

Subklinik hipotiroid hastalarda levotiroksin tedavisinin PON 1 aktivitesi üzerine etkisi

The effect of levothyroxine replacement on PON1 activity in patients with subclinical hypothyroidism

Ömer Faruk Dağ¹, Suzan Tabur², Mehmet Ali Eren², Nurten Aksoy³, Tevfik Sabuncu², Ayşe Nur Torun²

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Şanlıurfa

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji BD, Şanlıurfa

³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD, Şanlıurfa

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Ali Eren, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ünitesi,
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenişehir Kampüsü 63000, Şanlıurfa Tel: 0414-3182393
Faks no: 0414-3182393, e-mail: drmalieren@hotmail.com

Özet

Amaç: Subklinik hipotiroidinin (SKH) ateroskleroz ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitenin arttığı bilinmektedir. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ilişkili antioksidan bir enzim olan paraoksonaz/arilesteraz (PON1) lipid peroksidasyonunu önler. SKH'li olgularda PON1 aktivitesi ile ateroskleroz arasında bir ilişki olup olmadığı net değildir ve bu konuda araştırmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızın amacı SKH olan hastalarda PON1 aktivitesinin belirlenmesi ve bu hastalarda levotiroksin replasmanının PON1 aktivitesi ve lipid profili üzerine olan etkilerinin incelenmesidir.

Materyal ve metod: Çalışmaya TSH düzeyi 4.2-10 µIU/L arasında olan 39 SKH'li hasta alındı. Çalışmaya dahil edilenler levotiroksin replasman ihtiyaçlarına göre tedavi alan (n=19), tedavi almayan (n=20) ve kontrol (n=20) grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm hastalardan total kolesterol (TK), LDL kolesterol (LDL-K), HDL kolesterol (HDL-K), trigliserit (TG), paraoksonaz ve arilesteraz ölçümleri için örnekler çalışmanın başında alındı. Tedavi grubundaki hastalara 50 µg/gün levotiroksin başlandı. Bir ay sonrasında replasman alan ve almayan her iki grupta da ölçümler tekrarlandı.

Bulgular: Her üç grup demografik özellikler ve çalışma başında değerlendirilen TK, HDL-K, TG, paraoksonaz ve arilesteraz değerleri açısından benzerdi. Bir ay sonunda tedavi grubundaki hastaların TSH, paraoksonaz, arilesteraz (sırasıyla p<0,001; p = 0,008; p<0,001) değerleri anlamlı olarak azaldı. Tedavi almayan grupta ise sadece paraoksonaz (p = 0,009) düzeyleri anlamlı olarak düştü. Levotiroksin replasmanının lipid profili üzerine anlamlı bir etkisi izlenmedi.

Sonuç: Çok yüksek olmayan TSH düzeyine sahip SKH'li hastalarda PON1 aktivitesi kontrollere göre değişmiyor gibi görünse de, levotiroksin replasmanı ile oksidan/antioksidan dengede birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin TSH yüksekliğinin hangi düzeyinde başladığının anlaşılması ve SKH'li hastalarda levotiroksin replasman tedavisinin etkilerini değerlendirilmesi için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: subklinik hipotiroidi, levotiroksin, paraoksonaz, arilesteraz, lipid profili

Abstract

Background: Subclinical hypothyroidism (SCH) is known to be related with atherosclerosis and coronary artery disease, and cardiovascular mortality is increased in patients with SCH. Paraoxonase/arylesterase (PON1) is a high-density lipoprotein (HDL) associated enzyme which prevents lipid peroxidation. The association between PON1 activity and atherosclerosis in SCH is not clear and need to be evaluated. We aimed to assess PON1 activity in SCH patients, and to determine the effect of levothyroxine replacement on PON1 activity and lipid profile.

Methods: Thirty-nine patients with SCH having TSH levels between 4.2-10 µIU/L were included. Subjects were divided into three groups in order to their need for levothyroxine replacement, treatment group (n=19), without treatment (n=20) and control groups (n=20). Samples for total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDL-C), HDL cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG), paraoxonase and arylesterase were determined from all subjects at the beginning of the study. Levothyroxine 50 µg/day was started to the subjects in the treatment group. All of the laboratory parameters were repeated after one month in both treatment and without treatment groups.

Results: The initial demographic characteristics and TC, HDL-C, TG, paraoxonase and arylesterase levels of each group were similar. TSH level, paraoxonase and arylesterase activities significantly decreased in the treatment group after one

month ($p < 0,001$; $p = 0,008$; $p < 0,001$, respectively). In the group without treatment a significant decrease was observed for only paraoxonase activity ($p = 0,009$). Levothyroxine replacement did not exert a significant effect on lipid profile.

Conclusion: Although it seems that PON1 activity is not affected in patients with SCH who do not have very high

TSH levels, levothyroxine replacement alters oxidant/antioxidant balance. It is not clear whether these alterations occur at which level of TSH increase. Further and long-term studies are needed to understand this and to determine the effect of levothyroxine replacement in SCH patients.

Key words: subclinical hypothyroidism, levothyroxine, paraoxonase, arylesterase, lipid profile

Giriş

Subklinik hipotiroidizm (SKH), serum serbest tiroksin (sT4) düzeyi normal referans aralığında iken tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin normal referans aralığının üst sınırından daha yüksek olmasıdır (1). SKH durumunda kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu vasküler endotelial yapının etkilendiği gösterilmiştir (2-5). Tiroid hormonları serbest radikal oluşumuna düzenlenmesine yardımcı olur ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü (LDL-K) oksidasyondan korur (6). Aşık hipotiroidizmde oksidatif stresin arttığı iyi bilinse de SKH durumunda oksidatif stres parametreleri ile ilgili sınırlı sayıda veri vardır (7-10).

Paraoksonaz-1 (PON1) anti-aterosklerotik olduğu düşünülen ve paraoksonaz (PON), arilesteraz and diazoksonaz olmak üzere üç ayrı enzim aktivitesine sahip antioksidan bir enzimdir (11). PON1 bu işlevlerini hem yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolün (HDL-K) etkilerine katkıda bulunarak, hem de lipoprotein peroksidasyonunu ve LDL-K oksidasyonunu önleyerek yerine getirir (12, 13). Okside LDL-K'nın aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde anahtar rolü oynadığı bilinmektedir. (14).

Bu çalışmada SKH olan hastaların PON ve arilesteraz düzeyleri sağlıklı kişilerle karşılaştırılmış ve levotiroksin (LT4) replasman tedavisinin bu parametreler üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir.

Materyal ve metod

Çalışmaya ultrasonografi ve tiroid otoantikör düzeyleri ile Hashimoto tiroiditi tanısı konulan 39 SKH'li hasta ile 20 sağlıklı gönüllü alındı. Tüm katılımcıların çalışma için onayları alındı. Çalışma protokolü Harran Üniversitesi Tıp Etiği Komitesi tarafından onaylandı. Eşlik eden renal ve hepatic yetmezlik, bilinen koroner arter hastalığı, kronik inflamatuvar hastalık, son 3 ay içerisinde LT4 tedavisi, statin kullanımı, hormon replasman tedavisi, hipofizer ve hipotalamik bozukluk, gebelik, diabetes mellitus, kontrolsüz hipertansiyon, alkol ve sigara, romatolojik hastalık ve malignite öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Beden kitle indeksi (BKİ) $\text{ağırlık(kg)/[boy(m)]}^2$ formülü ile hesaplandı. Biyokimyasal tetkikler için 12 saatlik açlık sonrası

sabah sağ antekubital venden 20 ml kan örneği alındı. Kalan 10 ml serum ile TSH, sT3, sT4, total kolesterol (TK), HDL-K, LDL-K ve trigliserit (TG) ölçümleri yapıldı. İlk değerlendirme sonrasında semptomatik olan SKH hastalara LT4 başlanırken asemptomatik olanlar tedavisiz izlendi. Böylece SKH hasta grubu tedavi verilenler ($n=19$) ve verilmeyenler ($n=20$) olmak üzere ikiye ayrıldı. Tedavi edilen gruba 50 $\mu\text{g/gün}$ LT4 tedavisi başlandı. Tedavi alan ve almayan SKH hasta gruplarının her ikisinde de aynı ölçümler LT4 tedavisinden 1 ay sonra tekrarlandı. Çalışmanın başı ve sonunda elde edilen 10 ml örnekler serumlar $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 'de saklanarak bu örneklerde PON ve arilesteraz aktiviteleri çalışıldı.

TSH, sT4 ve sT3 seviyeleri Roche Elecsys E170 marka immunoassay analizatör (Roche Diagnostics, Burgess Hill, UK) ile electro-kemiluminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile çalışıldı. Lipid profili ise Abbott C16000 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) marka otomatik analizatör ile belirlendi. PON enzim aktivitesi ölçümünde substrat olarak paraokson (diethyl-p-nitrophenylphosphate), arilesteraz ölçümünde ise substrat olarak fenil asetat kullanıldı. PON aktivite ölçümünde 5 mM CaCl_2 ve 7 mM paraokson içeren ve $\text{pH}=8$ olan 100 mM Tris-HCl tamponu kullanıldı. PON aktivitesi PON'un enzimatik hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenolün 412 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçümü ile belirlendi. Arilesteraz aktivitesi ölçümü için ise 2 mM CaCl_2 içeren 100 mM Tris-HCl; $\text{pH}=8$ tamponu kullanıldı. Substrat olarak paraokson yerine son konsantrasyonu 13 mM olacak şekilde fenilasetat eklendi ve arilesterazın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan fenol 270 nm de Techcomp 8500 11 uv/vis spektrofotometresinde ölçüldü. PON aktivitesi için 1 ünite, 1 mikromol p-nitrofenol/ml serum/dk, arilesteraz aktivitesi için 1 ünite, 1 mikromol fenol/ml serum/dk olarak tanımlandı.

İstatistiksel analizler SPSS 11.5 (SPSS for Windows 11.5, Chicago, IL) programı ile yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde sunuldu. Üçlü karşılaştırmalar için Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ve gruplar arası karşılaştırmalarda Bonferroni testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda bağımlı gruplar için Paired Sample t-Test ve bağımsız gruplar için Student t-Testi kullanıldı. Gruplardaki bireysel dağılımları Ki-kare testi ile değerlendirildi. Kullanılan testlerin hepsi çift yönlü ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Yaş, BKİ, cinsiyet oranı gibi demografik özellikler açısından tedavi alan ve almayan SKH hasta grupları ve kontrol grubu birbirine benzerdi. TSH düzeyi her iki SKH grubunda da kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$). Tedavi alan SKH grubunun TSH düzeyi LT4 kullanmayan SKH grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,01$). PON, arilesteraz enzim aktiviteleri ve lipid profili açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Tedavi verilen grupta 1 aylık LT4 tedavisinden sonra TSH, PON ve arilesteraz düzeylerinde anlamlı düşüş izlenirken (sırasıyla $p < 0,001$; $p = 0,008$; $p < 0,001$), lipid profilinde anlamlı bir değişiklik olmadı (Tablo 2). Tedavisiz izlenen SKH hasta grubunda ise 1. ayın sonunda TSH düzeyi, arilesteraz aktivitesi ve lipid profilinde değişiklik izlenmezken, PON aktivitesinde anlamlı bir düşüş izlendi ($p = 0,009$) (Tablo 3).

Tartışma

Hipotiroidizmin ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (15). SKH'da ise aksini gösteren birtakım veriler olsa da, aterosklerozun hızlandığı ve kardiyovasküler mortalitenin arttığı gösterilmiştir (15-17). Düşük PON1 aktivitesi ile kardiyovasküler hastalık risk artışı arasında ilişki olduğu bilinmektedir (18, 19). Dahası Mackness ve ark. serum PON1 aktivitesinin kardiyovasküler hastalığı PON1 genotipinden daha iyi belirleyebildiğini bildirmiştir (20).

SKH'de PON1 aktivitesi ile ilgili veriler sınırlıdır. Milionis ve ark. SKH hastalarda TK, LDL-K ve TG düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmasına rağmen PON aktivitesinin değişmediğini, dahası 6 aylık LT4 tedavisi ile bile PON aktivitesinde değişme olmadığını göstermiştir (21). Coria ve ark. doğurgan yaşta kadınlar da arilesteraz aktivitesinin kontrol, SKH ve aşikar hipotiroid hasta gruplarında benzer olduğunu bildirmiştir (9). Kebapçılar ve ark. ise SKH olan hastaların PON1 aktivitesinin kontroller ile benzer olduğunu ve LT4 replasmanı ile PON1 aktivitesinin değişmediğini göstermiştir (8).

Arilesteraz PON1 aktivitesinin değerlendirilmesinde önemli bir enzim olup, bilgilerimize göre SKH hastalarda PON1 aktivitesini değerlendirirken arilesteraz aktivitesini de ölçen bir çalışma yoktur. Bu nedenle çalışmamız olumlu yönde bir farklılık içermektedir. Çalışmamızda SKH hastalar ile kontrol grubu arasında PON ve arilesteraz benzer

olmasına rağmen, semptomatik SKH'li hastalarda hem PON hem de arilesteraz aktivitesi LT4 replasmanı ile ötiroidizm sağlandıktan sonra azalmıştır. Bu sonuçlar birkaç şekilde açıklanabilir: (i) Metabolik yönden oldukça aktif bir hormon olan TSH'nın yükselmesi gibi düşmesi de çalışmamızda olduğu gibi oksidatif strese yol açmış olabilir. Bu nedenle antioksidan olan PON ve arilesteraz enzim aktiviteleri tüketime bağlı olarak düşebilir. (ii) TSH hormonunun yükselmesi oksidatif stres oluşturabilir. Antioksidanlar oluşan bu oksidatif stresi karşılayacak oranda artamaz ise oksidan-antioksidan dengede oksidatif stresin lehine bir dengesizlik gelişebilir. Çalışmanın başında kontrol ve SKH grubu arasında antioksidan enzim aktiviteleri arasında fark olmaması bu şekilde de yorumlanabilir. Ancak çalışmamızda eş zamanlı olarak oksidatif stres parametreleri değerlendirilmediğinden bu konuda net bir çıkarım yapmak mümkün değildir. (iii) SKH muhtemelen vücudun normal homeostazisi içerisinde çözülmeye çalışılan bir ortam yaratmaktadır ve kısa süreli LT4 replasman tedavisi bu ortamda oksidan-antioksidan dengenin beklenilenden farklı şekilde etkilenmesine neden olmuş olabilir. Replasman tedavisinin etkisinin değerlendirilmesinde adaptasyon koşullarının stabilleşmesi kuvvetle muhtemeldir ki 1 aydan daha uzun süre alıyor olabilir.

Tablo 1: Çalışma başında kontrol grubu ve SKH'lı hasta gruplarının demografik ve diğer biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması

Parametreler	Tedavi edilen grup (n=19)	Tedavi edilmeyen grup (n=20)	Kontrol grubu (n=20)
Yaş (yıl)	34,5 ± 10,2	34,9 ± 10,5	37,1 ± 9,3
BKİ (kg/m ²)	26,3 ± 6,1	27,3 ± 4,2	24,7 ± 2,7
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	17/2	18/2	18/2
TSH (µIU/mL)	6,1 ± 1,3 ^{a***}	5,0 ± 0,7 ^{b***, c**}	2,1 ± 1,0
ST3 (pg/mL)	3,1 ± 0,5	3,2 ± 0,4	2,9 ± 0,4
ST4 (ng/dl)	1,08 ± 0,2 ^{a**}	1,12 ± 0,1 ^{b*}	1,23 ± 0,1
TG (mg/dL)	131,5 ± 59,0	140,1 ± 64,5	130,7 ± 56,0
TK (mg/dL)	199,3 ± 43,9	177,9 ± 31,4	174,3 ± 24,4
HDL (mg/dL)	47,8 ± 15,7	45,8 ± 11,1	46,8 ± 8,8
LDL (mg/dL)	128,1 ± 36,3	104,3 ± 27,7	103,1 ± 25,8
Arilesteraz (kU/L)	234,6 ± 33,4	214,5 ± 42,0	217,3 ± 53,0
PON (U/L)	177,3 ± 68,9	184,8 ± 63,8	201,0 ± 93,5

BKİ: beden kitle indeksi; TG: trigliserit; TK: total kolesterol; ST3: serbest T3; ST4: serbest T4, PON: paraoksonaz) (^a : Kontrol ile ilaç verilen grup arasında anlamlı fark var; ^b : Kontrol ile ilaç verilmeyen grup arasında anlamlı fark var; ^c : İlaç verilen ile ilaç verilmeyen grup arasında anlamlı fark var. *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, ***: $p < 0,001$).

Yapılan çalışmalarda TK ve/veya LDL-K düzeyinin SKH'de arttığı gösterilmiştir (22-25). Fakat literatürde SKH'de lipid düzeylerinin etkilenmediğini gösteren veriler de vardır (26, 27). Çalışmamızda SKH'li hastalar ile kontrol grubu arasında lipid düzeyleri açısından bir fark yoktu. Bahsi geçen çalışmalara dahil edilen hastaların TSH düzeyleri açısından bir heterojenite söz konusudur. Lipid düzeyinin değişmesi muhtemelen SKH'nin şiddeti ile de ilişkilidir. Nitekim çalışmamıza aldığımız hiçbir hastada TSH değeri TSH için tedavi endikasyonu olarak kabul edilen 10 IU/L'nin üzerinde değildir. Bu da hastalarımızda etkilenmeyen lipid profilini kısmen de olsa açıklayabilir.

SKH'de LT4 tedavisi ile TG ve HDL-K düzeylerinin değişmediği ancak özellikle TSH ve kolesterol düzeyi yüksek olanlarda LDL-K ve TK düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (28, 29). Çalışmamızda LT4 tedavisi ile lipid parametrelerinde herhangi anlamlı değişiklik izlemedik. Bu durum hasta ve kontrol gruplarında TSH ve kolesterol (LDL-K ve TK) düzeylerinin çalışmanın başında benzer olmasına ve TSH düzeylerinin de lipid profilini etkileyecek kadar yüksek olmamasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak, tedavi endikasyonu oluşturacak derecede yüksek olmayan TSH düzeyine sahip SKH'li

Tablo 2: Levotiroksin replasman grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası tiroid fonksiyonları, lipid profili ve paraoksonaz, arilesteraz enzim aktivitelerinin karşılaştırılması

	0.hafta	4. hafta	P değeri
TSH (uIU/mL)	6,1 ± 1,3	2,8 ± 1,6	<0,001
FT3 (pg/mL)	3,1 ± 0,5	3,0 ± 0,5	AD
FT4 (ng/dL)	1,08 ± 0,2	1,31 ± 0,2	<0,001
TG (mg/dL)	131,5 ± 59,0	133,1 ± 66,1	AD
TK (mg/dL)	199,3 ± 43,9	190,1 ± 34,4	AD
HDL (mg/dL)	47,8 ± 15,7	44,5 ± 12,4	AD
LDL (mg/dL)	128,1 ± 36,3	118,5 ± 26,4	AD
Arilesteraz (kU/L)	234,6 ± 33,4	201,6 ± 32,2	<0,001
PON (U/L)	177,3 ± 68,9	150,8 ± 73,6	0,008

AD: anlamlı değil; TG: trigliserit; TK:total kolesterol; ST3: serbest T3; ST4: serbest T4, PON: paraoksonaz

hastalarda PON1 aktivitesi kontrollere göre değişmiyor gibi görünse de, LT4 tedavisi ile oksidan/antioksidan dengede birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Bu dengesizliğin TSH yüksekliğinin hangi düzeyinde başladığının anlaşılması ve SKH'li hastalarda LT4 replasman tedavisinin etkilerini değerlendirilmesi için daha uzun süreli replasman tedavisini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Not: Bu yazının özeti 4. Türkiye Tiroid Hastalıkları Kongresi'nde (10-11 Nisan 2010, İstanbul) S01 no'lu sözlü sunum olarak sunulmuştur.

Tablo 3: Levotiroksin replasmanı almayan grupta çalışma başı ve sonunda tiroid fonksiyonları, lipid profili ve paraoksonaz, arilesteraz enzim düzeylerinin karşılaştırılması

	0. hafta	4. hafta	P değeri
TSH (mIU/mL)	5,0 ± 0,7	4,6 ± 1,6	AD
FT3 (pg/mL)	3,2 ± 0,4	3,2 ± 0,4	AD
FT4 (ng/dL)	1,11 ± 0,1	1,06 ± 0,1	0,024
TG (mg/dL)	140 ± 64	150 ± 82	AD
TK (mg/dL)	178 ± 31	183 ± 29	AD
HDL (mg/dL)	46 ± 11	45 ± 12	AD
LDL (mg/dL)	104 ± 28	108 ± 23	AD
Arilesteraz (kU/L)	215 ± 42	206 ± 51	AD
PON (U/L)	185 ± 64	140 ± 62	0,009

AD: anlamlı değil; TG: trigliserit; TK:total kolesterol; sT3: serbest T3; sT4: serbest T4, PON: paraoksonaz

Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar

- 1) Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA. 2004;291: 228-38.
- 2) Hak AE, Pols GAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM 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.
- 3) Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA. 2010;304(12): 1365-74.
- 4) Tian L, Gao C, Liu J, Zhang X. Increased carotid arterial stiffness in subclinical hypothyroidism. Eur J Intern Med. 2010;21(6): 560-3.
- 5) Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(8): 3731-7.
- 6) Oziol L, Faure P, Bertrand N, Chomard P. Inhibition of vitro macrophage induced low density lipoprotein oxidation by thyroid compounds. Journal of Endocrinology: 2003;177: 137-46.
- 7) Torun AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Pamuk BO, Isbilen E, Tutuncu NB. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol. 2009;70(3): 469-74.
- 8) Kebapçılar L, Akinci B, Bayraktar F, Comlekci A, Solak A, Demir T, et al. Plasma thiobarbituric acid-reactive substance levels in subclinical hypothyroidism. Med Princ Pract. 2007;16(6): 432-6.
- 9) Coria MJ, Pastrán AI, Gimenez MS. Serum oxidative stress parameters of women with hypothyroidism. Acta Biomed. 2009;80(2): 135-9.
- 10) Kebapçılar L, Comlekci A, Tuncel P, Solak A, Secil M, Gencel O, et al. Effect of levothyroxine replacement therapy on paraoxonase-1 and carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. Med Sci Monit. 2010;16(1): 41-7.
- 11) Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxonase, something more than an enzyme? Med Clin. 2003;121: 537-48.
- 12) Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. Gen Pharmacol. 1998;31: 329-36.
- 13) Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21: 473-80.
- 14) Huang H, Mai W, Liu D, Hao Y, Tao J, Dong Y. The oxidation ratio of LDL: a predictor for coronary artery disease. Dis Markers. 2008;24(6): 341-9.
- 15) Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. Vascul Pharmacol. 2010;52(3-4): 151-6.
- 16) Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gusssekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. Ann Intern Med. 2008;148(11): 832-45.
- 17) Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA. 2010;304(12): 1365-74.
- 18) Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. The role of paraoxonase 1 activity in cardiovascular disease: potential for therapeutic intervention. Am J Cardiovasc Drugs. 2004;4(4): 211-7.
- 19) Mackness B, Durrington P, McElduff P, Yarnell J, Azam N, Watt M, et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. Circulation. 2003;107(22): 2775-9.
- 20) Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E et al. Paraoxonase status in coronary heart disease. Are activity and concentration more important than genotype? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21: 1451-7.
- 21) Milionis HJ, Tambaki AP, Kanioglou CN, Elisaf MS, Tselepis AD, Tsatsoulis A. Thyroid substitution therapy induces high-density lipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect. Thyroid. 2005;15(5): 455-60.
- 22) Yildirimkaya M, Ozata M, Yilmaz K, Kiliç C, Gündoğan MA, Kutluay T. Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. Endocr J. 1996;43(6): 731-6.
- 23) Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. J Intern Med. 2006;260(1): 53-61.
- 24) Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvtis A, Bairaktari ET, Elisaf MS, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? Eur J Endocrinol. 2001;145(6):705-710.
- 25) Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, Honda K, Nanba K, Nomura H, et al. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. Endocr J. 2010;57(3): 253-8.
- 26) Pirich C, Müllner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. J Clin Epidemiol. 2000;53(6): 623-9.
- 27) Lee WY, Suh JY, Rhee EJ, Park JS, Sung KC, Kim SW. Plasma CRP, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B and Lpa levels according to thyroid function status. Arch Med Res. 2004;35(6): 540-5.
- 28) Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85: 2993-3001.
- 29) Ineck BA, Ng TM. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. Ann Pharmacother. 2003;37: 725-30.