

Hipotiroidili ve Hipertiroidili Hastalarda Serum Lipid-Lipoprotein ve ApoA-I,ApoB Düzeyleri

Erol ÇAKIR¹, Selvan D. ÖZKAN², Birol ÖZKAN³, Şentürk ÇİFTÇİ⁴

ÖZET

Amaç: Tiroid hormonlarının lipid-lipoprotein metabolizması üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 15 hipotiroidili ve 20 hipertiroidili olgu ile 25 kişiden oluşan ötiroid kontrol grubu çalışma kapsamına alınmıştır.

Total kolesterol (TC),trigliserid (TG),yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-C) (Mg^{2+} -dekstran çöktürücü kullanılarak) düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntemle,ApoA-I,Apo B düzeyleri immunoturbidimetrik yöntemle tayin edilmiştir.

Bulgular: Hipotiroidili hastaların TC,TG,düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-C) ve Apo B düzeyleri,ötiroid grubu ve hipertiroidili hasta grubuna göre ; hipertiroidili hastalardaki Apo A-I düzeyleri ötiroid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Tiroid hastalıklarında bazı lipid-lipoprotein parametrelerinde anlamlı farklılıklar bulunması,tiroid hormonlarının lipid-lipoprotein metabolizması değişimlerin-de ve tiroid fonksiyon bozukluklarının sekonder hiperlipidemini etyolojisinde önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Hipotiroidili,hipertiroidili,serum lipid-lipoprotein

SUMMARY

SERUM LIPID-LIPOPROTEIN AND Apo A-I,Apo B LEVELS IN PATIENTS WITH HYPOTYROIDISM AND HYPERTYROIDISM

Aim: The aim of this study was to examine the effects of thyroid hormones on lipid-lipoprotein metabolism.

Material and method : The patient group consisted of 15 subjects with hypothyroidism and 20 subjects with hyperthyroidism and the control group of 25 subjects with euthyroidism.Serum total cholesterol (TC),triglyceride (TG) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels were enzymatically,serum Apo A-I and Apo B levels were immunoturbidimetrically determined.

Results: Serum total cholesterol (TC),triglyceride (TG),low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and Apo B levels in patients with hypothyroidism were found to be significantly higher than those in subjects with euthyroidism and hyperthyroidism.Also serum Apo A-I levels in patients with hyperthyroidism were significantly higher when compared with the subjects with euthyroidism.

Conclusion: The existing of significant differences in some lipid -lipoprotein parameters in patients with hypo- or hyperthyroidism indicates that thyroid hormones are important in lipid-lipoprotein metabolism and the changes of thyroid function are important in the secondary hyperlipidemia etiology.

Keywords: Hypothyroidism,Hyperthyroidism,serum lipid-lipoprotein.

GİRİŞ

Vücuttaki pek çok sistem üzerinde değişik ve önemli fizyolojik etkilere sahip olan tiroid hormonları (T_3 , T_4) yağ metabolizmasını arttırmırlar. Yağ dokusundan lipolizi ve plazma serbest yağ asidi (FFA) düzeyini ve yağ asitlerinin hücreler tarafından oksidasyonunu arttırmırlar(1).Kolesterol sentezini ve dolaşımdan kolesterolü uzaklaştıran hepatik mekanizmayı stimüle ederler.Bu da karaciğerde LDL reseptör artışına bağlıdır(2).

Dolaşımdan kolesterol uzaklaştırılması,kolesterol sentezinden daha fazla olduğundan plazma kolesterol düzeyleri azalır(2-4).

Tiroid hormonları ;plazmada LDL içeriğini azaltır,reseptör aracılı alımını etkiler (3),kolesterol ester transfer protein (CETP) aktivitesinin regülasyonunda rol oynar (3-5).Tiroid hormonları sekresyonunun azalması,total kolesterol(TC)(6) ve trigliserid (TG)(7-8)derişimini yükseltir.Tiroid disfonksiyonunun her formunda belirgin

¹ Doç.Dr.Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D.

² Uzm.Dr.Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D.

³ Uzm.Dr. Kartal Sigorta Hastanesi İstanbul

⁴ Y.Kimyager.Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D.

dislipoproteinemi vardır(9). Lipoprotein metabolizması anormallikleri sıklıkla belirgin hipotiroidizm ile birlikte(10).

Hipotiroidizm de genel olarak TC,TG ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) düzeylerinin arttığı(5,11),yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) düzeylerinin ise değişkenlik gösterdiği (5,12,) bildirilmiştir.Apo A-I ve Apo B düzeyleri ise artmıştır(5).

Hipertiroidizm de ise genellikle TC düzeyinde azalma gözlenir(12-15).LDL-C' de azalma eğilimi vardır(13,14,16,17).HDL-C(17) ve apo B düzeyleri de azalır(13,14).

Tiroid hormonlarının lipid profili üzerine etkilerini araştıran bazı çalışmaların bulgularında farklılıklar vardır.Fizyolojik koşullarda lipoproteinler arasında önemli değişimler olmasına karşın, apolipoproteinler daha az değişkendir (18).HDL-C düzeyi ile apolipoprotein A-I düzeylerindeki değişiklikler de paralel olmayabilir(18,19).Ayrıca literatür taramalarında,tiroid fonksiyon bozukluklarında apolipoprotein düzeylerinin araştırılmasına oldukça az rastlanmıştır.

Yukarıdaki verilerin ışığında,bu çalışmada hipotiroidili ve hipertiroidili hastalarda lipid-lipoprotein düzeylerinin yanısıra,apolipoprotein (Apo A-I,Apo B) düzeylerinin tayini ile tiroid hormonlarının lipid-lipoprotein metabolizması üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

T.Ü.Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalına başvuran,ilk defa tanı konmuş 15 hipotiroidili (12 kadın,3 erkek),20 hipertiroidili (16 kadın,4 erkek) hasta grubu ile yaş ve cinsiyet

dağılımı dikkate alınarak seçilmiş 25 (17 kadın,8 erkek) sağlıklı kişi çalışma kapsamına alınmıştır.

Hipotiroidili olgu grubunun yaş ortalaması 37,8 ± 9,3 yıl,hipertiroidili olgu grubunun yaş ortalaması 42,6 ± 8,5 yıl,kontrol grubu yaş ortalaması 38,2 ± 6,8 yıl olup,istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

Sabah 12 saatlik açlıktan sonra alınmış kan örneklerinden serum ayrılarak,taze serumda TC,TG,HDL-C analizleri yapıldı.T₃,T₄,TSH,Apo A-I ve Apo B tayinleri için serum -70 °C'de deepfreze'de saklandı.

Tiroid hormonları (T₃,T₄) ve TSH,T.Ü.Nükleer Tıp Anabilim Dalında "Chemiluminescent EIA " yöntemi ile EURO/DPC/UR firmasının kitleri ile Immulite marka otoanalizörde ölçüldü.

Serum Apo A-I ve Apo B düzeyleri immunoturbidimetrik yöntemle çalışan Boehringer Mannheim kitleri ile,TC ve TG düzeyleri,Sclavo'nun enzimatik kolorimetrik yöntemle çalışan kiti ile,HDL-C düzeyleri,(Mg²⁺ dekstran çöktürücüsü) kullanılarak kolesterol kiti ile Ciba Corning marka otoanalizörde Biyokimya A.B.D.'da ölçüldü.LDL-C düzeyleri ise Friedewald formülüne göre (LDL-C=TC-(TG /5 + HDL-C) olarak hesaplandı.

Gruplar arasında parametrelerin istatistiksel olarak karşılaştırılması Student's t testi ile yapıldı,p<0,05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızdaki hipotiroidi,hipertiroidi ve ötiroidi grupları için T₃,T₄ ve TSH parametrelerinin ortalama değerleri Tablo I'de gösterilmekte,hasta grupları ile ötiroidi grubu arasında tanıya uygun bulgu ve istatistiksel farklılıklar

Tablo I: Grupların T₃,T₄ ve TSH Düzeylerinin Ortalama Değerleri

Parametreler	T ₃ (pg/dl)	T ₄ (ng/dl)	TSH(µIU/ml)
Hipotiroidi Grubu	2,14±1,50	0,54±0,37	33,51±28,06
Hipertiroidi Grubu	11,32±6,88	4,88±2,77	0,10±0,02
Ötiroidi Grubu	2,99±0,95	1,26±0,25	1,43±0,89

Tablo II: Hipotiroidi ve ötiroidi grubu parametrelerinin istatistiksel karşılaştırılması

Parametreler	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	ApoA-I (mg/dl)	ApoB (mg/dl)
Hipotiroidi Grubu	221,2±53,6**	129,8±44,8*	42,1±11,3	153,2±43,6**	139,9±34,4	133,9±34,4**
Ötiroidi Grubu	163,8±24,3	105,4±27,7	44,2±10,5	98,0±25,3	126,1±19,5	89,4±18,3
Karşılaştırma	p<0,001	p<0,05	p>0,05	p<0,001	p>0,05	p<0,001

Anlamlı parametreler (*p<0,05,**p<0,001).

Tablo III: Hipertiroidi ve ötiroidi grubu parametrelerinin istatistiksel karşılaştırılması

Parametreler	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	ApoA-I (mg/dl)	ApoB (mg/dl)
Hipertiroidi Grubu	153,9±31,4	98,9±35,5	49,2±14,9	84,2±25,2	146,3±34,7*	87,8±30,3
Ötiroidi Grubu	163,8±24,3	105,4±27,7	44,2±10,5	98,0±25,3	126,1±19,5	89,4±18,3
Karşılaştırma	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05

Anlamli parametreler (*p<0,05).

Tablo II 'de görüldüğü üzere hipotiroidi ve ötiroidi grubu parametrelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında; hipotiroidi grubunda TC, LDL-C ve Apo B ortalama değerleri (p<0,001) ve TG ortalama değeri p<0,05) anlamlı olarak yüksek bulundu. HDL-C ortalama değerlerinde hafif bir düşüklük, Apo A-I ortalama değerlerinde hafif bir artış olmakla birlikte anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05).

Tablo III'te hipertiroidi ve ötiroidi grubu parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; hipertiroidi grubunda Apo A-I ortalama değerlerinde anlamlı bir artış gözlenirken (p<0,05), TC, TG, LDL-C ve Apo B ortalama değerlerinde anlamlı olmayan hafif düşüşler, HDL-C ortalama değerinde ise anlamlı olmayan hafif artışlar gözlenmiştir (p>0,05).

Ayrıca hipotiroidi-hipertiroidi grupları karşılaştırılmış, TC, TG, LDL-C ve Apo B ortalama değerleri hipotiroidi grubunda anlamlı yüksek iken (p<0,05), HDL-C ve Apo A-I ortalama değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktur (p>0,05).

TARTIŞMA

Tiroid hastalarında lipid profilinin etkilendiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (3-5,9,10,12,14-17,20-22). Ancak bazı farklı bulgular ve yorumlar vardır.

Hipotiroidizmde lipid sentez ve degradasyonda azalma olur, sonuçta degradasyonda azalma daha ön planda olduğu için net etki lipid birikimidir. Lipid için degradasyonda azalma sonucu, post heparin lipolitik aktivite de azalma olabilir (14). Hipotiroid ratların mitokondriyonundaki fosfat taşıyıcı aktivitenin depresyonu nedeniyle, lipid bileşimi değişmiştir (6,20). Reseptör aracılı LDL temizlenmesi azalmış, karaciğer tarafın-dan kalıntı alımı inhibe olmuştur (3). Hipotiroidi de b-hidroksi-b-metil glutaril koenzim A redüktaz (HMGCoA Redüktaz) aktivitesi de azalmıştır (4).

Hipotiroidizm de TC, TG, LDL-C düzeyleri

artmıştır (3-5,8-11,12,14,2). Hipotiroidizm, sekonder hiperkolesteroleminin başlıca etkenlerinden biridir (7). Hipotiroidizm de görülen hiperlipidemi tiroksin tedavisi ile genellikle normale dönmektedir (24).

Hipotiroidi de reseptör aracılı LDL katabolizması, TG katabolizması ve lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinin azalmış olması nedeniyle serum LDL-C ve daha az olarak serum TG düzeyleri artmıştır (5,9,19,23,24). Apo A-I ve Apo B düzeyleri artmış, HDL-C düzeyleri ise değişken bulunmuştur (5,12). Dullaart ve ark. (5) ile Arem ve ark. (8) artış, Nishitani ve ark. (12) ise normal değerler bildirmişlerdir. Diğer taraftan subklinik hipotiroidilerde HDL-C 'nin belirgin olarak azaldığı bildirilmiştir (22).

Tedavi edilmemiş hipotiroidi de LDL-C ve Apo B düzeylerinde artış olduğu, tedavi ile LDL-C düzeyinde azalma olduğu, bunun LDL reseptörlerindeki artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (25). Bir başka çalışmada primer ve sekonder hipotiroidili hastalarda TC yüksekliği, LDL-C'deki artışa bağlanmış ve T₃'ün fibroblastlarda LDL'nin reseptöre bağlanmasını uyardığı gösterilmiştir (4). Hipotiroid ratlardaki in vitro ölçüm-lerde lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aktivitelerinin arttığı ve reseptör aracılı LDL temizlenmesinin azaldığı saptanmıştır (3). Diğer bir çalışmada 30 günlük propiltiourasil uygulaması ile hipotiroidi oluşturulan ratlarda plazma kolesterol düzeyinin yaklaşık iki katına yükseldiği, karaciğer Apo A-I mRNA ve plazma Apo A-I konsantrasyonlarının değişmediği, ancak plazma Apo B, Apo E ve karaciğer Apo B mRNA konsantrasyonlarının arttığı, L-T₃ tedavisi ile plazma Apo A-I düzeyleri yaklaşık iki katına çıkarken, plazma Apo B ve Apo E düzeylerinin ise azaldığı bildirilmiştir (14).

Çalışmamızda ise hipotiroidili hastaların serum TC, TG, LDL-C ve Apo B düzeyleri ötiroidlere ve hipertiroidili hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Apo A-I

düzeyleri de yüksek bulunmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Görüldüğü üzere bulgularımız, literatürdeki bir çok çalışma ile uyum göstermektedir (3-5,8-11,12-14,23).

Yapılan çeşitli çalışmalar, hipotiroidi kadar belirgin olmasada, hipertiroidi de lipid profilindeki değişiklikler, hipertiroidinin de lipid metabolizması üzerine çeşitli etkileri olduğunu göstermiştir (3,12-17,26,27). Hipertiroidizm de genellikle TC azalmıştır (12,13,15). Hipertiroidili hastalarda serum TG ve kolesterol sentez ve degradasyonu artmıştır. Net etki temel olarak degradasyondur (13,26). Bunun sonucu plazma FFA ve gliserol düzeyi artarken, kolesterol düzeyi azalır. TG düzeyi ise hafifçe azalır veya normal kalır (14). Postheparin lipolitik aktivite azalmış veya artmış olarak bulunabilir. FFA oksidasyonu artmıştır. Ketoza ve karaciğerin yağ infiltrasyonuna eğilim artar (12,13).

Hipertiroidide kolesterolün fosfolipide molar oranında belirgin azalma vardır. Hipertiroidizm de görülen fosfolipid, yağ asitlerinin dağılımındaki kompleks değişiklikler, yağ asitlerinin ansaturasyon indeksinin artmasına yol açar (28). Nishitani ve ark. (14), hipertiroidi de TC'nin azaldığını, TG düzeylerinin ise normal bulunduğunu bildirmişlerdir. Basedow hastalığında post heparin lipaz aktivitesindeki artış ile düşük TG ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleri saptanmıştır (16).

Hipertiroidizm de LDL-C' de azalma eğilimi vardır (12,13,16,17). HDL-C (17) ve Apo B düzeyleri de azalır (13,14), Apo A-I düzeyi artar (14). T₄ hormonu tedavisi, hipofizektomili ratların serumlarında LDL-C düzeyinin normalize edilmesinde etkilidir (4). Tiroid hormon analogu olan L-94901'in plazma kolesterol düzeyinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (3). Hipertiroid ratların karaciğer VLDL ve TG sekresyonları depresedir. VLDL apoproteinlerinin sentezi deprese

olmuş, VLDL apoprotein kitlesinin karaciğer tarafından net sekresyonu azalmıştır. Metamizol tedavisi ile TC ve TG düzeylerinde anlamlı artışlar saptanmıştır (3). Hipertiroid ratların T₃ ile tedavisi, HDL'nin majör apolipoproteini olan Apo A-I'nin hepatik sekresyonunu 2-3 kat artırır (27). T₃ hormonu, *invivo* olarak ratlarda Apo A-I sentezini artırır ve HDL'nin yapısını değiştirir. Hepatik Apo A-I mRNA düzeyleri ve serum Apo A-I düzeyleri artmış olarak bulunmuştur. HDL-C boyutlarındaki değişikliklerde HDL-C partiküllerindeki apolipoprotein içerikleri de değişmekte, Apo E ve Apo A-IV içeriklerinde ve Apo A-I içeren partiküllerin ortalama büyüklüğünde de azalma gözlenmektedir (19). Bu sonuçlar, HDL-C miktarı ile apolipoprotein miktarlarındaki değişikliklerin paralel olmayabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda ise, hipertiroidili hastalarda serum TC, TG, LDL-C ve Apo B düzeyleri ötiroid grubuna göre düşük bulunsada aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Apo A-I düzeyleri ötiroid grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmasına karşın, HDL-C düzeylerinde hafif bir artış bulunmakla birlikte anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda hipotiroidili ve hipertiroidili hasta gruplarında bazı lipid-lipoprotein parametrelerinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Bu da tiroid hormonlarının lipid metabolizması değişimlerinde ve tiroid fonksiyon bozukluklarının sekonder hiperlipidemisinin etyolojisinde önemli bir yer tuttuğunu düşündürmektedir. Ayrıca literatür verilerine göre, tiroid hastalıklarında tedavi ile lipid parametrelerinin normale dönmesi, lipid metabolizmasının bozulması sonucu oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından bu hastalarda tanı ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Guyton AC: (Çeviri) Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Merk Yayıncılık, Bölüm XIII. Endokrinoloji ve Üreme. 1987: 1263-1306.
2. Ganong WF: Tıbbi Fizyoloji. Doğan A. (Çev. Ed.) İstanbul: Barış Kitabevi. Bölüm IV. Endokrinoloji. Metabolizma ve Üreme. 1995: 344-356.
3. Redgrave TG, Elsegood CL, Mamo JCL, Callow MJ: Effects of hypothyroidism on the metabolism of lipid emulsion models of triacylglycerol-rich lipoproteins in rats. *Biochem. J.* 1991; 273: 375-381.
4. Linden NH, Jansen H, Wouters NMH, Birkenhager JC: Growth hormone and throxine affect lipoprotein metabolism in hypothyroid and hypophysectomized rats. *J Endocrinol.* 1990; 125: 403-407.
5. Dullaart RP, Hoogenberg K, Groener JE, Dikkesche LD, Erkelens DW, Doorembos H: The activity of cholesteryl ester transfer protein is decreased in hypothyroidism: Possible contribution to alterations in high density lipoproteins. *Eur. J. Clin. Invest.* 1990; 20: 581-587.

6. Salter AM, Hayashi R, Al-Seenı M, Brown NF, Bruce J, Sorensen O, et al: Effects of hypothyroidism and high-fat feeding on mRNA concentrations for the low density lipoprotein reseptor and on acyl-CoA:cholesterol acyltransferase activities in rat liver. *Biochem. J.* 1991; 276: 825-832.
7. Kasim SE, Bagchi N, Brown TR, Khilnani S, Jackson K, Steinman RT, et al: Amiodarone induced changes in lipid metabolism. *Horm. Metab. Res.* 1990; 22: 385-388.
8. Arem R, Patsch W. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism effect of levothyroxine therapy. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 2097-2100.
9. Shatsova EN, Kononov EI, Suslonova GA, Romanova TB: The lipid metabolic characteristics of patients with thyroid pathology living in the European north of the USSR. *Ter. Arkh.* 1991; 63: 54-56.
10. Arew R, Escelante DA, Arew N, Morisett JD, Patsch W: Effect of Level Thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism with special reference to lipoprotein (a). *Metabolism.* 1995; 44: 1559-1563.
11. Calbreath DF, *Clinical Chemistry. A Fundamental Textbook.* Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1992: 278-298.
12. Nishitani H, Okamura K, Noguchi S, Inoue K, Morotomi Y, Fujishima M: Serum lipid levels in thyroid dysfunction with special reference to transient elavation during treatment in hyperthyroid graves disease. *Horm. Metab. Res.* 1990; 22: -490-493.
13. SA Falk: *Tiroid disease: Endocrinology.* New York: Raven Press Ltd., 1990: 27-35.
14. Staels B, Tol AV, Chan L, Will H, Verhoeven G, Auwerx J: Alterations in thyroid status modulate apolipoprotein, hepatic triglyceride lipase, and low density lipoprotein reseptor in rats. *Endocrinology.* 1990; 127: 1144-1152.
15. Series JJ, Biggart EM, O'Reilly DSJ, Packard CJ, Shepherd J: Thyroid dysfunction and hypercholesterolemia in the general population of Glasgow, Scotland. *Clin. Chim. Acta.* 1988; 172: 217-222.
16. Rassoul F: Animal experiements and clinical studies on intravascular metabolism in relation to thyroid hormone status. *Z. Gesamte. Inn. Med.* 1990; 45: 414-417.
17. Durrington PN: *Secondary hyperlipidaemia in hyperlipidaemia diagnosis and mana-gement.* London: Wright. 1989; 219-276.
18. DeBacker G, Rosseneu M, Desleypere JP: Discriminative value of lipids and apolipoproteins in coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 1982; 42: 197-202.
19. Apostolopoulos JJ, Marshall JF, Howlett GJ: Triiodothyronine increases rat apolipo-protein A-I synthesis and alters high-density lipoprotein composition in vivo. *Eur. J. Biochem.* 1990; 194: 147-154.
20. Paradies G, Ruggiero FM, Dinoi P: The influence of hypothyroidism on the transport of phosphate and on the lipid composition in rat-liver mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta.* 1991; 170: 180-186.
21. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marguardt K, et al: Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin and thyroid reserve and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am. J. Med.* 1992; 92: 631-642.
22. Caron P, Calazel C, Parra HJ, Hoff M, Louvet JP: Decreased HDL-cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clin. Endocrinol. Oxf.* 1990; 33: 519-523.
23. Yıldırım kaya M, Nazaroğlu NK, Şengül A, Narin Y, Kutluay T, Karaca L: Prevalance of hypothyroidism in hyperlipidemic subjects referred to a biochemistry department. *Turk. J. Med. Sci.* 1996; 26: 125-128.
24. Durrington PN: Secondary hyperlipidaemia. *Br. Med. Bull.* 1990; 46: 1005-1024.
25. Klausen IC, Nielsen FE, Hegedus L, Gerdes LU, Charles P, Faergeman O: Treatment of hypothyroidism reduce low density lipoproteins but not lipoprotein (a). *Metabolism.* 1992; 41: 911-914.
26. McDugall R: *Thyroid disease in clinical practise.* First edit. New York: Chapman and Hall Medical., 1992: 12-27.
27. Wilcox HG, Heimberg M: Effects of hyperthyroidism on synthesis, secretion and metabolism of the VLDL apoproteins by the perfused rat liver. *Biochim. Biophys. Acta.* 1991; 1081: 246-252.
28. Szymanska G, Pikula S, Zborowski J: Effect of hyper and hypothyroidism on phospholipid fatty acid composition and phospholipases activity in sarcolemma of rabbit cardiac muscle. *Biochim. Biophys. Acta.* 1991; 1083: 265-270.