



T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**ÖTİROİD HASTALARDA DIO2 GEN  
POLİMORFİZMİNİN TRH UYARI TESTİ VE  
OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mükerrrem KARTAL  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ersin AKARSU**

**NİSAN - 2009**

T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**ÖTİROİD HASTALARDA DIO2 GEN  
POLİMORFİZMİNİN TRH UYARI TESTİ VE  
OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mükerrerem KARTAL  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ersin AKARSU**

# **TEZ ONAY SAYFASI**

T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

## **ÖTİROİD HASTALARDA DİO<sub>2</sub> GEN POLİMORFİZMİNİN TRH UYARI TESTİ VE OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Mükerrerem KARTAL**

**12.05.2009**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza)

Prof.Dr.Celalettin USALAN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza)

Prof. Dr. Ersin AKARSU

Tez Danışmanı

### **TEZ JÜRİSİ:**

**1. Prof. Dr. Celalettin Usalan**

**2. Prof. Dr. Ersin Akarsu**

**3 Prof. Dr. Abdurrahman Kadayıfçı**

**4. Prof. Dr. Mehmet Aksoy**

**5. Yrd. Dç. Dr. Nazan Bayram**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli ortamı hazırlayan ve araştırmanın planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda bana danışmanlık yaparak yardımlarını esirgemeyen hocam Prof. Dr. Ersin AKARSU'ya, İç Hastalıkları A.D. Başkanı Prof. Dr. Celalettin USALAN'a, genetik çalışmaları için Doç. Dr. Sibel OĞUZKAN'a, istatistik çalışmaları için Yrd. Doç. Dr. Neriman AYDIN'a teşekkür ederim.

Beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan eşime, hayat mücadelesinin en çaresiz olduğum zamanlarında, her türlü desteği veren, bana olan inançlarını hiçbir zaman kaybetmeyen, beni büyütüp bu günlere getiren abilerime ve aileme teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışması boyunca bilimsel ve manevi desteği ile yaşadığım tüm sıkıntılarda, bilgisi ve geniş yürekliliği ile her zaman yanımda olan hocam Doç. Dr. Şebnem AKTARAN'a özel teşekkürü borç bilirim.

Dr. Mükerrerem KARTAL

Gaziantep 2009

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
KISALTMALAR	VII
TABLO LİSTESİ	IX
ŞEKİL LİSTESİ	X
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
<b>2.1.Obezite</b>	<b>4</b>
<b>2.1.1.Tanımı</b>	<b>4</b>
<b>2.1.2.Sınıflandırma</b>	<b>4</b>
<b>2.1.3.Tipleri</b>	<b>5</b>
<b>2.1.4.Yaygınlık</b>	<b>6</b>
<b>2.1.5.Tanı ve değerlendirme yöntemleri</b>	<b>7</b>
<b>2.1.5.1.Vücut yağ miktarının belirlenmesinde kullanılan yöntemler</b>	<b>7</b>
<b>2.1.5.1.1.Deurenberg sınıflaması</b>	<b>8</b>
<b>2.1.5.1.2.Antropometrik ölçümler</b>	<b>9</b>
<b>2.1.5.1.2.1.İdeal vücut ağırlığı</b>	<b>9</b>
<b>2.1.5.1.2.2.Vücut kitle indeksi</b>	<b>9</b>
<b>2.1.5.1.2.3.Pendoral indeks</b>	<b>9</b>
<b>2.1.5.1.3.Deri kıvrım kalınlığı</b>	<b>9</b>
<b>2.1.5.1.4.Visseral obezite tanısında kullanılan antropometrik yöntemler</b>	<b>10</b>
<b>2.1.5.1.4.1.Konisite indeksi</b>	<b>10</b>
<b>2.1.5.1.4.2.Sagital bel ölçümü</b>	<b>10</b>

2.1.5.1.4.3.Bel kalça oranı	10
2.1.5.1.4.4.Transvers bel çevresi ölçümü	11
2.1.6.Komplikasyonlar	12
2.1.7.Patogenez	13
2.1.7.1.Enerji metabolizması	13
2.1.7.1.1.Günlük enerji tüketimi	13
2.1.7.2.Merkezi sinir sisteminin iştah düzenlenmesindeki rolü	14
2.1.7.3.Adipositlerin iştah üzerindeki rolü	14
2.1.7.4.Adipoz doku ve trigliserid metabolizması	14
2.1.7.4.1.Trigliserid depolanması	14
2.1.7.4.2.Lipolizis	15
2.1.7.5.Genler ve çevre	15
2.1.7.5.1.Çevresel etkiler	16
2.1.7.5.2.Monogenik nedenler	16
2.1.7.5.2.1.Leptin gen mutasyonu	16
2.1.7.5.2.2.Leptin reseptör mutasyonu	16
2.1.7.5.2.3.Pro-Hormon konvertaz-1 gen Mutasyonu	17
2.1.7.5.2.4.Pro-Opiomelanokortin gen mutasyonu	17
2.1.7.5.2.5.Melanokortin 4 reseptör mutasyonu	17
2.1.7.5.2.6.SIM-1 gen mutasyonu	17
2.1.7.5.3.Poligenik nedenler	18
2.1.7.6.Endokrinolojik nedenler	18
2.1.7.6.1.Gonadal fonksiyon	18
2.1.7.6.2.Adrenal fonksiyon	18
2.1.7.6.3.Hipofiz fonksiyonu	18
2.1.7.6.4.Pankreas hormonları	18
2.1.7.6.4.1.İnsülin rezistansı	19
2.1.7.6.4.1.1.Ölçüm yöntemleri	19
2.1.7.6.4.1.2.Obezitenin insülin restansı ile ilişkisi	20

2.1.7.6.5.Tiroid bezi	21
2.1.7.6.5.1.Fonksiyonları	21
2.1.7.6.5.2.Genel etkileri	21
2.1.7.6.5.3.Moleküler fizyoloji	22
2.1.7.6.5.3.1.Deiyonidaz enzim aktivitesi	24
2.1.7.6.5.4.Sublinik hipotiroidi	27
2.1.7.6.5.5.Tiroid hormonları ve obezite	28
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>35</b>
3.1.Çalışmanın tanımı	35
3.2.Hastaların seçimi	35
3.2.1.Çalışmaya dahil edilme kriterleri	35
3.2.2.Çalışma dışı bırakılma kriterleri	35
3.3.Kan örneklerinin alınması ve saklanması	36
3.4.Çalışmanın düzeni	37
3.5.DNA izolasyonu	38
3.6.İstatistiksel analiz	39
<b>4.BULGULAR</b>	<b>40</b>
<b>5.TARTIŞMA</b>	<b>48</b>
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>54</b>
<b>7.KAYNAKLAR</b>	<b>56</b>

## V. ÖZET

### ÖTİROİD HASTALARDA DIO2 GEN POLİMORFİZMİNİN TRH UYARI TESTİ VE OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ

**Dr. Mükerrerem Kartal**  
**Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ersin Akarsu**  
**Nisan-2009, 68 sayfa**

Obezite ve TH'ları arasındaki ilişki çelişkilidir. Ancak TH etkisindeki azalma obeziteye yol açabilir. Bu çalışma obezitede DIO2 gen polimorfizminin rolünü araştırmak amacıyla yapıldı.

Çalışmaya 96 kişilik ötiroid obez hasta ile sağlıklı 90 kişi alındı. Bu iki grup DIO2 gen polimorfizmi ve bazal TSH yönünden karşılaştırıldı. Obez olgulara ayrıca TRH uyarı testi yapıldı. Bu testte 30. dakika TSH yanıtının; DIO2 gen polimorfizmi, allel frekansı ve bazal TSH seviyesi ile ilişkili olup olmadığı değerlendirildi. Ayrıca bir insülin direnci parametresi olan HOMA-İR ile DIO2 gen polimorfizmi arasında ilişki incelendi.

Hasta ve kontrol grubunda genetik polimorfizm ( $p=0.396$ ) ve allel frekans sıklığı ( $p=0.276$ ) açısından fark saptanmadı. Hastalar DIO2 genotipine göre GG ve GA+AA şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında, VKİ ( $p=0.835$ ), TRH uyarı testine verilen 30.dk TSH yanıtı ( $p=0.593$ ), bazal TSH değerleri ( $p=0.881$ ), ve HOMA-İR ( $p=0.886$ ) yönünden fark saptanmadı. Hastalar TRH uyarı testine 30. dakikada verilen TSH yanıtına göre baskılı yanıt, normal yanıt, abartılı yanıt verenler şeklinde üç gruba ayrıldı. Bu üç grupta genetik polimorfizm ( $p=0.100$ ), VKİ ortalamaları ( $p=0.977$ ), HOMA-İR ( $p=0.603$ ) ve vücut tipi ( $p=0.682$ ) yönünden fark saptanmadı. Hastalar bazal TSH değerlerine göre:  $TSH < 2.5$  uIU/mL ve  $TSH \geq 2.5$  uIU/mL olarak iki gruba ayrıldı.  $TSH \geq 2.5$  olanlarda abartılı yanıt oranı (%40),  $TSH < 2.5$  olanlara (%4.7) göre anlamlı derecede daha yüksekti ( $p=0,001$ ).  $TSH < 2.5$  olanlarda AA genotipinde 49 (%57.6), AG genotipinde 25 (%29.4), GG genotipinde 11 (%12.9) hasta vardı.  $TSH \geq 2.5$  olanlarda AA genotipinde 4 (%36.4), AG genotipinde 7 (%63.6) hasta vardı.  $TSH \geq 2.5$  olanlarda GG genotipinde hasta yoktu.  $TSH \geq 2.5$  olanlarda AG (%63.6) genotipinin fazla oluşu ve GG genotipinin olmaması dikkat çekiciydi ( $p=0.059$ ). İki grup arasında VKİ ( $p=0.425$ ) ve HOMA-İR yönünden fark saptanmadı ( $p=0.557$ ). Hastaların bazal TSH değerleri ile TRH uyarı testine yanıt arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r= +0.49$ ,  $p=0.000$ ). A allelinin bulunduğu grupla diğer grup arasında TRH uyarı testine verilen yanıt ( $p=0.442$ ) ve bazal TSH değerleri ( $p=0.241$ ) açısından fark saptanmadı.

Sonuç olarak, DIO2 genindeki The92Ala polimorfizmi ile TRH uyarı testine verilen cevap ve obezite arasında ilişki bulunamadı. Diğer taraftan bazal  $TSH \geq 2.5$  uIU/mL olanlarda DIO2 enziminin genotip dağılımında AG allelinin fazla olması ve GG allelinin bulunmaması dikkate değer bir bulgu olabilir. Ayrıca obezite oluşumunu artırabilen bir faktör olarak TH yetersizliğinin tespiti için bazal TSH değeri 2.5 uIU/mL ile 4 uIU/mL arasında olanların TRH uyarı testiyle değerlendirilmesi yararlı gözükmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, DIO2, Gen polimorfizmi, VKİ, HOMA-İR, TRH, TSH.



## VI. ABSTRACT

### DIO2 Enzyme Gene Polymorphism Relation With The TRH Stimulation Test And Obesity In Euthyroid Patients

Dr. Mükerrerem KARTAL

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Supervisor. Prof. MD. Ersin Akarsu

April 2009, 68 pages

The relation between obesity and the thyroid hormones are conflicting. But the diminished TH effect could be a reason for the obesity. This study was made to determine the role of the DIO2 gene polymorphism in the obesity.

We enrolled 96 obese euthyroid patients and 90 healthy control subjects. DIO2 gene polymorphism and basal TSH levels were measured and compared in both groups. Also TRH stimulus test was applied to the patients. Thirty minute TSH response of this test was evaluated that whether there is a relation with DIO2 gene polymorphism, allele frequency and basal TSH levels or not. Insulin resistance parameter HOMA-IR and DIO2 gene polymorphism relation is also investigated.

Genetic polymorphism ( $p=0.396$ ) and allele frequency ( $p=0.276$ ) were similar in the patient and control groups. Patients were divided into group1 (GG) and group 2 (GA+AA) according to DIO2 genotype. There were no BMI ( $p=0.835$ ), basal TSH ( $p=0.881$ ), 30th minute TSH levels in TRH stimulus test ( $p=0.593$ ) and HOMA-IR ( $p=0.886$ ) differences in both groups. Patients were grouped as depressed response, normal response and exaggerated response in the TRH stimulus test. There were no differences of genetic polymorphism ( $p=0.100$ ), BMI ( $p=0.977$ ), HOMA-IR ( $p=0.603$ ) and body type ( $p=0.682$ ) between three groups. Patients were classified as group 1 (TSH  $\leq 2.5$  uIU/mL) and group 2 (TSH  $> 2.5$  uIU/mL). There were 4.7% exaggerated response patients in group 1 and 40% in group 2 ( $p=0.001$ ). There were 49 AA (57.6%), 25 AG (29.4%) 11 GG (12.9%) genotype patients in group 1. Interestingly there were 4 AA (36.4%), 7 AG (63.6%) ( $p=0.059$ ) genotype patients in group 2. Group 2 had no GG genotype. These groups were not different in terms of BMI ( $p=0.425$ ) and HOMA-IR ( $p=0.557$ ). Besides there was positive correlation between basal TSH levels and TRH stimulus test response ( $r= +0.49$ ,  $p=0.000$ ) in patients. There were no difference of the basal TSH levels ( $p=0.241$ ) and TRH stimulus test response ( $p=0.442$ ) between the A allele carrying group and other group.

In conclusion we didn't find any relation between DIO2 enzyme gene Ala92The polymorphism and TRH stimulus test response and obesity. On the other hand it may be interesting that in patients with basal TSH levels  $\geq 2.5$  uIU/mL had more AG allele and no GG allele in the DIO2 enzyme genotype. Thyroid hormone deficiency can increase the obesity. So it would be helpful to make TRH stimulus test evaluation in patients with basal TSH levels between 2.5-4 uIU/mL.

**Key words:** Obesity, DIO2 gene polymorphism, BMI, HOMA-IR, TRH, TSH.

## KISALTMALAR

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>AgRP</b>	Agouti bağlantılı peptid
<b>Alfa MSH</b>	Melanosit tetikleyici hormon
<b>BM</b>	Birleşmiş Milletler
<b>BKO</b>	Bel Kalça Oranı
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>CART</b>	Amfetamin bağlantılı transkript
<b>CREB</b>	C-AMP'ye cevap veren element bağlayıcı protein
<b>CRP</b>	C reaktif protein
<b>DEXA</b>	Dual-Enerji X-Işını Absorbsiyometrisi
<b>DIO1</b>	Tip 1 deiyonidaz
<b>DIO2</b>	Tip 2 deiyonidaz
<b>DIO3</b>	Tip 3 deiyonidaz
<b>DKK</b>	Deri kıvrım kalınlığı
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>GTP</b>	Guanozin trifosfat
<b>HDL</b>	Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HOMA</b>	Homeostasis model assesment
<b>IDL</b>	Orta dansiteli lipoprotein
<b>IBW</b>	İdeal vücut ağırlığı
<b>İL-6</b>	İnterlökin 6
<b>İR</b>	İnsülin Rezistansı
<b>KAH</b>	Koroner arter hastalığı
<b>KC</b>	Karaciğer
<b>LDL</b>	Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LPL</b>	Lipoprotein lipaz
<b>MCH</b>	Melanin konsantrasyon hormon
<b>MC1-R</b>	Melanokortin 1 reseptörü
<b>NHANES</b>	Ulusal sağlık ve beslenme inceleme kurulu
<b>NMR</b>	Nükleer Manyetik Rezonans
<b>NPY</b>	Nöropeptid Y

<b>T2</b>	Diiodotironin
<b>T3</b>	Triiodotironin
<b>T4</b>	Tetraiodotironin
<b>TNF</b>	Tümör nekroz faktör
<b>TRH</b>	Tiroid serbestleştirici hormon
<b>TSH</b>	Tiroid Stimulan Hormon
<b>TURDEP</b>	Türkiye Diyabet Obezite Hipertansiyon Epidemiyoloji çalışması
<b>PC-1</b>	Pro-Hormon Konvertaz – 1
<b>POMC</b>	Pre-opiomelanokortin
<b>PPAR</b>	Peroksizom proliferatör-aktive edici resöptör
<b>SES</b>	Sosyoekonomik statü
<b>SHBG</b>	Seks hormonu bağlayıcı globulin
<b>SHIP-1</b>	Study of Health in Pomerania
<b>SR</b>	Sarkoplazmik retikulum
<b>SYA</b>	Serbest yağ asidi
<b>VKİ</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>LDL</b>	Çok düşük dansiteli lipoprotein
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

## IX. TABLO LİSTESİ

**Tablo 1.** VKİ değerlerine göre obezite sınıflandırması

**Tablo 2.** Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları

**Tablo 3.** Deiyonidaz enziminin bulunduğu dokular ve fonksiyonları

**Tablo 4.** Olguların demografik ve klinik Özellikleri

**Tablo 5.** Obez hastalarda ve kontrol grubunda genotip ve allel sıklığının karşılaştırılması

**Tablo 6.** A allelinin varlığına göre iki gruba ayrılan hastalarda TRH uyarı testine TSH yanıtı, ortalama VKİ, bazal TSH ve HOMA-İR yönünden Karşılaştırılması

**Tablo 7.** TRH uyarı testine 30 dakika TSH yanıtına göre üç grub arasındaki genotip dağılımı ve vücut tipinin karşılaştırılması

**Tablo 8.** Bazal TSH seviyesine göre iki gruba ayrılan hastaların TRH uyarı testine verilen yanıt ve genotip dağılımı yönünde karşılaştırılması

## X. ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1.** Düşük kalorili diyetle beslenme durumunda TH'larında meydana gelen değişiklikler

**Şekil 2.** Tip 2 deiyodinaz enzim geni Thr92Ala polimorfizminin PCR-RFLP analizi sonuçlarının %2,5'luk agaroz jeldeki görüntüleri

**Şekil 3.** Genotiplere göre ayrılan grupların TRH testine TSH yanıtı, VKİ, Bazal TSH ve HOMA-IR yönünden karşılaştırılması

**Şekil 4.** Bazal TSH değerlerine göre grupların TRH uyarı testine yanıtı

**Şekil 5.** Bazal TSH değerlerine göre genotip dağılımı

**Şekil 6.** Bazal TSH değerleri ile TRH uyarı testine verilen cevap arasındaki ilişki

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite günümüzün en önemli sağlık problemlerinden biridir. Dünya genelinde hızlı prevalans artışı ve beraberinde getirdiği sağlık sorunları nedeniyle giderek daha çok önem kazanmaktadır. Obezite prevalansı özellikle Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi sosyoekonomik olarak gelişmiş toplumlarda, son 3 dekatta çocuklar ve erişkinler arasında hızlı bir artış göstermektedir. III. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Kuruluna göre (National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES III 1988-1994) yaşa göre düzeltilmiş obezite prevalansı %22.9 iken 1999 yılında %30'a çıkmıştır. Yine NHANES III'te %55.9 olan fazla kilolu prevalansı ise %64.5 olarak saptanmıştır. Aşırı obezite prevalansı %2.9'dan %4.7'ye yükselmiştir (1).

Obezite yağ doku kitlesinin aşırı artmasıdır. Vücut yağlanma kriteri olarak günümüzde en yaygın kabul gören metot [Vücut Ağırlığı (kg)/Boy (m<sup>2</sup>)] olarak formüle edilen Vücut Kitle İndeksidir (VKİ). Bu formüle göre obezite sınıflandırılması yapılmaktadır (2,3).

Obezite ile ilişkili komplikasyonlar; insülin rezistansı (IR), tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM), hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, inme, uyku apnesi, safra kesesi taşı, hiperürisemi, gut, osteoartrit ile erkeklerde kolon, rektum, prostat, kadınlarda endometriyum, meme ve safra kesesi kanseri gibi bazı kanser tiplerini içerir (4). Tip 2 DM hastalarının %80'ni obezdir ve obezite tip 2 DM için önemli bir risk faktörüdür. Obezite tip 2 DM'da mevcut olan hepatik insülin rezistansını artırmaktadır (5). Obezite yağ dağılımına göre android (erkek-santral-visseral) tip ve jinoid (kadın) tip olmak üzere ikiye ayrılır. Bel/Kalça Oranı (BKO), erkekte  $\geq 0.95$ , kadında  $\geq 0,80$  olması santral obeziteye işaret eder. Santral obezitenin; hipertansiyon, dislipidemi, IR, Tip2 DM, kardiyovasküler hastalıklar ve erken ölümden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (6-8).

Obezite oluşumunun temelinde kalıtsal, çevresel, sosyokültürel faktörler, yeme alışkanlığı ve endokrinolojik nedenler gibi birçok etken bulunmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi yüksek, gelişmiş toplumlarda teknolojinin gelişmesine bağlı olarak fiziksel aktivite yetersizliği ve beslenme alışkanlıklarının değişmesi çevresel faktörleri oluşturmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda ise uygun gıda bulma olanaklarının sınırlı olması kişileri tek yönlü beslenmeye zorlayarak obezite insidansının artışına katkıda bulunmaktadır (1). Toplumdaki obezite vakalarının %30 ila 50'sinde kalıtsal faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Obezite en az 24 Mendelyan bozukluk sonucu ortaya çıkmaktadır. Bunlardan 9'u otozomal dominant, 10'u otozomal resesif, 5'ide X'e bağlıdır (9).

Obezite çeşitli endokrinolojik hastalıklarla beraberlik gösterir. Bunlar içerisinde en çok bilinenleri Cushing Sendromu, Tip 2 DM, hipotiroidizm, insülinoma, kraniofaringioma, Turner Sendromu ve erkek hipogonadizmi'dir (10).

Tiroid fonksiyonlarındaki değişiklikler birden fazla mekanizma ile VKİ'nde değişikliğe neden olabilir. Tiroid bezinin hızlı çalışması ile karakterize hipertiroidi kontrolsüz kilo kaybına sebep olur. Tiroid bezinin yavaş çalışması ile karakterize aşikar hipotiroidi veya serbest tiroid hormonlarının normal olduğu fakat tiroid stimulan hormon (TSH) yüksekliğinin bulunduğu sublinik hipotiroidi vakalarında, gerek bazal metabolik hızın azalması gerekse ileriki dönemde ortaya çıkan yaygın ödem kilo artışına neden olur (3,4,11).

Obezite ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır. Her insan için TSH eşik değerleri farklılık göstermektedir (11,12). Danimarka'da yapılan bir çalışmada artmış TSH seviyesi obezite ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada TSH seviyesinin alt sınırdaki olduğu hasta grubu ile üst sınırdaki olduğu hasta grubu karşılaştırıldığı zaman  $1.9 \text{ kg/m}^2$  veya ortalama 5.5 kg lık bir fark olduğu saptanmıştır. Diğer bir çalışmada da TSH düzeyleri arasındaki farklılıkların, normal sınırlar içinde olsa dahi, VKİ ve obezite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (11).

Biyolojik olarak aktif olan triiyodotironin (T3) ve tetrayodotironin (T4) deiyonidazlar üzerinde fonksiyon gösterir. Deiyonidazlar; T4'ün T3'e

dönüşmesinde ve bu hormonların hücresele düzeyde fonksiyon göstermesinde görev alır. Ayrıca T4 ve T3'den rT3 oluşturarak vücudun aşırı hormona maruz kalmasını önler (13). Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda, tip 2 deiyonidaz enzimi (DIO2) gen polimorfizmi ile artmış TSH ve azalmış termogenez arasındaki ilişki gösterilmiştir (10). DIO2 enziminin T3 hormon üzerindeki etkisi ve T3/T4 oranını artırması nedeniyle TSH üzerinde'de dolaylı feed-back etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (12-14). Aynı zamanda deiyonidaz enzim aktivitesi ve deiyonidaz enzim genindeki bazı polimorfizmler ile İR ve obezite arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda DIO2 enzimindeki polimorfizmin T3 hormon üretimi, T3 hormonunun reseptör düzeyindeki aktivitesi ve İR ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir.

DIO2 enzimi promotere gen bölgesinde oluşan The92Ala polimorfizminin enzim aktivitesini etkileyerek T4'den T3 oluşumunun ve reseptör düzeyinde T3 aktivitesinin azalmasına yol açtığı ileri sürülmektedir. Fonksiyon değişikliği bazal metabolik hızı azaltarak pozitif enerji balansı oluşturmaktadır. Bunun sonucunda polimorfizm gözlenen bireylerde obeziteye yatkınlık olduğu düşünülmektedir. Bu gen polimorfizmi T3 fonksiyonlarında yaptığı değişiklik ile TSH seviyelerinde yükselme ve subklinik hipotiroidi benzeri tablo oluşturarak TRH uyarı testine abartılı cevap oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir (15).

Bu çalışmada ötiroid hastalarda DIO2 enzim gen polimorfizmiyle TRH uyarı testi ve obezite arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Ayrıca obezlerde DIO2 gen polimorfizmi ile bir IR parametresi olan HOMA-İR arasında ilişki olup olmadığını inceledik.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Obezite

#### 2.1.1. Tanımı

Obezite, vücutta normalden fazla yağ dokusu birikmesi ile karakterize, beraberinde birçok ciddi komplikasyona zemin hazırlayan kronik bir hastalıktır.

Obezitenin tanısı ve düzeyinin tayini için çeşitli ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. VKİ hesaplanması en yaygın kullanılan yöntemdir (3). Bu metod obezite tanısı ve düzeyinin saptaması için pratik, düşük maliyetli ve çoğunlukla doğru sonuç veren yöntemdir. VKİ'ne göre obezite sınıflandırılması yapılmaktadır (Tablo 1) (16,17).

#### 2.1.2. Sınıflandırma

**Tablo 1.** VKİ değerlerine göre obezite sınıflandırması (16,17).

	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )
Düşük Kilo	<18.5
Normal kilo	18.5-24.9
Preobez	25-29.9
Obez Sınıf I	30.0-34.9
Obez Sınıf II	35.0-39.9
Obez Sınıf III	≥40

VKİ formülünün yanlış sonuç verme riski bulunduğu durumlarda Deurenberg formülü (1991) kullanılabilir.

$$\text{Vücut yağ yüzdesi: } 1.2(\text{VKI})+0.23(\text{yaş})-10.8(\text{cinsiyet})-5.4$$

Denklemden cinsiyet erkekler için 1, kadınlar için 0 olarak kabul edilmektedir.

### 2.1.3. Tipleri

Obezite yağ birikim bölgelerine göre 2 tiptir.

1-Jinoid (Gluteal ve femoral bölgede yağ toplanması)

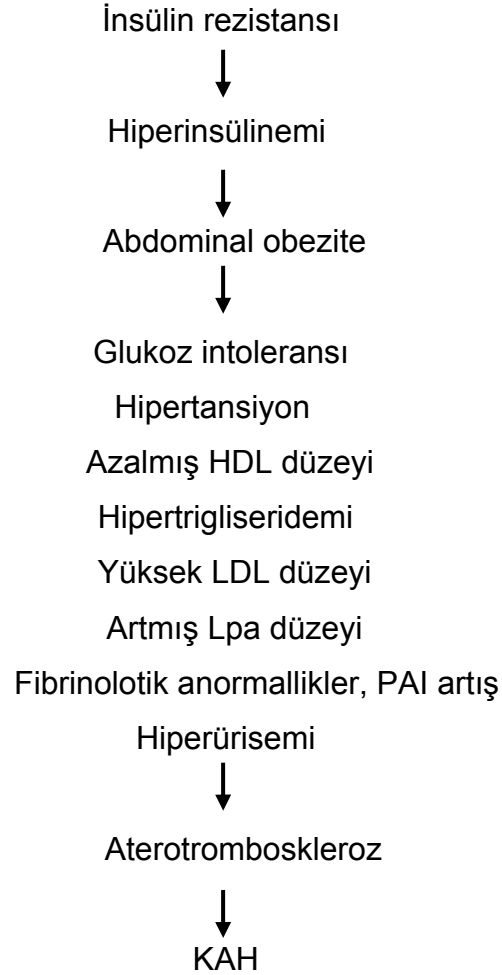
2-Android/Visseral (Abdominal bölgede yağ toplanması) (6).

BKO, erkekte  $\geq 0.95$ , kadında  $\geq 0.80$  olması santral obeziteye işaret eder.

Santral obezite ile obeziteye bağlı komplikasyonlar arasında ilişki vardır. İlk kez 1940 larda Jean Vaque (4) santral tip obezitenin Tip 2 DM, ateroskleroz, gut ve urat taşları gibi komplikasyonlara yol açtığını göstermiştir. Ayrıca santral tip obez hastalarda, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, stroke, artmış mortalite oranı ve safra kesesi hastalıkları daha sık görülmektedir (18). Yüksek BKO'ya sahip kadınlarda düşük olan gruptakilere göre iki kat daha fazla kansere bağlı mortalite oranı saptanmıştır. Jinoid tip obezlerde venöz dolaşım bozukluğu sıklığı artmıştır (7).

Visseral yağ dokusu depolarındaki adipozitler lipolize hassastır. Adipozitle genişlemiş yağ depolarının lipolizi sonucunda portal ve sistemik dolaşıma serbest yağ asitleri (SYA) salınır. Portal dolaşımındaki artmış SYA'leri insülinin hepatositler üzerindeki etkisini inhibe eder. Periferik hiperinsülinemi ortaya çıkar. Santral tip obez hastalarda HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeylerinde azalma görülür. Bu hastalarda HDL3'ün HDL2'ye dönüşümünü uyaran lipoprotein lipaz (LP) enzim düzeyleri azalmış, aksine HDL2'nin HDL3 haline dönmesini uyaran hepatik trigliserid lipaz enzim düzeyleri artmıştır. Bu hastalarda görülen HDL azalması, HDL2 düzeylerindeki azalma nedeniyle olmaktadır. HDL3 düzeyleri ise normal veya artmış olarak bulunur. Santral obezite vakalarında VLDL ve trigliserid düzeyleri de artmış olarak bulunur (19). VLDL (Çok düşük dansiteli lipoprotein) düzeylerinin yüksek olması ise LDL (Düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeylerinin yükselmesine neden olur. Genel olarak LDL-kolesterol majör aterojenik lipoprotein kabul edilmesine rağmen, lipolitik artıklar ve bunlar arasında yer alan IDL (ara dansiteli lipoprotein) ve Lpa (lipoprotein a), yüksek aterojenik özelliğe sahip lipoproteinlerdir. Lpa normalde LDL-kolesterol düzeyinin %10-15'ini oluşturmasına rağmen, visseral obezite durumunda kan düzeyleri orantısız

olarak yükselir. Bu yükseklik ateroskleroz ve koroner arter hastalığına (KAH) belirgin bir yatkınlık oluşturur (20).



#### 2.1.4. Yaygınlık

Obezite bireyler ve toplumlar üzerinde ciddi derecede tıbbi, sosyal ve ekonomik sorunlara neden olmaktadır (11). ABD’de obezite ve komplikasyonlarına bağlı hastalıklar sonucu ölenlerin sayısı yılda yaklaşık üçyüzbin kişi, tıbbi giderlerin ise yüz milyar dolar civarında olduğu tahmin edilmektedir (21). Obezite sıklığı toplumdan topluma ve yıllar içerisinde değişmektedir. ABD’de obezite başlangıcı oranı 1960 ve 1994 yılları arasındaki dönemde, erkeklerde %40, kadınlarda %24 civarında saptanmıştır. VKİ 30 kg/m<sup>2</sup> den fazla olan yetişkinlerin oranı 1991 yılında %12 iken, 2001 de %20’ye

çıkmiştir. NHANES III'te yaşa göre düzeltilmiş obezite prevalansı %22.9 idi. Daha önce %55.9 olan kilolu prevalansı NHANES III'te %64.5'e çıkmıştır. Aşırı obezite prevalansı da %2.9'dan %4.7'ye yükselmiştir (1). Hatemi ve arkadaşları (22) 2002 yılı itibariyle toplumumuzda %25.2 oranında obezite ve %41.74 oranında fazla kilolu olduğunu tespit etmişlerdir.

Obezite; Irk, etnik karakter, eğitim düzeyi, sosyoekonomik durum (SES), meslek ve yerleşim yeri gibi faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Eğitim düzeyi düşük olanlarda obezite oranı 2 kat fazladır (1). Kent popülasyonlarında kırsal popülasyonlara göre fiziksel aktivite ve diyet uygulama imkanları sınırlı olması nedeniyle obezite siktir. Türkiye Diyabet Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji çalışmasında (TURDEP) Türkiye'de kırsal bölgelerde %19.6 olan obezite sıklığı kentsel bölgelerde %23.8'e yükselmektedir. Bölgelere göre dağılım ise; İç Anadolu'da %25, Karadeniz bölgesinde %23.5, Batı Anadolu'da %21, Doğu Anadolu'da %17.6 iken Güneydoğu Anadolu'da %24 olarak saptanmıştır (23). Her yaş grubunda görülmekle birlikte orta yaşlarda doruk seviyeye gelir ve 55 yaşından sonra sıklığı azalmaya başlar. Kadınlarda daha sık görülmesinin en önemli nedenleri arasında gebelikler esnasında alınan kiloların verilemeyişi ve östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisi sayılabilir. Evlilik sonrası dönemde her iki cinsten de prevalansda artış görülmektedir. Yapılan çalışmalarda son 10 yıl içinde tüm ülkelerde obezite sıklığında %10-40 oranında artış olduğu görülmüş olup, bu sonuçlar bize bir obezite epidemisi ile karşı karşıya olduğumuzu düşündürmektedir (24).

### **2.1.5. Tanı ve değerlendirme yöntemleri**

Obezite tanısında vücut yağ miktarının belirlenmesi önemlidir.

#### **2.1.5.1. Vücut yağ miktarının belirlenmesinde kullanılan yöntemler (25)**

- 1-Atom analizi (Nükleer Manyetik Rezonans, kadavra kimyasal analizi)
- 2-Moleküler analiz (Dual foton absorpsiyometrisi)
- 3-Hücre analizi
- 4-Doku analizi (kadavra analizi, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi)
- 5-Tüm vücut analizi (antropometrik yöntemler)

### 2.1.5.1.1. Deurenberg sınıflaması (26)

Vücutun yağ ve yağsız kitle olarak iki bölümden oluştuğu hipotezine dayanmaktadır.

a-Direkt

b-Endirekt

c-Çift indirekt olarak ayrılmaktadır

I-DİREKT

a-Nekropsi bulguları

b-Nötron aktivasyon bulguları

II-İNDİREKT

a-Vücut dansitesi (Dansitometre)

b-Total vücut suyu

c-Total vücut potasyumu

d-Bilgisayarlı Tomografi (BT)

e-Dual-Enerji X-Işını Absorbsiyometrisi (DEXA)

f-Nükleer Manyetik Rezonans

g-Siklopropan veya Kripton ile yağ miktarı tayini

III-ÇİFT İNDİREKT

a-Total vücut geçirgenliği (TOBEK-TRIM)

b-Biyoelektrik impedans (BİA)

c-Antropometrik ölçümler

1-İdeal vücut ağırlığı

2-Beden kitle indeksi

3-Ponderal indeks

d-Deri altı yağ dokusu miktarı

e -Deri kıvrım kalınlığı (DKK)

f-İnfraruj Absorbsiyometrisi

g-İdrarla kreatin atılımı

h-İdrarla N-Metil Histidin atımı

Dansitometre, BT, manyetik rezonans görüntüleme yöntemi, izotop verilmesi ile total vücut suyu ölçülmesi, potasyum ile total vücut sayımı veya nötron aktivasyon analizi gibi yöntemler vücut yağ miktarı hakkında net bir

sonuç verebilmesine rağmen, pahalı bir alt yapıya ihtiyaç olduğu için sık kullanılmamaktadır.

Daha az duyarlı olmasına rağmen TOBEK-TRIM, BİA ve antropometrik ölçümler gibi yöntemler düşük masraflı ve daha pratik olmaları nedeniyle klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda daha yaygın kullanılmaktadır.

### **2.1.5.1.2. Antropometrik ölçümler**

#### **2.1.5.1.2.1. İdeal vücut ağırlığı**

Bireyin yaş, boy, cins ve vücut yapısına göre ideal vücut ağırlığı belirlenir. Bireyin ideal kilosunu yüzde kaç aştığı bulunur.

Ayrıca ölçülen ağırlığın ideal ağırlığa bölünmesi ile relatif ağırlık hesaplanır. İdeal kilonun %10 aşılması (relatif ağırlığın %110 bulunması) fazla kilolu, %20 aşılması (relatif ağırlığın %120 bulunması) şişman olarak tanımlanmaktadır (27).

#### **2.1.5.1.2.2. VKİ, Qutelet indeks**

İlk kez 1835 yılında Qutelet tarafından tanımlanmıştır. VKİ:  $\text{ağırlık(kg)}/\text{boy(m}^2\text{)}$  formülü ile hesaplanır. Sınıflandırma Tablo 1'de görülmektedir (16,17).

#### **2.1.5.1.2.3. Ponderal indeks (Somatik indeks)**

Genellikle çocuklarda kullanılır.  $\text{Boy(inç)}/\sqrt[3]{\text{ağırlık (pound)}}$  formülü ile hesaplanır. 12'nin altındaki değerler obezite olarak kabul edilmektedir.

#### **2.1.5.1.3. DKK**

Avrupa'da kullanılan Durnin ve Womerley formülü dört (triseps, biceps, subskpular ve suprailiyak) DKK toplamının logaritmik hesaplanması yaş ve cinsiyete dayanır. A.B.D.'de kullanılan Jackson ve Pollack formülü ise yedi (göğüs, aksilla, triseps, subskapuler, batın, femur ve suprailiyak) DKK toplamının logaritmik hesaplanması ise yaş, bilek ve önkol çevresine dayanmaktadır (28). Bulunan DKK değeri standart yaş, boy ve cinse göre düzenlenmiş tablolar ile kıyaslanarak kişinin obez olup olmadığı belirlenir.

Triceps DKK'nın erkeklerde 23 mm, kadınlarda ise 30 mm'den fazla olması obezite olarak kabul edilmektedir (29).

#### **2.1.5.1.4. Visseral obezite tanısında kullanılan antropometrik yöntemler**

- 1.Konisite indeksi (Kİ)
- 2.Sagittal bel ölçümü
- 3.Bel/kalça oranı (BKO)
- 4.Transfer bel çevresi ölçümü

##### **2.1.5.1.4.1. Konisite indeksi**

Valdez tarafından geliştirilen ve matematiksel modele dayanan yöntemdir.

Bel çevresi Kİ:  $(0.09) \times \sqrt{\text{kilo/boy}}$

##### **2.1.5.1.4.2. Sagittal bel ölçümü**

Sırt üstü yatan hastada bir cetvel, vücut pergeli veya stadiometre yardımı ile göbük-sırt arasındaki mesafe ölçülerek tespit edilir.

##### **2.1.5.1.4.3. BKO**

Bel çevresinin (cm), kalça çevresine (cm) oranlanması ile elde edilir. BKO, yağ dağılımı belirlenmesinde en sık kullanılan antropometrik yöntemdir. BKO santral obezite ile jinoid obezite arasındaki ayırımı yapmak için kullanılır (30). BKO erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.80'nin üzerinde olması santral obezite olarak kabul edilmektedir.

BKO'nun masrafsız ve iyi bir intraabdominal yağ oranı göstergesi olması koruyucu hekimlikte de kullanılmasına olanak sağlamaktadır.

#### **2.1.5.1.4.4. Transvers bel çevresi ölçümü**

WHO tarafından önerilen bel çevresi ölçümü noktaları; kosta alt kenarı ile spina iliaka arasındaki mesafenin ortasından yapılan ölçümdür. Bel çevresi ölçümlerinde en büyük problem ölçümün hem visseral yağ doku miktarını hem de cilt altı yağ dokusu miktarını yansıtmasıdır.

Yapılan çalışmalarda kadınlarda 88 cm, erkeklerde 102 cm'yi aşan bel çevresi değerleri obezite olarak kabul edilmektedir (31).



## 2.1.6. Komplikasyonlar

**Tablo 2.** Obeziteye eslik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları (32).

Kardiyovasküler Sistem	:Koroner kalp hastalığı Hipertansiyon ve inme Derin ven trombozu
Solunum Sistemi	:Primer alveoler hipoventilasyon Obstrüktif uyku apnesi Dispne
Metabolik-Endokrin Sistem	Tip 2 diabetes mellitus :Dislipidemi İnsülin direnci ve metabolik sendrom Polikistik over sendromu
Gastrointestinal Sistem	:Hiatus hernisi ve reflü hastalığı Nonalkolik yağlı karaciğer Safra taşları Kolorektal kanser Hemoroid
Nörolojik	:Sinir sıkışması Siyatalji
Artropatiler	:Osteoartrit Gut hastalığı Düz tabanlık
Genitoüriner sistem	:Stres inkontinansı Fertilite azalması Cinsel ilişkide mekanik güçlük Gebelik komplikasyonları Üriner sistem taşları
Meme ile ilgili	:Meme kanseri Jinekomasti
Psikososyal	:Kendinden memnuniyetsizlik Depresyon ve anksiyete İş bulma güçlüğü
Diğer	:Ameliyat riskinde artış Horlama

## **2.1.7. Patogenez**

### **2.1.7.1. Enerji Metabolizması**

Enerji alımı ile enerji kullanımı arasındaki fark vücut yağlanmasında artışa sebep olur. Bir yıl boyunca harcanmayan %5'lik fazladan kalori yaklaşık olarak 5 kg/yıl yağ dokusu kazanılmasına neden olur (33).

#### **2.1.7.1.1. Günlük enerji tüketimi**

1-İstirahatte enerji tüketimi (%70)

2-Fiziksel aktivite ile enerji tüketimi (%20)

3-Yemeğin ısı etkisi (%10)(34).

Besinlerden elde edilen enerjinin bir kısmının, metabolizma sırasında ısı olarak dağıtılmasına termogenez denir. İki tür termogenez tanımlanmıştır:

a) Zorunlu termogenez

b) Adaptif (fakültatif) termogenez

Zorunlu termogenez, dinlenme anındaki üretilen ısıyı tanımlar. Adaptif termogenez ise vücudun fizyolojik kontrolü sırasında harcanan enerjiye bağlı vücutta dağılan ısıdır. Adaptif termogenez, vücut ısısının devamlılığı için ek ısıya ihtiyaç duyulduğu zaman veya gıda alımı ile aktive olur. Bu nedenle diyetin indüklediği termogenez olarak da isimlendirilir. Beslenme, metabolik hız üzerine akut ve kronik etkiyle enerji tüketimini artırır. Beslenme durumunda metabolik hız akut olarak %25-40 oranında artar (35). Bunu sempatik sinir sistemini (SNS) aktive ederek ve T4'ün T3'e ve T3'ün T2'ye dönüşümünden sorumlu deiyodinazların aktivasyonunu uyararak yapar (36). SNS aktivitesinin, T3 ve T2'nin etkinliğinin artması, bazal metabolik hızı da artırır. Termogenez, Norepinefrin ve T3 ayrı ayrı verildiğinde iki kat, bunlar beraber verildiğinde ise 20 kat kadar artar. Obez bireylerde SNS aktivitesi ve İR'na bağlı olarak beslenmenin metabolik hız üzerindeki aktive edici etkisi azalmıştır (37). Düşük metabolik hız ise obezite gelişimi için risk faktörüdür (38).

Diyet yaparak besin alımının kısıtlanması veya vücut ağırlığının %10 kadar kaybı olunca metabolik hız ve buna bağlı olarak da enerji tüketimi azalmaktadır. Bireylerin hipokalorik beslenmesi dinlenme enerji tüketimini %15

ile %30 oranında azaltır. Bu yolla vücut ağırlığı belli değerler arasında korunmaya çalışılır.

#### **2.1.7.2. Merkezi sinir sisteminin iştah düzenlenmesindeki rolü**

Hipotalamus iştahın kontrol edildiği merkezdir. Hormonlar, metabolitler ve çevresel sinir uyarıcıları bu merkezi uyarır. Sindirim sisteminde oluşan gerilimin oluşturduğu uyarı vagus siniri aracılığıyla taşınır. Bu noktada ghrelin, kortizon, insülin, leptin ve kolesistokinin çevresel ve hormonal sinyaller olarak devreye girer.

Hipotalamusta arküat çekirdekte leptin reseptörü ekspresyonu vardır. Leptin iki iştah açıcı peptid olan, nöropeptid Y (NPY) ve agouti ilişkili peptidleri (AgRP) sentezleyen bir grup sinir hücresinde etkindir. Lateral hipotalamusta bulunan melanin konsantre edici hormon (MCH) ise tokluk hissine katkıda bulunur (39).

#### **2.1.7.3. Adipositlerin iştah üzerindeki rolü**

Adipositler enerji dengelenmesi üzerinde önemli bir role sahiptir. Fazladan alınan kalori karaciğerde glikojen, yağ dokusunda trigliserit, kasda ise protein olarak depolanır. Yağ dokusunu fizyolojisi besin mevcudiyeti, hormonlar ve sinirsel uyarıların karşılıklı etkileşimi ile düzenlenir.

#### **2.1.7.4. Adipoz doku ve trigliserid metabolizması**

Trigliseridler yağ dokusunda sıkı bir şekilde depolanıp vücudun temel enerji kaynağını oluşturur. Trigliserid oksidasyonu ile yaklaşık 9.3 kcal/g lık bir enerji ortaya çıkar. Her bir glikojen molekülü, hücre içinde jel olarak 2 gram su ile depolanır, 4.1 kcal/g lik bir enerji sağlar. Açlıkta, hayatta kalma süresi depo yağ dokusu tarafından belirlenir.

##### **2.1.7.4.1. Trigliserid depolanması**

Adipositlerin temel fonksiyonu trigliseridleri depolamaktır. Trigliseridlerin çoğu besinlerden kaynaklanan şilomikron veya karaciğer kaynaklı VLDL'den farklılaşmışlardır. LPL adipositlerden sentezlenir ve endotel hücrelerinin apikal

yüzlerine transfer edilirler. LPL, şilomikronlar ve VLDL'yi hidrolize ederek plazma trigliseridlerinden yağ asitlerinin salınımını sağlar. Oluşan SYA yağ dokusu hücreleri tarafından alınarak gerektiğinde kullanılmak üzere depolanır.

İnsülin ve kortizon, LPL sentezi ve aktivitesinin düzenlemesinde temel hormonlardır (40). İnsülin; LPL aktivitesini, glikoz alımını, adipozit farklılaşmasını artırır ve lipolizi inhibe eder. Testosteron, büyüme hormonu, katekolaminler, TNF ve ilişkili diğer sitokinler LPL aktivitesini azaltır.

#### **2.1.7.4.2. Lipolizis**

Trigliseridler, hormon duyarlı lipazlar tarafından yağ asitlerine hidrolize edilir. Oluşan yağ asitleri dolaşıma dâhil olur. Dolaşımdaki yarı ömürleri 3-4 dakikadır. Yağ asitlerinin plazmadaki mevcudiyeti aktivite süresinde ihtiyaç duyulan okside edilebilir substratı oluşturur. Oksidasyondan kaçan plazma yağ asitleri genellikle kaslarda, karaciğerde ve yağ dokuda yeniden esterleşerek trigliseridlere dönüştürülür. Bu dönüşüm sürecinde oluşan VLDL trigliseridleri karaciğerden salınır. LPL aktivitesi ile tekrar dolaşıma katılırlar. Dinlenme sırasında katekolamin seviyesinde oluşan küçük artışlar ve büyüme hormonu lipolizisi aktive eder. İnsülin salgısı plazma glikoz seviyesi ile geri dönüşümlü olarak kontrol edilir. Bunun yanında plazma yağ asidi seviyesi insülin veya katekolaminlerin salgılanmasına etki etmez (41). Plazma yağ asidi konsantrasyonu santral obezitesi olan bireylerde daha fazladır. Vücudun üst kısımlarındaki subkutanöz yağdaki artmış lipoliz hızı dolaşımdaki yağ asidi seviyelerinin daha yüksek olmasından sorumludur. Plazmada artan SYA; hepatik SYA geri alımını, VLDL'den trigliserid sentezini, kas içi trigliserid oluşumunu, depolanmasını ve İR'nı artırır (42).

#### **2.1.7.5. Genler ve çevre**

Vücut ölçüsü, genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile belirlenir. Genetik yapı, vücut hacminin oluşmasında yaklaşık %40 sorumludur (43). Enerji ihtiyacı, alınan diyet ve fiziksel aktivite obezite gelişiminde üç önemli faktör olup, her biri ayrı ayrı genetik kontrol altındadır. Obezite en az 24 mendelyan bozukluk sonucu ortaya çıkmaktadır. Bunlardan 9'u otozomal

dominant, 10'u otozomal resesif, 5'i de X'e bağlı geçişlidir (9). Bunun yanında obezitenin son 20 yıldıki belirgin artışında, değişen çevresel faktörlerin sonucu olarak artan enerji alımı ve azalan enerji tkretimini önemli rolü vardır.

#### **2.1.7.5.1. Çevresel etkiler**

Genetik yapısı kilo alımına uygun olan bireylerde obezite ve obezite ile bağlantılı hastalıklara yatkınlıkları modern yaşam koşulları içerisinde artış göstermektedir. Geçmiş 50 yılda Arizona bölgesinde yaşayan Pima yerlilerinin modern yaşam tarzına geçiş sürecinde, obezite ve diyabet prevalansında epidemik olarak artışlar grlmştr. Şehirde yaşayan Pima yerlilerinde, geleneksel diyetle beslenenlere oranla %40'a yakın daha fazla obezite saptanmıştır. Kırsal bölgede yaşayan Pima yerlileri geleneksel besinleri tüketip, fiziksel aktivite gerektiren çiftçilik gibi işlerle yaşamlarını idame ettirmelerinden dolayı, Arizona bölgesinde yaşayan ve modern hayata uyum sağlamış Pimalılardan daha düşük seviyede obezite ve diyabet hastalığına yakalandıkları belirlenmiştir (44).

#### **2.1.7.5.2. Monogenik nedenler**

##### **2.1.7.5.2.1. Leptin gen mutasyonu**

Leptin iştah düzenlenmesinde rol alır. Leptin geninin 398'inci pozisyonundaki homozigot gen mutasyonu leptin kodlama bölgesinde kaymaya neden olarak leptin sentez foksionunda bozulmaya yol açar. Bir başka mutasyona göre, homozigot karakter taşıyan tek bir nükleotid transversiyonu, leptin geni içerisinde arjinin aminoasidini triptofana çevirmiş ve düşük leptin seviyesi gözlenmiştir. Bu bireylerde hiperinsülinemi saptanmıştır. Leptinin obezite üzerinde azaltıcı etkisi vardır. Serum leptin seviyesi biriken yağ kitlesi ile doğru orantılı artış göstermektedir (45).

##### **2.1.7.5.2.2. Leptin reseptör mutasyonu**

Morbid obez üç kız kardeşte leptin reseptör geninin 16. ekzon pozisyonundaki tek nükleotid değişiminin homozigot olduğu saptanmıştır. Bu mutasyon reseptörün hem hücre içi hem de transmembran kısmındaki

proteinlerinin eksikliğiyle sonuçlanır. Bu kişilerde serum leptin seviyelerinde belirgin artış, hipogonadotropik hipogonadizm, gelişme geriliği ve sekonder hipotirodizim saptanmıştır (39).

#### **2.1.7.5.2.3. Pro-Hormon konvertaz – 1 gen mutasyonları**

Pro-Hormon Konvertaz –1(PC-1) geni üzerinde heterozigot karakter taşıyan iki mutasyonun enzimin otokatalitik aktivitesinde bozukluğa neden olduğu belirlenmiştir. Bu bireylerde plazma pro-insülin, pro-opiomelanokortin (POMC) konsantrasyonunda artış, insülin ve kortizol konsantrasyonunda ise düşüklük saptanmıştır. Bu gen mutasyonunun saptandığı 43 bireyde bozulmuş glukoz toleransı, postprandial hipoglisemi ve çok şiddetli çocukluk dönemi obezitesi gözlenmiştir (46).

#### **2.1.7.5.2.4. Pro-opiomelanokortin (POMC) gen mutasyonu**

POMC gen mutasyonu hiperfajili iki obez çocukta gösterilmiştir. Bu mutasyonlar alfa-melanin konsantredici hormon (alfa-MCH) ve adrenokortikotropik hormon sentezinde geniş kapsamlı kusurlara neden olmaktadır.

#### **2.1.7.5.2.5. Melanokortin 4 reseptör mutasyonu**

Melanokortin 4 reseptör mutasyonu obezitenin en çok gözlenen monogenik nedenlerindedir. Diğer monogenik obezite kalımlarından farklı olarak bu mutasyon hem resesif hem dominant kalıtım gösterebilmektedir.

#### **2.1.7.5.2.6. SIM-1 gen mutasyonu**

Kromozom 1 ile 6 arasındaki dengelenmiş translokasyonun, 67 haftalık kız çocuklarında şiddetli obeziteye neden olduğu saptanmıştır. Bu mutasyon paraventriküler ve supraoptik çekirdek şekillenmesini yönlendiren SIM-1 geni üzerindedir.

### **2.1.7.5.3. Poligenik nedenler**

Topluluklar üzerinde yapılan araştırmalar doğrultusunda 250 den fazla gen ve kromozom üzerindeki bölgenin obezite ile bağlantısı saptanmıştır (47).

### **2.1.7.6. Endokrinolojik nedenler**

#### **2.1.7.6.1. Gonadal fonksiyon**

Morbid obez erkeklerde serbest testosteron oranında azalma, östradiol ve androjen prekürörlerinden sentezlenen östrojen üretiminde artış görölmektedir. Bu değişim jinekomasti ile sonuçlanır.

Kadınlardaki obezite; androjen üretiminde, androjenin periferde östrojene dönüşümünde ve östrojen üretiminde artış, seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) seviyesinde azalma ile beraberdir. Bu birliktelik morbid obez kadınlarda adet düzensizliğinin temel etkenidir. Jinoid obeziteli kadınlarla karşılaştırıldığında santral obezlerde testosteron üretim artışı, SHBG azalışı ve serbest testosteron oranında artış daha belirgindir (48).

#### **2.1.7.6.2. Adrenal fonksiyon**

Cushing sendromunda artmış kortizol düzeyine bağlı olarak obezite, hipertansiyon ve glukoz tolerans bozukluğu göröür.

#### **2.1.7.6.3. Hipofiz fonksiyonu**

Obezite büyüme hormonu salgılanma ritminde bozukluğa yol açar. Büyüme hormonunun miktarı, insülinle indüklenen hipoglisemi, arjinin, levopoda, egzersiz ve uyku gibi durumlarda artarken, obez bireylerde azalma gösterir (49). Ayrıca büyüme hormonu uyarı testlerine cevap baskılıdır.

#### **2.1.7.6.4. Pankreas hormonları**

Hiperinsulinemi ile obezitenin birlikteliği yaygındır. Hiperinsulinemi, insulin salgılanmasındaki artışa bağlı oluşsa da, obezitede görölen İR da olayı tetiklemektedir. Glukagon, somatostatin, pankreatik polipeptid ve amilin salgısı ile obezite arasında net bir ilişki kurulamamıştır (50).

#### **2.1.7.6.4.1. İnsülin rezistansı**

Pankreasın  $\beta$ -hücrelerinden salgılanmasından, hedef hücrelerde etkilerini oluşturuncaya kadar olan aşamalarda ortaya çıkan herhangi bir etki azalmasına IR denir (51).

İnsülin, karaciğerde (KC) glukoz yapımını inhibe ederek ve iskelet kasında glukoz kullanımını uyararak kan glukoz seviyesini düşürür. Glukoz tolerans bozukluğu olanlarda ve Tip 2 DM'lu kişilerde insülinin her iki etkisi de bozulmuştur (52). IR varlığında kasta glukoz kullanımı azaldığı için postprandial plazma glukoz konsantrasyonu artar. Buna bağlı olarak kompensatuar hiperinsülinemi oluşur. Hiperinsülinemi başlangıçta açlık plazma glukoz konsantrasyonlarını ve hepatik glukoz yapımını normal sınırlar içinde tutabilir. Zaman içinde kompensatuar hiperinsülinemi yetersiz kalır. Açlık ve postprandial hiperglisemi  $\beta$ -hücre sekresyonunu uyarmaya devam eder. İnsülin reseptör sayısı azalır (down regülasyon) ve postreseptör düzeyde insülinin etkileri bozulur. IR'nın şiddeti artar.

$\beta$ -hücresinin devamlı uyarılması, beta-hücre fonksiyonunda bozukluğa yol açar.  $\beta$  -hücre fonksiyonunda altta yatan bir genetik bozukluğun IR'nı kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Glukoz metabolizmasındaki intrasellüler olaylar dolaşımdaki insüline bağlıdır. İnsülin cevabı yetersizleşirse glukoz-transport sistem aktivitesi ciddi derecede bozulur ve glukoz metabolizmasındaki bazı önemli enzimatik basamaklar baskılanır. IR İnsülinin lipoliz üzerindeki engelleyici etkisini ortadan kaldırarak plazma SYA'lerini yükseltir, SYA oksidasyonu artar. SYA'lerinin oksidasyonu intrasellüler glukoz kullanımını bozar. IR'nın oluşumunda genetik nedenlerle birlikte obezite ve fiziksel aktivite azlığı da katkıda bulunmaktadır (10).

#### **2.1.7.6.4.2. Ölçüm yöntemleri**

IR varlığını saptamak için farklı yöntemler olsa da klinik kullanımda standart ve kabul edilmiş sayısal bir değer yoktur. Periferik IR'nı saptamak için minimal model, homeostasis model assessment (HOMA), sürekli glukoz infüzyonu ile model değerlendirmesi ("continuous infusion of glucose with model assessment" CIGMA) ve açlık insülin düzeyi ölçümü en çok üzerinde



durulan yöntemlerdir. Klinik açıdan, bu yöntemler içinde en pratik olanının plazma insülin düzeyi ölçümü olduğu düşünülebilir. Ancak normal ve İR olan kişiler arasında ciddi düzeyde benzerlikler olması, insülin ölçüm yöntemlerinde standardizasyon olmaması gibi nedenlerden dolayı açlık insülin düzeyinin rutin olarak bakılması her alanda uygun olmayabilir (53).

Mattehevs ve arkadaşları (54) tarafından 1985'de tanımlanan HOMA testi, hem İR hem de  $\beta$ -hücre fonksiyonunu gösterebilen uygulanması kolay bir testtir. Bu yöntemde açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak İR saptanır. HOMA dokuların insülin duyarlılığını gösterir. Bu metoda göre yüksek HOMA değerleri düşük insülin duyarlılığını gösterir. HOMA skorunun bazı yayınlarda 2.5, veya 2.8; bazı yayınlarda ise 3'ün üzerinde olması İR ile ilişkilendirilmiştir. Normal kişilerde bu oran 2'nin altındadır. HOMA ile İR tesbit edilen kişilerde OGTT ile normal glukoz toleransı saptansa bile hayatlarının ilerleyen zamanlarında Tip 2 DM gelişimi açısından risk taşıdıkları söylenebilir. HOMA testi ile saptanan değerlerin, hiperinsülinemik öglisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klemp ile ölçülen İR ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bulunmuştur (55).

#### **2.1.7.6.4.3. Obezitenin İR ile ilişkisi**

Obezite ile İR ve Tip 2DM arasında güçlü bir ilişki vardır (56). VKİ 20  $\text{kg/m}^2$  den 30  $\text{kg/m}^2$  'ye çıktığında diabet riski 11 kat artar (57). Özellikle santral tip obezitede insülin direnci oluşumunda yağ dokusunda salınan adipozit ürünleri önemli rol oynar. Bu adipozit ürünleri TNF- $\alpha$ , CRP, IL-2, IL-6, leptin, SYA, sialik asit, resistin ve adiponektin'dir. IL-6 adipozitler ve yağ dokusu destek hücrelerini de içeren bir çok hücre tarafından salgılanır. IL-6'nın yağ dokusu LPL aktivitesinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Plazma IL-6 seviyesi ile insülin duyarlılığı arasında çok güçlü fakat ters orantı vardır (58). CRP ve diğer inflamatuvar faktörlerin dolaşımdaki konsantrasyonları diyabeti olan ve olmayan obez kadınlarda, sağlıklı zayıf kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur (59).

Obezitede adipozitlerde triaçilgliserol artışı, İR'na yol açan faktörlerin salgılanmasını tetikleyerek ve dolaşımda SYA konsantrasyonunu artırarak İR'nı

başlatılmaktadır. Kaslarda SYA oksidasyonu sonucunda oluşan asetil-Coa piruvat dehidrogenazı inhibe ederek glukoz kullanımının azalmasına yol açar. Hücre içi glukoz artışı, glukozu hücre içine girmeye yönlendiren transmembran konsantrasyon gradyentini düşürür ve glukoz alımında ikincil bir azalmaya neden olur. Karaciğerde asetil-CoA birikimi de piruvat karboksilazı inhibe edip, glukoneogenezi uyatarak, glukoz metabolizması üzerinde etki eder.

Bu nedenle artmış SYA konsantrasyonları hepatic glukoz üretiminin artmasına ve kas tarafından glukoz alımının azalmasına yol açar. Böylece kan glukoz konsantrasyonu artma eğilimi gösterir ve insülin etkisinin yetersiz kalmasına katkıda bulunur. Artmış SYA konsantrasyonları ayrıca insülinin karaciğer tarafından dolaşıma verilmesini inhibe ederek, dolaşımdaki insülin konsantrasyonlarını daha da azaltır. Bu santral yağ depolanması ile insülin arasında var olduğu bildirilen ilişkiyi de açıklayabilir (60).

#### **2.1.7.6.5. Tiroid bezi**

##### **2.1.7.6.5.1. Fonksiyonları**

**2.1.7.6.5.2. Genel etkileri:** Tiroid hormonunun (TH) etkileri (61).

**1-Kalorijenik etki:** TH oksijen tüketimi ve ısı üretimini Na-K ATPaz üzerinden artırmaktadır.

**2-Sempatik sinir sistemi (SNS):** Hipertiroidi de hiperadrenerjik hastalara benzer klinik semptomlar gözlenirken, hipotiriodi de ise SNS'de uyarının azaldığı görülür. Hipertiroidide katekolaminlere karşı artmış, hipotiriodide ise azalmış duyarlılık vardır. TH verilmesi  $\beta$  adrenerjik reseptör ekspresyonunu arttırarak  $\beta$  adrenerjik duyarlılığı artırır. TH guanozin trifosfat (GTP) bağlayıcı proteinin (Gs) uyarıcı alt grubunun yapımını da artırır.

**3-Pulmoner etkileri:** Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye karşı fizyolojik yanıtın devamlılığını sağlar.

**4-Hematopoetik etkileri:** Yüksek TH konsantrasyonlarında artmış oksijen ihtiyacını karşılamak amacı ile eritropoez artar. Aynı koşullarda eritrosit 2–3 difosfogliserat miktarı da artarak dokulara oksijen verilmesi kolaylaştırılır.

**5-Gastrointestinal etkileri:** Artmış hormon düzeylerinde motilite artarken, azalmış hormon düzeylerinde motilite azalır.

**6-Kemik metabolizmasına etkileri:** TH kemik rezorpsiyonu ve formasyonunu artırdıklarından hipertiroidi durumunda osteopeni, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilir.

**7-Nöromusküler etkileri:** Hipertiroidi de kas dokusunda kayıp ve hareketlerinde hızlanma olur. Nörolojik sistemin gelişimi için TH'ları gerekli olduğundan fetal dönemde gelişen hipotiroidi mental retardasyona yol açabilir.

**8-Kardiovasküler sistem üzerine etkileri:** TH verilmesinin ilk etkilerinden biri periferik vasküler direnci azaltarak diastolik kan basıncını düşürmesi ve kardiak debiyi artırmasıdır. Yüksek debi periferik oksijen sunumunu arttırarak, artmış bazal metabolizma hızını ve artmış oksijen tüketimini destekler. Ayrıca artmış T3 total kan hacmini de arttırır. Bu durum sağ atrial basınçta ve kalbin ön yükünde artışa ve dolayısıyla kalbin debisinde artışa katkıda bulunur. Hipotiroidili hastalarda ise düşük kardiak debi, azalmış atım hacmi, azalmış intravasküler hacim, artmış vasküler direnç, artmış dolaşım zamanı ve uzamış diastolik gevşeme zamanı gözlenir.

**9-Lipid ve karbonhidrat metabolizmasına etkileri:** Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimi TH'larının etkisi ile artar. Kolesterol sentezi ve degradasyonu artar, lipolizde'de artış olur. Tiroid fonksiyonlarının genetik olarak bireysel farklılık göstermesi obezite gibi önemli sonuçlara neden olabilmektedir (11).

**10-Glukoz metabolizmasına etkileri:** TH'ları iskelet kasında glukoz taşıyıcısı Glut-4'ün ekspresyonunu artırarak insülin duyarlılığını artırır (62).

### **2.1.7.6.5.3. Moleküler fizyoloji**

Hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofiz bezinden TSH salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamakları oluştururlar. Paraventriküler çekirdekte üretilen TRH, TSH sekresyonunu etkiler (63.64). TRH'ın hipofiz anteromedial bölgesindeki hücreler üzerine direk etkisi ile pulsatif olarak diurnal ritm ile salgılanan TSH, hedef hücrelerde reseptörlere bağlanarak fonksiyon gösterir. TSHR geni 14q31 kromozomu üzerinde konumlanmıştır. TSH reseptörleri tiroid bezi ile beraber yağ dokusunda, beyinde, orbital dokuda, lenfositlerde ve kemikte de bulunur (65). TSH günün

erken ve geç saatlerinde yüksek, gün ortası ve akşamın erken saatlerinde düşük düzeyde salgılanır. Ancak bu salgılanma ritmi TSH ölçümlerinde anormal laboratuvar değerlerine neden olmaz. Tiroid bezinde hormon üretimi, iyod alımı ve tiroid bezinin büyümesi TSH'nın kontrolü altındadır. Dolaşımdaki TH düzeylerindeki değişikliğe hipofiz bezi TSH salınımı azaltarak veya artırarak yanıt verir. Böylece bazal TH düzeyleri korunur. TRH direkt olarak TSH salgılayıcı hücreler üzerine etkilidir. Genetik faktörler hipotalamo-hipofizer aksın düzenli çalışmasında etkili olabilir (11). Bununla beraber birçok fizyolojik ve patofizyolojik durum TSH salgılama ritmini değiştirebilir. Uykusuzluk nokturnal ve sabah TSH düzeyini stimüle edebilir. Stres ve aşırı fiziksel aktivite'de serum TSH düzeylerini 2-4 kat artırabilir. Tiroid dışı kronik hastalıklarda TSH ve serum T3 seviyesinde azalma görülür iken, iyileşme döneminde serum TSH konsantrasyonu 4 uIU/mL üzerine çıkabilir (66).

Birçok besin ve ilaç da TSH sekresyonunu akut veya kronik olarak etkileyebilir. İyot tedavisinden 3 hafta sonra TSH düzeyi 2 katına çıkabilir. Metoklopramid, somatostatin analogları, dopamin, glukokortikoidler ve sülpirid gibi non-tiroidal ilaçlar TSH sekresyonunu baskılayabilir. Amiodaron tiroid hormon üretiminde azalma veya artışa neden olabilmektedir. İyod içeren bazı astım preparatları, kontrast ajanlar ve ekspektoranlarda tiroid fonksiyonları üzerinde etki gösterebilirler. TSH'nın üst sınırı 4 uIU/mL kabul edilmektedir (67). Bununla beraber 2, 2.12 yada 2.5 uIU/mL olarak düzenlenmesi konusunda tartışmalar devam etmektedir (67-70). TSH düzeyindeki fizyolojik değişimler enerji homeostazında ve uzun vadede VKİ'nde değişikliğe neden olabilir (11). VKI $\geq$ 40 kg/m<sup>2</sup> olanlarda TSH düzeyi, VKI $<$ 40 kg/m<sup>2</sup> olanlardan daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar obez popülasyonda tiroid fonksiyonları normal olsa da TSH ile VKİ, açlık insülini ve HOMA-İR arasında pozitif bir ilişki olabileceğini göstermekle beraber diğer bazı çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır (71,72).

TSH tiroid bezinde T4 ve T3 salgılanmasını sağlar. Salgılanan hormonun büyük çoğunluğu T4 olup, bu hücresel düzeyde rölatif olarak inaktiftir. Biyolojik olarak aktivite göstermesi için deiyonidasyon yolu ile T3 formuna dönüşmesi

gereklidir. Deiyonidaz enzimleri T3 üretimi yanında bu hormonun hücresele düzeydeki etkilerinde direk görev alır (73,74).

T3 reseptör genleri 3. ve 17. kromozomlar üzerinde bulunur. Alfa ve beta olmak üzere iki tip T3 reseptör geni bulunmaktadır. Bu gen ürünleri in vivo şartlarda farklı fonksiyon görmektedir (75). Bu reseptörlerden her birinin alfa 1-2 ve beta 1-2 şeklinde en az ikişer tane haberci RNA ürünü vardır. TH hedef hücrede TH'nuna cevap veren reseptörlere bağlanıp, transkripsiyonu düzenleyerek etki gösterirler. TH'nunun etkileri, T3'ün nükleer reseptörlere bağlanması ve TH'nuna yanıtı gen dizilerinin ekspresyonunun düzenlemesi ile oluşur (76). T3 bu reseptörlere T4'den daha yüksek affinite ile bağlandığından T3'ün biyolojik aktivitesi daha yüksektir (77). Hormon bağlanınca TH reseptörünün yapısı şu şekilde değişir: Ko-reseptör kompleks serbest kalır, multipl protein ilişkili faktör (PCAP) ve C-AMP'ye cevap veren element bağlayıcı protein (CREB) içeren koaktivatör kompleksler devreye girer. Bağlanmamış tiroid hormon reseptörleri, bir koreseptör kompleksi vasıtasıyla transkripsiyonu engeller. T3 alfa 2 tarafından bağlanmaz (77).

T3'ün nükleer reseptöre bağlanması ve protein sentezini arttırmasından bağımsız olarak gelişen bir takım ekstra nükleer etkileri de bulunmaktadır. Bu etkiler hücre membranında amino asid, glikoz ve kalsiyumun hızlı transportunun uyarılmasını kapsar. TH'nunun özellikle ısı üretimini arttırarak ATP kullanımını arttırdığı düşünülmektedir (64).

#### **2.1.7.6.5.3.1. Deiyonidaz enzim aktivitesi**

TH'larının biyolojik aktivitesi doku düzeyinde iyodotironin deiyodinaz ve TH taşıyıcıları tarafından düzenlenir. Tiroid bezinin içerisinde T4 ve T3 sentezi olur. T4 sekrete edilen ana üründür ve rölatif olarak inaktiftir. Biyolojik olarak aktif olan T3'ün %85'i, T4'den 5'-monodeiodinaz enzimi ile periferde deiyonidasyon yolu ile meydana gelir (78).

Deiyonidaz, tiroid hormonlarının biyoaktivitesinde ve dokudaki devamlılığının sağlanmasında anahtar rol oynar. Deiyonidazlar tip 1, 2, 3 (DIO1, DIO2, DIO3) olmak üzere 3 tiptir (Tablo 3). Hepsi de, katalitik bölgesinde karakteristik çevrilmemiş loop yapısı, yani; selenosistein insersio

sekansı (SECIS) varlığında, UGA kodonu tarafından kodlanan ve katalitik bölgesinde selenosistein içeren selenoenzimlerdir (12).

DIO1 karaciğer, böbrek ve tiroid bezinde bulunur. T4 den aktif hormon olan T3 üretilmesinde ve reverse T3'ün (rT3) temizlenmesinde anahtar rol oynar (73,79). DIO3 beyin, deri, plasenta, hamile kadınlardaki rahim ve çeşitli fetal dokularda bulunur. Ayrıca ciddi hastalıklarda üretilmeye başlanır (73,80). DIO3, T3 ve T4'ü inaktif duruma getiren en önemli enzimdir. Organizmayı TH'unun aşırı etkilerinden korur. T3/rT3 oranı, DIO1 ve DIO2 tarafından pozitif, DIO3 tarafından negatif olarak etkilenir. Bu oran TH'unun periferik metabolizması için duyarlı bir göstergedir. Bu oran tiroid bezlerindeki T4 üretiminden ve serum bağlayıcı proteinlerden rölatif olarak bağımsızdır. TH'unun periferik metabolizması genetik varyasyonun yanı sıra; iyot eksikliği, beslenme durumu ve hastalık gibi faktörlerden de etkilenir (12).

DIO2 geni 14q24.3 kromozom bölgesinde yer alıp, 15 kb boyutundadır. Kodlama bölgesi 2 exon bölünmüştür. İki exon arası boşluk ortalama 7.4 kb'dir (81). DIO2 beyin, hipofiz, kahverengi yağ dokusu (BAT), tiroid bezi, iskelet kası, kalpteki düz kas hücreleri ve genç kemik hücrelerinde bulunur (73). DIO2 geninin promoter bölgesinde cAMP'ye cevap veren fonksiyonel bir element bulunmaktadır. DIO2 prohormon T4'ü biyolojik olarak aktif olan T3 hormonuna çevirmek suretiyle hücre içi alandaki TH'unun etkilerini kontrol eden homeostatik sistemde anahtar bir proteindir (73,82). DIO2, T4'ün T3'e ve rT3'ün T2'ye dönüşümünü katalizler. DIO2, beyin, hipofiz bezi ve BAT hücrelerinde, T3'ün lokal üretimi ve intraselüler T3 konsantrasyonlarının devamlılığının sağlanmasında anahtar rol oynayan enzimdir (74). Santral sinir sistemindeki (SSS) TH metabolizmasının regülasyonu, karaciğer, böbrek veya adipoz dokudan farklıdır. Bu organlar T3'ü direk kandan alırken, beyin T3 ihtiyacı T4'ün selüler ve intraselüler deiyonidasyonu ile karşılanır (83). İskelet kasındaki DIO2, plazma T3 seviyesinin devamlılığına katkıda bulunabilir (84). Aynı zamanda dokuya spesifik T3 aktivitesinin, serum T3 seviyesinde bağımsız olarak kontrol edilmesinde rol oynar (73). Deneysel kanıtlar soğuk, adrenerjik stimülasyon ve metabolik faktörlerin intraselüler C-AMP yoluyla DIO2 aktivitesinin düzenlenmesinde rol aldığını göstermektedir. BAT'daki DIO2,  $\alpha$ -1

adrenoreseptörlerce kontrol edilir. Hipotiroid farelerde DIO2 iaponoik asit ile bloke edilirse veya aktivasyonu  $\alpha$ -1 adrenoreseptör antagonisti olan prazosin ile engellenirse T4 soğuğa karşı Uncoupling Protein (UCP) cevabını yenileyemez (85). T3 verilmesini takiben 24 saat içerisinde BAT'taki  $\beta$ -3 reseptör ekspresyonu azalır. Benzer şekilde, tirotoksikoz durumunda termogenezin aşırı stimulasyonunu önlemek iğerin kompensatuar bir mekanizma olarak  $\beta$ -3 reseptörleri ileri derecede azalır. DIO2'inin T3 üretimine katkısı ilerleyen yaş ile beraber göreceli olarak azalırken, DIO1'in katkısı artar (12).

DIO2 geninde exon 2 deki bilinen ilk fonksiyonel polimorfizm A/G polimorfizmidir. Bu proteinin 92'inci pozisyonundaki aminoasidindeki bir değişiklikten (Thr92Ala) köken almaktadır (86). İnsanlar ve amfibiler bu bölgede treonin taşırlar. DIO2 kristal yapısı bilinmese de deiyonidaz katalitik bölgesinde lokalize olmayan bu aminoasit değişikliği enzimin aktivitesini etkileyebilir (76). DIO2 A92 varyantının, biyolojik olarak yaygın T92 varyantından daha az aktif olduğu rapor edilmiştir (14,87). Azalan deiyodinaz aktivitesinden dolayı DIO2 A92 varyantı taşıyanların hedef dokuda daha düşük T3 etkisiyle karakterize edildiği ve Glut-4'ün ekspresyonunun azalmasıyla sonuğerlandığı varsayılmıştır (88,89). Bu da İR'na katkıda bulunur. Bazı ęalıřmalarda Thr92Ala varyantlı vakalarda glukoz tüketim oranında belirgin bir azalma rapor edilmiştir. Daha yüksek İR'yla uyumlu olarak Ala92 DIO2 alel taşıyıcılarında açlık insülin seviyelerinde bir artış saptanmıştır. Bu tek nükleotid polimorfizminin obezite ve İR'yla ilişkili olduğu düşünölmektedir (14).

Bununla beraber kompleks özellikler iğerin önerilen poligenik modele göre pek ęok gen, İR ve bununla ilgili anormalliklere zemin hazırlarken birbirlerinden etkilenererek eř zamanlı olarak fonksiyon görebilirler (90). Bugüne kadar araştırılan birkaç gen arasında adiposit farklılaşması ve hücre içi alanda insülin sinyalinin düzenlenmesinde yer alan bir transkripsiyon faktörünü kodlayan peroksizom artırıcı aktive edilmiş reseptör (PPAR gama) geninin P121A polimorfizminin de İR'yle ilgili fenotipleri belirlemede rol oynadığı görölmüştür (91).

Bunun yanında DIO2'daki T92A polimorfizminin, İR ve obezite ile ilgili rolünü araştıran diğer bazı çalışmalarda sonuçlar birbiri ile çelişkili olarak rapor edilmiştir (14,87).

**Tablo 3.** Deiyonidaz enziminin bulunduğu dokular ve fonksiyonları (12).

Deiyonidaz Tipi	Bulunduğu Dokular	Fonksiyonu	Etkinliği
DIO1	KC, Böbrek, Tiroid	T4→T3 T4→rT3	rT3≥T3=T4
DIO2	Beyin, Hipofiz, BAT, Tiroid İskelet kası, Kalp, Aortik düz kas Osteoblast	T4→T3 rT3→T2	T4>rT3
DIO3	Beyin, Deri, Plesanta, Fetal dokular İskelet kası, Ciddi hastalıklar	T4→rT3 T3→T2	T3>T4

KC: karaciğer. BAT: kahverengi yağ dokusu

T3: Triiyodotironin T4: Tetrayodotironin T2: Diiodotironin

#### 2.1.7.6.5.4. Subklinik hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi, özellikle orta yaşlı ve yaşlı bireylerde yaygın bir hastalıktır. Hastalığın tanısı labaratuvar testleri sonucu konur. Çünkü bu grup hastalarda tiroid disfonksiyonuna ait çok az semptom vardır. Subklinik hipotiroidi hastalarında TSH düzeyleri referans değerlerinin üzerinde, FT4 ve FT3 düzeyleri ise referans aralığı içerisinde. Hastalara bu tanıyı koyarken TSH yüksekliğinin diğer sebepleri dışlanmalıdır. Bunlar; destrüktif tiroidit, subakut tiroidit, postpartum tiroidit sonrası iyileşme dönemi, primer adrenal yetmezlik ve testlerde yalancı TSH artışına neden olan durumlardır (92).

Erişkin Amerikan populasyonunda subklinik hipotiroidizm prevalansı %4-8.5 arasındadır. Yaşla birlikte prevalans artmaktadır. Altmış yaşından büyük kadınlarda subklinik hipotiroidizm prevalansı %20'lere kadar çıkabilmektedir. Erkeklerde veriler farklı bulunmuştur. Bazı çalışmalarda 65 yaş üstü erkeklerde prevalans, kadınlara yaklaşmaktadır. Yüksek TSH düzeyleri tespit edilen



kişilerin %75'inde serum TSH konsantrasyonu 10 mIU/L'den düşüktür. Hipotiroidizm öyküsü, tip 1 DM, ailede tiroid hastalığı varlığı, eksternal ışın ile tedavi edilen baş veya boyun kanseri öyküsü subklinik hipotiroidizm riskini artırır. Tiroid ilacı kullanan hastaların ortalama %20'sinde subklinik hipotiroidizm vardır (92).

Subklinik hipotiroidizme bağlı olarak kardiyak disfonksiyon kardiyovasküler hastalıklar (aterosklerotik hastalık ve kardiyovasküler mortalite), total kolesterolde artış, LDL'de artış, obezite, sistemik hipotiroidi semptomları, nöropsikiyatrik semptomlar ve semptomatik hipotiroidizme progresyon görülebilir (93).

#### **2.1.7.6.5.5. Tiroid hormonları ve obezite**

Enerji metabolizması SNS ve TH'ları tarafından düzenlenir. TH'larının enerji metabolizmasında rol oynadığı ilk kez 1895'te Magnus Levy tarafından yayınlanmıştır. Azalmış enerji tüketimi veya artmış enerji alımı obeziteye neden olur. Uzun süreli açlık ve çok düşük kalorili diyet, selektif olarak paraventricüler çekirdekte TRH ekspresyonunda ve TSH üretiminde azalmaya neden olur. Aynı zamanda yeni sentezlenen TSH'ın glikozilasyon oranını etkiler ve onun biyoaktivitesini düşürür (94).

Uzamış açlık durumunda plazma T3, T4, FT3, FT4 ve TSH düzeyleri düşer veya aynı kalır. Açlık ön hipofizde TSH ve  $\beta$ -TSH mRNA içeriğinde ve hipotalamik paraventricüler çekirdekte pro-TRH mRNA düzeyinde azalma ve sonuçta hipofizer portal kanda TRH konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Açlık durumunda paraventricüler çekirdekte TRH sekresyonu azalırken SSS'inin diğer kısımlarında TRH sentezi devam eder (95). TSH'nın azalması T3 ve T4 seviyelerinin de azalmasına neden olur. Tiroid aksındaki azalmış aktivite ile birlikte SNS'de düşük aktivitenin görülmesi; açlıkta koruyucu bir mekanizmadır (96). Açlığa bağlı akut leptin düşmesinin, paraventricüler çekirdekte TRH üretiminde azalmadan sorumlu olduğuna inanılır (64).

Düşük kalorili diyet leptin üretiminde azalmayla sonuçlanır. İntraserebral leptin konsantrasyonunun azalması; arkuat nukleusta POMC üretiminde ve

paraventricüler çekirdekte melanokortin reseptör-4 (MCR-4) aktivasyonunda azalmaya neden olur. Her iki işlemde hipotalamik çekirdekte TRH ekspresyonunun azalmasıyla sonuçlanır. Düşük TRH üretimi, hipofizde daha az TSH üretimine yol açarak ve glikozilasyon etkileyerek TSH biyoaktivitesini düşürür. Açlığa veya az enerji alımına adaptasyon olarak TH üretimi azalır. Periferde azalmış SNS aktivitesi, deiyonidaz aktivitesini ve dolayısıyla aktif T3 konsantrasyonunu düşürür (Şekil 1). Bu da protein yıkımında, zorunlu ve adaptif termogeneze azalmaya neden olur. Kas yıkımını azaltarak vücudu koruyucu rol oynar. Düşük kalorili diyetle birlikte azalan T3 aktivitesi, deiyonidaz aktivitesini artırma yeteneğine sahip olan çinko ve selenyum takviyesi (sırasıyla %67 ve %47 artırır) ile önlenir (97).

TH, substrat döngüsü, iyon döngüsü ve mitokondriyal proton sızıntısı gibi mekanizmalarla adaptif termogeneze rol almaktadır. Bu nedenle tiroid fonksiyonlarında bir bozulmanın, obeziteye neden olabileceğine inanılmaktadır (98). İnsanda TH'nin adaptif termogeneze etkisi için hedef organ iskelet kasıdır.

TH'ların termojenik etkisi ikiye ayrılır:

Kısa süreli etki: 6 saat içinde başlar 48 saatte kaybolur.

Uzun süreli etki: 30 saat sonra başlar ve 60 güne kadar devam eder.

Kısa süreli etki için T2 mitokondriyal enzimlerle direkt etkileşime girer ve etkisi aktinomisin-D tarafından azaltılamaz. Uzun dönem etkiler ise farklı dokuların selüleritesinin modülasyonuna ve T3'ün, genlerin regülatör bölgelerine (THRE I ve II) bağlanan nükleer reseptörlerle (Tiroid hormon reseptör alfa 1 ve 2, Tiroid hormon reseptör beta 1 ve 2) etkileşimine dayanır. TH'ları, mitokondriyal biyogenez ve mitokondriyal fonksiyonların major düzenleyicileridir. Hipotiroid hayvanlarda mitokondriyal gen ekspresyonu azalır. TH verilmesi sonrası ise artar (64). Zorunlu termogeneze TH'nin termojenik etkisi, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz ve mitokondriyal oksidasyon sistemi üzerindedir (membranlar arası Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> gradyenti ve sitozol ile sarkoplazmik retikulumlar arası Ca gradyenti oluşturarak fonksiyon gösterir).

Hipertiroidizmde, mitokondriyal membran yüzeyindeki artış ve membranı protonlara karşı geçirgen hale getiren fosfolipid tabakasındaki değişiklikler, proton sızıntısının artmasına neden olur. Proton sızıntısı; oksidatif fosforilasyonun eşlenmemesi (uncoupling) ve ATP sentezinde artışa neden olur. Hipotiroidi durumunda ise mitokondride bunun tersi olur (99). TH'nin termojenik etkisi substrat döngüleri denen işlemleri de içerir. Bunlar endojen yağ asidi turnoveri, gliserol-3-fosfat NADH siklusu ve Ca siklusudur. Hipotiroid durumdan ötiroid duruma geçiş sırasında, kasılan kaslardaki Ca siklusu, artmış enerji tüketiminin %40-50'sini oluşturur. Benzer şekilde egzersiz sırasında alfa gliserofosfat dehidrogenaz (Alfa-GPD) siklusu yağ asidlerinin peroksizomal oksidasyonu sonucu ortaya çıkan NADH'ları yakalayarak ısı üretimine katkıda bulunabilir (100).

TH'ları respiratuar enzimlerin transkripsiyonunu da etkiler. Nükleer ve mitokondriyal genler tarafından kodlanan respiratuar enzim subünitelerinin biyosentezinin koordinasyonu hakkında ileri sürülen hipoteze göre TH etkisi, mitokondriyal transkripsiyon modülatörleri olan proteinler vasıtasıyla nükleer genler düzeyinde ortaya çıkar. T3, TH'larının uzun dönem etkisinden sorumlu iken, T2 direkt mitokondriyal enzimleri etkileyerek kısa dönem etkinlikten sorumludur. Aynı zamanda mitokondriyal genomun, nükleer TH cevap elementiyile (Thyroid Hormones Response Elements ;THREs) yüksek oranda benzerliği vardır. TH reseptörleri ve bu reseptörlerin THREs bağlandığı yer mitokondri içindedir. TH'ları, tip 1 ve tip 2 deiyodinaz ekspresyonunda artışa neden olur (101,102). Tip 1 ve 2 deiyodinazlar, TH reseptörleri için aktif ligandlar üretir. Bu durum mutemelen CREB ve uncoupling protein-1 (UCP-1) artışı ile ayarlanır (103). UCP ailesi (UCP-1, UCP-2, UCP-3) insanlarda abdominal adipoz dokuda, abdominal organlarda, BAT, kaslarda sentez edilir ve adaptif termogenezin modülasyonunda rol alır. UCP'ler mitokondrinin iç membranında eksprese edilirler. Mitokondriyal membranın fonksiyonunda ve glukozu cevap olarak hücresel enerji düzenlenmesinde rol alırlar. UCP'ler, mitokondriyal iç membranda protonu mitokondri dışına çıkararak mitokondriyal proton gradiyentini azaltırlar. Taşıma sırasında oksijen elektron transport zincirinde tüketilir ve enerji ısı olarak dağılır. Böylece oksidatif fosforilasyon

aracılığı ile ATP üretimini engellerler. TH'ları kaslardaki UCP transkripsiyonunu etkileyerek kas kasılması üzerine doğrudan ve dolaylı olarak etki eder. T3, UCP gen ailesi üzerine doğrudan etkilidir. T3'ün etkisi UCP promoter gen düzeyinde ve  $\beta$  adrenoreseptörlerin modülasyonu düzeyindedir (104). Aynı zamanda T3 mitokondriyal elektron transportundan sorumlu genleri aktive ederek, peroksizom proliferatör-aktive edici resöptör (PPAR) –gama, PGC-1 (PPAR koaktivatör 1) ve nükleer respiratuar faktör 1 ile 2'nin (NRF-1, NRF-2) ekspresyonunu artırır (105).

İnsanda hem UCP-2 hem de UCP-3 geni 11q13 kromozomunda yer alır. UCP-3 öncelikle kaslarda ve daha az miktarda nöronlarda saptanmıştır. UCP-2 dalak, pankreas adacık hücreleri, akciğer, mide, beyaz yağ dokusu, beyin ve periferik nöronların arka kök gangliyonlarında eksprese edilir. Quebec ailesinde yapılan bağlantı analizleri çalışması sonucu; bu genlerle istirahat halindeki metabolik hız, VKİ ve vücut yağı arasında ilişki bulunmuştur (106). UCP-3 RNA düzeyleri, diyet ve hormonlarla regüle edilir.

Hipotiroidizmde ve açlıkta UCP-3 düzeyleri düşer, hipertroidizmde, T3, leptin ve beta-3 adrenoreseptör agonistleri verilmesini takiben ise artar (64). Yüksek yağlı diyet ile beslenme durumunda UCP-2 ve UCP-3 daha fazla sentezlenir. Hiperglisemi ile uyarılmış oksidatif strese UCP-2'nin artarak mitokondriyal hiperpolarizasyonu önleyip, programlı hücre ölümünü bloke ettiği gözlenmiştir. Farelerin pankreas adacık hücre mitokondrilerinde artmış UCP-2 ekspresyonunun ATP üretimini engelleyerek glukozla stimüle edilmiş insülin sekresyonunu azalttığı saptanmıştır.

Ayrıca Beta-3 adrenoreseptörün Trp64Arg polimorfizmi de düşük metabolik hız ve abdominal obezite ile ilişkili bulunmuştur. UCP'nin promoter bölge 3826'sında G yerine A geldiği bir polimorfizm, Beta-3 adrenoreseptörün polimorfizmi ile birleştiğinde kilo alımı ve düşük metabolik hız üzerine aditif bir etki yapar. TH'larının ve bunların reseptörlerini kodlayan genlerinin mutasyonu veya polimorfizmi ile obezite arasında muhtemelen bir ilişki vardır (107).

Hipotiroid farelerde, BAT'ta beta-1 adrenoreseptör sayısı artar. Hipotiroid durumdaki norepinefrin sinyalizasyonundaki defektin BAT'taki sempatik tonus artışıyla ilişkili olduğu kabul edilir. Ötiroid veya hipertroid farelerin aksine,

yüksek-yağlı diyetle beslendiklerinde hipotiroid farelerde yağ dengesini düzenleyemedikleri için obezite gelişir. Hipotiroid farelerde görülen artmış vücut yağ oranı, düşük serum SYA konsantrasyonu ve yağ asidi oksidasyonunda azalma ile paralel seyretmektedir (108). Oksidatif fosforilasyonun yağ asitlerince serbest bırakılma mekanizması da SNS ve T3 tarafından düzenlenir. SNS ve T3'ün lipoliz üzerine doğrudan etkisi (UCP aktivitesi, yağ asidi konsantrasyonunun artışı ile artar) ve T3'ün yağ dokusunda kan akımını artırmasına bağlı dolaylı etkisi vardır. T3 tedavisi, beta-3 ve beta-1 adrenoceptör agonistlerine karşı lipolitik cevabı 2-3 kat artırır. Kan akımı, yağ asitlerinin yağ asidi bağlayıcı proteine bağlanmasını etkiler ve onların kaslarda oksidasyonunu artırır (108).

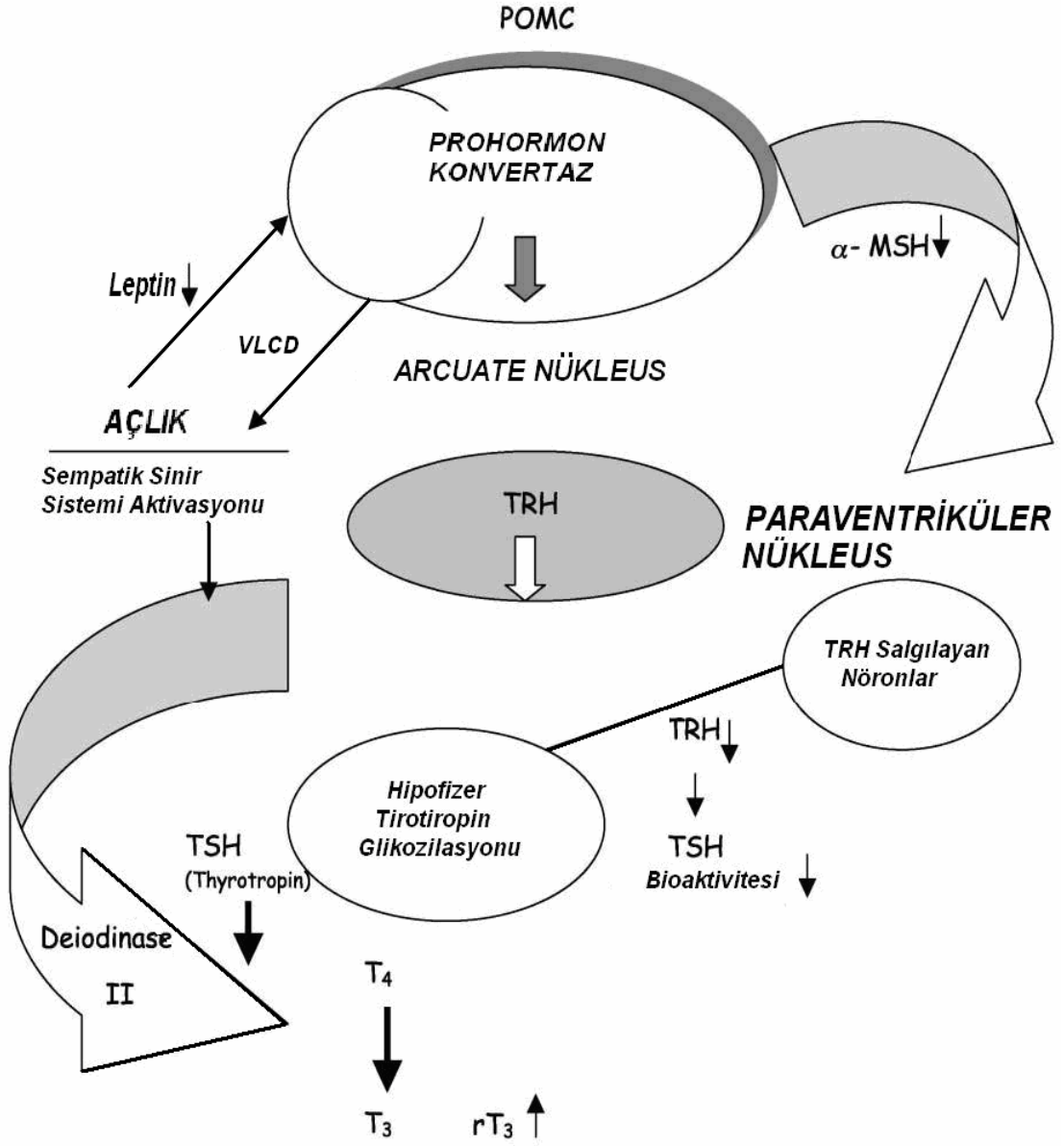
Obez hastalarda uzun süreli düşük kalorili diyet, kaslarda UCP-3 m-RNA sentezini azaltır. Bu da uzamış açlık sonrası enerji tüketimini azaltır (109). İndirek kanıtlar, bu proteinin enerji tüketimini kontrol ettiği, üretiminin ise dokuya-spesifik promoterlerle kontrol edildiği yönündedir. Hayvan modellerinde, kalori artışının tiroid hormon düzeylerini artırdığı bulunmuştur (51). Obezlerde zayıflara nazaran TSH, FT3 ve FT4 düzeyleri sıklıkla daha yüksektir. Fakat T4/TSH ve T3/T4 oranları daha düşüktür. T3 plazma konsantrasyonu, değişik doku ve organlardaki T3 konsantrasyonu için iyi bir gösterge olmadığını belirtmek gerekir. Yani normal plazma T3 değerleri olmasına rağmen adipoz doku gibi bazı dokularda hipometabolik durum gözlenebilir. Bu adipoz dokunun farklı bölgelerinde deiyodinaz aktivitesi farklı olmasına bağlıdır (110). Zucker farelerinde yapılan kinetik çalışmalarda bozulmuş periferel TH metabolizması (düşük deiyodinaz oranı gibi) bildirilmiştir ve değişik obezite modellerinde azalmış deiyodinaz aktivitesinin daha az T3 oluşumundan sorumlu olduğu öne sürülmüştür (111).

Subklinik hipotiroidizm, hafif artmış TSH düzeyleri ile birlikte normal T3 ve T4 düzeylerinin olması olarak tanımlanır. TSH konsantrasyonu, obezitede yükselmiştir ve istirahat durumundaki enerji tüketimi ile ters orantılıdır (112). Bu durum aşırı kilo ile subklinik hipotiroidizm arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Lipid

anormalliklerinde küçük dozlarda T3 kullanımının yararlı olduğuna dair gözlemler bu görüşü desteklemektedir (113).

TH'ları obezite tedavisinde şu durumlarda verilebilir (114).

1. Artmış TSH, düşük T3 ve T4 veya az miktarda hiperlipideminin bulunduğu subklinik hipotirodizm
2. Tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi yapılmış, standart diyet tedavisine dirençli aşırı kilolu hipotiroidizm
3. TH'ye periferel direnci olan vakalar, örneğın deiyonidaz aktivitesi düşüşü
4. Diyet tedavisine dirençli oldukları ispatlanmış ve düşük bir T3/T4 oranı olan ve Beta aderenoreseptör blokeri kullanan hastalar.



**Şekil 1.** Düşük kalorili diyetle beslenme durumunda TH'larında meydana gelen değişiklikler. (VLCD: Çok düşük kalorili diyet)

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışmanın tanımı**

Bu kesitsel klinik çalışmada ötiroid obez hastalarda DIO2 enzim gen polimorfizmiyle obezite ve TRH uyarı testine alınan yanıt arasında ilişki olup olmadığını araştırdık. Ayrıca obezlerde DIO2 gen polimorfizmi ile bir IR parametresi olan HOMA-İR arasında ilişki olup olmadığını inceledik. Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu 07/08/2008 tarih ve 08-2008/145 sayılı numaralı onayı alınarak yapıldı. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı olurları alındı.

#### **3.2. Hastaların seçimi**

Çalışmaya Ağustos-2008 ile Ekim-2008 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine obezite nedeniyle başvuran 18-56 yaşları arasındaki 96 obez hasta alındı. Obezite tanısı; WHO tarafından tanımlanan VKİ ( $\text{kg/m}^2$ ) ile hesaplanan ile hesaplanan kriterlere göre belirlendi (16,17). Sağlıklı, VKİ ( $20\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ ) olan 90 kişi kontrol grubu olarak seçildi.

##### **3.2.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri**

18-65 yaş arasında, VKİ  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  olan ötiroid erkek ve kadın hastalar alındı (16,17).

##### **3.2.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri**

1-TSH $<0,4$  veya TSH $>4$  olanlar (67),

2-Tiroid antikoları pozitif olanlar,

3-Komorbid başka bir hastalığı olanlar; (Diabetes mellitus, kontrolsüz hipertansiyon (kan basıncı  $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ) olan, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, kardiyak aritmi, serebrovasküler hastalık, epilepsi,



pulmoner hipertansiyon, kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, gebelik, emzirme, kronik alkolizm, daha önceden tiroid fonksiyon bozukluğu öyküsü olanlar)

4-Antihipertansif ilaç kullananlar

5 -Merkezi sinir sistemi üzerine etkili ilaç kullananlar

6- Antitiroid ilaç veya tiroid hormon replasman tedavisi alan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların tüm muayeneleri poliklinikte aynı doktor tarafından yapıldı. Ek şikayetleri sorgulandı. Poliklinik şartlarında fizik muayeneleri yapıldı. En az beş dakika dinlenme sonrası sağ kolda kan basınçları ölçüldü. Günlük kıyafetler ile ayakkabısız olarak hastanın boyu ve kilosu ölçüldü. Ağırlık (kg) / Boy (m)<sup>2</sup> formülü ile VKİ hesaplandı (3,16,17). (VKİ)  $\geq 30$  (kg)/m<sup>2</sup> olanlar obez olarak kabul edilerek çalışmaya alındı. Bel ve kalça çevresi ölçümleri yapılarak, buradan bel/kalça oranı [BKO: bel çevresi (cm)/kalça çevresi (cm)] hesaplandı (30). Bel çevresi olarak, arkus kostarum ile processus spina iliaca anterior superior arasındaki en dar çap, kalça çevresi olarak da arkada gluteus maximusların en çıkıntılı yerinden ve önde simfisis pubis üzerinden geçen en geniş çap kabul edilerek, oda giysileri içinde, aç karnına, ayakta ve normal bir ekspiryum yaptırdıktan sonra elastik olmayan bir mezura ile belirlendi.

### **3.3. Kan örneklerin alınması ve saklanması**

Tüm kan örnekleri en az sekiz, en fazla oniki saatlik açlık sonrası saat 08:00-10:00 arasında antekübital venden alındı. Tam kan sayımı için EDTA'lı tüpe 4 cc, açlık kan glukozu (mg/dL), kreatinin (mg/dL), kan üre azotu (mg/dl), total kolesterol (mg/dL), LDL kolesterol (mg/dL), HDL kolesterol (mg/dL), trigliserid (mg/dL), AST (Aspartat aminotransferaz, IU), ALT (Alanin aminotransferaz, IU), TSH (uIU/mL), fT3 (pg/mL), fT4 (ng/dL), tiroid antikolları (ANTİ TG, ANTİ TPO), açlık insülini (µU/mL) ve sabah kortizolü (ug/dL) seviyelerini tesbit etmek için düz biyokimya tüpüne 10 cc venöz kan alındı. Genetik analizler için her hastadan EDTA'lı tüpe 10'ar cc venöz kan alındı. TRH uyarı testi için soğuk zincir uygulamasına sadık kalınarak muhafaza edilen 0.2 mg/ml protirelin içeren 1 ml'lik TRH Ferring ampül poliklinik şartlarında

antekübital venden 2 dakikalık sürede uygulandı. Uygulama sonrası hastalar 15 dakika boyunca yakından takip edildi. Hastalarda herhangi bir komplikasyon oluşmadı. Hastalarda TRH uyarı testi sonrası 30. dakikadaki hormonal değişkenler için düz tüpe toplam 5'er cc venöz kan alındı (15). Alınan kan örneği 5 dakika 10000 rpm hızında santrifüj edildi, Elde edilen serum çalışılacağı zamana kadar -70 derecede biyokimya kliniğinde muhafaza edildi. İR'nı değerlendirmek için elde edilen açlık insülin ve açlık glukoz ölçümleri kullanılarak HOMA (homeostasis model assesment) değeri hesaplandı (mg/dl olarak elde edilen glukoz sonuçları mmol/L'ye çevrilerek hesaplama yapıldı).

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Açlık insülin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Açlık glukozu } (\text{mmol/L})}{22,5}$$

HOMA-İR değeri 3'ün üzerinde olan hastalarda İR var kabul edildi (54,55)

### 3.4. Çalışmanın düzeni

1-WHO kriterlerine göre obez olarak kabul edilen ötiroid hastalarda ve kontrol grubunda DIO2 genindeki The92Ala polimorfizminin sıklığı belirlendi. Bu iki grup, gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldı.

2-Olgularda A ve G allellerinin frekans sıklığı belirlendi. Obez ve kontrol grupları arasında A ve G allel frekans sıklığı karşılaştırıldı.

3-Hastalar genotiplerine göre GG ve AG+AA şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu iki grup VKİ ortalamaları, HOMA-İR değerleri ortalamaları, bazal TSH değerleri ve TRH uyarı testi sonrası 30. dakika TSH yanıtı ortalamaları yönünden karşılaştırıldı.

4-Çalışmaların çoğunda basal TSH için referans aralığı istatistiksel analizlerle tanımlanmakla beraber TRH uyarı testi sonrası 30. dakikada TSH değerlerini ölçülerek birçok subklinik hipotiroidi vakası tespit edilebilir (115,116). Çalışmamıza TSH 0.4-4 uIU/mL arasındaki ötiroid hastalar alındı. Bununla beraber TSH 2.5-4 arasındaki değerler subklinik hipotiroidi olarak sınıflandırıldığı için, hastalar bazal TSH<2.5 uIU/mL olan ve 2.5≤TSH≤4 uIU/mL olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu gruplar genetik polimorfizm, TRH uyarı

testine 30. dakika TSH yanıtı, VKİ ortalamaları, vücut tipi, A allel varlığının TSH'ya etkisi ve HOMA-İR değerleri yönünden karşılaştırdı.

5-Hastalar TRH uyarı testine 30. dakikada verdikleri TSH yanıtına göre üç gruba ayrıldı. TSH artışı  $\leq 2.5$  uIU/mL olanlar baskılı yanıt veren grup, TSH artışı 2.6 uIU/mL-19.9 uIU/mL olanlar normal yanıt veren grup, TSH artışı  $\geq 20$  uIU/mL olanlar abartılı yanıt veren grup olarak kabul edildi (15). Bu gruplar genetik polimorfizm, A allelinin TRH uyarı testine etkisi, VKİ ortalamaları, vücut tipi ve HOMA-İR değerleri yönünden karşılaştırıldı.

6-Hastalarda DIO2 gen polimorfizmi ile HOMA-İR değeri arasındaki ilişki araştırıldı (54,55).

7-Hastaların bazal TSH değeri ile TRH uyarı testine verdikleri 30. dakika TSH yanıtına göre korelasyon analizi yapıldı.

### **3.5. DNA izolasyonu**

Genetik analizler Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında yapıldı. Genetik analiz için EDTA'lı tüpe alınmış 10 cc venöz kandan tuzla çöktürme yöntemi ile DNA izole edildi (117). Hasta grubundan 96, kontrol grubundan ise 90 DNA örneği DIO2 geni Thr92Ala (A/G) polimorfizmi için PCR-RFLP (polimeraz zincir reaksiyonu restriksiyon enzimi parça uzunluk polimorfizmi) yöntemi ile analiz edildi. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), DNA üzerinde incelenmek istenen bölgenin, o bölgeye özgül oligonükleotid primerler kullanılarak çoğaltılması esasına dayanır.

Bu yöntem; denatürasyon ile DNA çift zincirinin birbirinden ayrılması, primerlerin ayrılmış olan DNA zincirlerine bağlanması ve DNA polimeraz enzimi tarafından hedef bölgenin sentezlenmesi olarak üç aşamadan oluşur. Bu aşamaların 35-40 döngü halinde tekrarlanması sonucunda, incelenmek istenen DNA bölgesi çoğaltılmış olur (118). D2 geni ilgili bölgesi diziye özgül oligonükleotidler (DIO2-F-5'-CTC AGG GCT GGC AAA GTC AAG-3', DIO2-R-5'-CCA CAC TCT ATT AGA GCC AAT TG-3') kullanılarak PCR yöntemi ile çoğaltıldı (14). PCR ürünleri BsgI restriksiyon endonükleaz enzimi kullanılarak RFLP yöntemi ile analiz edildi. Restriksiyon endonükleaz enzimleri, bakterilerin kendi genomunu korumak için sentezlediği enzimlerdir.

Bakterilerden elde edilen bu restriksiyon endonükleaz enzimlerini kullanarak DNA baz dizisinde meydana gelen baz değişimlerini saptamak mümkündür. Bu tür değişimler bir restriksiyon endonükleaz enzimi için tanıma bölgesi oluşmasına veya ortadan kalkmasına neden olabilir (119). Çalışmamızda kullanılacak bu yöntemde 256 baz çifti uzunluğunda PCR ürünleri BsgI restriksiyon endonükleaz enzimi ile 37 °C'de 16 saat inkübasyona bırakıldı ve ürünlere %2.5'luk agaroz jelde elektroforez işlemi uygulandı. BsgI enzimi; 92. amino asiti kodlayan kodonun ilk nükleotidi A olduğunda PCR ürününü kesmemekte ve A alleli yabancı tip olarak kabul edilmektedir.

İlk nükleotid G olduğunda ise PCR ürünü BsgI enzimi ile kesilmekte ve 186, 70 baz çifti uzunluğunda ürünler oluşturmaktadır. G alleli varyasyon olarak kabul edilmektedir (14). Genotiplerin Hardy-Weinberg dengesi De-finetti programı ile analiz edilmiştir (<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

### **3.6. İstatistiksel analizler**

Verilerin kaydı ve istatistiksel analizlerde SPSS 13.0 programı kullanıldı. Sonuçlarda sürekli sayısal değişkenler için ortalama±standart deviasyon (SD) ve aralık değerleri verildi. Karakter değişkenler için değişkenlerin yüzdesi verildi. Tip 2 deiyonidaz genotip frekans dağılımı yapıldı. İstatistiksel analizde parametrik test için uygun olmayan şartlarda nonparametrik testler kullanıldı. İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalar, sayısal değişkenlerde Student-t test ve Mann-whitney U–testi ile yapıldı. Niteliksel değişkenler Ki-kare testi veya Fisher kesin Ki-kare testi ile değerlendirildi. Gerekli yerlerde Kruskal-Wallis testi ve Pearson's korelasyon testi kullanıldı. Değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  kabul edildi.

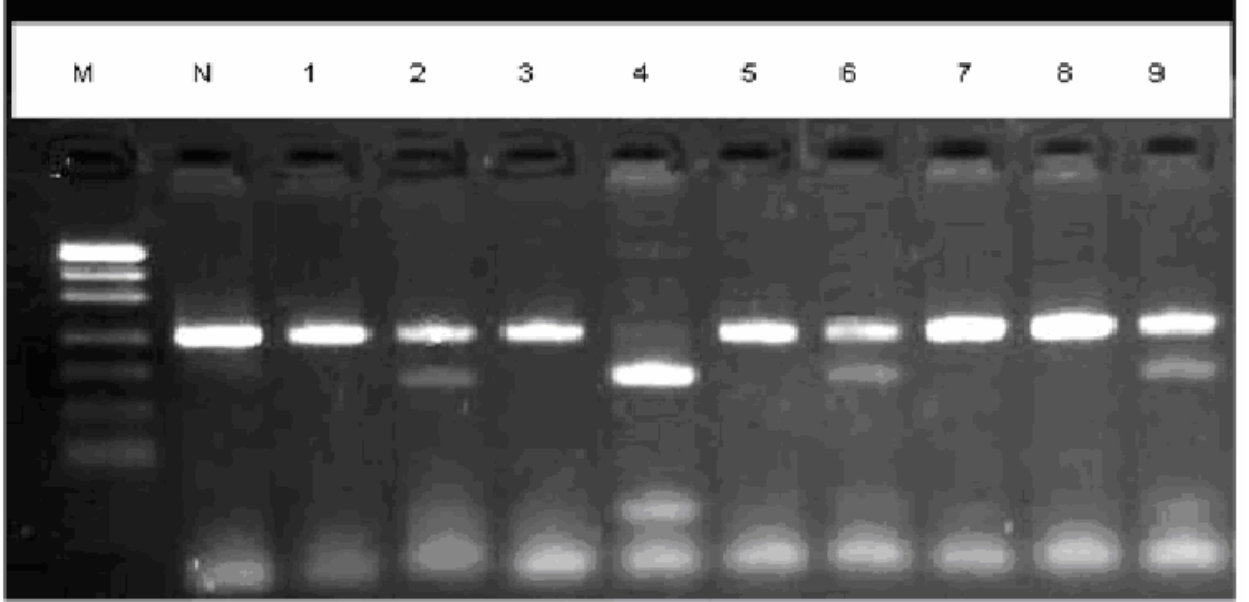
#### 4. BULGULAR

Obez hastalar ve kontrol grubuna ait demografik ve klinik veriler Tablo 4'de görülmektedir.

**Tablo 4.** Olguların demografik ve klinik özellikleri.

	Obez	Kontrol	p
Sayı	96	90	
Yaş(yıl)	36.3±9.1	34±8.7	
Cinsiyet(K/E)	85/11	69/21	
Gen polimorfizmi(sayı,%)			0.396
AA	53(55.2)	41(45.6)	
AG	32(33.3)	38(42.2)	
GG	11(11.5)	11(12.2)	
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	43.2±4.2	25.4±2.8	0.000
Bel çevresi(cm)	117.7±13.5		
Kalça çevresi(cm)	129.6±12.4		
BKO	0.90		
Obezite tipi(sayı,%)			
Abdominal	80(83.3)		
Jineoid	16(16.7)		
Bazal TSH(uIU/mL)	1.49±0.7	1.38±0.6	0.328
Bazal TSH(sayı.%)			0.250
≥2.5	11(11.5)	7(7.7)	
<2.5	85(88.5)	83(92.3)	
TRH testine TSH yanıtı (30.dk/uIU/mL)(sayı.%)			
TSH≤2.5	3(3.15)		
2.5<TSH≤19.9	84(88.4)		
TSH≥20	8(8.4)		
HOMA-IR(ort. sayı.%)	5.3±4.87		
>3	71(73.9)		
≤3	25(26.1)		
Kan basıncı(mmHg): Sistolik	128.2±20.8		
Diastolik	85±2.4		
Veriler ortalama±SD veya % olarak verildi. Güvenilirlik aralığı olarak %95 kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada sayısal değişkenlerde Student-t test ve Mann Whitney U testi, (karakter değişkenler ) Ki kare testi ve Fisher kesin Ki-kare testi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.			

Obezite tanısı alan hastalarda ve kontrol grubunda DIO2 geni promoter bölgesinde Thr92Ala polimorfizmi genotip dağılımı Şekil 2'de gösterildiği gibiydi.



**Şekil 2.** Tip 2 deiyodinaz enzim geni Thr92Ala polimorfizminin PCR-RFLP analizi sonuçlarının %2,5'lük agaroz jeldeki görüntüleri (**M:** pUC19 / Msp1 moleküler ağırlık belirleyicisi, **N:** PCR ürünü, **1,3,5,7,8:** Thr92 homozigot, **4:** Ala92 homozigot **2,6,9:**heterozigot).

Obez hastalar ile kontrol grubu arasında DIO2 gen polimorfizmi açısından fark saptanmadı ( $p=0.396$ ). Obezlerde; 53 hasta (%55.2) A alleli için homozigot (AA), 32 hasta (%33.3) heterozigot (AG) ve 11 hasta (%11.5) G alleli için homozigottu (GG) (Tablo 5). Obez hastalarda allel sıklığı; yabani tip (wild type) A alleli için %53.5, değişik tip (variant type) G alleli için %47.4 olarak bulundu (Tablo 5). Obez hastalarda ve kontrol grubu arasında A veya G allel sıklığı açısından bir fark yoktu ( $p=0.276$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Obez hastalar ve kontrol grubunda genotip dağılımı ve allel sıklığının karşılaştırılması.

	Obez	Kontrol	p
Genotip dağılımı (sayı;%)			0.396
92 A/A	53(55.2)	41(45.6)	
92 A/G	32(33.3)	38(42.2)	
92 G/G	11(11.5)	11(12.2)	
Allel sıklığı (sayı;%)			0.276
A Allel	138(53.5)	120(46.5)	
G Allel	54(47.4)	60(52.6)	
Genotip dağılımının iki grup arasındaki karşılaştırması ( $\chi^2=1.855$ , $df=2$ , $p=0,396$ ). Allel sıklığının iki grup arasındaki karşılaştırması ( $\chi^2=1.19$ , $0.276$ )			

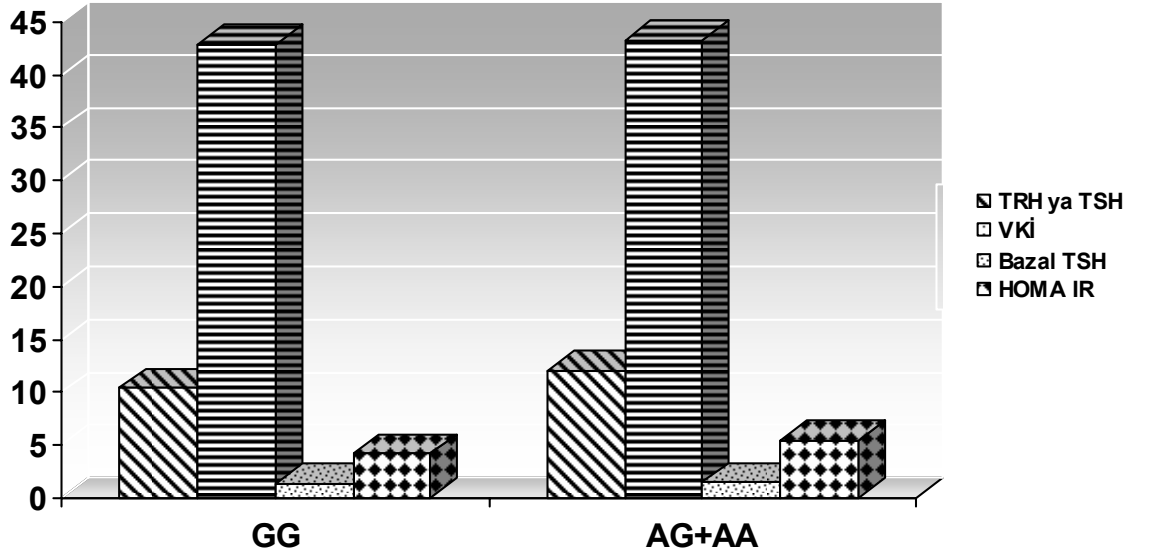
Hastalar A allelinin varlığına göre; GG ve GA+AA olarak genotip gruplarına ayrıldığında, gruplar arasında VKİ ortalamaları ( $p=0.835$ ), TRH uyarı testine verilen 30.dk TSH yanıtı ortalamaları ( $p=0.593$ ), bazal TSH değerleri ortalamaları ( $p=0.881$ ) ve HOMA-İR ortalamaları ( $p=0.886$ ) yönünden fark saptanmadı (Tablo 6 ve Şekil 3).

DIO2 enziminin genotip dağılımına göre AA, AG ve GG şeklinde üç gruba ayrılan hastalarda genetik polimorfizm ile HOMA-IR arasından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.567$ ).

**Tablo 6.** A allelinin varlığına göre iki gruba ayrılan hastaların VKİ, bazal TSH, HOMA-İR ve TRH uyarı testine TSH yanıtı yönünden karşılaştırılması.

	GENOTİP		p
	GG	AG+AA	
Sayı (%)	11(11.5)	85(88.5)	
TRH uyarı testine TSH yanıtı (30.dk)	10.4±3.4	12.0±7.03	0.593
VKİ ort	42.9±2.5	43.2±4.4	0.835
Bazal TSH ort	1.35±0.3	1.5±0.8	0.881
HOMA-İR ort	4.2±1.3	5.5±5.1	0.886

Veriler ortalama±SD veya % olarak verildi. Güvenilirlik aralığı olarak %95 kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada sayısal değişkenlerde student-t test ve Mann Whitney U testi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



**Şekil 3.** Genotiplere göre ayrılan grupların TRH testine TSH yanıtı, VKİ, Bazal TSH ve HOMA-İR yönünden karşılaştırılması.

Hastalar TRH uyarı testine 30. dakikada verilen TSH artış miktarına göre, baskılı yanıt, normal yanıt ve abartılı yanıt verenler şeklinde üç gruba ayrıldı (Tablo 7). Bu üç grupta genetik polimorfizm (p=0.100), ve vücut tipi (p=0.682) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7). Bu hastalarda A

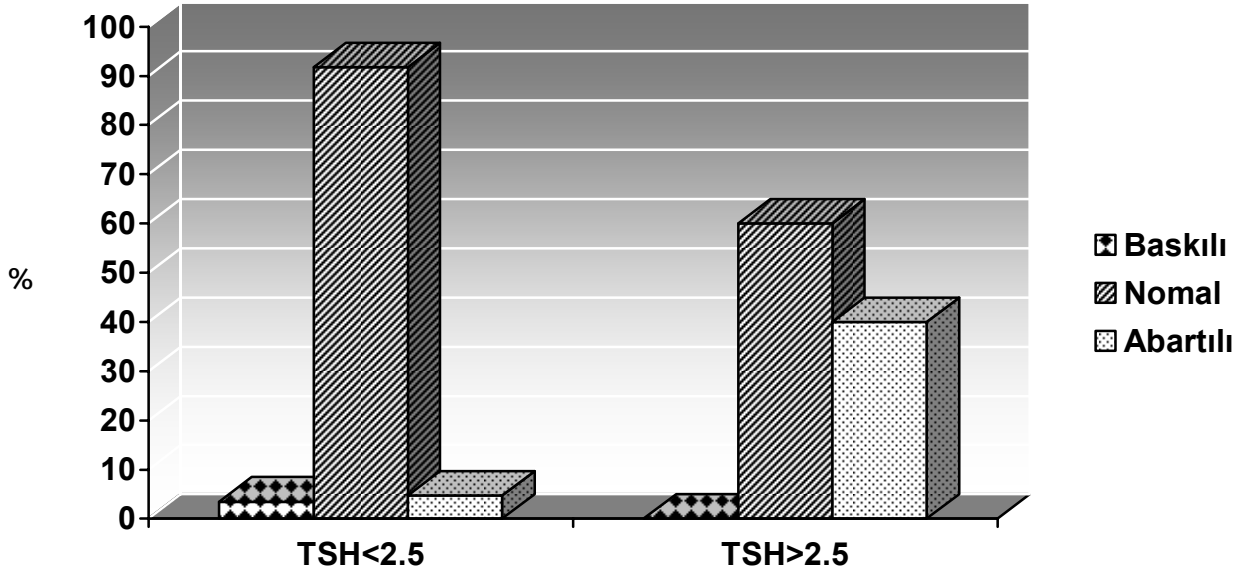


allelinin bulunduğu grup ile diğer grup arasında TRH uyarı testine verilen cevap açısından da fark saptanmadı ( $p=0.442$ ). Abartılı yanıt veren 8 hastadan 7 (%87.5) tanesinin abdominal obezite, 1 (%12.5) tanesinin jinoid obezite tipinden olduğu saptandı. VKİ ortalama dağılımı ( $p=0.977$ ) ve HOMA-İR ( $p=0.603$ ) ortalamaları dağılımı yönünden fark saptanmadı.

**Tablo 7.** TRH uyarı testine 30. dakika TSH yanıtına göre üç grup arasındaki genotip dağılımı ve vücut tipinin karşılaştırılması.

	TRH uyarı testine TSH yanıtı (30.dk.sayı;%)			p
	Baskılı yanıt	Normal yanıt	Abartılı yanıt	
Genotip dağılımı				0.100
AA	2(3.8)	49(92.4)	2(3.8)	
AG	1(3.2)	24(77.4)	6(19.4)	
GG	0(,0)	11(100)	0(,0)	
Genotip grupları				0.442
AA+AG	3(3.6)	73(86.9)	8(9.5)	
GG	0(,0)	11(100)	0(,0)	
Obezite tipi				0.682
Abdominal	2(2.5)	71(88.8)	7(8.7)	
Jinoid	1(6.7)	13(86.6)	1(6.7)	
Hasta sayısı	3	84	8	95
Genotip grupları arasındaki karşılaştırma ( $\chi^2=7.7$ , $df=4$ , $p=0.100$ ) Gruplar arasındaki VKİ ortalamalarının karşılaştırılması kruskal wallis test ( $\chi^2=0.977$ , $df=2$ , $p=0.977$ ). Gruplar arasındaki HOMA IR karşılaştırılması kruskal wallis test ( $\chi^2=1.013$ , $df=2$ , $p=0.603$ ). Gruplar arasındaki obezite tipinin karşılaştırılması ( $\chi^2=0.766$ , $df=2$ , $p=0.682$ ) .A allelinin varlığının uyarı testine etkisi için Fisher'in Ki-kare kesin testi ( $\chi^2=1.63$ , $p=0.442$ )				

Hastalar bazal TSH değerlerine göre  $TSH < 2.5$  uIU/mL ve  $TSH \geq 2.5$  uIU/mL şeklinde ikiye ayrıldı (Tablo 8).  $TSH < 2.5$  uIU/mL olan 85 hastanın; 3'ünde (%3.5) baskılı yanıt, 78'inde (%91.8) normal yanıt, 4'ünde (%4.7) abartılı yanıt saptandı.  $TSH \geq 2.5$  olan 11 hastanın; 6'sında (%60) normal yanıt, 4'ünde (%40) abartılı yanıt saptandı.  $TSH \geq 2.5$  olan grupta baskılı yanıt veren hasta yoktu. Bu iki grup arasında abartılı yanıt veren hasta oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.001$ ) (Tablo 8. ve Şekil 4).  $TSH < 2.5$  olan grupta AA genotipinde 49 (%57.6), AG genotipinde 25 (%29.4), GG genotipinde 11 (%12.9) hasta vardı.  $TSH \geq 2.5$  olan grupta ise AA genotipinde 4 (%36.4), AG genotipinde 7 (%63.6) hasta vardı.  $TSH \geq 2.5$  olan grupta GG genotipinde hasta yoktu.  $TSH \geq 2.5$  olan grupta ön planda olan genotip AA (%57.6) iken,  $TSH < 2.5$  olanda AG (%63.6) idi. Bu iki grup arasında genetik polimorfizm yönünden istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmasa da kaydadeğer bir fark mevcuttu ( $p=0.059$ ) (Tablo 8, Şekil 5). Ancak bu iki grup arasında VKİ ortalamaları dağılımı ( $p=0.425$ ) ve HOMA-İR değerlerinin dağılımı yönünde anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.557$ ). Bazal  $TSH < 2.5$  ve  $TSH \geq 2.5$  olan gruplar arasında A allelinin varlığı açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.241$ )(Tablo 8).

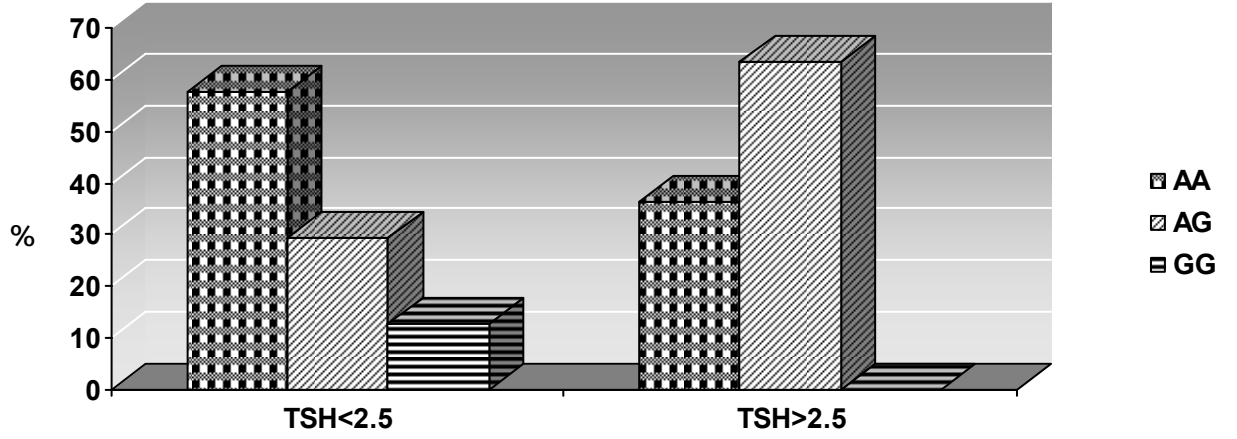


Şekil 4. Bazal TSH değerlerine göre grupların TRH uyarı testine yanıtı.

**Tablo 8.** Bazal TSH seviyesine göre iki gruba ayrılan hastaların TRH uyarı testine verilen yanıt ve genotip dağılımı yönünden karşılaştırılması.

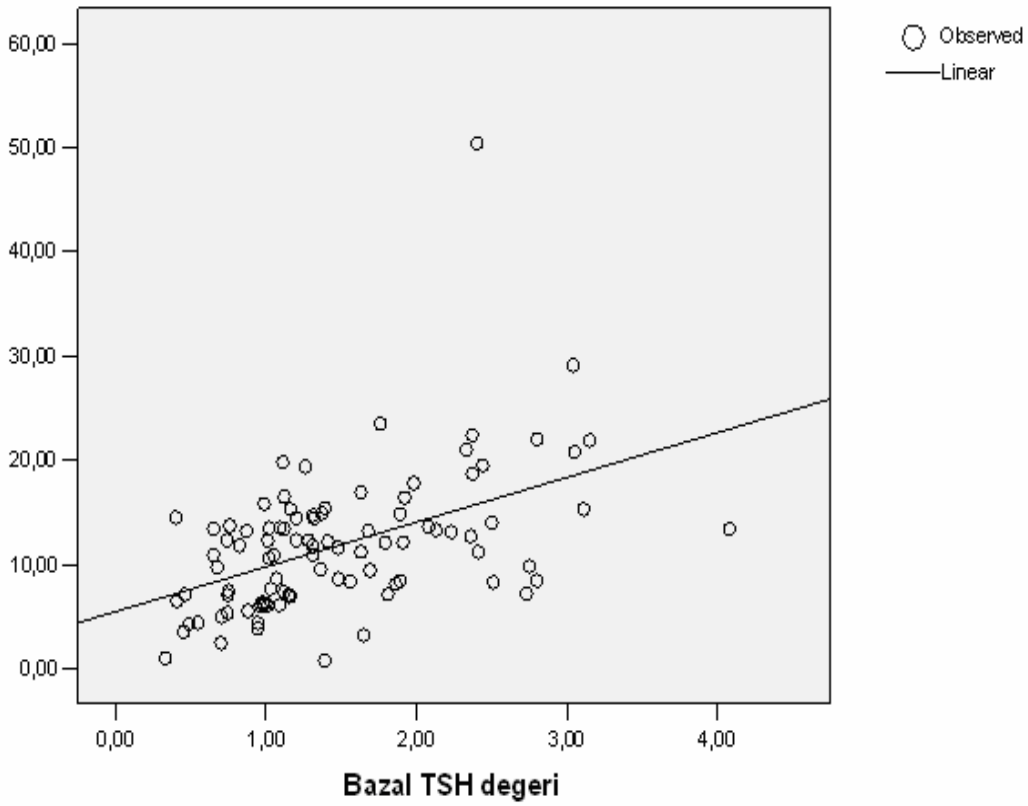
	Bazal TSH(sayı.%)		p
	TSH<2.5 uIU/mL	TSH≥ 2.5 uIU/mL	
TRH uyarı TSH yanıtı (30.dk/uIU/mL)			0.001
≤2.5	3(3.5)	0(0)	
2.6-19.9	78(91.8)	6(60)	
≥20	4(4.7)	4(40)	
Gen polimorfizmi			0.059
AA	49(57.6)	4(36.4)	
AG	25(29.4)	7(63.6)	
GG	11(12.9)	0(0)	
AA+AG	74(87.1)	11(12.9)	0.241
GG	11(100)	0(0)	

Veriler ortalama±SD veya % olarak verildi. Güvenlik aralığı olarak %95 kullanıldı.Gruplar arası karşılaştırmalarda sayısal değişkenlerde Student-t test ve Mann Whitney U testi,(karakter değişkenler) Ki kare testi ve Fisher kesin Ki-kare testi kullanıldı. TRH uyarı testine verilen yanıtın iki grub arasındaki karşılaştırılması ( $\chi^2=14.60$ ,  $df=2$ ,  $p=0.001$ ). Genotip dağılımının iki grup arasındaki karşılaştırılması ( $\chi^2=6.64$ ,  $df=2$ ,  $p=0.059$ ). A allelinin varlığının bazal TSH değerine etkisi için Fisher'in Ki-kare kesin testi ( $\chi^2=1.63$ ,  $p=0.241$ ).  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



**Şekil 5.** Bazal TSH değerlerine göre genotip dağılımı.

Hastalarda bazal TSH seviyesi ile TRH uyarı testi sonrası 30. dakikada TSH artış oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta derecede güçlü pozitif korelasyon saptandı ( $p=0.000$ ,  $r=0.49$ )(Şekil 6).



**Şekil 6:** Bazal TSH değerleri ile TRH uyarı testine verilen cevap arasındaki ilişki.

## 5. TARTIŞMA

Ülkemizde 24.788 kişi üzerinde yapılan TURDEP çalışmasında obezite sıklığı kadınlarda %30, erkeklerde %13 genel populasyonda ise %22.3 olarak tespit edilmiştir. Obezite prevalansı kırsal kesimde %19.6 iken, şehirde yaşayan topluluklarda %23.8 olarak bulunmuştur (23). Onat ve arkadaşlarının (120) yaptığı TEKHARF çalışmasında 1990 - 2000 yılları arasında ülkemizde obezite prevalansının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında arttığı; 2000 yılında obezite prevalansının erişkin kadınlarda %43, erkeklerde ise %21.1 olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada bel çevresi >102 cm olan erkeklerin oranı %17, >88 cm olan kadınların oranı ise %56 olarak bildirilmiştir. Hatemi ve arkadaşlarının (22) gerçekleştirdiği ve yaklaşık 25.000 kişinin tarandığı TOHTA çalışmasında ise VKİ'ne göre obezite sıklığı kadınlarda %36, erkeklerde %17 ve genelde %25 olarak bulunmuştur. Kliniğimiz tarafından yapılan çalışmada Gaziantep'te yaşayan erişkinlerde obezite sıklığı kadınlarda %27.6, erkeklerde %15.5, genel populasyonda ise %21.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada visseral obezitenin ön planda olduğu saptanmıştır (121).

Obezite şikayeti ile endokrinoloji polikliniğimize başvuran hastaların %80'i kadındı. Çalışmamızdaki hastaların da %87'si kadındı. Kadınlardaki fiziksel aktivite yetersizliği, diyet alışkanlıkları ve hamilelik süresince alınan kilonun azaltılmasında yaşanan sorunların bu farkın ortaya çıkmasında etkili olabileceği düşünülmektedir. Yaş dağılımı incelendiğinde; TURDEP çalışmasında obezite sıklığının üçüncü dekatta arttığı, 45-65 yaşları arasında pik yaptığı saptanmıştır (23).

TEKHARF çalışmasında en hızlı kilo artışının 30-40 yaş arasındaki dönemde olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması  $36.3 \pm 9.1$  olup bu çalışmalarla birlikte kıyaslanabilecek durumdaydı. Aynı zamanda hastalarımızda abdominal obezitenin ön planda olduğu (%83.3) dikkati çekmekteydi. Yaptığımız çalışmada hastalar ve kontrol grubu arasında

DIO2 gen polimorfizmi yönünden bir fark saptanmadı (Tablo 5). Diğer taraftan A allelinin varlığının deiyonidaz enzim aktivitesini etkileyeceği ve G allele göre daha düşük fonksiyon gösteren bir yapının oluşacağı ileri sürülmüştür (14,87).

Buna bağlı olarak obez hastalarda A allel frekansının daha yüksek bulunması beklenebilir. Ancak çalışmamızda obez hastalar ile kontrol grubunda allel frekansı açısından fark saptanmadı (Tablo 5). Aynı şekilde A allelinin bulunduğu grup ile bulunmadığı grup arasında da VKİ, bazal TSH, HOMA-İR ve TRH uyarı testine TSH yanıtı ortalamaları yönünden fark saptanmadı (Tablo 6).

TH'larının metabolik hızı arttırdığı bilindiğinden tiroid fonksiyonlarındaki değişimlerinin obeziteye katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Bu konudaki en kapsamlı çalışma, 73.532 vakada obezite ile hipotiroidizm arasında anlamlı bir ilişkinin saptandığı Rimm ve arkadaşlarının 1975 yılında yaptığı çalışmadır (114). Bu konu sonraki yıllarda başka çalışmalarla değerlendirilmiştir.

TH'larının obezite ve insülin direncine etkisiyle ilgili de birçok çalışma yapılmıştır. T3'ün en önemli etkilerinden biriside UCP ailesi üzerine olan etkisidir. UCP, ATP sentezinde ortaya çıkan protonları serbest bırakan bir iç mitokondriyal membran proteindir. UCP ailesi (UCP-1, UCP-2, UCP-3) çeşitli dokularda eksprese edilir ve adaptif termogeneze katkıda bulunur. TH'larının bu etkileri hücrel düzeyde deiyonidazlar aracılığıyla meydana gelir. Bu nedenle deiyonidaz enzimlerinin fonksiyonlarındaki değişiklik TH'larının etkilerini değiştirir (103,104,106).

TH'ları, DIO1 ve DIO2 ekspresyonunda artışa neden olur (101,102). Bu durum mutemelen C-AMP'ye cevap veren element bağlayıcı protein (CREB) ve UCP-1 artışı ile ayarlanır (103). DIO1 ve DIO2, TH reseptörleri için aktif ligandlar üretir. T3, mitokondriyal elektron transportundan sorumlu genleri aktive ederek, sırasıyla PGC-1 (PPAR koaktivatör 1), PPAR -Gama ve nükleer respiratuar faktör 1 ile 2'nin (NRF-1, NRF-2) ekspresyonunu artırır (105).

T3 ve T4 hücrel düzeyde deiyonidaz enzimleri üzerinden fonksiyon gösterdiği için bu enzim aktivitesinde meydana gelen değişiklik doğrudan TH'larının biyolojik aktivitesini, T3 hormonu oluşumunu ve T3 hormonunun reseptör düzeyindeki aktivitesini etkiler. DIO2 enzimindeki oluşan polimorfizm T3/T4 düzeyini, dolayısı ile TSH düzeyini de etkiler. DIO2 A92 varyantının

biyolojik olarak yaygın T92 varyantından daha az aktif olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (14,73,76,86). Obezlerde zayıflara göre daha yüksek TSH ve T4 düzeyleri gözlemlense de T4/TSH ve T3/T4 oranları obezlerde daha düşüktür.

Bu durum, deiyodinaz aktivitesinde azalmayla birliktedir. Zucker farelerinde yapılan kinetik çalışmalarda düşük deiyonidaz aktivitesine bağlı periferel TH metabolizmasının bozulduğu bildirilmiştir. Değişik obezite modellerinde deiyodinaz aktivitesinin azalmasının, daha düşük T3 aktivitesinin oluşmasından sorumlu olduğu öne sürülmüştür (87,111). Başka bir deyişle, serum T3 değerleri normal olmasına rağmen, adipoz doku gibi bazı dokularda hipometabolik bir durum gözlenebilir (100). Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda, DIO2 enzimi üzerindeki bu gen polimorfizminin artmış TSH, azalmış termogenez, İR ve obezite ile ilişkisi gösterilmiştir (10). Bu polimorfizm adipoz dokuda TH aracılı lipolizisin azalmasına neden olabilir (85). Başka bir çalışmada da bu SNP'nin obezite ve İR ile ilgili olduğu bildirilmiştir (86).

Bunun yanında DIO2'daki T92A polimorfizminin, İR ve obezite ile ilgili rolünü araştıran diğer bazı çalışmalarda sonuçlar birbiri ile çelişkili olarak rapor edilmiştir. İtalya'da yapılan bir çalışmada T92A polimorfizminin İR ve obezite üzerinde bir etkisinin olmadığı ileri sürülmüştür. Yapılan diğer bir çalışmada DIO2 Ala 92 alleli ile obezite ve İR arasında ilişki bulunamamıştır (14,87). Dokuzyüz yirmi iki kişinin yer aldığı başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (122).

Bu çelişkili sonuçlara rağmen; obeziteye sebep olacak fiziksel aktivite, kadınlarda doğum sayısı, beslenme alışkanlığı gibi diğer faktörler yönünden benzer olan daha geniş hasta gruplarında DIO2 enzim aktivitesi ile ilgili çalışmaların yapılması bu konunun aydınlanmasına yardımcı olabilir.

Çalışmamızda TRH uyarı testine 30.dakika TSH yanıtı ile genetik polimorfizm ve obezite tipi arasında ilişki saptanmadı (Tablo 7). TRH uyarı testi ile VKİ ortalaması ve HOMA-İR değeri ortalamaları yönünden de fark yoktu. A allelinin DIO2 enzim aktivitesini ve dolayısıyla TH'larının etkisini azaltmasına bağlı; hastalarda subklinik hipotiroidiye benzer şekilde TRH uyarı testine abartılı yanıt beklenmektedir (115,116). Fakat çalışmamızda A allelinin bulunduğu grup

ile bulunmadığı grup arasında TRH uyarı testine yanıt yönünden fark saptamadı (Tablo 7).

Ayrıca çalışmamızda TRH uyarı testine abartılı yanıt veren 8 hastadan 7 tanesi abdominal obezite tipinde iken 1 tanesi jinoid obezite tipinde idi. Bu bulgu TH etkisinin azalmasının insülin direnci ve abdominal obezite riskinde artışa dikkat çeken çalışmalar ile uyumludur. Bununla birlikte hastaların seçildiği popülasyonda da abdominal obezitenin ön planda olduğu dikkate alınmalıdır. Çalışmamızda obez hastalardaki bazal TSH ortalamaları kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı, fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4).

Diğer taraftan bu sonuç, yüksek TSH değerlerinin azalmış bazal metabolik hız ve artmış obezite ile beraberliğini gösteren çalışmalar ile uyumludur. Nitekim  $TSH < 2.5$  uIU/mL ve  $TSH \geq 2.5$  uIU/mL olarak iki gruba ayrılan hastalarda, bazal  $TSH \geq 2.5$  uIU/mL olan grupta TRH uyarı testine abartılı yanıt verme oranının daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 8)(Şekil 4). Aynı zamanda bazal TSH değeri yükseldikçe TRH uyarı testine verilen abartılı yanıt oranı arasında pozitif korelasyon saptandı (Şekil 6). Bu sonuç subklinik hipotiroidi hastalarında artmış obezite oranına vurgu yapan çalışmalarla da uyumludur (11,12,69-72). Bazal  $TSH \geq 2.5$  uIU/mL olan ve/veya TRH uyarı testine abartılı yanıt veren hastalarda tiroid hormonlarının ve en azından tiroid peroksidaz antikorunun ölçülmesi, altta yatan tiroid hastalığını tespit edebilir ve tedavi seçimini kolaylaştırır. Ayrıca, istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde olmasa da, çalışmamızda  $TSH \geq 2.5$  olanlarda AG (%63.6) genotipinin fazla oluşu ve GG genotipinin olmaması dikkate değer bir bulgu gibi gözükmemektedir (Tablo 8)(Şekil 5).

DIO2 enziminde G alleli yerine A allelinin geçmesinin; TH'larının biyolojik aktivitesini, fT3 oluşumunu, T3 hormonunun reseptör düzeyindeki aktivitesini, T3/T4 oranını dolayısı ile negatif feedback mekanizması ile kontrol edilen TSH düzeyini etkilediği bilinmektedir. Normal sınırlarda olsa dahi üst sınıra yakın TSH'a değerlerine sahip olan hastalarda subklinik hipotiroidi oranı, alt sınıra yakın TSH'ya sahip hastalardan daha yüksektir (11,15).



Subklinik hipotiroidi hastalarının belirlenmesi ve daha erken dönemde tedavilerinin düzenlenmesi önemli olabilir. Çalışmaların çoğunda basal TSH için referans aralığı istatistiksel analizlerle tanımlanmıştır. Buna alternatif bir yaklaşım TRH uyarı testi sonrası 30. dakikada TSH değerlerini ölçmektir. Bu metod ile birçok subklinik hipotiroidi vakası tespit edilebilir.

Diğer taraftan, DIO2 enzimidaki polimorfizm; enzim aktivitesinde ve dolayısıyla TH etkisinde azalma, buna bağlı olarak da obezite, İR, abdominal obezite ve TRH uyarı testine abartılı yanıt sıklığında artış beklenmektedir (115,116). Çalışmamızdaki  $TSH \geq 2.5$  olan ve/veya TRH uyarı testine abartılı yanıt veren olgularda DIO2 enzim aktivitesinin de ölçülmesi, tiroid hormon replasmanı verilebilecek olgu seçimi için faydalı olabilir.

T3 ve T4 biyolojik olarak aktif olup, TH'larının periferik etkisinden ve TSH'ın plazma düzeyinin kontrolünden sorumludur. T3 veya T4'ün plazma düzeyinde meydana gelen değişikliğe TSH artarak veya azalarak cevap verir. Her insan için TSH eşik değerleri farklılık göstermektedir (10,11).

TSH düzeyindeki değişimler fizyolojik sınırlar içerisinde olsa dahi enerji homestazında ve uzun vadede VKİ'de değişikliğe yol açabilir.  $VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$  olan komplikasyonsuz obez kadınların TSH düzeyleri  $VKİ < 40 \text{ kg/m}^2$  olanlardan daha yüksek bulunmuştur (11).  $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$  olan 87 obez kadının alındığı bir çalışmada,  $VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$  olanlarda serum TSH düzeyi,  $VKİ < 40 \text{ kg/m}^2$  olanlara nazaran daha yüksek bulunmuştur.

Danimarka'daki hipertirodi hastalarının dışlandığı büyük bir çalışmada VKİ ile serum TSH düzeyi arasında pozitif, FT4 düzeyi ile negatif bir korelasyon bulunmuştur. A.B.D'de 13.344 kişi üzerinde yapılan NHANES III çalışmasında üst limitin 2.5 uIU/mL olarak değiştirilmesi önerilmektedir (69,70). Almanya'da 1488 kişi üzerinde yapılan SHIP-1 (Study of Health in Pomerania) çalışmasında ise TSH referans aralığı 0.25–2.12 uIU/mL olarak tesbit edilmiştir (71). Danimarka'da yapılan başka bir çalışmada da üst limit 2.5 uIU/mL olarak bulunmuştur. Bu çalışmada artmış TSH seviyesi obezite ile ilişkili bulunmuştur.

TSH seviyesinin alt sınırdaki olduğu hasta grubu ile üst sınırdaki olduğu hasta grubu karşılaştırıldığı zaman  $1,9 \text{ kg/m}^2$  veya ortalama 5.5kg lık bir fark olduğu saptanmıştır. Diğer bir çalışmada da TSH düzeyleri arasındaki

farklılıkların, normal sınırlar içinde olsa dahi, VKİ ve obezite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bulgular obez popülasyonda tiroid fonksiyonları normal olsa da TSH ve VKİ arasında pozitif bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (11). Başka bir çalışmada ise ötiroid vakalarda serum TSH ve fT4 sürekli değişken kabul edildiğinde VKİ ile ne serum TSH ne'de fT4 arasında bir ilişki bulunamamıştır (72).

Çalışmamızda bazal TSH düzeyleriyle DIO2 gen polimorfizmi ve A allelinin varlığı açısından bir ilişki bulunamadı (Tablo 8). Aynı zamanda DIO2 gen polimorfizmi ile HOMA-İR arasında ilişki yoktu. Oysa A allelinin varlığı ile TH etkisinde azalma ve TSH'nın negatif feedback kontrolünde bozulma beklenmektedir (64). DIO2 enzim aktivitesinde azalma TH etkisinde azalmaya ve TRH'ya abartılı cevaba yol açabilir.

Yani serum TSH düzeyinin The92Ala genotipli hastalarda daha yüksek olması beklenebilir. Ancak bu değerlendirme için DIO2 enzim aktivitesini de ölçen çalışmalara ihtiyaç vardır. DIO2 enzim aktivitesini değerlendirirken, bunun DIO2 gen polimorfizmi veya A ve G alleli ile ilişkisi de gösterilebilir.

Sonuç olarak, DIO2 genindeki The92Ala polimorfizmi ile TRH uyarı testine verilen cevap ve obezite arasında ilişki bulamadık. Diğer taraftan bazal THS $\geq$ 2.5 uIU/mL olanlarda DIO2 enziminin genotip dağılımında AG allelinin fazla olması ve GG allelinin bulunmaması dikkate değer bir bulgu olabilir.

Ayrıca obezite oluşumunu artırabilen bir faktör olarak TH yetersizliğinin tespiti için bazal TSH değeri 2.5 uIU/mL ile 4 uIU/mL arasında olanların TRH uyarı testiyle değerlendirilmesi yararlı gözükmektedir. TH'larının hücresel düzeyde aktivitesinde rol oynayan DIO2 geni ile ilgili daha geniş hasta popülasyonlarında ayrıntılı genetik çalışmalar yeni bulgular ortaya çıkarabilir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) Obezite gelişiminde cinsiyet önemli bir risk faktörüdür.
- 2) Hasta ve kontrol grubunda Ala92The gen polimorfizmi yönünden fark saptanmadı.
- 3) Hastalar ve kontrol grubu arasında A ve G allel frekansı açısından fark saptanmadı.
- 4) Hastaların %75'inde HOMA-İR yöntemi ile hesaplanan İR olduğu saptandı.
- 5) Hastaların %83.4'ünde abdominal obezite saptandı.
- 6) Obezite şikayeti ile başvuran hastalarda tiroid fonksiyon testlerine bakılması gereklidir.
- 7) Bazal TSH değeri 2.5-4 uIU/mL arasında olan hastalarda TRH uyarı testi yapılması T4 tedavisi düşünülen hastaların seçiminde faydalı olabilir.
- 8) Bazal TSH değeri yükseldikçe TRH'ya abartılı yanıt doğru orantılı olarak yükseliyordu.
- 9) TRH uyarı testine abartılı yanıt oranı A allelinin bulunduğu grupta istatistiksel olarak anlamlık düzeyinde olmasa da dikkate değer bir şekilde daha yüksekti.

10) Çalışmamızda DIO2 gen polimorfizmi ile bazal TSH, TRH uyarı testine verilen yanıt ve HOMA-İR arasında ilişkisi saptanmadı. Ancak deiyonidaz enzim aktivitesi ile ilgili çalışmalar yapılması faydalı olabilir.

11) Bu konuda daha geniş hasta popülasyonunda ayrıntılı genetik çalışmaların yapılması; obezitenin anlaşılması ve farklı tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi açısından önemlidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Katharina M, Flegal Ph D, Margerat Dcarroll Ms. Prevalense And Trends in Obesity among US Adults, 1999-2000. JAMA. 2002;288:1723-1727.
2. International Textbook of Obesity. Ed: Per Björntorp, John Wiley and Sons, 2001:3-21.
3. Seidell JC, Deurenberg P, Hatvast JGAJ. Obesity and fat distribution, in relatino to health. Current insights and recommendations. World Rev Nutr Diet. 1987;50:57-91.
4. Vague j. The degree of masculine differentitation of obesities. A factor determining preposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. Am J Clin Nutr. 1956;4:20-34.
5. Jung RT. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of non-insülin dependent diabetes mellitus. In: Textbook of diabetes. Volume 1. (2<sup>nd</sup> ed). Pickup JC. Williams G. eds. 1997;19(1):19-23.
6. Lukasky HC. Methods for the assesment of human body composition. Traditional and new. Am J C Lin Nutr. 1987;46:537-556.
7. Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN. Health risks of obesty. Med Clin North Am. 1989;73:111-138.
8. Hartz AJ, Rupley DC, Rimm A. The association of girth measurements with disease in 32856 women. Am J Epidemiol. 1984;119:71-80.
9. Snyder EE, Walts B, Perusse L, Chagnan YC, Weisnagel SJ, Bouchard C. et al. The human obesity gene map. The 2003 update. Obes Res. 2004;12(3):369-439.
10. Gedik O. Diabetes Mellitusun Patogenezi. Endokrinoloji. 1.baskı. Koloğlu S.ed. Medikal Network.1996;395-408.

11. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4019-4024.
12. Peeters RP, van der Deure WM, Visser TJ. Genetic variation in thyroid hormone pathway genes; polymorphisms in the TSH receptor and the iodothyronine deiodinases. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:655-662.
13. Mirella D C, Valentina G, Alessia C. Interaction of DIO2 T92A and PPAR 2 P12A Polymorphisms in the Modulation of Metabolic Syndrome. *Obesity.* 2007;15:2889–2895.
14. Mentuccia D, Proietti-Pannunzi L. Association between a novel variant of the human type 2 deiodinase gene Thr92Ala and insulin resistance: evidence of interaction with the Trp64Arg variant of the beta-3-adrenergic receptor. *Diabetes.* 2002;51:880–883.
15. Moncayo H, Dapunt O, Moncayo R. BMC Endocrine Disorders Diagnostic accuracy of basal TSH determinations based on the intravenous TRH stimulation test: An evaluation of 2570 tests and comparison with the literature. *BMC Endocrine Disorders* 2007;7:1-5.
16. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: World Health Organization, 1998 WHO/NCD/98.1
17. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res.* 1998;6:51-209.
18. Larsson B, Svardsudd K, Welin L. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death. 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J.* 1984;288:1401-1440.
19. Patsch JR, Prasad S, Gotto AM, Patsch W. High density lipoprotein. 2. Relationship of plasma levels of this lipoprotein species to its composition

to the magnitude of postprandial lipemia and to the activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase. J Clin Invest. 1987;80:341-347.

20. Beşirli K, Köksal C, Arslan C. Aterosklerotik Damar Hastalarında Lipid Ve Lipoprotein Değerlerinin İrdelenmesi. Cerrahpaşa J Med. 2002;33:160-162.

21. Wolf AM, ColditzGA. Current estimates of the economic cost of obesity in the United states. Obes Res.1998;6;97-106.

22. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V.Türkiye Obezite ve hipertansiyon tarama sonuçları(TOHTA). Endokrinolojide Yönelişler. 2002;11(1):1-16.

23. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Poulation-based Study OF Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of The Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25(9):1551-6.

24. Kopelman P G, Stock J M Klinik obezite. 1.baskı, İstanbul: And yayıncılık, 2000.

25. Pekcan G. Şişmanlık ve saptama yöntemleri. Şişmanlık, çeşitli hastalıklarla etkileşimi ve diyet tedavisinde bilimsel uygulamalar, Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını. Ankara, 1992;(4):7-37.

26. Derenberg P. Assesment and classification of obesity. Obesty in Europe 1993, Ed:Ditschuneit ve ark. John Libbey and Co. Londra, 1994:83-88.

27. Sencer E. Şişmanlık. Beslenme ve Diyet, Bayda A.Ş, 2.Baskı 1999:258-60.

28. Barata J, Schoen T, Van DK, Wilmore J. Comparison of two generalised skinfolds orotocols for assessing fat mass in young adsult populatian engaged in sports. Int J Obesity. 1993;17:16-23.

29. Mayer J, Some aspects of the problem of regulation of food intake and obesity. PartI, N Engl J Med. 1996;274:610-616.

30. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Obesity. New insight into the antropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J*. 1985;290:1692-1694.
31. Lean MEJ, Han TS, Morrison C. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *B J Medical*. 1995;311:158-161.
32. P. Reed Larsen MD, Henry M, Kronenberg. *Williams Textbook of Endocrinology*(10<sup>nd</sup>. Ed). 2002:1619-1635.
33. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med*. 1997;337:396-408.
34. Ravussin E, Burnand IS, Schutz Y, Jcquicr E. Twenty-four-hour energy expenditure and resting metabolic rate in obese, moder ately obese, and control subjects. *Am J Clin Nutr*. 1982;35(3):566-573.
35. Shibata H, Bukowiecki L J, Regulatory alterations of daily energy expenditure induced by fasting or overfeeding in unrestrained rats. *J Appl Physiol*. 1987;63:465–470.
36. Almeida NG, Levitski DA, Strupp B. Enhanced thermogenesis during recovery from diet induced weight gain in the rat. *Am J Physiol*. 1996;271:1380–1387.
37. Jonge L, Bray GA. The thermic effect of food and obesity. a critical review. *Obes Res*. 1997;5:622-631.
38. Ravussin E, Lillioja S, Knowler W C, Christin L, Freymond D, Abott WG, et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body weight gain. *N Engl J Med*. 1998;318:467–472.
39. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D. et al. A mutation in the human leptin recep tor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998;3:398-401.
40. Ramsay TG, Fat Cells. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25:847-870.



41. Jensen MD. Diet effects on fatty acid metabolism in lean and obese subjects. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:531-534.
42. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer P E, Miles M J. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest.* 1989;83:1168-1173.
43. Bouchard C, Perusse L. Genetics of obesity. *Ann Rev Nutr.* 1993;3:337-354.
44. Pratley RE. Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the Pima Indians. *Proc Nutr Soc.* 1998;57:175-181.
45. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med.* 1999;341:879-884.
46. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutation of the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet.* 1997;16:218-220.
47. Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel J. The human obesity gene map. the 2000 update. *Obes Res.* 2001;9:135-169.
48. Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:473-479.
49. Berne C, Fagius I, Niklasson E. Sympathetic response to oral carbohydrate administration. evidence from microneurography recordings. *Clin Invest.* 1989;84:1403-1409.
50. Polonsky KS, Given BD, Hirsch L. Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. *Clin Invest.* 1988;81:435-441.

51. Mantzoros CS, Flier JS. Insulin resistance: the clinical spectrum. *Advances in Endocrinology and Metabolism*. Mosby-Year Book. 1995;6:193-232.
52. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Venemam T, Pangburn T, Reilly J. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 1992;326:22-29.
53. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care*. 1998;21(2):310-314.
54. Mattheews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985;28:412-419.
55. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999;22:141-146.
56. Ludvic B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, Olefsky J. Effect of obesity on insulin resistance in normal subject and patients with NIDDM. *Diabetes*. 1995;44:1121-1125.
57. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willet WC, Rosner BA. Body fat distribution and risk noninsulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses Health Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:614-619.
58. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res*. 2004;12(6):962-71.
59. Kern PA, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280:745-751.
60. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*. 1997;46:3-10.

61. İliçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları cilt 2 2.baskı. Güneş Kitapevi. 2003:2171-2172.
62. Weinstein SP, O'Boyle E, Haber RS. Thyroid hormone increases basal and insulin stimulated glucose transport in skeletal muscle: the role of GLUT4 glucose transporter expression. American Diabetes Association. 1994;43:1185–1189.
63. Masters PA, Simons RJ. Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid – stimulating Hormone. J Gen Intern Med. 1996;11:115-127.
64. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. J Clin Pharma. 2002;2:85–98.
65. Crisanti P, Omri B, Hughes E, Meduri G, Hery C, Clauser E. The expression of thyrotropin receptor in the brain. Endocrinol. 2001;142:812–822.
66. Adriaanse R, Romijn JA, Brabant G, Endert E, Wiersinga WM. Pulsatile thyrotropin secretion in nonthyroidal illness. J Clin Endocrin Metab. 1993;77:1313–1317.
67. Brabant G, Peccoz PB, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH?. J Clin Endocrin Metab. 2006;154:633–637.
68. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devoix B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of disease. Thyroid. 2003;13(1):3–126.
69. Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. Thyroid. 2003;13:803–810.
70. Jensen E, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, Hansen PS, Brix TH, Kyvik KO. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. Clinical Chemistry: Laboratory Medicine. 2004;42:824–832.

71. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *C Endocrinol.* 2005;62:487–491.
72. Manji N, Boelaert K, Sheppard M C, Holdert R L, Gough S C, Franklyn J A. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *C Endocrinol.* 2006;64:125–128.
73. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Reviews.* 2002;23:38–89.
74. Kohrle J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. *Mol Cell Endocrinol.* 1999;151(1–2):103–19.
75. Koerner D, Schwartz H, Surks MI, Oppenheimer JH, Jorgensen EC. Binding of Selected Iodothyronin Analogues to Receptor Sites of Isolated Rat Hepatic Nuclei: High Correlation Between Structural Requirements for Nuclear Binding and Biological Activity. *J Biol Chem.* 1975;250:6417-6423.
76. Glass CK, Holloway JM. Regulation of Gene Expression by The Thyroid Hormone Receptor. *Biochem Biophys Acta.* 1990;1032:157-176.
77. Brent GA, Moore DD, Larsen PR. Thyroid Hormone Regulation of Gene Expression. *Ann Rev Physiol.* 1991;53:17-35.
78. Brabant G, Brabant A, Ranft U, Ocran K, Kohrle J, Hesch RD. Circadian and pulsatile thyrotropin secretion in euthyroid man under the influence of thyroid hormone and glucocorticoid administration. *J Clin Endocrin Metab.* 1987;65:83–88.
79. Leonard JL, Koehrlle J. *Intracellular Pathways of Iodothyronine Metabolism* Philadelphia, PA, USA: Lippincot Williams & Wilkins. 2000;5:631-633.

80. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, Van Toor H, Visser TJ, Van Den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrin Metab.* 2003;88:3202-3211.
81. Celi FS, Canettieri G, Yarnall DP, Burns DK, Andreoli M, Shuldiner AR, et al. Genomic characterization of the coding region of the human type II 59-deiodinase gene. *Mol Cell Endocrinol.* 1998;141(1-2):49-52.
82. Casla A, Rovira A, Wells JA, Dohm GL. Increased glucose transporter (GLUT4) protein expression in hyperthyroidism. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1990;171(1):182-188.
83. Eravci M, Pinna G, Meinhold H, Baumgartner A. Effects of pharmacological and nonpharmacological treatments on thyroid hormone metabolism and concentration in rat brain. *Endocrinology.* 2000;141:1027-1040.
84. Berry MJ, Grieco D, Taylor BA, Maia AL, Kieffer JD, Beamer W, Glover E, et al. Physiological and genetic analyses of inbred mouse strains with a type Iiodothyronine 50 deiodinase deficiency. *J C Investigation.* 1993;92:1517-1528.
85. Bianco AC, Silva JE. Intracellular conversion of thyroxine to triiodothyronine is required for the optimal thermogenic function of brown adipose tissue. *J Clin Invest.* 1987;79:295–300.
86. Wang H, Li R-L, Feng G Y, Clair D St, Zhang F-C, Yang M-S, et al, Positive association of the DIO2 (deiodinase type 2) gene with mental retardation in the iodine-deficient areas of China *J Med Genet.* 2004;41:585-590.
87. Grarup N, Andersen MK, Andreasen CH, Albrechtsen A, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, et al. Studies of the common DIO2 Thr92Ala polymorphism and metabolic phenotypes in 7342 Danish white subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):363-366.
88. Torrance CJ, Devente JE, Jones JO, Dohm GL. Effects of thyroid hormone on GLUT 4 glucose transporter gene expression and NIDDM in rats. *Endocrinology.* 1995;138:1204-1214.

89. Richardson JM, Pessin JE. Identification of a skeletal musclespecific regulatory domain in the rat GLUT4/muscle-fat gene. *J Biol Chem.* 1993;268:21021-21027.
90. Almind K, Doria A, Kahn CR. Putting the genes for type II diabetes on the map. *Nat Med.* 2001;7:277-279.
91. Mirella F, Isabella T, Salvatore D C, Valentina G, Alessia Colosimo. Interaction of DIO2 T92A and PPAR<sub>2</sub> P12A polymorphisms in the modulation of metabolic syndrome. *Obesity.* 2007;15:2889-2895.
92. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:245-264.
93. Kanaya A M, Haris F, Volpato S, Pérez-Stable EJ, Haris T, Douglas C, et al. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population. *Arch Intern Med.* 2002;162:773-779.
94. Weintraub BD, Gesundheit N, Taylor T, Gyves PW. Effect of TRH on TSH glycosylation and biological action. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;553:205-213.
95. Blake NG, Eckland DJ, Foster OJ, Lightman SL. Inhibition of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid during food deprivation. *Endocrinology.* 1991;129(5):2714-8.
96. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature.* 1996;382:250-252.
97. Kralik A, Eder K, Kirchgessner M. Influence of zinc and selenium deficiency on parameters relating to thyroid hormone metabolism. *Horm Metab.* 1996;28:223-226.
98. Wu Z, Puigserver P, Andersson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha V, et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell Press.* 1999;98:115-124.

99. Harper ME, Ballantyne JS, Leach M, Brand MD. Effects of thyroid hormones on oxidative phosphorylation. *Biochem Soc Trans.*1993;21:785-792.
100. Leijendekker WJ, Van Hardeveld C, Elzinga G. Heat production during contraction in skeletal muscle of hypothyroid mice. *Am J Physiol.* 1987;253:214-220.
101. Brown GC. Control of respiration and ATP synthesis in mammalian mitochondria and cells. *Biochem J.* 1992;284:1-3.
102. O'Brien J, Block BA. Effects on Ca<sup>2+</sup> on oxidative phosphorylation in mitochondria from the thermogenic organ of marlin. *J Exp Biol.* 1996;199:2679-2687.
103. Bartha T, Kim S W, Salvatore D, Gereben B, Tu HM. Characterization of the 5V-flanking and 5V untranslated regions of the cyclic adenosine 3V5V-monophosphate-responsive human type 2 iodothyronine deiodinase gene. *Endocrinology.* 2000;141:229-237.
104. Hernandez A, Obregon MJ. Triiodothyronine amplifies the adrenergic stimulation of uncoupling protein expression on rat brown adipocytes. *Am J Physiol. Endocrinol Metab.* 2000;278:769-777.
105. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A. Cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell.* 1998;92:829-839.
106. Bouchard C, Perusse L, Chagnon YC, Warden C, Ricquier D. Linkage between markers in the vicinity of the uncoupling protein-2 gene and resting metabolic rate in humans. *Hum Mol Genet.* 1997;6:1887-1889.
107. Valve R, Heikkinen S, Rissanen A, Laakso M, Uusitupa M. Synergistic effect of polymorphism in uncoupling protein-1 and beta-3 adrenergic receptor genes and basal metabolic rate in obese Finns. *Diabetologia.* 1998;41:357-361.

108. Lossa S, Lionetti L, Mollica M P, Crescenzo R, Barletta A, Liverini G. Fat balance and serum leptin concentration in normal hypothyroid and hyperthyroid rats. *Int J Obes.* 2001;24:417-425.
109. Esterbauer H, Oberkofler H, Krempler F, Patsch W. Human peroxisome proliferator activated receptor gamma-coactivator 1(PPARGC1) gene: cDNA sequence, genomic organization, chromosomal localization and tissue expression. *Genomics.* 1999;62:98-102.
110. Nauman A, Nauman J, Sypnienska G, Thyroxin 5 $\alpha$  deiodinase in human adipose tissue. *Obesity in Europe.* 1989;(88):177-183.
111. Katzeff HL, Selgrad C. Impaired peripheral thyroid hormone metabolism in genetic obesity. *Endocrinology.* 1993;132:989-995.
112. Al-Abadni H, Hoffer LJ, Siwa JE. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;83:1118-1159.
113. Krotkiewski M, Holm G, Shono N. Small doses of triiodothyronine can change some risk factors associated with abdominal obesity. *Int J Obes.* 1997;21:922-929.
114. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity *Eur J pharmacol.* 2002;(440):85-98.
115. Moncayo R, Moncayo H, Virgolini I. Reference values for thyrotropin. *Thyroid.* 2005;15:1204-1205.
116. Vierhapper H. Assessment of thyroid gland function in unwanted infertility, indications for TRH test and clinical impact from the viewpoint of the endocrinologist. *Acta Med Austriaca.* 1997;24:133-135.
117. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nuc Acid Res.* 1998;16:1215.



118. Mullis K B, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods in Enzymology*. 1987;155:335-350.

119. Strachan T, Tead AP, *Human Molecular Genetics*, Bios Scientific Publishers (2<sup>nd</sup> ed ).1999;273.

120. Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A, Aksu H, Keleş I, Uslu N, et al. Erişkinlerimizde Obezite ve santral Obezite göstergeleri ve ilişkileri: 1990-98'de düşündürücü obezite artışı erkeklerde daha belirgin. *Türk Kardiyoloji Arşivi*. 1999;27:209-17.

121. Akarsu E, Kayış M, Aktaran Ş. Gaziantep'te yaşayan erişkinlerde obezite sıklığı ve obeziteyle ilişkili bazı faktörler. *Diabet Bilimi*. 2004;2(6):256-261.

122. Peeters PR, Van Den Beld AW, Attalki H, Toor HV, Rijke YB, Kuiper JM, et al. A new polymorphism in the type II deiodinase gene is associated with circulating thyroid hormone parameters *Am J Physiol Endocrinol Metab*. First published. 2005;289:75-81.