

T.C.
ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POSTMENOPUZAL KADINLARDA TİROİD
VOLÜMÜNÜN KARDİYOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRLERİ VE FRAMİNGHAM RİSK
SKORU İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Hünkâr AĞGÜL

UZMANLIK TEZİ

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Emin Murat AKBAŞ



ERZİNCAN-2016

ONAY

“Postmenopozal Kadınlarda Tiroid Volumünün Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Framingham risk skoru ile İlişkisi” isimli çalışmamız Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun “03.03.2015” tarih “03” sayılı oturumunun “03/04” sayılı kararı ile İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kürsü Kurulunun “21.08.2014” Tarih “06” sayılı oturumunun “01” sayılı kararı ile Doç. Dr. E. Murat AKBAŞ denetiminde Araş. Gör. Dr. Hünkâr AĞGÜL tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür.



ÖZET

POSTMENOPOZAL KADINLARDA TIROİT VOLÜMÜNÜN KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ VE FRAMİNGHAM RİSK SKORU İLE İLİŞKİSİ

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada en önemli ölüm nedenidir. Çok sayıda çalışmada kardiyovasküler hastalık ve insülin direnci, tiroidin morfolojik anormallikleri ve insülin direnci ilişkisi gösterilmiş olup, kardiyovasküler hastalık ve tiroid morfolojisinin ilişkisini inceleyen bir çalışma tespit edilememiştir. Çalışmamız; insülin direncinin kardiyovasküler risk artışı ve tiroid volüm artışıyla yakın ilişkisi olması nedeniyle tiroid volümünün kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisini belirlemeyi amaçlamıştır.

Çalışmamıza Erzinan Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne Mart 2015 ve Mayıs 2016 tarihleri arasında ayaktan başvuran, bilinen diyabet, koroner arter hastalığı ve tiroid hastalığı olmayan 190 postmenopozal kadın hasta alındı. Tüm olguların demografik ve klinik verileri kayıt edildi. Tiroid volümleri ölçülen hastaların Framingham risk skorları hesaplandı. Tiroid volümünün Framingham risk skoru, karotis intima media kalınlığı, ürik asit, vücut kitle indeksi, bel kalça oranı sistolik ve diyastolik tansiyon arteryel değerleri, yüksek duyarlılıklı c-reaktif protein, lipid profili, glikolize hemoglobin, açlık kan glukozu, insülin seviyesi ve insülin direnci ile ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hastalarda tiroid volümü ile Framingham risk skoru arasında istatistiki anlamlı ilişki bulundu. Ayrıca çalışmamızda tiroid volümü ile kardiyovasküler risk parametreleri olan ürik asit, bel kalça oranı, insülin, insülin direnci, sistolik tansiyon arteryel, menopoz yaşı, vücut kitle indeksi, karotis intima media kalınlığı ve tiroid stimulan hormon arasında anlamlı istatistiki ilişki bulundu.

Tiroid volümü ve kardiyovasküler risk parametreleri arasında tespit edilen anlamlı istatistiki ilişki, artmış tiroid volümünün kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılmaya aday olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler Hastalık, Tiroid Bezi, İnsülin Direnci, Guatr, Ürik Asit, Karotis İntima Media Kalınlığı.

SUMMARY

THE ASSOCIATION OF THYROID VOLUME WITH FRAMINGHAM RISK SCORE AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Cardiovascular diseases are the most common cause of mortality all over the world. In various studies, an association between insulin resistance and cardiovascular disease, and insulin resistance and morphological thyroid abnormalities have been reported. There was no study, however, investigating the possibility of an association between cardiovascular diseases and morphological abnormalities of the thyroid gland. In this context, we aimed to investigate a possible association between thyroid volume and cardiovascular risk factors.

One hundred and ninety postmenopausal women admitted to the Mengücek Gazi Training and Research Hospital in Erzincan, with no known history of coronary artery disease, diabetes mellitus and thyroid disease were included in this study between March 2015 and May 2016. The measurements of thyroid volume, Framingham risk scores, body mass index, waist to hip ratio, carotid intima-media thickness, arterial blood pressure, high sensitive C-reactive protein, lipid profile, glycosylated hemoglobin, fasting blood glucose, uric acid levels, insulin levels and insulin resistance were recorded as clinical data. The association between thyroid volume and other parameters were evaluated.

Our findings indicate a statistically significant relation between thyroid volume and Framingham risk score. In addition to this, statistically significant relation between thyroid volume and cardiovascular risk parameters such as uric acid, waist to hip ratio, carotid intima media thickness, insulin, insulin resistance, systolic blood pressure, menopause age, body mass index and TSH were also determined.

The statistical significant relation determined between thyroid volume and cardiovascular risk markers indicate that increased thyroid volume may be a candidate for cardiovascular risk marker.

Key Words: Cardiovascular Disease, Thyroid Gland, Insulin Resistance, Goiter, Uric Acid, Carotid Intima Media Thickness.

İÇİNDEKİLER

1.	Giriş ve Amaç.....	1
2.	Genel Bilgiler.....	2
2.1.	Tiroid Bezinin Genel Özellikleri	2
2.2.	Tiroid Bezinin Volümünü Etkileyen Faktörler.....	4
2.3.	Kardiyovasküler Risk Faktörleri.....	7
2.4.	Framingham risk skoru.....	11
3.	Gereç ve Yöntem.....	13
4.	Bulgular.....	16
5.	Tartışma.....	20
6.	Sonuç.....	26
7.	Kaynaklar.....	27

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl 17.5 milyon insanın ölümüne sebep olmakta ve tek başına dünya çapındaki ölümlerin %31'ini oluşturmaktadır(1).

İnsülin direnci, KVH gelişimine; ateroskleroz, koroner arter kalsifikasyonu, endotel disfonksiyonu, inflamatuvar süreçlerin aktivasyonu gibi farklı mekanizmalarla zemin hazırlamaktadır(2-4). İnsülin direncinin ayrıca ürik asit yüksekliği ve albüminüri ile ilişkisi bilinmektedir(5). Ek olarak insülin direncinin aterojenik plazma lipid profili oluşumuna yol açtığı, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) seviyelerini artırdığı, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyelerini azalttığı, özellikle küçük yoğun “düşük yoğunluklu lipoprotein” (LDL) kolesterol subtipini oransal olarak artırdığı gösterilmiştir(6, 7). Kardiyovasküler hastalık gelişimi için hipertansiyon, tütün kullanımı, yüksek kolesterol, obezite, kötü diyet, sedanter yaşam gibi bir takım iyi bilinen risk faktörlerinin yanında, tiroid hastalıklarının da risk oluşturduğu gösterilmiştir(8, 9).

İnsülin direnci; metabolik sendrom, karbonhidrat metabolizma anormallikleri, obezite, dislipidemi, hiperürisemi gibi kardiyovasküler risk artışı yapan komorbiditeler yanında artmış tiroid volümü ve nodül prevalansı ile de ilişkili bulunmuştur(10-14). Artan insülin seviyelerinin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) bağlayan protein seviyelerini azaltarak serbest IGF-1 seviyelerinin artmasına neden olduğu bilinmektedir. Hiperinsülinemi sonucunda artan serbest IGF-1 seviyelerinin tiroid volüm artışı, nodul gelişimi ve differansiasyonuna zemin hazırlanabileceği de öne sürülmüştür(14, 15).

Farklı çalışmalarda, KVH ve insülin direnci(1, 16-18), tiroidin morfolojik anormallikleri ve insülin direnci ilişkisi gösterilmiş olup(12, 13) insülin direnciyle tiroid volümü ve KVH arasındaki olası bir ilişkiyi ortaya koyan çalışma yoktur. Bu veriler ışığında çalışmamızda tiroid volümü ile kardiyovasküler hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezinin Genel Özellikleri

Tiroid kelimesi, Yunanca “threos” (büyük dikdörtgen kalkan) ve “eidos” (benzeyen) kelimesinden gelmektedir. Eski Yunan kalkanlarında askerlerin çenelerini koymaları için bir çentik bulunurdu. Tiroid bezinin bu kalkana benzerliği nedeniyle böyle bir ad verilmiştir. Tiroid bezi daha önceleri “laringeal bez” olarak anılmaktaydı ve 1646 yılında Thomas Wharton tarafından yeniden adlandırıldı(19).

Tiroid bezi, kahverengi renkte, sert kıvamlı ve iki loblu bir bez olup insan vücudunda endokrin fonksiyon görmek için özelleşmiş bir organdır. Normal şartlarda boyun bölgesinde yanlardan her iki sternokleidomastoid kas ile üstte krikoid kıkırdak, altta ise suprasternal çentik ile sınırlandırılmıştır. Oluşturduğu iki lob, krikoid kıkırdağın altında orta hatta isthmus adlı bir yapı ile birleşir ve tiroid bezi kelebek biçiminde bir görünüm kazanır(20).

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(20). Tiroid bezinin ağırlığı; Türkiye şartlarında ortalama 15-20 gr olmakla birlikte bu değerler bölgelerdeki iyot yeterliliğine ve vücut ağırlığına göre değişebilmektedir(20).

Tiroid bezi, endokrin bezler içerisinde ilk oluşan bezdir. Gestasyonun 24. gününde gelişmeye başlar ve farenks tabanındaki endodermal hücrelerden köken alır(20). Gestasyonun 7. haftasına doğru tiroglossal kanal aracılığıyla asıl konumuna göç eder.(21).

Tiroid bezi, parathormon ve kalsitoninin yanında, içerisinde iyot bulunan ve tironaminler olarak adlandırılan iki önemli hormonu üretir; tetraiyodotironin (T4) ve triiyodotironin (T3) (22). Vücutta normal fizyolojik olayların devamlılığının sağlanması için iyot gerekmektedir ve bu iyodun büyük çoğunluğu tiroid bezi tarafından aktif olarak bez içerisine taşınarak tiroid hormon sentezinde kullanılmaktadır(22). Tiroid hormonları neredeyse tüm dokuların normal fonksiyon görebilmesi için gereklidir.

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 gelişiminin düzenlenmesi,
- Kadınlarda fertilitenin düzenlenmesi,
- Dokularda katekolamin hassasiyetinin düzenlenmesi,
- Bazal ısının düzenlenmesi,
- Protein döngüsü, glikojenoliz ve glukoneojenezin düzenlenmesi,
- Lipojenez ve lipolizin uyarılması,
- Parafoliküler C hücrelerde kalsitonin sentezlenmesi(20).

Tiroid bezinin aktivitesi, ön hipofizden sentezlenen ve bir glikoprotein hormon olan TSH tarafından kontrol edilir. TSH, tiroid hormon biyosentezindeki tüm basamaklar için büyük önem arz eder(21, 22). TSH düzeyleri ise hipotalamustan sentezlenen TSH salgılatıcı hormon (TRH) aracılığıyla kontrol edilir(21, 22). Kandaki T3 ve T4 seviyeleri ise zıt bir etki göstererek hipotalamustan TRH ve hipofizden TSH salgılanmasını baskılar. Oluşan geri beslenme mekanizması vücuttaki tiroid hormon seviyelerinin belirli bir seviyede tutulmasını sağlar(21, 22).

Normal fizyolojik şartlarda TSH'ın etkisiyle tiroid bezindeki Sodyum-İyot simportu (NIS) vasıtasıyla kandaki iyot tiroid bezi içerisine aktif olarak konsantre edilir(22). Bu sürecin normal işleyebilmesi için vücuda günlük 150 µg iyot alınması gerekir(20, 22, 23). Günlük iyot alımı 50 µg'ın altına düştüğünde tiroid hormonları yeterli üretilemez ve sonucunda guatr ile hipotiroidizm gelişimine zemin hazırlanır(20, 23). Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Çalışma Grubunun Erzincan bölgesinin de bulunduğu 20 bölgede yaptığı tarama sonucuna göre Erzincan'da orta derecede iyot eksikliği (Medyan Üriner İyot Konsantrasyonu: 20-49 µg/L) olduğu gösterilmiştir(23).

Hücre içerisine alınan iyot Pendrin adlı Klor-İyot (Cl-I) taşıyıcısı ile folikül içerisine salınır(20, 22). Tiroid hormon sentezindeki öncü protein olan tiroglobülin lümenine çıkar, apikal plazma membranı ile folikül lümeni sınırında tiroglobülünde bulunan tirozil gruplarına iyot eklenir (iyodinasyon) ve monoiyodotirozin (MIT) ile

diiodotirozin (DIT) oluşturulur(20, 22). Bu basamakların her biri tiroid peroksidaz (TPO) tarafından katalizlenir ve biyokimyasal süreçler TSH kontrolünde gerçekleştirilir. (4,5,14) Daha sonra MIT ve DIT birleştirilir ve T3 ile T4 hormonları oluşturulur(20, 22).

2.2. Tiroid Bezinin Volümü ve Etkileyen Faktörler

Klinik pratikte ultrasonografi tiroid ve paratiroid hastalıklarına yaklaşımda kullanılan en yaygın görüntüleme yöntemidir ve tiroid volümünün invaziv olmayan şekilde ölçülebilmesine olanak sağlamaktadır(20, 23).

Tiroid volümünün standart ve tekrarlanabilir ölçümleri 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. Aşağıdaki formüle göre hesaplanır(20);

Tiroid volümü (ml) = uzunluk(cm) x genişlik(cm) x kalınlık (cm) x $\Pi/6$ (0,524)

Ülkemiz iç Anadolu Bölgesinde yapılmış bir çalışmada normal ortalama tiroid volümü 13 ± 6.27 ml (erkeklerde; 15.87 ± 7.18 ml, kadınlarda; 10.94 ± 4.53 ml), ortalama istmus kalınlığı ise 3.23 ± 1.10 mm (erkeklerde; 3.42 ± 1.14 mm, kadınlarda; 3.10 ± 1.05 mm) olarak bulunmuştur. (24).

Tiroid bezinin volümü pek çok farklı sebeple değişebilmektedir, bunlar arasında; diyetle alınan iyot miktarı, dolaşımdaki tiroid hormon seviyelerindeki değişimler, insülin direnci ve diyabet gibi glikoz metabolizması bozuklukları ve bu bozuklukların tedavisi sırasında kullanılan ilaçlar, vücut kitle indeksi (VKİ), yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, genetik sebepler, çeşitli vitamin eksiklikleri, gonadotropik hormonlar, östrojen, selenyum, kobalt gibi mineraller ve kalsitonin sayılabilir(10-13, 20, 22, 25-34).

İyot alımı günlük $50 \mu\text{g}$ 'ın altına düştüğü zaman bir süre boyunca kolloid havuz içerisinde depolanmış hormonlar dolaşıma verilerek kan düzeyleri korunmaya çalışılır. Daha sonra dolaşımdaki T4 tiroid hücrelerine geri alınarak tiroid bezinde yeni üretilen hormonlar T3 lehine çevrilerek biyolojik aktif hormonun etkilerinden faydalanılır. Bu kompensasyon mekanizması yetersiz kaldığında TSH'nin da etkisiyle

tiroid bezi hücresel düzeyde uyarılır ve bezde hiperplazik ve hipertrofik değişiklikler meydana gelir(20). Klinik pratikte ise tiroid volümünün artış gösterdiği bu durum guatr olarak adlandırılır(20, 22).

Ek olarak tiroid hormon düzeyleri normal olduğu halde çeşitli otoimmün durumlar nedeniyle TSH düzeylerinin artması, Tiroid Stimulan İmmünglobülin (TSI) gibi stimüle edici antikörlerin oluşması veya TSH üreten adenomlar gibi çeşitli patolojilerin ortaya çıkması da tiroid bezinde trofik etkiler göstererek bezde hipertrofi olduğu gösterilmiştir(20).

Bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı ve diyabetes mellitus gibi glikoz metabolizması bozukluklarının oluşumunda insülin direnci büyük bir rol oynamaktadır(10, 12, 13). İnsülin direnci, vücuttaki insüline karşı oluşmuş duyarsızlaşma tablosudur ve son yıllarda insülin direncinin oluşum mekanizmasının proinflamatuvar süreçlerin aktivasyonu olabileceği düşünülmektedir(12, 13). İnsülin hormonunun hücre çoğalmasını uyaran bir büyüme faktörü olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda insülin direncinin tiroid volümü üzerinde etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir(10-14). 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 diyabetes mellitus (T1DM) ve Tip-2 diyabetes mellitus (T2DM) hastalarında tiroid volümlerinin normal popülasyona göre kayda değer biçimde fazla olduğu ortaya konulmuştur(10, 12). Tiroid bezinde gerçekleşen hormon ve sinyal yollarında metforminin düzenleyici etkisi olduğu artık anlaşıldığı için tiroid volümüne de etkisi olabileceği araştırılmıştır(25, 28). Yapılan bu araştırmalar neticesinde metforminin insülin direnci ve T2DM hastalarında tiroid bezi volümünü anlamlı şekilde azalttığı ortaya konmuştur(25, 28, 35, 36).

Obez ve kilolu insanlarda insülin direncinin etkili olması ve diyabet gibi bir takım hastalıklara yakalanma eğiliminin artması, TSH seviyelerinin yüksek olması ve serbest tiroid hormonlarının az olması gibi bir takım nedenlerle, yapılan çalışmalarda tiroid volümünün arttığı gösterilmiştir(13, 27). Bu etkilerin insülinin hipertrofik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir(13, 27).

Sigara kullanımının, içeriğindeki tiyosiyanat gibi bir takım bileşikler nedeniyle normal iyot metabolizması sırasında, iyodun tiroit içerisine alınma basamağını yarışmalı olarak inhibe ettiğini ve bunun neticesinde tiroit volümünü artırdığı gösterilmiştir(26).

A vitamini normal seviyelerde vücutta hipofizer TSH-β genini baskılamakta ve TSH'ın tiroit bezini uyarmasını azaltarak tiroit volümünün artmasını önlemektedir(34). Zimmermann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada A vitamini eksikliği sonucunda kandaki TSH düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ek olarak tiroit bezine iyot alımının azaldığı ve tiroglobulin sentezinin azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak tiroit volümünü artırdığı gösterilmiştir(34).

İnsan koryonik gonodotropin (hCG), TSH'a yapısal olarak benzeyen glikoprotein yapılı bir hormondur. hCG'nin beta alt ünitesi hCG'ye spesifik olmakla birlikte alfa alt ünitesi lüteinleştirici hormon, folikül stimulan hormon ve TSH ile aynıdır(30). İnsan, fare ve tavuklar üzerinde yapılan çalışmalarda hCG'nin tiroit bezini uyarıcı etkileri olduğu ortaya konulmuştur. 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(30). Bu nedenle yüksek hCG seviyeleri tiroit bezinin hem fonksiyonel (serum TSH düzeyleri azalır) hem de anatomik (tiroit volümü artar) olarak uyarılmasına neden olmaktadır(30). hCG tedavisi verilen erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada, tedavi sonrasında tiroit volümünün kayda değer bir şekilde arttığı gösterilmiştir(30).

Alkol kullanımının tiroit hormonları üzerinde direkt bir etki göstermediği, tiroit volümü üzerine olan etkisinin tiroit bezinde toksik etkiler göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir(32). Yapılan çalışmalarda alkol kullanımının doza bağlı biçimde her iki cinsiyet için tiroit büyümesiyle ilişkili olduğu gösterilmiş olup bu ilişkinin kadınlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir(32).

Selenyum vücutta farklı biyolojik aktiviteleri olan bir eser elementtir. Selenyum içeren 30'dan fazla selenoprotein mevcuttur ve en iyi bilineni dört alt grubu olan glutatyon peroksidazdır. Glutatyon peroksidaz antioksidan savunmada ve tiroit hormon üretiminde iş gören iyodotiroin deiyodinaz 2 yapısında görev alır(29,

33, 37). Selenyum eksikliğinde dokuda biriken peroksitler tiroid bezine zarar verebilmekte ve deiyodinazların fonksiyon bozukluğu nedeniyle tiroid hormonlarının üretimi azalabilmektedir, bunun neticesinde ise tiroid bezinin volümünde artış gözlenmektedir(29, 33, 37).

Demir eksikliği “hem” bağımlı TPO aktivitesini azaltarak iyot etkinliğini azaltabilmekte ve dolaylı yoldan tiroid bezinde guatr oluşmasına neden olabilmektedir(33).

Kobalt çok yüksek dozlarda, iyodun tiroid hücresine alınmasını ve var olan iyodun organifikasyonunu engelleyerek guatr oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Fakat günlük maruziyet ile elde edilen dozlarda herhangi bir guatrojenik etkisi gösterilememiştir(31).

2.3. Kardiyak Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıklar, Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünya genelinde yılda ortalama 17.5 milyon kişinin ölümüne sebep olmaktadır ve dünyada hastalığa bağlı mortalitenin en sık sebebidir(1). Kardiyovasküler hastalıkların altta yatan pek çok sebebi mevcuttur ve bu sebeplerin büyük çoğunluğu, ateroskleroz ile ilişkilidir(1). Koroner arterler ve arter yataklarında ateroskleroz oluşumuna zemin hazırlayan bir takım risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar arasında yaş, aile hikâyesi, sigara kullanımı, hipertansiyon ve dislipidemi yer almaktadır(38).

İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra, aterosklerotik kalp hastalıklarının nedeninin araştırıldığı ilk büyük çaplı çalışma olan Framingham Kalp Çalışması 1948 yılında başlamış ve her iki yılda bir katılımcılar taranmış ve günümüze kadar gelmiştir(39). Yapılan bu çalışmanın neticesinde kardiyovasküler risk faktörleri; yaş, cinsiyet, hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet, dislipidemi, fiziksel inaktivite şeklinde belirlenmiştir(1, 38, 39).

Yaşlanma sürecinin etkisiyle kardiyovasküler olay geçirme ihtimali artmaktadır. Yapılan pek çok epidemiyolojik çalışmada en büyük hastalık belirleyicisi olarak halen yaş kabul edilmektedir(1, 38-40). Yaşla birlikte ortaya çıkan dejeneratif değişiklikler iyi bir diyet ve düzenli egzersizlerle yavaşlatılabilir(1, 38-40).

Erkekler, koroner arter hastalığı, inme ve diğer aterosklerotik hastalıklara kadınlara oranla daha fazla maruz kalırlar.(1, 38). Bunun, androjenlerin riski artırdığı için mi yoksa östrojenlerin koruyuculuğundan dolayı mı olduğu henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Her ikisinin de rolünün olması muhtemel olsa da östrojenlerin koruyucu etkisinin daha baskın olduğu düşünülmektedir(1, 38). Kadınlarda KVH oranlarının menopoza sonrası artması da bu düşünceyi desteklemektedir(1, 38).

Hipertansiyon kötü kardiyovasküler sonuçlara sebep olabilen, oldukça iyi tanımlanmış bir risk faktörü olup koroner kalp hastalığı, inme, konjestif kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalıklarına bağlı mortaliteden de sorumlu tutulmaktadır(1, 38).

Sıklıkla hipertansiyon tek başına ortaya çıkmaz. Genellikle obezite, dislipidemi, insülin direnci ve diyabet gibi diğer risk faktörleri eşlik eder(1, 2, 11, 38). Uygun tedavi yaklaşımları ile hipertansiyonun kontrol altına alınması durumunda artan kardiyovasküler riskin kayda değer biçimde azaltılabileceği de yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(1, 38).

Artmış serum lipid düzeyleri, kalp hastalıklarının seyrinde sıklıkla görülür ve değiştirilebilen risk faktörlerinin arasında ciddi bir öneme sahiptir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yüksek total kolesterol seviyelerinin, kişinin koroner kalp hastalığı geçirme ihtimalini ciddi şekilde artırdığı gösterilmiştir(16, 38). Genel kanı, 200 mg/dl'nin altındaki düzeyleri normal iken 200-239 mg/dl sınırda ve 240 mg/dl ve üzeri yüksektir(16, 38).

Total kolesterol çeşitli alt birimlerden oluşmaktadır ve üzerinde en çok çalışılan ikisi yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesteroldür. LDL nin 160 mg/dL üzerindeki değerleri kesinlikle artmış riskle ilişkili olmakla birlikte HDL kolesterolün risk ile ters bir ilişkisi olduğundan 35 mg/dL altındaki değerler artmış risk olarak kabul edilir(41). Ek olarak total kolesterol/HDL oranının kardiyovasküler risk belirleme açısından LDL/HDL oranına göre daha duyarlı olduğu bildirilmiştir(42).

Sigara; koroner kalp hastalıkları, inme ve periferik vasküler hastalıklara yakalanma üzerinde etkili büyük bir risk faktörüdür(1, 16, 38). Amerika'da koroner

kalp hastalıkları nedeniyle gerçekleşen yıllık 500,000 ölümün %30-40'ından sigara sorumlu tutulmaktadır(1). Framingham Kalp Çalışmasında sigara içenlerde ani ölüm riskinin erkeklerde 10 kat, kadınlarda 5 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Ek olarak sigara içenlerin içmeyenlere kıyasla bir miyokard enfarktüsünden sağ kurtulma ihtimali daha düşük bulunmuştur(16, 38). Böyle önemli bir risk faktörünün değiştirilebilir nitelikte olması oldukça umut vericidir ve daha önce miyokard enfarktüsü geçiren ve sigarayı bırakan kişilerde 2 yıl içerisinde ikinci bir miyokard enfarktüsü geçirme riski normal popülasyonla eşit hale gelmektedir(43).

Obezite dünya genelinde artmakta olan bir toplum sağlığı sorunu olmakla birlikte Dünya Sağlık örgütü (DSÖ) obeziteyi, vücudun normal sağlıklı halini bozacak derecede anormal veya fazla yağ birikimi olarak tanımlamaktadır. Aynı zamanda DSÖ verilerine göre 1980 yılından 2008 yılına kadar obez insan sayısı dünya genelinde ikiye katlanarak yaklaşık 1.9 milyarı aşmıştır(44).

Herhangi bir VKİ değerinde erkek ve kadınlar için kardiyovasküler risk değerlendirmesi sırasında abdominal yağ birikimi ve dolayısıyla bel/kalça çevresi oranının artışı kullanılabilir(45). DSÖ'ye göre bel/kalça çevresi oranının erkeklerde 0.90 kadınlarda ise 0.85'in üzerinde olması abdominal obezite olarak tanımlanmaktadır(17).

Obezitede; insülin direnci, diyabet, ateroskleroz, hipertansiyon, dislipidemiler gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle birliktelik artar(1, 10, 11, 13, 17, 38, 45). Obez kişilerde kilo verilmesi neticesinde diyabet görülme ihtimali azalır, lipid profilleri düzelir, insülin direnci düzelir, C reaktif protein (CRP) seviyeleri azalır ve endotel fonksiyonları normale döner(16, 17, 38, 46).

Diyabetik hastalar, koroner kalp hastalığı açısından büyük risk altındadırlar. Prediyabetli hastalar da KVH gelişimi açısından risk taşırlar(16, 18, 38). Framingham Kalp Çalışması'nda da diyabetli erkek ve kadınlarda KVH gelişme ihtimalinin fazla olduğu ortaya konulmuştur(16).

İnsülin direncinin hipertansiyonla yakın ilişkisi mevcuttur. İnsülin direnci ve hipertansiyonun endotel disfonksiyonuna ve koroner arterlerde kalsifikasyona da yol açtığı gösterilmiştir(4). İnsülin direncinin ayrıca ürik asit yüksekliği ve albüminüriyle yakın ilişkili olduğu bilinmektedir(5). Ek olarak insülin direncinin aterojenik plazma

lipid profili oluşumuna yol açtığı, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterol seviyelerini artırdığı, HDL kolesterol seviyelerini azalttığı, ayrıca LDL seviyelerini, özellikle küçük, yoğun LDL kolesterol subtipini oransal olarak artırdığı ve dislipidemiye zemin hazırladığı gösterilmiştir(6, 7).

Serum fibrinojeni, pıhtılaşma olayları sırasında önemli fonksiyon gören bir bileşendir. Framingham Kalp Çalışması'nda artmış fibrinojen seviyelerinin bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğuna dair bilgiler mevcuttur. Artan fibrinojen düzeylerinin arteriyel yatakta daha kolay pıhtı oluşturduğu ve dolayısıyla miyokard enfarktüsü veya inme geçirme riskini artırdığı düşünülmektedir(38).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda artmış serum ürik asit seviyelerinin koroner kalp hastalıkları riskini önemli şekilde artırdığı gösterilmiştir. Bu etkinin tam mekanizması aydınlatılamamış olsa da oksidatif stres ve hipertansiyon oluşumu suçlanmaktadır(47).

Ateroskleroz görüntüleme yöntemleri arasında en yaygın kullanılanlardan biri karotis intima media kalınlığı (KİMK) olup sıklıkla ultrasonografiden yararlanılır(48). KİMK ölçümü ateroskleroza karotis arterde belirleyebilen, muhtemel kardiyovasküler olaylarla yakın ilişkili invaziv olmayan ve güvenli bir tetkiktir(48). Yapılan çalışmalarda artmış KİMK değerlerinin genç ve orta yaş erişkin popülasyonda kardiyovasküler riski ortaya koyduğu gösterilmiştir(48, 49). KİMK ölçümleri, karotis arterlerin longitudinal uzunlukları seyrinde lümen-intima ve media-adventisya sınırları belirlenerek yapılır. Normal 10 yaşındaki bir kişinin KİMK ortalama değerleri yaklaşık 0.4-0.5 mm iken yaşla birlikte 0.7-0.8 mm'ye kadar artabilir(48).

CRP, interlökin-6 ve tümör nekroz faktör-alfa gibi sitokinlerin etkisiyle hepatositlerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Kardiyovasküler hastalıklarda en yaygın ve sık kullanılan inflamasyon biyobelirtecidir(50). İnflamasyonun sebebini gösterme konusunda yetersiz kalsa da yapılan epidemiyoloji çalışmalarında artmış serum ya da plazma CRP seviyelerinin altta yatan ateroskleroz ile kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde tekrarlayan kardiyak atakların gelişmesiyle ve ateroskleroz açısından risk taşıyan kişilerde ilk kardiyovasküler olayın yaşanma riskiyle sıkı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir(51).

Orta tempolu düzenli egzersizin koroner kalp hastalıkları ve genel mortaliteyi azaltıcı etkisi bulunmaktadır. Ek olarak HDL kolesterol artışını, insülin direncinin azalmasını ve kilo kaybını sağlayarak diğer risk faktörlerini azaltıcı ve dolaylı yoldan koruyucu bir etki de göstermektedir(17, 38, 44-46).

Östrojen, kalp krizi ve diğer kardiyovasküler hastalıklar üzerinde koruyucu etkiye sahiptir. HDL kolesterolü yükselttiği için koruyucu bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir ve menopoz sonrası kadınlarda KVH riski erkeklerle eşit hale gelmektedir(1, 38).

2.4. Framingham risk skoru

Framingham risk skorlaması, kişinin 10 yıllık KVH riskini hesaplamayı hedefleyen cinsiyete özel bir algoritmadır(16, 39).

Framingham risk skorlaması'ndaki kriterlere göre puanlama ve risk hesaplanması Tablo-1 ve Tablo-2'deki verilere göre yapılmıştır(16).

Tablo 1. Kadınlr için Karviyovasküler Hastalık Risk Puanlaması(16).							
Puan	Yaş	HDL-K	Total Kolesterol	Tedavi Almayan SKB	Tedavi Alan SKB	Sigara	Diyabet
-3				<120			
-2		60+					
-1		50-59			<120		
0	30-34	45-49	<160	120-129		Hayır	Hayır
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35		140-149	120-129		
3			200-239		130-139	Evet	
4	40-44		240-279	150-159			Evet
5	45-49		280+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						

HDL-K; HDL-Kolesterol, SKB; Sistolik Kan Basıncı.

Tablo 2. Kadımlar İçin 10 Yıllık Kardiyovasküler Hastalık Riski(16).

Puan	Risk, %
≤-2	<1
-1	1.0
0	1.2
1	1.5
2	1.7
3	2.0
4	2.4
5	2.8
6	3.3
7	3.9
8	4.5
9	5.3
10	6.3
11	7.3
12	8.6
13	10.0
14	11.7
15	13.7
16	15.9
17	18.5
18	21.5
19	24.8
20	28.5
21+	>30

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mart 2015 ve Mayıs 2016 tarihleri arasında, Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran; bilinen diyabet, tiroid ve koroner arter hastalığı olmayan postmenopozal hastalarda, onaylarının alınmasını takiben yapılmıştır. Çalışmaya 190 hasta katılmıştır. Çalışmamız kesitsel, prospektif bir çalışmadır.

3.1. Poliklinik Ortamında Yapılan Ölçümler

Hastaların, ad-soyadı, yaşı, menopoz yaşı, tıbbi özgeçmişleri, ilaç ve sigara kullanım öyküleri, ailede prematür KVH öyküsü sorgulanarak kaydedildi.

Framingham risk skoru tablo-1 ve tablo-2'deki veriler dikkate alınarak hesaplandı. Framingham risk skoruna göre 10 yıllık genel KVH riski \leq %10 düşük risk; %10-20 arası orta risk; \geq %20 yüksek risk kabul edilmiştir. Çalışmamızda yüksek riskli gruptaki hasta sayısı yeterli olmadığından yüksek ve orta riskli grup birlikte değerlendirilmiştir.

Hastaların ağırlık ve boy ölçer (SECA, Seca gmbh & Co. Almanya) ile ağırlık ve boy ölçümleri yapıldı. Bu sırada dik pozisyonda, çıplak ayakla ve mümkün olduğu kadar kıyafetlerini çıkarmış şekilde olmaları istendi, 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 istendi. Elastik olmayan uzunluk ölçer kullanılarak DSÖ kriterlerine uygun şekilde; bel için süperior iliyak krista ile palpe edilebilen son kaburganın 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 aryla 2 ölçüm yapılarak değerlerin ortalaması alınarak kayıt edildi. Her hastada sağ kol tansiyon ölçümü için kullanıldı.

Hastaların aktif sigara kullanımları sorgulanarak kaydedildi.

Hastalarda hipertansiyon tanısının varlığı, alıyorsa antihipertansif tedavi ve süresi 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.

Hastaların insülin direnci-homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) şu şekilde hesaplanmıştır(52);

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

Diyabet öyküsü ve tanısı olmayan hastalarımızın glikolize hemoglobin (HbA1C) değeri % 6.5 ve üzerinde olanlar yeni tanı diyabet 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 KİMK ortalaması kullanılmıştır. Tiroid bezindeki normal biçim ya da eko özelliklerinin dışındaki ve 0,3 cm'den büyük tüm soliter lezyonlar nodül olarak değerlendirilmiştir.

3.2. Biyokimyasal Ölçümler

Serum ürik asit, glikoz (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); yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hsCRP) (Nefelometrik yöntem, Siemens BN II, Almanya) sabah saatlerinde en az 10 saatlik açlık sonrası hastanemiz merkez laboratuvarında çalışılmıştır.

3.3. İstatistik Analiz

Elde edilen veriler “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0” 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 190 postmenopozal hastanın ortalama yaşı 56.14 ± 7 yıl olarak tespit edilmiş olup ortalama menopoz yaşı 47.2 ± 4.8 yıl olarak bulundu. Hastaların ortalama menopoz süresi 8.91 ± 8.11 yıl olarak hesaplandı. Hastaların ortalama VKİ 31.76 ± 5.92 olarak hesaplandı. Hastaların ortalama KİMK 0.65 ± 0.13 mm olarak hesaplandı. Hastaların %44.21'inde nodül mevcuttu. Hastaların %14.2'si aktif olarak sigara kullanıyordu. Hastaların % 31.6'sı antihipertansif tedavi almaktaydı. Çalışmaya katılan hastaların % 20'sinde ailede erken koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu. Hastaların ortalama tiroid volümü 16.36 ± 10.28 ml olarak tespit edildi. Hastaların %12.1 inde hastaların farkında olmadığı diyabeti mevcuttu.

Tiroid volümü ile ilişkili parametrelerin tespiti için yapılan korelasyon testi sonucunda vücut kütle indeksi, bel kalça oranı, sistolik tansiyon arteryel, KİMK, ürik asit, insülin, HOMA-IR, TSH ve Framingham risk skoru ile anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Tablo-3'de tiroid volümü ile anlamlı korelasyonu tespit edilen parametrelerin korelasyon katsayısı ve p anlamlılık değeri gösterilmiştir.

Parametre	Korelasyon katsayısı (r_s)	P değeri
Vücut Kütle İndeksi (kg/m^2)	0.217	0.003
Bel Kalça Oranı	0.223	0.002
Sistolik Tansiyon Arteryel (mmHg)	0.278	<0.001
Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)	0.237	0.001
Ürik Asit (mg/dL)	0.169	0.020
İnsülin (mU/ml)	0.170	0.019
HOMA-IR	0.165	0.023
TSH(uU/mL)	-0,462	<0.001
Framingham risk skoru	0.219	0.002

TSH; Tiroid Stimulan Hormon, HOMA-IR; insülin direnci-homeostaz modeli değerlendirmesi.

Hastalar, tiroid volümünün median değerine göre düşük (grup-1) ve yüksek volümlü (grup-2) hastalar olarak ikiye ayrıldığında yaş, menopoz süresi, diastolik tansiyon arteryel, glukoz, HbA1C, kolesterol, HDL-kolesterol, TG, LDL-kolesterol, HsCRP parametreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yok iken menopoz yaşı, vücut kütle indeksi, bel kalça oranı, sistolik tansiyon arteryel, KİMK, ürik asit, insülin, HOMA-IR, TSH, Framingham risk skoru açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo-4).

Tablo-4. Tiroid Volümü Düşük ve Yüksek Hasta Gruplarında Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verileri			
Parametre	Grup-1 (Tiroid Volümü<13.85 ml), n=95	Grup-2 (Tiroid Volümü≥13.85 ml), n=95	P değeri
Yaş (yıl)*	54 (50-59)	56 (52-61)	>0.05
Menopoz Yaşı (yıl)*	47 (45-50)	49 (46-51)	0.035
Menopoz Süresi (yıl)*	6 (2-13)	7 (3-14)	>0.05
Vücut Kütle İndeksi (kg/m ²)*	29.76 (26.92-33.32)	32.47 (29.30-36.96)	0.001
Bel Kalça Oranı**	0.88±0.06	0.91±0.08	0.009
Sistolik Tansiyon Arteryel (mmHg)*	120 (110-130)	130 (115-140)	0.006
Diastolik Tansiyon Arteryel (mmHg)*	70 (70-80)	70 (70-80)	>0.05
Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)*	0.60 (0.55-0.70)	0.70 (0.60-0.75)	0.007
Glukoz (mg/dL)*	94 (87-102)	93 (86-102)	>0.05
HbA1c (%)*	5.8 (5.5-6.1)	5.9 (5.6-6.3)	>0.05
Ürik Asit (mg/dL)*	4.3 (3.8-5.1)	4.7(4,0-5.7)	0.005
Kolesterol (mg/dL)**	222.5±46.4	220.1±47.5	>0.05
HDL-Kolesterol (mg/dL)*	53 (46-62)	51 (44.9-59)	>0.05
Trigliserit (mg/dL)*	137 (105-179)	151 (114-199)	>0.05
LDL-Kolesterol (mg/dL)*	134 (112-158)	129 (111-163)	>0.05
İnsülin (mU/ml)*	7.55 (5.80-13.00)	11.90 (6.56-16.95)	0.014
HOMA-IR*	1.93 (1.28-3.09)	2.69 (1.47-4.18)	0.022
Hs-CRP (mg/L)*	2.29 (0.75-4.67)	2.80 (1.06-5.40)	>0.05
TSH(uU/mL) *	1.91 (1.36-2.97)	1,26 (0.91-1.86)	<0.001
Framingham risk skoru*	6.3 (3.9-10)	8.6 (5.3-13.7)	0.008
Mann-Whitney U testi*			
T Testi**			
HbA1c; Glikolize Hemogloblin, TSH; Tiroid Sitimulan Hormon, HOMA-IR; İnsülin Direnci-Homeostaz Modeli Değerlendirmesi, HsCRP; Yüksek Duyarlıklı C Reaktif Protein, HDL; Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL; Düşük Yoğunluklu Lipoprotein.			

Hastalar Framingham risk skoru değerine göre düşük ve orta/yüksek riskli hastalar olarak ikiye ayrıldığında menopoz yaşı, bel kalça oranı, insülin, HsCRP, TSH parametreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yokken menopoz süresi, vücut kütle indeksi, diastolik tansiyon arteryel, KİMK, rik asit, TG, LDL-kolesterol, HOMA-IR parametreleri iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo-5). Değerlendirmeye, Framingham risk skorunun hesaplanmasında kullanılan parametreler alınmamıştır.

Tablo-5. Framingham Risk Skorlamasına Göre 10 Yıllık Kardiyovasküler Riski Düşük ve Orta/Yüksek Hasta Gruplarının Demografik, Klinik ve Laboratuar Verileri			
Parametre	Grup-1 (FRS≤10), n=133	Grup-2 (FRS>10), n=57	P değeri
Menopoz Yaşı (yıl)*	47(45-50)	50(45-51)	>0.05
Menopoz Süresi (yıl)*	5(1-11)	12(5-20.5)	<0.001
Vücut Kütle İndeksi (kg/m ²)*	30.8(27.1-34.5)	32.8(28.9-37.8)	0.034
Bel Kalça Oranı**	0.89±0.07	0.91±0.07	>0.05
Diastolik Tansiyon Arteryel (mmHg)*	70(70-80)	80(70-90)	<0.001
Tiroid volümü (ml)*	13.10(8.88-18.23)	17.47(10.16-23.40)	0.024
Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)*	0.60(0.55-0.70)	0.70(0.60-0.88)	<0.001
Ürik Asit (mg/dL)*	4,30(3.80-5.05)	5,20(4.05-6.65)	<0.001
Trigliserit (mg/dL)*	134.00(94.50-179.50)	163.00(123.15-242.00)	0.001
LDL-Kolesterol (mg/dL)*	130.0(109.7-152.9)	144.2(116.1-177.7)	0.036
İnsülin (mU/mL)*	8.63(6.05-14.60)	12.30(7.10-16.68)	>0.05
HOMA-IR*	1.97(1.29-3.32)	2.80(1.84-4.38)	0.021
Hs-CRP(mg/L)*	2.41(0.96-4.74)	3.20(1.10-5.47)	>0.05
TSH (µU/mL)*	1.57(1.06-2.26)	1.66(1.04-2.50)	>0.05
Mann-Whitney U testi*			
T Testi**			
FRS; Framingham Risk Skorlamasına Göre 10 Yıllık Kardiyovasküler Risk, TSH; Tiroid Stimülan Hormon, HOMA-IR; İnsülin Direnci-Homeostaz Modeli Değerlendirmesi, HsCRP; Yüksek Duyarlıklılı C Reaktif Protein, LDL; Düşük Yoğunluklu Lipoprotein.			

Hastalar TSH değeri düşük ve yüksek hastalar olarak TSH'nin median değeri göz önüne alınarak iki gruba ayrıldığında, tiroid volümü, total kolesterol değeri ve TG değeri açısından her iki grupta anlamlı fark varken diğer parametreler açısından fark gözlenmedi (Tablo-6).

Tablo-6. TSH Değeri Düşük ve Yüksek Hasta Gruplarında Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verileri			
Parametre	Grup-1 (TSH <1.63 uU/mL), n=95	Grup-2 (TSH ≥1.63 uU/mL), n=95	P değeri
Yaş (yıl)*	55 (51-60)	55(51-60)	>0,05
Menopoz Yaşı (yıl)*	48 (45-50)	48 (45-50)	>0,05
Menopoz Süresi (yıl)*	6 (2-14)	7 (3-13)	>0,05
Vücut Kütle İndeksi (kg/m ²)*	31.11(27.37-35.34)	31.11(27.92-34.72)	>0,05
Bel Kalça Oranı**	0,90±0,07	0,89±0,07	>0,05
Sistolik Tansiyon Arteriyel (mmHg)*	120(110-140)	120 (110-135)	>0,05
Diastolik Tansiyon Arteriyel (mmHg)*	70 (70-80)	80 (70-80)	>0,05
Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)*	0.65 (0.55-0.75)	0.60 (0.50-0.65)	>0,05
Glukoz (mg/dL)*	93 (87-102)	95 (86-103)	>0,05
HbA1c (%)*	5.8 (5.6-6.2)	5.9 (5.6-6.2)	>0,05
Ürik Asit (mg/dL)*	4.4 (3.9-5.3)	4.5 (3.9-5.3)	>0,05
Kolesterol (mg/dL)**	213.9±44.3	228.8±48,4	0.028
HDL-Kolesterol (mg/dL)*	51 (45-60)	52 (45-62)	>0,05
Trigliserit (mg/dL)*	133.40(91.00-179.00)	148.00 (118.00-210.60)	0.038
LDL-Kolesterol (mg/dL)*	129.4 (106.4-154.6)	136.3 (116.0-170.6)	>0,05
İnsülin (mU/mL)*	9.70 (6.16-16.30)	9.26 (6.43-14.20)	>0,05
HOMA-IR*	2.41 (1.35-3.88)	2.04 (1.33-3.27)	>0,05
Hs-CRP (mg/L)*	2.58 (1.02-4.76)	2.41 (0.98-4.80)	>0,05
Tiroid volümü (ml)*	17.47 (12.23-24.33)	10.43 (7.71-16.52)	<0,001
Framingham risk skoru (10 yıl)*	7.3 (4.5-11.7)	7.3 (4.5-13.7)	>0,05
Mann-Whitney U testi*			
T Testi**			
HbA1c; Glikolize Hemogloblin, TSH; Tiroid Sitimulan Hormon, HOMA-IR; İnsülin Direnci-Homeostaz Modeli Değerlendirmesi, HsCRP; Yüksek Duyarlıklı C Reaktif Protein, HDL; Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL; Düşük Yoğunluklu Lipoprotein			

Hastalar TSH değeri düşük ve yüksek hastalar olarak TSH'nin median değeri göz önüne alınarak 2 gruba ayrıldığında, yapılan Ki-Kare testinde, TSH değerine göre ayrılmış hastalar ile FRS düşük ve orta /yüksek hastalar arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p>0.05). Benzer şekilde nodüllü hastalar ile nodul tespit etmeyen hastaların; FRS ile ilişkisi, KİMK, HOMA-IR, aktif sigara içiciliği ve ailede erken KVH görülmesi ile ilişki tespit edilmedi (p>0.05).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın başlıca beş önemli bulgusu mevcuttur. Öncelikle tiroid volümünün, artmış bel/kalça oranı, artmış arteriyel sistolik tansiyon değeri, artmış ürik asit değeri, artmış insülin değeri ve HOMA-IR indeksi gibi kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkili parametreler ile ilişkisi ortaya konulmuştur. İkinci olarak tiroid volümü ile KVH riskini ortaya koymada kullanılan Framingham risk skoru ve KİMK arasında da ilişki ortaya konulmuştur. Üçüncü olarak tiroid volümünün menapoz yaşı ile ilişkisi gösterilmiştir. Dördüncü olarak TSH değerleri düşük ve yüksek olarak gruplandırıldığında TG ve total kolesterol ile ilişkili bulunurken diğer parametreler ile ilişki tespit edilememiştir. Son olarak tiroid volümü ve Framingham risk skoru ilişkisi tersinden değerlendirilerek kardiyovasküler açıdan on yıllık orta/yüksek riskli hastalarda tiroid volümünün arttığı istatistiki anlamlılık derecesinde gösterilmiştir.

1980 yılından bu yana koroner kalp hastalığı (KKH) ölüm oranında bir azalma olmasına rağmen(53), kardiyovasküler hastalıklar, tüm ölüm nedenleri arasında birinci sıradadır(1). KVH hastalıklar ile ilgili, korunma, erken tanı ve tedavide gelişmelere rağmen halen yılda yaklaşık olarak 17.5 milyon kişinin ölümüne neden olmakta, tüm ölümlerin %31'inin sebebini oluşturmaktadır. Bu rakamların 2030 yılında 23.3 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir(54). Her ne kadar tüm kardiyovasküler ölümlerin ¾'ü az/orta gelir seviyeli ülkelerde olsa da; kardiyovasküler nedenli ölümler gelişmiş batı toplumlarında da birinci sıradaki ölüm nedenidir(1).

Artan sayıda kanıt, hiperinsülinemi ve ateroskleroz ilişkisini ortaya koymaktadır. İnsan ve hayvan çalışmaları, aterosklerozun erken bulgusu olan endotel disfonksiyonu ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi göstermiştir(55, 56) İnsülin direnci varlığında fosfatidilinozitol 3-kinaz/Akt (PI3K/AKT) yolağı anormalliği nedeni ile endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) inaktivasyonu ve endotel hücresinde nitrik oksit (NO) azalması gözlenir(57). Artmış vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM) ekspresyonu, endotel hücresi ile artmış lökosit etkileşimi, anormal PI3K cevabı ve artmış mitojenin aktive ettiği protein kinaz (MAPK) sinyalizasyonu bozuk vasküler fonksiyonları artırarak ateroskleroz sürecini

şiddetlendirir(57). Bu bilgileri destekleyecek şekilde insülin infüzyonunun sağlıklı insan çalışmalarında vasodilatasyonu uyardığı ve periferal kanlanmayı artırdığı gösterilmiştir(55, 57). İnsülin direnci, ayrıca obezite, hipertansiyon ve bozulmuş karbohidrat metabolizması gibi metabolik sendromun komponentleri ile de yakından ilişkilidir(4, 57).

Metabolik sendrom ve komponentleri olan obezite, hipertansiyon, insülin direnci, lipid ve glikoz metabolizma bozuklukları ile tiroid bezinde fonksiyonel değişikliklerin ilişkisi olduğu gösterilmiştir(58). Fonksiyonel değişikliklere ek olarak, insülin direnci hastalarında tiroid volümünün ve tiroid nodül prevalansının artmış olduğu da gösterilmiştir(10-14). TSH'nin insülin yada IGF-1 ile birlikte tiroid hücre kültürlerinde hücre siklus progresyon ve proliferasyonunu uyardığı bilinmektedir(35). İnsülin/IGF-1 sinyalizasyon yolağının uzun süredir tiroid gen ekspresyonunu düzenlediği bilinmekte olup tiroid hücre proliferasyon ve differansiasyonunda ek bir katkısı olabileceği öne sürülmüştür(35). Malaguarnera ve arkadaşları tarafınca yayımlanan ilginç bir çalışmada; insülin reseptör izoformları, IGF-1 reseptörü, IGF-1 ve IGF-2'nin tiroid foliküler hücre öncülerinde yüksek miktarda eksprese olduğu ve differansiye olan hücrelerde de azaldığı gösterilmiştir(59). Artan insülin seviyelerinin, IGF-1 bağlayan protein seviyelerini azaltarak serbest IGF-1 seviyelerinin artmasına neden olduğu da bilinmektedir. Hiperinsülinemi sonucunda artan serbest IGF-1 seviyelerinin, volüm artışı, nodul gelişimi ve differansiasyona zemin hazırlanabileceği de öne sürülmüştür(14, 15). Differansiye tiroid karsinomu hastalarında insülin direnci prevalansının daha fazla olduğu da gösterilmiştir(60).

Çalışmamızda, KVH ile ilişkisi net şekilde ortaya konulmuş insülin direncinin, literatürü destekleyecek şekilde tiroid volümü ile ilişkisi tespit edildi (10-14).

İnsülin direnci T2DM'in patogenesinde en önemli faktörlere dendir. Pankreasın beta hücre fonksiyonları, insülin direncini aşacak miktarda insülin sekrete edebilme yeteneğini kaybedince aşikar hiperglisemi geliştiği bilinmektedir(57, 61). Oluşan hiperglisemi sadece insülin direncinin bir sonucu değil, aynı zamanda insülin direncini artıran bir faktördür. Hiperglisemi; karaciğer, adipoz doku ve kas

dokusunda insülin bağımlı Akt/PKB fosforilasyon/aktivasyon'unu ve insülin duyarlılığını bozar(57). Bu etkiler sonucunda hepatic glikoz üretimi artarken glukoz transporter tip 4 (GLUT4) translokasyonu ve glikoz emilimi bozulur. Tüm bu etkiler insülin direncini artırır(57). Hiperglisemi sonucunda oluşan oksidatif stres, glukozun polyol ve hexosamine yollarına artmış yönelimi, diaçilgliserol ve protein kinaz c (PKC) yollarının aktivasyonu ve artmış ileri glikolizasyon son ürünleri vasküler fonksiyonları daha da bozarak atheroskleroz gelişimini ve KVH gelişimini daha da şiddetlendirir(57). Çalışmamızda, tiroid volümünün; metabolik sendrom, glukoz metabolizma bozuklukları ve diyabet ile ilişkisi ortaya koyan çalışmaların aksine (10-14), açlık kan şekeri ve HbA1c değerlerinin tiroid volümü ile ilişkisi tespit edilememiştir. Bu sonuç bilinen diyabetli hastaların çalışmaya alınmaması ve örneklemimizde değerlendirme esnasında diyabet tanısı konulan hasta sayısının düşük olması ile açıklanabilir.

Dislipidemi ve hiperhomosisteinemi de hem insülin direncinin sebebi hem de sonucu olan metabolik anormalliklerdir. Dislipidemi, hiperhomosisteinemi, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ilişkisi günümüzde iyi tanımlanmıştır(57). İnsülin direnci ile yakın ilişkili artmış yağ asidi seviyeleri, karaciğerden glikoz çıkışını artırmakta, glukoz transportu ve fosforilasyonuna, ek olarak kas glikojen sentezini ve glukoz oksidasyonunu azaltarak insülin direncine katkıda bulunmaktadır(57, 62). Artmış serbest yağ asidi seviyeleri radikal oksijen türlerini artırarak da insülin direnci gelişimine katkıda bulunur(57, 63). İnsülin direnci ile ilişkili dislipidemi; hipertrigliseridemi, artmış apolipoprotein (a) ve küçük yoğun LDL-kolesterol, düşük HDL-kolesterol ile karakterizedir ve daha aterojenik olduğu tanımlanmıştır(4, 57, 62). Ancak çalışmamızda değerlendirmeye alınan lipid parametreleri ile tiroid volümünün ilişkisi tespit edilmemiştir. Homosistein çalışmamızda değerlendirilmemiştir.

Serum ürik asit seviyelerinin, kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu pek çok çalışmayla gösterilmiştir(64-67). Metabolik sendromun diğer bileşenleri gibi serum ürik asit seviyeleriyle dislipidemi arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır(64-67). Hiperürisemi ve kardiyovasküler risk faktörlerinin arasındaki ilişkiyi açıklamak için pek çok sebep öne sürülmüştür. 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 sebepler arasında tanımlanmıştır(68-74). Diğer taraftan; bazı çalışmalarda hipertrigliserideminin ürik asidin renal klerensini azalttığı ve TG seviyelerindeki azalmanın artmış üriner ürik asit seviyeleri ile sonuçlandığı ortaya konulmuştur(75, 76). Her ne kadar çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle sebep/sonuç ilişkisi kurulamasa da, tiroid volümünün çalışmamızda ürik asit ile istatistiki olarak anlamlı bulunması, insülin direnci-ürik asit-dislipidemi ilişkisi ile açıklanabilir.

Yukarda arz edilen; insülin direnci ile KVH risk faktörleri ilişkisini; insülin direnci ile tiroid fonksiyonları ve morfolojisi ilişkisini ortaya koyan bilgilerin ışığında, tiroid volümünün KVH'ların dolaylı bir göstergesi olabileceği fikri daha da önem kazanmaktadır.

Kardiyovasküler risk faktörlerinden VKİ ile tiroid volümünün ilişkisi bilinmektedir(11, 14). Ancak çalışmamız, literatür taramamıza göre, bel/kalça oranı ile tiroid volümünün anlamlı ilişkisini ortaya koyan ilk çalışmadır. Bel kalça oranının, KVH riskiyle daha yakın ilişkili olan visseral obezitenin göstergesi olması tiroid volümünün KVH ile ilişkili olduğu fikrini desteklemektedir. Ek olarak, 10 yıllık riski düşük ve orta/yüksek olan hasta grupları arasında, bel/kalça oranı ile yüksek duyarlıklı CRP değerleri açısından fark yokken tiroid volümünün anlamlı olarak farklı olması, tiroid volümünün etkinliği ortaya konulmuş bu parametrelerden daha değerli olabileceğini düşündürmektedir.

Tiroid disfonksiyonu ve dolayısıyla tiroid volümünün arteriyal tansiyon ile ilişkisi bilinmektedir. Aytürk ve arkadaşlarınca yapılan ve metabolik sendrom tiroid volümü ilişkisini değerlendiren çalışmayı destekler şekilde hastalarımızda tiroid volümü arttıkça arteriyal sistolik tansiyon değerleri yükselmekteydi(11). Ancak benzer ilişki diyastolik tansiyon değeri ile tespit edilemedi.

Ayrıntılı literatür taramamıza rağmen, KİMK, KVH risk skorlamaları ile tiroid volümü ilişkisini inceleyen yada gösteren bir çalışma bulunamadı. Çalışmamızda, çeşitli risk faktörlerinin yanında, birçok çalışma ile etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmış, KİMK ve Framingham risk skoru gibi KVH öngördürücülerinin, tiroid volümü ile ilişkisinin gösterilmesi çarpıcıdır. Benzer

şekilde, Framingham risk skoru orta/yüksek hasta grubunda da tiroid volümü ve KİMK artmış tespit edilmiştir.

Diğer taraftan, TSH yüksekliği ile karakterize subklinik ve aşikar hipotiroidizmin metabolik sendrom ve KVH gelişmesinde önemli bir faktör olduğu bilinmektedir(77). Pek çok çalışmada serum TSH seviyelerinin; total kolesterol, LDL kolesterol, TG, apoprotein B, lipoprotein (a), non-HDL kolesterol gibi aterojenik lipid profilleriyle yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir(78-80). Bu etkilerinin sebebi; artmış kolesterol sentezi ve hepatik lipoprotein lipazın azalmış aktivitesi(81) veya azalmış LDL-kolesterol klerensi olarak gösterilmiştir(82). Benzer şekilde, hipotiroidizm ve TSH artışı; artmış sistolik ve diastolik tansiyon değerleri(83, 84), endotelyal disfonksiyon(85), HbA1c(86), VKİ(87), insülin direnci(87) ile de ilişkili bulunarak, tiroid volümünün artışında major rolü oynayan TSH'ın kardiovasküler hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir. TSH'ın aynı zamanda erken aterosklerotik değişimlerin göstergesi olan KİMK ile de sıkı bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir(86, 88). Bu etkiler ise, tiroid hormonlarının lipid metabolizması üzerine olan etkilerine ek olarak, anormal tiroid hormonları ve TSH seviyelerinin; enerji metabolizması üzerine, siklik 3,5-adenozin monofosfat (cAMP) seviyeleri, vasküler düz kas homeostasisi, prokoagulan sistem ve endotel fonksiyonları üzerine olan etkileri ile açıklanabilir(85, 89, 90).

Ancak çalışmamızda TSH değeri düşük grup ile TSH değeri yüksek grup arasında kolesterol ve TG dışındaki KVH risk faktörleri açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. Verilerimiz dikkate alındığında, tespit ettiğimiz tiroid volümü ve KVH risk faktörleri/belirteçleri ilişkisinin, TSH değerinden çok, insülin değeri/insülin direnci ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, KVH üzerine olumlu etkileri bilinen, metformin ve 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörlerinin tiroid volümü üzerine olan negatif etkileri, çalışmamızın sonuçlarını desteklemesi açısından önem arz etmektedir(25, 28, 35, 36, 91).

Bununla birlikte; tiroid volümünü artıran sigara (38), selenyum eksikliği(92), vitamin A eksikliği (93), iyot eksikliği (94), yüksek miktarda alkol tüketimi (95), demir eksikliği (96) gibi faktörlerin KVH ile de ilişkisi ortaya konulmuş olup, insülin

direncine ek olarak, KVH-tiroid volümü ilişkisine katkı sağlayan faktörler olarak dikkate alınmalıdırlar.

Guatr prevalansı kadınlarda erkeklere göre yüksek bulunmuştur(97). Kadınlarda tiroid hastalığının prevalansının yüksek bulunması yüksek östrojen seviyelerine bağlanmıştır. Östrojenin tiroid hücrelerinde proliferasyon ve mitojenik aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir(98, 99). Çalışmamızda da bu bilgileri destekleyecek şekilde tiroid volümü düşük hasta grubunda menopoza yaşı daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıklarının ortaya konulması gerekmektedir. Çalışmanın tek merkezli olması, homojenite sağlamak amacıyla çalışmaya postmenopozal kadın katılımcıların kabul edilmesi nedeniyle, sonuçlarımız genel popülasyonu yansıtmayabilir. Çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle bulguların yorumlanmasında sebep sonuç ilişkisi kurulamamaktadır. Hastalarda geçmiş sigara tüketimi sorgulanmamış olup aktif sigara tüketimi sorgulanmıştır. Tiroid volümü üzerine etkili iyot, selenyum, vitamin A düzeyleri ve alkol tüketimi değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda tansiyon ölçümleri poliklinik ortamında yapıldığından beyaz önlük hipertansiyonu çalışmamız sonucunu etkilemiş olabilir.

6. SONUÇ

Çalışmaya katılan hastalarda tiroid volümü ile Framingham risk skoru arasında istatistiki anlamlı ilişki bulundu. Çalışmamızda tiroid volümü ile kardiyovasküler risk parametreleri/belirteçleri olan ürik asit, bel kalça oranı, insülin, insülin direnci, KİMK, sistolik tansiyon arteryel, VKİ ve TSH arasında anlamlı istatistiki ilişki bulundu. Çalışmamız tiroid volümü ile ürik asit, bel kalça oranı, KİMK ve etkinliği/güvenilirliği uluslararası tıp çevrelerince kanıtlanmış bir kardiyovasküler risk skorlaması olan Framingham risk skoru arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışmadır.

Tiroid volümü ve kardiyovasküler risk belirteçleri/parametreleri arasında tespit edilen anlamlı istatistiki ilişki tiroid volümünün kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılmaya aday olduğunu göstermektedir. Çalışmamız bize; tiroid volümü yüksek olan hastaların kardiyak açıdan daha iyi irdelenmesi gerektiğini göstermiştir. Tiroid volümü ölçümünün; invaziv olmayan, ucuz ve ulaşılabilir bir tetkik olması nedeniyle kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde kullanılabilirliği tüm popülasyonu değerlendirilebilecek, büyük ölçekli ileri araştırmalarla ortaya konulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases: WHO; 2015 [cited 2016]. Fact sheet N°317]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
2. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000;102(1):42-7.
3. Laakso M. Is Insulin Resistance a Feature of or a Primary Risk Factor for Cardiovascular Disease? *Current diabetes reports*. 2015;15(12):1-9.
4. 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.
5. Akbas EM, Timuroglu A, Ozcicek A, Ozcicek F, Demirtas L, Gungor A, et al. Association of uric acid, atherogenic index of plasma and albuminuria in diabetes mellitus. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014;7(12):5737.
6. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care*. 1991;14(3):173-94.
7. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche Bt, Tchernof A, Alméras N, et al. Hypertriglyceridemic Waist A Marker of the Atherogenic Metabolic Triad (Hyperinsulinemia; Hyperapolipoprotein B; Small, Dense LDL) in Men? *Circulation*. 2000;102(2):179-84.
8. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725-35.
9. Wickham EP, Francis GL, Sun SS. Associations Between Thyroid Stimulating Hormone Levels and Cardiovascular Risk Factors in Euthyroid Adolescents. *Circulation*. 2010;122(21 Supplement):A16489.
10. 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.
11. 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.
12. Duran AO, Anil C, Gursoy A, Nar A, Inanc M, Bozkurt O, et al. Thyroid volume in patients with glucose metabolism disorders. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(8):824-7.
13. 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.
14. Sousa PAMd, Vaisman M, Carneiro JRI, Guimarães L, Freitas H, Pinheiro MFC, 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.

15. Vella V, Sciacca L, Pandini G, Mineo R. The IGF system in thyroid cancer: new concepts. *Journal of Clinical Pathology*. 2001;54(3):121.
16. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
17. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-8.
18. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *Jama*. 1990;263(21):2893-8.
19. HA S. Origin of Medical Terms: Hafner Publishing Co Ltd.; December 1970. 439 p.
20. Murat Faik ERDOĞAN AG. A'dan Z'ye Tiroidoloji. 1 ed. İstanbul2012. 1-24; 45-6 p.
21. Postiglione MP, Parlato R, Rodriguez-Mallon A, Rosica A, Mithbaokar P, Maresca M, 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.
22. Miot F, Dupuy C, Dumont JE, Rousset BA. Thyroid hormone synthesis and secretion. *Thyroid disease manager*. 2010.
23. Tiroid Çalışma Grubu TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU. 5 ed. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, editor. Ankara,2015, . 96 p.
24. Şeker S, Taş İ. Determination of thyroid volume and its relation with isthmus thickness. 2011.
25. 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*. 2015.
26. Bertelsen JB, HEGEDÜS L. Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1994;4(3):327-31.
27. WHO Working Group. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bulletin of the World Health Organization*. 1986;64(6):929.
28. 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.
29. Kohrle J, Jakob F, Contempré B, Dumont JE. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocrine reviews*. 2005;26(7):944-84.
30. 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.

31. Prescott E, Netterstrom B, Faber J, Hegedus L, Suadicani P, Christensen JM. 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.
32. Valeix P, Faure P, Bertrais S, Vergnaud AC, Dauchet L, Hercberg S. Effects of light to moderate alcohol consumption on thyroid volume and thyroid function. *Clinical endocrinology*. 2008;68(6):988-95.
33. 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.
34. 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.
35. Karimifar M, Aminorroaya A, Amini M, Mirfendereski T, Iraj B, Feizi A, 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.
36. Rotondi M, Cappelli C, Magri F, Botta R, Dionisio R, Iacobello C, et al. Thyroidal effect of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2011;75(3):378-81.
37. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000;356(9225):233-41.
38. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114(25):2850-70.
39. Framingham Heart Study Group. History of the Framingham Heart Study: National Heart, Lung and Blood Institute and Boston University,; 2016 [cited 2016]. Available from: <https://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/history.php>.
40. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(16):1736-43.
41. Grundy SM, Cleeman JI, Baird Merz CN, Brewer JHB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(3):720-32.
42. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Cantin B, Bergeron J, et al. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Archives of internal medicine*. 2001;161(22):2685-92.
43. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *Bmj*. 1998;316(7137):1043-7.
44. World Health Organization. Obesity and overweight: WHO; 2015 [cited 2016]. Fact sheet N°311]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

45. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Seidell JC. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? *International journal of epidemiology*. 2006;35(1):83-92.
46. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2004;110(18):2952-67.
47. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(17):1811-21.
48. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovascular imaging*. 2014;7(10):1025-38.
49. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation*. 2001;104(23):2815-9.
50. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9.
51. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
52. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care*. 2004;27(6):1487-95.
53. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, Fortmann SP, Friedman L, Havlik R, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation*. 2000;102(25):3137-47.
54. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *Plos med*. 2006;3(11):e442.
55. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;97(11):2601.
56. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2010;11(1):61-74.
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. Kokkoris P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2003;32(4):895-914.
59. Malaguarnera R, Frasca F, Garozzo A, Gianì F, Pandini G, Vella V, 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.

60. Rezzónico JN, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniscze H. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2009;7(4):375-80.

61. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes care*. 1990;13(6):610-30.

62. 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.

63. Jellinger PS. Metabolic consequences of hyperglycemia and insulin resistance. *Clinical cornerstone*. 2007;8:S30-S42.

64. Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, Weiss ST. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome The Normative Aging study. *American Journal of Epidemiology*. 1995;142(3):288-94.

65. Baliarsingh S, Sharma N, Mukherjee R. Serum uric acid: marker for atherosclerosis as it is positively associated with "atherogenic index of plasma". *Archives of physiology and biochemistry*. 2013.

66. Dehghan A, Van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2008;31(2):361-2.

67. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation*. 2007;115(19):2526-32.

68. Bedir A, Topbas M, Tanyeri F, Alvur M, Arik, Nurol. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. *Japanese heart journal*. 2003;44(4):527-36.

69. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Annals of internal medicine*. 2005;143(7):499-516.

70. Dessein P, Shipton E, Stanwix A, Joffe B, Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(7):539-43.

71. 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.

72. 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.

73. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, Bigazzi R, Galvan AQ, Sironi AM, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *American journal of hypertension*. 1996;9(8):746-52.

74. Ter Maaten J, Voorburg A, Heine R, Ter Wee P, Donker A, Gans R. Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. *Clinical Science*. 1997;92(1):51-8.

75. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC public health*. 2004;4(1):1.
76. 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.
77. Expert Panel on Detection E. Executive summary of the 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). *Jama*. 2001;285(19):2486.
78. Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun İ, Zafer Canturk N, Özden M. Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Endocrine research*. 2003;29(3):307-16.
79. Tanis BC, Westendorp RG, Smelt AH. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clinical endocrinology*. 1996;44(6):643-9.
80. Teixeira PDFDS, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FAA, Buescu A, et al. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. *Translational Research*. 2008;151(4):224-31.
81. VALDEMARSSON S, HEDNER P, NILSSON-EHLE P. Reversal of decreased hepatic lipase and lipoprotein lipase activities after treatment of hypothyroidism. *European journal of clinical investigation*. 1982;12(5):423-8.
82. Thompson GR, Soutar AK, Spengel FA, Jadhav A, Gavigan S, Myant NB. Defects of receptor-mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1981;78(4):2591-5.
83. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12(5):421-5.
84. Åsvold BO, Bjørø T, Nilsen TI, Vatten LJ. Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(3):841-5.
85. Cikim AS, Oflaz H, Ozbey N, Cikim K, Umman S, Meric M, et al. Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. *Thyroid*. 2004;14(8):605-9.
86. Takamura N, Akilzhanova A, Hayashida N, Kadota K, Yamasaki H, Usa T, et al. Thyroid function is associated with carotid intima-media thickness in euthyroid subjects. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):e77-e81.
87. Iacobellis G, Cristina Ribaldo M, Zappaterreno A, Valeria Iannucci C, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clinical endocrinology*. 2005;62(4):487-91.

88. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H, et al. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clinical endocrinology*. 2003;59(5):607-12.
89. Sellitti DF, Dennison D, Akamizu T, Doi SQ, Kohn LD, Koshiyama H. Thyrotropin regulation of cyclic adenosine monophosphate production in human coronary artery smooth muscle cells. *Thyroid*. 2000;10(3):219-25.
90. Donnini D, Ambesi-Impiombato FS, Curcio F. Thyrotropin stimulates production of procoagulant and vasodilative factors in human aortic endothelial cells. *Thyroid*. 2003;13(6):517-21.
91. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, De Martino E, Gandossi E, Delbarba A, et al. Reduced thyroid volume and nodularity in dyslipidaemic patients on statin treatment. *Clinical endocrinology*. 2008;68(1):16-21.
92. Alehagen U, Aaseth J, Johansson P. Reduced cardiovascular mortality 10 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly citizens. *PloS one*. 2015;10(12):e0141641.
93. Min K-B, Min J-Y. Relation of serum vitamin A levels to all-cause and cause-specific mortality among older adults in the NHANES III population. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014;24(11):1197-203.
94. Molnar I, Magyari M, Stief L. [Iodine deficiency in cardiovascular diseases]. *Orvosi hetilap*. 1998;139(35):2071-3.
95. Yang Y, Liu D-C, Wang Q-M, Long Q-Q, Zhao S, Zhang Z, et al. Alcohol consumption and risk of coronary artery disease: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutrition*. 2016;32(6):637-44.
96. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(11):659-69.
97. Vanderpump M, Tunbridge W, French J, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical endocrinology*. 1995;43(1):55-68.
98. Rajoria S, Suriano R, Shanmugam A, Wilson YL, Schantz SP, Geliebter J, et al. Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells. *Thyroid*. 2010;20(1):33-41.
99. Furlanetto TW, Nguyen LQ, Jameson JL. Estradiol Increases Proliferation and Down-Regulates the Sodium/Iodide Symporter Gene in FRTL-5 Cells 1. *Endocrinology*. 1999;140(12):5705-11.