik hipertansiyon, sinüs bradikardisi, sinüs düğümünün inflamasyonu, ateş veya kalp yetmezliği gibi stresli durumlarda etkin bir şekilde bloke olması en yaygın olanlarıdır. Daha az gözlenen

kardiyak etkiler arasında kalp bloğu, kardiyak tamponad, perikardit, perikardiyal efüzyon, endokardiyal fibrozis, kardiyomiyopati ve miksomatoz kapak değişiklikleri sayılabilir (8). Hipotiroidi kardiyovasküler sistem ile ilgili bulgularının yanı sıra dislipidemi yoluyla ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylarda da artışa neden olabilir. Ateroskleroza bağlı en önemli komplikasyon olan akut koroner sendrom hastalarında yapılan çalışmalarda hipotiroidi eşlik ettiği durumlarda özellikle serbest triiyodotironin (T3) düşüklüğünün kötü prognoz, kalp yetmezliği ve uzun hastane yatış süresi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (9). Aşikâr hipotiroidizmin kardiyovasküler etkileri ile ilgili yayınlar bulunurken ağır hipotiroidi, endotel disfonksiyonu ve aterojenite arasındaki ilişkiyi gösteren yayın sayısı çok daha nadirdir.

Çalışmalar hipotiroidizm ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Aşikâr hipotiroidizmi olan hastaların %30'unda artmış LDL kolesterol ve TK seviyeleri gözlenmiştir (10). Çalışmamızda ağır hipotiroidi grubu olması nedeni ile literatürden çok daha yüksek oranda LDL kolesterolün %80, TK'nın ise %84 oranında arttığı gözlemlendi. Son yapılan çalışmalarda geleneksel lipid profillerinden ziyade plazma lipidlerinin oranları üzerinden yapılan parametrelerin kardiyovasküler riski daha iyi gösterdiği saptanmıştır (11) Çalışmamızda ayrıca TG seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Bazı çalışmalarda aşikâr hipotiroidizmde TG ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein seviyeleri artmış veya normal bulunmuştur. Karaciğerde yağ asitlerinin artan esterleşmesi, plazma TG düzeylerinin artmasına neden olduğu gözlemlendi (12). Ayrıca Lu ve ark.'nın çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde hipotiroidili hastalarda hipertrigliseridemi gözlenmiştir (13). Bazı çalışmalarda normal TG düzeyinin nedeninin aşikâr hipotiroidinin düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda ağır hipotiroidili olguları dahil ettiğimiz için TSH düzeyi ile TG düzeyi, TG indeksi, TG- VKİ indeksi arasında korelasyon

gözlenmedi. Ama VKİ ile TG indeksi arasında korelasyon izlenmiştir. Obeziteye bağlı adipoz doku oranının artmasına bağlı olarak TG indeksin obezlerde daha yüksek saptandığı, bunun da insulin direnci ve hipertansiyon riskinin bir göstergesi olabileceği ifade edilmiştir (14). Bu nedenle ağır hipotiroidi hastalarında VKİ artışının TG indeksi arttırarak kardiyovasküler etkiler oluşturabileceği düşünülerek VKİ yüksek olan hastalarda yakın izlem yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Aşikâr hipotiroidizmde yaygın lipid anormalliği, TK ve LDL kolesterol artışı şeklinde gözlenmiştir. Hipotiroidizmde, karaciğerdeki LDL kolesterol reseptör sayısının azalması nedeniyle LDL reseptör aktivitesinde azalma gözlenir ve bu da LDL kolesterol klirensinin azalmasına neden olur. Hipotiroidide LDL kolesteroldeki artış, lipoprotein lipaz ve 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktazın azalmış aktivitesine de bağlanabilir. Artan serum LDL kolesterolünün nedeni, hipotiroidide kolesterol sentezinden daha yüksek düzeyde orantılı olarak daha yüksek bir LDL kolesterol klirensi nedeniyle olabilir ve bu da substrat seviyesinde bir değişikliğe neden olabilir. Hepatik LDL kolesterol reseptörünün T3'e bağlı gen ekspresyonunun azalması nedeniyle, LDL kolesteroldeki artış çoğunlukla dolaşımdan LDL kolesterolün daha az etkin bir şekilde atılmasıyla açıklanmıştır (12).

CRI, klasik lipid profillerinden daha hassas ve spesifik bir kardiyovasküler risk indeksidir. TK/HDL oranının koroner plak oluşumu ile ilişkili olduğu literatürde gösterilmiştir (4). Framingham Çalışması ve Helsinki Kalp Çalışması'nda CRI'nın KVH oluşumunu öngörmeye plazma TK, HDL veya LDL düzeylerinden anlamlı derecede daha güçlü olduğu bildirilmiştir (7). CR-II üst sınırı 3.3'tür, ancak PROCAM çalışmasında LDL/HDL>5 olan deneklerin koroner olay riskinin altı kat arttığı keşfedilmiştir (15). Bu çalışmamızda ağır hipotiroidi grubunda hem CR-I hem de CR-II anlamlı olarak çok daha yüksek gözlemlendi. PAİ, plazma trigliseridlerinin HDL kolesterol seviyelerine logaritmik

molar oranıdır. AK ise Non-HDL kolesterolün HDL kolesterole oranı şeklinde açıklanmaktadır. Çalışmalarda PAİ ve AK'nın KVH için prognostik bir belirteç olduğu ifade edilmektedir (16). Örneğin bir vaka-kontrol çalışmasında PAİ 'nin iyi bir subklinik ateroskleroz biyobelirteci olduğu gözlenmiştir (17). Aterojenik indeksler ile hipotroidi hastaları üzerine yapılan bir çalışmada benzer şekilde çok daha az sayıda ve kadın hastalar üzerinde yapılmış olup, CR-I ve AK kadın hipotroidi hastalarında kardiyometabolik riskin tanımlanmasında önemli indeksler olarak tanımlanmıştır (5). Bizim çalışmada ise her iki cinsiyet grubunda ve özel olarak riskli olan ağır hipotroidi grubunda aterojenite ile ilişkili spesifik indeksler CRI-I, CRI-II, PAİ ve AK'nın yükselmiş değerlerinin anlamlı derecede yüksek oranda olması yüksek kardiyak riske işaret etmektedir.

Yapılan çalışmalarda yaygın olarak genelde TSH>10 mIU/L olduğu aşikâr hipotroidilerde dislipidemi bildirilmiştir (18). Bunu destekler şekilde bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi ağır hipotroidide çok yüksek düzeyde dislipidemi gözlenmiş ve aterosklerotik risk indeksleri CRI-I, CRI-II, PAİ, AK de anlamlı yüksek düzeyde gözlenmiştir. Sonuç olarak bu hastalarda ateroskleroz, endotel disfonksiyonu ve tromboz riskinin yüksek olacağı öngörülebilir. Çalışmamızda TSH düzeyi ile indeksler arasında korelasyon olmamakla birlikte sT4 düzeyi ile AK arasında korelasyon saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada hipotroidi hastalarında total tiroksin ile CRI-I, CRI-II ve AK arasında korelasyon izlenmiştir (5). Periferik tiroid hormonlarının aktivitesi LDL kolesterol klirensi ve reseptör sayısı, lipoprotein lipaz aktivitesi, karaciğerde lipoprotein sentez fonksiyonunda değişikliklere neden olabilmektedir (12). Ağır hipotroidili hastalarda ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ilişkili indekslerin yüksek olması nedeniyle koroner arter hastalığı olarak ele alınması ve gerektiğinde koagülasyon tedavilerinin de düşünülmesi önerilebilir.

Aşikâr hipotiroidizmde TG ve LDL kolesterol yükselirken, HDL kolesterolün de daha yüksek veya normal olduğu gösterilmiştir (19). HDL kolesterol yüksekliği kardiyovasküler risk ile negatif ilişkili olmasına rağmen, bu artış çelişkili görünüyordu. Son yıllarda yapılan çalışmalarda da HDL kolesterolde artış olmasına rağmen yapısındaki değişiklik nedeniyle fonksiyonelliğinin azaldığı gözlemlenmiştir (20). Araştırmamızda da ağır hipotroidi grubunda HDL kolesterol istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek olmasına rağmen fonksiyonel kapasitede değişiklik olabileceğini düşünüyoruz.

Retrospektif kesitsel tasarımı olan çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. İlk olarak, nispeten daha küçük bir numune boyutuna sahip ve tek merkezli bir çalışmadır. Ayrıca hastaların aterosklerotik risk indekslerini etkileyen diyet ve yaşam tarzı verilerine ulaşılamadı. Bunun yanında yüksek duyarlı C-reaktif protein ve lipoprotein a gibi klasik risk faktörleri ile çalışmamızdaki yeni aterojenik indeksler ile korelasyon yapılsaydı çok daha faydalı sonuçlar olabilirdi. Ağır hipotroidide muhtemel ateroskleroz patofizyolojisinin prospektif ve çok daha geniş popülasyon üzerinde çalışma yapılması literature katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak ağır hipotroidide aterojenik indekslerin çok yüksek olması diğer komplikasyonların yanı sıra kardiyovasküler komplikasyonlar açısından da dikkatli olunması için bir uyarıcıdır. Ağır hipotroidili hastaların tedavi ve takibinde KVH riskinin yüksek olması nedeniyle ateroskleroza bağlı komplikasyonlar açısından yakın takip önermekteyiz.

*Çalışma Beyanı:* Çıkar çatışması yoktur

*Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı:* Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler. Anafikir-planlama: AB; analiz-yorum: AB; veri sağlama: AB; yazım; AB; gözden geçirme ve düzeltme: AB; onaylama: AB

*Destek / Teşekkür Beyanı:* Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

*Etik Kurul Onamı:* Aksaray Üniversitesi Rektörlüğü İnsan Araştırmaları Etik Kurulu, tarih: 04.05.2021, sayı no: 2021/04-62.

## KAYNAKLAR

1. Najeeb HA, Al-Timimi, DJ, Qasim BA, Mohammed AA. Parental history of coronary artery disease among adults with hypothyroidism: Case controlled study. *Ann Med Surg.* 2020;60(10):92-101.
2. Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: Modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep.* 2004;6(6):451-6.
3. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation.* 2004;109(23):15-9.
4. Bhardwaj S, Pharm IJ, Sci B, Bhardwaj S, Bhattacharjee J, Bhatnagar MK et al. Atherogenic Index of Plasma, Castelli Risk Index and Atherogenic Coefficient-New Parameters in assessing cardiovascular risk. *Int J Pharm Biol Sci.* 2013;3(3):359-64.
5. Sasikala T, Kalyan G. Castelli risk index-1 and atherogenic coefficient are better predictors of cardiometabolic risk in patients with hypothyroidism. *Int J Clin Bio Res.* 2020;7(2):254-9.
6. Kamoru AA, Japhet OM, Adetunji AD, Musa MA, Hammed OO, Akinlawon AA et al. Castelli risk index, atherogenic index of plasma, and atherogenic coefficient: Emerging risk predictors of cardiovascular disease in HIV-treated patients. *Saudi J Med Pharm Sci.* 2017;(12):1101-10.
7. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, Heinonen OP et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: Implications for treatment. *Circulation.* 1992;85(1):37-45.
8. Grais IM. Bedside skills: A 50-Year personal retrospective. *Texas Hear Inst J.* 2010;37(6):629-32.
9. Arambam P, Kaul U, Ranjan P, Janardhanan R. Prognostic implications of thyroid hormone alterations in acute coronary syndrome-A systematic review. *Indian Heart J.* 2021;73(2):143-8.
10. Kuusi T, Taskinen MR, Nikkilä EA. Lipoproteins, lipolytic enzymes, and hormonal status in hypothyroid women at different levels of substitution. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66(1):51-6.
11. Baliarsingh S, Sharma N, Mukherjee R. Serum uric acid: Marker for atherosclerosis as it is positively associated with "atherogenic index of plasma". *Arch Physiol Biochem.* 2013;119(1):27-31.
12. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia.* 2003;46(4):459-69.
13. Lu L, Wang B, Shan Z, Jiang F, Teng X, Chen Y et al. The correlation between thyrotropin and dyslipidemia in a population-based study. *J Korean Med Sci.* 2011;26(2):243-9.
14. Jian S, Su-Mei N, Xue C, Jie Z, Xue-Sen W. Association and interaction between triglyceride-glucose index and obesity on risk of hypertension in middle-aged and elderly adults. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(8):732-9.
15. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J.* 1998;19:A2-11.
16. Wu TT, Gao Y, Zheng YY, Ma YT, Xie X. Atherogenic index of plasma (AIP): A novel predictive indicator for the coronary artery disease in



- postmenopausal women. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):1-7.
17. Yildiz G, Duman A, Aydın H, Yılmaz A, Hur E, Magden K et al. Evaluation of association between atherogenic index of plasma and intima-media thickness of the carotid artery for subclinic atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis. *Hemodial Int.* 2013;17(3):397-405.
18. Marwaha RK, Tandon N, Garg MK, Kanwar R, Sastry A, Narang A et al. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism in an Indian population. *Clin Biochem.* 2011;44(14-15):1214-17.
19. Sigal GA, Tavoni TM, Silva BMO, Kalil FR, Brandão LG, Maranhão RC. Effects of short-term hypothyroidism on the lipid transfer to high-density lipoprotein and other parameters related to lipoprotein metabolism in patients submitted to thyroidectomy for thyroid cancer. *Thyroid.* 2019;29(1):53-8.
20. Van Der Boom T, Jia C, Lefrandt JD, Connelly MA, Links TP, Tietge UJF et al. HDL Cholesterol efflux capacity is impaired in severe short-term hypothyroidism despite increased HDL cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):1-8.