

**T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI VE
SAĞLIKSIZ OBEZ HASTALARDA TİROİD
VOLÜMÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Meryem YALVAÇ KANDEFER
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Emin Murat AKBAŞ**

ERZİNCAN-2018

ONAY

“Metabolik Olarak Sağlıklı ve Sağlıksız Obez Hastalarda Tiroid Volümünün Değerlendirilmesi” isimli çalışmanın Erzincan Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kürsü Kurulu’nun “14.01.2016” tarih “10” sayılı oturumunun “01” sayılı kararı ve Erzincan Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu’nun “28.03.2017” tarih “03” sayılı oturumunun “03/06” sayılı kararı ile Doç. Dr. Emin Murat AKBAŞ denetiminde ArŐ. Gör. Dr. Meryem YALVAÇ KANDEFER tarafından tez olarak çalışılması uygun görölmüŐtür.

ÖZET

METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI VE SAĞLIKSIZ OBEZ HASTALARDA TİROİD VOLÜMÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Obezite dünya çapında giderek artan, yaşam kalitesini azaltan, özellikle Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve hipertansiyon insidansında artış gibi birçok morbidite ve mortaliteye yol açan epidemik bir hastalıktır.

Obezite bulunan hastaların bir grubunun, obeziteye bağlı morbiditelerin bir kısmından korundukları ya da bu morbiditelere karşı daha dirençli oldukları gösterilmiş ve bu gruptaki hastalar "metabolik olarak sağlıklı obez bireyler" olarak isimlendirilmişlerdir.

Metabolik sendromun majör komponenti olan insülin direncinin tiroidin morfolojik anormallikleri ile ilişkisi gösterilmiş olup çalışmamız; metabolik olarak sağlıklı ve sağlıksız obez hasta grupları arasında tiroid volümü açısından fark olup olmadığını ve tiroid volümünün metabolik sendrom kriterleri ile ilişkisini belirlemeyi amaçlamıştır.

Çalışmamıza İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran bilinen tiroid hastalığı, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı olmayan toplam 116 obez kadın hasta alındı. Metabolik sendrom tanı kriterleri araştırılarak, tiroid volümleri ölçüldü. Metabolik olarak sağlıklı obez ve sağlıksız obez grupların tiroid volümleri karşılaştırıldı. Tiroid volümünün; karotis intima media kalınlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, bel kalça oranı, sistolik ve diastolik tansiyon arteryel değerleri, lipid profili, glikolize hemoglobin, açlık kan glukozu, kreatinin, ürik asit, insülin seviyesi ve insülin direnci ile ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmamıza katılan metabolik olarak sağlıklı ve sağlıksız obezlerin oluşturduğu gruplar arasında tiroid volümleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark bulundu. Ayrıca çalışmamızda tiroid volümü ile metabolik sendrom kriter sayısı, sistolik tansiyon arteryel, diastolik tansiyon arteryel, vücut kitle indeksi, ağırlık, bel çevresi, karotis intima media kalınlığı, ürik asit, insülin, insülin direnci, LDL-kolesterol arasında anlamlı istatistiki ilişki tespit edildi.

Tiroid volümü ve metabolik sendrom parametreleri arasında tespit edilen anlamlı istatistiki ilişki, artmış tiroid volümünün, obez bireylerde, metabolik sendromun göstergesi olabileceğini ve artmış kardiyovasküler risklerin belirteci olarak kullanılmaya aday olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci, Tiroid Bezi



SUMMARY

THYROID VOLUME EVALUATION IN METABOLICALLY HEALTHY AND UNHEALTHY OBESE PATIENTS

Obesity is an epidemic disease which is ever increasing worldwide, reducing the quality of life, leads to many morbidity and mortality such as increased incidence of Type 2 diabetes, cardiovascular diseases, cancer and hypertension in particular.

It has been shown that a group of patients with obesity is protected from some of the morbidities associated with obesity or is more resistant to these morbidities and the patients in this group are called "metabolically healthy obese individuals".

The association of the insulin resistance, the major component of metabolic syndrome, with the morphological abnormalities of the thyroid has been shown and our study aimed to determine if there was a difference in thyroid volume between metabolic healthy and unhealthy obese patient groups and the relation of thyroid volume with metabolic syndrome criteria.

A total of 116 obese female patients without known thyroid disease, diabetes, hypertension, hyperlipidemia and coronary artery disease were referred to Internal Medicine outpatient clinics included in our study. Metabolic syndrome diagnostic criteria were investigated and thyroid volumes were measured. Thyroid volumes of metabolically healthy obese and unhealthy obese groups were compared. The relation of thyroid volume to carotid intima media thickness, body mass index, waist circumference, waist hip ratio, systolic and diastolic blood pressure arterial values, lipid profile, glycated hemoglobin, fasting blood glucose, creatinine, uric acid, insulin level and insulin resistance were evaluated.

There was a statistically significant difference in the comparison of thyroid volumes among the groups of metabolically healthy and unhealthy obese patients who participated in our study. In addition, a significant statistical relationship was detected between thyroid volume and number of metabolic syndrome criteria, systolic arterial blood pressure, diastolic arterial blood pressure, body mass index, weight, waist circumference, carotid intima media thickness, uric acid, insulin level, insulin resistance and LDL cholesterol.

The significant statistical relationship between the parameters of thyroid volume and metabolic syndrome parameters suggests that increased thyroid volume may be a candidate to be used as a marker of increased cardiovascular risks, and an indicative of metabolic syndrome in obese individuals.

Keywords: Obesity, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, Thyroid Gland



İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Obezite	3
2.2 Metabolik Sendrom	10
2.3 Tiroid Bezinin Genel Özellikleri.....	14
2.4 Tiroid Bezinin Volümünü Etkileyen Faktörler	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ	35
7. KAYNAKLAR	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite dünya çapında yaygın olarak görülen; özellikle Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kanser ve hipertansiyon (HT) insidansında artışa, yaşam kalitesinin azalmasına ve mortaliteye yol açan epidemik bir hastalıktır(1, 2). Türkiye’de obezite prevalansı gelişmiş batı ülkelerine benzer oranlarda olup, ülkemizde yapılan çeşitli yıllardaki çalışmalarda obezite sıklığının kadınlarda daha fazla olması ile beraber genel toplumda obezite prevalansının %19.6 ile %35 arasında olduğu gösterilmiştir(3-5). Metabolik sendrom (MS) sıklığı da obezite ile beraber artmaktadır(6-9).

Metabolik sendrom, insülin direnci ile başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı/diabetes mellitus (DM), dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir endokrinopatidir(10). Yapılmış çalışmalarda, benzer vücut kitle indeksine sahip obez hastalar arasında, DM ve KVH’a yol açma riski açısından fark bulunduğunu, obezite bulunan hastaların bir grubunun, başta metabolik sendrom olmak üzere obezite ile ilişkili morbiditelerin bir kısmından korundukları ya da bu morbiditelere karşı daha dirençli oldukları gösterilmiştir(11, 12). Bu bireyler, normalden fazla vücut yağ oranına sahip olmalarına rağmen; insülin duyarlılığı, kan lipid seviyeleri, kan basıncı, inflamasyon belirteçleri gibi kardiyometabolik faktörlerde beklenenden daha az bozulma olduğu veya bazı hastalarda da bozulmadığı gözlenmiş ve metabolik olarak sağlıklı obez (MHO) bireyler olarak değerlendirilmişlerdir(11). Metabolik olarak sağlıklı ya da sağlıklı bireylerin tanımlanmasında, literatürde farklı MS tanı kriterleri kullanılmaktadır(12).

Metabolik sendromun majör komponenti olan insülin direnci, artmış tiroid volümü ve nodül prevelansı ile ilişkili bulunmuştur(13-17). İnsülin seviyelerinin artması ile beraber, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) bağlayan protein düzeyleri azalmakta ve serbest IGF-1 seviyeleri artmaktadır. Hiperinsülinemi sonucunda artan serbest IGF-1 seviyelerinin tiroid volüm artışı, nodül gelişimi ve differansiasyonuna zemin hazırlayabileceği gösterilmiştir(17, 18).

Bunun yanında tiroid hormonlarının da enerji homeostazisi, adipoz doku, lipid ve glukoz metabolizması, kan basıncı üzerinde pek çok etkisi

bulunmaktadır(19-21). Bu etkiler nedeni ile tiroidin fonksiyonel değişiklikleri ile MS ve komponentlerinin ilişkili olabileceği hipotezi de ileri sürülmüştür(22).

Metabolik sendrom ve insülin direncinin tiroid volümü üzerine muhtemel etkileri, ek olarak, tiroid hormonlarının enerji metabolizması üzerine etkileri göz önüne alındığında, metabolik olarak sağlıklı ve sağlıklı olmayan obez bireylerde tiroid hormon profili ve tiroid volümü açısından fark olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür(14, 16, 23, 24). Çalışmamızda da bu nedenle metabolik olarak sağlıklı ve sağlıklı olmayan hasta grupları arasında tiroid volümü açısından fark olup olmadığının ve tiroid volümünün metabolik sendrom kriterleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Obezite

Obezite, Latince’de çok yemek yiyen anlamına gelen “obezus” sözcüğünden türetilmiştir. Obezite, beden yağ kitlesinin yağsız kitleye oranının artması sonucu, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının arzu edilen düzeyin üstüne çıkması ile karakterize kronik bir hastalıktır(2). En basit tanımı ile obezite; vücutta sağlığı bozacak düzeyde aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmıştır(2).

Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde vücut yağı %15-20, kadınlarda ise %25-30 arasındadır. Vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için obezite, aşırı yağdan daha çok aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır(2). Tüm dünyada giderek sıklığı artan, yaşam kalitesini ve süresini azaltan bir hastalıktır. Obezitenin sosyal, davranışsal, kültürel, fizyolojik, metabolik, çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir(25).

2.1.1 Obezitenin Tanısı

Obezite tanısında kullanılan birçok yöntem olmasına rağmen günümüzde tanıda ve sınıflamada vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi ölçümü önerilmektedir(25). Fazla kiloluluk ve obezite tanımı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından vücut kitle indeksine dayanarak yapılmaktadır. Vücut kitle indeksi bireyin vücut ağırlığının (kilogram), boy uzunluğunun (metre) karesine ($VKI=kg/m^2$) bölünmesiyle elde edilen bir değerdir(2). Yetişkinlerde zayıflık, fazla kiloluluk ve obezite sınıflandırması tablo-1’de verilmiştir.

Tablo-1. DSÖ’ye göre Obezitenin Sınıflandırılması (2).

Sınıflandırma	Vücut Kitle İndeksi (ağırlık(kg)/boy ² (m ²))
Düşük Kilolu	≤ 18.5
Normal	18.5-24.9
Fazla kilolu	25.0-29.9
Obezite Sınıf I	30.0-34.9
Obezite Sınıf II	35.0-39.9
Obezite Sınıf III	≥ 40

Bel çevresi ya da bel/kalça oranının arttığı obezite tipi “santral (visseral ya da abdominal) obezite” olarak tanımlanır. Bu oranda bel çevresi değeri başlıca visseral organlar ve karın yağ dokusunu yansıtmakta, kalça çevresi ölçümü ise kas kitlesi ve iskelet dokusundan oluşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre bel çevresinin kalça çevresine oranının kadınlarda 0.85 erkeklerde ise 0.90'dan fazla olması abdominal obezite olarak kabul edilmektedir(2). Tek başına bel çevresi ölçümü de karın bölgesindeki yağ dağılımı ve sağlığın bozulmasında önemli ve pratik bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Santral obezite, kalp-damar sağlığı açısından önemli bir risk faktörüdür ve bel çevresinin bu riski daha iyi yansıttığı bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre kadınlarda bel çevresinin 88 cm ve üzerinde ve erkeklerde 102 cm ve üzerinde olması santral obezite varlığını göstermektedir(2). Ülkemizde yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalansı (TURDEP)-II çalışmasında santral obezite sıklığı genel toplumda %53, kadınlarda %64, erkeklerde ise %35 olarak bildirilmiştir(3).

Tablo-2. Obezite tanısı için kullanılan popülasyonlara özgü bel çevresi değerleri(cm)(26)

Toplum/etnik grup	Erkek	Kadın
ABD	≥102	≥88
Avrupa	≥94	≥80
Güney Asya ve Çin	≥90	≥80
Japon	≥85	≥90
Türk	≥100* (≥96**)	≥90*
Orta ve Güney Amerika	Topluma özgü veriler yoksa Güney Asya kesim noktaları önerilir	
Sahra Afrika	Topluma özgü veriler yoksa Güney Asya kesim noktaları önerilir	
Doğu Akdeniz ve Orta doğu (Arap toplumlari)	Topluma özgü veriler yoksa Avrupa kesim noktaları önerilir	
* Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği - Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Grubu çalışma sonuçları **TURDEP-II çalışması yayınlanmamış verileri(26)		

2.1.2 Obezite Epidemiyolojisi

Obezite prevalansı ülkeden ülkeye farklılık göstermekte olup, ülkemizde de diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi obezite görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır(3-5). Dünya Sağlık Örgütü 2016 verilerine göre 1.9 milyardan daha çok erişkin fazla kilolu olup, bunlardan 650 milyonu obezdir. Bu oran dünya erişkin nüfusunun yaklaşık %13'üne denk gelmektedir(27). Amerika Birleşik Devletleri

(ABD)'nde 2015-2016 yılları arasında yapılan bir araştırmada erişkinlerde obezite oranının %39.8'e yükseldiği gösterilmiştir(28).

Türkiye'de de obezite prevalansının gelişmiş batı ülkelerinden aşağı kalmadığı bilinmekte, TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra, aynı merkezlerde 26.500 erişkinin katılımı ile 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında, kadınlarımızda obezite sıklığı %44, erkeklerde %27 ve genel toplumda ise %35 bulunmuştur. İki çalışma arasında kadınlarda obezitenin %34, erkeklerde %107 oranında artmış olduğu anlaşılmıştır(3).

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 ön çalışma raporuna göre obezite sıklığı erkeklerde %20.5 kadınlarda %41, toplumda %30.3 olarak bulunmuştur(4).

Türkiye İstatistik Kurumu 2016 verilerine göre ise 15 yaş ve üzeri erişkinlerde obezite oranı %19.6 olarak tespit edilmiştir(5).

2.1.3 Obezitenin Etyopatogenezi

Obezitede enerji alımı artışına veya enerji harcanması azalmasına bağlı enerji homeostazı bozulur. Obezite genetik, psikolojik, fiziksel, çevresel, sosyoekonomik faktörlerin birbiri ile etkileşimi sonucu meydana gelen multifaktöriyel bir hastalıktır(22, 29). Sadece fazla yağ içeriği nedeni olarak görölen adipoz dokunun çok sayıda farklı protein ve peptid salgıladığının gösterilmesi ile birlikte önemli bir endokrin organ olduğu anlaşılmıştır(30).

Adipoz dokunun salgıladığı hormonlar ile santral sinir sistemini etkilediği ve bu yolla enerji alımını ve enerji kullanımının regölasyonunu değiştirebildiği bilinmektedir(31).

Primer enerji dengesi, hipotalamus ve komplike bir nöroendokrin feedback mekanizması ile yönetilir. Yeme merkezi lateral hipotalamusta iken, tokluk merkezi ventromedial çekirdekte bulunur. Yeme merkezi, tokluk merkezi tarafından kontrol altında tutulur ve bu baskılama mekanizmasında bir defekt olması halinde devamlı yemek yeme durumu ortaya çıkar. Nöropeptid-Y (NPY)'nin sentez yeri olan arkuat nükleustan çıkan nöronlar, NPY'nin yemeyi stimüle ettiği lateral hipotalamustaki paraventriküler çekirdeğe uzanır. Lateral hipotalamus hücreleri melanin konsantre

edici hormon (MCH) ve oreksin içerir ve bu bölgenin stimülasyonu gıda alımını artırır. Diğer taraftan NPY kahverengi yağ dokusunun sempatik uyarılmasını azaltarak termogenezi baskılar, enerji harcanmasını azaltır. Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), NPY'nin aksine sempatik sistemi uyararak enerji harcanmasını artırır ve kilo kaybı sağlar(31).

Gastrointestinal sistemden salgılanan kolesistokin (CCK), bombesin, glukagon, amilin, glukagon benzeri peptid (GLP-1) ve insülin gibi maddeler çeşitli yollarla tokluk hissini uyarırlar(31).

Obezitenin etyolojisindeki risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir(25).

Obezitenin oluşmasındaki başlıca risk faktörleri (25) :

- a) Yaş (İlerleyen yaşlarda obezite görülme sıklığı artar)
- b) Cinsiyet (Kadınlarda obezite görülme sıklığı daha yüksektir)
- c) Sosyo-kültürel nedenler
- d) Eğitim düzeyi ve gelir durumu (Gelişmiş ülkelerde ve gelir düzeyi yüksek bireylerde obezite görülme sıklığı daha yüksektir)
- e) Medeni durum (Evlilik sonrası dönemde obezite görülme sıklığı artar)
- f) Hareket yetersizliği
- g) Aşırı beslenme ve yanlış beslenme alışkanlıkları
- h) Sık aralıklarla çok düşük enerjili diyetler uygulama
- i) Sigara kullanım durumu
- j) Alkol tüketim durumu
- k) Az uyku (Gece uykuları yedi saatten daha az olan insanların vücut kitle indeksi, daha fazla uyuyanlardan yüksek olma eğilimi gösterir)
- l) Kullanılan bazı ilaçlar (Tablo-3)
- m) Hormonal ve metabolik etmenler (Tablo-3)
- n) Genetik etmenler (Tablo-3)

Obezite etyolojisinde rol alan çeşitli ilaçlar, genetik ve endokrinolojik nedenler tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3. Sekonder Obezite Nedenleri ve Özellikleri(26)

<p>Genetik obezite</p> <ol style="list-style-type: none">1. Laurence-Moon Biedl sendromu: Mental gerilik, retinitis pigmentosa, polidaktili, hipogonadotropik hipogonadizm ve progresif generalize obezite.2. Prader-Willi sendromu: Boy kısalığı, mental gerilik, hipogonadotropik hipogonadizm, hipotoni, küçük el ve ayaklar, balık ağız, hiperfaji ve progresif generalize obezite.3. Alström sendromu: Retinis pigmentozaya bağlı körlük, nörosensoryel sağırlık, gonadal yetersizlik, insülin direncinin eşlik ettiği diyabet, gövdesel obezite, boy kısalığı, küçük el ve ayaklar, taban düşüklüğü, diş gelişiminde bozukluk, akantozis nigrikans, böbrek yetersizliği, karaciğer hastalığı, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve kardiyomyopati.4. Cohen sendromu: Mikrosefali, yüz anomalileri, mental gerilik, boy kısalığı, gövdesel obezite, hipogonadizm, hipotoni ve küçük (dar) el ve ayaklar.5. Carpenter sendromu: Gelişme geriliği, erkek hipogonadizmi, polidaktili, sindaktili, akrosefali, gövdesel ve gluteal obezite.6. Albright'ın herediter distrofisi7. Konjenital makrozomiya adipozitas8. Von Gierke hastalığına eşlik eden obezite9. Ailevi (familiyal) hipoglisemi sendromu10. Rotmund sendromu11. Hiperostoz frontalis internaya eşlik eden obezite
<p>Hipotalamik obezite</p> <ol style="list-style-type: none">1. Adipoza-genital distrofi (Fröhlich sendromu): Diabetes insipidus, görme bozukluğu, mental gerilik, obezite, hipogonadotropik hipogonadizm2. Kleine-Levin sendromu3. Tokluk merkezi (ventromediyal hipotalamus)'nin harabiyeti: tümör, travma veya inflamasyon
<p>Endokrin hastalıklarda görülen obezite</p> <ol style="list-style-type: none">1. Cushing sendromu2. Hipotiroidi3. İnsülinoma4. Polikistik over sendromu5. Erkek hipogonadizmi6. Büyüme hormonu eksikliği veya direnci (hipotalamo-hipofizer cücelik)7. Turner sendromu8. Kraniofarinjiyoma ve hipotalamusu tutan diğer hastalıklar9. Hipofiz yetmezliği
<p>İlaç ve hormonlara bağlı kilo artışı</p> <ol style="list-style-type: none">1. Antipsikotikler/nöroleptikler2. Antidepresanlar (trisiklik, monoaminoksidaz inhibitörleri, paroksetin ve mirtazapin)3. Antiepileptikler (valproat, gabapentin, karbamazepin)4. Lityum5. Fenotiyazinler6. Steroid hormonlar: kortikosteroidler, progestasyonel steroidler, hormonal kontraseptifler)7. Antidiyabetikler: insülin, sulfonilüreler ve tiyazolidinedionlar8. Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve kalsiyum kanal blokerleri, α ve β-adrenerjik reseptör blokerleri (vücut yağı artmaz, periferik ödeme neden olabilir.)

Obezite fizyopatolojisinde, ayrıca, adipoz dokunun bir endokrin organ olarak tüm vücuda etki etmesi de rol almaktadır(30).

Adipositler doku faktörü, plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), fibrinojen gibi trombojenik faktörler salgılayarak kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), komplemanlar, interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) adipositler tarafından salgılanıp inflamatuvar yanıtı düzenleyen faktörlerdir. Bugün obezitede düşük dereceli bir inflamasyon durumunun varlığı bilinmekte ve bu ateroskleroz gelişiminde rol oynamaktadır(31).

Adiponektin, adipoz dokudan salgılanan bir proteindir ve insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Adiponektin serum konsantrasyonu; VKİ, glukoz, insülin, insülin direnci ve visseral yağ birikimi ile ters orantılıdır ve kilo kaybı ile artış gösterir. İnsülin duyarlılığını olumlu etkileyen adipokin gen ekspresyonunun insülin, deksametazon ve TNF- α ile baskılandığı görülmüştür(32).

Adipoz dokudan salgılanan Ob geni tarafından kodlanan leptin hormonu ile beraber pankreas adacık hücrelerinden salgılanan insülin düzeyleri vücuttaki yağ dokusunun miktarı ile korelasyon gösterir. Leptin hormonu, fazla kilolu insanlarda yağ dokusu miktarı ile orantılı olarak yüksek bulunur. Aynı sebeple kadınlarda da erkeklere göre daha yüksektir. Hipotalamustaki leptin reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Nöropeptid-Y düzeylerini azaltarak gıda alımını azaltır, öte yandan sempatik aktivasyon ile enerji harcanmasını artırır(31). Leptin direncinin özellikle anjiogenez, hücre proliferasyonu, göçü ve yaşamı üzerindeki olumsuz etkileri sebebi ile kanser oluşumunda önemli olabileceği düşünülmektedir (33).

Adipositler; serbest yağ asitleri, TNF- α , anjiotensinojen gibi insülin direnci mekanizmasında yer alan birçok faktör yanında resistin de salgılar. Obezite vakalarında resistin düzeyleri yüksek bulunmuş, resistin uygulanmasının glukoz intoleransına yol açtığı gösterilmiştir(31).

Diğer bir visseral adipoz dokudan salgılanan sitokin olan, visfatin insülin reseptörlerine bağlanıp aktive ederek insülin-mimetik etkiler gösterir. Visfatin prekürsör B-hücre dizisine etki ederek, nötrofillerde apoptozu engeller. Karaciğer,

kas, kemik iliği, akciğer gibi dokuların yanı sıra adipoz doku makrofajlarında eksprese edildiği için adipositokin-benzeri sitokin olarak tanımlanmaktadır(31).

2.1.4 Obeziteye Eşlik Eden Durumlar:

Obezitede meydana gelen adipoz doku kitlesindeki artış ve artmış yağ dokusu hücrelerinden patojen ürünlerin salınımındaki artış obezite patogenezinin sınıflandırılmasına ve obezite komplikasyonlarının da nedene göre basit bir sınıflamasına olanak sağlamaktadır(26). Obezite ile ilişkili riskler ve komplikasyonlar da tablo-4’de gösterilmiştir.

Tablo-4. Obezite İle İlişkili Sağlık Riskleri ve Komplikasyonlar (26)

Kardiyovasküler <ul style="list-style-type: none">• Koroner arter hastalığı• Miyokard infarktüsü• Konjestif kalp yetersizliği ve kor pulmonale• Ani ölüm• Serebrovasküler olaylar (inme vb.)• Hipertansiyon• Sol ventrikül hipertrofisi• Varisler, derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli
Metabolik <ul style="list-style-type: none">• İnsülin direnci• Tip 2 diyabet• Dislipidemi• Metabolik sendrom• Kolesterol safra taşları• Hiperürisemi, gut• Düşük dereceli inflamasyon
Kanser <ul style="list-style-type: none">• Özefagus, ince barsak, kolon, rektum, karaciğer, safra kesesi, pankreas, böbrek, lösemi, multipl miyelom ve lenfoma• Erkek: prostat• Kadın: meme, over, endometriyum ve serviks
Hormonal <ul style="list-style-type: none">• Polikistik over sendromu, mens bozuklukları, hiperandrojenizm• Akantozis nigrikans• İnfertilite• Seks hormon bağlayıcı globülin düzeyinde azalma• Östrojenlerde azalma• Erkeklerde testosteron düzeyinde azalma• Büyüme hormonunda azalma• Prolaktin cevabında azalma• Kortizol yapımında artma

Tablo-4. (Devamı)

Romatolojik <ul style="list-style-type: none">• Osteoartrit (özellikle diz ve kalçalarda)• Tuzak nöropatileri (karpal tünel sendromu)• İmmobilite
Pulmoner <ul style="list-style-type: none">• Fonksiyonel rezidüel kapasite, ekspiratuvar rezerv volüm ve total akciğer kapasitesinde azalma• Residüel volüm ve difüzyon kapasitesinde artma• Erkeklerde maksimum ekspiratuvar akış hızında azalma• Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), obezite-hipoventilasyon sendromu (Pickwickian sendromu) ve astım
Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none">• Safra kesesi hastalığı (kolelitiyaz)• Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı veya Non-alkolik steatohepatit• Gastroözofajiyal reflü hastalığı, herni
Üriner <ul style="list-style-type: none">• Üriner stres inkontinensi• Obezite ile ilişkili glomerülopati
Çeşitli <ul style="list-style-type: none">• İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, demans• Proteinüri, nefrotik sendrom• Cilt enfeksiyonları, selülit, intertrigo, karbonkül• Lenfödem, bacaklarda staz hiperpigmentasyonu, akantozis nigrikans/papillomatöz cilt lezyonları (skin tags)• Anestezi komplikasyonları• Periodontal hastalık
Psikolojik ve sosyal sonuçlar <ul style="list-style-type: none">• Özgüvende azalma, anksiyete ve depresyon• Sosyal damgalanma, sosyal yaşamdan uzaklaşma ve işsizlik• Beden imaj bozukluğu

2.2 Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MS), dünya genelinde obezite sıklığının artması ile beraber oldukça sık rastlanılan bir metabolik bozukluk olarak karşımıza çıkmaktadır(34). Metabolik sendrom, insülin direnci ile başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi, hipertansiyon gibi risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile birlikte Tip-2 diyabet ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir endokrinopatidir(34).

İlk kez 1988'de Reaven tarafından Sendrom X kavramı oluşturulmuştur. Farklı risk faktörlerinin sıklıkla bir arada olduğuna dikkat çekmiş ve kardiyovasküler

hastalık risk faktörleri ile arasında klinik olarak anlamlı bir beraberlik olduğunu vurgulamıştır. Zaman içinde bu sendroma çeşitli isimler verilmiştir: “metabolik sendrom”, “öldürücü dördlü”, “plurimetabolik sendrom”, “insülin rezistans sendromu”, “dismetabolik sendrom”(34).

2.2.1 Metabolik Sendrom Tanısı

Metabolik sendromu net olarak sınıflandırabilmek ve bu süreçte oluşan kavram kargaşasını giderebilmek amacıyla çeşitli kurumlarca hazırlanmış kılavuzlar ile belirlenen birbirlerinden çok az farklı tanı kriterleri oluşturulmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü'nün, MS tanı kriterleri içerisinde insülin direnci yer almasına karşın, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Yetişkin Tedavi Paneli'nde (ATP III), insülin direncini içermeyen ancak daha sıkı metabolik eşik değerleri hedefleyen tanı kriterleri kullanılmış ve NCEP-ATP III 2005'te revize edilmiştir. Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) 1999'da, Amerika Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) 2003'de kendi kriterlerini oluşturmuş ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2005 Metabolik Sendrom Kongresi'nde MS için tanı kriterleri önerilmiştir (Tablo 5). Bu tanımlamalar içinde en sık NCEP-ATP III uzlaşma kriterleri kullanılır(35).

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu; MS tanı kriterleri arasında insülin direncinin yer alması gerektiğini savunur. Bu nedenle; insülin direncini de içeren 1999-DSÖ tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2005 NCEP-ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan tanı kılavuzunu önermektedir (Tablo 5) (36).

Tablo-5. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri(35, 36).

NCEP/ATPIII 2005	IDF 2006	EGIR 1999	WHO 1999	AACE 2003	TEMD 2005
	Santral obezitede bel; • Kadın ≥ 80 cm • Erkek ≥ 94 cm,	• İD • Hiperinsülinemi	• Diyabet veya • IFG veya IGT veya • İD	Yüksek insülin direnci riski* veya VKİ ≥25 kg/m2 veya bel; • Kadın ≥ 88 cm • Erkek ≥ 102 cm	• Diyabet veya • IGT veya • İD
Aşağıdaki ≥ 3 kriter	Ve aşağıdaki ≥2 kriter	Ve aşağıdaki ≥2 kriter	Ve aşağıdaki ≥2 kriter	Ve aşağıdaki ≥2 kriter	Ve aşağıdaki ≥2 kriter
– Santral obezitede bel; • Kadın ≥ 88 cm • Erkek ≥102 cm		–Santral obezitede bel; • Kadın ≥ 80 cm • Erkek ≥ 94 cm	Obezite; VKİ ≥ 30 kg/m2 veya BKO • Kadın > 0.85 • Erkek > 0.9		Abdominal obezite VKİ > 30 kg/m2 veya Bel çevresi: • Erkek ≥100** • Kadın ≥ 90**
– HDL-K; • Kadın <1.3 mmol/L (< 50 mg/dL) • Erkek <1 mmol/L (<40 mg/dL)	– HDL-K; • Kadın < 1.3 mmol/L (< 50 mg/dL) • Erkek < 1 mmol/L (<40 mg/dL)	–HDL-K < 1mmol/L (<40 mg/dL)	– HDL-K; • Kadın < 1 mmol/L (< 40 mg/dL) • Erkek < 0.9 mmol/L (<35 mg/dL)	– HDL-K; • Kadın < 1.3 mmol/L (< 50 mg/dL) • Erkek < 1 mmol/L (<40 mg/dL)	– HDL-K; • Kadın < 1.3 mmol/L (< 50 mg/dL) • Erkek < 1 mmol/L (<40 mg/dL)
– TG ≥ 1.7 mmol/L (≥150 mg/dL) ve/veya dislipidemi için ilaç tedavisi	– TG ≥ 1.7 mmol/L (≥150 mg/dL) ve/veya dislipidemi için ilaç tedavisi	– TG ≥ 2 mmol/L (≥180 mg/dL) ve/veya dislipidemi için ilaç tedavisi	– TG ≥ 1.7 mmol/L (≥150 mg/dL)	– TG ≥ 1.7 mmol/L (≥150 mg/dL)	– TG ≥ 1.7 mmol/L (≥150 mg/dL)
–Hipertansiyon; ≥130/80 mmHg ve/veya ilaç tedavisi	–Hipertansiyon; ≥130/85 mmHg ve/veya ilaç tedavisi	–Hipertansiyon; ≥140/90 mmHg ve/veya ilaç tedavisi	–Hipertansiyon; ≥140/90 mmHg	–Hipertansiyon; ≥130/85 mmHg	–Hipertansiyon; >130/85 mmHg ve/veya ilaç tedavisi
– APG ≥5.6 mmol/L (≥100 mg/dL)	– APG ≥5.6 mmol/L (≥100 mg/dL)	–APG 6.1 – 6.9 mmol/L (110-125 mg/dL)		–APG≥6.1mmol/L (≥110 mg/dL); IGT	
NCEP ATP III; The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report, IDF; International Diabetes Federation, EGIR; The European Group for the Study of Insulin Resistance, WHO; World Health Organisation, AACE; American Association of Clinical Endocrinologist, ID; İnsülin Direnci, IFG; Bozulmuş Açlık Glukozu, IGT; Bozulmuş Glukoz Toleransı, BKO; Bel kalça oranı, VKİ; Vücut Kitle İndeksi, HDL-K; High-Density Lipoprotein- Kolesterol, TG; Trigliserit, APG; Açlık Plazma Glukozu *Kardiyovasküler hastalık, Polikistik over sendromu, Hipertansiyon, Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, Tip 2 diyabet öyküsü, Gestasyonel diyabet öyküsü, Sedanter yaşam **Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği- Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Grubu çalışma sonuçları					

2.2.2 Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Metabolik sendrom sıklığı ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışı ile artar, aynı zamanda toplumlara göre de değişkenlik göstermektedir. Yapılan bir araştırmada ABD'de erkeklerde MS prevalansı %30.3, kadınlarda %35.6 olarak saptanmıştır(9).

Ülkemizde 2004 yılında yapılan, 4259 bireyin çalışmaya alındığı METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarda MS sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda %41.1, erkeklerde %28.8). Yine bu çalışmada her iki cinsiyette de yaş arttıkça MS sıklığının arttığı ve 70 yaş üzerindeki bireylerde bu oranın %49'lara çıktığı izlenmiştir. Bu sonuçlar, bel çevresi sınırları erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm olarak yapılan değerlendirmede elde edilen verilere dayanmaktadır(7).

2010 yılında yapılan Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study)'nda 4057 birey çalışmaya dahil edilmiş, bel çevresi erkeklerde > 94 cm, kadınlarda ise > 80 cm kriter olarak alınmıştır; kadınlarda MS sıklığı %43.5, erkeklerde ise %41.4 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, yaş arttıkça MS sıklığının da artmasıyla, 60-64 yaşlarındaki bireylerde MS sıklığı %57.7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada bir başka özellik kadınların %63.6'sının, erkeklerin %34.5'inin obez olduğunun saptanmasıdır(8).

2.2.3 Metabolik Sendrom Etyopatogenezi

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Ancak MS'un temelini insülin direncinin oluşturduğu günümüze kadar birçok araştırma tarafından desteklenmiştir(36).

İnsülin direnci, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glukoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir. Bu nedenle normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insüline gerek duyulmaktadır(36).

Metabolik sendromda dokuların insüline yanıtında bir bozukluk olduğu, insülin direncine bağlı olarak pankreasın beta hücrelerinin fazla miktarda insülin salgıladığı ve sonuçta hiperinsülinemi geliştiği ortaya konulmuştur. Bu sendromun bilinen diğer unsurları arasında sistemik inflamasyon, protrombotik durumlar ve artmış oksidatif stres bulunmaktadır(36).

Hipertansiyon, dislipidemi, obezite, diyabet ve aterosklerotik damar hastalığı da insülin direnci ve hiperinsülinemi temelinden gelişerek MS'un komponentlerini oluştururlar(36).

2.3 Tiroid Bezinin Genel Özellikleri

Tiroid bezi, kahverengi renkte, sert kıvamlı ve iki loblu bir bez olup insan vücudunda endokrin fonksiyon görmek için özelleşmiş bir organdır. İki lob isthmus adı verilen yapı ile birleşerek "H" (kelebek) şeklinde bir görünüm alır. Tiroid bezi, boyunda trakeanın önünde, krikoid kartilajın hemen altında, servikal-5 ve torakal-1 vertabralar arasındadır. İnsanların bir kısmında piramidal lob adı verilen, daha çok sol lobdan köken alan ve os hyoideuma doğru uzanan küçük bir lob daha bulunur(19).

Tiroid bezinin boyutları, iyot alımına göre değişebilmekle birlikte, isthmus kalınlığı ortalama 2-6 mm, her bir lobun kalınlığı ve genişliği 2-2.5 cm, uzunluğu ise ortalama 4-4.5 cm'dir(19). Tiroid bezinin ağırlığı; ülkemiz şartlarında ortalama 15-20 gr olmakla birlikte bu değerler bölgelerdeki iyot alım durumuna ve vücut ağırlığına göre değişebilmektedir(19).

Tiroid bezi embriyoda gelişen ilk endokrin bezdir. Dilin arka orta kısmındaki foramen cecum'dan köken alır. Gestasyonun 4. haftasında gelişmeye başlar ve 7. haftasına doğru tiroglossal kanaldan geçerek kendi konumuna göç eder(19).

Tiroid bezi tiroid hormonu üreten foliküler hücreler, kalsitonin üreten parafoliküler (C hücreleri) hücreler ile bağ dokusundan oluşur. Tiroid hormonları neredeyse tüm dokuların normal fizyolojide işlev görebilmesi için gereklidir(19).

Tiroid hormonlarının etkili olduğu vücut yapı ve fonksiyonları şunlardır;

- Normal büyüme ve gelişmenin düzenlenmesi,
- Kalp hızı ve miyokardial kontraktilitenin düzenlenmesi,

- Renal su klirensi ve gastrointestinal motilitenin düzenlenmesi,
- Osteoklast ve osteoblastların aktivasyonunun düzenlenmesi,
- Erken fetal beyin ve nörolojik sistemin gelişiminin düzenlenmesi,
- Kadınlarda fertilitenin düzenlenmesi,
- Dokularda katekolamin hassasiyetinin düzenlenmesi,
- Bazal ısı ve metabolizmanın düzenlenmesi,
- Protein döngüsü, glikojenoliz ve glukoneojenezin düzenlenmesi,
- Lipojenez ve lipolizin uyarılması,
- Birçok vitaminin sentezi ve kullanımının düzenlenmesi(19).

Tiroid hormon sentezi için gerekli olan tüm yollar hipotalamustan salınan tirotropin releasing hormon (TRH), ön hipofiz bezinden salgılanan tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve dolaşımda bulunan triiyodotironin (T3) ve tetraiyodotironin (T4) tarafından negatif feedback mekanizması ile kontrol edilir. TSH, bir glikoprotein hormon olup tiroid hormon biyosentezindeki tüm basamaklar için büyük öneme sahiptir. Kandaki artan T3 ve T4 seviyeleri zıt bir etki göstererek hipotalamustan TRH ve hipofizden TSH salgılanmasını baskımlarken; azalan T3 ve T4 seviyeleri TRH ve TSH salgılanmasını uyarır ve böylece tiroid hormon sentezindeki denge sağlanmış olur(37, 38).

İyot, normal fizyolojik şartlarda TSH'nin etkisiyle Sodyum-İyot simportu (NIS) vasıtasıyla tiroid folikülü bazal membranından alınıp apikale taşınır(37). Pendrin isimli Klor-İyot (Cl-I) taşıyıcısı ile iyot folikül içerisine salınır(19, 37). Apikal plazma membranı ile folikül lümeni sınırında tiroglobülünde bulunan tirozil gruplarına bir iyot eklenirse monoiyodotirozin (MIT), iki iyot eklenirse diiyodotirozin (DIT) oluşturulur(19, 37). Bu basamakların her biri tiroid peroksidaz (TPO) tarafından katalizlenir ve biyokimyasal süreçler TSH kontrolünde gerçekleştirilir. Daha sonra MIT ve DIT birleştirilir ve T3 ile T4 hormonları oluşturulur(19, 37).

2.4 Tiroid Bezinin Volümünü Etkileyen Faktörler

Ultrasonografi, tiroid ve paratiroid hastalıklarına yaklaşımda kullanılan en yaygın görüntüleme yöntemidir ve tiroid volümünün invaziv olmayan bir şekilde pratik olarak ölçülebilmesini sağlamaktadır(19).

Tiroid volümünün ultrasonografisinde standart bir ölçüm şekli oluşturulmuştur. Bunun için transvers kesitte tiroidin en geniş yerinden ön-arka ve transvers iki boyutta birbirini dik kesen doğrularla ölçmek, longitudinal kesitte ise tiroidi boyun yapıları ile paralel bir planda ölçmek gereklidir. Tiroid volümü aşağıdaki formüle göre hesaplanır(19):

$$\text{“Tiroid volümü (ml) = uzunluk(cm) x genişlik(cm) x kalınlık (cm) x } \pi/6 \text{ (0,524)”}$$

Ülkemiz İç Anadolu Bölgesi’nde yapılmış bir çalışmada normal ortalama tiroid volümü 13±6.27 ml (erkeklerde; 15.87±7.18 ml, kadınlarda; 10.94±4.53 ml), ortalama isthmus kalınlığı ise 3.23±1.10 mm (erkeklerde; 3.42±1.14 mm, kadınlarda; 3.10±1.05 mm) olarak bulunmuştur(39).

Tiroid bezinin her ne sebeple olursa olsun hastanın yaşı ve cinsiyeti için normal olarak tanımlanan boyuttan daha fazla büyümesine “guatr” denir. Ötiroid diffüz guatr formasyonuna neden olan, birçok tiroid büyümesini stimüle eden faktörün (GSF, Growth Stimulating Factor), foliküler hücre replikasyonu artışının önemli bir nedeni olduğu düşünülmektedir. TSH ana ekstratiroidal tiroid GSF’dir. Epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)’in tiroid büyümesinin önemli stimülatörleri olduğu gösterilmiştir. Bu faktörler ya sistemik dolaşımdan ya da tiroid foliküler veya stromal hücrelerinden köken alır(40).

Tiroid bezinin volümü pek çok farklı sebepten etkilenebilmektedir. Bunlar arasında; diyetle alınan iyot miktarı, dolaşımdaki tiroid hormon seviyelerindeki değişimler, insülin direnci ve diyabet gibi glukoz metabolizması bozuklukları ve bu bozuklukların tedavisi sırasında kullanılan ilaçlar, vücut kitle indeksi, yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, genetik sebepler, çeşitli vitamin eksiklikleri, gonadotropik hormonlar, östrojen, selenyum, kobalt gibi mineraller ve kalsitonin sayılabilir(13-16, 19, 37, 41-50).

Tiroid hormon sentezinin normal işleyebilmesi için erişkinlerde vücuda günlük 150 µg iyot alınması gerekir(19, 37, 51). Günlük iyot alımı 50 µg’ın altına düştüğünde tiroid hormonları yeterli üretilemez ve sonucunda guatr ile hipotiroidizm gelişimine zemin hazırlanır(19, 51). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Çalışma Grubunun yaptığı bir tarama sonucuna göre Erzincan’da orta

derecede iyot eksikliği (Medyan Üriner İyot Konsantrasyonu: 20-49 µg/L) olduğu gösterilmiştir(51). İyot alımı günlük 50 µg'ın altına düştüğünde bezin iyot içeriği normal sınırlarda tutulamaz ve kolloid havuz içerisinde depolanmış hormonlar dolaşıma verilerek kan düzeyleri korunmaya çalışılır. Tiroid bezinde yeni üretilen hormonlar biyolojik aktif hormon olan T3 lehine çevrilir. Bu kompensasyon mekanizması yetersiz kaldığında TSH'nin da etkisiyle tiroid bezi hücrese düzeyde uyarılır ve bezde hiperplazik ve hipertrofik değişiklikler meydana gelir(19).

Ek olarak tiroid hormon düzeyleri normal olduğu halde çeşitli otoimmün durumlar nedeniyle TSH düzeylerinin artması, Tiroid Stimulan İmmünglobülin (TSI) gibi stimüle edici antikorların oluşması veya TSH üreten adenomlar gibi çeşitli patolojilerin ortaya çıkması da tiroid bezinde trofik etkiler göstererek bezde hipertrofiye neden olur(19).

İnsülin direnci; bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus gibi glukoz metabolizması bozukluklarının oluşumunda büyük bir role sahiptir(13, 15, 16). Yapılan çalışmalarda insülin direncinin tiroid volümü üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir(13-17). İnsülinin tiroisit çoğalması üzerindeki bu etkisinin, IGF-1 bağımlı mekanizmalar üzerinden yürüdüğü gösterilmiş olduğundan tiroid bezindeki morfolojik değişikliklerden de IGF-1'in sorumlu olabileceği düşünülebilir. Ek olarak; yapılan çalışmalarda, Tip-1 diyabet ve Tip-2 diyabet hastalarında tiroid volümlerinin normal popülasyona göre artmış olduğu gösterilmiştir(13, 15). Tiroid bezinde gerçekleşen hormon ve sinyal yolaklarında metforminin düzenleyici etkisi olduğu artık anlaşıldığı için tiroid volümüne de etkisi olabileceği araştırılmış ve bu araştırmalar neticesinde metforminin insülin direnci ve Tip-2 diyabet hastalarında tiroid bezi volümünü anlamlı şekilde azalttığı ortaya konulmuştur(41, 43, 52, 53).

Obez ve fazla kilolu insanlarda insülin direnci etkili olması ve Tip 2 diyabet gelişme eğilimi artması, TSH seviyelerinin yükselme ve serbest tiroid hormonlarının azalma eğiliminde olması gibi nedenlerle yapılan çalışmalarda tiroid volümünün arttığı gösterilmiştir(16, 20). Yine bir çalışmada vücut ağırlığının %10'unu kaybeden obez kadınlarda tiroid hacminde de azalma olduğu gözlenmiştir(20).

İnsan koryonik gonodotropin (hCG), TSH'a yapısal olarak benzeyen glikoprotein yapılı bir hormondur. hCG'nin alfa alt ünitesi lüteinleştirici hormon, folikül stimulan hormon ve TSH ile aynı olmakla beraber beta alt ünitesi hCG'ye spesifiktir(45). Ek olarak hCG ve TSH'ın sadece yapısal olarak değil, reseptör düzeyinde de benzerlikler taşıdığı gösterilmiş ve aralarındaki bu benzerliğin hCG ile TSH reseptörü arasındaki etkileşimi açıkladığı öne sürülmüştür(45). Bu nedenle artan hCG seviyeleri hipotalamo-hipofizer-tiroid aksını etki altında bırakarak, tiroid hormonu salgılanmasına, TSH değerinde baskılanmaya ve tiroid volümünün artmasına neden olmaktadır(45). hCG tedavisi verilen erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada, tedavi sonrasında tiroid volümünün kayda değer bir şekilde arttığı gösterilmiştir(45).

A vitamini normal seviyelerde vücutta hipofizer TSH- β genini baskılamakta ve TSH'ın tiroid bezini uyarmasını azaltarak tiroid volümünün artmasını önlemektedir(49). Zimmermann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada A vitamini eksikliği sonucunda kandaki TSH düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ek olarak tiroid bezine iyot alımının ve tiroglobülin sentezinin de azaldığı saptanmıştır. Sonuç olarak tiroid volümünü artırdığı gösterilmiştir(49).

Selenyum farklı biyolojik aktiviteleri olan esansiyel eser elementlerden biridir. Selenyum içeren 30'dan fazla selenoprotein mevcuttur ve etkisini bu selenoproteinler ile gösterir. Toksik oksijen türevlerinin detoksifiye edilmesinden sorumlu olan glutatyon peroksidaz ve superoksit dismutaz enzimlerinin yapısında bulunmaktadır. Buna ek olarak, T4'ün T3'e dönüşmesinde görev alan 5' deiyodinazların yapısında da yer almaktadır(44, 48, 54). Selenyum eksikliği sonucu gelişen glutatyan peroksidaz eksikliği neticesinde dokuda biriken peroksitler tiroid bezine zarar verebilmekte ve tiroid bezinde fibrozise neden olarak tiroid bezinin volümünde artış gözlenmektedir. Ayrıca deiyodinazların fonksiyon bozukluğu nedeniyle tiroid hormonlarının üretimi azalabilmektedir(44, 48, 54).

Demir eksikliği "hem" bağımlı TPO aktivitesini azaltarak iyot etkinliğini azaltabilmekte ve dolaylı yoldan guatr oluşmasına neden olabilmektedir(48).

Kobalt çok yüksek dozlarda, iyodun tiroid hücresine alınmasına ve var olan iyodun organifikasyonunu engelleyerek guatr oluşumuna zemin hazırlamaktadır.

Fakat günlük maruziyet ile elde edilen dozlarda herhangi bir guatrojenik etkisi gösterilememiştir(46).

Sigarada bol miktarda bulunan tiyosiyonatın, iyodun tiroisit içine alınmasını yarışmalı olarak inhibe ettiği için iyot alımını bozduğu ve bunun sonucunda sigara kullanımının tiroid volümünü artırdığı gösterilmiştir(50).

Alkol kullanımının tiroid hormonları üzerinde direkt bir etki göstermediği, tiroid volümü üzerine olan etkisinin tiroid bezinde toksik etkiler göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir(47). Yapılan çalışmalarda alkol kullanımının doza bağlı biçimde her iki cinsiyet için tiroid büyümesiyle ilişkili olduğu gösterilmiş olup bu ilişkinin kadınlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir(47).

Ailevi ötiroid guatr vakalarının incelenmesi, bu vakalarda tiroid fizyolojisinde rol alan genlerle ilişkili genetik yatkınlığın önemli olduğunu göstermiştir. Başlıca dual oksidaz 2 (DUOX2) geni, tiroglobulin geni, TPO geni, TSH reseptör ve NIS genleri guatr ile ilişkili bulunmuştur(51).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mart 2017 ve Kasım 2017 tarihleri arasında, Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine kilo fazlalığı şikayeti ile başvuran; bilinen diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, tiroid ve koroner arter hastalığı olmayan 116 obez kadın hastada metabolik sendrom tanı kriterleri araştırılarak, metabolik olarak sağlıklı obezler ve sağlıklı obezler olmak üzere iki grup oluşturularak yapılmıştır. Çalışma hastaların onaylarının alınmasını takiben yapılmıştır. Çalışmamız kesitsel bir çalışmadır.

Poliklinik Ortamında Yapılan Ölçümler

Hastaların adı-soyadı, yaşı, tıbbi özgeçmişleri, ilaç ve sigara kullanım öyküleri, ailede prematür kardiyovasküler hastalık öyküleri sorgulanarak kaydedildi.

Hastaların ağırlık ve boy ölçümleri; ağırlık ve boy ölçer (SECA, Seca GmbH & Co.KG.Almanya) ile yapıldı. Ölçüm sırasında dik pozisyonda, çıplak ayakla ve mümkün olduğu kadar kıyafetlerini çıkarmış şekilde olmaları sağlandı. Elde edilen ağırlık ve uzunluk verileri kaydedildi. Uzunluk ve ağırlık verileri kullanılarak hastaların vücut kitle indeksleri, ağırlığın boyun metre cinsinden karesine bölümüyle hesaplanarak kaydedildi.

Bel ve kalça çevreleri ölçümü için hastalar yukarıda belirtildiği üzere mümkün olduğu kadar kıyafetlerini çıkarmış şekilde dik pozisyonda durmaları sağlandı. Elastik olmayan uzunluk ölçer kullanılarak DSÖ kriterlerine uygun şekilde; bel için superior iliyak krista ile palpe edilebilen son kostanın tam orta noktasına denk gelen bölgeden, kalça için ise en geniş çaptan geçecek şekilde ölçümler yapıldı. Ölçümler sırasında uzunluk ölçer bel ve kalça bölgelerini tam olarak fakat sıkıştırmayacak şekilde sardı ve zemine paralel olacak şekilde ölçümler yapıldı.

Tansiyon ölçümleri için poliklinik ortamında stetoskop ve Er-Ka (Almanya) marka havalı sfingomanometre kullanıldı. On beş dakika dinlendirilen hastalara 5 dakika arayla 2 ölçüm yapıldı ve değerlerin ortalaması alınarak kayıt edildi.

Hastaların aktif sigara kullanımları sorgulanarak kaydedildi.

Hastaların birinci derece akrabalarında erkekler için (kardeş veya baba) 55 yaş, kadınlar için (kardeş veya anne) 65 yaşın altında erken koroner arter hastalığı öyküsü sorgulandı ve kayıt edildi.

Metabolik sendrom (MS) tanısı Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) kriterlerine göre konuldu (55). Ancak bel çevresi için Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin santral obezite için referans değerleri kullanıldı. Buna göre bel çevresi (erkeklerde ≥ 100 cm, kadınlarda ≥ 90 cm), serum TG düzeyi (≥ 150 mg/dl), serum HDL-K düzeyi (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl), kan basıncı ($\geq 130/85$ mmHg) ve serum açlık glukoz düzeyi (≥ 100 mg/dl) ölçütlerinden 3 ve daha fazla ölçüt pozitif olanlar MS olarak kabul edildi.

Metabolik sendrom kriterleri göz önünde bulundurularak çalışmaya alınanlar iki gruba ayrıldı. İlk gruba obez ve MS tanısı konulmayanlar alındı. İkinci gruba ise obez ve metabolik sendromlu bireyler alındı.

Diyabet öyküsü ve tanısı olmayan hastalarımızın glikolize hemoglobin (HbA1C) değeri % 6.5 ve üzerinde olanlar yeni tanı diyabet olarak kabul edildi.

Hastaların insülin direnci-homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) şu şekilde hesaplanmıştır(56):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık Plazma İnsülini (mU/ml)} \times \text{Açlık Plazma Glukozu(mg/dl)}] / 405$$

HOMA-IR değeri 2.7'nin üzeri ise insülin direnci olarak kabul edildi.

Tiroid volüm ölçümleri, hastalar supin pozisyonunda ve boyunları hafif ekstansiyonda ölçüm yapılmıştır. Ölçümler SIUI / CZ XL-43B (Çin) model cihazla yapılmış olup B modu ile yüksek çözünürlüklü lineer prob (8 mhz) eşliğinde her bir lob 3 boyutlu ölçülmüştür. Her bir lob için kraniokaudal, mediolateral ve anteroposterior uzunlukları ölçülmüş ve ovoid formülü kullanılarak (genişlik x derinlik x uzunluk x $\Pi/6$) sağ ve sol lob volümleri elde edilmiştir.

Tiroid volüm ölçümleri sırasında ultrasonografi ile B modunda kommon karotis arter longitudinal görüntülemesi yapılmış ve lümen-intima ile media-adventisya arasındaki iki paralel çizgi kalınlığı ölçülerek sağ ve sol karotis intima

mediaya ait iki parametre elde edilmiştir. Değerlendirmede her iki karotis intima media kalınlığı ortalaması kullanılmıştır.

Tiroid bezindeki normal biçim ya da eko özelliklerinin dışındaki ve 0.3 cm'den büyük tüm soliter lezyonlar nodül olarak değerlendirilmiştir.

Biyokimyasal Ölçümler

Serum ürik asit, glukoz (Spektrofotometrik analiz, Beckman Coulter Inc. kitleri ile LH 2000 analizör, Lismeehan, O'Callaghan's Mills İrlanda); HbA1c (Yüksek performanslı sıvı kromatografisi, Adams A1c HA-8160, Arkray Japonya); total kolesterol, HDL kolesterol ve plazma trigliserit (TG) konsantrasyonları (Oksidasyon bazlı teknik, Beckman Coulter AU 2700 plus, Missima, Japonya); TSH (Kemilüminesans çalışması, UniCel DXi 800 immünassay sistemi, Beckman Coulter, Fullerton CA, ABD); insülin, serbest T3, serbest T4 ölçümleri (Kemilüminesans yöntemiyle, Siemens ADVIA Centaur XP immünassay, Almanya); sabah saatlerinde en az 10 saatlik açlık sonrası hastanemiz merkez laboratuvarında çalışılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler "Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0" programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler için tanımlayıcı analizler ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenler içinse median ve çeyrekler arası aralık [inter quartile range (IQR)] verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar yapılırken normal dağılım gösteren veriler için Student t testi kullanılırken, dağılımı bozuk veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi non-parametrik veriler için Spearman Korelasyon testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan 116 obez kadın hastanın ortalama yaşı 37.2 ± 7.9 yıl olarak tespit edilmiştir. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 35 ± 4.5 kg/m² olarak hesaplandı. Hastaların %57.76'sı evre 1, %26.72'si evre 2, %15.52'si evre 3 obezdi. Hastaların ortalama karotis intima media kalınlığı (KİMK) 0.48 ± 0.10 mm olarak hesaplandı. Hastaların %12.93'ünde tiroid nodülü mevcuttu. Hastaların %19.83'ü aktif olarak sigara kullanıyordu. Çalışmaya katılan hastaların anamnez bilgisine göre % 37'sinde ailede erken koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu. Hastaların ortalama tiroid volümü 13.71 ± 6.90 ml olarak tespit edildi.

Metabolik olarak sağlıklı obez ve sağlıklı obez grupları karşılaştırıldığında; doğal olarak anlamlı fark beklenen metabolik sendrom (MS) kriterlerine (bel çevresi, sistolik ve diastolik tansiyon arteryel, açlık glukozu, HDL-kolesterol, trigliserit) ek olarak tiroid volümü, KİMK, bel kalça oranı, HOMA-IR, insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Yaş, boy, ağırlık, VKİ, kalça çevresi, HbA1c, ürik asit, total kolesterol, LDL-kolesterol, kreatinin ve TSH değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (Tablo-6).

Tablo-6. Metabolik Olarak Sağlıklı ve Sağlıksız Obez Hasta Gruplarında Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verileri

Parametre	Grup-1 (Metabolik olarak sağlıklı), n=64	Grup-2 (Metabolik olarak sağlıksız), n=52	P değeri
Yaş (yıl)**	36.6±7.4	37.9±8.5	>0.05
Boy (cm)**	159.8±6.6	159.3±5.6	>0.05
Ağırlık (kg)*	85.0 (79.0-95.5)	88.5 (80.0-100.0)	>0.05
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)*	33.9 (31.0-36.7)	34.9 (31.6-37.7)	>0.05
Bel çevresi (cm)** °	104.5±10.8	110.0±9.9	0.006
Kalça çevresi (cm)**	120.6±9.5	120.1±12.4	>0.05
Bel/Kalça Oranı**	0.87±0.06	0.92±0.08	<0.001
Sistolik Tansiyon Arteriyel (mmHg)* °	110 (100-120)	120 (100-140)	0.006
Diastolik Tansiyon Arteriyel (mmHg)* °	70 (60-80)	80 (70-90)	0.003
Tiroid volümü (ml)*	11.73 (9.36-14.05)	14.16 (11.12-19.04)	0.001
Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)*	0.45 (0.40-0.50)	0.50 (0.40-0.60)	0.009
Glukoz (mg/dL)* °	91.0 (85.3-95.8)	99.0 (90.0-104.0)	<0.001
HbA1c (%)*	5.4 (5.2-5.7)	5.5 (5.3-5.8)	>0.05
Ürik Asit (mg/dL)**	4.4 (3.9-5.3)	4.5 (3.9-5.3)	>0.05
Kolesterol (mg/dL)**	189.5±33.2	191.2±45.0	>0.05
HDL-Kolesterol (mg/dL)* °	52.5 (47.0-60.0)	44.0 (39.0-53.5)	0.001
Trigliserit (mg/dL)* °	101.0 (83.3-131.8)	165.0(125.5-223.0)	<0.001
LDL-Kolesterol (mg/dL)**	113.4±30.1	107.5±33.2	>0.05
İnsülin (mU/mL)*	10.6 (7.2-17.0)	17.3 (12.6-25.4)	<0.001
HOMA-IR*	2.4 (1.5-3.8)	4.1 (3.0-5.8)	<0.001
Kreatinin (mg/dL)*	0.8 (0.7-0.8)	0.8 (0.7-0.9)	>0.05
TSH (µU/mL)*	1.9 (1.4-2.9)	1.9 (1.3-2.4)	>0.05
* Mann-Whitney U testi, ** T Testi, ° Metabolik sendrom tanısında kullanılan kriterler, HbA1c; Glikolize Hemoglobin, TSH; Tiroid Stimulan Hormon, HOMA-IR; İnsülin Direnci-Homeostaz Modeli Değerlendirmesi, HDL; Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL; Düşük Yoğunluklu Lipoprotein			

Hastalar, tiroid volümünün median değerine göre düşük (grup-1) ve yüksek (grup-2) tiroid volümlü hastalar olarak ikiye ayrıldığında yaş, boy, kalça çevresi, bel kalça oranı, sistolik ve diastolik tansiyon arteryel, açlık glukozu, HbA1c, total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit, kreatinin, TSH parametreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yokken VKİ, ağırlık, bel çevresi, KİMK, ürik asit, insülin, HOMA-IR, LDL-kolesterol açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo-7).

Tablo-7. Tiroid Volümü Düşük ve Yüksek Hasta Gruplarında Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verileri

Parametre	Grup-1 (Tiroid Volümü < 12.27), n= 58	Grup-2 (Tiroid Volümü ≥ 12.27), n= 58	P değeri
Yaş (yıl)**	37.1±7.4	37.3±8.4	>0.05
Boy (cm)*	160 (155-164)	160 (155-165)	>0.05
Ağırlık (kg)*	84.5 (77.8-94.0)	88.5 (81.0-100.3)	0.044
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)*	32.9 (30.6-36.1)	35.4 (32.0-37.8)	0.004
Bel çevresi (cm)**	104.9±10.7	109.1±10.5	0.038
Kalça çevresi (cm)**	118.7±10.6	122.0±10.9	>0.05
Bel/Kalça Oranı**	0.89±0.07	0.90±0.08	>0.05
Sistolik Tansiyon Arteryel (mmHg)*	110 (100-120)	115 (100-136)	>0.05
Diastolik Tansiyon Arteryel (mmHg)*	70 (67-80)	70 (70-85)	>0.05
Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)*	0.45 (0.40-0.50)	0.50 (0.40-0.60)	0.032
Glukoz (mg/dL)*	92 (86-98)	94 (89-103)	>0.05
HbA1c (%)*	5.5 (5.2-5.6)	5.5 (5.3-5.7)	>0.05
Ürik Asit (mg/dL)**	4.7±0.8	5.7± 0.9	0.006
Kolesterol (mg/dL)**	195.6±39.7	184.9±37.5	>0.05
HDL-Kolesterol (mg/dL)**	50.8±10.3	50.3±12.5	>0.05
Trigliserit (mg/dL)*	121.0 (95.8-165.8)	132.0 (86.8-179.3)	>0.05
LDL-Kolesterol (mg/dL)**	116.6±34.4	104.8±27.5	0.043
İnsülin (mU/mL)*	12.3 (7.4-17.7)	15.5 (10.3-22.9)	0.035
HOMA-IR*	2.8 (1.6-4.2)	3.5 (2.3-4.9)	0.041
Kreatinin (mg/dL)*	0.8 (0.7-0.8)	0.8 (0.7-0.9)	>0.05
TSH (µU/mL)*	1.9 (1.4-2.6)	1.9 (1.3-2.7)	>0.05
* Mann-Whitney U testi ** T Testi HbA1c; Glikolize Hemoglobin, TSH; Tiroid Stimulan Hormon, HOMA-IR; İnsülin Direnci-Homeostaz Modeli Değerlendirmesi, HDL; Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL; Düşük Yoğunluklu Lipoprotein			

Tiroid nodülü olmayan ve olan hasta grupları karşılaştırıldığında yaş ve KİMK değerleri açısından anlamlı fark tespit edilmişken diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (Tablo-8).

Tablo-8. Nodül Olmayan ve Olan Hasta Gruplarında Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verileri

Parametre	Grup-1 (Nodül Olmayan), n=101	Grup-2 (Nodül Olan), n=15	P değeri
Yaş (yıl)*	37 (30-42)	41 (37-50)	0.014
Bel çevresi (cm)**	107.3±11.1	105.1±7.5	>0.05
Kalça çevresi (cm)**	120.8±11.1	117.5±8.8	>0.05
Bel/Kalça Oranı*	0.89 (0.84-0.93)	0.89 (0.85-0.95)	>0.05
Sistolik Tansiyon Arteriyel (mmHg)*	110 (100-130)	120 (90-140)	>0.05
Diastolik Tansiyon Arteriyel (mmHg)*	70 (70-80)	70 (70-95)	>0.05
Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)*	0.45 (0.40-0.53)	0.55 (0.50-0.60)	0.04
Glukoz (mg/dL)*	93.0 (86.5-99.5)	94.0 (91.0-99.0)	>0.05
HbA1c (%)*	5.5 (5.2-5.7)	5.6 (5.4-5.7)	>0.05
Ürik Asit (mg/dL)**	5.0±0.8	4.8±1.2	>0.05
Kolesterol (mg/dL)**	188.1±37.1	204.5±47.7	>0.05
HDL-Kolesterol (mg/dL)**	50.3±11.1	52.1±13.4	>0.05
Trigliserit (mg/dL)*	128 (89-165)	173 (99-217)	>0.05
LDL-Kolesterol (mg/dL)**	110.1±32.1	115.1±28.2	>0.05
İnsülin (mU/mL)*	13.4 (8.4-20.2)	13.5 (9.1-17.1)	>0.05
HOMA-IR*	3.0 (2.1-4.8)	3.3 (2.1-4.2)	>0.05
Kreatinin (mg/dL)*	0.8 (0.7-0.8)	0.8 (0.7-0.9)	>0.05
* Mann-Whitney U testi ** T Testi HbA1c;Glikolize Hemoglobin, HOMA-IR; İnsülin Direnci-Homeostaz Modeli Değerlendirmesi, HDL; Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL; Düşük Yoğunluklu Lipoprotein			

Tiroid volümüyle ilişkili parametrelerin tespiti için yapılan korelasyon testi sonucunda MS, MS kriter sayısı, sistolik ve diastolik tansiyon arteryel, KİMK, ürik asit ile anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Tablo-9’da tiroid volümü ile anlamlı korelasyonu tespit edilen parametrelerin korelasyon katsayısı ve p anlamlılık değeri gösterilmiştir.

Tablo-9. Tiroid volümü ile anlamlı korelasyonu tespit edilen parametreler

Parametre	Korelasyon katsayısı (r_s)	P değeri
NCEP-ATP III Kriterlerine Göre MS	0.311	0.001
Metabolik Sendrom Kriter Sayısı	0.313	0.001
Sistolik Tansiyon Arteryel (mmHg)	0.206	0.026
Diastolik Tansiyon Arteryel (mmHg)	0.192	0.039
Ürik Asit (mg/dL)	0.202	0.003
Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)	0.308	0.001
NCEP-ATP III; Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III , MS; Metabolik Sendrom		

Ailede erken KVH öyküsü olan ve aktif sigara içen hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde tiroid volümleri açısından istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilemedi.

5. TARTIŞMA

Obezite dengesiz beslenme ve azalmış fiziksel aktivite nedeniyle dünya çapında giderek artan, yaşam kalitesinin azalmasına ve birçok morbidite ve mortaliteye neden olabilen epidemik bir hastalıktır(1).

Metabolik sendromda kardiyovasküler hastalık (KVH) riski ciddi olarak arttığı için obez bireyleri metabolik sendrom (MS) açısından değerlendirmek önemlidir(57, 58). Obezitede MS kriterleri taşımaması nedeniyle daha konservatif yaklaşım gösterilecek hasta grubunun yanında, metabolik açıdan sağlıklı oldukları için tedavide daha agresif yaklaşılabilecek hastaların seçimi önem arz etmektedir. Metabolik sendrom ve komponentleri olan obezite, hipertansiyon, insülin direnci, lipid ve glukoz metabolizma bozuklukları ile tiroid bezinde fonksiyonel-morfolojik değişikliklerin ilişkisi olduğu gösterilmiştir(14, 16, 22-24).

Bu nedenle amacımız invaziv olmayan ucuz, kolay ve pratik olarak değerlendirilebilen tiroid volümünün metabolik olarak sağlıklı ve sağlıklı obez hastaların ayırımında kullanılabilirliğini değerlendirmek olmuştur.

Yaptığımız çalışmanın üç önemli bulgusu mevcuttur. İlk olarak metabolik olarak sağlıklı obezler ile MS bulunan obezlerin oluşturduğu gruplar arasında tiroid volümleri açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur. İkinci olarak tiroid volümünün; artmış bel çevresi, artmış arteriyel sistolik ve diastolik tansiyon değerleri gibi MS kriterlerine ek olarak hastalarda mevcut olan MS kriter sayısı ve kardiyovasküler risk faktörleri olan ürik asit, insülin değeri, HOMA-IR indeksi, LDL-kolesterol, vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkisi gösterilmiştir. Üçüncü olarak da tiroid volümü ile KVH prediktörü olan karotis intima media kalınlığı (KİMK) arasında istatistiki anlamlı ilişki bulunmuştur.

Son yıllarda MS ve/veya insülin direncinin tiroidin fonksiyonel ve morfolojik değişiklikleri ile ilişkili olduğunu ileri süren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır(14, 16, 23, 24). Metabolik sendrom ve tiroid morfolojisinin etkileşimini açıklamada çeşitli sebepler ileri sürülmüştür(17, 18, 59-69).

Bu sebepleri izah etmede ileri sürülen görüşlerin en önemlisi hiperinsülinemi/insülin direnci ve tiroid morfolojik değişiklikleri arasındaki ilişkidir.

Memelilerde insülin sinyal sisteminin 3 ligandı vardır: insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2). IGF-1 ve IGF-2 yüksek afiniteyle IGF-1 reseptörlerine (IGF-1R) bağlanırlar. İnsülin ise insülin reseptörü-b (IRb)'ye yüksek ve insülin reseptörü-a (IRa)'ya orta afiniteyle bağlanır(70). Yapılan çalışmalara göre IR ağırlıklı olarak insülinin anabolik etkilere aracılık ederken, IGF-1R ağırlıklı olarak antiapoptotik, mitojenik ve transformasyon etkilerine aracılık eder(70).

Önceki çalışmalarda, insan tiroid dokusunda, IGF-1R ve IR'lerinin varlığı gösterilmiştir(59, 60). Tiroid bezinde ise üç farklı mitojenik yolak tanımlanmıştır. Hormon reseptör-siklik adenozin monofosfat (cAMP) bağımlı protein kinaz sistemi, hormon reseptör-tirozin protein kinaz yolağı ve hormon reseptör-fosfolipaz C kaskadı(71-73). TSH tiroid hücre proliferasyonun ana düzenleyicisidir ve cAMP yoluyla IR ekspresyonunu pozitif olarak düzenlemekte, ek olarak IR ve IGF-1R otofosforilasyonunu da arttırmaktadır. İnsan tiroisit kültürlerinde, insülinin fizyolojik konsantrasyonlarında, TSH tarafından IR indüksiyonunun TSH'nin proliferatif aktivitesine izin verdiği gösterilmiştir(59). Epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi bazı büyüme faktörleri proliferasyonu indüklerken differansiasyonu baskılar. İnsülin ve IGF-1 gibi diğer faktörler ise ya mitojeniktir ya da diğer faktörlerin proliferatif etkileri için gereklidirler. Ancak differansiasyonu inhibe etmezler(74, 75). İnsan tiroid hücrelerinde IGF-1, TSH veya EGF'nin mitojenik aktivitesi için gereklidir, fakat tek başına proliferasyonun bir stimülatörü değildir(61). Malaguarnera ve arkadaşları tarafınca yayınlanan bir çalışmada; IR izoformları, IGF-1R, IGF-1 ve IGF-2'nin tiroid foliküler hücre öncülerinde yüksek miktarda eksprese olduğu ve differansiye olan hücrelerde de azaldığı gösterilmiştir(62).

Ayrıca artan insülin seviyelerinin, IGF-1 bağlayan protein seviyelerini azaltarak serbest IGF-1 seviyelerinin artmasına neden olduğu bilinmektedir(76). Hiperinsülinemi sonucunda artan serbest IGF-1 seviyelerinin tiroid volüm artışı, nodul gelişimi ve differansiasyonuna zemin hazırlayabileceği de öne sürülmüştür(17, 18).

Ek olarak yapılan çalışmalarda adipoz dokudan kaynaklanan bazı hormonal veya humoral mediatörlerin hipotalamo-hipofizer-tiroid aksını stimüle ettiği ve TSH

sekresyonunu arttırdığı ileri sürülmüştür(20, 21). Şüphelenilen ana mekanizma leptin ve tiroid hormonları arasındaki ilişkidir(63). Leptin sekresyonu artan yağ kitlesi ile katlanarak artar ve insülin de toplam leptin seviyelerini arttırır(64). Leptinin hipotalamus paraventriküler nükleusunda TRH gen ekspresyonunu modüle ettiği TRH'ı stimüle ederek TSH düzeylerini arttırabileceği düşünülmektedir(65).

Adipoz doku büyük bir endokrin organdır, pek çok adipokin üretir ve salınımına neden olur(30). Adiposit ve preadipositlerin TSH reseptörlerine sahip oldukları gösterilmiştir(66). Adipositlerde TSH tarafından sinyal üretimi cAMP bağımlı protein kinaz aktivasyonu aracılığı ile olur(21). Yağ dokuda TSH'ın TSH reseptörleri yoluyla preadipositlerden adipositlere farklılaşmayı ve adipogenezisi indüklemesi gösterilmiştir(66). TSH adipoz dokudan adipokinlerin sentez ve salınımını da direkt indükler(67, 68). TSH'ın adipositler üzerine direkt etki ederek leptin sekresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir(68). Sonuç olarak TSH ile adipoz doku arasındaki pozitif ilişkinin tiroid volümü açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Böylece MS'da artan yağ kitlesi ile birlikte insülin direnci, serum leptin konsantrasyonları üzerine etki ederek TSH artışına katkıda bulunabilir. Metabolik sendrom nedeniyle sirkülasyondaki artmış sitokinler tiroid fonksiyonunu hipotalamus, hipofiz ya da tiroid seviyesinde suprese edebileceği de raporlanmıştır (69).

Rezzonico ve arkadaşları artmış insülin seviyelerinin tiroid proliferasyonunu uyardığı ve insülin direnci olan bireylerde tiroid hacminin ve tiroid nodül prevalansının arttığını göstermişlerdir(16). Yapılan başka bir çalışmada da tiroid karsinogenezisin erken basamağında, IR aşırı ekspresyonu gösterilmiştir(78). Differansiye tiroid karsinomu hastalarında insülin direnci prevalansının daha fazla olduğu da gösterilmiştir(79). Aytürk ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MS'u olan ötiroid hastalarda tiroid volümlerinde artış saptanmıştır(14). Anafaroğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da MS olan ve olmayan polikistik over sendromlu hastalarda tiroid volümleri açısından istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmiştir(23). Bizim yaptığımız çalışmada da literatüre uyumlu olacak şekilde metabolik olarak sağlıklı obez ve sağlıklı obez hasta grupları arasında tiroid volümü

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Kır ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada(24) olduğu gibi biz de çalışmamızda hastalarda mevcut olan MS kriter sayısı ile tiroid volümü arasında anlamlı ilişki olduğunu gördük.

İnsülin direncinin obez olgulardaki hipertansiyon gelişiminde önemli bir payı olduğu da bilinmektedir(80). Hipertansiyon, MS bileşenlerinden biri olup kardiyovasküler hastalık açısından da risk etmenidir(80). İnsülin direncinin hipertansiyona yol açma nedenleri; insülinin periferik vazodilatör etkisinin azalması ve buna bağlı vazokonstriksiyon, renal sodyum reabsorbsiyonunun uyarılması, sempatik sinir sistemi aktivitesinin uyarılması, arteriyel duvar kalınlığında artma, renin anjiotensin sisteminin uyarılması şeklinde özetlenebilir (80). Artmış arteriyel tansiyon değerlerinin tiroid disfonksiyonu ve tiroid volümü ile ilişkisi bilinmektedir. Aytürk ve arkadaşlarınca yapılan MS ile tiroid volümü ilişkisini değerlendiren çalışmaya benzer şekilde hastalarımızda tiroid volümü arttıkça arteriyel sistolik ve diastolik tansiyon değerleri yükselmekteydi(14).

İnsülin direnci ile yakın ilişkili artmış yağ asidi seviyeleri, karaciğerden glukoz çıkışını artırmakta, glukoz transportu ve fosforilasyonuna, ek olarak kas glikojen sentezini ve glukoz oksidasyonunu azaltarak insülin direncine katkıda bulunmaktadır(57, 81). Artmış serbest yağ asidi seviyeleri radikal oksijen türlerini artırarak da insülin direnci gelişimine katkıda bulunur(57, 82). İnsülin direnci ile ilişkili dislipidemi; hipertrigliseridemi, artmış apolipoprotein (a) ve küçük yoğun LDL-kolesterol, düşük HDL-kolesterol ile karakterizedir ve daha aterojenik olduğu tanımlanmıştır(57, 81, 83). Ancak çalışmamızda değerlendirmeye alınan lipid parametrelerinden sadece LDL-kolesterol ile tiroid volümünün anlamlı ilişkisi tespit edilebilmiştir. İnsülin direnci ile direkt ilişkili aterojenik dislipideminin (yüksek trigliserit ve düşük HDL) tiroid volümü ile ilişkisinin çalışmamızda tespit edilememesi, tiroid volümü ve MS arasındaki ilişkinin yalnızca insülin direnci ile açıklanamayacağını düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada da MS yokluğunda tek başına insülin direncinin tiroid volümünü etkileyemediği, MS komponentlerinin kümülatif olarak tiroid volümü ve nodülü üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir(24).

Artmış serum ürik asit seviyelerinin kardiyovasküler hastalık ve obezite, dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş glukoz metabolizması gibi MS parametreleri ile

ilişkili olduğu tespit edilmiştir(84-87). Artmış insülin seviyeleri ve insülin direnci sonucunda ürik asidin renal klirensinin azalması veya proksimal tübülden reabsorbsiyonunun artması, obezite ile yakın ilişkili olan artmış fruktoz tüketimi ve artmış leptin seviyeleri muhtemel hiperürisemi sebepleri arasında tanımlanmıştır(84-87). Ek olarak yapılan bazı çalışmalarda artmış ürik asit seviyelerinin insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir(88). Diğer taraftan; bazı çalışmalarda hipertrigliserideminin ürik asidin renal klirensini azalttığı ve trigliserit seviyelerindeki azalmanın artmış üriner ürik asit seviyeleri ile sonuçlandığı ortaya konulmuştur(89). Yaptığımız çalışmada MS olan ve olmayan obez gruplar karşılaştırıldığında ürik asit açısından istatistiki anlamlı fark yokken, tiroid volümü yüksek ve düşük obez gruplar arasında ürik asit açısından anlamlı fark olması da mevcut ilişkinin sadece insülin direnci-ürük asit ilişkisi ile açıklanamayacağı, bu fenotipteki hastalarda MS ve tiroid volümü ilişkisini açıklayacak ek mekanizmaların da olabileceği kanaatine varıldı.

Metabolik sendrom kriterlerinden biri olan santral obezite, kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür ve bel çevresinin bu riski daha iyi yansıttığı bilinmektedir. Bel çevresi ya da bel/kalça oranının arttığı obezite tipi “santral obezite” olarak tanımlanır(2, 3). Adipositler tarafından doku faktörü, plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), fibrinojen gibi trombojenik faktörler yanında çeşitli sitokinlerin salgılanması ateroskleroz gelişiminde rol oynamakta ve KVH riskini artırmaktadır(31). Pek çok çalışmada da bir diğer KVH risk faktörü olan artmış VKİ ve tiroid volümü arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir(14, 77). Bizim yaptığımız çalışmada da tiroid volümü ile bel çevresi ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda MS kriterleri kardiyovasküler riskte artış ile ilişkili bulunmuştur(58). Artmış karotis intima media kalınlığının aterosklerozun belirteci olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir(90). Aynı zamanda TSH'nin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı ve erken aterosklerotik değişimlerin göstergesi olan KİMK ile de sıkı bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir(91, 92). Çalışmamızda da literatüre(93, 94) uyumlu olarak hem metabolik olarak sağlıklı obez ve MS bulunan obez grupları arasında hem de tiroid volümü yüksek ve düşük obez gruplar arasında karotis intima media kalınlıkları açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Çalışmamızda, tiroid volümünün; MS, glukoz metabolizma bozuklukları ve diyabet ile ilişkisini ortaya koyan çalışmaların aksine(13-17), açlık kan şekeri ve HbA1c değerlerinin tiroid volümü ile ilişkisi tespit edilememiştir. Bu sonuç bilinen diyabetli hastaların çalışmaya alınmaması ve örnekleminizde değerlendirme esnasında diyabet tanısı konulan hasta sayısının düşük olması ile açıklanabilir.

Yapılan bazı çalışmalarda insülin direnci bulunan hastalarda tiroid nodül formasyonu için artmış riske ve daha büyük tiroid volümüne sahip oldukları raporlanmış ve dolaşımdaki artmış insülin seviyelerinin tiroid nodülü ve tiroid proliferasyonu artışına neden olabileceği ileri sürülmüştür(14, 16). Bizim çalışmamızda insülin direnci ile tiroid nodülü arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiş olup bu uyumsuzluğun nispeten genç popülasyonun çalışmaya alınmasına ve tiroid nodülüne sahip hasta oranımızın düşük olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda tiroid nodülü olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında KİMK ve yaş arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. Yapılan bazı çalışmalarda KVH göstergesi olan KİMK ve MS arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir(93,94). Her ne kadar biz tiroid nodülü ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki saptayamasak da, bunun insülin direnci-MS-KİMK ilişkisi ile alakalı olabileceğini düşündürürken; diğer bir taraftan da yaşın karotis intima media kalınlığının en önemli belirleyicilerinden biri olduğu ve yaşla birlikte artış gösterdiği bilinmektedir(95). Bu nedenle çalışmamızda tiroid nodülü olan hastaların daha ileri yaşa sahip oldukları göz önüne alındığında bu ilişkinin diğer bir sebebinin de artmış yaşa bağlı KİMK'da artış olabileceği düşünüldü.

Sigarada bol miktarda bulunan tiyosiyonat, iyodun tiroisit içine alınmasını yarışmalı olarak inhibe ettiği için iyot alımını bozar ve bunun sonucunda sigara kullanımının tiroid volümünü arttırdığı gösterilmiştir(51). Ancak yapılan çalışmalarda sigara ile tiroid volümü arasında çelişen veriler vardır. Bazı araştırmacılar sigara içme ile guatr prevalansı ve/veya nodül(50, 96, 97) arasında pozitif bir ilişki bulmuşlarken, başkaları sigara ile tiroid volümü arasında önemli bir ilişkiyi doğrulayamamıştır(98). Popülasyonların iyot alımındaki farklılıklar bu tür farklılıkları ortaya çıkarabilir. Yaptığımız çalışmada da tiroid volümü ile sigara arasında anlamlı istatistiki ilişki bulunamadı. Bunun hasta grubumuzdaki sigara

içenlerin oranının düşük olması ve pasif sigara içiciliği ile geçmiş sigara tüketiminin sorgulanmamış olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıklarının ortaya konulması gerekmektedir. Çalışmanın tek merkezli olması, homojenite sağlamak amacıyla çalışmaya sadece obez genç-orta yaş kadın katılımcıların alınması nedeniyle, sonuçlarımız tüm popülasyonu yansıtmayabilir. Çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle bulguların yorumlanmasında sebep sonuç ilişkisi kurulamamaktadır. Çalışmamızda tansiyon ölçümleri poliklinik ortamında yapıldığından beyaz önlük hipertansiyonu çalışmamız sonucunu etkilemiş olabilir. Tiroid volümü üzerine etkili iyot, selenyum, vitamin A düzeyleri ve alkol tüketimi değerlendirilmemiştir.

6. SONUÇ

Tiroid volümü ve metabolik sendrom parametreleri arasında tespit edilen anlamlı istatistiki ilişki, artmış tiroid volümünün, obez bireylerde, metabolik sendromun göstergesi olabileceğini ve artmış kardiyovasküler risklerin belirteci olarak kullanılmaya aday olabileceğini düşündürmektedir. Metabolik sendromda kardiyovasküler risk faktörleri bir araya toplandığı için obez bireyleri metabolik sendrom açısından değerlendirmek önemlidir. Obezite tedavisinin güçlüğü nedeniyle tedavide agresif yaklaşılacak hastaların seçimi önem arz etmektedir. Bu hasta seçiminde ucuz ve pratik olarak ölçülebilen tiroid volümünün yol gösterebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız hastaneye başvuran bireylerin alındığı kesitsel bir çalışmadır. Tüm toplumu yansıtan, daha büyük ölçekli araştırmalarla, tiroid volümünün metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde kullanılabilirliği ortaya konulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Halpern A, Mancini MC, Magalhaes ME, et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2010;2:55.
2. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva; World Health Organization 2000.
3. Satman I, Alagöl F, Ömer B , et al. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP)-II Sonuçları. 2011. http://istanbultip.istanbul.edu.tr/wp_content/uploads/attachments/021_turdep.2.sonucarinin.aciklamasi.pdf [Erişim Tarihi: 3 Şubat 2018]
4. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü Yayın No: SB-SAG-2014/02, Ankara Şubat, 2014.
5. Türkiye Sağlık Araştırması 2016,Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK),Haber Bülteni Sayı: 24573, 31 Mayıs 2017.
6. Panel NCEPNE. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143.
7. Kozan O, Oguz A, Abaci A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *European journal of clinical nutrition*. 2007;61(4):548.
8. Oguz A, Altuntas Y, Karsidag K, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Turkey. *Obesity Reviews*. 2010;11(6):486.
9. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *Jama*. 2015;313(19):1973-4.
10. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
11. Karelis AD. Metabolically healthy but obese individuals. *The Lancet*. 2008;372(9646):1281-3.
12. Yoo HK, Choi EY, Park EW, Cheong Y-S, Bae RA. Comparison of metabolic characteristics of metabolically healthy but obese (MHO) middle-aged men according to different criteria. *Korean journal of family medicine*. 2013;34(1):19-26.
13. Anil C, Akkurt A, Ayturk S, Kut A, Gursoy A. Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area. *Metabolism*. 2013;62(7):970-5.
14. Ayturk S, Gursoy A, Kut A, Anil C, Nar A, Tutuncu NB. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *European Journal of Endocrinology*. 2009;161(4):599-605.
15. Duran AO, Anil C, Gursoy A, et al. Thyroid volume in patients with glucose metabolism disorders. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(8):824-7.

16. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcz H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid*. 2008;18(4):461-4.
17. Sousa PAMd, Vaisman M, Carneiro JRI, et al. Prevalence of goiter and thyroid nodular disease in patients with class III obesity. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2013;57(2):120-5.
18. Vella V, Sciacca L, Pandini G, Mineo R. The IGF system in thyroid cancer: new concepts. *Journal of Clinical Pathology*. 2001;54(3):121.
19. Erdoğan MF, Gürsoy A. A'dan Z'ye Tiroidoloji. 1 ed. İstanbul 2012. 1-24; 45-6 p.
20. Sari R, Balci MK, Altunbas H, Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clinical endocrinology*. 2003;59(2):258-62.
21. Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E, Leibel RL. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(6):1421-32.
22. Kokkoris P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2003;32(4):895-914.
23. Anaforoğlu I, Topbas M, Algun E. Relative associations of polycystic ovarian syndrome vs metabolic syndrome with thyroid function, volume, nodularity and autoimmunity. *Journal of endocrinological investigation*. 2011;34(9):e259-e64.
24. Kir S, Aydin Y, Coskun H. Relationship between metabolic syndrome and nodular thyroid diseases. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2018;78(1-2):6-10.
25. Ballı E. Obezite, Obezitenin Tetiklediği Hastalıklar ve Tedavileri. Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Bitirme Tezi, 2013, Kayseri (Danışman: Yrd. Doç. Dr. M. Orhan Püsküllü).
26. Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 5 ed. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara 2017.
27. World Health Organization. 10 facts on obesity. 2017. <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/> [Erişim Tarihi: 3 Mart 2018]
28. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015-2016: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. 2017;(288):1-8
29. Mechanick J, Garber A, Handelsman Y, Garvey W. American Association of Clinical Endocrinologists' position statement on obesity and obesity medicine. *Endocrine Practice*. 2012.18(5):642-8
30. Lehr S, Hartwig S, Lamers D, Famulla S, Müller S, Hanisch F-G, et al. Identification and validation of novel adipokines released from primary human adipocytes. *Molecular & cellular proteomics*. 2012;11(1):M111. 010504.
31. Gürbüz P, Yetiş G, Çelikcan G. Obezite ve Yağ Dokusu. T.C.İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi 2016:5-8

32. Dhakal Acharya S. Relationships Between Diet, Weight Loss, Insulin Resistance and Adiponectin Levels Among Overweight/Obese Adults: University of Pittsburgh; 2011.
33. Guo S, Liu M, Wang G, Torroella-Kouri M, Gonzalez-Perez RR. Oncogenic role and therapeutic target of leptin signaling in breast cancer and cancer stem cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2012;1825(2):207-22.
34. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The lancet*. 2005;365(9468):1415-28.
35. Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
36. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, et al. *Metabolik Sendrom Kılavuzu*. 1 ed. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, editor. Ankara, 2009. 15 p.
37. Miot F, Dupuy C, Dumont JE, Rousset BA. Thyroid hormone synthesis and secretion. *Thyroid disease manager*. 2010.
38. Postiglione MP, Parlato R, Rodriguez-Mallon A, et al. Role of the thyroid-stimulating hormone receptor signaling in development and differentiation of the thyroid gland. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(24):15462-7.
39. Şeker S, Taş İ. Determination of thyroid volume and its relation with isthmus thickness. *European Journal of General Medicine*. 2010;7(2):125-129.
40. Bidey S, Hill D, Eggo M. Growth factors and goitrogenesis. *Journal of Endocrinology*. 1999;160(3):321-32.
41. Anil C, Kut A, Atesagaoglu B, Nar A, Bascil Tutuncu N, Gursoy A. Metformin Decreases Thyroid Volume and Nodule Size in Subjects with Insulin Resistance: A Preliminary Study. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2016;25:233-236.
42. WHO Working Group. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bulletin of the World Health Organization*. 1986;64(6):929.
43. Ittermann T, Markus MR, Schipf S, Derwahl M, Meisinger C, Volzke H. Metformin inhibits goitrogenous effects of type 2 diabetes. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;169(1):9-15.
44. Kohrle J, Jakob F, Contempré B, Dumont JE. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocrine reviews*. 2005;26(7):944-84.
45. Oguz A, Tuzun D, Sahin M, Bulbul N, Celik A, Guvenc N, et al. Should human chorionic gonadotropine treatment increase thyroid volume? *Archives of endocrinology and metabolism*. 2015.
46. Prescott E, Netterstrom B, Faber J, et al. Effect of occupational exposure to cobalt blue dyes on the thyroid volume and function of female plate painters. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1992;18(2):101-4.
47. Valeix P, Faure P, Bertrais S, et al. Effects of light to moderate alcohol consumption on thyroid volume and thyroid function. *Clinical endocrinology*. 2008;68(6):988-95.

48. Zimmermann MB, Köhrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2002;12(10):867-78.
49. Zimmermann MB, Wegmüller R, Zeder C, Chaouki N, Torresani T. The Effects of Vitamin A Deficiency and Vitamin A Supplementation on Thyroid Function in Goitrous Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(11):5441-7.
50. Knudsen N, Bülow I, Laurberg P, et al. Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(4):439-43.
51. Tiroid Çalışma Grubu. *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 7 ed. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara, 2017.
52. Karimifar M, Aminorroaya A, Amini M, et al. Effect of metformin on thyroid stimulating hormone and thyroid volume in patients with prediabetes: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2014;19(11):1019.
53. Rotondi M, Cappelli C, Magri F, et al. Thyroidal effect of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2011;75(3):378-81.
54. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000;356(9225):233-41.
55. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic medicine*. 2006;23(5):469-80.
56. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care*. 2004;27(6):1487-95.
57. Pansuria M, Xi H, Li L, Yang X-F, Wang H. Insulin resistance, metabolic stress, and atherosclerosis. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*. 2012;4:916.
58. Wilson PW. Estimating cardiovascular disease risk and the metabolic syndrome: a Framingham view. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2004;33(3):467-81.
59. Van Keymeulen A, Dumont JE, Roger PP. TSH induces insulin receptors that mediate insulin costimulation of growth in normal human thyroid cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2000;279(1):202-7.
60. Burikhanov R, Coulonval K, Pirson I, et al. Thyrotropin via cyclic AMP induces insulin receptor expression and insulin co-stimulation of growth and amplifies insulin and insulin-like growth factor signaling pathways in dog thyroid epithelial cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(46):29400-6.
61. Roger P, Taton M, Sande JV, Dumont JE. Mitogenic effects of thyrotropin and adenosine 3', 5'-monophosphate in differentiated normal human thyroid cells in vitro. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1988;66(6):1158-65.
62. Malaguarnera R, Frasca F, Garozzo A, et al. Insulin receptor isoforms and insulin-like growth factor receptor in human follicular cell precursors from papillary thyroid cancer and normal thyroid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;96(3):766-74.
63. Zimmermann-Belsing T, Brabant G, Holst JJ, Feldt-Rasmussen U. Circulating leptin and thyroid dysfunction. *European Journal of Endocrinology*. 2003;149(4):257-71.

64. Lewandowski K, Randeve H, O'callaghan C, et al. Effects of insulin and glucocorticoids on the leptin system are mediated through free leptin. *Clinical endocrinology*. 2001;54(4):533-9.
65. Guo F, Bakal K, Minokoshi Y, Hollenberg AN. Leptin signaling targets the thyrotropin-releasing hormone gene promoter in vivo. *Endocrinology*. 2004;145(5):2221-7.
66. Sorisky A, Bell A, Gagnon A. TSH receptor in adipose cells. *Hormone and Metabolic Research*. 2000;32(11/12):468-74.
67. Antunes T, Gagnon A, Chen B, Pacini F, Smith T, Sorisky A. Interleukin-6 release from human abdominal adipose cells is regulated by thyroid-stimulating hormone: effect of adipocyte differentiation and anatomic depot. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2006;290(6):E1140-E4.
68. Menendez C, Baldelli R, Camina J, et al. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *Journal of Endocrinology*. 2003;176(1):7-12.
69. Lin S-Y, Wang Y-Y, Liu P-H, Lai W-A, Sheu WH-H. Lower serum free thyroxine levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese population. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2005;54(11):1524-8.
70. Sciacca L, Prisco M, Wu A, Belfiore A, Vigneri R, Baserga R. Signaling differences from the A and B isoforms of the insulin receptor (IR) in 32D cells in the presence or absence of IR substrate-1. *Endocrinology*. 2003;144(6):2650-8.
71. Nakabayashi K, Matsumi H, Bhalla A, et al. Thyrostimulin, a heterodimer of two new human glycoprotein hormone subunits, activates the thyroid-stimulating hormone receptor. *The Journal of clinical investigation*. 2002;109(11):1445-52.
72. Takasu N, Komiya I, Nagasawa Y, et al. Stimulation of porcine thyroid cell alkalization and growth by EGF, phorbol ester, and diacylglycerol. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1990;258(3):E445-E50.
73. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocrine reviews*. 1992;13(3):596-611.
74. Roger PP, Dumont JE. Factors controlling proliferation and differentiation of canine thyroid cells cultured in reduced serum conditions: effects of thyrotropin, cyclic AMP and growth factors. *Molecular and cellular endocrinology*. 1984;36(1-2):79-93.
75. Pohl V, Roger PP, Christophe D, et al. Differentiation expression during proliferative activity induced through different pathways: in situ hybridization study of thyroglobulin gene expression in thyroid epithelial cells. *The Journal of cell biology*. 1990;111(2):663-72.
76. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocrine reviews*. 2002;23(6):824-54.
77. Semiz S, Şenol U, Bircan O, Gümüşlü S, Bilmen S, Bircan I. Correlation between age, body size and thyroid volume in an endemic area. *Journal of endocrinological investigation*. 2001;24(8):559-63.
78. Vella V, Sciacca L, Pandini G, et al. The IGF system in thyroid cancer: new concepts. *Molecular Pathology*. 2001;54(3):121.
79. Rezzónico JN, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomnische H. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2009;7(4):375-80.

80. Grundy SM. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2004;33(2):267-82.
81. Boden G, Shulman G. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. *European journal of clinical investigation*. 2002;32(s3):14-23.
82. Jellinger PS. Metabolic consequences of hyperglycemia and insulin resistance. *Clinical cornerstone*. 2007;8:S30-S42.
83. Lteif A, Han K, Mather K. Obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome determinants of endothelial dysfunction in Whites and Blacks. *Circulation*. 2005;112(1):32-8.
84. Bedir A, Topbas M, Tanyeri F, Alvur M, Arik, Nuro. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. *Japanese heart journal*. 2003;44(4):527-36.
85. Facchini F, Chen Y-DI, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *Jama*. 1991;266(21):3008-11.
86. Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2006;73(12):1059-64.
87. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *American journal of hypertension*. 1996;9(8):746-52.
88. Zhu Y, Hu Y, Huang T, et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance. *Biochemical and biophysical research communications*. 2014;447(4):707-14.
89. Tinahones F, Soriguer F, Collantes E, Perez-Lindon G, Guijo PS, Lillo J. Decreased triglyceride levels with low calorie diet and increased renal excretion of uric acid in hyperuricaemic-hyperlipidaemic patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 1995;54(7):609-10.
90. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Annals of internal medicine*. 1998;128(4):262-9.
91. Takamura N, Akilzhanova A, Hayashida N, et al. Thyroid function is associated with carotid intima-media thickness in euthyroid subjects. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):e77-e81.
92. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, et al. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clinical endocrinology*. 2003;59(5):607-12.
93. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):457-63.
94. Mattsson N, Rönnekaa T, Juonala M, et al. Arterial structure and function in young adults with the metabolic syndrome: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *European heart journal*. 2008;29(6):784-91.
95. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999;30(4):841-50.

96. Galanti M, Granath F, Cnattingius S, et al. Cigarette smoking and the risk of goitre and thyroid nodules amongst parous women. *Journal of internal medicine*. 2005;258(3):257-64.
97. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, et al. High occurrence of thyroid multinodularity and low occurrence of subclinical hypothyroidism among tobacco smokers in a large population study. *Journal of endocrinology*. 2002;175(3):571-6.
98. Petersen K, Lindstedt G, Lundberg PA, et al. Thyroid disease in middle-aged and elderly Swedish women: thyroid-related hormones, thyroid dysfunction and goitre in relation to age and smoking. *Journal of internal medicine*. 1991;229(5):407-13.

