

Serum Homosistein Düzeyleri ve Tiroid Antikorları Arasındaki İlişki

RELATION BETWEEN SERUM HOMOCYSTEIN LEVELS AND THYROID ANTIBODIES

Dr. Dilek TÜZÜN,^a Dr. Önder SAVAŞ,^a Dr. Tevfik Tanju YILMAZER,^a
Dr. Oğuzhan Deniz AYDIN,^a Dr. Murat SUHER^a

^aİç Hastalıkları Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Hipotiroidili ve hipertiroidili vakalarda homosistein düzeyleri ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda ele alınmışken anti-tiroid antikor pozitifliği bulunan ötiroid vakalarda bu ilişkinin incelendiği yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Bu nedenle çalışmamızda anti-tiroid antikor pozitifliği saptanmış ancak tiroid fonksiyon testleri normal aralıkta bulunan vakalarda, serum homosistein düzeyini ve kardiyovasküler hastalıkla ilişkilendirilebilecek risk faktörlerinin ilişkisini incelemeyi hedefledik.

Çalışmaya İç Hastalıkları polikliniğine başvuran; yapılan tetkiklerinde tiroid otoantikör pozitifliği mevcut 22 olgu (Grup A) ve kontrol grubu 20 sağlıklı birey (Grup B) olmak üzere toplam 42 olgu prospektif olarak dahil edildi. Anti-TPO veya Anti-tiroglobulin antikor düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, homosistein düzeyleri, lipid profilleri, HbA_{1c}, yüksek sensitif CRP, vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri ölçüldü. Hastalar 20 dakika dinlendirildikten sonra kan basıncı ölçümleri yapıldı. Hastalar sigara içmiyordu.

Ortalama homosistein düzeyleri açısından iki grup karşılaştırıldığında; antikor pozitifliği bulunan grupta ortalama homosistein düzeyi 12.2 ± 4.9 mmol/l iken, her iki antikörün de negatif saptandığı kontrol grubunda ise 10.3 ± 3.0 mmol/l idi. Gruplar arasında ortalama homosistein düzeyleri açısından anlamlı fark elde edilmedi (p= 0.1). Homosistein ile sistolik kan basıncı değerleri arasında orta derecede (r=+ 0.330, p= 0.03) ilişki tespit edilirken, diğer risk faktörleri arasında ilişki tespit edilmedi.

Çalışmamız sonucunda tiroid otoantikör pozitifliği ile homosistein düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Anahtar Kelimeler: Homosistein, tiroid, otoantikör

Turkish Medical Journal 2007, 1:7-11

Abstract

Despite the fact that the relation between homocystein levels and cardiovascular risks at hypothyroidic and hyperthyroidic patients have been investigated in many studies, there aren't adequate studies that detects this relation among thyroid autoantibody positive euthyroidic patients. For this reason; we aimed to detect the relation between homocystein levels and cardiovascular risk factors in cases who were autoantibody positive but with normal thyroid function tests.

We prospectively included in total of 42 patients at our study. 22 patients of these were thyroid autoantibody positive (Group A) and 20 were healthy cases acting as a control group (Group B). Anti-TPO and/or anti- thyroglobulin autoantibodies, thyroid function tests, homocystein levels, lipid profile, HA1C, high sensitive CRP levels, vitamin B12 and folic acid levels were determined. Blood pressure of patients were measured after a 20 minute rest. All the patients were nonsmokers

According to comparison of mean value of homocysteine levels of two groups; homocysteine level was 12.2 ± 4.9 mmol/l in autoantibody positive group, 10.3 ± 3.0 mmol/l was in autoantibody negative group. There was no significant difference in homocysteine levels between groups (p= 0.1). There was moderate relation between homocystein and systolic blood pressure (r=+0.330, p= 0.03) but no relation was determined with the other risk factors.

At the end of our study, there was no significant relation between thyroid autoantibodies and homocysteine levels.

Key Words: Homocysteine, thyroid, autoantibodies

Son yıllarda yüksek riskli gruplarda yapılan çalışmalarda, hiperhomosisteineminin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiş ve

homosistein düzeyleri ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite risklerinin arttığı bildirilmiştir.¹⁻³ Hipotiroidili ve hipertiroidili vakalarda da homosistein düzeyleri ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda ele alınmıştır.^{4,5} Ancak anti-tiroid antikor pozitifliği bulunan ötiroid vakalarda bu ilişkinin incelendiği yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda anti-tiroid antikor pozitifliği saptanmış ancak tiroid fonksiyon testleri normal aralıkta bulunan vakalar-

13-17/09/2006, 8.Ulusal İç Hastalıkları kongresinde sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Dilek TÜZÜN
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği, ANKARA
dilek_tuzun@hotmail.com

Copyright © 2007 by Türk Tıp Dergisi

Turkish Medical Journal 2007, 1

da, serum homosistein düzeyini ve kardiyovasküler hastalıkla ilişkilendirilebilecek risk faktörlerinin ilişkisini incelemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya; Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran; diyabetes mellitus, karaciğer hastalığı, böbrek yetersizliği, sigara içimi ve ilaç kullanımı gibi homosistein düzeyini etkileyecek faktörleri taşımayan, yapılan tetkiklerinde tiroid otoantikor pozitifliği mevcut 22 olgu (Grup A) ve kontrol grubu 20 sağlıklı birey (Grup B) olmak üzere toplam 42 olgu prospektif olarak dahil edildi. Tüm olguların vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksi (VKİ) leri, Omron body fat monitor cihazı ile vücut yağ indeksi (VYİ), HP 75 kalkülator cihazı ile Framingham koroner arter hastalık risk skorları ölçüldü. Çalışmaya dahil edilen olguların; Anti-tiroid peroksidaz enzim (TPO) ve Anti-tiroglobulin antikor düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, homosistein düzeyleri, lipid profilleri, HbA_{1c}, yüksek sensitif CRP (hsCRP) düzeyleri, vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri ölçüldü. Hastalar 20 dakika dinlendirildikten sonra kan basıncı ölçümleri yapıldı. Hastalar sigara içmiyordu. Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 13 Ver paket programında Student T Testi, Ki-kare testi, Pearson korelasyon analizi kullanılarak hesaplandı.

Bulgular

Olgulardan 22 (%52.4)'sinin Anti-TPO veya Anti-tiroglobulin pozitifliği mevcutken (Grup A), kontrol grubundaki (Grup B) 20 (%47.6) olgunun

anti-tiroid antikorları negatifti. Anti-TPO veya Antitiroglobulin antikorlarından en az birinde pozitiflik saptanan 22 (%52.4) olgunun yaş ortalaması 47.6 ± 16.8 yıl olup, 19 (%86.4)'u kadın, 3 (%13.6)'ü erkek iken, her iki antikoru da negatif saptanan kontrol olguların yaş ortalaması 50.3 ± 17.0 yıl olup 13 (60%)'ü kadın ve 7 (%40)'si erkek idi. Her iki grubun yaş ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark elde edilmedi ($p=0.6$). Her iki grup arasında vücut ağırlığı, VKİ, VYİ, sistolik ve diyastolik tansiyon ölçümleri, KAH riski açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (Tablo 1).

Grupların biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması Tablo 2'de gösterildiği gibiydi.

Ortalama homosistein düzeyleri açısından iki grup karşılaştırıldığında; antikor pozitifliği bulunan grupta ortalama homosistein düzeyi 12.2 ± 4.9 mmol/l iken, her iki antikoru da negatif saptandığı kontrol grubunda ise $10,3 \pm 3,0$ mmol/l idi. Gruplar arasında ortalama homosistein düzeyleri açısından anlamlı fark elde edilmedi ($p=0.1$) (Şekil 1).

Homosistein düzeyi ile ilişkili olabilecek risk faktörleri (Yaş, kilo, VKİ, VYİ, yüksek duyarlı CRP, sistolik-diyastolik kan basıncı değerleri, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri) Pearson korelasyon testi ile ayrı ayrı incelendiğinde; homosistein ile sistolik kan basıncı değerleri arasında orta derecede ($r=+0.330$, $p=0.03$) ilişki tespit edilirken, homosistein ile diğer risk faktörleri arasında ilişki tespit edilmedi.

Tablo 1. Tiroid antikorları pozitif (Grup A) ve negatif olan (Grup B) hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması.

	Grup A (n= 22)	Grup B (n= 20)	p değeri
Yaş(yıl)	47.6 ± 16.8	50.3 ± 17.0	0.62
Vücut ağırlığı (kg)	71.8 ± 11.5	71.7 ± 12.6	0.98
VKİ (kg/m ²)	28.8 ± 4.8	27.4 ± 6.3	0.4
VYİ (%)	33.7 ± 9.6	28.3 ± 10.1	0.08
Sistolik TA (mmHg)	127.7 ± 12.7	128 ± 16.7	0.95
Diyastolik TA (mmHg)	77.2 ± 7.0	79.0 ± 9.7	0.50
KAH Riski (%)	6.2 ± 1.2	6.8 ± 1.8	0.78

Tablo 2. Tiroid antikorları pozitif (Grup A) ve negatif (Grup B) hastaların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.

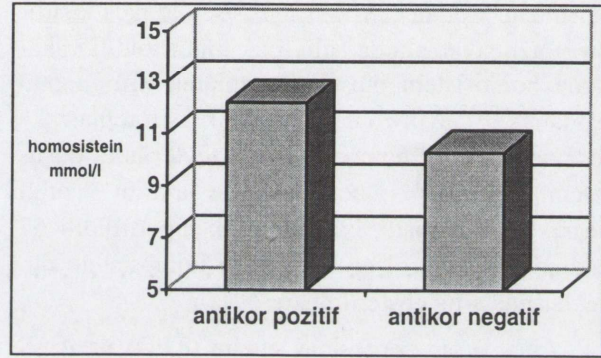
	Grup A (n= 22)	Grup B (n= 20)	p değeri
sT3 (pg/ml)	3.50 ± 0.75	3.56 ± 0.75	0.80
sT4 (ng/dl)	1.39 ± 0.19	1.49 ± 0.16	0.07
TSH (uIU/ml)	1.80 ± 1.33	1.01 ± 0.48	0.02*
Homosistein(mmol/l)	12.2 ± 4.9	10.3 ± 3.0	0.14
HbA _{1c} (%)	6.5 ± 2.1	6.4 ± 1.8	0.82
Total kol (mg/dl)	201.4 ± 45.5	192.0 ± 37.5	0.47
HDL (mg/dl)	50.7 ± 7.9	45.6 ± 11.7	0.10
LDL (mg/dl)	127.3 ± 41.9	116.9 ± 29.3	0.36
TG (mg/dl)	123.2 ± 47.9	149.4 ± 91.8	0.25
hsCRP (mg/L)	4.5 ± 1.9	6.4 ± 0.4	0.40
Vitamin B ₁₂ (pg/mL)	305.41 ± 49.06	307.40 ± 49.04	0.89
Folik Asit (ng/mL)	8.09 ± 2.56	8.95 ± 3.47	0.36

* istatistiksel anlamlı

Tartışma

Homosistein metionin metabolizması esnasında oluşan, yapısında sülfür bulunduran bir aminoasittir.⁶ Yüksek homosistein konsantrasyonları altta yatan sebepten bağımsız olarak vasküler yapıya ve fonksiyonuna bir çok mekanizma yoluyla zarar vermektedir. Bu mekanizmalardan bazıları; endotelial disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu ve trombus formasyonu oluşumu, sitotoksik reaktif oksijen radikalleri oluşumu, lipid peroksidasyonu, LDL kolesterolün oksidasyonu ve vasküler düz kas proliferasyonudur.⁷

Deneyisel çalışmalar göstermiştir ki hiperhomosisteineminin ateroskleroz olma özelliği endotel disfonksiyonu ve hasar sonrası gelişen trombosit aktivasyonu ve trombus oluşumu ile ilişkilidir. İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda homosisteine bağlı aterosklerozda endotel hasarı olan bölgelerde trombosit yığılımı ve trombositten zengin trombus oluşumu görülmüştür.^{8,9} Harker ve ark. homosisteine bağlı endotel hasarının subendotelial matriksi açığa çıkardığını ve trombosit aktivasyonuna yol açtığını ileri sürmüşlerdir.¹⁰ Lentz ve ark. primatlarda diyete bağlı hiperhomosisteineminin in vivo vazomotor bozukluğa in vitro ise endotelial antitrombotik fonksiyona yol açtığını göstermişlerdir.¹¹ Bu bulgular Celermajer ve ark.nın hiperhomosisteinemi hastalarda bozulmuş endotele bağlı vazodilatasyon ve Berg ve ark.nın genç hiperho-



Şekil 1. Tiroid antikor durumuna göre homosistein düzeyleri.

mosisteinemi hastalarda bozulmuş endotelial antikoagulan fonksiyonu gösterdikleri çalışmalarla desteklenmiştir.^{12,13} Endotel disfonksiyonunun mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber homosistein, hasarını oksidatif hasara yol açarak yapmaktadır.

Hipotiroidi kardiyovasküler riski arttıran birçok öğeyi beraberinde getiren bir durumdur. Miura ve ark.nın çalışması TSH seviyeleri yüksek bireylerde; kardiyovasküler komplikasyonların daha sıklıkla meydana geldiğini göstermiştir.¹⁴ Rotterdam çalışmasında da 1990-1993 yılları arasında toplanan verilerle sublinik hipotiroidisi olan kadınlarda, aort aterosklerozuna ve miyokard enfarktüsüne, normal popülasyona oranla daha sık rastlanıldığı saptanmıştır.¹⁵

Aşkar hipotiroidili vakalarda homosistein düzeylerinin bazı çalışmalarda yükseldiği ve T4 tedavisi ile düştüğü gösterilmiştir.¹⁶⁻¹⁸ Hipotiroidili hastalarda, homosisteinin yüksek olmasının olası sebebi; renal metabolizmasının veya üriner atılımının azalması olarak gösterilmiştir. Yine Chris-Crain ve ark. yaptıkları bir çalışmada homosistein ile kreatinin arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır.¹⁹ Bicikova ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise homosistein ve TSH arasında pozitif, homosistein ve serbest T3 arasında negatif korelasyon bulmuşlardır. Metiyonin/homosistein metabolizmasının adenozin monofosfat (AMP) yapımı ile ilgisi mevcuttur. AMP'nin de biyojenik amin ve tiroid hormon sentezinde gerekli olduğu bilinmektedir.²⁰ Subklinik hipotiroidi ile homosistein ilişkisi açısından yapılan çalışma sayısı ise oldukça kısıtlıdır. Bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidili vakalarda homosistein düzeyinde anlamlı artış saptanmamış,^{19,21} aynı zamanda levotiroksin replasman tedavisi ile de homosistein düzeylerinde düşüş izlenmemişken,²¹ Luboshitzky ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada ise subklinik hipotiroidili 57 kadında 34 kontrol grubuna göre homosistein düzeylerinde artış gösterilmiştir.²²

Anti-tiroid peroksidaz enzim (TPO) ve Anti-tiroglobulin antikor gibi antitiroid antikorlar, Hashimoto hastalığı ve gebelikte sıklıkla saptanırken, normal populasyonun %20'sinde de pozitif bulunmaktadır.²³ Tiroid otoantikor pozitif subklinik hipotiroidili vakalarda; bazı çalışmalarda kardiyovasküler risk yüksek bulunurken²⁴ bazılarındaki kontrollerden farklı bulunmamıştır.²⁵

Ancak antitiroid antikor pozitifliği bulunan ötiroid vakalarda bu ilişkinin incelendiği yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamızda antitiroid antikor pozitifliği saptanmış ancak tiroid fonksiyon testleri normal aralıkta bulunan vakalarda, tiroid otoantikor pozitifliği ile homosistein düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmezken; homosistein düzeyleri ile sistolik kan basıncı değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu nedenle tiroid otoantikor pozitifliğinin ötiroid hastalarda kardiyovasküler risk açısından belirteç sayılamayacağını düşünmekteyiz. Ancak hasta sayımızın kısıtlı olması nedeni ile

ötiroid hastalarda tiroid fonksiyon testi ile homosistein ilişkisinin daha geniş ölçekli çalışmalarla araştırılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Graham JM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-81.
2. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of serum total homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:877-81.
3. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 1997;337:230-6.
4. Diekman MJ, Van Der Pt NM, Blom HJ, Tijssen JG, Wiersinga WM. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2001;54:197-204.
5. Nedrebo BG, Ericson UB, Nygard O, et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism* 1998;47:89-93.
6. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, et al. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical application. *Clin Chem* 1993;39:1764-79.
7. Eikelboom JW, Lonn L, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocysteine and Cardiovascular Disease: A Critical Review of The Epidemiologic Evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-75.
8. Harker LA, Ross R, Slichter SI, Scott CR. Homocysteine - induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976;58:731-41.
9. James TN. The spectrum of diseases of small coronary arteries and their physiologic consequences. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:763-74.
10. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocysteinemia: vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974;291:537-43.
11. Celermajer DS, Sürensen K, Ryalls M, et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in the heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:854-8.
12. Van DEN Berg M, Boers GH, et al. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Clin Invest* 1995;25:176-81.
13. Misra HP. Generation of superoxide free radical during the autooxidation of thiols. *J Biol Chem* 1974;249:2151-5.
14. Miura S, Iitaka M, Suzuki S, et al. Decrease in Serum Levels of Thyroid Hormone in Patients with Coronary Heart Disease. *Endocr J* 1996;43:657-63.
15. Elisabeth AH, Huibert APP, Theo JV, et al. Subclinical Hypothyroidism is an independent Risk Factor for Atherosclerosis and Myocardial Infarction in Elderly Women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-8.

16. Hussein WI, Gren R, Jacobsen DW, Faiman C. Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxin in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1999;131:348-51.
17. Lien EA, Nedrebo BG, Varhaug JE, Nygard O, Askvaag A, Ueland PM. Plasma total homocysteine levels during short term iatrogenic hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1049-53.
18. Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Hyperhomocysteinemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2001;155:195-200.
19. Christ-Crain M, Meier Christian, Guglielmetti M. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism ? Across-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2003;166:379-86.
20. Bicikova M, Tallova J, Hill M, Vanuga A, Putz Z, Tomandi J. Effect of treatment of hypothyroidism on the plasma concentrations of neuroactive steroids and homocysteine. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:753-7.
21. Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, et al. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:981-4.
22. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:421-5.
23. Massoudi MS, Meilahn EN, Orchard TJ, et al. Prevalance of thyroid antibodies among healthy middle-aged women. Findings from the thyroid in healthy women. *Annals of Epidemiology* 1995;229-33.
24. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-8.
25. Wells BJ, Hueston WJ. Are thyroid peroxidase antibodies associated with cardiovascular disease risk in patients with subclinical hypothyroidism? *Clinical Endocrinology* 2005;62:580-4.