



**T.C**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÖTİROİD BİREYLERDE İNSÜLİN DİRENCİ**

**Dr. İSMAİL KORKUT**

**İç Hastalıkları**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. KAMİLE GÜL**  
**KAHRAMANMARAŞ**

**2013**

# İçindekiler

<b>1-GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>9</b>
<b>2-GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>10</b>
2.1. Tiroid Anatomisi .....	10
2.2. Tiroid Fizyolojisi.....	10
2.3. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri.....	12
2.3.1. Fötal gelişim üzerine etkileri.....	13
2.3.2. Kardiyovasküler ve katekoleminerjik etkileri.....	13
2.3.3. Pulmoner etkiler.....	14
2.3.4. Hematopoetik etkiler.....	14
2.3.5. Gastrointestinal etkiler.....	14
2.3.6. İskelet ve nöromusküler etkiler .....	14
2.3.7. Yağ ve karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri.....	15
2.3.8. Endokrin etkileri .....	15
2.4. İnsülin .....	16
2.4.1. İnsülin molekülünün yapısı .....	16
2.4.2. İnsülin sekresyonu .....	16
2.4.3. İnsülin reseptörü ve sinyal mekanizması .....	17
2.4.4. İnsülinin metabolik etkileri .....	19
2.5. İnsülin Direnci.....	20
2.5.1. Tanım .....	20
2.5.2. Direnç mekanizmaları .....	20
2.5.3. İnsülin direnci nedenleri .....	22
2.5.4. Karaciğerde insülin direnci .....	22
2.5.5. Kas ve yağ dokuda insülin direnci.....	23
2.5.6. Beyinde insülin direnci.....	23
2.5.7. Beta hücresinde insülin direnci.....	24
2.5.8. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri .....	24
2.5.9. Homeostasis model assesment (HOMA).....	24
2.5.10. İnsülin direnci, yağ asitleri ve lipid metabolizması.....	25
2.5.11. Tiroid hormonları ve insülin direnci.....	26
2.5.12. Koroner arter hastalığı ve Karotis intima media kalınlığı.....	32
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM</b> .....	<b>33</b>
3.1. Çalışma Gurubu .....	33
3.2. Çalışmaya Kabul ve Dışlama Kriterleri.....	34
3.3. Çalışma Grubuna Uygulanan Değerlendirmeler .....	34
3.4. Laboratuvar Analizleri .....	34
3.5. İnsülin direncinin değerlendirilmesi.....	35
3.6. Karotis İntima Media Kalınlığının ölçümü: .....	35
3.7. İstatistiksel Değerlendirme .....	36
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>36</b>
4.1. Grupların karşılaştırılması .....	37
4.2. Korelasyon analizi.....	39
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>40</b>
<b>6. SONUÇ</b> .....	<b>47</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>50</b>

## TEŞEKKÜR

Tezimin gerçekleşmesi için gerekli ortamı hazırlayan ve araştırmanın planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda bana danışmanlık yaparak yardımlarını esirgemeyen tez hocam Doç.Dr. Kamile GÜL'e, asistanlık eğitimim sırasında bana emek veren sayın hocalarım; Prof.Dr. Bülent KANTARÇEKEN, Prof.Dr. Ekrem DOĞAN, Prof.Dr. Mehmet SAYARLIOĞLU, Prof.Dr. Hayriye SAYARLIOĞLU, Doç.Dr. Ali ÇETİNKAYA, Yrd. Doç.Dr. Ozan BALAKAN ve aramızdan ayrılıp Gaziantep üniversitesi'ne geçiş yapan Doç.Dr. Mesut ÖZKAYA'ya; beraber çalışmaktan onur ve gurur duyduğum İç Hastalıkları A.B.D'da ki asistan arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım ve çalışma arkadaşlarıma; ayrıca tüm emekleri için Dr.Murat SAHİN'e tesekkür ederim.

Beni büyütüp bu asamaya getiren annem Şenel KORKUT ve babam Yusuf KORKUT'a, her zaman yanımda olan eşim Esra KORKUT'a, kızım Ilgın KORKUT ve oğlum Ilgar KORKUT'a çok tesekkür ederim.

Dr.İsmail KORKUT  
Kahramanmaraş-2013

## **TABLO LİSTESİ**

**Tablo 1 İnsülinin endokrin etkileri**

**Tablo 2 İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ile ilişkili bozukluklar**

**Tablo 3 İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ile ilişkili klinik**

**Sendromlar**

**Tablo 4: Çalışma grupları arasındaki laboratuvar ve ultrasonografik verilerin karşılaştırılması**

**Tablo 5: Değişkenlerin HOMA-IR ve KİMK ile korelasyon analizi**

## KISALTMALAR

AKŞ:	Açlık kan şekeri
Ark:	Arkadaşları
Akt2:	Protein kinaz B
ATP:	Adenozin trifosfat
ChREBP:	Carbohydrate-response element-binding protein
CIGMA:	Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli
DIT:	Diiodotirozin
DM:	Diyabetes Mellitus
ELİSA:	Enzyme linked immunosorbent assay
Gab-1:	Büyüme faktör reseptör-2 ilişkili bağlayıcı protein-1
GLUT-1:	Glukoz transporter 1
GLUT-2:	Glukoz transporter 2
GLUT-4:	Glukoz transporter 4
GnRH:	Gonodotropin salgılatıcı hormon
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	Hidrojen peroksid
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HECT:	Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi
HIF-1 $\alpha$ :	Hypoxia-inducible factor 1
HMW:	Yüksek moleküler ağırlıklı
HOMA:	Homeostasis Model Assesment
IDF:	İnternational Diabetes Federation
IL:	İnterlökin
IRS:	İnsülin reseptör substrat
IRS-2:	İnsülin reseptör substrat 2
IU:	İnternasyonal ünite
İD:	İnsülin direnci
KİMK:	Karotis intima media kalınlığı
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
Ml:	Mililitre
m-RNA:	Haberci DNA
MIT:	Monoiodotirozin
MS:	Metabolik sendrom
NIS:	Sodyum-iyot simporter

OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
PEPCK:	Fosfoenolpirüvat karboksikinaz
PGC-1 alpha:	PPAR gamma coactivator-1 alpha
PI3K:	Fosfadidilinsitol-3 kinaz
PIP3:	Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat
PKB:	Protein kinaz B
PPAR $\alpha$ :	Peroksizom proliferator-activated receptor $\alpha$
PPAR $\gamma$ :	Peroksisom proliferator activated reseptor $\gamma$
PTPaz:	Fosfotirozin fosfataz
PTU:	Propiltiourasil
RIA:	Radioimmunoassay
sT3:	Serbest triiodotironin
sT4:	Serbest tiroksin
T3:	Triiodotironin
T4:	Tetraiodotironin, levotiroksin
TBG:	Tiroksin-baglayıcı globülin
TBPA:	Tiroksin-baglayıcı prealbümin, transtiretin
TG:	Trigliserid
TNF- $\alpha$ :	Tumor necrosis factor $\alpha$
TPO:	Tiroid peroksidaz
TR:	Tiroid hormon reseptörü
TRE:	Thyroid responsive element
TRH:	Tirotropin salgılatan hormon
TSH:	Tirotropin/ Tiroid Stimülan Hormon
UCP3:	Uncoupling protein 3
VLDL:	Çok düşük dansiteli lipoprotein
QUICKI:	The quantitative insulin-sensitivity check index

## ÖZET

Normal insülin konsantrasyonları için subnormal biyolojik yanıt olarak tanımlanabilen insülin direnci birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. İnsülin direnci, karaciğerde glukoz yapımının baskılanmasında yetersizlik olması, iskelet kasında ve yağ dokusunda insülinle uyarılmış glukoz transportunda ve metabolizmasında bozulma olmasıyla sonuçlanır. Tiroid hormonları değişik organlarda insülin için hem agonistik hem de antagonistik etki gösterir. Bu olay bir denge halindedir ve tiroid hormon fonksiyonlarında değişiklik bu dengeyi bozarak karbonhidrat metabolizmasında bozukluklara yol açabilir. Yapılan çalışmalarda hipotiroidizmlili ve hipertiroidizmlili hastalarda insülin direnci hakkında çeliskili sonuçlar elde edilmiştir, hatta ötiroid olarak kabul edilen normal değerlerde dahi insülin duyarlılığını değişebileceği şeklinde verilerde mevcuttur. Sonuç olarak tiroidin morfolojik/fonksiyonel anormallikleri ile insülin direnci arasında olabilecek bir ilişki araştırmacıların her zaman ilgisini çekmektedir. Bu çalışmada bizim amacımız ötiroid hastalarda normal sınırlar içerisinde de olsa TSH, ST3, ST4 düzeyleri ile insülin direnci arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

Çalışmaya bilinen kronik hastalık, tiroid hastalığı, obezite (Vücut kitle indeksi>30) ve ilişkili hastalık öyküsü olmayan, tiroid fonksiyon testlerini, kan şekerini ve insülin düzeyini etkileyen ilaç kullanmayan, labratuvar olarak ötiroid, 57'si erkek, 47'si kadın toplam 104 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Bireylerde vücut kitle indeksi, bel çevresi, açlık plazma glukozu, insülin düzeyi, lipid profili, değerlendirildi. Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) ile insülin direnci hesaplandı, 13 mhz lineer prob ile KİMK (Karotis intima media kalınlığı) ölçüldü. Daha sonra hastalar TSH düzeylerine göre 2 gruba ayrıldı. TSH değerleri 2 mIU/L ve altı olan hastalar grup 1 ve 2'nin üstü olan hastalar grup 2 olarak sınıflandırıldı. Daha sonra 2 grup kendi arasında karşılaştırıldı ve korelasyon analizleri yapıldı.

Grup1'in ortalama TSH düzeyi  $1,32\pm 0,34$  ve grup 2'nin ortalama TSH düzeyi  $2,79\pm 0,65$  ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Gruplar arasında yaş, BMI, Bel çevresi, sistolik ve diastolik tansiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Ayrıca açlık kan şekeri, trigliserid, LDL ve HDL düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). sT4 istatistiksel olarak anlamsız olmakla beraber grup 2'de daha düşük(sırasıyla  $1,13\pm 0,15$  ng/ml;  $1,09\pm 0,16$  ng/ml), sT3 ise grup 2 de daha yüksekti (sırasıyla  $3,11\pm 0,35$  pg/ml,  $3,27\pm 0,50$  pg/ml). Açlık insülin düzeyi ve HOMA yöntemi ile ölçülen insülin rezistansı (HOMA-IR), TSH'sı 2 nin üstünde olan grup 2'de grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak ölçüde daha yüksekti(HOMA-IR grup 1  $0,80\pm 0,51$ , grup 2  $1,63\pm 1,70$ , açlık insülin düzeyi grup 1:  $3,83\pm 2,23$  IU/ml, grup 2:  $7,56\pm 7,54$  IU/ml)( $p=0,003$ ). Grup 2'de ortalama KİMK değeri grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak ölçüde daha yüksekti(grup 1  $0,056\pm 0,01$  mm, grup 2  $0,058\pm 0,01$  mm) ( $p=0,048$ ).

Çalışmamızda ötiroid hastalarda TSH düzeyi normal sınırlar içerisinde olsa bile TSH düzeyi ile insülin direnci arasında ilişki olduğunu gösterdik. TSH düzeyi 2'nin üstüne çıktıkça insülin direnci artmakta ve insülin direnci ile ateroskleroz arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu gösteren yayınları destekler nitelikte bu hastaların karotis intima media kalınlıkları da artmış bulunmaktadır. Bu sonuç şöyle bir soruyu da akıllara getiriyor; TSH'nın normal aralığının daha dar mı olması gerekiyor?. bu soruya cevap verebilmek için de daha fazla ötiroid hastanın alındığı daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Ötiroid, TSH, karotis intima media kalınlığı, insülin direnci, LDL

## ABSTRACT

Insulin resistance is defined as a subnormal biologic response to normal insulin concentrations and related to many diseases. Insulin resistance may cause insufficient suppression of hepatic glucose production, impairment of glucose metabolism and transport in muscle and adipose tissues. Thyroid hormones act both insulin agonistic and antagonistic in different organs. However it occurs with a balance, thyroid dysfunction may break this balance and impair carbohydrate metabolism. Studies that evaluate the relationship between insulin resistance and hypo-hyperthyroidism have conflicting results, even euthyroid status was shown to change insulin sensitivity. As a result the association between insulin resistance and thyroid morphologic/functional abnormalities is always attractive to investigators. In this study our aim is to investigate the association between TSH, free T4, free T3 levels and insulin resistance in euthyroid patients.

Euthyroid 57 male, 47 female total 104 patients were involved to study, patients that use any drug that affects thyroid, insulin and glucose levels and have any chronic disease, thyroid disease and obesity were excluded. Body mass index, waist circumference, fasting glucose levels, insulin levels, lipid profiles of patients were evaluated. Insulin resistance was measured with Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR), carotis intima media thickness were measured with a 13 Mhz linear ultrasound probe. Patients were classified as 2 groups due to TSH levels, the patients with TSH levels below 2 mIU/L were defined as group 1 and patients with TSH levels above 2 mIU/L were defined as group 2. Two groups were compared and correlation analysis were made.

Mean TSH values of group 1 and group 2 patients were  $1,32 \pm 0,34$  mIU/L and  $2,79 \pm 0,65$  mIU/L respectively and difference was statistically significant ( $p < 0,001$ ). There was not any significant difference between groups in terms of age, body mass index, waist circumference, systolic and diastolic hypertension, fasting blood glucose, triglyceride, LDL, and HDL levels. Free T4 levels were lower in group 2 ( $1,13 \pm 0,15$  ng/ml;  $1,09 \pm 0,16$  ng/ml), free T3 levels ( $3,11 \pm 0,35$  pg/ml,  $3,27 \pm 0,50$  pg/ml) were higher in group 2 but both findings were statistically insignificant. Fasting insulin levels and insulin resistance that measured with HOMA-IR method were higher in patients with TSH levels above 2 (group 2) when compared with group 1 and these findings were statistically significant (HOMA-IR group 1  $0,80 \pm 0,51$ , grup 2  $1,63 \pm 1,70$ , fasting insulin levels  $3,83 \pm 2,23$  IU/ml, grup 2' de  $7,56 \pm 7,54$  IU/ml) ( $p = 0,003$ ). Carotis intima media thickness values were higher in group 2 and this finding was statistically significant. (group 1  $0,056 \pm 0,01$  mm, group 2  $0,058 \pm 0,01$  mm) ( $p = 0,048$ ).

Our study revealed that even in euthyroid patients normal TSH levels may be related to insulin resistance. As TSH values exceeding 2 mIU/L, insulin resistance develops and due to relationship between insulin resistance and atherosclerosis carotis intima media thickness increases as well. These results raise questions whether current normal TSH levels are actually normal? And should it be narrower?, to answer these questions more detailed studies with euthyroid population are required.

Key words: Euthyroid, TSH, Carotis intima media thickness, Insulin resistance, LDL



## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

İnsülin direnci, serum glukoz konsantrasyonunu belli bir seviyede tutmak için normalde gerekli olan insülinde daha fazlasına ihtiyaç duyulmasını ifade eder. En sık neden santral obezite iken normal kilolu kişilerde de görülebilir. Yağ dokusundan fazla miktarda salgılanan serbest yağ asitlerinin insülin sinyalini doğrudan etkilemesi; kaslarda glukoz alımını azaltır ve karaciğerde glukoneogenezi artırır<sup>1</sup>. İnsülin direnci, metabolik sendrom bileşenlerinden biridir. Pankreas beta hücrelerinin artmış insülin ihtiyacına yeterli cevap verememesi sonucu tip 2 diyabet gelişir. İnsülin direnci, ayrıca, obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon gibi hastalıkların da önemli bir özelliğidir<sup>2</sup>. İnsülin direnci tanısında altın standart öglisemik-hiperinsülinemik klamp yöntemidir. Ancak bu tekniğin uygulanması zor olduğundan Homeostasis Model Assessment (HOMA) ve The quantitative insulin-sensitivity check index (QUICKI) gibi matematiksel modeller klinikte daha sık kullanılmaktadır<sup>3 4</sup>. Bu yöntemlerle, açlık plazma insülini ve glukoz kullanılarak insülin direnci hesaplanabilmektedir.

Tiroid hormonlarının bazal metabolizma ve lipid metabolizması üzerinde önemli rolü vardır. Ayrıca tirotoksikozlu hastaların birçoğunda glukoz intoleransı olduğu ve fazla miktarda salgılanan tiroid hormonunun karaciğer ve periferik dokuda insülin direncine neden olduğu bilinmektedir. Oluşan insülin direncinin mekanizmasını açıklayacak çalışmalardan biri L-tiroksin tedavisinin ratlarda pankreas beta hücrelerinde apoptoza yol açtığını gösteren çalışmadır<sup>5</sup>. Beta hücre disfonksiyonu, insülin direnci ve artmış glukoneogenez gibi mekanizmalar öne sürülmekle birlikte, deneysel modellerden elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Çalışmalarda tirotoksik hastalarda ve deneysel modellerde artmış, azalmış ve normal insülin yanıtları alınmıştır<sup>6,7</sup>. Hastalarda ötiroidizm sağlandığında glukoz toleransında iyileşme veya normalleşme olabilir<sup>8</sup>. Tirotoksikozlu hastalarda hızlı gastrik boşalmanın ve devamındaki glukoz emiliminin postprandiyal hiperglisemiye neden olduğu düşünülmektedir. Postprandial hiperglisemi ise artmış insülin cevabına yol açar. Fukuchi ve ark'nın yaptığı bir çalışmada intraperitoneal olarak tiroksin verilen farelerde anormal glukoz toleransının pankreatik hücre cevabında azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir<sup>9</sup>. Hipotiroidizm için de bazı özel metabolik değişiklikler söz konusudur. Tavşanların metimazol ile hipotiroid yapıldığı bir çalışmada insüline glisemik cevabın değişmediği savunulurken ratların propiltiourasil (PTU) ile hipotiroid yapıldığı bir diğer çalışmada kas ve yağ dokusunda

glukoz kullanımının azaldığı, hipotiroidizmin azalmış insülin cevabı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir<sup>10,11</sup>. Bu konuda yapılan çalışmalarda da hipotiroidizm ile insülin direnci arasındaki ilişki konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir<sup>11,12,13</sup>.

Görüldüğü gibi hipotiroidizimli ve tirotoksikozlu hastalarda insülin direnci hakkında yapılan çalışmalar farklı sonuçlar vermektedir. Bu çalışmanın amacı ötiroid hastalarda tiroid fonksiyon testleri ile insülin direnci arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

## **2-GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tiroid Anatomisi**

İnsandaki en büyük endokrin bez tiroid bezidir. Tiroid kartilajının alt yarısında, krikoid kartilaj ve üst 5. veya 6. trakeal halka üzerinde uzanır<sup>14</sup>. Tiroid sağ ve sol loblardan oluşur ve bu iki lob, trakea ve krikoid kartilajın önünde bulunan 0,5 cm. uzunluğunda olabilen istmus ile birbirine bağlanır. Doğumda 1-2 gram olan tiroid bezi erişkinde 10-20 grama ulaşır, oldukça vasküler ve yumuşak yapılıdır.

### **2.2. Tiroid Fizyolojisi**

Tiroid bezinin görevi tiroid hormonları olarak bilinen tetraiodotironin (T4) ve triiodotironin (T3) sentez ve salınımıdır. Tiroid hormon sentezi yaklaşık 11. gestasyonel haftada başlar<sup>15</sup>. Bu hormonlar büyüme, gelişme sırasında hücre farklılaşmasında kritik rol oynarlar ve termojenik ve metabolik homeostazda görev alırlar. Tiroid hormonlarının sekresyonlarının en önemli düzenleyicisi pitüiter bezden salınan tirotropindir (Tiroid stimüle edici hormon-TSH). Tirotropin de hipotalamus tarafından salınan tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) tarafından kontrol edilir.

Tiroid bezi dış çevresi tiroid follikül hücrelerinden oluşan değişik büyüklüklerde folliküllerden oluşur. Folliküler hücrelerin ortasında tiroid hormonlarının öncülü olan tiroglobulin'den zengin kolloid bulunmaktadır. Tiroid follikül hücrelerinin bazolateral yüzeyleri kan akımı, apikal yüzeyleri ise folliküler boşluk ile temasdadır. TSH'nın bazolateral yüzeydeki tiroide özgü Gprotein coupled reseptörlere bağlanması ile tiroid

hormon sentez ve salınımını uyararak ve tiroid farklılaşmasını ve proliferasyonunu arttıran birçok sinyal yollarını aktive eder. Sonuçta folliküler boşluktan tiroglobulin emilimi ve tiroid hormon sentezi gerçekleşir.

Ön hipofizden salınan TSH, glikoprotein yapıdadır ve  $\alpha$ - $\beta$  alt ünitelerinden oluşur. TSH sekresyonu, hipotalamusdan TRH'nin stimulan ve somatostatinin inhibitör etkileri ile kontrol edilir. Tiroid hormonları TSH sentezi ve salınımını inhibe ederler, ayrıca TRH salınımını azaltırlar. Glukokortikoid majör düzenleyicisi değildirler fakat bazı patolojik durumlarda rol oynayabilirler ve fazlalıkları durumunda hipofizin TRH'ya sensitivitesini azaltarak TSH'yı azaltırlar. Hipotiroidizmde TRH'nin stimulan etkisi artar. TSH salınımı, dopamin ve somatostatin ile de baskılanır.

Tiroid hormon yapımı ve salınımı birçok basamakta kontrol edilen bir dizi olaylar sonucu gelişir. İyot, tiroid hormon sentezinde hız kısıtlayıcı substrattır. Tiroid hormon sentezi diyetle alımın yeterliliğine bağlıdır. Günde yaklaşık 150 mikrogram iyot alınır ve alınan iyot serum proteinlerine bağlanır. İyot tuzlarının tiroid follikülü içinde yoğunlaşması gerekir ve bu görev tiroid folliküler hücrelerin bazolateral zarında bulunan sodyum-iyot simporter (NIS) tarafından gerçekleştirilir. Düşük iyot seviyelerinde NIS miktarını artırarak ve iyot alımı uyarılır, dolaşımda yüksek iyot bulunması ise NIS ekspresyonunu ve iyot alımını baskılar. Folliküler boşluğa iyot geçişini ise apikal yüzeyde bulunan bir diğer iyot taşıyıcısı olan pendrin sağlar. Apikal zarın boşluk tarafında iyot, tiroid peroksidazın (TPO) katalize ettiği bir reaksiyonla oksitlenir. Meydana gelen aktif iyot, TPO tarafından katalize edilerek tiroglobulindeki tirozil moleküllerini iyotlar. Bu işleme iyodinizasyon veya organifikasyon denir. Sonuç olarak monoiodotirozinler (MIT) ve diiodotirozinler (DIT) meydana gelir. Tiroglobulin molekülünde, iki molekül DIT birleşerek T<sub>4</sub>, MIT ve DIT molekülleri birleşerek T<sub>3</sub>'ü oluşturur. İyodotirozin moleküllerinin birleşmesini de TPO katalize eder. İyotlanmış tiroglobulin folliküler boşlukta kolloid olarak depolanır ve ihtiyaç halinde folliküler hücrelere alınarak lizozomlardaki proteolitik enzimler tarafından parçalanır. Parçalanma sonrası oluşan aktif tiroid hormonlarının % 80'i T<sub>4</sub>, % 20'si ise T<sub>3</sub>'dür. Oluşan inaktif tirozinler ise iyodotirozin deiodinaz ile iyottan ayrılır. Ortaya çıkan iyodun büyük kısmı tekrar hormon sentezinde kullanılır, az bir kısmı da tiroid dışına çıkar<sup>16</sup>. TSH'nin folliküler hücrelerde reseptörüne bağlanması iyodinizasyonu artırır. Hücre içi iyot konsantrasyonu arttıkça iyot alımı azalır ve organifikasyon geçici olarak durdurulur.

Dolaşıma salınan T4, T3'ten yaklaşık olarak 20 katı fazladır. Tiroid hormonları hidrofobik oldukları için proteinlere bağlanmaları gerekmektedir. Bu proteinlerin başlıcaları, tiroksin- bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin (diğer ismi tiroksin-bağlayıcı prealbümin, TBPA) ve albumindir. TBG tiroid hormonlarına afinitesi yüksek olduğundan T3 ve T4' ün %75- 80'ini bağlar. Albuminin afinitesi düşüktür ancak yüksek plazma konsantrasyonu nedeniyle T4'ün %5-10'unu, T3'ün %25-30'unu bağlar. Transtiretin T4'ün %15-20'sini bağlarken, taşıdığı T3 miktarı çok azdır. T4'ün %0.04'ü ve T3'ün %0,4'ü dolaşımda serbest olarak bulunur ve dokular tarafından kullanılabilen aktif fraksiyondur.

Tiroid bezinin asıl ürünü olan T4, daha potent olan T3 için bir prohormondur. T4'ün etkili olabilmesi için T3'e dönüşmesi gerekmektedir. Oluşan T3'ün yaklaşık %80'i T4'ün monodeiodinasyonu ile meydana gelir. T3 biyolojik olarak daha aktiftir çünkü nükleer T3 reseptörlerine bağlanma afinitesi daha fazladır.

Tiroid hormonları etkilerini tiroid hormon reseptörleri (TR) üzerinden gösterirler. TR reseptörleri  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki izoform halinde bulunurlar<sup>17</sup> ve farklı dokularda konsantrasyonları değişiklik gösterir. Beyin, böbrek, kalp, gonadlar ve kasda TR $\alpha$  eksprese edilirken, karaciğerde ve negatif feedback mekanizmasının çalışmasını sağlayacak şekilde hipofiz bezinde TR $\beta$  eksprese edilirler. Kalp kasında her ikisi de vardır. Her iki reseptöre de Tiroid hormonları benzer afinite gösterir fakat T3'ün iki reseptöre afinitesi yaklaşık 10-15 kat fazladır.

Tiroid hormonları büyüme, gelişme ve metabolizma gibi birçok hücrel ve fizyolojik aktivitenin düzenlenmesinde rol alırlar. Özellikle fetal dönemde ve erken çocukluk da olmak üzere erişkin yasa gelene kadar mental ve fiziksel gelişim üzerinde önemli etkileri vardır. Erişkinde tiroid hormonlarının esas etkileri oksijen kullanımı, protein, karbonhidrat, lipid ve vitamin metabolizması üzerinedir<sup>18</sup>.

### 2.3. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

T3'ün transkripsiyonel etkileri, tam etkinin elde edilmesi için karakteristik olarak saatler ya da günlere varan bir gecikme gösterir. Bu genomik faaliyetleri, doku büyümesi; beyin matürasyonu; kalorigenez ve oksijen tüketiminde artış gibi bir takım vital etkilerle birlikte, kalp, karaciğer, böbrekler, isketlet kası ve cilt üzerinde diğer spesifik etkileri bulunmaktadır. Ancak, T3'ün, pituitier tip 2 5'-deiyodinazı azaltması ve

bazı dokularda indükleyebildiği glukoz ve aminoasit transportunu arttırılması gibi bazı etkilerinin genomik olmadığına inanılmaktadır. Tiroid hormonlarının bazı spesifik etkileri aşağıda özetlenmiştir.

### **2.3.1. Fötal gelişim üzerine etkileri**

Tiroid dokusu tarafından iyodun konsantre edilmesi ve pituiter TSH, insan fetusunda gebeliğin 11. haftası civarında ortaya çıkar <sup>19</sup>. Yüksek plesantal tip 3 5-deiyodinaz içeriği nedeni ile maternal T3 ve T4'ün büyük bir kısmı inaktive edilir ve fetal dolaşıma çok az serbest hormon ulaşır. Ancak anneden gelen bu küçük miktardaki serbest hormon, erken fetal beyin gelişimi için çok önemli olabilir. Gebeliğin 11. haftasından sonra, Fetüs büyük orandan kendi tiroid hormonu sekresyonuna bağımlıdır. Tiroid hormon gereksinimi farklı fetal dokularda da farklılıklar gösterir. Örneğin fetal karaciğer için gereksinim çok sınırlıyken, fetal beyin ve kalp için, özellikle terme yakın haftalarda, çok gereklidir <sup>20</sup>. Fötal tiroid hormonu sekresyonu yokluğunda fetüs bir miktar büyüyebilir, ancak beyin gelişimi ve iskelet olgunlaşması belirgin olarak bozulmuştur; bu da, özellikleri arasında mental retardasyon ve cücelik bulunan kretinizmle sonuçlanır.

### **2.3.2. Kardiyovasküler ve katekoleminerjik etkileri**

T3, sarkoplazmik retikulum Ca-ATPaz transkripsiyonunu uyararak, myokardiyal diyastolik relaksasyon hızını arttırır. Ayrıca, miyozin ağır zincirinin daha hızlı kontraktıl izoformları olan  $\beta$  izoformlarının ekspresyonunu arttırarak, sistolik fonksiyonun gelişmesine katkıda bulunur. Myokarda, T3 ayrıca Na-K ATPaz genlerinin farklı izoformlarının ekspresyonunu değiştirir, beta adrenerjik reseptörlerin ekspresyonunun artırır ve inhibitör G protein transducer Gi'nin konsantrasyonunu azaltır. T3 ayrıca sinoatriyal nodun hem depolarizasyon, hem de repolarizasyon hızlarını artırarak, kalp hızını arttırır. Sonuç olarak tiroid hormonları kalp üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etkilere sahiptir; bu da adrenerjik duyarlılık artışı ile birlikte, hipertroidizmdeki kalp hızı ve kontraktılite artışı ve hipotroidizmdeki aksi tablodan sorumludur <sup>21</sup>.

Tiroid hormonları, kalp ve iskelet kası, yağ dokusu ve lenfositlerde  $\beta$  adrenerjik reseptör sayısını artırır. Ayrıca, postreseptör bölgede katekolamin etkisini güçlendirebilirler. Tirotoksikozun çoğu klinik bulgusu, katekolaminlere duyarlılık artışını yansıtır gibi görünmektedir. Bunun yanında beta adrenerjik bloke edici

ajanlarla tedavi, tiroid hormon fazlalığının bu semptomimetik bulgularını kontrol etmede sıklıkla yardımcı olmaktadır.

### **2.3.3. Pulmoner etkiler**

Tiroid hormonları beyin kökü solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye ventilatuar cevaplarının korunmasını sağlar. Dolayısıyla ciddi hipotiroidizmli hastalarda hipoventilasyon ortaya çıkabilir. Solunum kas fonksiyonları da tiroid hormonları tarafından düzenlenmektedir.

### **2.3.4. Hematopoetik etkiler**

Hipertiroidizmde hücresele  $O_2$  artışı, eritropoetin üretiminde ve eritropoezde artışa yol açar. Ancak hemodilüsyon ve kırmızı hücre döngüsündeki artış nedeni ile kan hacmi genellikle artmamaktadır. Tiroid hormonları, eritrositlerin 2,3-difosfogliserat içeriklerini arttırarak, hemoglobinden  $O_2$ 'nin kolaylıkla ayrılmasını sağlarlar ve dokularda  $O_2$  kullanılabilirliğini arttırırlar. Hipotiroidizmde ise tam tersi durum oluşur.

### **2.3.5. Gastrointestinal etkiler**

Tiroid hormonları barsak motilitesini düzenlerler; bu da hipertiroidizmde motilite artışına ve hiperdefakasyona (örneğin oluşmuş barsak hareketlerinin sıklığında artışa) neden olabilir. Tersine hipotiroidizmde barsak geçişinde yavaşlama ve konstipasyon ortaya çıkar.

### **2.3.6. İskelet ve nöromusküler etkiler**

Tiroid hormonları kemik döngüsünü (turnover) uyarırlar; kemik rezorpsiyonunu ve daha az oranda da kemik oluşumunu arttırırlar. Sonuçta hipertiroidizm hiperkalsiüri ve daha az sıklıkla da hiperkalsemi ile ilişkili olabilir. Üstelik kronik tiroid hormonu fazlalığı ciddi kemik mineral kaybına neden olur.

Hipertiroidizmde iskelet kasında karakteristik proksimal miyopatiye yol açabilen, protein döngüsü (turnover) ve kaybında artış vardır. Ayrıca klinik olarak hipertiroidizmde hiperrefleksi hızında artış ve hipotiroidizmde gecikmiş derin tendon refleksi relaksasyon fazı vardır ve kas kontraksiyon ve relaksasyon hızında bir artış vardır. Hipertiroidizmde bir ince distal el tremoruda tipiktir. Yukarıda vurgulandığı gibi tiroid hormonları merkezi sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir ve fetal tiroid fonksiyonu yetersizliği ciddi mental retardasyonla sonuçlanır. Erişkinde hipertiroidizmde hiperaktivite ve hipotiroidizmde ağırlık çarpıcı olabilir.

### 2.3.7. Yağ ve karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri

Hipertroidizm hepatik glukoneogenezi ve glikojenolizi ve intestinal glukoz emilimini artırır. Böylece hipertroidizm diabetes mellitus olanlarda glisemik kontrolü kötüleştirebilir. Tiroid hormonları, kolesterol sentezi ve yıkımını arttırlar. Yıkım etkisi daha çok 'low density lipoprotein (LDL)' klerensini arttıran, hepatik LDL reseptör sayısında artışına bağlıdır. Dolayısıyla, hipotroidizmli hastalarda, total ve LDL kolesterol düzeyleri tipik olarak artmıştır; yağ asitleri ve gliserol dolaşan plazmaya salıverilmektedir.

### 2.3.8. Endokrin etkileri

Tiroid hormonları, bazı hormonların üretimini, cevabını ve metabolik klerensini değiştirir. Hipotroid çocuklarda büyüme hormonu salıverilmesinin bozulması, boyuna büyümeyi yavaşlatır. Hipotroidizm 'gonodotropin salgılatıcı hormon(GnRH)' ve gonodotropin sekresyonunu bozarak, gecikmiş puberteye neden olabilir. Diğer taraftan, primer hipotroidizm çok yüksek TSH düzeylerinin gonadotropin reseptörleri üzerine bir etkisi olarak, erken puberteye de neden olabilir. Erişkinde hipotroidizm etkilenmiş kadınların çok az bir kısmında hiperprolaktinemiye neden olabilir. Menoraji (uzamış ve ağır mensler) ve infertilite ile sonuçlanan anovülasyon, hipotroid kadınlarda sıktır. Hipotroid hastalarda hipotalamik-pituiter-adrenal aksında strese cevabı küntleşmiştir. Kortizol metabolik klerens hızının yavaşlaması, hipotroid durumda bunu telafi eder. Aksine ötiroidizmin sağlanması ise, nadiren adrenal yetersizliği tetikleyebilir; adrenal aksı etkileyen hastalığa bağlı olarak kortizol rezervi azalmış olan hastalarda kortizol metabolizması hızlanmıştır.

Hipertroidizmde androjenlerin östrojenlere arimatizasyonunun artışı ve seks-hormon bağlayıcı globulin düzeylerindeki artış, etkilenen erkeklerde görülen jinekomastiye katkıda bulunur. Hipertroidizm ayrıca, ovulasyon ve menslerin normal GnRH ve gonadotropin düzenlemesini bozarak, sırayla infertilite ve amenoreye neden olabilir. Tiroid disfonksiyonu ile ortaya çıkan tüm endokrin düzensizlikler, ötiroidizmi sağlama amaçlı uygun tedavi ile geri dönmektedir.

## 2.4. İnsülin

### 2.4.1. İnsülin molekülünün yapısı

İnsan insülin geni 11. kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir. Öncü molekülü 11500 molekül ağırlığında bir peptid olan preproinsülin ve mikrozomal enzimlerle proinsüline parçalanır. Golgi cisimciğinde proinsülin, insülin ve C-peptide ayrılır. Proinsülinin yarı ömrü, karaciğerde proteolitik enzimle yıkılmaya daha dayanıklı olduğundan, insülinin 3-4 katıdır. Yarı ömrünün uzun olmasından dolayı proinsülin dolaşımında daha fazla birikerek, bazal koşullarda immünoaktif insülinin %12-20'sini oluşturur. İnsan proinsülinin biyolojik aktivitesi insülinin %7-8'i kadardır. Proinsülin başlıca böbrekte yıkılır. C-peptid, beta hücrelerden insülin ile aynı miktarda salınır. İnsülinin 3-4 katı yarı ömre sahiptir<sup>22</sup>. C-peptid karaciğer tarafından ortadan kaldırılamaz ve başlıca yıkılım ve atılım yeri böbreklerdir<sup>23</sup>. Kanıtlanmış biyolojik aktivitesi olmamakla beraber, böbrek fonksiyonları üzerine direk etki ettiği, glikoz kullanımını arttırdığı ve insüline bağımlı diyabette otonom sinir sistemi üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmektedir<sup>24</sup>. İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından üretilen polipeptid yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Molekülü 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Zincirler birbirlerine iki disülfür köprüsüyle ile bağlanmıştır. Endojen insülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dakikadır. Başlıca karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere hedef dokularda insülinazlar tarafından katabolize edilir. Yaklaşık olarak insülinin % 50'si karaciğerden ilk geçiş esnasında uzaklaştırılır<sup>22</sup>.

### 2.4.2. İnsülin sekresyonu

Pankreastan normal erişkinde günde 30 IU insülin salgılanır<sup>22</sup>. 24 saatte salgılanan insülinin %50'si bazalde, kalanı yemeğe yanıt olarak salgılanır. İnsülin salgısı pulsatildir<sup>24</sup>. Açlıkta bazal insülin düzeyi 10 U/ml civarındadır. Yemekten 8-10 dakika sonra insülin düzeyi artmaya başlar, 30-45 dakika sonra en yüksek düzeye ulaşır. Bunu postprandial plazma glukozunda hızlı düşme izler ve glikoz 90-120 dakika içinde bazal düzeye iner<sup>22</sup>.

Bazal insülin salgısı, ekzojen uyarı olmaksızın, açlık durumunda salgılanan insülin miktarıdır. 80-100 mg/dl nin altındaki plazma glukoz düzeyleri insülin salgısını uyarmaz. Uyarılmış insülin salgısı, dışarıdan uyarıya cevaben ortaya çıkan salgılamadır.



*In vivo* koşullarda bu, sindirilmiş gıdalara karşı beta hücrelerinin yanıtıdır. İnsülin salınımının en güçlü uyarıcı glukozdur ve insülin yanıtı bifaziktir. Glukoz konsantrasyonu aniden arttığında, kısa süreli yüksek miktarda bir insülin salgısı oluşur (1. Faz). Eğer glukoz konsantrasyonu bu seviyede devam ederse, insülin salgısı yavaşça azalır ve sonra da dengeli bir düzeyde yükselmeye başlar (2. Faz) <sup>22</sup>. Yüksek glukoz ile uzun süre uyarıldığında (*in vitro* >4 Saat, *invivo* >24 saat), beta hücrelerinin glukoz yanıtında geçici desensitizasyon olur <sup>24</sup>.

İnsülin salınımının direkt uyarıcıları, glukoz, lösin, mannoz, vagal stimülasyon ve sülfonilüreler iken, kolesistokinin, sekretin, gastrin, gastrik inhibitör peptid ve glukagon benzeri peptid gibi enterik hormonlar, beta adrenerjik stimülasyon, arjinin ve yağ asitleri glukozun indüklediği insülin salınımını artırır. Bunun yanında, alfa adrenerjik stimülasyon, somatostatin ve içlerinde diazoksid, fenitoin, vinblastin, kolşisin bulduğu bazı ilaçlar da insülin salgısını azaltır <sup>22,24</sup>.

Obezlerde bazal ve 24 saatlik insülin salgısı daha fazladır. Bu hiperinsülinemik durum VKİ ile korelasyon gösterir. İnsülin direnci olanlarda, beta hücrelerinin periferik insülin direncine uyum yanıtı olarak, glukozun her düzeyinde insülin salgısı oranı yüksektir. Pulsatil patern bozulmamış olup, obezlerde yemek sonrasında insülin salgısı daha yüksek seviyededir <sup>24</sup>.

Bozulmuş glukoz toleransı olanlarda insülin düzeyi, OGTT veya yemek sonrasında, normal kontrol ve diyabetiklere göre, en yüksek düzeydedir. Bu, beta hücre fonksiyonunun kısmen bozulduğu prediyabetik bir durumdur. OGTT sırasında, insülin yanıtında gecikmiş bir cevap vardır. 1. faz insülin yanıtı azalmıştır. Glukoza hafif derecede intoleransı olan, tip 2 diyabetlilerin birinci derece akrabalarında da 1. faz insülin yanıtında bozukluk vardır. Benzer durum, gestasyonel diyabet öyküsü olup normoglisemik olan obezlerde de gözlenir. Öyleyse beta hücre fonksiyonları, aşikar diyabet ortaya çıkmadan yıllar öncesinden bozulabilir <sup>24</sup>.

### **2.4.3. İnsülin reseptörü ve sinyal mekanizması**

İnsülinin etkisi, hedef hücre membran yüzeyindeki reseptörüne bağlanması ile birlikte başlar. Birçok hücre, yüzeyinde spesifik insülin reseptörüne sahiptir <sup>22</sup>.

İnsülin reseptörü, reseptör tirozin kinaz ailesinin üyesi olup, disülfid bağlarıyla bağlı 2 alfa ve 2 beta alt ünitesinden oluşan bir glikoproteindir. İnsülin molekülünü bağlayan ve daha büyük olan Alfa sub ünitesi bütünüyle ekstraselüler yerleşimlidir.

Beta ünitesi, hücre membranını stoplazmaya kadar geçer ve hücre içi kısmında özelleşmiş sinyal yollarını başlatan tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. İnsülinin alfa ünitesine bağlanmasıyla, beta ünitesinin sitoplazmik kısmındaki tirozin rezidülerinde otofosforilasyon başlar. Aktive olan beta ünitesi, hücre içi substratların fosforilasyonunu sağlar. Bunlar arasında insülin reseptör substrat (IRS) ailesi üyeleri, büyüme faktör reseptör-2 ilişkili bağlayıcı protein-1 (Gab-1) ve diğerleri yer alır. IRS proteinlerin fosforilasyonu, fosfatidilinositol-3 kinaz ( PI3K ), tirozin kinazlar, tirozin protein fosfataz ve birçok küçük proteini aktive eder. Aktive olan PI3K, lipid fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat ( PIP3 ) üretir. Artan PIP3, serin/treonin kinazlar olan protein kinaz B (PKB) ve farklı izoformları olan protein kinaz C'nin aktive olduğu protein kinaz kaskadını başlatır <sup>1</sup>.

İnsülin etkisini ileten, birçok molekülün rol aldığı ve sonuçta bir grup protein kinazın aktive olduğu bu karmaşık yolağın 2 yönü vardır. Birincisi mitojenik yolak olup insülinin metabolik etkilerini, diğeri ise; insülinin besin metabolizması ile ilgili etkilerini düzenleyen metabolik yolağın 2 yönü vardır. Birincisi mitojenik yolak olup insülinin metabolik etkilerini, diğeri ise; insülinin besin metabolizması ile ilgili etkilerini düzenleyen metabolik yolağın 2 yönü vardır. Metabolik sinyal yolağında, PI3K, iskelet kası ve adipositlerde, glukoz transport edici protein- 4 (GLUT-4) içeren veziküllerin hücre membranına hareketine, glikojen ve lipid sentezinin artmasına ve diğer metabolik yolların uyarılmasına yol açar<sup>22,23</sup>. PI3K, insülinin metabolik etkilerin ortaya çıkmasında kilit düzeyde rol oynayan bir enzimdir. PKB, glukoz tutulumu, glikoliz, glikojen sentezi ve protein sentezinin stimülasyonu gibi insülinin birçok etkisinde rol oynar<sup>25</sup>. PI3K ve PKB, insülinin birçok etkisinde santral molekül olduklarından, bu moleküllerin aktivitesi, ekspresyon düzeyleri ve muhtemel gen mutasyonları insülin direncinde rol oynayabilir<sup>26</sup>.

İnsülin reseptörlerinin sayısı ve duyarlılığı insülin etkisinde önemlidir. İnsülin düzeyi kronik olarak yüksek ise, reseptör sayısı azalır ve bunun tersi de doğrudur. Yüksek insülin düzeyi ve reseptöre azalmış bağlanma ile ilişkili durumlar obezite, aşırı karbohidrat alımı ve uzun süre yüksek dozda insülin kullanımınıdır. Düşük insülin düzeyi ve reseptör bağlanma artışı açlık ve egzersiz ile ortaya çıkar. Her ne kadar doğrudan bir etki veya insülin düzeyindeki eşlik eden artıştan kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmese de, aşırı kortizol hormonu varlığı, insülinin reseptöre bağlanmasını azaltmaktadır <sup>22</sup>.

#### 2.4.4. İnsülinin metabolik etkileri

Organizmada temel enerji kaynağı olan glukoz, sinir hücreleri gibi nadir bazı dokuların dışında hemen tüm dokulara insülinin yönlendirmesi ile girer. İnsülin hedef hücrelerde glukoz kullanımını hücre içine glukoz girişini sağlayarak artırır. Glikojen, yağ ve proteinlerin yıkımını engelleyerek antikatabolik etki gösterir.

Glukoz hücre içine girdikten sonra, heksokinaz ile hızla fosforile edilir. Daha sonra glikojen sentaz ile glikojen olarak depo edilir veya Adenozin trifosfat (ATP) sağlamak için pirüvat kinaz gibi enzimlerle okside edilir. Glukoz, karaciğer ve adipoz dokuda, yağ olarak da depo edilebilir. İnsülin, glikoliz ile glikojen ve lipid sentezinde rol alan enzimlerin bazılarını, fosforilasyon düzeyini etkileyerek düzenler<sup>27</sup>.

İnsülin anabolik etkisini, karaciğerde glikojen sentez ve depolanmasını artırıp glikojenolizi inhibe ederek gösterirken; çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yapımı, protein ve TG sentezini de artırır. Ayrıca glukoneogenezi ve hepatik ketogenezi inhibe edip, glikolizi uyarır<sup>22</sup>.

İnsülin, kas dokuda, ribozomal protein sentezi ve aminoasit transportunu artırarak protein sentezini uyarır. Kas içine glukoz girişini sağlayıp, glikojen sentazı aktive ve glikojen fosforilazı inhibe ederek glikojen sentezini artırır<sup>22</sup>.

İnsülin, yağ dokuda hormon duyarlı lipazı inhibe ederek depolanmış trigliseridlerin lipolizini engeller. Lipoprotein lipazı aktive ederek de dolaşımdaki lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi transferini kolaylaştırır<sup>28</sup>. Glukozun hücre içine geçişini sağlayan insülin, serbest yağ asitlerinin trigliseridlere esterifikasyonunda kullanılan alfa gliserol fosfatın düzeyini de artırmış olur. Böylece insülin, karaciğere ulaşan yağ asit miktarını azaltarak, hepatik glikoneogenez ve ketogenezi azaltma da anahtar rol oynar<sup>22</sup>.

İnsülin glukoz metabolizmasını dolaylı yoldan da etkileyebilir. Düşük insülin düzeyinde, kas proteinleri ve yağ doku trigliseridlerinin yıkımı, alanin ve serbest yağ asitleri gibi glikoneojenik substratları artırır. Lipolizin insülin ile inhibisyonuna subkütan yağ dokudan daha az duyarlı olan viseral yağ doku, portal ven yoluyla karaciğere yüksek oranda serbest yağ asidi sağlar. Böylece santral obezite, diyabet patogenezi katkıda bulunmuş olur<sup>27</sup>. İnsülinin vücuttaki etkileri Tablo 1'te gösterilmektedir.

**Tablo 1 İnsülinin endokrin etkileri**

---

***Karaciğerdeki etkisi***

İnsülin eksikliğinde olabilecek katabolik durumların engellenmesi

Glikojenolizin inhibisyonu

Yağ asitlerinin ve aminoasitlerin keto asitlere dönüşümünün engellenmesi

Aminoasitlerin glukoz dönüşümünün engellenmesi

**Anabolik etkileri**

Glukozun glikojen şeklinde depolanması (Glukokinazı ve glikojen sentazı uyarırken fosforilazı inhibe eder)

Trigliserid ve VLDL sentezini artırır

**Kastaki etkileri**

Artmış Protein sentezi

Aminoasit transportunu artırır

Ribozomal protein sentezini artırır

Artmış glikojen sentezi

Glukoz transportunu artırır

Glikojen sentazı uyarırken, fosforilazı inhibe eder

**Adipoz dokudaki etkileri:**

Artmış trigliserid depolanması

Lipoprotein lipaz, insülin tarafından lipoproteinden trigliserid hidrolize etmek için uyarılır ve aktive edilir

Hücre içine glukoz transportu, gliserol fosfatın lipoprotein transferinden sağlanan yağ asitlerini esterifiye etmesini sağlar

Hücre içi lipaz insülin tarafından inhibe edilir

---

## 2.5. İnsülin Direnci

### 2.5.1. Tanım

İnsülin direnci normal insülin konsantrasyonları için subnormal biyolojik yanıt olarak tanımlanabilir. Tipik olarak, klinik uygulamada, insülin direnci, insülinin belirli bir konsantrasyonunun subnormal glukoz tepkisi ile ilişkili olduğu bir durum anlamına gelir<sup>29</sup>. Yani insülinin metabolik etkilerini, insülinin varlığına ve hatta fazlalığına rağmen gösterememesidir. İnsülin direnci, karaciğerde glukoz yapımının baskılanmasında yetersizlik olması, iskelet kasında ve yağ dokusunda insülinle uyarılmış glukoz transportunda ve metabolizmasında bozulma olmasıyla sonuçlanır.

### 2.5.2. Direnç mekanizmaları

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için pankreas beta hücrelerinden sekrete edilmesi, sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu dokulardaki spesifik reseptörlere bağlanması gerekmektedir.

Bu basamaklardan herhangi birinde veya birkaçında meydana gelecek aksama insülin direnci ile sonuçlanır<sup>30</sup>.

İnsülin direncine neden olan mekanizmalar başlıca 4 grupta toplanabilir:

1. Pre-reseptör nedenler: Anormal insülin ve insülin antikorları, kan akım bozukluğu.
2. Reseptöre ait nedenler: Azalmış reseptör sayısı ve affinitesi
3. Post-reseptör nedenler: Anormal sinyal iletimi ve fosforilasyonu
4. GLUT-4'ün azalması

İnsülin direnci puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite gibi bir dizi fizyolojik durumlarda ve kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, diüretikler gibi ilaç alımlarında görülebilen bir durumdur<sup>30</sup>. İnsülin direncine hemen her zaman kompensatuar hiperinsülinemi eşlik eder. İnsülin direnci/hiperinsülinemi pek çok metabolik anormalliklere (Tablo 2) ve buna bağlı olarak klinik sendromlara ( Tablo-3 ) neden olur<sup>31</sup>.

**Tablo 2 İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ile ilişkili bozukluklar (Gerald Reaven. Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for Manegment of Cardiovascular Disease. Circulation 2002;106:286-288'den alınmıştır.)**

<p><b>Değişik derecelerde glukoz intoleransı</b> Bozulmuş açlık glukozu Bozulmuş glukoz toleransı</p> <p><b>Dislipidemi</b> TG ve trigliseridden zengin lipoproteinlerin yemek sonrası birikiminde artış HDL kolesterolde azalma LDL kolesterol partikül çapında azalma</p> <p><b>Endotelial disfonksiyon</b> Mononükleer hücre adhezyonunda artış Hücrel adhezyon moleküllerinin plazma konsantrasyonunda artış Asimetrik dimetil argininin plazma konsantrasyonunda artış Endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma</p> <p><b>Prokoagülan faktörler</b> Plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve fibrinojen seviyelerinde artış</p> <p><b>Hemodinamik değişiklikler</b> Sempatik sistem aktivasyonunda artış Renal sodyum tutulumunda artış</p> <p><b>İnflamasyon belirteçleri</b> C-reaktif protein, beyaz kan hücrelerinde artış</p> <p><b>Ürik asit metabolizmasında bozukluklar</b> Plazma ürik asit konsantrasyonunda artış Renal ürik asit klirensinde azalma</p> <p><b>Overden testosteron sekresyonunda artış</b> Uykuda düzensiz soluk alma</p>
--

### **Tablo 3 İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ile ilişkili klinik Sendromlar**

Tip 2 diyabet Kardiyovasküler hastalıklar Esansiyel hipertansiyon Polikistik over sendromu Alkolik olmayan yağlı karaciğer Bazı kanserler Uyku apnesi
---

#### **2.5.3. İnsülin direnci nedenleri**

İnsülin direnci nedenleri obezite, genetik ve çevresel nedenler olmak üzere üç grupta incelenebilir. Çevresel nedenler hormonlar, aşırı kalorili gıda ve kilo alımı, sedanter yaşam, sigara ve yaşlanma gibi pek çok değişkeni içerir<sup>32 33</sup>.

Bazı topluluklarda (Nauru adasında yaşayanlar, Pima Yerlileri, Wanigelahlılar gibi) insülin direncinin sık görülmesi insülin direncinde genetik yatkınlığın önemli olduğunu düşündürmektedir.

Hiperinsülinemi, obezite ve diyabet arasındaki güçlü ilişki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Obezitedeki insülin direncinin oluşumundan en sık sorumlu tutulanlar; serbest yağ asitleri, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), yağ dağılımı ve  $\beta$ 3 adrenerjik reseptöründeki genetik bozukluklardır. Vücutta yağ depolanmasının artışı çeşitli metabolik anormalliklere neden olur. Ayrıca bir endokrin organ olan yağ dokusu adiponektin, leptin, rezistin gibi proteinler ve inflamatuvar peptidler salarak insülin aktivitesini etkiler<sup>34</sup>.

#### **2.5.4. Karaciğerde insülin direnci**

İnsülinin karaciğer glukoz üretimi üzerindeki direk etkisine dair kanıtlar, kas ve yağ dokuda insülin reseptörü bloke edilen ve karaciğerde normal insülin sinyalizasyonu olan fare modellerinden elde edilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransına rağmen bu modellerde diyabet gelişmemiş olup, aşikar diyabet için hepatik insülin direncinin gerekliliğine dikkat çekilmiştir<sup>35</sup>. Karaciğerde, insülin direncinde, artmış neoglikojenez ve/veya baskılanmış glikojenoliz ile beraber, karaciğerin glukoz alımında bozukluk söz konusudur<sup>32</sup>.

İnsülinin, glikoneojenik prekürsörler, serbest yağ asitleri ve glukagonu baskılayarak hepatik glikoz üretimini baskıladığı ve tip 2 diyabetlilerde (DM) açlık hiperglisemisi gelişiminin, hepatik glukoz üretimindeki artıştan kaynaklandığı bilinmektedir. Karaciğerde insülin etkisi engellenirse ağır bir glukoz intoleransı ve insülinin kan şekerini düşürücü etkisine karşı direnç gelişecektir. Kronik hiperinsülinemi, karaciğerde IRS-2 ekspresyonunda azalma sonucunda artmış glikoneogenez ve trigliserid üretimine neden olur <sup>36</sup>.

#### **2.5.5. Kas ve yağ dokuda insülin direnci**

Kas ve yağ doku hücrelerinde saptanan insüline bağlı glukoz taşınmasındaki bozukluk, insüline bağlı glikojen sentezindeki azalmayla suçlanmıştır <sup>37 38</sup>. Yağ hücresinde GLUT-4 ekspresyonu, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet ve obezitede azalmıştır. Kas hücresinde ise GLUT-4 ekspresyonu azalmamış olup, GLUT-4'ü taşıyan veziküllerin plazma membranına translokasyonunda ve füzyonunda bozukluk vardır<sup>1</sup>. İnsülinin reseptörüne bağlanması, intrinsik tirozin kinaz aktivasyonuna neden olur <sup>1</sup>. Tip 2 diyabetli hastalarda tirozin kinaz aktivitesi %50 oranına azalmıştır <sup>26</sup>. İnsan insülin reseptörünün, ekson 11'i taşıyan izoform B tipinin iskelet kasında artmış ekspresyonunu, hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile pozitif korelasyon göstermiş olup, iki izoformun hedef dokulardaki kısmi artışının, insülin direncine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. İzoform B, obez nondiyabetik veya tip 2 diyabetiklerde, nonobezlerle karşılaştırıldığında, yağ doku ve iskelet kasında daha fazla bulunur. İzoform B'nin artmış ekspresyonu, beden-kitle indeksi, açlık glisemisi ve açlık insülin düzeyleri ile koreledir <sup>1</sup>.

İnsülin direncinde, kas ve yağ dokuda, insülinin reseptörüne bağlanmasında, reseptör fosforilasyonu, tirozin kinaz aktivitesi ve IRS fosforilasyonunda azalma olur <sup>37</sup>. Fosfotirozin fosfataz ( PTPaz ), insülin reseptör ve substratlarının defosforilasyonu ile insülin sinyalini engeller. Kas dokuda PTPaz aktivitesi, tip 2 diyabetli hastalarda artmış olup, insülin reseptörü ve IRS fosforilasyonunu negatif olarak düzenler <sup>38</sup>.

#### **2.5.6. Beyinde insülin direnci**

Glukozun dolaşımdan serebral hücrelerin çoğuna geçişi GLUT-1'lerle olur ve insülininden bağımsızdır. GLUT-1'ler kan beyin bariyerinde mikrodamarlarda yerleşmiştir <sup>25</sup>. Hipotalamus ve diğer bazı özel beyin bölgeleri, insüline duyarlı GLUT-

4'leri eksprese ederler. Bunların harabiyeti, diyetle indüklenen insülin direnci ve gıda alımını arttırmıştır <sup>38</sup>.

### **2.5.7. Beta hücresinde insülin direnci**

Periferik insülin direnci, metabolik sendromda erken ve temel sorun olsa bile, hiperglisemiye belirleyen faktör, beta hücresinin yeterliliğidir. Beta hücresinde bir anormallik yok ise, insülin direnci hiperinsülinemi ile aşılacak ve hiperglisemi gelişmeyecektir. Beta hücre fonksiyonunda yetersizlik başladığında, glukoz tolerans bozukluğu da başlar. Beta hücre insülin reseptör gen ablasyonu yapılan farelerde, beta hücre fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ve tip 2 diyabettekine benzer insülin sekresyon bozukluğu ortaya çıkar. Bunun glukokinaz enzim ekspresyonundaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir <sup>36</sup>.

### **2.5.8. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri**

İlk defa 1930'lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insülin duyarlılığını *in vivo* olarak ölçmek için, OGTT ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlardır. İlerleyen yıllarda radioimmunoassay (RIA) ile hassas C-peptid ve insülin ölçümleri, klinikte periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesini sağlamıştır.

Periferik insülin direncini değerlendirmede kullanılan metodlar şunlardır:

1. İnsülin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin- glukoz - C-peptid oranları
3. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)
4. Homeostasis Model Assesment (HOMA)
5. Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)
6. Minimal Model ile sık örnekli iv glikoz tolerans testi
7. İnsülin tolerans testi
8. Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli (CIGMA)

### **2.5.9. Homeostasis model assesment (HOMA)**

Glukoz ve insülin (veya C-peptid) değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkânı sağlayan bir testtir. On saat mutlak



açlık sonrası 5 dakika arayla alınan üç kan örneğinin ortalaması alınır. Fakat pratikte çoğunlukla tek kan örneği alınır ve aşağıdaki formül kullanılır. CIGMA, HECT ve sık örnekli iv glikoz tolerans testi ile korele sonuçlar bildirilmiştir <sup>39</sup>.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık glukozu (mmol/L)} \times \text{Açlık insülini (mU/ml)}] / 22,5^4$$

$$\text{HOMA-\% beta} = [20 \times \text{Açlık insülini (mU/ml)}] / [\text{Açlık glukozu (mmol/L)} - 3,5]^40$$

#### **2.5.10. İnsülin direnci, yağ asitleri ve lipid metabolizması**

İnsülin anabolik etkisini, yağ dokuda lipolizi engelleyerek ve lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi transferini sağlayarak gösterir <sup>28</sup>. Plazmadaki serbest yağ asitleri temel olarak, siklik AMP bağımlı hormon sensitif lipaz etkisi ile yağ dokudan salınır. Ayrıca, lipoprotein lipaz etkisi ile dokudaki trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin lipolizi ile de açığa çıkarlar. İnsülin, hem antilipoliz, hem de lipoprotein lipazın stimülasyonunda önemlidir. İnsülin etkisinde en duyarlı yolak, yağ dokuda lipolizin engellenmesidir <sup>41</sup>. Yine insülin, yüksek glukoz düzeyinde lipogenezi uyarır. İnsülin direncinde, dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeyi artar ve periferde yağ asidi klirensi azalır <sup>28</sup>. İnsülinin serbest yağ asitleri üzerindeki baskılayıcı etkisi, obez, insülin dirençli kişilerde ve tip 2 diyabetlilerde bozulmuştur <sup>38</sup>. Serbest yağ asitlerinin artması, insülinin antilipolitik etkisini engelleyerek lipolize katkıda bulunur <sup>41</sup>.

Serbest yağ asidi düzeyindeki artışların, periferik dokular ve karaciğerde önemli sonuçları vardır. Periferik dokularda, serbest yağ asitleri, glukoz alımı ve kullanımını engelleyerek, hiperglisemiye neden olur <sup>42</sup>. Santral adipositler insülinin antilipolitik etkilerine daha dirençli olduklarından, karaciğere sunulan serbest yağ asitlerinde artış olur <sup>27</sup>. Serbest yağ asitleri karaciğerde okside edilerek, glikoneogenez ve trigliserid yapımı için substrat teşkil ederler <sup>42</sup>. İnsülinin glikoneogenez azaltıcı etkisi, kısmen de olsa, dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeyini azaltmasından kaynaklanır <sup>28</sup>.

Yalnızca obezite veya tip 2 diyabet için değil, her türlü insülin direncinde lipoprotein seviyeleri olumsuz etkilenir. İnsülin direnci ile beraber artmış ve non-adipoz dokulara yönelmiş serbest yağ asitleri nedeniyle, TG sentezi ve karaciğerden serbestleşen VLDL-K miktarı artar <sup>41</sup>. VLDL-K iki ayrı metabolik olayda kullanılarak, HDL-K seviyesinin düşmesine ve küçük, yoğun LDL-K parçacıklarının oluşmasına

neden olur. HDL-K içindeki kolesterol esterleri VLDL-K'ye, VLDL-K içindeki trigliseridler de HDL-K'e taşınır<sup>43</sup>. Yapısındaki trigliserid artan HDL-K, hepatik lipaz ile parçalanır ve düzeyi düşer<sup>44</sup>.

İnsülin direncinde LDL kolesterol düzeyleri genellikle artmaz. Ancak, yapısında değişiklik olur. LDL-K içindeki kolesterol esterleri VLDL-K'e, VLDL-K içindeki trigliseridlerde LDL-K'e taşınır. Lipoprotein veya hepatik lipaz ile bu trigliseridler parçalanınca küçük, yoğun LDL-K partikülleri oluşur. İnsülin direnci varlığında hepatik lipaz aktivitesinin bu şekilde artması, hem HDL-K, hem de LDL-K'den lipidlerin ayrılmasına ve daha küçük, yoğun partiküllerin oluşmasına neden olur. Küçük, yoğun LDL, endotele daha toksik, oksidasyona daha duyarlı, glikozaminoglikanlara daha kolay yapışıp, endotel bazal membranından daha kolay geçtiği için daha aterojeniktir<sup>41</sup>.

Sonuç olarak, insülin direncinde, trigliserid, LDL-K ve apo-B düzeyleri artarken, HDL-K ve Apo-A1 düzeyleri azalır ve ektopik yağ depolanması oluşur. İnsülin direnci, hipertigliseridemi, düşük HDL-K ve küçük, yoğun LDL partiküllerin varlığıyla tanımlanan aterojenik lipoprotein fenotipine neden olarak kardiyovasküler hastalık riskini artırır<sup>28</sup>.

#### **2.5.11. Tiroid hormonları ve insülin direnci**

Tiroid hormonları değişik organlarda insülin için hem agonistik hem de antagonistik etki gösterir. Bu olay bir denge halindedir ve tiroid hormonlarında eksiklik ve fazlalık bu dengeyi bozarak karbonhidrat metabolizmasında bozukluklara yol açabilir. Aşikâr hipertiroidizm glukoz intoleransı ve hatta ketoasidozla ilişkilendirilmiştir. Hipotiroidi durumlarında insülin direnci bulunmakla birlikte hipoglisemi vakaları da bildirilmiştir. Tiroid hormonlarının glukoz metabolizması üzerine etkileyen yeni yollar bulunmuştur<sup>45</sup>. Yeni bulgular arasında tiroid hormonlarının hipotalamustaki sempatik bir yolak aracılığıyla karaciğerde hepatik glukoz üretiminin uyarılması ve intrasellüler T3 seviyelerinin metabolik ve mitokondriyal genlerin transkripsiyonel düzenleyicilerini etkileyerek insülin direncine katkıda bulunmalarıdır<sup>46,47</sup>. T3 ün kalorijenik termojenik etkisinin mitokondrial oksidatif fosforilasyonun ayrılmasından kaynaklandığı gösterilmiştir<sup>48</sup>.

Gen transkripsiyonu ve translasyonunda tiroid reseptör aracılı etkiler glukoz metabolizmasında anahtar noktalardır. Tamamlayıcı DNA fare karaciğerinde yapılan çalışma sonuçlarına göre, karaciğer tiroid hormonları için major bir hedef organdır. Glukoneogenez, glukojen metabolizması ve insülin sinyalizasyonunda bulunan ve tiroid

hormonları tarafından düzenlenen çeşitli genler bulunmaktadır. Feng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada T3 ile glukoz 6 fosfataz mRNA ekspresyonunda artış gösterilmiştir<sup>49</sup>. Bu enzim glukoz 6 fosfatı hidrolize etmekte ve glukoneogenez ve glukojenolizdeki son basamağı tamamlamakta ve böylece kan şekeri seviyesini sürdürmekte önemli bir rol oynamaktadır. Diğer önemli bir bulguda insülin sinyalizasyonunda etkili olan bir serine/threonine kinaz olan Akt2 (protein kinaz B)'nin mRNA ekspresyonunda azalmadır. Akt2'nin karaciğerde glikojen sentaz kinaz 3 ü inaktive ederek glukojen sentezini arttırdığı gösterilmiştir. Böylece akt-2 aktivitesindeki azalma glukojen sentezini azaltacak ve tiroid hormonlarının karaciğerde insülin antagonisti etkisini açıklayacaktır. Ek olarak T3 hormonunun  $\beta$ 2-adrenerjik reseptör mRNA'sını indüklediği ve adenilat siklaz kaskadında bulunan inhibitör G protein RNA'sını inhibe ettiği gösterilmiştir. Tiroid hormonları ile düzenlendiği gösterilen diğer bir glukoneojenik enzimde fosfoenolpirüvat karboksikinazdır (PEPCK). Bu enzim glukoneogenezde hız kontrol eden basamağı ve pirüvattan oksaloasetat oluşmasına yol açan enzim olan pirüvat karboksilazı katalize etmektedir<sup>50,51</sup>. Pirüvat karboksilazın katalitik aktivitesi hipertiroid ratlarda 2 kat daha fazla artmış bulunmuştur.

Diğer bir mekanizmada tiroid hormonlarının karaciğerde GLUT-2 salınımını arttırarak hepatic glukoz outputunu arttırmalarıdır<sup>52</sup>. Yapılan bir çalışmada rat modelinde hipertiroid ratlarda, hipotiroid ratlara oranla 2 kat daha fazla GLUT-2 seviyesi izlenmiştir. Hiperinsülinemik insülin direnci bulunan farelerde glukoneogenezde insülinin inhibe edici etkisine karşı bir direnç beklenmesine rağmen lipid sentezi ve metabolizmasında ki birçok enzim artmıştır<sup>53</sup>. T3'ün malic enzim (malate dehidrogenaz) aktivasyonu yoluyla lipogenez indüklediği gösterilmiştir<sup>54</sup>. Dolayısıyla T3 lipogenez enzimlerini indükleyerek insülin direncinde oluşan karaciğerde glukoz ve lipid metabolizma bozukluğunu daha fazla arttırıyor olabilir.

Tiroid analoglarının istenmeyen kardiyak yan etkiler dışında kalan yararlı etkilerini bulmak için yapılan çalışmalarda T3'ün değişik dokularda etkileri hakkında bilgi edinilmiştir<sup>55</sup>. Tiroid reseptör izoformlarının dokularda farklı dağılımı bu tiroid analoglarının gelişiminde anahtar noktadır. Lipogenez'de, carbohydrate-response element-binding protein (ChREBP) karaciğerde glukozla indüklenen lipogenez aktive eden major bir transkripsiyon faktörüdür ve ChREBP karaciğer ve beyaz yağ dokusunda tiroid hormonları için direk bir hedeftir. ChREBP'in spesifik olarak TRbeta ile düzenlendiği ancak TRalfa ile düzenlenmediği gösterilmiştir. Karaciğerde TRbeta

tiroid reseptörlerinin %80'ini oluşturur, beyaz adipoz dokuda ise her iki TR izoformu salınır<sup>56</sup>.

Bir tiromimetik olan 3,5-l-diiodothyronine (T(2))'in tiroid hormon reseptörlerine bağlanmayıp tirotoksik durumu uyardan yararlı etkileri meydana getirdiği gösterilmiştir<sup>57</sup>. Yüksek yağlı diyet alan farelerde T(2) uygulanmasının lipid dolu hücrelerin lipid içeriklerinin azalmasına, peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) $\alpha$ , PPAR $\gamma$  ve alternatif oksidase (AOX) salınımının downregülasyonuna ve PPAR $\delta$  ekspresyonunun artışına yol açmıştır bu değişikliklerin tümü mitokondrial uncoupling'e (eşlenmenin bozulması) yol açarak hayvan modelinde hepatik steatozu önlemekte ve geri çevirmektedir. Sürpriz olarak bu çalışmada TR aracılı olmayan bu lipid düşürücü etki aynı zamanda T3 ile de gösterilmiştir.

Özetlemek gerekirse tiroid hormonlarının karaciğerde insülin antagonisti etkisi vardır ve bu artmış glukoneogenez ve artmış glukojenolize yol açarak karaciğerden glukoz outputunda artışa neden olmaktadır. Lipid metabolizmasına bakarsak hem lipogenez hem de lipoliz T3 tarafından uyarılmaktadır, bununla birlikte insülin direnci durumunda süprese olmayan glukoneogenez ile birlikte glukozun yağ asitlerine dönüştürülmesi hiperinsülinemik duruma katkıda bulunmaktadır.

Karaciğerde olanların aksine tiroid hormonları periferde etkilerini insüline sinerjistik olarak gösterirler. Glukoz transportu ve glikolizde görevli GLUT-4 ve fosfogliserat kinaz'ın upregülasyonu buna kanıttır<sup>58,59</sup>. İskelet kasında GLUT-4 T3 ile indüklenir. T3'ün bir diğer hedefi de mitokondrial uncoupling protein 3 (UCP3)'tür. UCP3'ün azalması insülin direncine yol açmaktadır<sup>60</sup>. Hipotiroid ratlarda i.v. T3 uygulanması serum yağ asidi oranlarında artışa ve eş zamanlı gastroknemius kasında hızlı bir UCP artışına yol açmıştır. UCP konusundaki bu bulgu T3'ün enerji metabolizması üzerinde muhtemel bir belirleyici olabileceğini göstermiştir<sup>61</sup>. T(2)'nin karaciğerde etkilerini yukarıda belirtilmiş, bununla birlikte T(2)'nin etkileri iskelet kasında da gösterilmiştir<sup>62</sup>. Yüksek yağlı diyetle indüklenen insülin direnci modelinde gastroknemius kasına verilen T(2)'nin bazı değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. T(2) insülinle uyarılan Akt fosforilasyonunu ve GLUT-4 seviyesini uyarmıştır. Aynı zamanda glikolitik enzimler ve ilişkili komponentler fosfofruktokinaz aktivitesi ile birlikte upregüle edilmişlerdir.

14 gün boyunca 75 µg/d T3 alan sağlıklı erkeklerde yapılan iskelet kası üzerine olan bir çalışmada T3 uygulanması ile sadece insülin etkisine agonistik olan bazı genlerin değil, bazı antagonistik genlerinde upregüle edildiği gösterilmiştir<sup>63</sup>. İnsan adipositlerinde T3 lipolitik β2-Adrenerjik reseptör seviyesini arttırarak katekolaminlerle indüklenen lipolizi arttırır, aynı zamanda lipogenezde görevli olan Sterol regulatory element binding protein (SREBP1c)'ini downregüle eder<sup>64</sup>.

Deri fibroblastlarında yapılan çalışmalarda glikolizde ana bir mediatör olan HIF-1α (Hypoxia-inducible factor 1)'ün T3 ile arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda glikolizdeki bazı enzimler, GLUT-1 ve SLC16A3 gibi moleküllerinde T3 ile indüklendiği ve hedef geninde HIF-1α olduğu gösterilmiştir. Ayrıca araştırmacılar tiroid etkisinde yeni bir mekanizma bulmuşlardır<sup>65</sup>. TRbeta'ya bağlanan T3 nükleusta gen transkripsiyonu başlatmanın yerine phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) sinyalizasyonunu aktive etmekte ve bu yolla HIF-1α gen ekspresyonunu uyarmaktadır.

Hücresele seviyede tiroid hormonları mitokondrial biyogenezi, yağ asit oksidasyonunu ve Trikarboksilik asit döngüsü (TCA) aktivitesini arttırırlar<sup>66</sup>. Mitokondriyal disfonksiyon hücresele lipid fazlalığına ve bozulmuş oksidatif metabolizmaya yol açar ki bu durum tip 2 DM'nin patogenezinde gösterilmiştir<sup>67,68,69</sup>. İskelet kasında tiroid hormon eksikliğinin mitokondriyal gen ekspresyonunu bozabileceği gösterilmiştir<sup>70</sup>. PPAR gamma coactivator-1 alpha (PGC-1 alpha), mitokondriyal fonksiyonlarda, yağ asidi oksidasyonunda ve glukoneogenezde anahtar konumda olan bir transkripsiyonel düzenleyicidir ve tiroid hormonları tarafından mitokondriyal fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynarlar<sup>47</sup>. PGC-1 alpha salınımının T3 ile arttığı gösterilmiştir<sup>71</sup>. T3'ün PGC-1 alpha üzerindeki regülasyon şekli kompleksdir ve non genomik kinaz aktivasyonu yoluyla veya thyroid responsive element (TRE)'in PGC-1 alpha'nın genomik upregülasyonunu arttırarak olur<sup>72</sup>. PGC-1 alpha'nın T3 azlığında bozulabileceği ve bununda insülin direncine katkı sağladığı gösterilmektedir<sup>47</sup>. Sadece dolaşımdaki düşük T3 seviyesi değil aynı zamanda intrasellüler T3 seviyesi de insülin direncinde önemlidir. Tip 2 deiyodinaz kasta T4'ün T3'e dönüşümünü sağlayarak insülin sinyalizasyon artışına yol açar ve bu enzimin aktivitesindeki düşüklük insülin direncine neden olur<sup>73,74</sup>. Safra asitleri bu enzimin potent uyarıcısıdır ve tiroid etkisi ile glukoz metabolizmasında önemli bir rol oynayabilirler<sup>75</sup>. Diğer taraftan düşük aktiviteye yol açan Thr92Ala gibi tip 2 deiyodinaz polimorfizmi tip 2 dm için artmış riskle ilişkili bulunmuştur<sup>73</sup>.

Hipotalamusun karaciğerde sempatik ve parasempatik otonom lifleri etkileyerek endojen glukoz üretimini etkilediği gösterilmiştir<sup>76</sup>. Ayrıca hipotalamusta paraventriküler nükleusta tiroid hormonu tarafından düzenlenen ve karaciğeri etkileyen bir bölge olduğu gösterilmiştir. Klieveric ve arkadaşları paraventriküler nükleusta T3 uygulamışlardır ve T3'ün endojen glukoz üretimini ve kan şekerini arttırdığı gösterilmiştir ve bu etkinin karaciğere projekte olan sempatik lifler aracılığı ile olduğu gösterilmiştir<sup>77</sup>.

#### *2.5.11.1. Hipertiroidizmin sonucu olarak insülin direnci*

Tirotoksik bireyler sıklıkla bozulmuş glukoz toleransına sahiptir. Bu gastrointestinal yoldan glukoz emiliminde artış, postabsorptif hiperglisemi, artmış hepatik glukoz çıkışı, yüksek açlık ve/veya tokluk ve proinsülin düzeylerine artmış serbest yağ asidi konsantrasyonuna ve artmış periferik glukoz transport ve utilizasyonuna bağlıdır<sup>78</sup>. Tirotoksik diyabetik hastalar ketozise daha yatkındır<sup>79</sup>. Her ne kadar ketoasidoz tirotoksikozdaki insülin direncinden kaynaklanabilirse de, tiroid hormonlarının lipolizi uyarıcı etkisinde buna katkıda bulunur<sup>80</sup>.

Tirotoksikozun karaciğerde endojen glukoz üretimini arttırdığı ve insanlarda hepatik insülin duyarlılığını azalttığı bildirilmiştir<sup>81</sup>. Bu fenomeni açıklayan değişik mekanizmalar arasında glukoneogenez ve glukojenoliz oranlarında artış bulunmaktadır<sup>82</sup>. Özetlemek gerekirse tiroid reseptör aracılı karaciğerde gen transkripsiyonunda artış<sup>49</sup>, hipotalamus kaynaklı karaciğerde sempatik etkinin artışı<sup>77</sup>, glukozun karaciğerden dışı akışına izin veren GLUT-2'de artış<sup>52,83</sup>, plazmada serbest yağ asit konsantrasyonunda artış hipertiroidizmde karaciğerde beklenen etkilerdir<sup>84</sup>.

Tiroid hormonları periferik dokularda glukoz uptakeini arttırırlar, özellikle iskelet kasında glukoz kullanımı ileri derecede artmıştır<sup>78,81,85,86,87,88</sup>. Bu kullanım artışı esas olarak insülinle uyarılmış glukoz oksidasyonundaki artıştan kaynaklanmaktadır<sup>87,89,90,91,92</sup>. Glikoliz sonucunda oluşan laktat tekrar karaciğere dönmekte ve bu glukoz oluşumunda kullanılmaktadır<sup>87,93,94,95</sup>.

Her ne kadar hipertiroidizmde insülin direncinin periferik etkilenme olmaksızın sadece karaciğerden kaynaklandığı şeklinde kolayca açıklanabilirse de bazı çalışmalarda periferik dokularda da etkilenmenin olduğu gösterilmiştir<sup>86,89,96,97</sup>

Periferik insülin direncini açıklayan mekanizmalar arasında Hipertiroidizmde IL-6 ve TNF alfa gibi sitokinlerin salınmasında artış olmasıdır<sup>98</sup>. Bu sitokinler hem proinflamatuvar hemde insülin direnci yönünde etki göstermektedir.

Hipertiroidizmde azalmış, normal veya artmış plazma insülin seviyesi gözlenmiştir<sup>75</sup>. Bununla birlikte daha tutarlı bulunan bir bulgu hipertiroidizmde insülin yıkım oranının artmasıdır<sup>87,99</sup>. Uzun dönem şiddetli tirotoksikozda irreversibl pankreatik hasara yol açabileceği iddia edilmiştir<sup>100,101</sup>. Glukagonun hem sekresyonu hemde yıkımı artmıştır bundan dolayı hipertiroidizmde plazma seviyesi normaldir<sup>102</sup>.

Bütün çalışmalarda değil<sup>103</sup> ancak bazılarında subklinik hipertiroidi insülin direnciyle ilişkili bulunmuştur<sup>104 105 106</sup>. Endojen subklinik hiperitroidizm, ekzojen T4 verilmesiyle karşılaştırıldığında kronik olmasından ve T3 seviyesinin daha yüksek olmasından dolayı glukoz metabolizması üzerine daha büyük etkileri vardır<sup>106</sup>.

#### 2.5.11.2. Hipotiroidizm de insülin direnci

Her ne kadar nadiren görülse de hipotiroid hastalarda hipoglisemi izlenebilmektedir. Bu durum glukoneogenezin azalması ve karaciğerden azalmış glukoz output'u ile açıklanabilir<sup>107,108</sup>. Bununla birlikte hayvan modellerinde periferik insülin direnci gözlenmiştir<sup>109,110</sup>. Bundan dolayı hipotiroidizmde glukozun zayıf kullanımı, karaciğerden azalmış salınım ile dengelenmektedir. Hayvan çalışmaları hipotiroidizmde insülin direnci olduğunu göstermiştir. Ratlarda yapılan çalışmalarda hipotiroidizmde adipositler ve iskelet kası insüline daha az duyarlıdır<sup>107,109,110,111,112,113</sup>. Yapılan bir çalışmada hipotiroidizmde muhtemel insülin cevapsızlığının sebebi hipotalamusta leptin etkisinin düzenlenmesinin bozukluğudur. Bununla birlikte diğer faktörler arasında, değişen kan akımı, bozulmuş GLUT-4 translokasyonu, azalmış glukojen sentezi ve azalmış kas oksidatif kapasitesi olarak bildirilmektedir<sup>114</sup>.

İnsanlarda yapılan çalışmalarda hipotiroidizmde insülin direnci bildirilmiştir. Yukarıda bahsedilenlere ek olarak alternatif mekanizmalardan birisi hipotiroid hastalarda insülinin kan akım oranını artırma yeteneğinde bozulma olarak gösterilmektedir<sup>115</sup>. Subklinik hipotiroidizmde bütün çalışmalarda değil ancak bazı çalışmalarda insülin direnci gösterilmiştir<sup>104,116,117</sup>.

### 2.5.11.3. Ötiroid hastalarda insülin direnci

Ötiroid durum ile hipotiroidi arasında ve yine normal TSH ile yüksek TSH değerleri arasında bir süreklilik vardır. Dolayısıyla normal ve yüksek TSH seviyelerini ayırmak her zaman kolay değildir. Şu an yapılan ölçümlerde TSH üst limiti yaklaşık 4,5 mIU/L olarak kabul edilmektedir. Bazı yayınlarda bu sınırların daha daraltılması önerilmiştir. Bazı yayınlarda üst sınırın 3 mIU/L<sup>118</sup> bazı yayınlarda ise 2,5 mIU/L<sup>119</sup> olabileceği önerilmiştir. Yine aynı şekilde klinik biyokimya ulusal akademisi tiroid hastalığına ait bulguları olmayan hastaların %95'inde TSH değerlerinin 2,5 mIU/L altında olduğunu belirtmiş ve bundan dolayı TSH üst limitinin 2,5 mIU/L değerine düşürülmesini önermişlerdir<sup>120</sup>. TSH normal sınırları konusunda bu tartışmaların sonucunda normal kabul edilen TSH değerlerinin sistemlere olumsuz etkilerinin olup olmayacağı konusunda soru işaretleri doğmuştur. Bu soru işaretleri ışığında yapılan çalışmalarda şu an normal kabul edilen değerleri göre ötiroid hastalar alındığında normal sınırlar içerisinde ki farklı seviyede serum tiroid hormon konsantrasyonlarının kardiyovasküler sisteme, lipid düzeylerine farklı etkilerinin olduğu gösterilmiştir<sup>121</sup>. Subklinik ve klinik düzeyde tiroid fonksiyon bozukluklarının insülin duyarlılığında bozulmaya yol açabildiklerine yukarıda değinilmiştir. Ötiroid hastaların normal sınırlar içerisinde ki TSH değerleri sınıflandırıldığında yüksek normal TSH değerlerinde, düşük normal TSH değerleri ile karşılaştırıldığında insülin duyarlılığının daha az olduğu gösterilmiştir<sup>122</sup>.

### 2.5.12. Koroner arter hastalığı ve Karotis intima media kalınlığı

İnsülin direnci sendromu ateroskleroz gelişimi için risk faktörlerini içermektedir. Bunlar hipertansiyon, hiperinsülinemi, obezite, hipertrigliseridemi, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol seviyesindeki düşüklük (HDL-K) ve hiperglisemidir<sup>123</sup>. Aterosklerozun klinik komplikasyonları, koroner arter hastalığı (KAH) ve strok gibi, genellikle orta ve ileri yaşlarda oluşmasına rağmen otopsi çalışmaları; aterosklerozun damar duvarında çocukluk döneminde başladığını ve risk faktörlerinin mevcudiyetinde hızlandığını göstermiştir<sup>124,125,126</sup>. Karotis intima media kalınlığının (KİMK) noninvaziv ultrasonoğrafi (USG) ile ölçümünün jeneralize aterosklerozun bir göstergesi olduğu bildirilmektedir ki bu adultlarda KAH'ın yayılımı ile koreledir ve gelecekteki kardiyovasküler olaylar için bir ön haberci kabul edilmektedir<sup>127</sup>. Bu nedenle erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilmesi risk faktörlerinin azaltılması için çok önemlidir<sup>128</sup>.



Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteriyel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır<sup>129</sup>. İntima media kalınlığındaki artma basit, ucuz ve girişimsel olmayan yöntemlerle belirlenebilir. Bu sayede aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan gerekli tedavi edici yöntemler uygulanabilir.

Karotis arter USG'si hem stenozun varlığını göstermede hem de KİMK'ini ölçerek ateroskleroza tespit etmede güçlü noninvaziv bir tekniktir<sup>130,131</sup>. Genel popülasyonda artmış KİMK'in kardiyovasküler risk faktörleri ve KAH arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir<sup>132</sup>.

### **3. HASTALAR VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Gurubu**

Çalışmaya, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik inceleme komitesinden onay (Onay no:2012/08-01) alınarak, Şubat 2012 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları bilim dalı ünitesine basvuran, 18 yas üstünde, bilinen Tiroid hastalığı olmayan ötroid bireyler alındı. Çalışmaya 57 erkek, 47 kadın toplam 104 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmaya alınan şahısların hiçbirinde eslik eden kronik sistemik hastalık yoktu. Çalışmaya kabul edilen bütün katılımcılara gönüllü denek bilgilendirme formu okutuldu ve imzaları alındı.

Çalışma grubunda nabız, kan basıncı, bel çevresi, boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Açlık plazma glukozu, insülin, trigliserid, LDL, HDL, Tiroid fonksiyon düzeylerinin (TSH, sT3, sT4) ölçümü için kan örnekleri alındı.

### 3.2. Çalışmaya Kabul ve Dışlama Kriterleri

Çalışma grubuna alınan şahıslarda TSH (0,4-4,2 mIU/L), sT3 (1,8- 5,2 pg/ml) ve sT4 (0,8-2,7 ng/ml) seviyeleri normal referans sınırları içinde ise ötiroidizm olarak tanımlandı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak aşağıdaki unsurlar değerlendirilmiş ve kullanılmıştır: bilinen tiroid hastalığı olanlar, subklinik veya aşikâr hipotiroidizm ya da hipertiroidizm saptananlar, önceden herhangi bir zamanda L-tiroksin supresyon tedavisi alanlar, antitiroid ilaç veya tiroid hormon veya tiroid fonksiyonunu etkilediği bilinen ilaç kullananlar, boyun bölgesine radyasyon ya da cerrahi müdahale öyküsü olanlar, karaciğer, böbrek ve kalp yetmezliği olanlar, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri bozuk olanlar, diyabet, endokrin obezite, hiperkortizolemi, gebelik, laktasyon, psikolojik ve nörolojik hastalığı olanlar, glukoz metabolizmasını etkilediği bilinen ilaç (steroid, metformin, vb.) kullananlar.

### 3.3. Çalışma Grubuna Uygulanan Değerlendirmeler

Çalışmaya başlamadan önce çalışma grubuna kabul edilen bütün şahısların medikal öyküleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Kan basınçları aynı sfingomanometre ile hastalar açken ve en az 10 dakika dinlendikten sonra 5 dakika ara ile 2 kez ölçüldü ve ölçümlerin ortalaması alındı. Çalışma grubunda boy ve kilo, bel çevresi ölçümü sabah saatlerinde aç iken aynı kişi tarafından yapıldı. Boy standart medikal dikey boy ölçer ve bel çevresi standart mezür ile ölçüldü. Bel çevresi arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçüldü. BMI = kilo (kg)/ boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) olarak her denek için ayrı ayrı hesaplandı.

### 3.4. Laboratuvar Analizleri

Kan örnekleri 8-12 saatlik açlığı takiben sabah 08:30-9:30 saatleri arasında 20 Gauge iğne kullanılarak antekubital venden alındı. Açlık plazma glukozu, tiroid fonksiyon testleri, kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, açlık insülin aynı gün içinde

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya ve Hormon Laboratuvarlarında çalışıldı.

Serum glukoz düzeyi glukoz oksidaz tekniği ile (Siemens grup Advia 1800 Chemistry System, Germany); HDL, LDL, TG, AST, ALT, Cr seviyeleri Siemens Advia 1800 Chemistry System cihazında enzimatik yöntemlerle direkt kantitatif tayini yapıldı. Serum insülin düzeyleri enzim immünoassay ile Siemens İmmulite 2000 XPİ cihazı ile ölçüldü. sT3, sT4, TSH düzeyleri otomatik analizörde Advia Centaur XP ile ölçüm kullanılarak belirlendi.

Katılımcıların hepsinin karotis intima media kalınlığı tek uzman tarafından 12-MHz lineer prob (Logiq P5, GE Medical Systems, WI, USA) kullanılarak yapıldı.

### 3.5. İnsülin direncinin değerlendirilmesi

İnsülin direncinin ve beta hücre fonksiyonunun değerlendirilmesinde 1985’de Matthews ve ark’nın geliştirdiği HOMA indeksleri kullanıldı. Laboratuvarımızda ölçülen glukoz birimi mg/dl, insülin birimi ise mU/l idi. Buna göre kullanılan HOMA-IR modelinin formülü aşağıdaki şekildeydi.

$$\frac{(\text{Açlık plazma glukozu(mg/dl)/18}) \times \text{Açlık plazma insülini (mU/l)}}{22.5}$$

insülin direnci ile yüksek HOMA-IR skoru arasında paralellik olduğu düşünülmektedir. Farklı çalışmalarda öglisemik hiperinsülinemik klamp ile karşılaştırıldığında uyumlu sonuçlar veren HOMA-IR’nin seçilmesinin nedeni, kolay uygulanabilir olması, hesaplama için karışık formüllere veya bilgisayar programına ihtiyaç duyulmaması, hastadan tek bir kere kan alımının yeterli olması ve ucuz olması gibi avantajlarının bulunmasıydı.

### 3.6.Karotis İntima Media Kalınlığının ölçümü:

Katılımcıların KİMK ölçümleri 12-MHz lineer prob kullanılarak (Logiq P5, GE Medical Systems, WI, USA) hasta supin pozisyonundayken yapıldı. Bütün hastaların her iki arteria karotis kommunis, internal karotid arter ve karotis bulbusu ayrıntılı olarak

morfolojik açıdan incelendi. Yalnızca arka (uzak) duvar bir santimetrelik alanda değerlendirildi ve KİMK ölçümleri yapıldı. Üç ayrı tarama açısı kullanıldı: anterior oblik, lateral, posterior oblik. Aterosklerotik plaklı segmentler kullanılmadı. Ultrasonografik analiz için, lümen-intima ve media adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak intima media kalınlığı ölçüldü. Hesaplamalar manuel olarak tek bir operatör tarafından yapıldı. Sağ KİMK'in ortalaması, sol KİMK'in ortalaması ayrı ayrı hesaplandıktan sonra sağ ve solun ortalaması alınarak ortalama KİMK olarak verildi. İntraobserver değişkenlikler asgari düzeyde tutulmaya çalışıldı.

### 3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmanın tüm verileri SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences, version 15.0, SSPS Inc, Chicago) istatistik programına aktarıldı. Veri kontrolü ve analizler bu programda yapıldı. Çalışma gurubu TSH değerlerinde göre quartilere ayrıldı. Birinci grup TSH değeri 0,4-2,0 mIU/L, ikinci grup TSH değeri 2,0- 4,2 mIU/L olarak belirlendi.

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma şeklinde gösterildi. One sample kolmogrov smirnov testi ile dağılımın normal olup olmadığı değerlendirildi. Dağılımı normal olmayan açlık insülin, HOMA-İR, karotis intima media kalınlığı için nonparametrik testler-Mann Whitney U testi kullanıldı. Dağılımı normal olan değerler için parametrik testler kullanıldı. Değişkenler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığı Pearson veya Spearman Korelasyon testleriyle incelendi.  $P < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 104 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Gruplarda 57 erkek (%54,8) ve 47 kadın (%45,2) vardı. TSH'sı 2 mIU/l ve altında olanlar Grup 1, TSH'sı 2 nin üzerinde olanlar ise Grup 2 olarak sınıflandırıldı.

#### 4.1. Grupların karşılaştırılması

Grup 1 in 28'si erkek (%58,3), 20 si kadın (%42,6) olmak üzere 48, grup 2 nin ise 29 u erkek (%51,8), 27 si kadın (%48,2) olmak üzere 56 kişiden oluşuyordu. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ( $p=0,32$ ).

Gruplar arasında, TSH değeri 2 mIU/l ve altında olan grup 1'de yaş ortalaması  $29,88\pm 5,39$  yıl iken, TSH değeri 2 mIU/l üzerinde olan grup 2'de yaş ortalaması  $30,63\pm 5,43$  yıl bulundu. Grup 2'de daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p= 0,48$ ). BMI grup 1'de  $24,65\pm 3,80$  kg/m<sup>2</sup>, grup 2'de  $25,90\pm 3,81$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu ve Grup 2'de artmış olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p= 0,10$ ). Bel çevresi gruplarda sırasıyla  $88,44\pm 9,78$  cm ve  $91,69\pm 11,60$  cm olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla ( $p=0,13$ ) beraber yine Grup 2'de daha yüksekti. Sistolik TA gruplarda sırasıyla;  $114,21\pm 12,43$  mmHg ve  $115,63\pm 10,26$  mmHg olarak tespit edildi. Grup 2'de yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,53$ ). Diastolik TA gruplarda sırasıyla;  $70,96\pm 7,28$  mmHg ve  $72,05\pm 7,85$  mmHg olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamsız ( $p=0,47$ ) olmakla beraber grup 2'de artmış olduğu görüldü. Yine AKŞ Grup 1'de  $82,52\pm 9,17$  mg/dl grup 2'de  $85,66\pm 8,10$  mg/dl olarak tespit edildi ve grup 2'de daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p= 0,09$ ). Trigliserid değeri grup 2'de ( $130,17\pm 75,80$  mg/dl) grup 1'den ( $113,98\pm 57,14$  mg/dl) daha fazla olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p= 0,23$ ). LDL grup 1'de  $100,09\pm 26,55$  mg/dl, grup 2'de  $107,91\pm 31,52$  mg/dl olarak ölçüldü ve grup 2'de daha yüksek olmakla beraber fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p= 0,18$ ). HDL açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla,  $46,97\pm 11,94$  mg/dl,  $46,76\pm 13,14$  mg/dl,  $p= 0,93$ ). sT4 istatistiksel olarak anlamsız ( $p= 0,15$ ) olmakla beraber grup 2'de daha düşük bulundu (sırasıyla  $1,13\pm 0,15$  ng/ml;  $1,09\pm 0,16$  ng/ml). sT3 ise grup 1'de  $3,11\pm 0,35$  pg/ml, grup 2 de  $3,27\pm 0,50$  pg/ml olarak bulundu ve Grup 2'de daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,06$ ). Grupların klinik, laboratuvar ve KİMK ölçüm özelliklerinin karşılaştırılması tablo 4'de verilmiştir.

Grup 1' in ortalama TSH düzeyi  $1,32\pm 0,34$  mIU/L ve grup 2'nin ortalama TSH düzeyi  $2,79\pm 0,65$  mIU/L olarak ölçüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Açlık insülin düzeyi grup 1'de  $3,83\pm 2,23$  IU/ml, grup 2'de  $7,56\pm 7,54$  IU/ml olarak

ölçüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,007$ ) ( Tablo 4).

**Tablo 4:** Çalışma grupları arasındaki laboratuvar ve KİMK verilerin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup1 (n=48) Ortalama $\pm$ std deviasyon	Grup 2 (n=56) Ortalama $\pm$ std deviasyon	p
Yaş	29,88 $\pm$ 5,39	30,63 $\pm$ 5,43	0,48
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,65 $\pm$ 3,80	25,90 $\pm$ 3,81	0,10
BÇ (cm)	88,44 $\pm$ 9,78	91,69 $\pm$ 11,60	0,13
TA Sistolik(mmHg)	114,21 $\pm$ 12,43	115,63 $\pm$ 10,26	0,53
TA Diyastolik(mmHg)	70,96 $\pm$ 7,28	72,05 $\pm$ 7,85	0,47
Nabız	74,92 $\pm$ 7,77	73,09 $\pm$ 7,18	0,22
TSH (mIU/L)	<b>1,32<math>\pm</math>0,34</b>	<b>2,79<math>\pm</math> 0,65</b>	<b>&lt;0,001</b>
sT4 (ng/ml)	1,13 $\pm$ 0,15	1,09 $\pm$ 0,16	0,15
sT3 (pg/ml)	3,11 $\pm$ 0,35	3,27 $\pm$ 0,50	0,06
Açlık İnsülin (IU/ml)	<b>3,83<math>\pm</math>2,23</b>	<b>7,56<math>\pm</math>7,54</b>	<b>0,007</b>
AKŞ (mg/dl)	82,52 $\pm$ 9,17	85,66 $\pm$ 8,10	0,09
HOMA-IR	<b>0,80<math>\pm</math>0,51</b>	<b>1,63<math>\pm</math>1,70</b>	<b>0,003</b>
Trigliserid (mg/dl)	113,98 $\pm$ 57,14	130,17 $\pm$ 75,80	0,23
LDL (mg/dl)	100,09 $\pm$ 26,55	107,91 $\pm$ 31,52	0,18
HDL (mg/dl)	46,97 $\pm$ 11,94	46,76 $\pm$ 13,14	0,93
KİMK (mm)	0,056 $\pm$ 0,01	0,058 $\pm$ 0,01	<b>0,048</b>

AKŞ; Açlık kan şekeri, HOMA-IR; Homeostasis Model Assessment, BMI; Vücut Kitle İndeksi, BÇ; Bel Çevresi, sT3; serbest T3, sT4; serbest T4, TSH; Tiroid Stimülatör Hormon, KİMK: Karotis intima media kalınlığı, TA Sistolik(mmHg) : Tansiyon arteriel sistolik, TA diyastolik(mmHg) : Tansiyon arteriel diyastolik

HOMA-IR yöntemi ile ölçülen insülin rezistansı, TSH değeri 2 nin altında olan grup 1’de 0,80 $\pm$ 0,51, grup 2’de 1,63 $\pm$ 1,70 olarak tespit edildi ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p=0,003$ ). Grup 2’de ortalama KİMK; 0,058 $\pm$ 0,01 mm, TSH 2 nin altında olan grup 1’de ise 0,056 $\pm$ 0,01 mm olarak ölçüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,048$ ) bulundu.(Tablo4)

## 4.2. Korelasyon analizi

HOMA-IR ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu( $p=0,02$ ;  $r=0,23$ ). HOMA-IR ile Açlık insülin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu( $p= <0,001$ ,  $r= 0,97$ ). HOMA-IR ile LDL düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir( $p= 0,001$ ,  $r= 0,32$ ). HOMA-IR ile bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu( $p= <0,001$ ,  $r= 0,34$ ). HOMA-IR ile BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu( $p= <0,001$ ,  $r= 0,49$ ). HOMA-IR ile sT3 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu( $p= <0,001$ ,  $r= 0,35$ ) HOMA-IR ile TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ( $p= <0,001$ ,  $r= 0,46$  ). Trigliserid, TA sistolik ve TA diastolik arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. (Tablo 5)

**Tablo 5:** Değişkenlerin HOMA-IR ve KİMK ile korelasyon analizi

	HOMA-IR		KİMK	
	p	r	p	r
Yaş	<b>0,02</b>	<b>0,23</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,40</b>
ST3	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,35</b>	0,15	0,14
ST4	0,07	-0,18	<b>0,01</b>	<b>-0,24</b>
İnsülin açlık (IU/ml)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,97</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,35</b>
KİMK	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,37</b>		<b>1</b>
Trigliserid (mg/dl)	0,15	0,14	0,22	0,12
LDL (mg/dl)	<b>0,001</b>	<b>0,32</b>	<b>0,004</b>	<b>0,28</b>
HDL (mg/dl)	0,18	-0,13	0,16	-0,14
AKŞ (mg/dl)	<b>0,001</b>	<b>0,32</b>	<b>0,003</b>	<b>0,29</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,49</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,43</b>
Bel çevresi (cm)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,34</b>	<b>0,008</b>	<b>0,26</b>
TSH (mIU/L)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,46</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,37</b>
TA-Sistolik (mmHg)	0,10	0,16	0,355	0,09
TA-Diastolik (mmHg)	<b>0,004</b>	<b>0,28</b>	<b>0,004</b>	<b>0,28</b>
Nabız	0,87	0,02	<b>0,034</b>	<b>0,21</b>
HOMA-IR		1	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,37</b>

AKŞ; Açlık kan şekeri, TA sistolik; Sistolik tansiyon arteriel, TA diastolik; diastolik tansiyon arteriel, HOMA-IR; Homeostasis Model Assessment, BMI; Vücut Kitle İndeksi, BÇ; Bel Çevresi, sT3; serbest T3, sT4; serbest T4, TSH; Tiroid Stimülating Hormon

KİMK ile yaş arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi( $p < 0,001$   $r = 0,40$ ). KİMK ile açlık insülin seviyesi arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu( $p < 0,001$   $r = 0,35$ ). Yine KİMK ile AKŞ arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi( $P = 0,003$   $r = 0,29$ ). KİMK ile LDL değeri arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi( $p = 0,004$   $r = 0,28$ ). KİMK ile bel çevresi arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi( $p = 0,008$   $r = 0,26$ ). KİMK ile BMI arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi( $p < 0,001$   $r = 0,43$ ). Yine KİMK ile TA diyastolik arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi( $p = 0,004$   $r = 0,28$ ). KİMK ile HOMA-IR arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlıydı( $p < 0,001$   $r = 0,37$ ). KİMK ile TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon tespit edildi ( $p < 0,001$   $r = 0,37$ )(Tablo 5).

## 5. TARTIŞMA

Diyabetten sonra en sık görülen ikinci endokrin hastalık grubu tiroid hastalıklarıdır. Tiroid hormonlarının, enerji homeostazisi, lipid ve glukoz metabolizması ve kan basıncı üzerinde pek çok etkisi bulunmaktadır<sup>133,134,135,136,137</sup>. Özellikle tiroid hormonları (TH) yağ ve iskelet kası mitokondrilerinde uncoupling proteinlerin ekspresyonunu stimüle etmesi ile katekolaminlerin cevabını artırarak adrenerjik reseptör sayısını modüle edebilir ve böylece vücut ağırlığını ve metabolik hızı düzenleyebilir<sup>60,61,62,63</sup>. Bu nedenle serum tiroid hormonlarının Metabolik sendrom (MS) ve/veya insülin direnci (İD) arasında bir ilişki olabileceği belirtilmektedir. Ötiroid bireylerde MS ve/veya İD ile tiroid hormonları arasında bir ilişkinin olduğunu ileri süren çalışmalar vardır<sup>138,139,140,141</sup>. Sonuç olarak tiroid hormonlarının anormallikleri ile insülin direnci arasında olabilecek ilişki araştırmacıların her zaman ilgisini çekmektedir. Dolayısıyla bu çalışmada bizim de amacımız ötiroid fonksiyon testlerine sahip bireylerde insülin direnci açısından karşılaştırma yapmaktır.

TSH seviyelerinin yaşlı bireylerde daha yüksek olduğu bilinen bir durumdur. Bu durumun yaşlanmayla birlikte fizyolojik bir süreç mi olduğu yoksa hastalıkların getirdiği bir sonuç mu olduğu konusu net bilinmemektedir<sup>142</sup>. 2012 yılında yayınlanan Amerikan Tiroid Derneği kılavuzuna göre 30-40 yaş sonrasında her 10 yılda serum TSH değerinin 97,5 persentil değerinin 0,3 arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda TSH yüksek-normal ve düşük-normal gruplarında ki hastalar genç yaş grubunda bulunmakla birlikte, TSH yüksek-normal olan grupta yaş ortalaması  $30,63 \pm 5,43$  yıl iken, TSH



düşük-normal olan grupta  $29,88 \pm 5,39$  yıl olarak bulunmuştur ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p=0,48$ ).

Tiroid hormonlarının enerji tüketimi konusunda ki etkileri iyi tanımlanmıştır. Hipertiroidi durumunda kilo kaybının gözleendiği, tersine hipotiroidi durumunda kilo alımı gözleendiği bilinmektedir. Epidemiyolojik veriler morbid obez bireylerde subklinik yada aşikar hipotiroidizmin daha sık olduğunu göstermiştir<sup>143</sup>. 87 komplikasyonsuz kadın ve 144 ötiroid erkek obez bireylerde yapılan iki farklı çalışmada TSH seviyelerinin genellikle normalin üst limitlerinde olduğu gösterilmiştir<sup>144,145</sup>. Ek olarak bu bireylerde TSH konsantrasyonlarında ki artışların artmış BMI ve bel çevresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>146,147</sup>. Burada TSH'n doğrudan enerji dengesi üzerindeki kontrolünden bağımsız olarak adipokin üretimini ve adipogenezisi indüklemesi olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda bu bulgularla çelişkili verilerde elde edilmiştir. 20 kişiden oluşan hipotiroid kadının ve 17 kişilik sağlıklı kontrol grubunun alındığı bir çalışmada tedavi edilen ve edilmeyen grup arasında vücut kompozisyonunda ve enerji metabolizmasının da fark izlenmemiştir<sup>148</sup>. Çalışmamızda grup 1'de BMI  $24,65 \pm 3,80$  kg/m<sup>2</sup> olarak saptanırken, grup 2'de  $25,90 \pm 3,81$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu ve BMI grup 2'de artmış olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,10$ ). Bel çevresi grup 1'de  $88,44 \pm 9,78$  cm ve grup 2'de  $91,69 \pm 11,60$  cm olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla ( $p=0,13$ ) beraber yine Grup 2'de daha yüksekti. TSH seviyesi normal yüksek seviyede olan bireylerde BMI ve bel çevresi diğer birçok çalışmayla uyumlu olarak TSH seviyesi normal düşük olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Muhtemel mekanizma daha önceden öne sürüldüğü gibi TSH'n adipogenezisi indüklemesi olabilir. Çalışmamız da obez bireylerin dışlanması sonucun istatistiksel olarak anlamsız olmasına katkıda bulunuyor olabilir.

Tiroid hormonlarının kardiyovasküler etkilerinden birçok moleküler ve hücreyel mekanizma sorumludur. Tiroid hormonları myositlerde hem genomik hem de non-genomik etkilere yol açarlar. Genomik etkilerden birisi myozin ağır zincir izoformlarının salınımının regüle edilmesidir<sup>149</sup>. Hipertiroidizmde izole sistolik hipertansiyon en sık rastlanan bulgudur. Aşikar hipertiroidi de sistolik kan basıncı artmakla birlikte diyastolik kan basıncı azalmakta ve bundan dolayı nabız basıncı genişlemektedir<sup>150</sup>. Hipertiroidizmde T3 arteriyollerde dilatasyona yol açarak sistemik vasküler direnci düşürmektedir. Bunun sonucunda renin salınımı uyarılmakta, sodyum

reabsorpsiyonu arttırılarak volümün ve sonuçta kalbe venöz dönüşün artmasına yol açmaktadır<sup>151</sup>. Aynı zamanda hipertiroidizmde eritropoietin uyarılmasında plazma volümünün artışına katkıda bulunmaktadır. Hipertiroidizmde kardiyak output %300 oranına kadar artış göstermektedir ve yukarıda sayılan durumların net sonucu sistolik kan basıncının artışı ve nabız basıncının genişlemesidir<sup>152</sup>. Hipotiroidizmde, hipertiroidizm gibi kan basıncı değişikliklerine yol açmakta ve sekonder hipertansiyon sebepleri arasında sayılmaktadır. Hipotiroidizm ve T3 eksikliği periferik vazokonstrüksiyona yol açmaktadır ve yine tiroid hormon eksikliği böbrek fonksiyonlarında bozulmaya ve bunun sonucunda serbest su klirensi ve glomerüler filtrasyon oranının düşmesine yol açmaktadır. Hipotiroidizm durumunda alfa-1 sempatik reseptör oranı artmakta ancak beta sempatik reseptör oranı ise azalmaktadır<sup>153</sup>. Sempatik reseptör oranında ki bu değişim vazokonstrüksiyona yol açmaktadır. Hipotiroidizm durumlarında yine plazma vazopressin seviyelerinin arttığı ve bu durumun sıvı retansiyonunda ki muhtemel bir mekanizma olabileceği belirtilmiştir<sup>154</sup>. Hipotiroidizmde gözlenen yukarıda anlatılan değişiklikler hipertansiyon gelişiminden sorumlu olabilirler. Hipotiroidizmde sistolik ve diyastolik hipertansiyon sıklığının arttığı gösterilmiştir<sup>155,156,157</sup>. Hipo ve hipertiroidizm durumlarında hipertansiyon olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte ötiroid hastalarda tansiyon değerlerinde değişim konusunda az sayıda çalışma vardır. Gumieniak ve ark. yaptığı ve ötiroid 284 hasta değerlendirildiğinde hipertansif bireylerde TSH değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>158</sup>. Bu durum kan basıncı üzerinde tiroid hormonlarının düzenleyici etkisinin ötiroid sınırlar içerisinde kadar uzandığı şeklinde açıklanmıştır. Çalışmamızda sistolik tansiyon değeri grup 1’de 114,21±12,43 mmHg ve grup 2’de 115,63±10,26 mmHg olarak saptanmış, diyastolik tansiyon değeri ise grup 1’de 70,96±7,28 mmHg, grup 2’de ise 72,05±7,85 mmHg olarak saptanmıştır. Hem sistolik hemde diyastolik tansiyon değeri TSH 2 mIU/L üstü olan grupta daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p değerleri sırasıyla p=0,53 ve p=0,47). Muhtemel mekanizma; yukarıda belirtildiği gibi tiroid hormonlarının kan basıncı hemostazındaki etkisinin ötiroid sınırlara kadar uzanmasıdır. Ayrıca çalışmamızın istatistiksel olarak anlamsız bulunması vaka sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Tiroid hormonları neredeyse bütün metabolik yollara etki ederler. En iyi bilinen ve gözlenen etkilerinden birisi karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını etkileyerek bazal enerji harcanmasını arttırmalarıdır. Lipid metabolizmasının sentez,

mobilizasyon ve yıkım gibi bütün aşamalarını etkilemektedir ancak yıkım senteze oranla daha fazla etkilenmektedir. Tiroid hormonları yağ dokusunda depolanan trigliseridlerin mobilizasyonunu arttırarak lipidlerin kullanımını uyarılmaktadır. Tiroid hormonlarının lipolitik etkileri subkutanöz kan akımını arttırmalarına yada ketakolaminlerin lipolitik etkilerini modifiye etmelerine bağlı olabilir. Tiroid hormonları yağ asidi oksidasyonunu arttırmalarının yanında karaciğerde lipogenezi de uyarılmaktadır. Tiroid hormonlarının eş zamanlı hem yağ asidi oksidasyonunu hemde sentezini uyarması kısır bir döngüye yol açarak enerji harcanmasında artışa katkıda bulunuyor olabilir. Trigliseridlerin hem sentezi hemde salınımı tiroid hormonu tarafından azaltılır, bunun yanında çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezi ise uyarılır<sup>159</sup>. Hipotiroidizm hem insanlarda hemde hayvanlarda hiperlipideminin iyi bilinen bir sebebidir. Hipotiroid hastalarda en sık gözlenen lipid bozukluğu hiperkolesterolemidir ve bu esas olarak düşük dansiteli lipoprotein (LDL) konsantrasyonlarında ki artışa bağlıdır ancak VLDL ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) artışlarında gözlenen durumlar arasındadır. Hipotiroidizmde hiperkolesterolemi'den sorumlu esas mekanizma hücre yüzeyindeki LDL reseptör sayısında ki azalmadır bu durum LDL katabolizmasında azalmaya yol açar<sup>160</sup>. Yapılan diğer çalışmalarda hipotiroidizmde ratlarda safraya kolesterol atılımında azalma olduğu<sup>161</sup> ve LDL reseptör aktivitesinde azalma olduğu da bildirilmiştir<sup>162</sup>. Tiroid fonksiyon bozukluğu ile lipid fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur. O'Brien ve ark. tarafından yapılan ve 295 hipotiroid hastanın alındığı çalışmada serum lipid paternleri açısından incelendiğinde hastaların %56'sında hiperkolesterolemi gözlenirken, %34'ünde hiperkolesterolemi ve hipertirigliseridemi birlikte gözlenmiş, %1,5'inde sadece hipertrigliseridemi izlenirken, %8,5'inde ise lipid anormalliği izlenmemiştir<sup>163</sup>. HDL konusunda hipotiroid hastalarda yapılan çalışmalarda, yüksek, düşük hatta normal bulunduğu yönünde görüşler bildirilmiştir<sup>164</sup>. Şu anda ötiroid kabul edilen değerlerde bile tiroid hormonlarının lipid metabolizmasını etkileyebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin Stephan J. L. Bakker ve ark. yaptığı ve 46 ötiroid bireyin alındığı çalışmada; TSH seviyesi ile LDL, total kolesterol ve non-HDL kolesterol arasında pozitif bir korelasyon ve HDL kolesterol ile ise negatif bir korelasyon gösterilmiştir<sup>165</sup>. Bizim çalışmamızda Trigliserid değeri grup 2'de (130,17±75,80 mg/dl) grup 1'den (113,98±57,14 mg/dl) daha fazla olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,23). LDL grup 1'de 100,09±26,55 mg/dl, grup 2'de 107,91±31,52 mg/dl olarak ölçüldü ve grup 2'de daha yüksek olmakla

beraber fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p= 0,18$ ). HDL açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla,  $46,97\pm 11,94$  mg/dl,  $46,76\pm 13,14$  mg/dl,  $p= 0,93$ ). TSH düzeyleri yüksek normal olan grupta hem trigliserid hem de LDL daha yüksek bulunmuştur. Muhtemel mekanizma; LDL reseptör aktivitesinde azalma ve Hepatik TG lipaz aktivitesinde azalma olabilir. Ancak istatistiksel olarak anlamsız bulunması; diğer çalışmalarla karşılaştırılınca bizim çalışmamızda daha az sayıda hasta olması ile açıklanabilir.

Ötiroidizmi sağlamak kardiyovasküler sistem için önemlidir, çünkü hem hipotiroidizmin hemde hipertiroidizmin kardiyovasküler hastalıklara neden oldukları yada ilerlemesine neden oldukları bilinmektedir. Hipotiroidizmin hızlanmış ateroskleroza neden olduğu ve bunun muhtemel nedeninin hipotiroidizmde gözlenen aterojenik lipid profili, diyastolik hipertansiyon ve endotelial disfonksiyona bağlı olduğu bilinmektedir. Tiroid hormonları aynı zamanda direk vazodilatasyon yaparak, vazodilatatör mediyatörlerin üretimini indükleyerek, anjiotensin 2 reseptör salınımını inhibe ederek anti-aterosklerotik etki göstermektedir<sup>166</sup>. Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler tüm arteriyel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığında artmadır. Ötiroid olan hastalarda bile aterosklerozun kötü yönde etkilenebileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Noboru Takamura ve ark.nın yaptığı çalışmada, ötiroid 1772 birey çalışmaya alınmış ve TSH seviyesi ile karotis intima media kalınlığı arasında bir pozitif korelasyon bulunmuştur<sup>167</sup>. Çalışmamızda TSH 2 mIU/L nin üstünde olan grup 2'de ortalama KİMK;  $0,058\pm 0,01$  mm, TSH 2 mIU/L nin altında olan grup 1'de ise  $0,056\pm 0,01$  mm olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,048$ ). Yine çalışmamızda KİMK ile yaş, açlık insülin seviyesi, AKŞ, LDL, bel çevresi, BMI, TA diastolik, HOMA-IR ve TSH arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi (sırasıyla,  $p=<0,001$   $r=0,40$ ,  $p=<0,001$   $r= 0,35$ ,  $P= 0,003$   $r=0,29$ ,  $p=0,004$   $r= 0,28$ ,  $p= 0,008$   $r=0,26$ ,  $p=<0,001$   $r= 0,43$ ,  $p=0,004$   $r=0,28$ ,  $p=<0,001$   $r=0,37$ ,  $p=<0,001$   $r=0,37$ ). Çalışmada KİMK ile pozitif korele olan parametreler kardiyovasküler risk faktörü oldukları kanıtlanmış faktörlerdir. Bu risk faktörlerinin artışı ateroskleroz riskini arttırmaktadır.

Tiroid hormonlarının uzun süreden bu yana glukoz metabolizmasında düzenleyici oldukları bilinmektedir. Tiroid hormonlarının değişik organlarda hem insülin agonistik hemde insülin antagonistik etkisi vardır. Örneğin tiroid hormonları hepatik glukoneogenezi uyarırken, diğer taraftan kas ve yağ dokusunda insülin aracılı glukoz kullanımını artırırlar. Karaciğerde glukoneogenez, glikojen metabolizması ve

insülin sinyalizasyonunda görevli birçok genin tiroid hormonları tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. Glukoneogenezde görevli pirüvatkarboksilaz<sup>51</sup>, fosfoenolpirüvatkarboksikinaz<sup>50</sup> gibi enzimlerin genlerinin T3 için hedef genler oldukları gösterilmiştir. Ek olarak glukoneogenez ve glikojenolizde son basamak olan glukoz 6-fosfataz mRNA salınımının T3 ile arttığı gösterilmiştir. Tiroid hormonlarının karaciğerde insülin sinyal yolağında önemli bir kinaz olan protein kinaz B'yi (Akt2) inaktive ettiği gösterilmiştir. Akt2'nin karaciğerde glikojen sentazı arttırdığı bilinmektedir, bu nedenle Akt2 azalmasına bağlı glikojen sentezinin azalması tiroid hormonlarının karaciğerde insülin antagonistik etkisini açıklayabilir. Tiroid hormonlarının yine karaciğerde beta-2 adrenerjik reseptör mRNA'sını indükledikleri ve bu yolla epinefrin ve glukagonun glukoneogenik ve glikojenolitik etkilerini arttırdıkları bilinmektedir<sup>49</sup>. Yine karaciğer ile kan arasında glukoz transportunu sağlayan GLUT 2'nin salınımının tiroid hormonları tarafından arttırılması da yine artmış glukoz output'una yol açarak insülin antagonistik etkiye katkıda bulunabilir<sup>52</sup>.

Tiroid hormonlarının sadece karaciğer üzerinde değil aynı zamanda periferik dokularda da glukoz metabolizması üzerine etkileri mevcuttur. Periferik dokularda tiroid hormonları, glukoz transportunu ve glikolizi etkileyen genlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır<sup>168</sup>. Ancak periferde karaciğerde ki etkilerinin tersine bu etkilerinin çoğu insüline agonistik etkilerdir. İnsülin aracılı glukoz kullanımının büyük oranda gerçekleştiği yer olan iskelet kasında GLUT 4 üretimi tiroid hormonları tarafından arttırılmaktadır bu durum tiroid hormonlarının iskelet kasında bazal ve insülinle uyarılmış glukoz transportunu arttırabileceğini göstermektedir<sup>58</sup>. Periferik etkilerinden biriside çalışmalarda deri fibroblastlarında gösterilen ve glikolizde anahtar bir mediyatör olan Hypoxia-induciblefactor 1 (HIF-1)'in T3 uyarısıyla artış göstermesidir<sup>59</sup>.

Hipertiroidizm durumunda karaciğerde bazal durumda artan endojen glukoz üretimi periferik dokularda artan glukoz kullanımı sayesinde dengelenebilir. Kas ve yağ dokusunda insülin aracılı glukoz oksidasyon oranlarının arttığı gösterilmiştir<sup>91</sup>. Hipertiroidizm'de periferik insülin direnci geliştiğini gösteren çalışmalarda mevcuttur<sup>96</sup>. Hipertiroidizmde periferik insülin direncinin sebebini bazı otörler tirotoksik dokularda artan kan akımıyla orantılı olarak glukoz kullanımının artmamasını bağlarken<sup>59</sup>, başka otörler yağ dokusunda salınımı artan interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) gibi insülin direncine yol açan adipokinlerin artışına bağlamışlardır<sup>98</sup>. Hipertiroidizmde insülin plazma seviyeleri düşük, normal ve hatta yüksek bile

bulunabilir. Hipertiroidizmde insülin yıkımının arttığı gösterilmiştir<sup>99</sup>. Bununla birlikte bazı çalışmalarda şiddetli tirotoksikozda beta hücrelerinde T3'ün indüklediği apoptozisin pankreas beta hücrelerinde geri dönüşsüz hasara yol açabileceği iddia edilmiştir<sup>101</sup>. Hafif tirotoksikozun insülin duyarlılığı konusunda ki etkileri de araştırılmıştır. Tiroid kanserli hastalarda yapılan çalışmada levotiroksin süpresyon tedavisi alan grupla, levotiroksin replasman tedavisi alan grup arasında bir fark gözlenmezken<sup>103</sup>, diğer çalışmalarda hem endojen hemde ekzojen subklinik tirotoksikozun değişik derecelerde insülin direnciyle ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>105</sup>.

Hipotiroidizmin etkileri hayvan modellerinde ayrıntılı bir şekilde çalışılmıştır. Hipotiroid ratlarda iskelet ve yağ dokusunda hücrelerin insüline daha az duyarlı oldukları gösterilmiştir. Bu durumun potansiyel mekanizmaları arasında, hipotiroidizmde GLUT 4 translokasyonunun bozulması, hipotalamusta leptin etkisinin düzenlenmesinin bozulması<sup>11</sup>, bu dokularda kan akımının azalması<sup>115</sup> ve dolaşımda serbest yağ asidi oranının artışı bulunmaktadır<sup>116</sup>. Bununla birlikte hipotiroidizmde glukoneogenezin azalması karaciğerden glukoz outputunda azalmaya yol açmakta ve bu durum kas dokusu ve diğer periferik dokularda azalmış glukoz alımını kompanse etmektedir. Brenta G ve arkadaşları tiroid kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada akut olarak levotiroksin bırakılmasının insülin tolerans testiyle insülin direncine neden olduğunu göstermişlerdir<sup>169</sup>. Benzer hasta modellerinde farklı çalışmalarda, insülin direnci öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile de gösterilmiştir<sup>170</sup>. Bununla birlikte bazı çalışmalarda HOMA-IR yöntemi kullanılarak hipotiroidik hastalarda insülin direnci saptanmamıştır<sup>171</sup>. Hipotiroidik hastalarda insülin salınımının artmış, azalmış yada normal olabileceği gösterilmiştir. Son kanıtlar insülin salınımının azaldığını göstermektedir çünkü hipotiroidik hastalarda levotiroksin replasmanı sonrasında açlık insülin konsantrasyonunun ve proinsülin seviyesinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. P. H. Dessein ve ark. subklinik hipotiroidizm de insülin direnci geliştiğini, 126 kişinin alındığı çalışmalarında göstermişlerdir<sup>117</sup>.

TSH seviyesinin üst limitlerinde yaşanan tartışmalardan dolayı, normal kabul edilen TSH seviyelerinde dahi insülin duyarlılığı konusunda farklılıklar olabileceği düşünülmüş ve bununla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Fernandez-Real JM ve arkadaşlarının yaptığı ve 221 sağlıklı gönüllünün alındığı çalışmada ötiroid hastalarda serum TSH seviyesinin açlık insülin seviyesi, glukoz yükleme sonrası insülin seviyesi ile lineer ve pozitif bir ilişki saptanmış ve TSH seviyesi artışı ile birlikte insülin

direncinin arttığı gösterilmiştir<sup>172</sup>. Annemieke Roos ve ark. ötiroid 2703 hastanın alındığı çalışmalarında normal TSH seviyeleri sınıflandırıldığında yüksek-normal TSH grubunda HOMA-IR ile ölçülen insülin direnci diğer gruplara oranla yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada yine açlık glukoz seviyesi ve açlık insülin seviyeleri de ayrı ayrı yüksek TSH seviyelerinde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda AKŞ, Grup 1’de 82,52±9,17 mg/dl grup 2’de 85,66±8,10 mg/dl olarak tespit edildi ve grup 2’de daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamsızdı (p= 0,09). Çalışmamızda TSH düzeyi ile insülin direnci arasındaki ilişki incelendiğinde TSH değeri 2 nin üstünde olan grup 2’de HOMA-IR yöntemi ile ölçülen insülin rezistansı 1,63±1,70, TSH değeri 2 nin altında olan grup 1’de 0,80±0,51 olarak tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,003). Ötiroid hastalarda TSH seviyeleri ile metabolik sendrom parametreleri arasında ki ilişkiyi inceleyen Annemieke Roos ve ark. yaptığı bir çalışmada HOMA-IR değeri yüksek olan grupta TSH değerlerinin, bel çevresinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir<sup>173</sup>. Bizim çalışmamızda HOMA-IR ile yaş, açlık insülin düzeyi, bel çevresi, BMI, sT3 ve TSH arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon saptanmıştır. (sırasıyla, p=0,02; r=0,23; p=<0,001, r= 0,97; p= <0,001, r= 0,49; p=<0,001, r= 0,34; p= <0,001;r=0,35; p=<0,001, r= 0,46 ). Hastalarda insülin direnci arttıkça; TSH düzeyi, bel çevresi ve BMI’de bir artış gözlenmesi literatürdeki veriler ile uyumludur.

## 6. SONUÇ

Son yıllarda; son 2 dekatta TSH ölçüm yöntemlerinin duyarlılığının artması, hafif tiroid hastalıklarının tanımının yapılması ve önemlerinin anlaşılmasından dolayı normal TSH değerlerinin ne olması gerektiği konusunda tartışmalar artmıştır. Bu konu özellikle önemlidir çünkü hastaların saptanan TSH değerlerine göre tedavi verilip verilmeyeceği bu referans değerlere bağlıdır. Daha kesin TSH seviyelerinin belirlenmesi hafif tiroid disfonksiyonu olan ve tedaviden fayda görebilecek yada en azından daha sıkı takibe alınması gerekecek hastaların bulunmasında faydalı olacaktır. TSH gibi birçok değer normal sınırları geniş popülasyon taramalarında tanımlanmaktadır. Bir sağlık parametresini, hastalığı olmayan bir popülasyonda normal olarak tanımlamak için; normal olmayan bütün bireylerin ve ölçümü etkileyen bütün şartların düzeltilmesine ihtiyaç vardır. TSH normal değerlerini belirlemede en büyük

zorluklardan birisi TSH ölçümünü etkileyen birçok fizyolojik ve patofizyolojik durumun varlığıdır. Bunlar arasında ani uykudan uyanma, akut stress ve ağır egzersiz TSH oranlarının aynı bireyde 2-4 kat artmasına yol açabilir. Akut hastalık durum TSH değerlerinin baskılanmasına, hastalıktan düzelmeye periyodu ise TSH değerlerinin hafif yüksek seyretmesine yol açabilmektedir. Ek olarak çok sayıda nutrisyonel faktör ve ilaçlar TSH seviyesini akut veya kronik olarak değiştirebilir.

TSH normal seviyesini belirleyen popülasyon çalışmalarında değişik sonuçlar alınmıştır. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışmasında 13344 kişi taranmıştır ve TSH değerinin 2,5 ve 97,5 persentil değerleri sırasıyla 0,45-4.12 mIU/L olarak saptanmıştır<sup>174</sup>. Ancak bu çalışmada median değer olan 1,5 mIU/L'nin üst limite oranla alt limite daha yakın olması, TSH 3,1 ile 4.12 mIU/L değerleri arasında dağılımın asimetri göstermesi ve bu popülasyonda hastaların daha duyarlı yöntemlerle tiroid hastalığı açısından dışlanmasının üst limiti düşürdüğüne gösterilmesi bu değerler konusunda büyük tartışmalar yaşanmasına neden olmuştur. The Study of Health in Pomerania (SHIP-1) çalışmasında 1488 kişi çalışmaya dahil edilmiş ve bu çalışmada NHANES III çalışmasında ki kriterler kabul edilmiş ancak ek olarak tiroid ultrasonografide anormallik saptananlarda çalışma dışında bırakılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda TSH normal değerlerinin 0.25 – 2.12 mIU/L arasında olduğu saptanmıştır<sup>175</sup>.

Yukarıda bahsedilen TSH referans sınırının belirlenmesinde kullanılan popülasyon çalışmalarındaki farklı sonuçlara ek olarak normal kabul edilen TSH değerlerindeki hastalarda yapılan çalışmalarda da bu değerlerde olumsuz etkilerin görülebildiği gösterilmiştir. TSH seviyesi ile kolesterol değerleri ve vasküler risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada hiperkolesterolemisi olan hastalara levotiroksin başlandığında sadece TSH 2 ile 4 mIU/L arası grupta kolesterol değerlerinin düştüğü gözlenmiştir<sup>176</sup>. Yapılan bir diğer çalışmada TSH değerleri 2-4 mIU/L arasında olan grupta bozulmuş bir vazodilatasyon saptanmıştır ve bu durum levotiroksin tedavisi ile düzelmiştir<sup>177</sup>. Yine benzer şekilde birçok çalışmada yüksek normal TSH değerlerinde olumsuz etkilerin görülebildiği gözlenmiştir.

Çalışmamız ötiroid sınırlarda olan bireylerde TSH seviyesi ile HOMA-IR ve KİMK değeri arasındaki ilişkiyi göstermesi açısından önemlidir. Bugün ki değerlerle normal sınırlar içerisinde olsa bile TSH seviyesinde ki farklılıklar, metabolik



değişikliklere yol açmaktadır. Bu nedenle normal TSH seviyelerinin yeniden değerlendirilmesi tartışmalarının yapılması gerektiği ve bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

## KAYNAKLAR

- 
- <sup>1</sup> Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. (2006). *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 20(4), 665-679
- <sup>2</sup> Mlinar B, Marc J, Janez A ve Pfeifer M. (2007). Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta*, 375, 20-35
- <sup>3</sup> Trout KK, Homko C ve Tkacs NC. (2007). Methods of measuring insulin sensitivity. *Biological Research for Nursing*, 8(4), 305-318
- <sup>4</sup> Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF ve Turner RC. (1985). Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28, 412-419
- <sup>5</sup> Jorns A, Tiedge M ve Lenzen S. (2002). Thyroxine induces pancreatic beta cell apoptosis. *Diabetologia*, 45, 851-855
- <sup>6</sup> Gonzalo Ma, Grant C, Moreno I, Garcia FJ, Suarez AI, Herrera-Pombe JL ve digerleri. (1996). Glucose tolerance, insulin secretion, insulin sensitivity and glucose effectiveness in normal and overweight hyperthyroid women. *Clinical Endocrinology*, 45(6), 689-97
- <sup>7</sup> Ohguni S, Notsu K ve Kato Y. (1995). Correlation of plasma free thyroxine levels with insulin sensitivity and metabolic clearance rate of insulin in patients with hyperthyroid graves' disease. *Internal Medicine*, 34, 339-341
- <sup>8</sup> Yamada T, Shirota T, Aizawa T ve Takasu N. (1991). Blood glucose, serum thyroid hormones, insulin, C-peptide and C-peptide/insulin ratio in hyperthyroid patients. *Hormone and Metabolic Research*, 23, 504-505

- 
- <sup>9</sup> Fukuchi M, Shimabukuro M, Shimajiri Y, Oshiro Y, Higa M, Akamine H ve digerleri. (2002). Evidence for a deficient pancreatic beta-cell response in a rat model of hyperthyroidism. *Life Sciences*, 71, 1059-1070
- <sup>10</sup> Dariyerli N, Andicen G, Catakoglu AB, Hatemi H ve Burcak G. (2003). Hyperuricemia in hypothyroidism: is it associated with post-insulin infusion glycemic response? *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 199(2), 59-68.
- <sup>11</sup> Cettour-Rose P, Theander-Carillo C, Asensio C, Klein M, Visser TJ, Burger AG ve digerleri. (2005). Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilisation, a defect partially corrected by central leptin infusion. *Diabetologia*, 48(4), 624-33.
- <sup>12</sup> Al Sayed A, Al Ali NA, Bo Abbas Y ve Alfadhli E. (2006). Subclinical Hypothyroidism Is Associated with Early Insulin Resistance in Kuwaiti Women. *Endocrine Journal*, 53, 653-657
- <sup>13</sup> Stanicka S, Vandra K, Pelikanova T, Vlleck P, Hill M ve Zamravil V. (2005). Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy.
- <sup>14</sup> Oyar O. Boyun Ultrasonografisi. İzmir: E.Ü.Basımevi 2000: 161-168.
- <sup>15</sup> Development and anatomy of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Santisteban P. In Werner and Ingbar's The Thyroid. Braverman LE, Utiger RD. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, 8-25
- <sup>16</sup> Thyroid hormone synthesis. Kopp P. In Werner and Ingbar's The Thyroid. Braverman LE, Utiger RD. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, 52-76
- <sup>17</sup> Lazar MA. 1993. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocrine Review*, 14(2), 184-193

---

<sup>18</sup> Brant GA. 1994. The molecular basis of thyroid hormone action. *New England Journal of Medicine*, 331, 847-853

<sup>19</sup> Contempre B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, Escobar GMd. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1719-1722

<sup>20</sup> Aybike Tazegül, Bülent Şimşek, Gebelikte tiroid hastalıkları *Selçuk Tıp Derg* 2010;26(2):63-67

<sup>21</sup> Nordyke RA, Gilbert Jr FI, Harada AS 1988 Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 148:626–631

<sup>22</sup> Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*. 7th ed, New York, Mc Graw Hill, 2004:660-666.

<sup>23</sup> Pedersen O, Bak JF, Andersen PH. Evidence against altered expression of GLUT 1 or GLUT 4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes* 1990;39:865-70.

<sup>24</sup> Henquin JC. *Cell Biology of Insulin Secretion*. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Diabetes Mellitus*. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 83-102.

<sup>25</sup> Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. *The New England Journal of Medicine*, 1999;341:248-257.

<sup>26</sup> Bolu E. İnsülin Etkisi ve İnsülin Direnci Mekanizmaları. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004:47-69.

<sup>27</sup> Kahn CR, Saltiel AR. The Molecular Mechanism of İnsulin Action and the Regulation of Glucose and Lipid Metabolism. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson

---

AM, Moses AC, Smith RJ. Diabetes Mellitus. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:145- 164.

<sup>28</sup> Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathologie Biologie*, 2006;54:375-386.

<sup>29</sup> Moller DE, Flier JS. İnsülin direnci - mekanizmalar, sendromlar ve etkileri. *N Engl J Med* 1991; 325:938.

<sup>30</sup> Prof. Dr. Kubilay Karşıdağ, İnsülin Direnç Mekanizmaları. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet Haziran 2004, cilt:1 sayfa: 15-17

<sup>31</sup> Gerald Reaven. Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for Manegment of Cardiovascular Disease. *Circulation* 202;106:286-288

<sup>32</sup> Bagrıaçık N. İnsülin Resistansı ve Tedavisi. Diyabet ve Metabolizma Hastalıkları kitabında. Bagrıaçık N. Türk Diyabet ve Obezite Vakfı yayınları; 1999, İstanbul:133-143

<sup>33</sup> Stern MP. The insulin resistance syndrome. In: International Textbook of Diabetes Mellitus, Second Edition. Edited by: KGMM Alberti, P Zimmet, RA De Fronzo, H Keen. Chichester: John Wiley and Sons, Ltd, 1997;255-283.

<sup>34</sup> Phillips DI, Caddy S, Ilic V. Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: Evidence for a relationship in nondiabetic subjects. *Metabolism* 1996;45:947-950.

<sup>35</sup> Lauro D, Kido Y, Castle AL, Zarnowski MJ, Hayashi H, Ebina Y, et al. İmpaired glucose tolerance in mice with a targeted impairment of insülin action in muscle and adipose tissue. *Nature Genetics*, 1998;20:294-98.

<sup>36</sup> Karşıdağ K. Karaciğer ve Beta Hücrelerinde İnsülin Direnci.1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004:75-77.

- 
- <sup>37</sup> Yumuk V. Yağ ve kas dokuda insülin direnci. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004:79-80.
- <sup>38</sup> Hawkins M, Rosetti L. Insulin Resistance and Its Role in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Diabetes Mellitus. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 425-441.
- <sup>39</sup> Wallace JM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care 2004;27:1487-1495.
- <sup>40</sup> Haffner S.M., Miettinen H., Stern M.P.: The Homeostasis Model in the San Antonio Heart Study. Diabetes Care 1997;20(7):1087.
- <sup>41</sup> Zimmet ZP, Grundy SM, Eckel RE. The metabolic syndrome. Lancet, 2005;365:1415-1428.
- <sup>42</sup> Boden G. Effect of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2003;111:121-124.
- <sup>43</sup> Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, Gianfranceschi F, Calabresi L, Sirtari CR, et al. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification / transfer and HDL remodelling in human plasma. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 1995;15:1819-28.
- <sup>44</sup> Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Increased apo A-I and apo A-II fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein-cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia. J Clin Invest 1991;87:536-44.
- <sup>45</sup> G. L. Rohdenburg, "Thyroid diabetes," *Endocrinology*, vol. 4, p. 63, 1920.
- <sup>46</sup> L. P. Klieverik, S. F. Janssen, A. Van Riel et al., "Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular

---

nucleus to the liver,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 106, no. 14, pp. 5966–5971, 2009.

<sup>47</sup> S. Crunkhorn and M. E. Patti, “Links between thyroid hormone action, oxidative metabolism, and diabetes risk?” *Thyroid*, vol. 18, no. 2, pp. 227–237, 2008.

<sup>48</sup> E. Yehuda-Shnaidman, B. Kalderon, N. Azazmeh, and J. Bar-cTana, “Gating of the mitochondrial permeability transition pore by thyroid hormone,” *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, vol. 24, no. 1, pp. 93–104, 2010.

<sup>49</sup> X. Feng, Y. Jiang, P. Meltzer, and P. M. Yen, “Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray,” *Molecular Endocrinology*, vol. 14, no. 7, pp. 947–955, 2000.

<sup>50</sup> E. A. Park, D. C. Jerden, and S. W. Bahouth, “Regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene transcription by thyroid hormone involves two distinct binding sites in the promoter,” *Biochemical Journal*, vol. 309, no. 3, part 3, pp. 913, 919, 1995.

<sup>51</sup> M. B. Weinberg and M. F. Utter, “Effect of thyroid hormone on the turnover of rat liver pyruvate carboxylase and pyruvate dehydrogenase,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 254, no. 19, pp. 9492–9499, 1979.

<sup>52</sup> S. P. Weinstein, E. O’Boyle, M. Fisher, and R. S. Haber, “Regulation of GLUT2 glucose transporter expression in liver by thyroid hormone: evidence for hormonal regulation of the hepatic glucose transport system,” *Endocrinology*, vol. 135, no. 2, pp. 649–654, 1994.

<sup>53</sup> W. Becker, R. Kluge, T. Kantner et al., “Differential hepatic gene expression in a polygenic mouse model with insulin resistance and hyperglycemia: evidence for a combined transcriptional dysregulation of gluconeogenesis and fatty acid synthesis,” *Journal of Molecular Endocrinology*, vol. 32, no. 1, pp. 195–208, 2004.

- 
- <sup>54</sup> C. N. Mariash, C. R. McSwigan, H. C. Towle, H. L. Schwartz, and J. H. Oppenheimer, “Glucose and triiodothyronine both induce malic enzyme in the rat hepatocyte culture: evidence that triiodothyronine multiplies a primary glucose-generated signal,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 68, no. 6, pp. 1485–1490, 1981.
- <sup>55</sup> G. Brenta, S. Danzi, and I. Klein, “Potential therapeutic applications of thyroid hormone analogs,” *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, vol. 3, pp. 632–664, 2007.
- <sup>56</sup> K. Gauthier, C. Billon, M. Bissler et al., “Thyroid hormone receptor  $\beta$  (TR $\beta$ ) and liver X receptor (LXR) regulate carbohydrate-response element-binding protein (ChREBP) expression in a tissue-selective manner,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 285, no. 36, pp. 28156–28163, 2010.
- <sup>57</sup> E. Grasselli, A. Voci, L. Canesi et al., “Non-receptor-mediated actions are responsible for the lipid-lowering effects of iodothyronines in FaO rat hepatoma cells,” *Journal of Endocrinology*, vol. 210, no. 1, pp. 59–69, 2011.
- <sup>58</sup> S. P. Weinstein, E. O’Boyle, and R. S. Haber, “Thyroid hormone increases basal and insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle. The role of GLUT4 glucose transporter expression,” *Diabetes*, vol. 43, no. 10, pp. 1185–1189, 1994.
- <sup>59</sup> L. C. Moeller, A. M. Dumitrescu, R. L. Walker, P. S. Meltzer, and S. Refetoff, “Thyroid hormone responsive genes in cultured human fibroblasts,” *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 90, no. 2, pp. 936–943, 2005.
- <sup>60</sup> R. Senese, V. Valli, M. Moreno et al., “Uncoupling protein 3 expression levels influence insulin sensitivity, fatty acid oxidation, and related signaling pathways,” *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, vol. 461, no. 1, pp. 153–164, 2010.
- <sup>61</sup> P. de Lange, A. Feola, M. Ragni et al., “Differential 3,5,3’- triiodothyronine-mediated regulation of uncoupling protein 3 transcription: role of fatty acids,” *Endocrinology*, vol. 148, no. 8, pp. 4064–4072, 2007.



- 
- <sup>62</sup> M. Moreno, E. Silvestri, R. De Matteis et al., “3,5-Diiodo- L-thyronine prevents high-fat-diet-induced insulin resistance in rat skeletal muscle through metabolic and structural adaptations,” *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. In press.
- <sup>63</sup> K. Clément, N. Viguerie, M. Diehn et al., “In vivo regulation of human skeletal muscle gene expression by thyroid hormone,” *Genome Research*, vol. 12, no. 2, pp. 281–291, 2002.
- <sup>64</sup> N. Viguerie, L. Millet, S. Avizou, H. Vidal, D. Larrouy, and D. Langin, “Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone,” *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 87, no. 2, pp. 630–634, 2002.
- <sup>65</sup> L. C. Moeller, X. Cao, A. M. Dumitrescu, H. Seo, and S. Refetoff, “Thyroid hormone mediated changes in gene expression can be initiated by cytosolic action of the thyroid hormone receptor beta through the phosphatidylinositol 3- kinase pathway,” *Nuclear Receptor Signaling*, vol. 4, p. e020, 2006.
- <sup>66</sup> F. Goglia, M. Moreno, and A. Lanni, “Action of thyroid hormones at the cellular level: the mitochondrial target,” *Federation of the Societies of Biochemistry and Molecular Biology Letters*, vol. 452, no. 3, pp. 115–120, 1999.
- <sup>67</sup> M. E. Patti, A. J. Butte, S. Crunkhorn et al., “Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: potential role of PGC1 and NRF1,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 100, no. 14, pp. 8466–8471, 2003.
- <sup>68</sup> V. K. Mootha, C. M. Lindgren, K. F. Eriksson et al., “PGC- 1 $\alpha$ -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes,” *Nature Genetics*, vol. 34, no. 3, pp. 267–273, 2003.

---

<sup>69</sup> K. F. Petersen, D. Befroy, S. Dufour et al., “Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance,” *Science*, vol. 300, no. 5622, pp. 1140–1142, 2003.

<sup>70</sup> I. Irrcher, P. J. Adhihetty, T. Sheehan, A. M. Joseph, and D. A. Hood, “PPAR $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  expression during thyroid hormone- and contractile activity-induced mitochondrial adaptations,” *American Journal of Physiology—Cell Physiology*, vol. 284, no. 6, pp. 1669–1677, 2003.

<sup>71</sup> J. M. Weitzel, C. Radtke, and H. J. Seitz, “Two thyroid hormone-mediated gene expression patterns in vivo identified by cDNA expression arrays in rat,” *Nucleic Acids Research*, vol. 29, no. 24, pp. 5148–5155, 2001.

<sup>72</sup> I. Irrcher, D. R. Walkinshaw, T. E. Sheehan, and D. A. Hood, “Thyroid hormone (T3) rapidly activates p38 and AMPK in skeletal muscle in vivo,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 104, no. 1, pp. 178–185, 2008.

<sup>73</sup> D. Mentuccia, L. Proietti-Pannunzi, K. Tanner et al., “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*, vol. 51, no. 3, pp. 880–883, 2002.

<sup>74</sup> J. M. Dora, W. E. Machado, J. Rheinheimer, D. Crispim, and A. L. Maia, “Association of the type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism with type 2 diabetes: case-control study and meta-analysis,” *European Journal of Endocrinology*, vol. 163, no. 3, pp. 427–434, 2010.

<sup>75</sup> M. Watanabe, S. M. Houten, C. Matakaki et al., “Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation,” *Nature*, vol. 439, no. 7075, pp. 484–489, 2006.

<sup>76</sup> A. Kalsbeek, S. La Fleur, C. Van Heijningen, and R. M. Buijs, “Suprachiasmatic GABAergic inputs to the paraventricular nucleus control plasma glucose concentrations

---

in the rat via sympathetic innervation of the liver,” *Journal of Neuroscience*, vol. 24, no. 35, pp. 7604–7613, 2004.

<sup>77</sup> L. P. Klieverik, S. F. Janssen, A. Van Riel et al., “Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 106, no. 14, pp. 5966–5971, 2009.

<sup>78</sup> G. D. Dimitriadis and S. A. Raptis, “Thyroid hormone excess and glucose intolerance,” *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, vol. 109, no. 2, pp. S225–S239, 2001.

<sup>79</sup> M. Beylot, J. P. Riou, F. Bienvenu, and R. Mornex, “Increased ketonaemia in hyperthyroidism,” *Diabetologia*, vol. 19, no. 6, pp. 505–510, 1980.

<sup>80</sup> M. Beylot, “Regulation of in vivo ketogenesis: role of free fatty acids and control by epinephrine, thyroid hormones, insulin and glucagon,” *Diabetes and Metabolism*, vol. 22, no. 5, pp. 299–304, 1996.

<sup>81</sup> P. Cavallo-Perin, A. Bruno, L. Boine, M. Cassader, G. Lenti, and G. Pagano, “Insulin resistance in Graves’ disease: a quantitative in-vivo evaluation,” *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 18, no. 6, pp. 607–613, 1988.

<sup>82</sup> L. Sestoft, P. D. Bartels, P. Flero, M. Folke, S. Gammeltoft, and L. O. Kristensen, “Influence of thyroid state on the effects of glycerol on gluconeogenesis and energy metabolism in perfused rat liver,” *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 499, no. 1, pp. 119–130, 1977.

<sup>83</sup> T. Mokuno, K. Uchimura, R. Hayashi et al., “Glucose transporter 2 concentrations in hyper- and hypothyroid rat livers,” *Journal of Endocrinology*, vol. 160, no. 2, pp. 285–289, 1999.

- 
- <sup>84</sup> J. Saunders, S. E. H. Hall, and P. H. Sonksen, "Glucose and free fatty acid turnover in thyrotoxicosis and hypothyroidism, before and after treatment," *Clinical Endocrinology*, vol. 13, no. 1, pp. 33–44, 1980.
- <sup>85</sup> M. Laville, J. P. Rio, P. F. Bougneres, and R. Mornex, "Glucose metabolism in experimental hyperthyroidism: intact in vivo sensitivity to insulin with abnormal binding and increased glucose turnover," *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 58, no. 6, pp. 960–965, 1984.
- <sup>86</sup> P. R. Bratusch-Marrain, S. Gasić, and W. K. Waldhäusl, "Triiodothyronine increases splanchnic release and peripheral uptake of glucose in healthy humans," *The American Journal of Physiology*, vol. 247, no. 5, part 1, pp. E681–E687, 1984.
- <sup>87</sup> G. Dimitriadis, B. Baker, H. Marsh et al., "Effect of thyroid hormone excess on action, secretion, and metabolism of insulin in humans," *The American Journal of physiology*, vol. 248, no. 5, pp. E593–E601, 1985.
- <sup>88</sup> J. Randin, B. Scarriga, F. Jequier, and J. Felber, "Studies of glucose and lipid metabolism and continues indirect calorimetry in Graves' disease: effect of an oral glucose load," *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 61, pp. 1165–1171, 1985.
- <sup>89</sup> A. J. McCulloch, R. Nosadini, A. Pernet et al., "Glucose turnover and indices of recycling in thyrotoxicosis and primary thyroid failure," *Clinical Science*, vol. 64, no. 1, pp. 41–47, 1983.
- <sup>90</sup> M. P. Sandler, R. P. Robinson, D. Rabin, W. W. Lacy, and N. N. Abumrad, "The effect of thyroid hormones on gluconeogenesis and forearm metabolism in man," *Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 56, no. 3, pp. 479–485, 1983.

- 
- <sup>91</sup> F. Celsing, E. Blomstrand, J. Melichna et al., “Effect of hyperthyroidism on fibre-type composition, fibre area, glycogen content and enzyme activity in human skeletal muscle,” *Clinical Physiology*, vol. 6, no. 2, pp. 171–181, 1986.
- <sup>92</sup> M. C. Foss, G. M. G. F. Paccola, M. J. A. Saad, W. P. Pimenta, C. E. Piccinato, and N. Iazigi, “Peripheral glucose metabolism in human hyperthyroidism,” *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 70, no. 4, pp. 1167–1172, 1990.
- <sup>93</sup> G. D. Dimitriadis, B. Leighton, I. G. Vlachonikolis et al., “Effects of hyperthyroidism on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in the soleus muscle of the rat,” *Biochemical Journal*, vol. 253, no. 1, pp. 87–92, 1988.
- <sup>94</sup> M. Parry-Billings, G. D. Dimitriadis, B. Leighton et al., “Effects of hyperthyroidism and hypothyroidism on glutamine metabolism by skeletal muscle of the rat,” *Biochemical Journal*, vol. 272, no. 2, pp. 319–322, 1990.
- <sup>95</sup> B. Leighton, G. D. Dimitriadis, M. Oarry-Billings, J. Bond, P. Kemp, and E. A. Newsholme, “Thyroid hormone analogue SKF L-94901: effects on amino acid and carbohydrate metabolism in rat skeletal muscle in vitro,” *Biochemical Pharmacology*, vol. 40, no. 5, pp. 1161–1164, 1990.
- <sup>96</sup> G. Dimitriadis, P. Mitrou, V. Lambadiari et al., “Insulin-stimulated rates of glucose uptake in muscle in hyperthyroidism: the importance of blood flow,” *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 93, no. 6, pp. 2413–2415, 2008.
- <sup>97</sup> D. C. Shen, M. B. Davidson, S. W. Kuo, and W. H. Sheu, “Peripheral and hepatic insulin antagonism in hyperthyroidism,” *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 66, no. 3, pp. 565–569, 1988.
- <sup>98</sup> P. Mitrou, E. Boutati, V. Lambadiari et al., “Insulin resistance in hyperthyroidism: the role of IL6 and TNF $\alpha$ ,” *European Journal of Endocrinology*, vol. 162, no. 1, pp. 121–126, 2010.

---

<sup>99</sup> J. P. Randin, L. Tappy, and B. Scazziga, "Insulin sensitivity and exogenous insulin clearance in Graves' disease. Measurement by the glucose clamp technique and continuous indirect calorimetry," *Diabetes*, vol. 35, no. 2, pp. 178–181, 1986.

<sup>100</sup> S. Lenzen and H. Kucking, "Inhibition of insulin secretion by L-thyroxine and thyroxine treatment in rats under the influence of drugs affecting the adrenergic nervous system," *Acta Endocrinologica*, vol. 100, no. 4, pp. 527–533, 1982.

<sup>101</sup> H. M. Ximenes, S. Lortz, A. Jorns, and S. Lenzen, "Triiodothyronine (T3)-mediated toxicity and induction of apoptosis in insulin-producing INS-1 cells," *Life Sciences*, vol. 80, no. 22, pp. 2045–2050, 2007.

<sup>102</sup> G. Dimitriadis, E. Hatziagelaki, P. Mitrou et al., "Effect of hyperthyroidism on clearance and secretion of glucagon in man," *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, vol. 119, no. 4, pp. 214–217, 2011.

<sup>103</sup> K. A. Heemstra, J. W. Smit, C. F. Eustatia-Rutten et al., "Glucose tolerance and lipid profile in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomised controlled trial," *Clinical Endocrinology*, vol. 65, no. 6, pp. 737–744, 2006.

<sup>104</sup> D. G. Yavuz, M. Yuksel, O. Deyneli, Y. Ozen, H. Aydin, and S. Akalin, "Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients," *Clinical Endocrinology*, vol. 61, no. 4, pp. 515–521, 2004.

<sup>105</sup> E. Maratou, D. J. Hadjidakis, M. Peppas et al., "Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism," *European Journal of Endocrinology*, vol. 163, no. 4, pp. 625–630, 2010.

<sup>106</sup> J. Rezzonico, H. Niepomniszcze, M. Rezzonico, E. Pusiol, M. Alberto, and G. Brenta, "The association of insulin resistance with subclinical thyrotoxicosis," *Thyroid*, vol. 21, no. 9, pp. 945–949, 2011.

- 
- <sup>107</sup> A. J. McCulloch, D. G. Johnston, P. H. Baylis et al., “Evidence that thyroid hormones regulate gluconeogenesis from glycerol in man,” *Clinical Endocrinology*, vol. 19, no. 1, pp. 67–76, 1983.
- <sup>108</sup> F. Okajima and M. Ui, “Metabolism of glucose in hyper and hypothyroid rats in vivo. Glucose turnover values and futile cycle activities obtained with <sup>14</sup>C and <sup>3</sup>H labelled glucose,” *Biochemical Journal*, vol. 182, no. 2, pp. 565–575, 1979.
- <sup>109</sup> M. P. Czech, C. C. Malbon, K. Kerman, W. Gitomer, and P. F. Pilch, “Effect of thyroid status on insulin action in rat adipocytes and skeletal muscle,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 66, pp. 574–582, 1980.
- <sup>110</sup> G. D. Dimitriadis, B. Leighton, M. Parry-Billings, D. West, and E. A. Newsholme, “Effects of hypothyroidism on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in the soleus muscle of the rat,” *Biochemical Journal*, vol. 257, no. 2, pp. 369–373, 1989.
- <sup>111</sup> G. Dimitriadis, M. Parry-Billings, S. Bevan et al., “The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hypothyroid rats,” *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 27, no. 6, pp. 475–483, 1997.
- <sup>112</sup> A. Dubaniewicz, H. Kaciuba-Uscilko, K. Nazar, and L. Budohoski, “Sensitivity of the soleus muscle to insulin in resting and exercising rats with experimental hypo- and hyperthyroidism,” *Biochemical Journal*, vol. 263, no. 1, pp. 243–247, 1989.
- <sup>113</sup> P. Cettour-Rose, C. Theander-Carrillo, C. Asensio et al., “Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilization, a defect partially corrected by central leptin infusion,” *Diabetologia*, vol. 48, no. 4, pp. 624–633, 2005.
- <sup>114</sup> M. Peppas, C. Koliaki, P. Nikolopoulos, and S. A. Raptis, “Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease,” *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2010, Article ID 527850, 2010.

- 
- <sup>115</sup> G. Dimitriadis, P. Mitrou, V. Lambadiari et al., “Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism,” *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 91, no. 12, pp. 4930–4937, 2006.
- <sup>116</sup> A. Handisurya, G. Pacini, A. Tura, A. Gessl, and A. Kautzky-Willer, “Effects of thyroxine replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical and overt hypothyroidism,” *Clinical Endocrinology*, vol. 69, no. 6, pp. 963–969, 2008.
- <sup>117</sup> P. H. Dessen, B. I. Joffe, and A. E. Stanwix, “Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis,” *Thyroid*, vol. 14, no. 6, pp. 443–446, 2004.
- <sup>118</sup> Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT 2004 American Association of Clinical Endocrinologists/American Thyroid Association/Endocrine Society subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *Endocr Pract* 10:497–501
- <sup>119</sup> Stathatos N, Wartofsky L 2002 Managing subclinical hypothyroidism in women. *Womens Health Primary Care* 5:239–246
- <sup>120</sup> Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5483–5488.
- <sup>121</sup> Bruckert E, Giral P, Chadarevian R, Turpin G 1999 Low free-thyroxine levels are a risk factor for subclinical atherosclerosis in euthyroid hyperlipidemic patients. *J Cardiovasc Risk* 6:327–331
- <sup>122</sup> A. Mueller<sup>1,4,†</sup>, C. Schofl<sup>2,†</sup>, R. Dittrich<sup>1</sup>, S. Cupisti<sup>1</sup>, P.G. Oppelt<sup>1</sup>, R.L. Schild<sup>1</sup>, M.W. Beckmann<sup>1</sup>, and L. Haßberle<sup>3</sup> Thyroid-stimulating hormone is associated with insulin resistance independently of body mass index and age in women with polycystic



<sup>123</sup> Golden SH, Folsom AR, Coresh J, et al: Risk Factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis. The Atherosclerosis risk in Communities study. *Diabetes* 2002;51:3069-76.

<sup>124</sup> Mazzone T: Current concepts and controversies in the pathogenesis, prevention, and treatment of the macrovascular complications of diabetes. *J Lab Clin Med* 2000;135:437-43.

<sup>125</sup> Grundy SM, Benjamin IJ, Berke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-46.

<sup>126</sup> Bloomgarden ZT. The epidemiology of complications. *Diabetes Care* 2002;25: 924-32.

<sup>127</sup> Crouse JR, Craven TE, Hagaman AP, et al. Association of coronary disease with segment specific intimal medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995;92:1141-47.

<sup>128</sup> Fathi R, Marwick TH. Noninvasive test of vascular function and structure: Why and how to perform them. *Am Heart J* 2001;141:694-703.

<sup>129</sup> Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.

<sup>130</sup> Salonen R, Salonen JT: Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990;81:33-40.

<sup>131</sup> Champless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart diseases incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.

- 
- <sup>132</sup> O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1992;23:1752-60.
- <sup>133</sup> Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *European Journal of Pharmacology* 2002; 440: 85–98.
- <sup>134</sup> Nyren A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *International Journal of Obesity* 2006;30:100–105.
- <sup>135</sup> Kutty KM, Bryant DG, Farid NR. Serum lipids in hypothyroidism—a re-evaluation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1978;46:55–56.
- <sup>136</sup> Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85:2993–3001.
- <sup>137</sup> Torrance CJ, Devente JE, Jones JP, Dohm GL. Effects of thyroid hormone on GLUT4 glucose transporter gene expression and NIDDM in rats. *Endocrinology* 1997; 138:1204–1214.
- <sup>138</sup> De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, Trerotoli P, Giorgino R. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:265–9.
- <sup>139</sup> Roos A, Bakker SJL, Links TP, Gans ROB, and Wolffenbuttel BHR. Thyroid Function Is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(2):491– 496

- 
- <sup>140</sup> Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, and Niepomniszcz H. Introducing the Thyroid Gland as Another Victim of the Insulin Resistance Syndrome. *Thyroid* 2008;18:461-64.
- <sup>141</sup> Park HT, Cho GJ, Ahn KH, Shin JH, Hong SC, Kim T, Hur JY, Kim YT, Lee KW, Kim SH. Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. *Maturitas* 2009; 301-305
- <sup>142</sup> Mariotti S. Thyroid function and aging: do serum 3,5,3'-triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone concentrations give the Janus response? *J Clin Endocrinol Metab* 90:6735-6737, 2005
- <sup>143</sup> Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, Habeos IG, Makri MG, Psyrogiannis AI, Kalfarentzos FE, Kyriazopoulou VE. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid* 16:73-78, 2006
- <sup>144</sup> 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. *Clin Endocrinol* 62:487-491, 2005
- <sup>145</sup> Galofré JC, Pujante P, Abreu C, Santos S, Guillen-Grima F, Frühbeck G, Salvador J. Relationship between thyroid-stimulating hormone and insulin in euthyroid obese men. *Ann Nutr Metab* 53:188-194, 2008
- <sup>146</sup> Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, Vasan RS. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a communitybased sample. *Arch Intern Med* 168:587-592, 2008
- <sup>147</sup> Waterhouse DF, McLaughlin AM, Walsh CD, Sheehan F, O'Shea D. An examination of the relationship between normal range thyrotropin and cardiovascular risk parameters: a study in healthy women, *Thyroid*. March 2007, 17(3): 243-248. doi:10.1089/thy.2006.0208.

- 
- <sup>148</sup> Dubois S, Abraham P, Rohmer V, Rodien P, Audran M, Dumas JF, Ritz P. Thyroxine therapy in euthyroid patients does not affect body composition or muscular function. *Thyroid* 18:13-19, 2008
- <sup>149</sup> Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I. Thyroid hormone induced alteration in phospholamban protein expression: Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> transport and myocardial relaxation. *Circ Res.* 1994;75:245–51
- <sup>150</sup> DeGroot WJ, Leonard JJ. Hyperthyroidism as a high cardiac output state. *Am Heart J.* 1970;79:265–75
- <sup>151</sup> Resnick LM, Laragh JH. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. *Life Sci.* 1982;30:585–6
- <sup>152</sup> Prishant LM, Gujral JS, Mulloy AL. Hyperthyroidism: A secondary cause of isolated systolic hypertension. *J Clin Hypertens.* 2006;8:596–9.
- <sup>153</sup> Gunasekera RD, Kuriyama H. The influence of thyroid states upon responses of the rat aorta to catecholamines. *Br J Pharmacol.* 1990;99:541–7.
- <sup>154</sup> Skowsky WR, Kikuchi TA. The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxoedema. *Am J Med.* 1978;64:613–21.
- <sup>155</sup> Saito I, Ito K, Saruta T. Hypothyroidism as a cause of hypertension. *Hypertension.* 1983;5:112–5
- <sup>156</sup> Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994;23:379–86
- <sup>157</sup> Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993;87:1435–41.

---

<sup>158</sup> Gumieniak O, Perlstein TS, Hopkins PN, Brown NJ, Murphey LJ, Jeunemaitre X, Hollenberg NK, Williams GH: Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:3455-3461.

<sup>159</sup> E Pucci, L Chiovato and A Pinchera Thyroid and lipid metabolism International Journal of Obesity (2000) 24, Suppl 2, S109±S112

<sup>160</sup> Thompson GR, Soutar AK, Spengel FA, et al. Defects of receptor-mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78:2591.

<sup>161</sup> Hoogerbrugge N, Jansen H, Staels B, et al. Growth hormone normalizes low-density lipoprotein receptor gene expression in hypothyroid rats. *Metabolism* 1996; 45:680.

<sup>162</sup> Friedman M, Byers So. Rosenman Rh. Changes in excretion of intestinal cholesterol and sterol digitonides in hyper and hypothyroidism. *Circulation* 1952; 5:657.

<sup>163</sup> O'Brien, T, Dinneen, SF, O'Brien, PC, et al. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:860.

<sup>164</sup> Muls E, Rosseneu M, Blaton V, Lesaffre E, Lamberigts G, de Moor P. Serum lipids and apolipoproteins A-I, A-II and B in primary hypothyroidism before and during treatment. *Eur J Clin Invest.* 1984 Feb;14(1):12-5.

<sup>165</sup> Stephan J. L. Bakker, Jan C. Ter Maaten, Corrie Poop-Snijders, Joris P.J. Slaets, Robert J. Heine, and Rijk O.B.Gans The Relationship between Thyrotropin and Low Density Lipoprotein Cholesterol Is Modified by Insulin Sensitivity in Healthy Euthyroid Subjects *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 86, No. 3

<sup>166</sup> Toshihiro Ichiki Thyroid hormone and atherosclerosis *Vascular Pharmacology.* Mar 2010, Vol. 52, No. 3-4: 151-156

---

<sup>167</sup> Noboru Takamura, AinurAkilzhanova, Naomi Hayashida, KoichiroKadota, Hironori Yamasaki, Toshiro Usa, Mio Nakazato, Takahiro Maeda, Yoshiyuki Ozono, Kiyoshi Aoyagi Thyroid function is associated with carotid intima-media thickness in euthyroid subjects *Atherosclerosis*. Jun 2009, Vol. 204, No. 2: e77-e81

<sup>168</sup> Torrance CJ, Usala SJ, Pessin JE, Dohm GL. Characterization of a low affinity thyroid hormone receptor binding site within the rat GLUT4 gene promoter. *Endocrinology* 1997;138:1215-1223

<sup>169</sup> Brenta G, Celi FS, Pisarev M, et al. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance. *Thyroid* 2009;19:665-669

<sup>170</sup> Rochon C, Tauveron I, Dejoux C, Benoit P, Capitan P, Fabricio A, Berry C, Champredon C, Thieblot P, Grizard J. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *ClinSci (Lond)*. 2003;104(1):7-15

<sup>171</sup> Owecki M, Nikisch E, Sowiński J. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totallythyroidectomized patients. *ActaClinBelg* 2006;61:69-73.

<sup>172</sup> Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Castro A, Casamitjana R, Ricart W. Thyroid function is intrinsically linked to insulin sensitivity and endothelium-dependent vasodilation in healthy euthyroid subjects. *J ClinEndocrinolMetab* 2006;91:3337-43

<sup>173</sup> AnnemiekeRoos, Stephan J. L. Bakker, Thera P. Links, Rijk O. B. Gans, and Bruce H. R. Wolffenbuttel Thyroid Function Is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(2):491-496

<sup>174</sup> Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA & Braverman LE. Serum TSH T(4), and thyroid antibodies in the United States

---

population (1988 – 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 486 – 488.

<sup>175</sup> Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U & Meng W. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003 13 803 – 810.

<sup>176</sup> Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR & Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 82 771–776.

<sup>177</sup> Volzke H, Robinson DM, Schminke U, Ludemann J, Rettig R, Felix SB, Kessler C, John U & Meng W. Thyroid function and carotid wall thickness. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 2145 – 2149.