



TC
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

**ÖTİROİD BİREYLERDE METABOLİK SENDROM
KOMPONENTLERİ İLE TİROİD FONKSİYON,
VOLÜM VE NODÜL İLİŞKİSİ**

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Yan Dal Uzmanlık Tezi

Uzm. Dr. Semra AYTÜRK

Ankara/2009



TC
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

**ÖTİROİD BİREYLERDE METABOLİK SENDROM
KOMPONENTLERİ İLE TİROİD FONKSİYON,
VOLÜM VE NODÜL İLİŞKİSİ**

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Yan Dal Uzmanlık Tezi

Uzm. Dr. Semra AYTÜRK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Alptekin GÜRSOY

Ankara/2009

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından KA09/172 nolu araştırma olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Yan dal eğitimimi en iyi Şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmıŐ oldukları çok değerli katkılarından dolayı Endokrinoloji Bilim Dalı baŐkanı Prof. Dr. Nilgün Güvener Demirađ ve Prof. Dr. Neslihan BaŐcıl Tütüncü'ye, yan dal eğitimimin yanı sıra tezimin her aŐamasında büyük emeği olan tez danıŐmanım Doç. Dr. Alptekin Gürsoy'a ve tezimin tamamlanmasında büyük katkıları olan Doç.Dr. Altuđ Kut'a, rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal'a, hep yanımda olup beni destekleyen aileme ve tüm çalışma arkadaŐlarıma teşekkür ederim

Dr. Semra AYTÜRK

ÖZET

Metabolik Sendrom (MS) insülin direncinin belirgin rol oynadığı metabolik anormalliklerin bir kümelenmesidir. Son zamanlarda MS ile tiroidin fonksiyonel/morfolojik anormallikleri arasında olabilecek bir ilişki sorgulanmaktadır. Bizim bu vaka kontrol çalışmasındaki amacımız, MS bulunan hastalarda tiroid volüm ve nodül prevalansını incelemektir.

Metabolik sendrom bulunan 278 hasta ile randomizasyon yöntemi kullanılarak yaş, cinsiyet ve sigara alışkanlığı yönünden eşleştirilmiş 261 kontrol vakası eşleştirildi. MS parametrelerinin yanı sıra TSH, sT3, sT4 ve homeostasis model assessment- IR (HOMA-IR) ile hesaplanan İD seviyeleri değerlendirildi. Bütün katılımcılara tiroid ultrasonografisi yapıldı. Tiroid nodüllerinden 1cm den büyük olanlara tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) uygulandı.

TSH metabolik sendrom varlığı ile anlamlı olarak pozitif koreleydi. Serbest tiroid hormon seviyeleri ile MS ve komponentleri arasında ilişki yoktu. MS hastalarının ortalama tiroid volümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı ($P<0.0001$). Tiroid nodül yüzdesi MS hastalarında daha yüksekti (sırasıyla, %50.4, %14.6, $P<0.0001$). Çalışmaya alınan vakalar İD varlığına göre de iki gruba ayrıldı. İnsülin direnci olan bireylerde tiroid volüm ve nodül formasyonunun artmış olduğu görüldü. İD varlığında tiroid nodül gelişimi için tahmini rölatif riskin 3,2 olduğu saptandı. TSH'nin yanı sıra MS komponentlerinin tiroid volüm artışı için bağımsız risk faktörü olduğu bulundu. Tiroid nodül formasyonu İD ile korele iken TSH ile korelasyon tespit edilmedi. Tiroid nodülü bulunan ve TİİAB yapılan 38 MS hastasının 3'ünde (%7,9) tiroid kanseri saptanırken kontrol vakalarında (n=22) saptanmadı.

Sonuçlar MS bulunan hastaların anlamlı olarak artmış tiroid volüm ve nodül prevalansına sahip olduklarını göstermektedir. Multivariate modelde İD bu risk artışına anlamlı olarak katkıda bulunmaktadır. Bizim verilerimiz nodül formasyonu için İD'nin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Metabolik sendrom, insülin direnci, tiroid, volüm, nodül, kanser

SUMMARY

The metabolic syndrome (MS) is a cluster of metabolic abnormalities with insulin resistance (IR) as a major characteristic. It has been recently questioned that MetS and its related components are associated with functional and morphological alterations of thyroid gland. Aim of our study is to examine thyroid volume and nodule prevalence in a case control study of patients with MS.

Two hundred seventy eight patients with MS were randomly matched for age, gender, and smoking status with 261 subjects without MetS. Serum TSH, free T3 and T4, and the level of IR, estimated by the HOMA-IR, as well as other MS parameters were evaluated. Thyroid ultrasonography was performed in all participants. Thyroid nodules greater than 1cm underwent fine needle aspiration biopsy.

TSH was significantly positively correlated with the presence of MS diagnosis. There was no association between free thyroid hormone levels and MS and its related components. Mean thyroid volume was higher in patients with MS than in controls ($p < 0.0001$). Percentage of patients with thyroid nodules was also higher in patients with MS (50.4% vs. 14.6%, $p < 0.0001$). Participants were also divided into two groups according to the presence of IR. Subjects with IR have also increased thyroid volume and nodule formation. The odds ratio for the development of thyroid nodule in the presence of IR was 3.2. TSH as well as all MS components were found to be independent risk factors for thyroid volume increase. IR but not TSH was found to be correlated with thyroid nodule formation. Thyroid cancer was diagnosed in 3/38 patients with MS (7.9%). No cancer cases were found in control subjects.

The results suggest that patients with MS have significantly increased thyroid volume and nodule prevalence. In multivariate model, the presence of IR contributed substantially to this increased risk. Our data provide evidence that IR is an independent risk factor for nodule formation.

Key words: Metabolic syndrome, insulin resistance, thyroid, volume, nodule, cancer

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| Teşekkür | i |
| Özet | ii |
| Summary..... | iii |
| İçindekiler | iv |
| Kısaltmalar ve Simgeler Dizini | v |
| Şekiller ve Tablolar Dizini | vi |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| 2.1 Metabolik Sendrom | 2 |
| 2.1.1 İnsülin Direnci | 4 |
| 2.1.2 İnsülin sinyalizasyonunda etkili diğer moleküller | 7 |
| 2.1.3 İnsülin/IGF-1 | 7 |
| 2.2 Tiroid bezi | 8 |
| 2.2.1 Tiroid bezi anatomisi ve tiroid bezinin büyümesi | 8 |
| 2.2.2 Tiroid büyümesini uyaran faktörler | 9 |
| 2.3 Tiroid ve Metabolik Sendrom..... | 10 |
| 2.3.1 Tiroid ve İnsülin/IGF-1 | 10 |
| 2.3.2 Tiroid Hormonları ve Metabolik Sendrom..... | 12 |
| 2.4 Tiroid bezinin tanısal görüntülemesi | 14 |
| 2.4.1 Ultrasonografi (USG) | 14 |
| 2.4.2 Sintigrafi | 14 |
| 3. BİREYLER VE YÖNTEM | 15 |
| 3.1 Çalışma evreni | 15 |
| 3.2 Vaka ve kontrol gruplarının seçimi | 15 |
| 3.3 Çalışmaya kabul ve dışlama kriterleri | 15 |
| 3.4 Vaka ve kontrol grubuna uygulanan değerlendirmeler | 16 |
| 3.5 Laboratuvar analizleri..... | 16 |
| 3.6 İstatistiksel değerlendirme | 17 |
| 4. BULGULAR | 18 |
| 5. TARTIŞMA..... | 24 |
| 6. SONUÇLAR..... | 30 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 31 |

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

| | |
|--------------|---|
| AACE | : American Association of Clinical Endocrinologist |
| AGRP | : Agouti-related Protein |
| AMA | : Anti-Mikrozomal Antikor |
| APG | : Açlık Plazma Glukozu |
| ATA | : Anti-Tiroglobulin Antikor |
| BÇ | : Bel Çevresi |
| BMI | : Vücut Kitle İndeksi |
| CART | : Kokain ve Amfetamin-Regulated Transcript |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| EGIR | : The European Group for the Study of Insulin Resistance |
| GLUT | : Glukoz Transporter |
| GSF | : Growth Stimulating Factor |
| HPT | : Hipotalamik-Hipofizer-Tiroid |
| IDF | : International Diabetes Foundation |
| IFG | : Bozulmuş Açlık Glukozu |
| IGF | : İnsülin-like Growth Factor |
| IGFBP | : IGF bağlayan protein |
| IGF-R | : İnsülin-like Growth Factor Reseptör |
| IGT | : Bozulmuş Glukoz Toleransı |
| IRS | : İnsülin Reseptör Substrat |
| İD | : İnsülin Direnci |
| İR | : İnsülin Reseptörü |
| MAPK | : Mitogen Activated Protein Kinase |
| MS | : Metabolik Sendrom |
| NCEP ATP III | : The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report |
| NPY | : Nöropeptid Y |
| PI 3-kinaz | : Phosphoinositide-3 kinase |
| PKB | : Protein Kinaz B |
| PKC | : Protein Kinaz C |
| sT3 | : serbest T3 |
| sT4 | : serbest T4 |
| TİİAB | : Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi |
| TSH | : Thyroid Stimulating Hormon |
| TSHR | : TSH Reseptör |
| USA | : Amerika Birleşik Devletleri |
| USG | : Ultrasonografi |
| WHO | : World Health Organisation |

ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| Tablo 1 : Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri | 3 |
| Tablo 2 : Vaka ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyete durumlarına göre dağılımı..... | 18 |
| Tablo 3 : Vaka ve kontrol gruplardaki deneklerin alkol ve sigara alışkanlığı durumlarına göre dağılımı | 18 |
| Tablo 4 : Vaka ve kontrol gruplardaki deneklerin ailesel ve bireysel komorbidite durumlarına göre dağılımı..... | 19 |
| Tablo 5 : Vaka ve Kontrol grupları arasındaki laboratuvar ve ultrasonografik verilerin karşılaştırılması | 20 |
| Tablo 6 : Yaş gruplarına göre İD, tiroid nodül ve tiroid volüm ilişkisi..... | 21 |
| Tablo 7 : MS komponentlerinin TSH ve tiroid volümü ile ilişkisi | 22 |
| Tablo 8 : MS komponentlerinin tiroid nodülü ile ilişkisi..... | 22 |
| Tablo 9 : Tiroid nodüllerinin multipl regresyon analizi sonrası belirleyicileri..... | 23 |
| Tablo 10 : Tiroid volümünün multipl regresyon analizi sonrası belirleyicileri | 23 |

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Metabolik Sendrom (MS) multipl kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir ve insülin direncinin (İD) bu risk faktörleri arasında patolojik bağlantıyı sağladığı ileri sürülmektedir (1). Tiroid hormonları da enerji homeostazisi, lipid ve glukoz metabolizması, ve kan basıncı üzerinde pek çok etkisi bulunmaktadır. Böylece tiroidin fonksiyonel değişiklikleri ile MS ve komponentlerinin ilişkili olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (2).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda adipoz dokudan kaynaklanan bazı hormonal veya humoral mediatörlerin hipotalamo-hipofizer-tiroid (H-P-T) aksını stimüle ettiği ve TSH sekresyonunu arttırdığı ileri sürülmüştür (3-5). MS komponentleri ve İD ile ötiroid sınırlarda azalmış serbest T4 (sT4) ve/veya artmış TSH (Thyroid Stimulating Hormone) seviyelerinin anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir. Şüphelenilen ana mekanizma leptin ve tiroid hormonları arasındaki olası ilişkidir (6-9).

Önceki çalışmalarda, tiroisit kültürlerinde ve insan tiroid dokusunda, Insulin-like Growth Factor-1 reseptörü (IGF-1R) ve insülin reseptörlerinin (IR) varlığı gösterilmiştir (10,11). Bu ilişkiye dayanarak, İD'nin tiroid nodül gelişimi ve artmış tiroid hacmi için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (12).

Sonuç olarak MS veya ilişkili komponentleri ile tiroidin fonksiyonel/morfolojik anormallikleri arasındaki ilişki ilgi çekmektedir. Bizim de bu çalışmadaki amacımız MS bulunan ve bulunmayan bireyleri tiroid fonksiyon testleri, tiroid hacmi ve nodül prevalansı açısından karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

MS, insülin direncinin etyopatogenezde yer aldığı düşünülen, abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik hastalıkların birbirine eklendiği, yaygın mortalite ve morbidite nedeni olan bir endokrinopatidir. İlk defa Reaven 1988'de İD sendromunu ve İD ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki klinik olarak anlamlı birlikteliği tanımlamıştır (1). MS tanı kriterleri WHO (World Health Organisation), EGIR (The European Group for the Study of Insulin Resistance), AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), IDF (International Diabetes Foundation), NCEP ATP III (The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report) tarafından birbirinden çok az farklı şekillerde tanımlanmıştır (13-18) (Tablo.1). Bu tanı kriterleri ile ortaya konan klinik durumun adı 2001'de NCEP ATP III panelinde, fikir birliği ile MS olarak kararlaştırılmıştır (18). Bu panel sonuçlarına göre aşağıdaki 5 kriterden en az 3 tanesinin olması tanı için yeterlidir; açlık plazma glukoz düzeylerinde artış (>110 mg/dl), viseral obezite (bel çevresi kadınlarda >88 cm ve erkeklerde >102 cm), hipertansiyon (>130/85 mmHg), hipertrigliseridemi (\geq 150 mg/dl) ve HDL kolesterol düşüklüğü (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl).

NCEP ATP III kriterlerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş üzerindeki bireylerde MS prevalansı %20'den, 50 yaş üzerindeki bireylerde %40'dan fazladır (19). Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalarda MS prevalansı kadınlarda %7 ile %56,7 arasında ve erkeklerde %7,9 ile %43,6 arasında çok değişik oranlarda bildirilmiştir (20,21). Türkiye'de yapılan çalışmalarda MS prevalansı kadınlarda %38,6 ile %40,1 arasında ve erkeklerde %23,7 ile %27 arasında saptanmıştır (22-24).

Tablo 1: Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

| EGIR | WHO | NCEP/ATPIII | AACE |
|---|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • İD • Hiperinsülinemi | <ul style="list-style-type: none"> • Diyabet veya • IFG veya • IGT veya • İD | | |
| Aşağıdaki ≥ 2 kriter | Aşağıdaki ≥ 2 kriter | Aşağıdaki ≥ 3 kriter | Tanımlanmış değer yok |
| <ul style="list-style-type: none"> – Santral obezitede bel; <ul style="list-style-type: none"> o kadın ≥ 80 cm o erkek ≥ 94 cm – HDL-K < 1 mmol/L (< 40mg/dL) veya – TG < 2 mmol/L (> 180 mg/dL) – Hipertansiyon; $\geq 140/90$ mmHg ve/veya ilaç tedavisi – APG $\geq 6,1$ mmol/L (≥ 110 mg/dL) | <ul style="list-style-type: none"> – Obezite; <ul style="list-style-type: none"> o VKİ > 30 kg/m² o veya BKO <ul style="list-style-type: none"> ▪ kadın $> 0,85$ ▪ erkek $> 0,9$ – HDL-K; <ul style="list-style-type: none"> o Kadın < 1 mmol/L (< 40mg/dL) o Erkek $< 0,9$ mmol/L (< 35 mg/dL); – TG $\geq 1,7$ mmol/L (≥ 194 mg/dL) – Hipertansiyon; $\geq 140/90$ mmHg – Mikroalbuminüri > 20 ug/dk veya albümin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g | <ul style="list-style-type: none"> – Santral obezitede bel; <ul style="list-style-type: none"> o kadın > 88 cm o erkek > 102 cm – HDL-K; <ul style="list-style-type: none"> o Kadın $< 1,3$ mmol/L (< 50mg/dL) o Erkek < 1 mmol/L (< 40 mg/dL); – TG $\geq 1,7$ mmol/L (≥ 150 mg/dL) – Hipertansiyon; $> 130/85$ mmHg veya ilaç tedavisi – APG $> 6,1$ mmol/L (≥ 110 mg/dL) | <ul style="list-style-type: none"> – Fazla kiloluluk/obezite VKİ ≥ 25 kg/m² – HDL-K; <ul style="list-style-type: none"> o Kadın $< 1,29$ mmol/L (< 50mg/dL) o Erkek $< 1,04$ mmol/L (< 40 mg/dL); – TG $\geq 1,69$ mmol/L (≥ 193 mg/dL) – Hipertansiyon; $\geq 135/85$ mmHg – APG $6,1-6,99$ mmol/L ($110-125$ mg/dL) – Tip 2 DM, KVH, PCOS aile öyküsü; sedanter yaşam; ileri yaş; Tip 2 DM veya KVH için yüksek riskli etnik grup |
| EGIR; The European Group for the Study of Insulin Resistance, WHO; World Health Organisation, NCEP ATP III The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report, AACE; American Association of Clinical Endocrinologist, İD; 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; Trigliserid, APG; Açlık Plazma Glukozu, KVH; Kardiyovasküler Hastalık, PCOS; Polikistik Over Sendromu | | | |

Bu sendromun bilinen diğer unsurları arasında sistemik inflamasyon, protrombotik durumlar, ve artmış oksidatif stres bulunmaktadır (25). Artmış tümör nekrozis faktör α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), ve diğer proinflamatuvar sitokinler MS bulguları ile ilişkiliyken, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) aterotromboz riskini artırır (26). Bununla birlikte aterosklerotik hastalık mortalite ve morbiditesindeki risk artışı MS tarafından da ortaya konabilir. Metabolik Sendrom ile birlikte bulunan diğer durumlar; polikistik over sendromu, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve uyku apnesidir (27).

Yayınlanmış birçok çalışma, kanser ile DM ve hiperinsülinemi arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir (28). MS'un kolorektal, karaciğer, meme, endometriyum, pankreas, over kanseri ve nonhodgkin lenfoma gibi malign hastalıkların gelişim riskini artırdığı gösterilmiştir (29). Bu risk artışı için olası mekanizma olarak hiperinsülinemiye

bağlı hücrel proliferasyonda artış, büyüme faktörleri ve apoptozis gibi süreçler üzerinde durulmaktadır. Böylece, insülin direnci (İD) komponentleri arasına, kanserin eklenebileceği ve İD'nin orantısız şekilde artmış riske neden olabileceği ifade edilmektedir (29-31).

Son yıllarda MS ve/veya İD'nin tiroidin fonksiyonel ve morfolojik değişiklikleri ile ilişkili olduğunu ileri süren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Son yapılan bir çalışmada, ilk defa olarak, Rezzenico ve arkadaşları İD olan bireylerde tiroid nodül prevalansının ve tiroid hacminin arttığını göstermişlerdir (12). Çoğu tiroid karsinogenezisin erken basamağında, IR aşırı ekspresyonu gösterilmiştir (32). Bununla birlikte hiperinsülineminin tiroid bezi üzerine etkisini gösteren raporlanmış veri çok azdır (12,32).

2.1.1. İnsülin Direnci

MS ilk tanımlandığı günden beri patogenezindeki birliktelikleri nedeniyle ID ile birlikte anılmıştır. Bu durum bir dönem MS'a '*İnsülin Direnci Sendromu*' denmesine neden olmuştur. Bu sendromu daha iyi anlayabilmek için insülin sinyalizasyon yolağını incelemek gereklidir.

İnsülinin esas fonksiyonu enerji homeostazisini kontrol etmektir. İnsülin, bu görevini yaparken üç temel dokuda etkinlik gösterir: Bunlar karaciğer, yağ ve kas dokularıdır. İnsülinin biyolojik etkilerini gösterebilmesi için pankreasın β hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak hücrelerin membranında bulunan özgün reseptörlerle ilişkiye girmesi gereklidir. İnsülin reseptörü ile birleşen insülin, internalize edilerek etkisini gerçekleştirecek bir seri postreseptör olayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında oluşabilecek bir aksama, organizmanın insüline normalin altında yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır. Periferik ID ekzojen veya endojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanabilir.

İnsülin direnci bir dizi fizyolojik durumda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite), metabolik hastalıklarda (obezite, tip 2 diabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, over disfonksiyonu) ve ilaç alımlarında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülebilen bir durumdur (34,35).

İnsülin etkisini iskelet kası ve yağ dokusuna glukoz alımını sağlayarak ve karaciğerde endojen glukoz yapımını azaltarak gerçekleştirmektedir. İnsülin direnci durumunda ise bu organların insüline yanıtı bozulmuştur. Sonuç olarak, hiperglisemi ve

pankreatik β hücrelerinden daha fazla reaktif insülin sekresyonu meydana gelir. Artmış insülin miktarı bir süre bozulmuş insülin yanıtını kompanse eder. Ancak İD giderek artar ve Tip 2 diabetes mellitus gelişimi ile sonuçlanır.

İnsülin direncinin meydana gelmesinde hücre yüzeyindeki insülin reseptörlerinin sayısında veya aktivitesindeki azalmanın yanı sıra insülin uyarısına ve glukoz tutulumundaki değişime yanıt vermekten sorumlu hücre içi moleküler mekanizmalardaki değişikliklerin de rolü bulunmaktadır (36-38).

IR bir transmembran protein olup, birbirlerine disülfid köprüleri ile bağlı, hücre yüzeyi dışında bulunan iki α -subunit ile hücre membranına lokalize iki β -subunitin oluşturduğu bir kompleksdir. Hücre dışında bulunan α -subunitesi insülinle direkt temasa giren kısımdır. β -subunitesi ise hücre dışı, transmembran ve hücre içi bölümleri olan daha büyük bir subunitedir. İnsülinin α -subunitesine bağlanmasıyla birlikte reseptör aktive olur ve β -subunitesinin intrasellüler bölümde yer alan tirozin rezidülerinin otofosforilasyonu ile reseptörün kinaz aktivasyonu başlar. İnsülin reseptörü aktive olunca tirozin kinaz rezidüsündeki substrat proteinleri (insulin reseptör substrat (IRS) prototipleri, IRS-1, IRS-6; Shc, Src homolog 2 içeren sitoplazmik adaptör protein; APS PH ve SH2 domaini bulunan adaptör protein; Gab, growth factor receptor-binding protein associated binder; ve CAP, Cbl-associated protein) fosforile eder ve fosforile olmuş bu rezidüler tanımlanan yolağın altındaki efektörler için bağlanma alanı olarak işlev görürler (39-43).

Bugüne kadar dört farklı IRS molekülü klonlanmıştır (IRS-1,2,3,4) (44,45). IRS molekülleri, insülinin metabolik ve mitojenik etkilerinin oluşmasında özgül rollere sahiptir (46,47). IRS proteinler, IR ve fosfoinozidid-3 kinaz (PI 3-kinaz; phosphoinositide-3 kinase) gibi diğer hücrel substratlar arasında havuz fonksiyonuna sahiptirler (48,49). Deneysel çalışmalar insülin yanıtlarının büyük kısmının IRS-1 ve IRS-2 aracılığıyla olduğunu göstermektedir (50).

Bir sonraki basamak IRS moleküllerinin PI 3-kinaz'ı aktive etmesidir. PI 3-kinaz da protein kinaz B (PKB) ve protein kinaz C (PKC) aktivasyonuna neden olur. PKB, insülinin glukoz transportu, glikojen sentezi, protein sentezi, lipogenez ve hepatik glikoneogenezin supresyonu üzerindeki etkilerine aracılık eder (51,52).

PKB, insüline duyarlı dokularda glukoz transporterleri (GLUT) aracılığıyla glukoz alımını ve hücre içi glukoz metabolizmasını kolaylaştırır (53). PKB; GLUT-4'ün plazma membranına hareketini uyarır (54). Aktive PKB'nin bazı kısımları sitoplazma yoluyla nükleusa girer ve bilinmeyen bir mekanizma ile gen ekspresyonunu etkiler (55-57). PI-3

kinaz ve PKB insülinin birçok etkisinde santral moleküller olduklarından, bu moleküllerin aktivite, ekspresyon seviyeleri ve olasılıkla gen mutasyonları İD’de rol oynayabilir.

Düzenleyici P85 subunit gen mutasyonları insanda belli insülin uyarılarının iletilmesinde rol oynayan diğer proteinlerdeki mutasyonlarla veya obezite ile birlikte olduğunda, İD’ne veya diyabete yol açabilmektedir (55,58).

İnsülinin etkisinin ortaya çıkmasında etkili faktörlerden birisi de serin/treonin fosforilasyonunun aktivasyonudur. Serin kinazlar, glikojen sentezinin ve MAP kinazın aktivasyonu gibi insülin uyarısının daha ileri basamaklara iletilmesi şeklinde insülin etkisinin oluşmasında ikili fonksiyona sahip olabilir. Bazı çalışmalarda, insülin reseptörünün serin fosforilasyonunun, inhibitör fonksiyonu olabileceği üzerinde durulmuştur (59). İnsülin reseptörünün serin/treonin fosforilasyonunda PKC’nin aracılık ettiği belirlenmiştir. PKC ailesi, insülinin glukoz transportu üzerindeki etkisinde aday moleküllerdendir. PKC grubu içinde, birçok proteini aktive ve fosforile eden en az 12 serin/treonin kinaz izoformu bulunmaktadır. PKC izoformları yapı, regülasyon ve doku dağılımı yönünden birbirinden farklıdır. PKC’lerin temel etki mekanizması, hücre içinden hücre membranına doğru hareketi sağlayarak sonuçta oluşan hücre içi Ca^{+2} veya diaçilgliserol (DAG) konsantrasyon değişiklikleri ve bunu izleyen cevaplardır. Hücre kültürlerinde, PKC’lerin hücre büyümesi, farklılaşması ve metabolizması için önemli regülatör oldukları gösterilmiştir (60,61). PKC α ve γ ’nın güçlü bir şekilde insülin reseptör kinazı inhibe ettiği bulunmuştur. PKC izoformlarının bu inhibitör etkisine muhtemelen IRS-1’in serin fosforilasyonu aracılık etmektedir. IRS-1’in, serin fosforilasyonu, PKC’nin serin üzerinden kendi fosforilasyonunda bozabilir (62). Buraya kadar PKC, MAPK, GSK-3 ve PI-3 kinazın, IRS-1’i fosforile ettiği gösterilmiştir (63).

İnsülin uyarısında negatif kontrol mekanizması, insülin uyarısının sonlandırılması demektir. Reseptörüne bağlandıktan sonra insülin uyarısının iletildiği yolların uyarılması ise hücrel İD’nin gelişmesinde önemli bir mekanizma olabilir. IRS-1’de birçok, potansiyel serin fosforilasyon bölgeleri içinde sadece serin 612, MAPK’nin direkt hedef bölgesi olarak da gözüken PKC’ye bağımlı fosforilasyon bölgesi olarak tanımlanmıştır. IRS-1 üzerinde insülin etkisini bozabilecek daha uygun serin fosforilasyon bölgelerinin olduğu kabul edilebilir (64).

2.1.2. İnsülin Sinyalizasyonunda Etkili diğer Moleküller

Peroksizom proliferatif aktive reseptör γ (PPAR- γ): Nükleer bir reseptördür ve adipogenezin regülasyonunda önemlidir. İnsülin sinyalizasyon yolağının esas parçası değildir (65).

Plazma hücre diferansiasyon faktörü-1 (PC-1): insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin intrinsek inhibitörüdür (66,67).

Rad.: Rad (Ras associated with diabetes) Tip 2 DM'li kişilerin iskelet kasında eksprese olmaktadır. GTP'azların Ras üst ailesinin bir üyesidir ve in vitro GTP-hidrolizasyon aktivitesi vardır. Rad aynı zamanda insülini regüle eden bir genidir (68,69).

Tümör nekrozis faktör α (TNF- α): TNF- α adipoz dokuda dahil olmak üzere birçok dokuda eksprese edilir. BMI (vücut kitle indeksi) ve hiperinsülinemi ile pozitif korelasyon gösterir. TNF- α IRS-1'in serin fosforilasyonunu artırarak insülin sinyalizasyonunu bozar (70,71). Serin ile fosforile olan IRS-1, insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederek bunun altındaki sinyalizasyonu bozar.

2.1.3. İnsülin/IGF-1

Memelilerde insülin sinyal sisteminin 3 ligandı vardır: insülin, IGF-1 ve IGF-2 (72). IGF-1 ve IGF-2 yüksek afiniteyle IGF-1 reseptörlerine (IGF-1R) bağlanırlar. İnsülin ise iki IR'e (IRb ve IRa) sırasıyla yüksek ve orta afiniteyle bağlanır. Bununla beraber periferik İD durumunda, sirkülasyondaki yüksek insülin konsantrasyonu, IGF-1R'ünü aktive edebilir. IRb, daha çok karaciğer, kas ve adipoz doku gibi insülin duyarlı dokularda yer alırken, IRa ise fetal dokularda, hematopoietik hücrelerde ve erişkin santral sinir sisteminde bulunmaktadır (73-76). IRb, insülinin stimüle ettiği tirozin kinaz aktivitesi ve IRS proteinlerinin fosforilasyonunda büyük rol oynamaktadır (77). İnsülin reseptör izoformları ile IGF-1R arasında hibrid reseptörler de bulunmaktadır (IGF-1R:IRa ve IGF-1R:IRb). IGF-1 hibrid reseptörlerden IGF-1R: IRb'ye selektif olarak bağlanırken IGF-1R: IRa her üç ligandıda benzer afiniteyle bağlar (78,79).

Kültüre edilmiş kanser hücreleri için insülin, mitojendir ve IR, IGF-1R ve hibrid reseptörler üzerinden fonksiyon görmektedir. İnsülin güçlü bir mitojenik ajan olup, hücre proliferasyonunu artırıp, apoptozisi inhibe etmektedir. İnsülin ve IGF-2 IRa'ya bağlanır. IGF-2, IRa ve IGF-1R'ü aktive edebilir. IGF-2'nin metabolik etkinlikten çok mitojenik etkiye sahip olduğu, insülinin ise metabolik etkilerinin daha ön planda olduğu gözlemlenmiştir. İnsülin büyüme faktörlerinin mitojenik etkinliğinde atırmaktadır. Bu etkiyi olasılıkla IRb'yi düşürerek ve IRa'yı artırarak gerçekleştirmektedir. Blackburn,

fazla adipozitenin, serbest yağ asitleri ve sitokinleri arttırarak, İD ve hiperinsülinemiye neden olabileceğini ve apoptozisi azaltabileceğini ve bazı hücre tiplerinin proliferasyonuna neden olabileceğini bildirmiştir. Hiperinsülinemiye bağlı olarak IGF bağlayan protein 1 (IGFBP1) ve IGFBP2'nin azalmasıda IGF-1'de artışa neden olarak yukarıda sayılan durumların ortaya çıkmasına neden olabilir. Böylece, İD komponentleri arasına, kanserin eklenebileceği ve İD'nin orantısız şekilde artmış riske neden olduğu ifade edilmektedir (29-31).

2.2. Tiroid bezi

2.2.1. Tiroid bezi anatomisi ve tiroid bezinin büyümesi

Tiroid, larinks ve trakeanın ön ve yan bölümlerine fibröz dokuyla tutunmuş iki lob ve bunları bağlayan istmustan oluşan bir bezdir. İstmus, trakeanın önünde ve krikoid kıkırdağın hemen altında uzanır. Normal bir erişkinde tiroid bezinin ağırlığı 15-20 gram arasında değişir. Tiroid bezinin ağırlığı, kişinin yaşadığı bölgedeki iyot alımı ile yakından ilgilidir. Tiroid bezinin her ne sebeple olursa olsun büyümesine “*Guatr*” denir. Tiroid fonksiyon testlerinin normal olduğu durumda, tiroid bezinin diffüz olarak büyümesine ‘*Ötiroid Diffüz Guatr*’ (ÖDG) denir. Bez içerisinde nodüller oluşmuş ise ‘*Ötiroid Nodüler Guatr*’ (ÖNG) adını alır.

Bir populasyonda 6-12 yaş arasındaki guatr prevalansı %10'dan daha fazla ise “*Endemik Guatr*”, %10 veya daha az ise ‘*Sporadik Guatr*’ adını alır (80). Endemik ve sporadik guatrın patogenezinde çevresel ve genetik faktörler rol oynar. Endemik ve sporadik guatr'ın en önemli sebebi iyot eksikliğidir. İyot yetersizliği bölgelerinde tiroid büyüklüğü artarak guatr gelişmesine neden olur. Diğer önemli risk faktörleri arasında sigara içme, doğal guatrojenler, emosyonel stresler, bazı ilaçlar sayılabilir. Hem sporadik hemde endemik guatr iyot eksikliği ve sigara içme gibi iki çevresel faktörün varlığında ve buna ek olarak genetik yatkınlık durumunda gelişiyor gibi görünmektedir. Sporadik guatr etyolojisinde bazı aday genler araştırılmışsada kesin ilişki gösterilememiştir (81). Basit guatrda ailevi bir kümeleşme bilinmesine karşın genetik analizlere göre hiçbir geçiş modeli gösterilmemiştir. Kadınlarda daha sık görülür ve kadın:erkek oranı 5:1 ile 10:1 arasında değişir (82).

Nodüler guatr tiroid bezi içerisinde, klinik olarak belirlenebilen bir veya birden fazla alanda aşırı büyüme ve yapısal ve/veya fonksiyonel transformasyon ile karakterize bir hastalıktır. Tiroid bezinin nodülleri tek (uni-) yada çok sayıda (multipl) olabilirler. Tiroid disfonksiyonu, otoimmün tiroid hastalığı, tiroidit ve tiroid malignitesi yokluğunda

'Basit Nodüler Guatr' olarak adlandırılır (81,83). Basit guatrlı hastalarda tiroid nodüllerinin nasıl geliştiği tam olarak bilinmiyor. Ancak iyot eksikliği ve TSH stimülasyonu arasında bir ilişki bulunmaktadır. İyot eksikliği TSH sekresyonunu artırır ve TSH uyarısı devam ederse bölünme kapasitesi daha yüksek olan hücre gruplarının olduğu alanlarda nodül gelişimi ortaya çıkmaktadır. Bir folikülde yer alan her hücrenin TSH'nın uyarıcı etkisine farklı cevap vermesinin nodül oluşumunda temel mekanizmalardan biri olduğu ileri sürülmektedir (84-89).

Tiroid nodüllerinin gerçek prevalansının değerlendirilmesi otopsi serilerinde olasıdır. Bir otopsi çalışmasında prevalans %50,5 olarak bulunmuştur (90). Literatürde ultrasonografi (USG) ile nodül sıklığına ait değerlendirmeler otopsi serilerinde elde edilen değerlere yakındır. Tiroid nodülleri ultrasonografik değerlendirmelerde yetişkin nüfusun yaklaşık %50'sinde mevcuttur ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Kadın:erkek oranı 4:1 dir. Tiroid nodüllerinde benign ve malign ayrımının yapılması en önemli konudur. Ötiroid soliter nodüllerin malignite potansiyeli değişik serilerde %3-21 arasında değişmektedir (91). Multinodüler guatrlarda da malignite riski tek soliter nodülerle benzerdir (81,83).

2.2.2. Tiroid büyümesini uyaran faktörler

Toksik olmayan guatr formasyonuna neden olan, birçok tiroid büyümesini stimüle eden faktörün (GSF, Growth Stimulating Factor), foliküler hücre replikasyonu artışının önemli bir nedeni olduğu düşünülmektedir. Bu faktörler ya sistemik dolaşımdan (endokrin etki) ya da tiroid foliküler veya stromal hücrelerinden (otokrin ya da parakrin etki) köken alır. Thyrotropin (TSH) ana ekstratiroidal tiroid GSF'dür (92,93). Epidermal growth faktör (EGF), fibroblast growth faktör (FGF) ve IGF-1 tiroid büyümesinin önemli stimülatörleridir ve in vitro olarak tiroid folikül hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (92-97). İnsan nodüler guatrında da IGF-1 ve FGF gibi tiroid GSF'lerin ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (98,99). Akromegali hastalarındaki, tiroid volümü ile IGF-1 konsantrasyonu arasındaki pozitif korelasyon olduğunu gösteren bulgular, insan guatrogenesindeki IGF-1'in rolünü desteklemektedir (100).

Tiroid bezi çeşitli nonspesifik hormonlardan da etkilenir (92). Hidrokortizon in vitro olarak diferansiasyonda etkilidir (101). Büyüme hormonu lokal olarak üretilen IGF-1 aracılığıyla tiroid büyümesini indükler. Bununla birlikte, IGF-1 etkinliği için bazal TSH seviyelerinin varlığı gereklidir. Çünkü GH ve TSH eksikliği birlikte bulunanlarda büyüme hormonu replasman tedavisi tiroid boyutunu arttırmadığı görülmüştür (102). İnsan ve

köpek tiroid kültürlerinde, insülin reseptör varlığı TSH'a bağlıdır ve tiroid dokusu sanılandan çok daha spesifik olarak insülinin hedefidir (10,11).

Tiroid hücre kültürleriyle yapılan çalışmalarda, diğer büyüme faktörlerinin yokluğunda TSH'nın mitojenik etkisinin azaldığı ve insülin ve IGF-1'in fizyolojik konsantrasyonlarında bulunmasının bu etkiyi güçlendirdiği gösterilmiştir (93,103).

Tiroid bezinde üç farklı mitojenik yolak tanımlanmıştır. Hormon reseptör-adenyl siklaz -cAMP- bağımlı protein kinaz sistemi, hormon reseptör-tirozin protein kinaz yolağı ve hormon reseptör-fosfolipaz C kaskadı (93,104-106). Reseptör-tirozin kinaz yolağı iki kola bölünebilir. EGF gibi bazı büyüme faktörleri proliferasyonu indüklerken diferansiyasyonu baskılar. IGF-1 ve insülin gibi diğer faktörler ise ya mitojeniktir ya da kendilerinin mitojenik etkisi yokken diğer faktörlerin proliferatif etkileri için gereklidirler. Ancak diferansiyasyonu inhibe etmezler (107,108). İnsan tiroid hücrelerinde IGF-1, TSH veya EGF'nin mitojenik aktivitesi için gereklidir fakat, tek başına proliferasyonun zayıf bir stimülatörüdür (109). İnsan tiroisit kültürlerinde, TSH tarafından insülin reseptör (IR) indüksiyonundan sonra, insülinin fizyolojik konsantrasyonları, TSH'nın proliferatif aktivitesine izin vermiştir (10,11).

2.3. Tiroid ve Metabolik Sendrom

2.3.1. Tiroid ve İnsülin/IGF-1

Tiroid hücre fonksiyon ve proliferasyonunun ana düzenleyicisi TSH'dır ve tiroid hücre siklusunun progresyonu, TSH ve insülin ve/veya IGF-1'in ortak aktivitesine bağlıdır, ki bunlar co-mitojenik faktörler olarak fonksiyon göstermektedirler (11,93,110-113). Önceki çalışmalarda, tiroisit kültürlerinde ve insan tiroid dokusunda, IGF-1R ve IR'lerinin varlığı gösterilmiştir (10,11). IGF-1 yüksekliği ile karakterize akromegalide yüksek guatr prevalansının bulunması IGF-1'in in vivo olarak co-mitojenik faktör olarak da aktivitesinin olduğunu göstermektedir (114). Dahası, tiroide IGF-1 ve IGF-1R aşırı ekspresyonu olan transgenik farelerin daha düşük TSH düzeylerine karşın daha yüksek guatr sıklığına sahip oldukları görülmüştür (115). İnsülinin ana fizyolojik aktivitesi protein, glukoz ve lipid metabolizması üzerine iken, IGF-1 temelde bir mitojenik hormon olarak aktivite gösterir (116). İnsülin ve IGF-1 yüksek derecede homoloji gösteren farklı reseptörlere bağlanırlar ve bir ortak intrasellüler yolağı paylaşırlar. Hem IGF-1R hem de IR'lerinin aktivasyonu intrasellüler tirozin kinaz yolağı ile IRS-1'in fosforilasyonuna neden olur (117,118)). IRS-1'in fosforillenmiş tirozin rezidüleri arasında, PI-3 kinazın 85-kDa regülatuar subuniti ve growth factor-bound protein'i içeren bir Src homology 2 domain içeren moleküller

tanımlanmıştır. Fosfatidil-inozitol 3 kinaz sinyal yolağı hücre proliferasyonunda içeren hücreyel olayların çoğuna aracılık eder (119). IRS-1; IR, IGF-1R, RET ve diğeri intrasellüler tirozin kinaz yolağının hazır substratıdır ve aktivasyonu hücre mitogenezi için kritik öneme sahiptir (120). IRS-1 aşırı ekspresyonu malign transformasyonla ilişkilidir (121). Böylece, IRS-1 hücre proliferasyonu ve diferasyonunda önemli bir role sahiptir. Hücre kültürlerinde TSH, cAMP yoluyla IR ekspresyonunu pozitif olarak module etmekte, ek olarak IR ve IGF-1R otofosforilasyonunu arttırmaktadır (10,122). FRTL-5 hücrelerinde TSH cAMP kaskadı yoluyla IR substratlarını module etmektedir (123). TSH'nın indüklediğı tiroid mitogenezinde, insülin ve IGF-1 gerekli olduğı için, TSH onların ortak intrasellüler substratlarını regüle ediyor olabilir.

FRTL-5 hücre kültürlerinde, TSH eklenmesi, ne IRS-1 fosforilasyonunda ne de IRS-1 miktarında değışiklik yapmıştır (123). Bir güncel çalışmada, TSH seviyeleri kronik olarak yükselmiş hipotiroidik hayvanlarda guatr saptandığında IRS-1 ekspresyonu anlamlı olarak azaldığı, bununla birlikte guatrogenesis sırasında tiroid ağırlığının en fazla arttığı dönemle eş zamanlı olarak IRS-1 ekspresyonunun anlamlı olarak arttığı görülmüş (124). Böylece mitojenik stimulus baskın olduğunda IRS-1 up-regüle olmakta, mitozun hızı azaldığında, tiroid bezinin ağırlık artışı bozulduğunda, bu pathway down-regüle olmaktadır. IRS-1'in up-regülasyonu, intrasellüler mitojenik yollarda önemli bir role sahip olduğuna için, mitogenezi stimüle edip kolaylaştırmaktadır (120,125). Ek olarak, IRS-1 mRNA'nın metimazole tedavi edilen hayvanların karaciğerinde downregüle olduğunu, anlamlı olarak azaldığını bulmuşlar (124). Böylece bu sonuçlar, guatrogenesis sırasında IRS-1 artışının tiroide spesifik olduğunu ve hipotiroid hayvanlarda karaciğer IRS-1 ekspresyonunun azalmasının, kısmen de olsa, ID ile açıklanabileceğini göstermektedir (126). İlginç olarak ID, hipotiroidizm esnasında tiroid bezinde de oluşuyor gibi görünmektedir ve TSH'nın IRS-1 mRNA ekspresyonunu pozitif kontrolü ile üstesinden gelmektedir. Yüksek TSH seviyelerine karşın bazı intrasellüler mitojenik yolların down regülasyonuna bağılı olarak tiroid ağırlığının korunmasında, bu bifazik IRS-1 modülasyonunun fizyolojik önemi olabilir. Sürekli yüksek TSH varlığında IRS-1 ekspresyonunun azalması, intrasellüler reseptör substratlarının regülasyonu bozulmadıkça, IR aktivasyonunun artmasının tek başına tiroid tümörü gelişimine yol açmayacağını gösteriyor olabilir. Bir diğeri olasılık, IR'nün kronik aktivasyonu, IRS-1 down-regülasyonuna izin vermiyor olabilir. IRS-2'de muhtemelen guatrogenesis sırasında ve guatr yerleştikten sonra aktive olmaktadır (124).

Bazı çalışmalarda, tiroid tümörlerinde IR, IGF-1R ve IR/IGF-1R hibrid reseptörlerinin aşırı ekspresyonunun oluşabileceği, bunun tiroid tümorogenezinde önemli bir olay olabileceği öne sürülmüştür (32,127,128). Yapılan bir çalışmada İD olanlarda tiroid nodül ve volümünün İD olmayanlara göre artmış olduğu gösterilmiştir (12). Oldukça güncel bir analizde Rezzenico ve arkadaşları, bazı tiroid dışı kanserlerde görüldüğü gibi diferansiye tiroid kanserleri ile İD arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir ve İD'nin diferansiye tiroid kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (129).

2.3.2. Tiroid Hormonları ve Metabolik Sendrom

Tiroid hormonlarının, enerji homeostazisi, lipid ve glukoz metabolizması, ve kan basıncı üzerinde pek çok etkisi vardır (130-134). Tiroid hormonları (TH) yağ ve iskelet kası mitokondrilerinde uncoupling proteinlerin ekspresyonunu stimüle edebilir, katekolaminlerin cevabını arttırarak adrenerjik reseptör sayısını modüle edebilir ve böylece vücut ağırlığını ve metabolik hızı düzenleyebilir (135). Bu nedenle serum tiroid hormonları ve MS parametreleri arasında bir ilişki olabileceği belirtilmektedir. Günümüzde ötiroid bireylerde MS ve/veya İD ile düşük tiroid hormonları arasında bir ilişkinin olduğunu ileri süren çalışmalar yayınlanmıştır (6,7,12,136).

TH'ları adaptif termogenezin güçlü modülatörüdür ve obezitenin gelişimine katkıda bulunabilir. Ötiroid bireylerde BMI ve TSH arasında ilişki hakkında çelişkili raporlar yayınlanmıştır. Dörtbinsekseniki ötiroid bireyin alındığı bir çalışmada BMI ve TSH arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (8). Bir başka çalışmada ise bu ilişki saptanamamıştır (137). De Pergalo ve arkadaşları, ötiroid aşırı kilolu ve obez kadınlarda serbest T3 (sT3) ve TSH'nın bel çevresi ile ilişkili olduğunu göstermişler (6). Bir başka çalışmada TSH'nın, MS için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve TSH seviyeleri arttıkça MS prevalansının da arttığını öne sürmüşlerdir (136). Waterhouse ve arkadaşları yüksek normal TSH seviyelerinin ötiroid kadınlarda MS komponentleri ile ilişkili olduğunu, Roos ve arkadaşları ise düşük normal sT4 ile İD ve MS'un dört komponenti arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamışlardır (7,138). Obezite, özellikle visceral obezite İD ile ilişkilidir (139). Bir çalışmada, hem zayıf hem de obez bireylerde HOMA-IR serum TSH ile pozitif korele bulunmuş, adipogenezde TSH tarafından oynanan rolün bir metabolik sonucu olduğu belirtilmiştir (140).

Normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığında obez bireylerde, muhtemelen üst seviyelerdeki santral tirostatın resetlenmesi nedeniyle, total T3, sT3, total T4 ve TSH

seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (141). Knudsen ve arkadaşları her iki cinsiyette de BMI ve TSH arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (8). Bu pozitif ilişkiye adipoz dokuda üretilen leptinin neden olduğu ileri sürülmüştür (3). Zimmerman-Belsing ve arkadaşları da serum leptin ve TSH arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır (142). Leptin'in, TRH'yı stimüle ederek, tiroid fonksiyonunun santral regülasyonunda önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (8).

Leptinin hipotalamus paraventriküler nükleusunda TRH gen ekspresyonunu module ettiği ve plazma TSH değişikliklerinin leptin pulslarının regülasyonuna katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (130,143). Leptinin HPT aksı üzerindeki etkileri primer olarak arcuat nükleusdaki iki leptin-duyarlı nöron popülasyonundan PVN'daki TRH nöronlarına monosinaptik bağlantılar aracılığıyla olmaktadır, ve bunların TRH biyosentezindeki etkileri birbirine zıttır (144). Bunların içerdikleri nöropeptid Y (NPY)/agouti-related protein (AGRP) sentezleyen nöronlar hipofizyotrofik TRH nörolarında inhibitör, α -MSH/kokain ve amfetamin-regulated transcript (CART) sentezleyen nöronların ise stimülatör etkileri vardır (145-149). Leptinin arcuat nucleus nöronlarında AGRP ve NPY gen ekspresyonunu inhibe ettiği ve CART ve α -MSH mRNA'yı stimüle ettiği gösterilmiştir (150-153). Leptinin PVN'daki TRH nöronlarını, bu hücrelerdeki leptin reseptörleri yoluyla direkt olarak etkilediği de öne sürülmüştür (142,143,154,155). Dahası, leptin ve TSH sekresyonu arasında senkronisite olduğu gösterilmiştir (156,157).

Adipoz doku büyük bir endokrin organdır. Pek çok adipokin üretir ve salınımına neden olur ve bu adipokinler karaciğer, kas, pankreatik B-hücreler ve beyin gibi diğer dokularda metabolik veya inflamatuvar etki gösterirler (158,159). Serum TSH seviyeleri BMI ile ilişkilidir (131). Bu ilişki, ya TH seviyelerindeki değişiklikler veya TSH'nın direkt etkisi, ya da TSH reseptörlerinin (TSHR) yalnızca tiroidde değil aynı zamanda adipoz doku gibi diğer dokularda da sentezlenmesi nedeniyle olabilir. TSH adipoz dokudan adipokinlerin sentez ve salınımını direkt indükler ve bu adipokinlerden leptin beyinde etki göstererek iştahı kontrol eder(160,161). Adipositlerde tiroid sinyalinin transdüksiyonu ve TSHR ekspresyonu iyi dökümanite edilmiştir ve TSH ile adipozite arasındaki pozitif ilişkinin biyolojik önemi olduğu düşünülmektedir.

Güncel çalışmalar insan ve diğer memeli türlerinde, adiposit ve preadipositlerin TSHR'lerine sahip olduklarını gösteren inandırıcı kanıtlar sunmuştur (19-21). Adipositlerde TSH tarafından sinyal üretimi cAMP-bağımlı protein kinaz aktivasyonu aracılığı ile olur (162-164). İn vivo ve in vitro çalışmalar yağ dokuda TSHR'leri yoluyla TSH'nın etkisi preadipositlerden adipositlere farklılaşmayı ve adipogenezisi indüklemesi

ile olduğunu göstermiştir (162,165). Günümüzde farklı populasyonlarda serum TSH'nın BMI ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (8,131). TSH'nın leptin ile ilişkili olduğunu saptanmıştır. Leptin temelde adipozitlerden sentezlenir ve seviyeleri ile BMI ve yağ kitlesi arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmaktadır (166). TSH ve BMI arasındaki ilişki leptin yoluyla gösterilebilir ve leptinin de TSH sekresyonunu indüklediği tespit edilmiştir (167). Düşük TH veya yüksek TSH seviyesinin yağ kitlesinde artışa neden olabileceği biliniyor. Artmış yağ kitlesi serum leptin seviyelerinin artışına neden olabilir, leptin de hipotalamik TRH salınımını artırır ve böylece hipofiz-tiroid aksı aktive olur. Bu durum, değişik çalışmalarda görülen TH ve leptin arasındaki farklı ilişkiyi açıklayacaktır (142,168).

Hipofiz hormonlarının çoğunun reseptörlerinin yağ dokuda eksprese edilmesi Hipotalamo-Pitüiter-Adipoz aksı kavramının önerilmesine neden olmuştur (164). Serum TSH ve adipozite arasındaki pozitif ilişki bu konseptle uyumlu olacaktır. Böyle bir aks bir feedback sistemi gerektirecektir ve böylece serum TSH ve adipozite arasındaki pozitif ilişki tersinden de yorumlanabilecektir.

2.4. Tiroid bezinin tanısal görüntülemesi

2.4.1. Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi tiroid volümünü, nodül varlığını ve nodül boyutunu belirlemede oldukça hassas bir yöntemdir (169). Ayrıca tanısal işlemler için (USG eşliğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB), tedavi amaçlı (kist aspirasyonu, ethanol enjeksiyonu, lazer terapi), verilen tedavinin etkinliğini, tiroid nodüllerinin boyutunu izlemek, tiroid kanserli hastalarda bölgesel lenf nodlarını operasyon öncesi tespit etmek ve uzun vadeli takiplerde değerlendirmek için kullanılabilir (170,171).

2.4.2. Sintigrafi

^{123}I , ^{131}I ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ perteknetat tiroid bezinin fonksiyonel aktivite ve morfolojisini saptamada, mevcut nodülün fonksiyonel durumunu göstermede yararlıdır.

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemesi büyük guatrların arka servikal ve substernal yayılımlarını belirlemek, tiroid kanserli hastalarda boyun dışı yayılımları göstermek için gerekebilir.

3. BİREYLER ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Evreni

Bu prospektif vaka-kontrol çalışmasına, Başkent Üniversitesi etik inceleme komitesinden onay (onay no: KA09/172) alınarak, Ağustos 2007-Şubat 2009 tarihleri arasında, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi endokrinoloji ve metabolizma bilim dalına obezite nedeniyle başvuran, 18-75 yaş arasında olup metabolik sendrom saptanan 278 ötiroid hasta (92 erkek, 186 kadın) vaka grubu olarak alındı. Kontrol grubu olarak da aile hekimliği polikliniğine genel kontrol amaçlı başvuran ve MS saptanamayan olgular arasından randomizasyon yöntemleri kullanılarak 261 ötiroid birey (80 erkek, 181 kadın) alındı. Vaka ve kontrol gruplarına kabul edilen bütün katılımcılara gönüllü denek bilgilendirme formu okutuldu ve imzaları alındı.

3.2. Vaka ve Kontrol Gruplarının Seçimi

Çalışmanın vaka grubuna yukarıda belirtilen tarihler arasında obezite yakınmasıyla başvuran ve MS saptanan tüm hastalar dışlama kriterleri dikkate alınarak kabul edildi.

Kontrol grubu, MS grubuna alınan denekler yaş gruplarına (<30, 30-39, 40-49, 50-59 ve >60 yaş), cinsiyetlerine (kadın, erkek) ve sigara içme durumlarına (içiyor, içmiyor) göre sınıflara ayrıldıktan sonra, vaka grubuyla grup eşleştirmesi yapılarak belirlendi ve bu bilgilere göre toplandı. Grup eşleştirmesinde yukarıda sayılan eşleştirme kriterlerine göre gereken rakamı aşan denekler ve kontrol grubundaki ilgili sınıflardan dışlanacak olan hastalar rasgelelik yöntemiyle belirlenerek çalışmadan dışlanmışlardır.

3.3. Çalışmaya Kabul ve Dışlama Kriterleri

Hem vaka hem de kontrol grubundaki hastalarda TSH (0,35-4,0 mIU/L), sT3 (1,71-4,71 pg/ml) ve sT4 (0,8-1,9 ng/ml) seviyeleri normal referans sınırları içinde ise ötiroidizm olarak tanımlandı.

Metabolik sendrom NCEP ATP III kriterlerine göre belirlendi (18). Buna göre tanı için gerekli 5 kriterden [açlık plazma glikoz düzeylerinde artış (>110 mg/dl), visceral obezite (bel çevresi kadınlarda >88 cm ve erkeklerde >102 cm), hipertansiyon (>130/85 mmHg), hipertrigliseridemi (\geq 150 mg/dl) ve HDL kolesterol düşüklüğü (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl)] en az 3 tanesinin olması durumunda MS tanısı konuldu.

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

3.4. Vaka ve Kontrol Grubuna Uygulanan Değerlendirmeler

Çalışmaya başlamadan önce vaka ve kontrol grubuna kabul edilen bütün hastaların medikal öyküleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı, elektrokardiyogramları çekildi. Kan basınçları aynı sfingomanometre ile hastalar açken ve en az 10 dakika dinlendikten sonra 3 dakika ara ile 2 kez ölçüldü ve ölçümlerin ortalaması alındı. Boy standart medikal dikey boy ölçer, kilo standart tıbbi baskül ve bel çevresi standart mezür ile ölçüldü. Hastaların bel çevresi tüm giysiler çıkartıldıktan sonra 10.kosta ile iliak krest arasındaki en girintili yerden solunumun orta kısmında iken ölçüm yapıldı. BMI = kilo (kg)/ boy² (m²) olarak her denek için ayrı ayrı hesaplandı. Çalışmaya alınanların yağ kütlesi (FM), %yağ (%FM) ve yağsız kas kütelleri (FFM) vücut kompozisyon analizörü ile (Tanita TBF-300, Tanita Corp., Tokyo,Japan) bakıldı.

3.5. Laboratuvar Analizleri

Hastalar 12 saatlik açlıktan sonra, sabah saat 8:00-9:00 arasında, venöz kan örnekleri alınarak açlık plazma glukozu (APG), insülin, HDL-K, LDL-K, TG, sT3, sT4, TSH, anti-mikrozomal antikör (AMA) ve anti-tiroglobulin antikör (ATA),AST, ALT, Cr düzeylerine bakıldı. İnsülin direnci Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanan Homeostasis Model Assessment (HOMA) sistemine göre aşağıdaki gibi ölçüldü:

$$HOMA-IR= [açlık plazma insülin (IU/ml) x açlık plazma glukozu (mmol/L)] /22,5$$

Serum glukoz düzeyi glukoz oksidaz tekniği ile (Roche Diagnostics GmhB, Mannheim, Germany); HDL-K, LDL-K, TG, AST, ALT, Cr seviyeleri Roche Molecular Biochemicals Mannheim, Alman firmasının Hitachi Modular System (Roche Diagnostics GmhB) cihazında enzimatik yöntemlerle direkt kantitatif tayini yapıldı. Serum insülin

düzeyleri solid-faz kompetitif chemiluminescent enzim immünoassay ile ölçüldü (Bio-DPC Diagnostic products Corporation Los Angeles, USA, Immulite 2000 cihazında). sT3, sT4, TSH düzeyleri otomatik analizörde immunochemoluminescent ölçüm kullanılarak (Bio-DPC Diagnostic products Corporation Los Angeles, USA, Immulite 2000 cihazında) belirlendi. Antitiroglobulin antikor (normal aralığı <40 IU/ml) ve AMA (normal aralığı < 50 IU/ml) ticari kitler kullanılarak immunochemoluminescent yöntemiyle (Bio-DPC Diagnostic products Corporation Los Angeles, USA firmasının Immulite 2000 cihazında) çalışıldı.

Metabolik sendrom ve kontrol grubundaki deneklerin hepsine Tiroid USG yapıldı. Tiroid USG tek uzman tarafından 10-MHz lineer prob (Logic 5 Pro, GE Medical Systems, WI, USA) kullanılarak yapıldı. Tiroid bezinin ve nodüllerin volümü aşağıda görülen elipsoid formüle göre hesaplandı (172):

$$\text{Volüm (ml)} = \text{Derinlik (cm)} \times \text{Genişlik (cm)} \times \text{Uzunluk (cm)} \times \pi/6$$

Ultrasonografi ile saptanan nodüler lezyonlardan, boyutu ≥ 3 mm olanlar tiroid nodülü olarak kayıt edildi. Hasta ve kontrol grubunda tiroid nodül boyutu ≥ 10 mm olanlardan, kabul edenlere, USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapıldı.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmanın verileri SPSS 11.0 (Statistical Package for the Social Sciences, version 11.0, SSPS Inc., Chicago) istatistik programına aktarıldı. Veri kontrolü ve analizler bu programda yapıldı. Çalışmanın demografik verileri frekans analizleri, ortanca, ortalama ve standart sapma ile, sayımsal veriler ise ki-kare, student-t testleri ile değerlendirildi. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analizi testi kullanıldı. Tüm değerlendirmelerde %95 güven aralığında $p < 0,05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tiroid nodül prediktörleri multivariate binary logistic regresyon analizi ile değerlendirildi. Bu değerlendirme için univariate analizde $p \leq 0,20$ olan değişkenler seçilerek kurulan multivariate modele dahil edildi.

Bel çevresi ve BMI ile İD ve açlık serum insülin seviyeleri arasındaki mükemmel colinearity nedeniyle BMI ve açlık serum insülin seviyeleri analizden çıkarıldı. Tiroid volümünün bağımsız prediktörlerinin değerlendirilmesinde multiple linear regresyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 539 hasta alındı (MS grubu n=278, kontrol grubu n=261). Vaka grubunda 92 (%53,5) erkek ve 186 (%50,7) kadın vardı. Kontrol grubunda ise 80 (%46,5) erkek, 181 (%49,3) kadın vardı. Vaka ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, sigara ve alkol alışkanlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo.2 ve.3).

Tablo 2: Vaka ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyete durumlarına göre dağılımı

| | | MS (+) Grup | | | MS (-) Grup | | | P |
|-------------------------------------|-------|-------------|-----------|--------------|-------------|-----------|--------------|-------|
| | | % (n) | Ort ± SD | Aralık (yaş) | % (n) | Ort ± SD | Aralık (yaş) | |
| Yaşa Göre Genel (sattır yüzdesi) | Genel | 51,6 (278) | 43±13,7 | 18-70 | 48,4 (261) | 42,3±13,5 | 18-74 | 0,562 |
| | Erkek | 53,5 (92) | 41,4±14 | 18-70 | 46,5 (80) | 42,3±14 | 18-74 | 0,659 |
| | Kadın | 50,7 (186) | 43,8±13,5 | 18-68 | 49,3 (181) | 42,3±13,2 | 18-66 | 0,289 |
| Yaş Gruplarına Göre (sütun yüzdesi) | <30 | 18,7 (52) | 23,6±3,8 | 18-29 | 18,8 (49) | 24,3±3,7 | 18-29 | |
| | 30-39 | 27,7 (77) | 35,3±3,4 | 30-39 | 27,6 (72) | 33,7±3,0 | 30-39 | |
| | 40-49 | 16,9 (47) | 45±3,1 | 40-49 | 17,2 (45) | 44,2±3,1 | 40-49 | 1,000 |
| | 50-59 | 21,9 (61) | 54±2,5 | 50-59 | 22,2 (58) | 53,9±2,8 | 50-59 | |
| | >60 | 14,7 (41) | 63,5±2,7 | 60-70 | 14,2 (37) | 62,7±3,1 | 60-74 | |
| Cinsiyet %(n) | Erkek | 30,7 (80) | | | 33,1 (92) | | | 0,579 |
| | Kadın | 69,3 (181) | | | 66,9 (186) | | | |

MS;Metabolik Sendrom

Tablo.3 Vaka ve kontrol gruplardaki deneklerin alkol ve sigara alışkanlığı durumlarına göre dağılımı

| | | MS (+) Grup | | | | | MS (-) Grup | | | | | P |
|--------|---------|-------------|----|-------|-----|----------------|-------------|----|-------|-----|----------------|-------|
| | | Erkek | | Kadın | | Toplam Satır % | Erkek | | Kadın | | Toplam Satır % | |
| | | % | n | % | n | | % (n) | % | n | % | | |
| Sigara | İçen | 34,8 | 32 | 26,3 | 49 | 57 (81) | 35 | 28 | 18,2 | 33 | 43 (61) | 0,143 |
| | İçmeyen | 65,2 | 60 | 73,7 | 137 | 49,6 (197) | 65 | 52 | 81,8 | 148 | 50,4 (200) | |
| Toplam | | 100 | 92 | 100 | 186 | | 100 | 80 | 100 | 181 | | |
| | | p=0,162 | | | | | p=0,004 | | | | | |
| Alkol | İçen | 5,4 | 5 | 0,5 | 1 | 75 (6) | 2,5 | 2 | 0 | 0 | 25 (2) | 0,287 |
| | İçmeyen | 94,6 | 87 | 99,5 | 185 | 51,2 (272) | 97,5 | 78 | 100 | 181 | 48,8 (259) | |
| Toplam | | 100 | 92 | 100 | 186 | | 100 | 80 | 100 | 181 | | |
| | | p=0,016 | | | | | p=0,093 | | | | | |

MS;Metabolik Sendrom

Gruplar arasında bireysel komorbiditelere bakıldığında MS grubunda HT ve HL'nin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, KAH yönünden gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo.4). Ailesel komorbiditelere bakıldığında MS grubunda ailesel HL, KAH ve DM'un anlamlı olarak yüksek olduğu, ailesel KAH ve tiroid hastalığı yönünden gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo.4).

Tablo 4: Vaka ve kontrol gruplardaki deneklerin ailesel ve bireysel komorbidite durumlarına göre dağılımı

| Komorbidite tipi | Hastalık | MS(+) | | MS(-) | | p |
|----------------------|----------|-------|-----|-------|----|----------|
| | | % | n | % | n | |
| Bireysel komorbidite | HT | 55,8 | 155 | 8,8 | 23 | < 0,0001 |
| | HL | 41,7 | 116 | 9,6 | 25 | < 0,0001 |
| | KAH | 3,6 | 10 | 1,5 | 4 | 0,177 |
| Ailesel komorbidite | AHT | 46 | 128 | 37,9 | 99 | 0,067 |
| | AHL | 19,8 | 55 | 13 | 34 | 0,037 |
| | ADM | 41,7 | 116 | 32,2 | 84 | 0,026 |
| | AKAH | 41,4 | 115 | 28,7 | 75 | 0,002 |
| | ATH | 19,8 | 55 | 19,9 | 52 | 1,000 |

MS;Metabolik Sendrom, HT; Hipertansiyon, HL; Hiperlipidemi, KAH; Koroner Arter Hastalığı, AHT; Ailesel Hipertansiyon, AHL; Ailesel Hiperlipidemi, AKAH; Ailesel Koroner Arter Hastalığı, ATH; Ailesel Tiroid Hastalığı

Gruplar antropometrik ölçümler, laboratuvar değerleri ve Tiroid USG bulgularına göre karşılaştırıldı (Tablo.5). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, MS grubunda HT, HL, LDL, TG, açlık kan şekeri, açlık insülini, HOMA-IR, İD, BMI, bel çevresi, yağ kitlesi ve kas kitlesi anlamlı olarak yüksek, HDL ise anlamlı olarak düşük saptandı. Tiroid volümü, nodül sıklığı ve TSH düzeyleri MS grubunda anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p=0,0001; p=0,0001; p=0,0001).

Tablo 5: Vaka ve Kontrol grupları arasındaki laboratuvar ve ultrasonografik verilerin karşılaştırılması

| | MS(+) Ort. ± SD / %(n) | MS(-) Ort. ± SD | p |
|--------------------------|---------------------------|--------------------|----------|
| APG (mg/dl) | 101,89±13,62 | 90,996±10,31 | < 0,0001 |
| HT | %55,8 (23) | %8,8 (155) | < 0,0001 |
| HL | %41,7 (116) | %9,6 (25) | < 0,0001 |
| HDL (mg/dl) | 40,29±10,17 | 50,37±13,51 | < 0,0001 |
| LDL (mg/dl) | 134,54±31,28 | 122,36±35,34 | < 0,0001 |
| TG (mg/dl) | 174,75±81,49 | 101,88±51,16 | < 0,0001 |
| İnsülin (IU/ml) | 14,55±10,21 | 7,06±6,38 | < 0,0001 |
| HOMA-IR | 3,68±2,76 | 1,64±1,52 | < 0,0001 |
| İD | %70,4(188) | %8,0(21) | < 0,0001 |
| BMI (kg/m ²) | 32,86±5,49 | 26,50±5,14 | < 0,0001 |
| BÇ (cm) | 104,67±12,15 | 87,16±13,00 | < 0,0001 |
| FFM (kg) | 54,11±11,26 | 47,96±7,25 | < 0,0001 |
| FM (kg) | 34,51±10,65 | 29,90±10,73 | 0,016 |
| FAT % | 37,85±7,46 | 36,75±7,42 | 0,405 |
| sT3 (pg/ml) | 2,95±0,5785 | 2,80±0,42 | 0,052 |
| sT4 (ng/ml) | 1,13±0,18 | 1,10±0,20 | 0,195 |
| TSH (mIU/L) | 1,56±0,85 | 1,33±0,73 | <0,0001 |
| Tiroid Volümü (ml) | 17,51±5,50 | 12,23±4,16 | <0,0001 |
| Nödül Volüm Toplamı (ml) | 0,23±0,20 | 0,36±0,40 | 0,012 |
| Nodül | %50,4(140) | %14,6(38) | <0,0001 |

APG;Açlık Plazma Glukozu,HT;Hipertansiyon, HL;Hiperlipidemi, HOMA-IR; Homeostasis Model Assessment, İD; İnsülin Direnci, BMI; Vücut Kitle İndeksi, BÇ; Bel Çevresi, FM; Yağ Kütlesi, FFM; Yağsız Kas Kütlesi, FAT%; Yağ Yüzdesi, sT3; serbest T3, sT4; serbest T4, TSH;Tiroid Stimülatör Hormon

Metabolik Sendrom ve kontrol grupları yaşlara göre <30, 30-39, 40-49, 50-59, >60 yaş olmak üzere alt gruplara ayrılarak karşılaştırıldı. Bütün yaş gruplarında da MS olanlarda tiroid volümü ve nodül sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (bütün yaş gruplarında hem tiroid volümü hem de tiroid nodül sıklığı için p<0,0001). Yine yaş gruplarına göre bakıldığında İD olanlarda tiroid volüm ve nodül sıklığının anlamlı olarak artmış olduğu görüldü (Tablo.6). İD varlığında tiroid nodül gelişimi için tahmini rölatif riskin 3,2 (CI %95) olduğu saptandı

Tablo 6: Yaş gruplarına göre İD, tiroid nodül ve tiroid volüm ilişkisi

| yaş grupları | İD(+) tiroid nodül | İD(-) tiroid nodül | p (nodül) | İD(+) tiroid volüm (ml) | İD(-) tiroid volüm (ml) | p (volüm) |
|--------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------|
| <30 | 38,50% | 10,30% | 0,001 | 17,87±4,76 | 13,3±3,60 | < 0,0001 |
| 30-39 | 37,30% | 13,60% | 0,001 | 17,9±5,47 | 13,83±4,49 | < 0,0001 |
| 40-49 | 50% | 23,10% | 0,008 | 18,1±5,22 | 13,84±5,85 | 0,001 |
| 50-59 | 59,60% | 37,50% | 0,015 | 18,11±5,86 | 13,47±5,45 | < 0,0001 |
| >60 | 65,40% | 30,60% | 0,004 | 14,88±6,14 | 11,3±5,29 | 0,017 |
| Genel | 48,30% | 22,60% | < 0,0001 | 17,64±5,48 | 13,26±4,99 | < 0,0001 |

İD; İnsülin Direnci

Tanımlanan yaş grupları arasında İD ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak yaş gruplarına ayırmadan bakıldığında İD, erkeklerde küçük ama istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,043$) olarak daha fazla görülmekteydi. Nodül sıklığı yönünden hem genel populasyonda hem de yaş gruplarında cinsiyet yönünden anlamlı fark bulunmadı.

TSH ile MS komponentleri içinde yalnızca BÇ ile anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0,118$ $p=0,007$). Ayrıca TSH ile BMI, FM ve tiroid volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon varken (sırasıyla, $r=0,176$ $p=< 0,0001$; $r=0,164$ $p=0,042$; $r=0,146$ $p=0,001$) insülin, APG, HOMA-IR, HDL, LDL, TG, HT ve İD ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı (Tablo.7).

Tiroid volüm ve nodülün her ikisinin de MS bileşenlerinden BÇ, APG, TG ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu, ayrıca BMI, insülin, HOMA-IR, İD ile de anlamlı ilişkili olduğu görüldü (Tablo.7 ve.8). HT bulunmasında tiroid volüm ($14,2±5,1$ ml vs $16,5±6,1$ ml $p<0,0001$) ve tiroid nodülü varlığı ile ($\%22,7$ vs $\%53,9$ $p< 0,0001$) anlamlı ilişkili olduğu saptandı (Tablo.8). HDL ve FFM tiroid volümü ile pozitif korele iken, tiroid nodülü ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo.7 ve.8). Tiroid nodülü ile TSH arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,60$).

Çalışmaya alınan 539 bireyin 396'sında ($\%73,5$) $BMI\geq 25$ (kg/m^2) iken, 143'ünde ($\%26,5$) $BMI<25$ (kg/m^2) idi. Tiroid parametreleri obez olan ve olmayanlarda karşılaştırıldığında obezitenin sadece TSH, tiroid nodülü ve volümü ile anlamlı ilişkili olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0,028$; $p=0,000$; $p=0,000$).

Tablo 7: MS komponentlerinin TSH ve tiroid volümü ile ilişkisi

| | Tiroid volümü (ml) | | TSH (mIU/L) | |
|--------------------------|--------------------|--------|-------------|-------|
| | p | r | p | r |
| BÇ (cm) | <0,0001 | 0,458 | 0,007 | 0,118 |
| APG (mg/dl) | 0,001 | 0,146 | 0,834 | 0,009 |
| HDL (mg/dl) | <0,0001 | -0,214 | 0,533 | -0,29 |
| TG (mg/dl) | <0,0001 | -0,018 | 0,415 | 0,036 |
| LDL (mg/dl) | 0,707 | 0,304 | 0,282 | -0,49 |
| Açlık insülin (IU/ml) | <0,0001 | 0,246 | 0,929 | 0,004 |
| HOMA-IR | <0,0001 | 0,215 | 0,87 | 0,008 |
| BMI (kg/m ²) | <0,0001 | 0,355 | <0,0001 | 0,176 |
| FM (kg) | 0,444 | 0,064 | 0,042 | 0,164 |
| FFM (kg) | 0,002 | 0,256 | 0,053 | 0,157 |

BÇ;Bel Çevresi, APG;Açlık Plazma Glukozu, HDL;High-Density Lipoprotein, TG;Trigliserid, LDL;Low-Density Lipoprotein, HOMA-IR; Homeostasis Model Assessment, BMI;Vücut Kitle İndeksi, FM;Yağ Kütlesi, FFM;Yağsız Kas Kütlesi.

Tablo 8. MS komponentlerinin tiroid nodülü ile ilişkisi

| | Tiroid nodül | | |
|--------------------------|--------------|------------|---------|
| | (-) | (+) | p |
| BÇ (cm) | 94,3±15,5 | 101,0±13,9 | <0,0001 |
| APG (mg/dl) | 94,1±12,1 | 101,6±14,2 | <0,0001 |
| HDL (mg/dl) | 45,1±12,8 | 43,4±12,5 | 0,16 |
| TG (mg/dl) | 134,5±76,3 | 156,5±80,5 | 0,003 |
| HT (%) | 22,70 | 53,90 | <0,0001 |
| LDL (mg/dl) | 126,6±34,6 | 133,9±31,4 | 0,022 |
| Açlık insülin (IU/ml) | 11,0±9,7 | 13,5±9,6 | <0,0001 |
| HOMA-IR | 2,7±2,6 | 3,4±2,5 | 0,007 |
| İD (%) | 22,60 | 48,30 | <0,0001 |
| BMI (kg/m ²) | 28,9±6,1 | 31,2±6,1 | <0,0001 |
| FM (kg) | 32,3±11,0 | 34,5±10,5 | 0,22 |
| FFM (kg) | 52,4±11,0 | 52,3±10,1 | 0,96 |
| TSH (mIU/L) | 1,4±0,8 | 1,4±0,8 | 0,606 |

BÇ; Bel Çevresi, APG; Açlık Plazma Glukozu, HOMA-IR; Homeostasis Model Assessment, İD; İnsülin Direnci, BMI; Vücut Kitle İndeksi, FM; Yağ Kütlesi, FFM; Yağsız Kas Kütlesi, HDL;High-Density Lipoprotein, TG; Triglicerid, LDL;Low-Density Lipoprotein, HT;Hipertansiyon

Tiroid volümünün bağımsız prediktörlerini belirlemek için multipl regresyon analizi yapıldı. Univariate analizde $p \leq 0,20$ olan değişkenler son multivariate modele alındı. Multivariate analizde BÇ, İD ve serum TG'nin tiroid volümü ile bağımsız korele olduğu saptandı (sırasıyla, $\beta=0,33$, $p<0,0001$; $\beta=0,14$, $p=0,006$; $\beta=0,15$, $p=0,002$) (Tablo-

9). Tiroid nodül formasyonunun prediktörleri multivariate binary logistic regresyon analizi ile değerlendirildi. Multivariate modelde İD, HT ve AKŞ 'nin tiroid nodül formasyonu ile bağımsız korele olarak kaldı (sırasıyla, $\beta=0,62$, $p=0,005$; $\beta=1,04$, $p=<0,0001$; $\beta=0,002$, $p=0,035$) (Tablo-10). Nodül formasyonu için İD bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü.

Tablo-9 Tiroid volümünün multipl regresyon analizi sonrası belirleyicileri

| Tiroid Volüm | | | | |
|---------------------|-------------|------------------|----------|----------|
| | Beta | St. Error | t | p |
| BÇ | 0,332 | 0,018 | 6,802 | <0,0001 |
| TG | 0,145 | 0,003 | 3,182 | 0,002 |
| İD | 0,138 | 0,566 | 2,774 | 0,006 |

BÇ; Bel Çevresi, TG; Trigliserid, İD; İnsülin Direnci

Tablo-10 Tiroid nodüllerinin multipl regresyon analizi sonrası belirleyicileri

| Tiroid nodülü | | | | |
|----------------------|-------------|------------------|----------|--------------------|
| | Beta | St. Error | p | OR (%95 CI) |
| HT | 1,035 | 0,217 | <0,001 | 2,81 (1,84-4,31) |
| APG | 0,018 | 0,009 | 0,035 | 1,02 (1,00-1,04) |
| İD | 0,623 | 0,222 | 0,005 | 1,87 (1,21-2,88) |

OR; Odds Ratio CI; Confidence Interval for B, HT; Hipertansiyon, APG; Açlık Plazma Glukozu, İD; İnsülin Direnci

Tiroid nodüllerinden ≥ 1 cm olanlar USG eşliğinde TİİAB yapıldı. MS ve İD olan grupta tiroid nodülü olan 38 hastanın 3'ünde tiroid kanseri saptanırken(%7,9), MS ve İD olmayan kontrol grubunda TİİAB yapılan bireylerin (n=22) hiçbirinde kanser yoktu.

5. TARTIŞMA

MS insülin direnci ile başlayan abdominal obezite, bozulmuş glukoz metabolizması, lipid anormallikleri, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik hastalıkların birbirine eklendiği, yaygın mortalite ve morbidite nedeni olan bir endokrinopatidir. Tiroid hormonlarının da, enerji homeostazisi, lipid ve glukoz metabolizması, ve kan basıncı üzerinde pek çok etkisi bulunmaktadır (130-134). Böylece serum tiroid hormonları ve MS parametreleri arasında bir ilişki olabileceği belirtilmektedir. Günümüzde ötiroid bireylerde MS ve/veya İD ile tiroid hormonları arasında bir ilişkinin olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (6,7,12,136). Sonuç olarak MS veya ilişkili komponentleri ile tiroidin fonksiyonel/morfolojik anormallikleri arasında olabilecek bir ilişki araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Bizim de amacımız MS bulunan ve bulunmayan bireyleri tiroid fonksiyon, volüm ve nodül prevalansı yönünden karşılaştırmaktır.

Çalışmamızda serum sT4 ve sT3 seviyeleri ile MS varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Fakat serum TSH seviyelerinin MS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. TSH düzeyleri ile BÇ ve BMI arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı. Böylece bu bulgular daha önce öne sürülen hipotalamus-hipofiz-tiroid ve adipoz dokuyu içeren aksın bozulmuş olabileceği savını desteklemektedir (164,173).

Daha önceleri gerçekleştirilen ve obez hastalarda tiroid fonksiyon parametrelerini değerlendiren çalışmalarda, çelişkili bulgular bildirilmesine rağmen, serum TSH seviyelerinin normal sınırlarda olsa bile obez hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (4,6,8,140,141).

Obezite ve serum serbest tiroid hormonları ile ilgili olarak değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Buna göre obez hastalarda ya artmış yada azalmış serum sT3 veya sT4 konsantrasyonları tespit edilmiştir (4,6,141). Bu farklılığın en olası nedeni, çalışmaların dizaynında ve iyot alımı ile obezite derecesindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Pek çok çalışmada MS'da ötiroid sınırlarda düşük/normal sT4 seviyeleri ile lipid anormallikleri ve artmış İD arasında ilişki saptamışlardır (7,9,174,175). Ayrıca, önceki çalışmalarda düşük/normal sT4 düzeyleri ve/veya artmış TSH seviyelerinin MS ve onun komponentleri ile de anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir (6,8,131).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda adipoz dokudan kaynaklanan bazı hormonal veya humoral mediatörlerin hipotalamo-hipofizer-tiroid (H-P-T) aksını stimüle ettiği ve TSH sekresyonunu arttırdığı ileri sürülmüştür (3-5). Şüphelenilen ana mekanizma leptin ve tiroid hormonları arasındaki muhtemel ilişkidir.

Yağ depolarının miktarına paralel olarak leptin seviyeleri artar. Yağ kitlesi ve leptin seviyeleri arasındaki ilişki doğrusaldan çok eğriseldir ve yağ kitlesi artışı ile leptin çok daha fazla artış gösterir (176). Obez premenapozal kadınlarda spontan diurnal TSH sekresyonu leptin sekresyonu ile ilişkilidir. Obez sağlıklı kadınlarda serum TSH konsantrasyonları BMI ve serum leptin düzeylerinin her ikisi ile ilişkili bulunmuştur (177,178). İn vivo ve in vitro olarak insülinin total leptin düzeylerini arttırdıkları ve İD'e neden oldukları da gösterilmiştir (179). Her iki cinsiyetten 34 hastanın alındığı bir çalışmada, hastaların omental adipoz dokularından yapılan kültürlerde, TSH'nın insan adipoz dokusunda leptin sekresyonunu güçlü stimüle ettiği gösterilmiş ve leptin ve tiroid aksı arasındaki ilişkinin kompleks ve dual olduğu, ve muhtemelen plazmadaki TSH değişikliklerinin leptin pulslarının regülasyonuna katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (161).

Leptinin hipotalamus paraventriküler nükleusunda TRH gen ekspresyonunu module ettiği ve plazma TSH değişikliklerinin leptin pulslarının regülasyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (130,143). Leptinin H-P-T aksı üzerindeki etkileri primer olarak arcuat nükleusdaki leptin-duyarlı nöronlardan TRH nöronları üzerine inhibitör etkileri olan AGRP ve NPY gen ekspresyonunu inhibe etmek ve TRH nöronları üzerine uyarıcı etkileri olan CART ve α -MSH mRNA'yı stimüle etmek olduğu gösterilmiştir (145-153). Leptinin PVN'daki TRH nöronlarını, bu hücrelerdeki leptin reseptörleri yoluyla direkt olarak etkilediği de öne sürülmüştür (142,143,154,155). Sonuç olarak leptinin TRH'yı stimüle ederek TSH düzeylerini arttırabileceği düşünülmektedir.

Adipoz doku büyük bir endokrin organdır, pek çok adipokin üretir ve salınımına neden olur, ve bu adipokinler karaciğer, kas, pankreatik β -hücreler ve beyin gibi diğer dokularda metabolik veya inflamatuvar etki gösterirler (158,159). Güncel çalışmalar, insan ve diğer memeli türlerinde adiposit ve preadipositlerin TSH reseptörlerine (TSHR) sahip olduklarını gösteren inandırıcı kanıtlar sunmuştur (162-164). Adipozitlerde TSH tarafından sinyal üretimi cAMP-bağımlı protein kinaz aktivasyonu aracılığı ile olur (5). İn vivo ve in vitro çalışmalar yağ dokuda TSHR'leri yoluyla TSH'nın etkisinin preadipozitlerden adipozitlere farklılaşmayı ve adipogenezisi indüklemesi ile olduğunu göstermiştir (162,165). TSH adipoz dokudan adipokinlerin sentez ve salınımını direkt indükler

(160,161). TSH'nın adipozitler üzerine direkt etki ederek leptin sekresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (161).

Adipositlerde tiroid sinyalinin transdüksiyonu ve TSHR ekspresyonu iyi dökümanite edilmiştir ve TSH ile adipozite arasındaki pozitif ilişkinin biyolojik önemi olduğu düşünülmektedir.

Böylece MS'da artan yağ kitlesi ile birlikte İD, serum leptin konsantrasyonları üzerine etki ederek TSH artışına katkıda bulunabilir. Leptin ve tiroid aksı arasındaki dual ve kompleks ilişki ile bütün bu resiprokal mekanizmalar beraberinde hipotalamik-hipofizer-tiroid-adipoz aks kavramının oluşumuna neden olabilir. Böyle bir aks, bir feedback sistemi gerektirecektir ve böylece serum TSH ve adipozite arasındaki pozitif ilişki tersinden de yorumlanabilecektir.

MS nedeniyle sirkülasyondaki artmış sitokinler tiroid fonksiyonunu ya hipotalamik, hipofizer ya da tiroid seviyesinde suprese edebileceğide raporlanmıştır (175).

Nedensel ilişki ortaya konamamasına rağmen, pek çok çalışma VKİ ve tiroid volümü arasında da ilişki olduğunu göstermektedir. Bu çalışmaların çoğunda tiroid volümünün VKİ ile pozitif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (180-182). Tiroid hücrelerinin büyümesi ve diferansiasyonunun düzenlenmesinde önemli rolü olan major hormon TSH'dır (183).

Bizim çalışmamız da, MS'lu hastalarda tiroid volümü artışı için serum TSH artışının bağımsız bir risk faktörü olduğunu teyit etmiştir. Tiroid volüm artışının, TSH'nın yanı sıra MS'un bütün komponentleri ve İD ile de anlamlı ilişkili olduğunu gördük. Multipl regresyon analizinde ise tiroid volümü ile BÇ, TG ve İD arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin devam ettiği görüldü. Bununla birlikte tiroid nodül formasyonu ve TSH arasında bir ilişki saptayamadık. Aynı zamanda tiroid nodül formasyonunun MS'un dört komponenti (BÇ, AKŞ, HT,TG) ve İD ile anlamlı ilişkili olduğunu gördük. Ayrıca multivariate analizde de, tiroid nodül formasyonuna katkıda bulunabilecek değişkenler arasından İD'nin nodül formasyon artışı ile ilişkili olduğu, TSH'nın ise etki etmediğini tespit ettik. İD olanlarda olmayanlara göre tiroid nodül formasyonu gelişimi için tahmini rölatif riskin 3,2 (CI%95) olduğu saptadık. Bizim çalışmamızdaki bulgular, MS'lu hastalarda tiroid volüm artışının serum TSH artışı ile ilişkili olmasına karşın tiroid nodül formasyonunun TSH'dan bağımsız mekanizmalarla oluşabileceğini düşündürmektedir. Bizim verilerimiz, MS'la ilişkili komponentler ile İD'nin tiroid volüm ve nodül prevalansı artışına katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Rezzenico ve arkadaşları da, İD bulunan hastaların kontrol grubuna göre tiroid nodül formasyonu için artmış risk ve daha büyük tiroid volümü olduğunu raporlamışlar ve dolaşımdaki artmış insülin seviyelerinin tiroid nodül ve tiroid proliferasyonunda artışa neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (12). Bizim çalışmamızda da, Rezzenico ve arkadaşlarının bulgularını destekler şekilde, İD olan bireylerde anlamlı olarak artmış tiroid volümü ve tiroid nodülü belirlendi. Altta yatan olası mekanizmanın TSH ve co-mitojenik faktörler olan insülin ve/veya IGF-1'in ortak aktivitesi olduğu düşünülmektedir.

Tirod hücre fonksiyon ve proliferasyonunun ana düzenleyicisi TSH'dır ve tiroid hücre siklusunun progresyonu, TSH ve insülin ve/veya IGF-1'in ortak aktivitesine bağlıdır ki bunlar co-mitojenik faktörler olarak fonksiyon göstermektedirler (10,93,110-113). İnsülin büyüme faktörlerinin mitojenik etkinliğinde atırmaktadır. Bu etkisi muhtemelen IRb'yi düşürerek ve IRa'yı arttırarak yapmaktadır. Blackburn, fazla adipozitenin, serbest yağ asitleri ve sitokinleri arttırarak, İD ve hiperinsülinemiye neden olabileceğini ve apoptozisi azaltabileceğini ve bazı hücre tiplerinin proliferasyonuna neden olabileceğini bildirmiştir. Hiperinsülinemiye bağlı olarak IGF bağlayan protein 1 (IGFBP1) ve IGFBP2' nin azalması IGF-1 de artışa neden olarak yukarıda sayılan durumların ortaya çıkmasına neden olabilir. Böylece, İD komponentleri arasına, kanserin eklenebileceği ve İD'nin orantısız şekilde artmış riske neden olduğu ifade edilmektedir (29-31).

İnsülin-like growth faktörler (IGF) pek çok dokuda üretilmektedir ve bu dokularda otokrin/parakrin yolla hücrelerin proliferasyon ve diferansiasyonunda önemli rol oynadıkları ileri sürülmüştür (184). İnsülin-like growth faktör-1 tirositlerin TSH aracılığı ile olan proliferasyonu üzerinde etkilidir. İnsülin/IGF-1 sinyal yolağının, tiroid gen ekspresyonu regülasyonunu modüle ettiği biliniyor ve buna ek olarak tirosit proliferasyon ve diferansiasyonunda etkili önemli bir cofaktör olduğuda düşünülmektedir (185). Hücre kültürlerinde insülin varlığında TSH'nın mitojenik etkilerinin olduğu iyi bilinmektedir ve aynı zamanda apoptotik hücre ölümünde baskılamaktadır (186). Önceki çalışmalarda, tirosit kültürlerinde ve insan tiroid dokusunda, IGF-1R ve IR'lerinin varlığı gösterilmiştir (10,11). IGF-1 yüksekliği ile karakterize akromegalide yüksek guatr prevalansının bulunması, IGF-1'in in vivo olarak co-mitojenik faktör olarak da aktivitesinin olduğunu göstermektedir(114). Dahası, tiroide IGF-1 ve IGF-1R aşırı ekspresyonu olan transgenik farelerin daha düşük TSH gereksinimi ve guatra sahip oldukları görülmüştür (115). İnsülin ve IGF-1 yüksek derecede homoloji gösteren farklı reseptörlere bağlanırlar ve bir ortak intrasellüler yolağı paylaşırlar. Hem IGF-1R hem de IR'lerinin aktivasyonu intrasellüler

tirozin kinaz yolağı ile IRS-1'in fosforilasyonuna neden olur (117,118). IRS-1 aşırı ekspresyonu malign transformasyonla ilişkilidir (121). Böylece, IRS-1 hücre proliferasyonu ve diferasyonunda önemli bir role sahiptir. Hücre kültürlerinde TSH cAMP yoluyla IR ekspresyonunu pozitif olarak module etmekte, ek olarak IR ve IGF-1R otofosforilasyonunu arttırmaktadır (10,122). FRTL-5 hücrelerinde TSH cAMP kaskadı yoluyla IR substratlarını module etmektedir (123)(115). TSH'nın indüklediğı tiroid mitogenezinde, insülin ve IGF-1 gerekli olduğı için, TSH onların ortak intrasellüler substratlarını regüle ediyor olabilir. Bir diğeri olasılık, IR'nün kronik aktivasyonu, IRS-1 down-regülasyonuna izin vermiyor olabilir. IRS-2'de olasılıkla guatrogenesis esnasında ve guatr yerleştikten sonra aktive olmaktadır (124).

Bizim çalışmamızda, İD ve tiroid nodülü olan ve biyopsi yapılan 38 hastanın 3'ünde (%7,9) malignite bulunurken, kontrol grubunda (n=22) yapılan biyopsilerde malignite saptanmadı. Bu çalışma ile aynı periyotta yaptığımız ve henüz yayınlanmamış bir diğeri çalışmamızda, seçilmemiş bir olgu serisinde, biyopsi yapılmış nodüler tiroid hastalığı olan hastalarda (n=628) malignansi saptama oranını %2,9 (n=16) olarak bulduk. Mortalite oranı sabit kalmasına rağmen tiroid kanser insidansı artmış gibi görünmektedir.

Kanser oluşumu parakrin ve/veya otokrin düzenleyici mekanizmaları gerektiren bir yolla ortaya çıkmaktadır. Metabolik sendrom pek çok erişkin kanseri için artmış riskle ilişkilidir. Risk artışı için gerçek moleküler mekanizma ve sorumlu patofizyoloji tam olarak anlaşılammış olmasına karşın, en olası mekanizma İD gibi görünmektedir. Oldukça güncel bir analizde, İD ile diferansiye tiroid kanseri arasında anlamlı bir ilişki olduğı bildirilmiş ve İD'nin artmış prevalansının diğeri tiroid dışı kanserlerde olduğı gibi diferansiye tiroid kanseri gelişiminde de önemli bir risk faktörü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (129). Önceki çalışmalar, insan tiroid karsinomasında artmış IGF-1 ve IGF-1 immünreaktivitesinin IGF-1 mRNA up-regülasyonu ile ilişkili olduğunun direkt kanıtlarını sağlamıştır (187). Bazı çalışmalarda, tiroid tümörlerinde IR, IGF-1R ve IR/IGF-1R hibrid reseptörlerinin aşırı ekspresyonunun oluşabileceğı, bunun tiroid tümorogenezinde önemli bir olay olabileceğı öne sürülmüştür (188-190). Tiroid karsinogenezinin bir erken basamağı olarak tiroid tümörlerinin çoğunda İR'lerinin aşırı eksprese olduğuda gösterilmiştir (32). Günümüzde tiroid kanserlerindeki artış muhtemelen görüntüleme yöntemlerinin düzelmesi, tiroid kanser tanısı için histopatolojik kriterlerin değışmesi ve nükleer görüntüleme ile ilişkili olmasına rağmen, bu artışta diğeri modifiye edilebilir risk faktörlerinin katkısının olup olmadığı araştırılmalıdır (191,192). Bizim çalışmamızdaki örneklem büyüklüğü, gruplar arasındaki malignansi gözlenmesindeki küçük farklılığı

güvenli olarak tespit edemeyebilir. Bu nedenle MS'lu hastalarda tiroid kanser oranının artıp artmadığını gösterecek daha büyük örneklemlerle çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızdaki limitasyonlar bir vaka-kontrol çalışması olması, neden ve etki ilişkisini tam olarak tespit edememesi ve bireylerin genel popülasyondan alınmamasıdır.

6. SONUÇLAR

Bizim çalışmamız hastaneye başvuran bireylerin alındığı bir vaka kontrol çalışmasıdır, fakat bizim bilgilerimize göre MS ve onun komponentleri ile tiroid bezinin morfolojik anormallikleri ile ilişkisini inceleyen en büyük prospektif çalışmadır. Metabolik sendromlu hastalar kontrol grubundaki bireylerle benzer serum sT4 konsantrasyonlarına sahip olmasına rağmen MS'lu hastalarda anlamlı olarak daha yüksek serum TSH seviyelerinin olduğu görüldü. Tiroid volüm ve nodül prevalansının herikiside MS'lu hastalarda artmıştı. Bizim çalışmamız aynı zamanda İD'nin tiroid nodül formasyonu ve tiroid volüm artışı için bir artmış anlamlı relatif risk olduğunuda göstermiştir. Bizim verilerimiz tiroid volüm ve nodül formasyon artışında insülin/IGF-1 aksı ile hiptalamo-pitüiter-tiroid-adipoz aksının önemli rolü olabileceğini vurgulamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Reaven GM. Banting Lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
2. Kokkoris P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Dec;32(4):895-914.
3. Anderlova K, Křemen J, Doležalová R, Housová J, Haluzíková D, Kunešová M, Haluzík M. The influence of very-low-calorie-diet on serum leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in obese women. *Physiol Res* 55: 277-283, 2006.
4. Sari R, Balci MK, Altunbas H, Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Aug;59(2):258-62.
5. Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E, Leibel RL. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1421–32.
6. De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, Trerotoli P, Giorgino R. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:265–9.
7. Roos A, Bakker SJL, Links TP, Gans ROB, and Wolffenbittel BHR. Thyroid Function Is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(2):491–496
8. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and occurrence of obesity in the population. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;90:4019-24.
9. Beom-Jun Kim, Tae Yong Kim, Jung-Min Koh, Hong-Kyu Kim, Joong-Yeol Park, Ki-Up Lee, Young Kee Shong and Won Bae Kim. Relationship between serum FT4 (FT4) levels and metabolic syndrome (MS) and its components in healthy euthyroid subjects. *Clinical Endocrinology* 2009;70: 152–160.
10. Burikhanov R, Coulonval K, Pirson I, Lamy F, Dumont JE, Roger PP. 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. *J Biol Chem* 1996; 271: 29400-29406.
11. Van Keymeulen A, Dumont JE, Roger PP. TSH induces insulin receptors that mediate insulin costimulation of growth in normal human thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279:202-207.

12. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, and Niepomnische H. Introducing the Thyroid Gland as Another Victim of the Insulin Resistance Syndrome. *Thyroid* 2008;18:461-64.
13. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998 Jul;15(7):539-53.
14. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland. World Health Organization 1999.
15. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) *Diabet Med.* 1998 Jul;15(7):539-53.
16. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003 May-Jun;9(3):237-52.
17. Alberti KG, Zimmet P and Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.
18. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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; 285:2486-2497.
19. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 16;287:356-359.
20. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:351-75.
21. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 2004;35:76-81.
22. Onat A, Ceyhan K, Basar A, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: Major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels- a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002;165:285-92.
23. Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, Akbaba M, Guvener N, Ozisik L, Karademir BM. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:230-4.
24. Bayram F, Gundogan K, Ozturk A, Yazıcı C. Prevalence of Metabolic Syndrome in the World and Turkey. *Türkiye Klinikleri J İnt Med Sci* 2006, 2(3):18-24
25. Kereiakes DJ, Willerson JT. Metabolic syndrome epidemic. *Circulation* 2003;108:1552-1553.

26. Sakinen PA, Wahl P, Cushman M, et al. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000;152:897-907.
27. Reaven GM, Bernstein R, Davis B, et al. Nonketotic diabetes mellitus: insulin deficiency or insulin resistance? *Am J Med* 1976;60:80-88.
28. Jee HS, Kim HJ, Lee J. Obesity insulin resistance and cancer risk. *Yonsei Med J* 2005;46:449-55.
29. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2004;27:824-30.
30. Bloomgarden ZT. Second world congress on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:1821-30.
31. Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, et al. Leisure-time physical activity, physical activity, body size and colon cancer in women. Nurses health study resource group. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:948-55.
32. Vella V, Sicca L, Pandini G, Mineo R, Squatrito S, Vigneri R, Belfiore A. The IGF system in thyroid cancer: new concepts. *Mol Pathol* 2001;54:121-24.
33. Grozovsky R, Morales MM, Carvalho DP. Modulação do substrato do receptor de insulina (IRS1) durante a oncogênese. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2003;45(Suppl 1):S99.
34. Dukworth WC. Insulin degradation: mechanism, products and significance. *Endocrin Rev.* 1998;9:319-345.
35. Bergeron JJM, Cruz J, Kahn MN, and Posner PI. Uptake of insulin and other ligands into receptor-rich endocytic components of target cells: The endosomal apparatus. *Ann Rev Physiol.* 1985;47:38.
36. Arner PR, Pollare T, et al. Different aetiologies of type 2 diabetes mellitus in obese and nonobese subjects. *Diabetologia* 1991;34:483-487.
37. Kelley DE, Mokan M, et al. Metabolic pathways of glucose skeletal muscle of lean NIDDM patients. *Diabetes Care* 1993;16:1158-66.
38. DeFronzo RA. The triumvirate: β -cell, muscle or liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-87.
39. Baumann CA, Ribon V, Kanzaki M, Thurmond DC, Mora S, Shigematsu S, et al. CAP defines a second signalling pathway required for insulin-stimulated glucose transport. *Nature* 2000;407:202-7.
40. Cihang SH, Baumann CA, Kanzaki M, et al. Insulin-stimulated GLUT-4 translocation requires the CAP-dependent activation of TC10. *Nature* 2001;410:944-8.
41. Pawson T, Scott JD. Signalling through scaffold, anchoring, and adaptor proteins. *Science* 1999;278:2075-80.

42. Lock LS, Royal I, Naujokas MA, Park M. Identification of an atypical Grb2 carboxyl terminal SH3 domain binding site in Gab docking proteins reveals Grb2-dependent and -independent recruitment of Gab1 to receptor tyrosine kinases. *J Biol Chem* 2000;275:31536-45.
43. Noguchi T, Matozaki T, Inagaki K, et al Tyrosine phosphorylation of p62 Dok induced by cell adhesion and insulin: possible role in cell migration. *EMBO J* 1999;18:1748-60.
44. Sun XJ, Wang L, et al. Role of IRS-2 in insulin and cytokine signaling. *Nature* 1995;377:173-7.
45. Lavan BE, Lane WS, et al. The 60-kDa phosphotyrosine protein insulin treated adipocytes in a new member of the insulin receptor substrate family. *J Biol Chem* 1997;272:11439-43.
46. Araki E, Lipes MA, et al. Alternative pathway of insulin signaling in mice with target disruption of IRS-1 gene. *Nature* 1994;372:186-9.
47. Whitters DJ, Gutierrez JS, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature* 1998;391:900-4.
48. White MF. The insulin signal system: A network of docking protein that mediate insulin action. *Moll Cell Biochem* 1998;182:3-11.
49. Yeh JJ, Gulve EA, et al. The effects of wortmannin on rat skeletal muscle. *J Biol Chem* 1995;270:2107-11.
50. White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E413-422.
51. Alessi DR, James SR, Downes CP, et al. Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase B alpha. *Current Biol* 1997;7:261-9.
52. Aderson KE Coadwell, J Stephens LR, et al. Translocation of PDK-1 to the plasma membrane is important in allowing PDK-1 to activate protein kinase B. *Current Biol* 1998;8:684-91.
53. Alessi DR, Cohen P. Mecanism of activation and function of protein kinase B. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8:55-62.
54. Calera MR, Martinez C, Liu H, et al. Insulin increasas the association of Akt-2 with GLUT-4 containing vesicle. *J Biol Chem* 1998;273:7201-4.
55. Goodyear LJ, Giorgino F, Sherman LA, et al. Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate-1 phosphorylation, and phosphatidylinositol 3-kinase activity are decrease in intact skeletal muscle strips from obese subjects. *J Clin Invest* 1995;95:2195-204.

56. Andjelkovic M, Alessi DR, Meier R, Fernandez A, Lamb NJ, Frech M, et al. Role of translocation in the activation and function of protein kinase B. *J Biol Chem* 1997;272:31515-24.
57. Meier R, Alessi DR, Cron P, Andjelkovic M, Hemmings BA. Mitogenic activation, phosphorylation, and nuclear translocation of protein kinase B. *J Biol Chem* 1997;272:3491-7.
58. Almind K, Bjorbaek C, Vestergaard H, et al. Aminoacid polymorphism of insülin receptor substrate-1 in non-insülin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1993;342:828-32.
59. Hugh H, Sarre TF. Protein kinase C isoenzymes:divergence in signal transduction ? *Biochem J* 1993;291:329-43
60. Kotani K, Ogawa W, et al. Requirement of atypical protein kinase C for insülin stimulation of glucose uptake but for Akt activation in 3T3L1 adipocytes. *Moll Cell Biol* 1998;18:6971-82.
61. Brandyopadhyay G, Standaert ML, et al. Activation of protein kinase C (alpha, beta, delta) by insülin in 3T3L1 cells. *J Biol Chem* 1997;272:2551-8.
62. Hotamıslıgil GS, Peraldi P, Budavari E, et al. IRS-1 mediated inhibition of insülin receptor tyrosine kinase activity in TNF alpha-and obesity-induced insüline resistance. *Science* 1996;271:665-8.
63. De Fea K, Roth RA. Protein kinase C modulation of insülin receptor substrate-1 tyrosine phosphorylation requires serin 612. *Biochemistry* 1997;36:12939-47.
64. Mothe I, VanObberghen E. Phosphorylation of insülin receptor substrate-1 on multiple serin residues, 612, 632, 662, and 731, modulate insülin action. *J Biol Chem* 1994;271:11222-7.
65. Spiegelman BM. PPARg. Adipogenic regulatuar and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998;47:507-14.
66. Goldfine ID. Membrane glycoprotein PC-1 and insülin resistance. *Mol Cell Biochem* 1998;182:177-84.
67. Maddux BA. Membrane glycoprotein PC-1 in the insülin resistance of non-insülin dependent diabetes melitus. *Nature* 1995;373:448-51.
68. Reynet C, Kahn CR. Rad A member of the ras family overexpressed in the muscle of type II diabetic humans. *Science* 1993;262:1441-4.
69. Laville M. Acut regulation by insülin of phosphatidylinositol-3 kinase, Rad, Glut4, and lipoprotein lipase mRNA levels in human muscle. *J Clin Invest* 1996;98:43-9.
70. Hotamıslıgil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-dabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-8.

71. Peraldi P, Spiegelman BM. TNF- α and insulin resistance. Summary and future prospects. *Mol Cell Biochem* 1998;182:169-75.
72. Roth J, Kahn CR, De Meyts P, et al. Receptors for insulin and other peptide hormones in disease states. In Bajaj JS(ed): *Insulin and Metabolism*. Amsterdam, Experta Medica, 1977, pp 73-80.
73. Mosthaf L, Grako K, Dull TJ, Coussens L, Ullrich A, McClain DA. Functionally distinct insulin receptors generated by tissue-specific alternative splicing. *EMBO J*. 1990 Aug;9(8):2409-13.
74. Moller DE, Yokota A, Caro JF, Flier JS. Tissue-specific expression of two alternatively spliced insulin receptor mRNAs in man. *Mol Endocrinol*. 1989 Aug;3(8):1263-9
75. Goldstein BJ, Kahn CR. Analysis of mRNA heterogeneity by ribonuclease H mapping: application to the insulin receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989 Mar 15;159(2):664-9.
76. Seino S, Bell GI. Alternative splicing of human insulin receptor messenger RNA. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989 Feb 28;159(1):312-6.
77. 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 Jun;144(6):2650-8.
78. Louvi A, Accili D, Efstratiadis A. Growth-promoting interaction of IGF-II with the insulin receptor during mouse embryonic development. *Dev Biol*. 1997 Sep 1;189(1):33-48.
79. Pandini G, Frasca F, Mineo R, Sciacca L, Vigneri R, Belfiore A. Insulin/insulin-like growth factor I hybrid receptors have different biological characteristics depending on the insulin receptor isoform involved. *J Biol Chem*. 2002 Oct 18;277(42):39684-95. Epub 2002 Jul 22.
80. Hermus AR, Huysmans DA. Thyroid diseases: Nontoxic diffuse and multinodular goiter. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. *Thyroid* 2005, Chapter:69, S:873
81. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev*. 2003 Feb;24(1):102-32.
82. Beyhan Z. Tiroidin nodüler hastalıkları. Özata M, Yöner A, editör; *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet*, 1.baskı, S95-107 İstanbul medikal yayıncılık, İstanbul, 2006.
83. Lawrence W Jr, Kaplan BJ. Diagnosis and management of patients with thyroid nodules. *J Surg Oncol*. 2002 Jul;80(3):157-70
84. Studer H, Ramelli F. Simple goiter and its variants: euthyroid and hyperthyroid multinodular goiters. *Endocr Rev* 1982;3:40.

85. Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. *Endocr Rev* 1989;10:125.
86. Studer H, Derwahl M. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia--a changing concept: a review focused on the thyroid gland. *Endocr Rev*. 1995 Aug;16(4):411-26.
87. Studer H, Gerber HG. Multinodular goiter. In: DeGroot LJ, Beser M, Burger HG, et al, eds. *Endocrinology*, 3rd ed. Vol. 1. Philadelphia:WB Saunders, 1995:769
88. Peter HJ, Gerber H, Studer H, Smeds S. Pathogenesis of heterogeneity in human multinodular goiter. A study on growth and function of thyroid tissue transplanted onto nude mice. *J Clin Invest*. 1985 Nov;76(5):1992-2002.
89. Smeds S, Peter HJ, Jörtsö E, Gerber H, Studer H. Naturally occurring clones of cells with high intrinsic proliferation potential within the follicular epithelium of mouse thyroids. *Cancer Res*. 1987 Mar 15;47(6):1646-51.
90. Mortensen JD, Woolner LB, Bennet WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 1955 Oct;15(10):1270-80
91. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993 Feb 25;328(8):553-9.
92. Dumont JE, Maenhaut C, Pirson I, Baptist M, Roger PP. Growth factors controlling the thyroid gland. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1991 Dec;5(4):727-54.
93. Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiol Rev*. 1992 Jul;72(3):667-97.
94. Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Clinical review 101: Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Mar;84(3):829-34.
95. Bidey SP, Hill DJ, Eggo MC. Growth factors and goitrogenesis. *J Endocrinol*. 1999 Mar;160(3):321-32.
96. Black EG, Logan A, Davis JR, Sheppard MC. Basic fibroblast growth factor affects DNA synthesis and cell function and activates multiple signalling pathways in rat thyroid FRTL-5 and pituitary GH3 cells. *J Endocrinol*. 1990 Oct;127(1):39-46.
97. Paschke R, Eck T, Herfurth J, Usadel KH. Stimulation of proliferation and inhibition of function of xenotransplanted human thyroid tissue by epidermal growth factor. *J Endocrinol Invest*. 1995 May;18(5):359-63.
98. Minuto F, Barreca A, Del Monte P, Cariola G, Torre GC, Giordano G. Immunoreactive insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-I-binding protein content in human thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 Mar;68(3):621-6.

99. Thompson SD, Franklyn JA, Watkinson JC, Verhaeg JM, Sheppard MC, Eggo MC. Fibroblast growth factors 1 and 2 and fibroblast growth factor receptor 1 are elevated in thyroid hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Apr;83(4):1336-41.
100. Miyakawa M, Saji M, Tsushima T, Wakai K, Shizume K. Thyroid volume and serum thyroglobulin levels in patients with acromegaly: correlation with plasma insulin-like growth factor I levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Nov;67(5):973-8.
101. Gerard CM, Roger PP, Dumont JE. Thyroglobulin gene expression as a differentiation marker in primary cultures of calf thyroid cells. *Mol Cell Endocrinol.* 1989 Jan;61(1):23-35
102. Cheung NW, Lou JC, Boyages SC. Growth hormone does not increase thyroid size in the absence of thyrotropin: a study in adults with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Mar;81(3):1179-83.
103. Milazzo G, La Rosa GL, Catalfamo R, Vigneri R, Belfiore A Effect of TSH in human thyroid cells: evidence for both mitogenic and antimitogenic effects. *J Cell Biochem.* 1992 Jul;49(3):231-8.
104. Nakabayashi K, Matsumi H, Bhalla A, Bae J, Mosselman S, Hsu SY, Hsueh AJ. Thyrostimulin, a heterodimer of two new human glycoprotein hormone subunits, activates the thyroid-stimulating hormone receptor. *J Clin Invest.* 2002 Jun;109(11):1445-52.
105. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocr Rev.* 1992 Aug;13(3):596-611.
106. Takasu N, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T, Shinoda T, Yamada T, Shimizu Y. Stimulation of porcine thyroid cell alkalization and growth by EGF, phorbol ester, and diacylglycerol. *Am J Physiol.* 1990 Mar;258(3 Pt 1):E445-50
107. 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. *Mol Cell Endocrinol.* 1984 Jun;36(1-2):79-93.
108. Pohl V, Roger PP, Christophe D, Pattyn G, Vassart G, Dumont JE. Differentiation expression during proliferative activity induced through different pathways: in situ hybridization study of thyroglobulin gene expression in thyroid epithelial cells. *J Cell Biol.* 1990 Aug;111(2):663-72.
109. Roger P, Taton M, Van Sande J, Dumont JE. Mitogenic effects of thyrotropin and adenosine 3',5'-monophosphate in differentiated normal human thyroid cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Jun;66(6):1158-65.
110. Medina DL, Santisteban P. Thyrotropin-dependent proliferation of in vitro rat thyroid cell systems. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 161-178.
111. Kimura T, Van Keymeulen A, Golstein J, Fusco A, Dumont JE, Roger PP. Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models. *Endocr Rev* 2001; 22:631-656.

112. Deleu S, Pirson I, Coulonval K, Drouin A, Taton M, Clermont F, et al. IGF-1 or insulin, and the TSH cyclic AMP cascade separately control dog and human thyroid cell growth and DNA synthesis, and complement each other in inducing mitogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 149: 41-51.
113. Kimura T, Dumont JE, Fusco A, Golstein J. Insulin and TSH promote growth in size of PC Cl3 rat thyroid cells, possibly via a pathway different from DNA synthesis: comparison with FRTL-5 cells. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 94-103.
114. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 240-245.
115. Clement S, Refetoff S, Robaye B, Dumont JE, Schurmans S. Low TSH requirement and goiter in transgenic mice overexpressing IGF1 and IGF-Ir receptor in the thyroid gland. *Endocrinology* 2001; 142: 5131-5139.
116. Van Obberghen E, Baron V, Delahaye L, Emanuelli B, Filippa N, Giorgetti-Peraldi S, et al. Surfing the insulin signaling web. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 966-977.
117. Myers MG Jr, Grammer TC, Wang LM, Sun XJ, Pierce JH, Blenis J, et al. Insulin receptor substrate-1 mediates phosphatidylinositol 3'-kinase and p70S6k signaling during insulin, insulin-like growth factor-1, and interleukin-4 stimulation. *J Biol Chem* 1994; 269: 28783-28789.
118. LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT Jr. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev* 1995; 16: 143-163.
119. Coulonval K, Vandeput F, Stein RC, Kozma SC, Lamy F, Dumont JE. Phosphatidylinositol 3-kinase, protein kinase B and ribosomal S6 kinases in the stimulation of thyroid epithelial cell proliferation by cAMP and growth factors in the presence of insulin. *Biochem J* 2000; 348 (Pt 2): 351-358.
120. Chang Q, Li Y, White MF, Fletcher JA, Xiao S. Constitutive activation of insulin receptor substrate 1 is a frequent event in human tumors: therapeutic implications. *Cancer Res* 2002; 62: 6035-6038.
121. Tanaka S, Wands JR. A carboxy-terminal truncated insulin receptor substrate-1 dominant negative protein reverses the human hepatocellular carcinoma malignant phenotype. *J Clin Invest* 1996; 98:2100-2108.
122. Condorelli G, Formisano P, Miele C, Beguinot F. Thyrotropin regulates autophosphorylation and kinase activity in both the insulin and the insulin-like growth factor-I receptors in FRTL5 cells. *Endocrinology* 1992; 130: 1615-1625.
123. Ariga M, Nedachi T, Akahori M, Sakamoto H, Ito Y, Hakuno F, et al. Signalling pathways of insulin-like growth factor-I that are augmented by cAMP in FRTL-5 cells. *Biochem J* 2000; 348 (Pt 2): 409-416.
124. Grozovsky R, Morales MM and Carvalho DP. Biphasic modulation of insulin receptor substrate-1 during goitrogenesis. Thyroid IRS-1 expression during goitrogenesis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2007) 40: 679-686

125. Sesti G, Federici M, Hribal ML, Lauro D, Sbraccia P, Lauro R. Defects of the insulin receptor substrate (IRS) system in human metabolic disorders. *FASEB J* 2001; 15: 2099-2111.
126. Cettour-Rose P, Theander-Carrillo C, Asensio C, Klein M, Visser TJ, Burger AG, et al. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilisation, a defect partially corrected by central leptin infusion. *Diabetologia* 2005; 48: 624-633.
127. Belfiore A, Pandini G, Vella V, Squatrito S, Vigneri R. Insulin/IGF-I hybrid receptors play a major role in IGF-I signaling in thyroid cancer. *Biochimie* 1999; 81: 403-407.
128. Frittitta L, Sciacca L, Catalfamo R, Ippolito A, Gangemi P, Pezzino V, et al. Functional insulin receptors are overexpressed in thyroid tumors: is this an early event in thyroid tumorigenesis? *Cancer* 1999; 85: 492-498.
129. Rezzonico JN, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Increased Prevalence of Insulin Resistance in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009 Mar 25.
130. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *European Journal of Pharmacology* 2002; 440: 85–98.
131. Nyrnes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *International Journal of Obesity* 2006;30:100–105.
132. Kutty KM, Bryant DG, Farid NR. Serum lipids in hypothyroidism-a re-evaluation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1978;46:55–56.
133. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85:2993–3001.
134. Torrance CJ, Devente JE, Jones JP, Dohm GL. Effects of thyroid hormone on GLUT4 glucose transporter gene expression and NIDDM in rats. *Endocrinology* 1997; 138:1204–1214.
135. Al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting energy expenditure is sensitive to small dose change in patients with chronic thyroid hormone replacement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82:1118-25.
136. Park HT, Cho GJ, Ahn KH, Shin JH, Hong SC, Kim T, Hur JY, Kim YT, Lee KW, Kim SH. Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. *Maturitas* 2009;
137. Manji N, Boelaert K, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, Franklyn JA. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:125–8.

138. Waterhouse DF, McLaughlin AM, Walsh CD, Sheehan F, O'Shea D. An examination of the relationship between normal range thyrotropin and cardiovascular risk parameters: a study in healthy women. *Thyroid* 2007;17:243–8.
139. Yamashita S, Nakamura T, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani T, et al. Insulin resistance and body fat distribution. *Diabetes Care* 1996;19:287-91.
140. Bastemir M, Akin F, Alkis E, Kaptanoglu B. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss Med Wkly* 2007;137:431–434.
141. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, Habeos IG, Makri MG, Psyrogiannis AI, Kalfarentzos FE, Kyriazopoulou VE. Thyroid Function in Humans with Morbid Obesity. *Thyroid* 16: 73-78, 2006.
142. Zimmermann-Belsing T, Brabant G, Holst JJ, Eldt-Rasmussen U. Circulating leptin and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 149: 257-271, 2003.
143. Guo F, Bakkal K, Minokoshi Y, Hollenberg AN. Leptin signaling targets the thyrotropin-releasing hormone gene promoter in vivo. *Endocrinology* 2004;145:2221-27.
144. Lechan RM, Fekete C. Feedback regulation of thyrotropin-releasing hormone (TRH): mechanisms for the nonthyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest* 2004;27:105–119
145. Fekete C, Sarkar S, Rand WM, Harney JW, Emerson CH, Bianco AC, Lechan RM. Agouti-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis: comparisons between the effect of AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis. *Endocrinology* 2002;143:3846–3853
146. Fekete C, Marks DL, Sarkar S, Emerson CH, Rand WM, Cone RD, Lechan RM. Effect of Agouti-related protein in regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the melanocortin 4 receptor knockout mouse. *Endocrinology* 2004;145:4816–4821
147. Fekete C, Kelly J, Mihaly E, Sarkar S, Rand WM, Legradi G, Emerson CH, Lechan RM. Neuropeptide Y has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocrinology* 2001;142:2606–2613
148. Fekete C, Legradi G, Mihaly E, Huang QH, Tatro JB, Rand WM, Emerson CH, Lechan RM. Melanocyte-stimulating hormone is contained in nerve terminals innervating thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone gene expression. *J Neurosci* 2000; 20:1550–1558

149. Fekete C, Mihaly E, Luo LG, Kelly J, Clausen JT, Mao Q, Rand WM, Moss LG, Kuhar M, Emerson CH, Jackson IM, Lechan RM. Association of cocaine- and amphetamine-regulated transcript-immunoreactive elements with thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and its role in the regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis during fasting. *J Neurosci* 2000;20:9224–9234
150. Ahima RS, Kelly J, Elmquist JK, Flier JS. Distinct physiologic and neuronal responses to decreased leptin and mild hyperleptinemia. *Endocrinology* 1999;140:4923–4931
151. Mizuno TM, Kleopoulos SP, Bergen HT, Roberts JL, Priest CA, Mobbs CV. Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting and in ob/ob and db/db mice, but is stimulated by leptin. *Diabetes* 1998;47:294–297
152. Mizuno TM, Mobbs CV. Hypothalamic agouti-related protein Messenger ribonucleic acid is inhibited by leptin and stimulated by fasting. *Endocrinology* 1999;140:814–817
153. Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, Schwartz MW. Coexpression of Agrp and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat Neurosci* 1998;1:271–272
154. Nilni EA, Vaslet C, Harris M, Hollenberg A, Bjorbak C, Flier JS. Leptin regulates prothyrotropin-releasing hormone biosynthesis. Evidence for direct and indirect pathways. *J Biol Chem* 2000;275:36124–36133
155. Huo L, Munzberg H, Nilni EA, Bjorbaek C. Role of signal transducer and activator of transcription 3 in regulation of hypothalamic TRH gene expression by leptin. *Endocrinology* 2004;145:2516–2523
156. Reinehr T, Kratzsch J, Kiess W, Andler A. Circulating soluble leptin receptor, leptin, and insulin resistance before and after weight loss in obese children. *Int J Obes* 2005; 29: 1230–1235.
157. Mantzoros CS, Ozata M, Negrao AB, Suchard MA, Ziotopoulou M, Caglayan S, Elashoff RM, Cogswell RJ, Negro P, Liberty V, Wong ML, Veldhuis J, Ozdemir IC, Gold PW, Flier JS, Licinio J. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3284–3291.
158. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The Adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144:3765–73.
159. Cristina M. Rondinone. Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. *Endocrine* 2006;29:81–90.
160. Antunes TT, Gagnon A, Chen B, Pacini F, Smith TJ, Sorisky A. Interleukin-6 release from human abdominal adipose cells is regulated by thyroid-stimulating hormone: effect of adipocyte differentiation and anatomic depot. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290:E1140–4.

161. Menendez C, Baldelli R, Camina JP, et al. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *J Endocrinol.* 2003;176:7–12.
162. Sorisky A, Bell A, Gagnon A. TSH receptor in adipose cells. *Horm Metab Res.* 2000;32:468–74.
163. Bell A, Gagnon A, Grunder L, Parikh SJ, Smith TJ, Sorisky A. Functional TSH receptor in human abdominal preadipocytes and orbital fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;279:C335–40.
164. Schaffler A, Binart N, Scholmerich J, Buchler C. Hypothesis paper Brain talks with fat – evidence for a hypothalamic-pituitary-adipose axis? *Neuropeptides.* 2005;39:363–7.
165. Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM, Bahn RS. Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), and thyrotropin receptor by PPAR γ agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2352–8.
166. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996 Feb 1;334(5):292-5.
167. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest.* 2003 May;111(9):1409-21.
168. Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N, Guma A, Casamitjana R, Soler J. Pituitary-thyroid axis, thyroid volume and leptin in healthy adults. *Horm Metab Res.* 2002 Feb;34(2):67-71.
169. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, Williamson MR, Blumhardt R, Bauman JM, Tekkel M. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med.* 1998 Aug;17(8):487-96.
170. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid.* 1998 Jan;8(1):15-21.
171. Knudsen N, Bols B, Bülow I, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes. *Thyroid.* 1999 Nov;9(11):1069-74.
172. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)] *Dtsch Med Wochenschr.* 1981 Oct 9;106(41):1338-40. German.
173. Pontikides N, Krassas GE. Basic endocrine products of adipose tissue in states of thyroid dysfunction. *Thyroid.* 2007 May;17(5):421-31.

174. Bruckert E, Giral P, Chadarevian R, Turpin G. Low free-thyroxine levels are a risk factor for subclinical atherosclerosis in euthyroid hyperlipidemic patients. *J Cardiovasc Risk*. 1999 Oct;6(5):327-31.
175. Lin SY, Wang YY, Liu PH, Lai WA, Sheu WH. Lower serum free thyroxine levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese population. *Metabolism*. 2005 Nov;54(11):1524-8.
176. Mantzoros CS, Moschos SJ Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 49:551–567.
177. Kok P, Roelfsema F, Frolich M, Meinders AE, Pijl H Spontaneous diurnal thyrotropin secretion is enhanced in proportion to circulating leptin in obese premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6185–6191.
178. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, Gallo P, di Gioia CR Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:487–491.
179. Lewandowski K, Randeve HS, O’Callaghan CJ, Horn R, Medley GF, Hillhouse EW, Brabant G, O’Hare P. Effects of insulin and glucocorticoids on the leptin system are mediated through free leptin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:533–539.
180. Hegedüs L, Perrild H, Poulsen LR, Andersen JR, Holm B, Schnohr P, Jensen G, Hansen JM. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983 Feb;56(2):260-3.
181. Ivarsson SA, Persson PH, Ericsson UB. Thyroid gland volume as measured by ultrasonography in healthy children and adolescents in a non-iodine deficient area. *Acta Paediatr Scand*. 1989 Jul;78(4):633-4.
182. Semiz S, Senol U, Bircan, Gümüşlü S, Bilmen S, Bircan I. Correlation between age, body size and thyroid volume in an endemic area. *J Endocrinol Invest*. 2001 Sep;24(8):559-63.
183. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev*. 1998 Dec;19(6):673-716.
184. Mohan S, Libanati C, Dony C, Lang K, Srinivasan N, Baylink DJ. Development, validation, and application of a radioimmunoassay for insulin-like growth factor binding protein-5 in human serum and other biological fluids. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Sep;80(9):2638-45.
185. Santisteban P, Acebrón A, Polycarpou-Schwarz M, Di Lauro R. Insulin and insulin-like growth factor I regulate a thyroid-specific nuclear protein that binds to the thyroglobulin promoter. *Mol Endocrinol*. 1992 Aug;6(8):1310-7.

186. Li X, Lu S, Miyagi E, Katoh R, Kawaoi A. Thyrotropin prevents apoptosis by promoting cell adhesion and cell cycle progression in FRTL-5 cells. *Endocrinology*. 1999 Dec;140(12):5962-70.
187. Ciampolillo A, De Tullio C, Perlino E, Maiorano E. The IGF-I axis in thyroid carcinoma. *Curr Pharm Des*. 2007;13(7):729-35.
188. Maiorano E, Ciampolillo A, Viale G, Maisonneuve P, Ambrosi A, Triggiani V, Marra E, Perlino E. Insulin-like growth factor I expression in thyroid tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2000;8:110-119.
189. Fu P, Thompson JA, Leeding KS, Bach LA. Insulin-like growth factors induce apoptosis as well as proliferation in LIM 1215 colon cancer cells. *J Cell Biochem* 2007;100:58-68.
190. Platz EA, De Marzo AM. Epidemiology of inflammation and prostate cancer. *J Urol* 2004;171:36-40.
191. Richardson DB. Exposure to ionizing radiation in adulthood and thyroid cancer incidence. *Epidemiology*. 2009 Mar;20(2):181-7.
192. Grodski S, Brown T, Sidhu S, Gill A, Robinson B, Learoyd D, Sywak M, Reeve T, Delbridge L. Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. *Surgery*. 2008 Dec;144(6):1038-43.