



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

**ÖTİROİD TİROİD PATOLOJİLERİNDE METABOLİK
PARAMETRELER VE VÜCUT YAĞ DAĞILIMI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Umut Mousa (Maraşuna)

Ankara, 2012



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**ÖTİROİD TİROİD PATOLOJİLERİNDE METABOLİK
PARAMETRELER VE VÜCUT YAĞ DAĞILIMI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Umut Mousa (Maraşuna)

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü**

Ankara, 2012

Bu çalışma (Proje no: KA 11/196) Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Yan dal eğitimim boyunca görüş ve önerileri ile çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde destekleyici katkılarda bulunan Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Neslihan Başçıl TÜTÜNCÜ'ye, araştırma boyunca destekleyici katkılarda bulunan Sayın Doç Dr Altuğ KUT'a, öğretim üyeleri sayın Doç. Dr. Aslı NAR ve Dr Mehlika IŞILDAK'a, tezin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen sayın arkadaşlarım Dr.Yusuf BOZKUŞ, Dr. Cüneyd ANIL, Dr Canan Çiçek DEMİR ve Dr. Sevde Nur FIRAT'a, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında görevli bütün personel, hemşire ve uzman diyetisyenlere ve de yan dal eğitimim boyunca bana manevi desteğini esirgemeyen eşim Oya Adsız MARAŞUNA'ya teşekkür ederim.

Dr Umut Mousa (Maraşuna)

ÖZET

Tiroid fonksiyonları ile obezite ve metabolik sendrom arasındaki ilişki literatürde çok araştırılan ve hergün yeni bilgilerin öğrenildiği bir konudur. Tiroid fonksiyonlarının obezite ile olan ilişkisini hipotiroksineminin etkisinden çok insülin direncine ve vücut yağ yüzdesine bağlayan yayınlar da bulunmaktadır. Bu çalışmanın amaçları 1) TSH düzeyi ile beden kütle indeksi, bel çevresi, boyun çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı, visseral yağ düzeyi, karın yağı yüzdesi, yağ yüzdesi, trigliserid düzeyi, HDL düzeyi, insülin düzeyi, HOMA IR ve açlık kan şekeri arasında korelasyon analizi yapmak; 2) Hashimoto tiroiditi, benign noduler guatr ve sosyodemografik özelliklere göre eşleştirilmiş tiroid patolojisi saptanmayan bir kontrol grubunda bu antropometrik ölçümleri ve metabolik sendrom komponentlerini karşılaştırmak ayrıca her üç grupta metabolik sendrom prevelanslarını karşılaştırmak; 3) Nodüllü ve nodülsüz hashimoto tiroiditi vakalarını, levotiroksin kullanan ve kullanmayan Hashimoto tiroiditi vakalarını ayrıca tek nodüllü ve çok nodüllü benign noduler guatr vakalarını bu parametreler açısından karşılaştırmaktır.

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi ve Ümitköy semt polikliniklerine başvuran 110 tiroid patolojisi saptanmayan, 99 Hashimoto tiroiditi olan ve 92 benign noduler guatr olan toplam 301 gönüllü dahil edildi.

Üç grupta metabolik sendrom prevelansları, antropometrik ve metabolik parametreler benzer saptandı. TSH ile insülin düzeyi, AKŞ, HOMA IR ve BKİ arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,28$; $p<0,001$; $r=0,27$; $p<0,05$; $r=0,32$; $p<0,001$; $r=0,13$; $p<0,05$ sırası ile) Hashimoto tiroiditi olgularında TSH düzeyi 3-5 $\mu\text{IU/ml}$ arası olanların insülin düzeyleri, HOMA IR, visseral yağlanma düzeyleri, ve trigliserid düzeyleri, TSH düzeyi <3 $\mu\text{IU/ml}$ olanlara göre anlamlı şekilde yüksek saptanıp HDL düzeyleri daha düşük saptandı ($p<0,05$ tüm parametreler için). Tiroid otoimmunitesi olmayan ve TSH düzeyi 3-5 $\mu\text{IU/ml}$ olan olgularda da metabolik sendrom prevelansı TSH düzeyi <3 $\mu\text{IU/ml}$ olan olgulara göre daha yüksek saptandı.

Hashimoto tiroiditi olgularında TSH düzeyinin hangi aralıkta tutulması gerektiği de bir tartışma konusudur. Bu çalışmada metabolik riskin TSH 3 $\mu\text{IU/ml}$ üzerinde olan olgularda daha fazla olmasından dolayı sınır bu düzeylerde kabul edilebilir. Ancak bu bulgu başka çalışmalarda da doğrulanmalıdır. Bu olgularda TSH düzeyinin düşmesiyle metabolik riskin düzeliş düzelmeyeceği prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Hashimoto tiroiditi, benign noduler guatr, visseral yağlanma, metabolik sendrom, insulin

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

The relationship of thyroid functions with obesity and metabolic syndrome has been well studied though new data is being presented each day. Some researches have shown that this relationship is due to insulin resistance and increased fat percentage rather than hypothyroxinemia. The aims of this study is to 1) perform correlation analysis between TSH and body mass index, waist circumference, neck circumference, hip circumference, waist-hip ratio, visceral fat level, trunk fat level, fat percentage, trygliserides, HDL levels, insulin levels, HOMA-IR and fasting plasma glucose levels 2) Compare these anthropometric, metabolic parametres and metabolic syndrome prevalences between groups of Hashimoto's thyroiditis, benign noduler gotire and a control grouped matched for sex, age group, body mass index group, cigarette smoking status and female menopausal status. 3) Perform a subgroup analysis to compare these parametres with noduler Hashimoto's thyroiditis and those without thyroid nodules; patients on and off levothyroxine therapy; ununiduler and multinoduler cases with benign noduler goitre.

A total of 301 volunteers (110 without any thyroid dysfunction, 99 with Hashimoto's thyroiditis and 92 with benign noduler goitre) were enrolled in Baskent University Ankara Hospital and Umitkoy outpatient Endocrinology departments.

Metabolic syndrome prevalences, anthropometric and metabolic parametres were similar in all three groups. A significant positive correlation was found between TSH and insulin, fasting plasma glucose, HOMA IR and body mass index ($r=0.28$; $p<0.001$; $r=0.27$; $p<0.05$; $r=0.32$; $p<0.001$; $r=0.13$; $p<0.05$ respectively). Volunteers with Hashimoto's thyroiditis with TSH levels between 3-5 $\mu\text{IU/ml}$ had higher insulin levels, HOMA IR, visceral fat levels, triglyseride levels and lower HDL-C levels when compared to those with TSH $<3 \mu\text{IU/ml}$ ($p<0.05$ for all parametres). Prevalence of metabolic syndrome was also higher among patients without thyroid autoimmunity having TSH levels between 3-5 $\mu\text{IU/ml}$ compared to those having TSH levels $<3 \mu\text{IU/ml}$.

Debate exists for which TSH level should be aimed in treatment for patients with Hashimoto's thyroiditis. In this study we determined that metabolic risk increases with TSH levels above 3 $\mu\text{IU/ml}$. This finding has to be confirmed in future studies. Whether lowering of the TSH level with levothyroxine therapy will improve these metabolic parametres needs research with prospective studies.

Key words: Hashimoto's thyroiditis, benign nodular goitre, visceral fat, metabolic syndrome, insulin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Teşekkür	<i>İii</i>
Özet	<i>İv</i>
İngilizce Özet	<i>Vi</i>
İçindekiler Dizini	<i>Viii</i>
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	<i>X</i>
Şekiller Dizini	<i>Xii</i>
Tablolar Dizini	<i>Xiii</i>
1.Giriş	1
2.Genel Bilgiler	3
2.1. Tiroid bezi	3
2.1.1. Tiroid hormonlarının fizyolojik etkileri	4
2.1.2. Tiroid fonksiyon testleri	10
2.1.3. Hipotiroidizm	12
2.1.4. Hashimoto tiroiditi	15
2.1.5. Benign tiroid nodülleri	16
2.2. Metabolik Sendrom	18
2.3. Adiposite için kullanılan antropometrik ölçümler	21
2.4. Vücut yağı ölçüm yöntemleri	23
3. Hastalar ve Yöntem	28

4. Bulgular	31
5. Tartışma	38
6. Sonuç ve öneriler	41
7. Kaynaklar	43

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

HT	Hashimoto tiroiditi
TSH	Tirotropin
sT ₄	Serbest Tiroksin
sT ₃	Serbest Triiyodotironin
rT ₃	Reverse T ₃
Tg	Tiroglobulin
BNG	Benign nodüler guatr
METs	Metabolik Sendrom
TRH	Thyrotropin releasing hormone; Tirotropin salgılatıran hormon
LDL	Low density lipoprotein; Düşük dansiteli lipoprotein
VLDL	Very low density lipoprotein; Çok düşük dansiteli lipoprotein
HDL	High density lipoprotein; Yüksek dansiteli lipoprotein
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
İMA	İmmunometrik assay
RİA	Radioimmunoassay
TBG	Tiroksin bağlayıcı globulin
FTİ	Free thyroxine index; Serbest tiroksin indeks
TPO	Tiroid peroksidaz
EKG	Elektrokardiyogram
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
BKİ	Beden kütle indeksi
DEXA	Dual X-ray absorptiyometre
MRG	Magnetik Rezonans görüntüleme
BT	Bilgisayarlı Tomografi
USG	Ultrasonografi
BİA	Biyoelektrik İmpedans Analizi
NİR	Near infrared interactance

OGTT	Oral glukoz tolerans testi
AKŞ	Açlık kan şekeri
VYD	Viseral yağ dokusu
KY%	Karın yağı (yüzde)
TBW	Total body water; Total vücut suyu
FFM	Fat free mass; Yağsız kütle
FM	Fat mass, Yağ kütlesi
Yağ%	Yağ yüzdesi
WHO	World Health Organisation; Dünya Sağlık Örgütü
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment for İnsulin Resistance; İnsulin rezistansı için homeostazis modeli değerlendirme
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
LT ₄	Levotiroksin
POMC	Proopiomelanocortin; proopiomelanokortin
AGRP	Agouti related peptide; Agouti ilişkili peptid

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Tiroid bezi	3
Şekil 2.2. Leptin ve tiroid hormonları arasındaki olası ilişki	9
Şekil 2.3. Visseral obezitenin METS patogenezindeki rolü	21
Şekil 2.3. AB-140 cihazı ile Abdominal BIA	27

TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 2.1. Hipotiroidizm etyolojisi	13
Tablo 2.2. Benign tiroid nodüllerinin etyolojisi	17
Tablo 2.3. METS tanı kriterleri	19
Tablo 4.1. Gönüllülerin cinsiyet, yaş grubu, beden kütle indeksi grubu, sigara içme durumu ve kadın gönüllülerin menopoz durumlarına göre eşleştirilmiş sosyodemografik özellikleri	31
Tablo 4.2 Vaka gruplarında metabolik sendrom prevalansları	32
Tablo 4.3. Tablo 4.3. HT ve kontrol gruplarının metabolik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması	33
Tablo 4.4. BNG ve kontrol gruplarının metabolik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4.5. HT olgularında LT4 replasmanı alan ve almayanların metabolik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması	35
Tablo 4.6. TSH düzeyine göre HT olgularının metabolik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması	36

1. GİRİŞ

Tiroid fonksiyonları ile obezite ve metabolik sendrom (METs) arasındaki ilişki literatürde çok araştırılan ve hergün yeni bilgilerin öğrenildiği bir konudur

İnsan vücudundaki birçok hücre ve dokunun fonksiyonu tiroid hormonları tarafından düzenlenmektedir. Tiroid hormonları böylece metabolizmanın hızını belirler. Hipotiroidi tanısı alan hastaların bazal metabolizma hızlarının düşmesi beklenir. Bu durum obezite gelişiminden sorumlu tutulmuştur (1, 7). Birçok hastada hipotiroidi tablosu levotiroksin replasmanı ile ötiroidi sağlandıktan sonra bile kilo verememe yakınmaları devam etmektedir. Hatta bazen kilo alımı tiroid disfonksiyonunun tedavisinden sonra meydana gelmektedir (2).

Triiodotironin (T_3) enerji metabolizmasını ve termogenezi düzenlemektedir. Ayrıca glukoz, lipid metabolizması ile yağ asitlerinin oksidasyonunda rol almaktadır (1). Tiroid disfonksiyonunun obezite ile olan ilişkisinin nedenlerinden biri de budur.

2009 yılında yayınlanan 27,097 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hem subklinik hipotiroidi hem de aşikar hipotiroidi yüksek beden kütle indeksi (BKİ) ve obezite ile korele bulunmuştur (3). Levotiroksin (LT_4) replasman dozunda küçük oynamalar sonucunda tirotropin'de (TSH) oluşan küçük değişikliklerin istirahatteki enerji harcanmasını anlamlı derecede etkilediği bildirilmiştir (4). Ayrıca normal referans aralığındaki tiroid fonksiyon testlerindeki hafif oynamalar kilo alma ve bölgesel obezite gelişimine katkıda bulunmaktadır (5).

Literatürde tiroid fonksiyonlarının obezite ile olan ilişkisini hipotiroidinin etkisinden çok insülin direncine ve vücut yağ yüzdesine bağlayan yayınlar da bulunmaktadır (6, 9, 13, 15). Pratz-Puig A ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ötiroid hastalarda bile alt sınırdaki serbest tiroksin düzeylerinin (sT_4) insülin direnci ve artmış visseral yağ dokusu (VYD) ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (6).

TSH ile kilo alımı arasında literatürde pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmektedir. TSH ile BKİ arasındaki ilişki leptin'e bağımlı olabilir. Yağ hücrelerinde aktif olan Leptin hormonu hipotalamik-pituiter-tiroid aksının önemli bir düzenleyicisidir. Paraventricüler çekirdekte tirotropin salgılatıran hormon (TRH) gen ekspresyonunu düzenler, TSH da adipoz dokudan leptin salınımını uyarır. Leptin ayrıca T_4 'ün T_3 'e dönüşümünü de düzenlemektedir (8, 14).

TSH düzeyi yüksek olan bireylerin kilo alma eğilimlerinin yanında tiroid disfonksiyonu olmayan obez ya da fazla kilolu bireylerde TSH normal kilolulara göre daha yüksektir. Bu durum fazla kilolu ya da obez bireylerde var olabilecek olan hafif bir tiroid disfonksiyonunun tanısını güç hale getirebilir (11, 12, 16). Yine ilginç olarak obez kişilerde sT₃ düzeylerinde ılımlı artışlar gözlenmiştir (13).

Yine yakın dönemde obez erkekler ve obez premenopozal kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada artmış Leptin hormonunun proimmünolojik etkisi sonucu otoimmün tiroid hastalığı gelişme olasılığının arttığı gözlenmiştir (17).

Bütün bu veriler ışığında tiroid disfonksiyonu ile obezite arasında iki yönlü bir ilişki var gibi görünmektedir. Tiroid disfonksiyonunda insulin direncinin mi obeziteye neden olduğu yoksa obezitenin kendisinin mi tiroid fonksiyonlarını bozduğu literatürde tartışılan bir paradoks olmayı sürdürmektedir

Tiroid nodülü prevelansının da insulin direnci ile ilişkili olduğunu gösteren bazı çalışmalar yapılmıştır. Kendi kliniğimizde yapılan bir çalışmada metabolik sendrom ve parametrelerinin nodül prevelansı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (10).

Levotiroksin (LT₄) replasmanı altında olsun olmasın ötiroid olan Hashimoto tiroiditi (HT) olgularında METs gelişimi ve kilo vermelerini güçleştirecek metabolik ya da vücut yağ dağılımında bir değişiklik olup olmadığı açık değildir. Diğer yanda METs varlığının prevelansını arttırdığı düşünülen benign nodüler guatr'da (BNG) BKİ'ne göre eşleştirme yapıldığında bile METs prevelanslarının ve komponentlerinin daha yüksek olup olmadığı da iyi araştırılmış bir konu değildir.

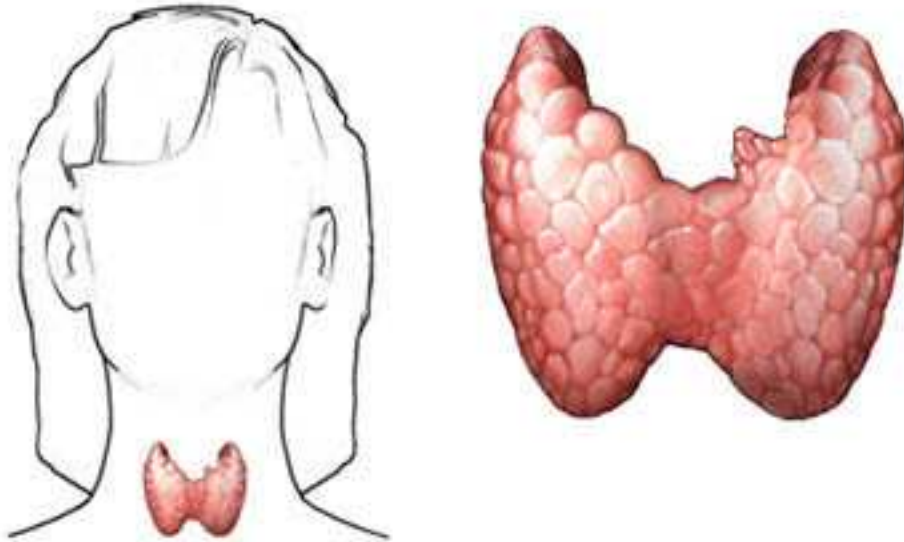
Bu çalışmanın amaçları 1) TSH düzeyi ile bazı antropometrik ve metabolik parametreleri arasında korelasyon analizi yapmak; 2) HT, BNG ve sosyodemografik özelliklere göre eşleştirilmiş tiroid patolojisi saptanmayan bir kontrol grubunda bu antropometrik ölçümleri, metabolik sendrom (METs) komponentlerini, vücut yağ yüzdelerini ve VYD düzeylerini karşılaştırmak ayrıca her üç grupta metabolik sendrom prevelanslarını karşılaştırmak; 3) Nodüllü ve nodülsüz HT vakalarını, LT₄ kullanan ve kullanmayan HT vakalarını ayrıca tek nodüllü ve çok nodüllü BNG vakalarını bu parametreler açısından karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid bezi

Tiroid bezi vücuttaki en büyük endokrin organdır (Şekil 2.1.). Fonksiyonu tiroid hormon sentezidir. Tiroid hormonları normal büyüme ve santral sinir sistemi gelişimini sağlarlar; kalp hızı ile miyokardiyal kontraktilite ve relaksasyonu düzenlerler; gastrointestinal motiliteyi ve renal su atılımını etkilerler ayrıca vücudun enerji tüketimini, ısı üretimini, vücut ağırlığını ve lipid metabolizmasını düzenlerler (18, 23, 24, 25). Tiroid bezindeki parafoliküler hücrelerden kalsitonin salgılanır. Bunun insanlarda belirgin bir fizyolojik rolü yok gibi görünmektedir (19, 24). Tiroid bezinin fonksiyonları ve büyümesi hipotalamo-pituiter-tiroid aksı tarafından düzenlenmektedir. Hipotalamik TRH anterior hipofizdeki tirotrof hücreleri uyarır ve sonucunda TSH salgılanır. TSH da tiroid bezinin büyümesini ve tiroid hormon üretimini düzenlemektedir (20). Tiroid bezi tarafından günlük 100 nmol T₄ ve 5 nmol T₃ üretilmektedir. T₃ havuzunun %80'i periferik 5' deiyodinasyonla T₄'ten elde edilir (24,25).

Şekil 2.1. Tiroid Bezi



2.1.1. Tiroid hormonlarının fizyolojik etkileri

Fetal gelişim üzerindeki etkileri

11. haftada fetus kendi hipofizinden TSH üretmeye ve kendi tiroid bezinde iyot tutmaya başlar. Gebeliğin 15-18. haftasından sonra fetus tamamen kendi tiroid salgısına bağımlıdır. Konjenital hipotiroidizmin tanınmaması ve doğumdan hemen sonra tedavinin başlanmaması halinde beyin ve iskelet gelişimi belirgin olarak bozulmaktadır. Konjenital hipotiroidizm tedavi edilmediği takdirde mental retardasyon ve küçüklük ile tanımlanan kretinizm meydana gelmektedir (21).

Oksijen tüketimi ve ısı üretimi üzerindeki etkileri

T₃ beyin, dalak ve testis haricindeki bölgelerde oksijen tüketimini ve ısı üretimini Na⁺-K⁺ ATPaz'ı uyararak artırır. Bu durum hipertiroidizm'deki artmış bazal metabolik hız ve artmış ısı duyarlılığının sebebidir. Tiroid hormonları ayrıca mitokondriyogenezi uyararak hücrelerin oksidatif kapasitesini artırır (25).

Kardiyovasküler etkiler

Tiroid hormonlarının kalp üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etkileri vardır. Hipertiroidizm'de görülen artmış adrenerjik duyarlılık artmış kalp hızı ve kontraktileteye yol açmaktadır. Tiroid hormonları aynı zamanda diyastolik ventrikuler fonksiyonu etkilerler, periferik vasküler direnci azaltırlar ve intravasküler volumü artırır (19, 23, 24).

Sempatik etkiler

Tiroid hormonları kalp, iskelet kası, adipoz doku ve lenfositlerdeki β-adrenerjik reseptörleri artırır. Tirotoksikozun birçok klinik bulgusu artmış katekolamin duyarlılığını yansıtmaktadır. Bu yüzden β-blokör tedavi tiroid hormon fazlalığının semptomimetik bulgularını kontrol altına almada faydalıdır (23, 24).

Pulmoner etkiler

Tiroid hormonları beyin sapındaki solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye yanıtı düzenlerler. Ciddi hipotiroidizm olan olgularda hipoventilasyon meydana gelebilmektedir. Solunum kas fonksiyonları da tiroid hormonları tarafından düzenlenmekte olup

hipertiroidizm durumlarında kas güçsüzlüğü ve nefes darlığı meydana gelebilmektedir (19, 23, 24).

Hematopoietik etkiler

Hipertiroidizm durumundaki artmış hücresel O₂ talebi eritropoietin üretiminin artmasına ve artmış eritropoiesis'e neden olur. Hemodilüsyon ve artmış eritrosit döngüsü nedeniyle kan volumü genelde artmamaktadır. Tiroid hormonları eritrositlerdeki 2,3-difosfogliserat içeriğini artırarak O₂'nin hemoglobinden ayrılmasına ve dokulara O₂ kullanılabilirliğinin artmasına neden olmaktadır (22, 23, 24).

Gastrointestinal etkiler

Tiroid hormonları gastrointestinal motiliteyi artırır. Bu durum hipertiroidizmde hiperdefekasyona, hipotiroidizm durumunda ise kabızlığa yol açmaktadır (22, 23, 24).

İskelet etkileri

Tiroid hormonları kemik döngüsünü artırarak kemik rezorpsiyonunu ve daha düşük düzeyde kemik yapımını uyarırlar. Sonuç olarak hipertiroidizm hiperkalsiyuri, hiperkalsemi ve anlamlı düzeyde kemik mineral kaybına yol açabilir (24).

Nöromuskuler etkiler

Hipertiroidizm durumunda iskelet kası proteinlerinin artmış döngüsü ve kaybı karakteristik proksimal miyopati'ye yol açabilir. Hipertiroidizm'de kas kontraksiyon ve relaksasyon hızı artmıştır. Hipertiroidizmde hiperrefleksi, hipotiroidizm'de ise gecikmiş derin tendon refleksleri görülmektedir. Hipertiroidizm'de aynı zamanda ince el tremoru görülür. Ek olarak hipertiroidizm'de anksiyete ve agitasyon, hipotiroidizmde ise depresyona meyil görülmektedir. (22, 23, 24).

Lipid ve karbohidrat metabolizması üzerine etkileri

Hipertiroidizm artmış hepatik glukoneogenez ve glikojenoliz'e aynı zamanda intestinal glukoz emilimine neden olur. Ayrıca tiroid hormon bağımlı insulin duyarlılığında azalma meydana gelebilir. Böylece diyabetik vakalarda hipertiroidizm glisemik kontrolü bozabilir. Tiroid hormonları kolesterol sentezini ve yıkımını artırır. Degradasyon etkisi artmış hepatik düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör sayısına bağlıdır. Bu durum LDL kleransını artırır. Hipotiroidizm'de tipik olarak total ve LDL kolesterol artmaktadır (19,24).

Endokrin etkiler

Tiroid hormonları birçok hormonun üretimini, duyarlılığını ve atılımını değiştirmektedirler. Hipotiroid çocuklarda bozulmuş büyüme hormonu salınımı büyümeyi yavaşlatabilir. Aynı zamanda hipotiroidi gonadotropin releasing hormon (GnRH) ve gonadotropin salgılarını bozarak puberteyi geciktirebilir. Tam ters olarak hipertiroidi puberte prekoks'a neden olabilir. Erişkinlerin bir kısmında hipotiroidi hiperprolaktinemi'ye neden olur. Hipotalamo-pituiter-adrenal aksın strese yanıtı hipotiroidizm'de küntleşmiştir. Bu durum hipotiroidide azalmış kortizol atılımı ile kompanse edilmeye çalışılmaktadır. Hipertiroidizm'de androjenlerin estrojenlere artmış aromatzasyonu ve artmış seks hormon bağlayıcı globulin jinekomasti gelişimine katkıda bulunmaktadır. Hipertiroidizm aynı zamanda normal GnRH ve gonadotropin regülasyonunu bozarak infertilite ve amenoreye neden olur. Bütün endokrin bozukluklar ötiroidizm'in sağlanmasıyla tersine dönmektedir (19, 22, 23, 24, 25).

Tiroid hormonları, obezite ve leptin

1994 yılında Friedman ve arkadaşları leptin isimli proteini tanımlamışlardır. Yunanca'da ince anlamına gelen leptos kelimesinden türetilmiştir. Yağ hücrelerinden sentezlenip dolaşıma salınmaktadır. Total plazma leptin düzeyleri gece yarısı ile sabah erken saatlerde pik yapıp öğle ile öğle arası en düşük düzeylere ulaşır. Salınımı bu açıdan TSH, prolaktin, melatonin ve serbest yağ asitlerine benzemektedir (85).

Açlık durumunda paraventriküler çevirdeki TRH ekspresyonu supresedir. Leptin önceleri obezite'yi engelleyen hormon olarak görülmüştür ancak yakın dönemde yapılan çalışmalarda leptin ile tiroid hormonları arasında ilişki saptanmıştır. Hipotalamik TRH'yı baskılayan sinyal leptin düzeyinin düşmesiyle başlamaktadır. Açlık durumunda düşen leptin düzeyleri proopiomelanokortin/ α -melanosit uyarıcı hormon eksprese eden arkuat nöronlarının aktivitesini azaltır ve nöropeptid Y/agouti-related protein'i artırır. Bu değişiklikler direk olarak TRH sentezini etkilemektedir (85).

Birçok çalışmada tiroid hormon seviyelerinin yüksek kalori alımında artmış olduğu ve açlık durumunda azalmış olduğu gösterilmiştir. Bu durum azalmış leptin düzeyi ve bunun takiben azalmış hipotalamik TRH ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Azalan tiroid hormon düzeyleri açlık ilişkili termogenezdaki azalmaya katkıda bulunabilir. Yağ dokusunda hem tiroid hem de leptin reseptörleri bulunmaktadır. Hem leptin hem de tiroid hormonları

uncoupling protein 1,2 ve 3 ekspresyonunu artırmaktadır. Açlık durumunda azalan leptin kahverengi yağ dokusunda uncoupling protein-1'i azaltmaktadır. Hücre çekirdeğinde uncoupling protein -1 regulasyonunu sağlayan enhancer element'in tiroid hormon reseptörü için bağlanma noktaları vardır. Uncoupling-1 proteini kahverengi yağ dokusunda soğuk ilişkili termogenezin ana molekülüdür. Bu molekül mitokondriyal bir proteindir. Tiroid hormonları ve leptin bu yolla adaptif termogenezde rol oynamaktadırlar. Uncoupling protein-3 kas dokusunda ve farelerin kahverengi yağ dokusunda bulunup tiroid hormon, beta-agonistler ve leptin tarafından düzenlenmektedir. Özellikle T_3 ile pozitif korelasyon vardır. Leptin T_4 'ün T_3 'e dönüşümünü artırmaktadır. Leptin'in uncoupling protein-3 üzerindeki etkisi T_3 'ü artırarak olabilir (Şekil 2.2.) (85).

Önceleri leptin hormonunun yağ dokusu fazla olan bireylerde daha fazla olduğu düşünülürdü. Yakın dönemde yağ kütlesi ile leptin arasındaki ilişkinin lineer olmadığı kurvilineer olduğu (exponential) görüldü. Leptin ayrıca depolanmış olan yağ dokusunu değil aktif olarak depolanmakta olan yağ miktarını yansıtıyor gibi görülmektedir. Leptin mRNA ekspresyonunu uyaran bir başka özellik adiposit boyutudur. Diğer bir önemli faktör yağ dağılımıdır. Subkutan dokuda visseral yağ dokusuna nazaran daha fazla eksprese olur.

Leptin hormonun immunolojik yanıt değişikliğine yol açabilir. Proinflamatuvar sitokinler leptin oluşumunu uyarır. Leptin de direk olarak bir infalamatuvar yanıtı neden olur. Ancak leptin hormonunun direk olarak Hashimoto tiroiditi ya da Graves hastalığı gelişiminde rol alıp almadığı bilinmemektedir.

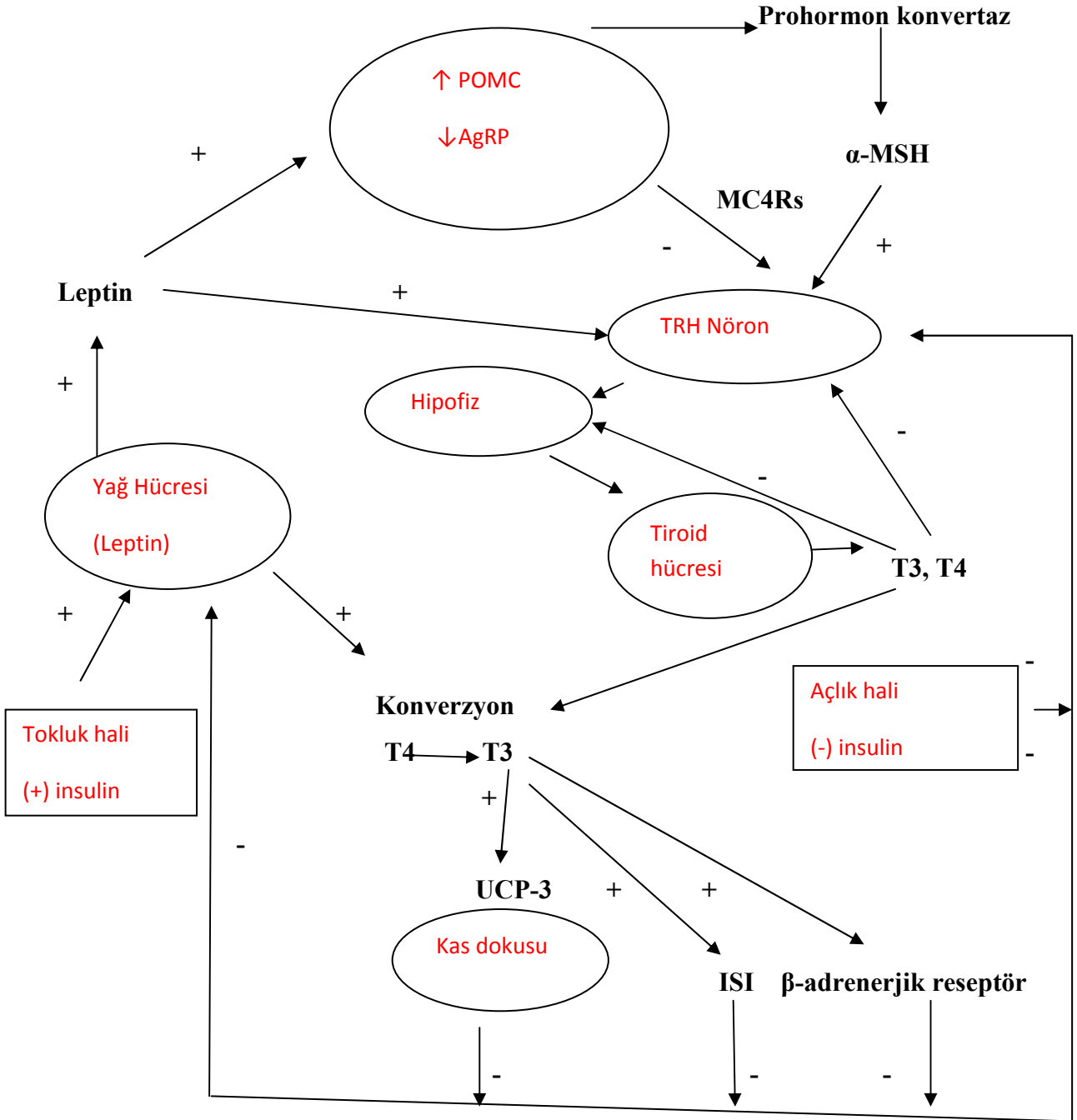
Obezite, özellikle santral obezite tiroid disfonksiyonu ile ilişkilidir. T_3 'ün glukoz ve lipid metabolizmasında, gıda alımında ve yağ asidi oksidasyonunda rol oynaması sebebiyle ve enerji metabolizması ile termogenezde rol oynaması sebebiyle bu durum şaşırtıcı değildir. Eldeki kanıtlara göre tiroid fonksiyonlarında hafif bir oynamanın bile kilo alımına ve bölgesel obezite gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Ayrıca BKİ ile serbest T_4 arasında negatif korelasyon, TSH ile de pozitif korelasyon bildirilmiştir. TSH ile BKİ arasındaki bu pozitif korelasyon leptin bağımlı olabilir. Leptin, santral sinir sistemine adipoz rezervler hakkında bilgi vererek enerji homeostazını düzenlemektedir. Daha önce de anlatıldığı gibi hipotalamik-pituiter-tiroid aksinin önemli nöroendokrin düzenleyicilerindedir. Leptin TRH gen ekspresyonunu düzenler, TSH da bunun üzerine adipoz dokudan leptin salınımını uyarmaktadır. Leptin ayrıca T_4 'ün T_3 'e dönüşümünü de

aktive etmektedir. Eldeki bütün kanıtlar tiroid hormonu ile leptin arasında ilişki olduğu yönündedir. Subklinik hipotiroidide artmış TSH düzeyleri enerji tüketimindeki değişiklikleri uyararak BKİ ve vücut ağırlığında artışa neden olan kaskadı başlatıyor olabilir. Artmış yağ kütlesi ve TSH düzeyleri leptin hormonunu artırıyor olabilir (1).

Obezlerde TSH ile leptin arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir. Bu durum bazı çalışmalarda gösterilmiş olan TSH ile BKİ arasındaki pozitif korelasyonu yansıtıyor olabilir. İlginç olarak obez bireylerde Total ve serbest T₃ düzeylerinde ılımlı artışlar bildirilmiştir. Bu durum santral obezitesi olan bireylerde artmış deiyodinaz aktivitesi sonucudur. Obez bireylerde zayıf bireylere göre TSH düzeyi daha yüksek olmasına rağmen adipositlerdeki TSH resptörü ekspresyonu daha düşüktür. Bu down regulasyon TSH düzeyini ve serbest T₃ düzeyini daha da artırarak bir periferik tiroid hormon direnci durumuna yol açabilir. Kilo verilmesi TSH ile T₃ düzeylerinde anlamlı şekilde düşme sağlamaktadır (1,85).

Arkuat Çekirdek

Paraventricüler Çekirdek



Şekil 2.2. Leptin ve tiroid hormonları arasındaki olası ilişki

POMC: proopiomelanokortin; AgRp: Agouti related protein; α-MSH: melanosit stimulating hormone; MC4Rs: melanokortin 4 reseptörleri; UCP-3 uncoupling protein-3

2.1.2. Tiroid fonksiyon testleri

Serum TSH Ölçümü

Tiroid disfonksiyonu genelde tiroid bezinin primer bozukluklarından kaynaklanmaktadır. Bu yüzden en sık kullanılan tiroid fonksiyon testi TSH'dır. TSH ölçümleri hassas olmalıdır. Çok düşük ile tesbit edilemeyecek düzeyler ayırt edilebilmelidir. Serum TSH ölçümü için iki farklı immünojenik yöntem kullanılmaktadır. Bunlar immunometrik assay (İMA) ve radioimmunoassay (RİA)'dir. Tek başına TSH ölçümü ile atlanabilecek önemli klinik durumlar mevcuttur. Örnek olarak santral hipotiroidide TSH düşük ya da normal olabilmektedir. Bu tanının atlanmaması için TSH ile birlikte sT₄ ölçümü de yapılmalıdır. Santral hipotiroidi tanısı TRH stimülasyon testi ile de konabilmektedir. TSH düzeyinin yanıltıcı şekilde düşük olduğu diğer durumlar arasında TSH sekresyonunu inhibe eden yüksek doz kortikosteroid ve dopamin kullanımınıdır. TSH, TSH salgılayan pitüiter adenom ve isole pitüiter tiroid hormon direnci durumlarında olduğu gibi tiroid dışı patolojilerde de yükselebilir (26,28).

Serum T₄ ve T₃ ölçümü

Total ve serbest T₄ ile T₃ birçok yöntemle ölçülebilmektedir. Tek başlarına kullanılmaları yanıltıcı olabilir. Örnek vermek gerekirse Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) düzeylerinde artış olan gebe bir kadından tek başına total T₄ ölçümünün yapılması halinde yanlış olarak hipertiroidizm tanısı alabilir. TSH ile birlikte ölçüldüğünde total T₄ ölçümünün tanısız doğruluk oranı yüksektir. sT₄ ölçümleri sT₄ İMA, equilibrium diyaliz veya serbest tiroksin indeksi (FTI) kullanılarak gerçekleştirilebilir. Equilibrium diyaliz yöntemi sT₄ ölçümü için altın standart olmasında rağmen pahalı olup ulaşılabilirliği düşüktür. TSH normal olduğu halde sT₄ düzeyinin düşük ya da yüksek olduğu birçok klinik durum mevcuttur (ötiroid hipotiroidizm, ötiroid hipertiroksinemi). İMA yöntemi ile total ve serbest T₃ ölçümleri yapılabilir. Serum T₃ ölçümü T₃ toksikoz tanısını koyabilmek için, hipertiroidizmin ciddiyetini görmek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için ve hipertiroidizmin ayırıcı tanısına yardımcı olmak için kullanılmaktadır. T₃ hafif ve ılımlı primer hipotiroidide normal olabildiğinden dolayı bu tanıların konmasında duyarlılığı düşüktür. T₄'ün yarı ömrü 7 gün olup T₃'ün yarı ömrü 1 gündür (26, 27, 28, 29).

Reverse T₃

Reverse T₃ ölçümü (rT₃) RİA yöntemi ile yapılabilmektedir. Günümüzde çok az kullanılmaktadır. Hipotiroidizm ile tiroid dışı hastalıklara bağlı tiroid fonksiyon testi bozukluğunu ayırt etmede kullanılabilir (26).

Tiroglobulin (Tg)

0.1 ng/ml'ye kadar duyarlılığı olan İMA ya da RİA ile ölçülmektedir. Tg ölçümü için iki endikasyon mevcuttur. Bunlar tiroidektomi sonrası rezidüel tiroid dokusunun ya da epitelyal tiroid kanserinin (papiller, folliküler, hurtle hücreli) nüksünün tesbitinde ve eksojen tiroid hormon kullanımı ile diğer bütün endojen hipertiroidizm sebeplerinin ayırıcı tanısındaki endikasyonlardır. Eksojen tiroid hormon kullanımında Tg supresedir. Tiroidit dahil diğer primer tirotoksikozlarda Tg yüksek ya da normaldir (26, 27).

2.1.3. Hipotiroidizm

Etyoloji

Hipotiroidizm tiroid bezi yetmezliğine bağlı olarak primer, pituiter TSH eksikliğine bağlı olarak sekonder, hipotalamik TRH eksikliğine bağlı olarak tersiyer ya da tiroid hormonlarına periferik direnç nedeniyle oluşabilir. En sık sebepler primer sebeplerdir. Hipotiroidizm insidansı diyetle iyot alım miktarı, guatrojen alımı, toplumun genetik özellikleri ve toplumun yaş dağılımına bağlı olarak değişir. Gelişmiş ülkelerde HT hipotiroidizmin en sık nedenidir. Gençlerde guatr ile ilişkili olması daha olasıdır; daha yaşlı hastalarda ise immunolojik yanıtın ötürü tiroid bezi atrofik olabilir ve hastalığın tek bulgusu tiroid peroksidaz (TPO) antikor pozitifliğidir. Benzer şekilde Graves hastalığı spontan ya da ablasyon (cerrahi, radyoaktif iyot) sonrası hipotiroidi ile sonuçlanır (30, 31, 32). Hipotiroidizm nedenleri tablo 2.1. 'de görülmektedir (31).

Erişkinlerde hipotiroidizmin belirti ve bulguları

Erişkinlerde orta –ciddi derecede hipotiroidizmin en sık görülen belirtileri erken yorulma, soğuk intoleransı, kilo alımı (genelde <4,5-9 kg), kabızlık, özellikle menorrajı olmak üzere adet düzensizlikleri ve kas kramplarıdır. Fizik muayenede cilt kuruluğu ve reflekslerde yavaşlama saptanabilir. Karoten'in vitamin A'ya dönüşümünün azalmasından dolayı ciltte sararma görülebilir. Hafif derecede hipotiroidizm'de hiçbir belirti ve bulgu olmayabilir (31).

Tablo 2.1 Hipotiroidizm etyolojisi

<p>Primer</p> <p>1-Hashimoto tiroiditi</p> <ul style="list-style-type: none">a. Guatr ile birlikteb. ‘İdiopatik’ tiroid bezi atrofisi: Hashimoto tiroiditi ya da Graves hastalığına bağlı olarak otoimmün yanıtın sonucu olarakc. TSH-R bloke edici antikörlerin transplasental geçişine bağlı olarak neonatal hipotiroidizm <p>2- Graves hastalığı için radyoaktif iyot tedavisi sonrası</p> <p>3- Graves hastalığı, nodüler guatr ya da tiroid kanseri için subtotal tiroidektomi sonrası</p> <p>4- Aşırı iyot alımı</p> <p>5- Subakut tiroidit (genelde geçicidir)</p> <p>6- İyot eksikliği</p> <p>7- Tiroid hormon sentezinin doğuştan bozuklukları</p> <p>8- İlaçlar</p> <ul style="list-style-type: none">a. Lityumb. İnterferon-alphac. Amiodaron <p>Sekonder: Pituitar adenom, pituitar ablasyon ya da pituitar hasara bağlı olarak gelişen hipopituitarizm</p> <p>Tersiyer: Hipotalamik disfonksiyon (seyrektilir)</p> <p>Tiroid hormon etkilerine periferik direnç</p>
--

Kardiyovasküler sistem

Azalmış kardiyak debi ile sonuçlanan bozulmuş ventriküler kontraksiyon, bradikardi ve artmış periferik direnç mevcuttur. Elektrokardiyogram’da (EKG) QRS voltajı düşük saptanabilir. İnterstisyel ödem, nonspesifik nörofibriller şişme, sol ventriküler dilatasyon ve perikardiyal effüzyona bağlı olarak kardiyak büyüme görülmektedir. Kardiyak debi azalmasına rağmen konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner ödem seyrektilir. Hipotiroidizmin koroner arter hastalığına neden olup olmadığı hakkında görüş birliği yoktur (33).

Pulmoner fonksiyonlar

Erişkinde hipotiroidizm yavaş ve yüzeysel solunum, hiperkapni ve hipoksiye bozulmuş yanıt ile karakterizedir (30).

İntestinal peristaltizm

Peristalsis belirgin olarak yavaşlayarak kronik kabızlığa ve bazen de ileus'a neden olmaktadır (30, 31, 32).

Renal fonksiyon

Glomerüler filtrasyon hızı azalarak vücudun su ekskresyonu bozulmaktadır. Bu durum hastanın su intoksikasyonuna bağlı olarak hiponatremiye girmesine eğilim yaratabilmektedir (30, 31, 32).

Anemi

Hipotiroidizm'de anemi gelişimine neden olan en az dört mekanizma vardır.

- a. Tiroksin eksikliğine bağlı bozulmuş hemoglobin sentezi
- b. Menorrajeye bağlı artmış demir kaybı ve/veya intestinal demir emiliminde bozulmaya bağlı demir eksikliği
- c. Folik asid'in intestinal emilimindeki bozulmaya bağlı folik asid eksikliği
- d. Vitamin B₁₂ eksik megaloblastik anemi ile birlikte pernisiyöz anemi (30, 31).

Nöromusküler sistem

Ciddi kas krampları, pareteziler ve kas güçsüzlüğü görülebilmektedir (30,31).

Santral sinir sistemi

Kronik yorgunluk, letarji, konsantrasyon bozukluğu görülebilir. Ciddi depresyon ve aşırı ajitasyon'a (miksödem madness) varan bir tablo görülebilir (31,32).

Reproduktif sistem

Hipotiroidizm estrogen öncülerinin estrojene dönüşümünü bozarak bozulmuş FSH ve LH sekresyonuna, anovulatuvar siklulara ve infertiliteye neden olabilmektedir. Erkeklerde libido azalması ve erektil disfonksiyon görülebilmektedir (30, 31, 32).

2.1.4. Hashimoto Tiroiditi (HT)

Kronik tiroidit ve lenfositik tiroidit olarak da bilinir. Gelişmiş ülkelerde hipotiroidizmin en sık sebebidir. Çocuk ve adolesanlarda guatr'ın en sık nedenidir (34).

Etyoloji ve patogenezi

Lenfositlerin tiroid antijenlerine karşı duyarlılaştığı ve bu antijenlerle etkileşen otoantikörlerin oluştuğu immunolojik bir bozukluktur. HT'de en sık görülen otoantikörler anti-Tg, anti-TPO ve TSH-R-bloke edici antikördür. Hastalığın başında anti-Tg yüksek olup anti TPO hafif yüksektir. Takipte anti-Tg kaybolabilir ancak anti-TPO dolaşımında uzun yıllar mevcut kalmaktadır. HT'nin patolojisi normal tiroid yapısını tamamen bozan ağır lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Foliküler epitel hücreleri sıkça büyümüş olup mitokondrilerin dolduğu eosinofilik sitoplasmaya sahiptirler (hurtle hücreleri). Bezin destrüksiyonu sT_4 ve sT_3 te azalma ve TSH 'da artma ile sonuçlanmaktadır. Başlangıçta TSH'nin yükselmesi tiroid bezinde büyüme ya da guatr'a yol açarak yeterli hormon üretimini sağlar fakat zamanla guatrlı ya da guatrsız hipotiroidizm sıklıkla gelişmektedir. HT ailesel olup başka otoimmün hastalıklarla da ilişkili olabilir. Kadın-erkek oranı 4:1 olup süreç ağrısızdır. Çoğu zaman tiroid bezi çok büyümeden hasta durumun farkında değildir. Daha yaşlı hastalar küçük sert atrofik bir tiroid bezi ile prezente olabilirler (34, 35, 36).

Laboratuvar bulguları

Radyoaktif iyot uptake yüksek, düşük ya da normal olabilir. Tiroid hormon seviyeleri düşük ya da normaldir. Tiroid hormon seviyelerinin düşük olması halinde TSH yükselmiştir. En çarpıcı laboratuvar bulgusu serumda tiroid antijenlerine karşı yüksek titrede otoantikör varlığıdır. HT vakalarının çoğunda anti-Tg ya da anti-TPO yüksektir. Diğer tanısal bir tetkik ince iğne aspirasyon biyopsisidir (İİAB). İİAB materyalinde lenfositik infiltrasyon ve hurtle hücreleri görülmektedir (34, 36).

Komplikasyonlar

HT'nin majör komplikasyonu progresif hipotiroidizmdir. HT'li hastaların çoğunda başlangıçta subklinik hipotiroidizm mevcuttur. Bu durum ılımlı TSH yüksekliği (genelde $< 10 \mu\text{IU/ml}$) yanında normal sT_3 ve sT_4 seviyeleri ile karakterizedir. Overt hipotiroidizm'de sT_4 seviyeleri subnormaldir. Subklinik hipotiroidizmin bir sağlık sorunu

olup olmadığı ve tedavi gerektirip gerektirmediği hakkında görüş birliği yoktur. Özellikle TSH'nin <10 mU/mL olduğu durumlarda hastalar asemptomatiktir. HT'nin bir varyantı ağrısız ya da sessiz tiroidittir. Postpartum dönemde gelişmeye meğillidir ve bu durumda postpartum tiroidit olarak adlandırılır (35). Bu vakalarda anti-TPO yüksektir ve sT₄ yüksekliği sT₃'e göre daha belirgindir. Genelde tamamen düzelmesine rağmen vakaların %25'inde kalıcı hipotiroidizm gelişmektedir. Seyrek olarak HT vakalarında tiroid lenfoması gelişmektedir. HT zemininde adenokarsinom gelişimi ile ilgili ise çelişkili yayınlar mevcuttur (34,36) .

Tedavi

Tek başına pozitif tiroid otoantikor varlığı tedavi endikasyonu değildir. Cerrahi tedavi sadece baskı hissinin olduğu bazı özel durumlarda gerekmektedir. Bazı subklinik hipotiroidizm durumlarında tedavi başlanması gerekmektedir. Bunlar hafif semptom varlığı, dislipidemi varlığı ve zamanla overt hipotiroidizm'e gidişin olacağını gösteren pozitif tiroid otoantikor düzeyleridir. HT'nin hipertiroid safhasında semptomları azaltmak için β-blokör tedavi gerekebilir (32).

2.1.5. Benign tiroid nodülleri

Etyoloji

Tiroid bezinde nodülerite yapabilen benign durumlar tablo 2.2' de görülmektedir (38).

Tablo 2.2. Benign tiroid nodüllerinin etyolojisi

1. Fokal tiroidit
2. Multinodüler guatr'da dominant nodül
3. Benign adenomlar
a. Foliküler
b. Hurtle hücreli
4. Tiroid, paratiroid ya da tiroglossal kist
5. Tiroid lob agenezi
6. Cerrahi sonrası remnant hiperplazisi
7. Postradyoaktif iyot remnant hiperplazisi
8. Seyrek: teratom, lipom, hemanjiom

Tiroid nodüllerine yaklaşım

Tiroid nodülü olan bir hastada öncelikle serum TSH ölçümü yapılmalıdır. TSH'nın baskılı olması halinde olası sıcak bir nodüle İİAB yapılmasını önlemek için tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. TSH normal ya da yüksekse 1-1.5 cm üzerinde olan ya da şüpheli sonografik özellik gösteren nodüllerden İİAB yapılmalıdır. Nodülün malign olması halinde cerrahi tedaviye yönlendirilir. Benign olup baskı semptomu olmaması halinde ise izlenir. Nodül boyutu ultrasonografi ya da fizik muayene ile 6-12 ayda bir değerlendirilir. Üç boyutun ikisinde en az %20'lik bir büyüme saptanması halinde İİAB'nin tekrarlanması gerekmektedir. Şüpheli diye raporlanan İİAB olan vakaların cerrahiye yönlendirilmesi uygun bir yaklaşımdır. Foliküler neoplazi olarak raporlanan vakalara radyonükleid tarama yapılabilir. Lezyon soğuk olup 2cm'den büyükse, şüpheli sonografik özellikler sergiliyorsa ve vaka genç ise cerrahi tedavi uygun olacaktır (37,38).

2.2. Metabolik sendrom (METs)

METs ya da insulin rezistansı sendromu hipertansiyon, düşük yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K), artmış trigliserid düzeyleri ve visseral obezite ile karakterizedir. Sendrom insulin rezistansı ile bağlantılı olup diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve mikroalbuminuri riskini artırmaktadır (39, 40).

Türkiyede bugüne kadar yapılan tek METs prevalans çalışmasına göre (METSAR) Türkiye'deki METs prevalansı %33,82'dir. Bu verilere göre 20 yaştan büyük erişkinlerin yaklaşık üçte birinde METs vardır. Bu oranlar Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) ve Avrupada yapılan prevalans çalışmalarıyla benzer bulundu. Yine bu çalışmaya göre Türkiye'de kadınlarda METs prevalansı erkeklere göre yüksek bulunmuştur (%41,2 vs %28,8) (41).

Obezite METs için ciddi bir risk faktör olmasına rağmen sendrom bütün obez bireylerde gelişmemektedir. Diğer yandan bazı normal vücut ağırlıklı bireyler risk altındadır (41,42). Abdominal yağ dokusu subkutan abdominal yağ dokusu, VYD ve retroperitoneal yağ dokusundan meydana gelmektedir. Bunların arasında VYD insulin direnci, hiperlipidemi ve diyabet ile daha güçlü ilişki halindedir (43-53).

1998 yılında World Health Organization (WHO) tarafından METs, diyabet, glukoz intoleransı, bozulmuş açlık glukozu veya insülin rezistansı ile beraber, hipertansiyon, dislipidemi (hipertrigliseridemi ve/veya düşük HDL), obezite veya mikroalbuminüriden en az 2'sinin bulunması olarak tanımlanmıştır (Tablo 2.3.) (40). Daha sonraki yıllarda, klinik çalışmalar sonucunda bazı değişiklikler önerilmiştir. 2001 yılında bugün de birçok çalışmada kullanılan National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) raporu sunulmuştur. Bu raporda ayrıntılı olarak belirtildiği şekilde, METs Tablo 2.3.'deki bulgulardan üç veya daha fazlasının aynı bireyde bulunması olarak tanımlanmaktadır. Bu kılavuza göre antihipertansif tedavi alanlar yüksek kan basıncı kriterini, oral antidiyabetik veya insülin şeklinde antihiperglisemik tedavi alanlar da yüksek açlık kan şekeri kriterini karşılıyor sayılırlar(39).

Tablo 2.3. METs tanı kriterleri

NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	WHO Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri
Abdominal obezite; bel çevresi: erkeklerde >102 cm ve kadınlarda >88 cm	Diyabet, bozulmuş glikoz toleransı, bozulmuş açlık şekeri veya insülin direnci ile beraber aşağıdakilerden 2 veya fazlası
Hipertrigliseridemi : ≥ 150 mg/dl	Obezite: BKİ >30 kg/m ² veya B/K erkeklerde $>0,9$, kadınlarda $>0,85$
Düşük HDL kolesterol: erkeklerde < 40 mg/dl ve kadınlarda <50 mg/dl	Dislipidemi: trigliserid >150 mg/dl veya HDL, kadınlarda <39 mg/dl, erkeklerde <35 mg/dl
Yüksek kan basıncı: sistolik ≥ 130 mmHg veya diastolik ≥ 85 mmHg	Hipertansiyon: kan basıncı $>140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi alması
Yüksek açlık kan şekeri: ≥ 110 mg/dl	Mikroalbuminüri: albumin atılımı >20 g/dakika veya albumin/kreatinin oranı >30 mg/g

METs tanısı ile bağlantılı olarak insülin rezistansını hesaplamak konusunda en çok kullanılan yöntem HOMA-IR'dır (Homeostasis Model Assesment for İnsulin resistance). Bu test glukoz ve insülin değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin rezistansını değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme olanağı sağlayan bir yöntemdir. $HOMA-IR = \frac{AK\text{Ş (mmol/L)} \times \text{Açlık insülin (mU/mL)}}{405}$ formülü ile hesaplanmaktadır. HOMA-IR değeri 2,5 ve üzerinde olması insülin rezistansı olarak değerlendirilir. Sınır değerini 2,7 olarak alan çalışmalar da vardır (54,55).

Beyaz yağ dokusu, dinamik bir endokrin organ gibi fonksiyon göstermektedir. Adipokinleri üretmekte ve salgılamaktadır. Bu durum obez olmayan ancak vücut yağ miktarı fazla olan kişilerde önem kazanmaktadır. 2007 yılında İtalya'da, De Lorenzo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, normal kilolu ve BKİ 25 kg/m² altında olan ancak dual-enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) ile saptanmış vücut yağ oranları 30%'un üzerinde olan kadın hastalarda, obezite ile ilişkili hastalıkların riskinde artış olduğu

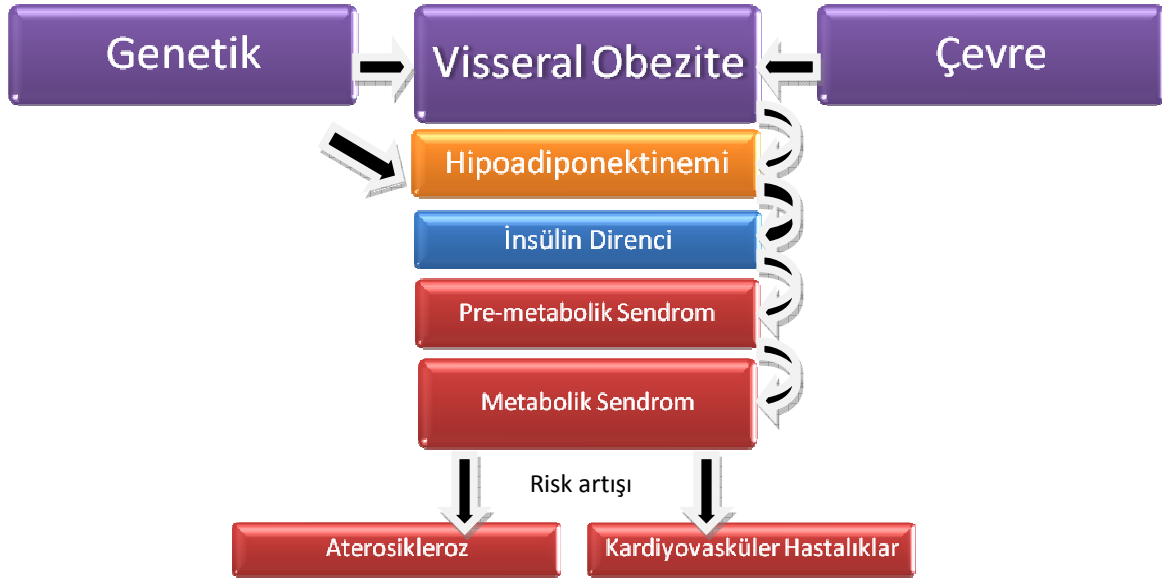
saptanmıştır. Bu durumu “Normal Kilolu Obezite Sendromu” olarak adlandırmışlardır (56).

ABD’de yapılmış olan National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) çalışmasında toplanan verilerden, BKİ ile vücut yağ oranları arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, kadın ve erkekler ile siyah ve beyaz ırkın değerleri karşılaştırılmıştır. Bu araştırma artan vücut yağ oranlarının tıpkı artan BKİ gibi METs riskinde artışa neden olduğunu göstermiştir (57).

İsviçre’de yapılan, yaşları 15 ile 98 arasında değişen 5225 sağlıklı erişkinin dahil edildiği bir çalışmada, biyoelektrik impedans analizi (BİA) yöntemi ile kişilerin vücut yağ oranları değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışma sonucunda elde edilen veriler, sağlıklı kadın ve erkekte, yaşa göre normal vücut yağ oranları saptanmış ve her yaş grubu için referans değerler oluşturulmuştur (58).

Yağ dokusunun miktarı kadar, lokalizasyonu da, metabolik etkileri açısından önemlidir. Visseral yağ dokusu fazla olanlarda, toplam vücut yağına bakılmaksızın insülin direnci ve METs riski fazladır (Şekil 2.3). Hipertrofik intraabdominal yağ hücreleri, insülinin antilipolitik etkisine dirençli olmaları ile karakterizedirler (59). Bu, katekolamin ilişkili lipolizin artması ve insülin ilişkili anti-lipolizin azalması sonucunda plazma serbest yağ asidi düzeyinin yükselmesine neden olur. Portal ven yoluyla, visseral dokudan karaciğere sunulan serbest yağ asidi miktarı arttığından, karaciğerde glukoz, trigliserid ve VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) yapımı artar. Bunun sonucunda da insülin direnci, hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı ve hipertrigliseridemi, düşük HDL ve yükselmiş LDL ile karakterize dislipidemi meydana gelmektedir (60).

Şekil 2.3. Visseral obezitenin METs patogenezindeki rolü



2.3. Adiposite için kullanılan antropometrik ölçümler

Bedensel Kütle İndeksi (BKİ)

Günümüzde obezite ölçütü olarak en sık kullanılan yöntemdir. Kilogram cinsinden vücut ağırlığının, santimetre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilir. Erişkinler için < 18,5 kg/m² düşük ağırlıklı, 18,5-24,9 kg/m² normal kilolu, 25,0-29,9 kg/m² fazla kilolu ve 30 kg/m² üzerindeki de obez olarak kabul edilmektedirler. Bu yöntemin bir dezavantajı etnik kökenler arasındaki iskelet yapısını ve kas yapısını dikkate almamasıdır. Bunun önüne bir miktar geçebilmek için WHO güney ve doğu Asyalı erişkinlerde fazla kilolu sınırını 23 kg/m², obezite sınırını ise 25 kg/m² olarak belirlemişlerdir (61).

Bel çevresi

Bel çevresi ölçümünde kullanılan bölge, ölçümün mutlak değerini etkilemektedir. Morbidite ve mortalite oranı ile bel çevresi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda en çok kullanılan bölgeler; en alt kaburga ile krizta ilika arasındaki orta nokta (29%), umblikus (28%) ve en dar karın çevresi (22%)'dir (62).

Bel çevresi ölçümleri, ayakkabılar olmadan, ayakta, her iki ayak birbirine temas eder vaziyette, eller serbest bir şekilde sallanırken ve hasta nefesini verdikten sonra hastanın çıplak karın bölgesi üzerinden yapılmalıdır. Ölçüm için kullanılan mezura, cam elyafı gibi kolay esnemeyen bir malzemeden yapılmış olmalıdır. Mezura, vücudun uzun eksenine dik ve yere paralel olacak şekilde yerleştirilmelidir. Mezura, ölçüm yapılan yüzeye tam uyum sağlaması için yeterli gerginlikte olmalı ancak yüzeye baskı oluşturmamalıdır. Bel çevresi genellikle üç kez alınır ve birbirine en yakın ölçüm, 0,1 cm aralıklarla kaydedilir (63). BKİ'nde olduğu gibi, abdominal obezitenin göstergesi olan, bel çevresi ölçümü de toplumlara göre farklılıklar göstermektedir. NCEP ATP III kriterlerine göre bel çevresinin erkekte > 102cm, kadında >88cm olması visseral obeziteyi göstermektedir (39).

Boyun Çevresi

Boyun çevresi ölçümü hasta başı dik ve karşıya bakarken, laringeal çıkıntının üst kenarından yere paralel olarak ölçülür. Ölçüm için kullanılan mezura, cam elyafı gibi kolay esnemeyen bir malzemeden yapılmış olmalıdır. Mezura, vücudun uzun eksenine dik ve yere paralel olacak şekilde yerleştirilmelidir. Mezura, ölçüm yapılan yüzeye tam uyum sağlaması için yeterli gerginlikte olmalı ancak yüzeye baskı oluşturmamalıdır (63,64). Bir çalışmada boyun çevresi ölçümünün, METs riski açısından belirleyici sınır, erkeklerde ≥ 39 cm ve kadınlarda ≥ 35 cm olarak belirtilmiştir (64).

Kalça Çevresi

Kalça çevresi ölçümünde hasta klinisyenin önünde ayakta durur. Hastadan ölçüm yapılacak mezurayı kendi kalçasının çevresine sarması istenir. Hastaya ayaklarını birleştirerek durması ve kollarını rahat bir şekilde iki yana bırakması söylenir. Mezura, en geniş kalça çevresinden geçecek şekilde yerleştirilir. Mezuranın gerginliği ve yere paralel olup olmadığı kontrol edilir. Ölçüm için kullanılan mezura, cam elyafı gibi kolay esnemeyen bir malzemeden yapılmış olmalıdır. Mezura, vücudun uzun eksenine dik ve yere paralel olacak şekilde yerleştirilmelidir. Mezura, ölçüm yapılan yüzeye tam uyum sağlaması için yeterli gerginlikte olmalı ancak yüzeye baskı oluşturmamalıdır (65).

Kalça çevresi ölçümü çıplak ten üzerinden yapılmalıdır. Bu nedenle mahremiyet gerektirir. Kalça çevresi ölçümü ayrı bir odada veya paravan ile ayrılmış bir bölmede ve mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda ölçüm, ince giysilerin üzerinden yapılabilir(65).

Bel – Kalça Oranı

Bel – kalça oranı, adından da anlaşıldığı gibi, bel çevresi ölçümünün kalça çevresi ölçümüne bölünmesi ile elde edilen bir orandır. Yapılan çalışmalar bel – kalça oranı ile METs arasında oldukça önemli bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Bel- kalça oranı arttıkça METs riski de artmaktadır. WHO bel – kalça oranının cinsiyete göre, metabolik komplikasyon için risk oluşturan sınır değerlerini kadınlar için 0,85 ve yukarısı, erkekler içinde 0,90 ve yukarısı olarak belirlemiştir (65,66).

2.4. Vücut yağı ölçüm yöntemleri

Obezite çalışmaları total vücut yağı ölçümü için birçok yöntem ortaya çıkarmıştır. Bunlara bazı örnekler BKİ, hidrodansitometri tartılma, cilt kalınlığı ölçümü, DEXA, magnetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), near infrared interactance (NİR) ve BİA sayılabilir (66,67). Total vücut yağı ölçümü için seçenek çok iken bölgesel yağ ölçümü için sınırlı sayıda yöntem vardır.

Biyoelektrik impedans Analizi (BİA)

Vücudun bileşimini tahmin etmek için sık kullanılan bir yöntemdir. Taşınabilir olması, ölçümün zaman almaması ve ucuz olması nedeniyle son yıllarda kullanımı gittikçe artmıştır (73).

BİA'nin dayandığı temel prensip, elektrik akımının, farklı vücut bölgelerinden, geçtiği bölgenin yapısına bağlı olarak (kemik, kas, kıkırdak vb.) farklı oranlarda akmasıdır (72, 73, 74).

İnsan vücudunun büyük kısmı, elektrik akımının kolayca geçebildiği, su ve iyonlardan oluşmaktadır. Kişiye iki tane kondüktör bağlanıp küçük bir elektrik akımı verilmektedir. Kondüktörler arasındaki direnç vücut yağını ölçecektir. Yağ, kas ve iskelet dokusunun elektriğe karşı olan dirençleri farklıdır. Yağsız kitle [Fat Free Mass (kaslar)] yüksek miktarda su (yaklaşık %73) ve elektrolit içerdiğinden iyi bir iletkenidir. Yağ ise su içermez ve elektrik akımını iletmez. Tipik olarak iletkenler ayaklara yerleştirilir. Akım bir bacadan yukarıya doğru iletilip abdomenden geçerek diğer bacadan aşağıya doğru inmektedir (73).

Dokulardan elektrik akımına olan elektriksel empedans ile total vücut suyu belirlenir (TBW). TBW ile yağsız vücut kitlesi elde edilir (Fat free mass: FFM) ve vücut ağırlığından FFM çıkarılarak yağ kitlesi elde edilir. Yıllar içerisinde doğruluk oranı daha yüksek olan cihazlar geliştirilmiştir (73).

Kadın ve erkeklerin yağ dağılımları farklı olduğundan total vücut yağ yüzdesini ölçmede sonuçların duyarlılığı daha az olabilir. Ölçülen vücut yağını etkileyen bir başka değişken kişinin test öncesi içtiği su miktarıdır. Test öncesi fazla miktarda su tüketen bir kişinin yağ oranı düşük ölçülebilir. Bu yöntemin güvenilirliğini azaltan bir başka neden BIA aletleri arasındaki değişkenliklerdir (73).

BIA yönteminin avantajları, düşük maliyet, uzmanlık/deneyim gerektirmeyen basit kullanım, güvenli ve pratik ölçüm, tekrar edilebilirlik ve ek olarak da toplam vücut ağırlığı, hücre içi ve hücre dışı sıvı ve iskelet kası kütlesi gibi yağ dışındaki bileşenlerin hesaplanmasında kullanılabilmesidir (72, 73, 74).

Visseral yağ ölçüm yöntemleri

Visseral yağ miktarı ölçümü total vücut yağı ölçümüne göre daha zor olup kullanılan bazı direkt yöntemler şunlardır;

1. Dansitometri
2. Toplam vücut suyu ölçümü
3. Toplam vücut potasyum miktarı ölçümü
4. Nötron aktivasyon analizi
5. Ultrasonografi (USG)
6. BT
7. MRG
8. BIA
9. Toplam vücut geçirgenliği
10. Dual foton absorpsiyometre
11. DEXA

Abdominal obezitenin güçlü bir prediktörü bel çevresidir (68). Bu yöntem visseral adipoziteyi predikte etmektedir. Visseral yağ dokusunu ölçmenin altın standartları MRG ve

BT'dir. MRG'nın zaman alması, BT'nin ise hastayı radyasyona maruz bırakması nedeniyle klinikteki kullanımları pratik değildir (69).

Antropometrik ölçümlerin, özellikle obez olmayanlarda kardiyovasküler risk artışını belirlemede yetersiz olması nedeniyle, klinik pratiğe uygun, düşük maliyetli bir visseral yağ dokusu ölçüm yöntemi üzerinde araştırmalar halen devam etmektedir (75).

Visseral yağ miktarı direkt ölçüm yöntemleri içerisinde, klinik olarak uygulanabilen yöntemlerle birlikte pratik olarak kullanımı zor olan ancak araştırma amacıyla kullanılan yöntemler de bulunmaktadır.

Dansitometri, toplam vücut suyu ölçümü, toplam vücut potasyum miktarı ölçümü, nötron aktivasyon analizi, dual foton absorpsiyometre ve dual X-ışını absorpsiyometre gibi yöntemler, kullanılan sistemlerin pahalı oluşu, deneyimli personel gerektirmesi ve radyasyon yayması nedeniyle, oldukça doğru sonuçlar vermesine karşın, geniş çaplı kullanım alanı bulamamıştır.(76-79).

Visseral yağ dokusunun değerlendirilmesinde bir diğer seçenek ultrasonografi (USG)'dir. USG, abdominal yağ düzeyini değerlendirmek için güvenilir, girişimsel olmayan, kısa sürede sonuç veren ve ekonomik bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda, visseral yağ miktarını saptamada, en az BT kadar yararlı olduğu gösterilmiştir. Ancak bu yöntem de, uzman personel, deneyim ve teknik donanım gerektirdiği için klinik pratikte çok sık başvurulmamaktadır (80-82).

Bu sınırlılıklar nedeniyle yağ dağılımını ve karın içinde depolanan yağın miktarını kestirmek için alternatif yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden bir tanesi, toplam vücut geçirgenliği yöntemidir. Bu yöntem elektrik enerjisini yağsız dokuların yağ dokusuna göre daha iyi iletmesi prensibine dayanmaktadır (83).

Elektromanyetik alanlarda vücudun yağ ve su içeriklerinin yanıtı birbirinden farklılık gösterir. Boşken ve hasta varken oluşan manyetik alan ölçülerek aralarında çıkan farktan yağsız doku miktarı hesaplanır. Kolay uygulanabilir ve çabuk bir yöntemdir ancak sadece toplam vücut yağı hakkında genel bir fikir sağlar, bölgesel yağ birikimleri hakkında bilgi vermez (83).

Abdominal BIA

Visseral yağ dokusu ölçümünün altın standardı olan MRG'nin pratik olmaması nedeniyle bu dokunun ölçümü için yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. Günümüzde visseral adiposite'yi predikte etmek için en sık kullanılan yöntem bel çevresidir. Ölçüm kolaydır ancak visseral yağ dokusunun yanında subkutan abdominal yağ dokusunun da ölçüleceğinden dolayı yanlış bilgi verebilmektedir. Ayrıca gözlemciler arası değişkenlikler de azımsanmayacak düzeydedir.

Abdominal BIA visseral yağ dokusunun ölçülmesinde kullanılan yeni bir yöntemdir. Noninvaziv olup ucuz bir yöntemdir ve ölçüm zaman almamaktadır. Bu avantajların yanında aynı zamanda tekrarlanabilir olması obezite polikliniklerinde kullanım için dikkat çekmiştir. Bazı MRG ve DEXA ile başarılı korelasyon çalışmaları yapılmıştır (70,71). Bu yöntemi kullanan bir cihaz olan AB-140 viscan cihazı (Tanita corp, Tokyo, Japonya) dört elektrodlu bir kemerle (tetrapolar) ve 6.25 ile 50 KHz elektrik akımlarıyla visseral yağ dokusunu (VYD) ve karın yağı yüzdesi(KY%) ölçülmektedir. Aynı zamanda bir lazer ışığı yardımıyla yatarak bel çevresini de ölçebilmektedir (şekil 2.3.). Ölçüm hasta aç karna ve sırt üstü yatarken gerçekleştirilir. Hastanın karnı açılır ve cihaz ile hasta arasında herhangi bir obje olmamasına dikkat edilir. Hastanın cinsiyeti seçilir ardından beliren lazer ışığı umblikus üzerinde paralel olacak şekilde ayarlanır ve cihaz tarafından hastanın bel çevresi ölçülür. Akabinde dört elektrodlu olan kemerin elektrodları alkol ile silindikten sonra umbilikus üzerine yerleştirilir. Aletin ölümü yapmaya hazır olduğunu gösteren bir ses duyulur ve ardından 'başla' düğmesine basarak visseral yağ düzeyi ve karın yağ yüzdesi ölçülmüş olur. Toplam ölçüm 30 saniye sürmektedir ve teknisyenler kolayca eğitilebilmektedir. Visseral yağ düzeyi için belli düzeyler verilmekte olup 13 olan bir visseral yağ düzeyinin 130 cm² visseral yağ'a denk geldiği bildirilmiştir.

Abdominal BIA yöntemi kullanılarak kendi kliniğimizde yapılan bir araştırmada metabolik sendromu predikte etmede HOMA IR ve bel çevresine ile benzer sensitivite ve spesifisitede olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada kadınlarda visseral yağ dokusunun 9,750 ve üzerinde olması erkeklerde ise 16,00 ve üzerinde olması metabolik sendrom varlığını %90 sensitivite ile predikte ettiği görülmüştür (86).

Şekil 2.4. AB-140 cihazı ile Abdominal BİA



3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA11/196) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Çalışmanın planlanma aşamasında biyoistatistik ön değerlendirme yapıldı. Popülasyon ortalaması 0,90 ve standart sapması 0.29 olarak belirlenen parametrelere göre literatür taraması sonucu etki genişliği 0,61 olarak elde edilmiştir. Elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde %85,72 güvenirlilik düzeyinde en az 300 kişinin yeterli olacağı belirlenmiştir.

Olgular HT, BNG ve tiroid patolojisi olmayan vakalar olarak üç grupta incelenmiştir. Bu çalışmada gruplar arası yaş grubu, cinsiyet, BKİ grubu, sigara içme durumu, kadınlarda menopoz durumu açısından vaka bazlı eşleştirme yöntemi uygulanmıştır. Yaşa göre 16-25 yaş, 26-35 yaş, 36-45 yaş, 46-55 yaş ve 56-65 yaş; beden kütle indeksine göre <25, 25-29,9, >30kg/m²; cinsiyete göre kadın ve erkek; sigara içme durumuna göre aktif kullanan, hiç kullanmamış, bırakmış ayrıca kadınlarda menopoz durumuna göre premenoposal ve postmenoposal olarak tabakalama yapılarak gruplar arası eşleştirme sağlandı.

Çalışmanın dışlama kriterleri diyabet öyküsü, geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsü, tiroidektomi öyküsü, malignite öyküsü, rosiglitazon, pioglitazon, metformin, antilipidemik, antipsikotik tedavi ya da hormon replasman tedavisi alma öyküsü, TSH düzeyinin 0,35 µIU/ml'den düşük veya TSH düzeyinin >5 µIU/ml olması olarak belirlendi.

Bu kesitsel çalışmada Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi ve Ümitköy semt Endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniklerine Kasım 2011 ile Mart 2012 tarihleri arasında başvuran 108 Hashimoto tiroiditi olan gönüllü, 92 noduler guatr olan gönüllü, 136 tane de tiroid patolojisi saptanmayan toplam 336 gönüllü dahil edilmiştir. Vaka bazlı eşleştirme sonrası kontrol grubundan 26 vaka, HT grubundan da 9 vaka dışlanmıştır. Çalışmaya toplam 110 kontrol grubu, 99 HT, 92 de BNG olgusu dahil edildi. Bütün gönüllülerin akut hastalık öyküleri yoktu ve bildirilmiş onam ile çalışmaya dahil edildiler.

Vücut ağırlığı kilogram cinsinden, boy santimetre cinsinden ölçüldü. BKİ hastanın kilogram cinsinden vücut ağırlığının santimetre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle elde edildi (kg/m^2). Bel çevresi ölçümü umbilikus bölgesinden hasta ayakta iken bir mezura yardımı ile ölçüldü. Bel çevresi ölçümü aynı zamanda yatarak AB-140 viscan cihazı ile (Tanita corp, Tokyo, Japonya) de ölçüldü. Kalça çevresi en geniş kalça yerinden bir mezura yardımı ile ölçüldü. Boyun çevresi hasta ayakta iken laringeal çıkıntının hemen üzerinden yere paralel olarak yine bir mezura yardımı ile ölçüldü. Bel/kalça oranı manuel ölçülen bel çevresinin kalça çevresine oranı ile hesaplandı. Gözlemciler arası değişkenliği engellemek için bütün ölçümler aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Ölçümler gönüllüler en az 10 saatlik aç kaldıktan sonra alındı. Visseral yağ düzeyi ve karın yağı% AB-140 viscan cihazı (Tanita, Tokyo, Japonya) ile ölçüldü. Ölçüm her hasta için yaklaşık 30 saniye sürdü. Total vücut yağ kitlesi ve yağ% TBF-300 body composition analyser ile (Tanita corp, Tokyo, Japonya) Visseral yağ düzeyi ve karın yağı% ölçümü ile aynı seansta ölçüldü. Gönüllülere ölçümden iki saat önce iki bardak su içmeleri, ölçümden 24 saat öncesinden alkol almamaları, ölçümden 4 saat öncesinden kafein içeren içecek tüketmemeleri konusunda uyarıldılar. Bütün gönüllüler hafif kıyafetle ölçüme gelmiş olup en az beş dakika ayakta kaldıktan sonra ölçüm gerçekleştirildi. Sonuçları etkileme potansiyeli olan küpe, yüzük ve benzeri takılar ölçüm öncesi çıkartıldı.

Bütün gönüllülerden venöz kan örneği ile açlık kan şekeri (mg/dl), açlık insulin ($\mu\text{U/ml}$), trigliserid (mg/dl), HDL-K (mg/dl) , sT3 (pg/ml), sT4 (ng/dl), TSH ($\mu\text{IU/ml}$), anti-Tg (IU/ml), anti-TPO (IU/ml) çalışıldı. sT3, sT4, TSH ve insulin ölçümleri immunokemiluminasan assay yöntemi ile çalışıldı (Architect i2000, Abbott). Anti-Tg ve anti-TPO ölçümleri immunokemiluminasan assay yöntemi ile çalışıldı (Immulite 2000, Siemens). Ayrıca 75 gm Oral glukoz tolerans testi ile hastaların 120. Dakikadaki kan şekeri düzeyleri belirlendi. HOMA insulin rezistans (HOMA IR) açlık kan şekeri (mg/dl) x açlık insulin ($\mu\text{IU/ml}$) / 405 formülü ile hesaplandı. Ayrıca bir sfingomanometre ile hasta en az 30 dakika istirahat ettikten sonra kan basıncı ölçümü yapıldı.

Bütün gönüllülere 10MHz prob ile (Logiq 5 Pro, GE Medical systems, WI, USA) aynı araştırmacı tarafından tiroid ultrasonografisi yapıldı. Nodül varlığı ve tiroid parankim yapısı değerlendirildi. 1cm üzerinde nodül saptanan ya da 1cm 'den küçük olup riskli sonografik özellik taşıyan nodüllere İİAB yapıldı.

Levotiroksin replasman tedavisi alan ve almayan HT hastalarına ayrıca nodüllü ve nodülsüz HT hastalarına alt grup analizi yapıldı. Levotiroksin replasmanı altında çalışmaya dahil edilen hastalar en az 6 aydır sabit dozda levotiroksin kullanmaktaydılar.

Gönüllülerdeki METs varlığı için National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) kriterleri kullanıldı (Bel çevresi kadınlarda >88cm, erkeklerde > 102cm; trigliserid \geq 150 mg/dl; HDL-K kadınlarda <50mg/dl erkeklerde <40mg/dl; kan basıncı \geq 130/85 mmHg; bozulmuş açlık glukozu ya da bozulmuş glukoz toleransı ya da aşikar diyabet). Beş kriterden en az üç tanesi pozitif olan hastalara METs tanısı kondu.

İstatistiksel Analiz

Araştırmanın istatistikleri SPSS for Windows v16.0 (Statistical Package for Social Sciences; Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasındaki oranların karşılaştırılmalarında χ^2 testi, korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analizi, gruplar arası ortalama değerlerin karşılaştırılmalarında independent samples t-testi, non paramerrik verilerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 110 tiroid patolojisi saptanmayan, 99 hashimoto tiroiditi olan ve 92 benign noduler guatr olan toplam 301 gönüllü dahil edildi. Olgunların 224 tanesi kadın (%74,4) 77 tanesi erkek idi (%25,6). Ortalama yaş $40,42 \pm 11,39$ yaş (Range 16-65 yaş), ortalama BKİ $28,2 \pm 13,4$ kg/m² (Range 18-45 kg/m²) idi. Gönüllülerin cinsiyet, yaş grubu, beden kütle indeksi grubu, sigara içme durumuna göre, kadınların da menopoz durumlarına göre eşleştirilmiş bazı sosyodemografik özellikleri tablo 4.1’de belirtilmiştir.

Tablo 4.1 Gönüllülerin cinsiyet, yaş grubu, beden kütle indeksi grubu, sigara içme durumu ve kadın gönüllülerin menopoz durumlarına göre eşleştirilmiş sosyodemografik özellikleri

	Cinsiyet n	Yaş grubu n	BKİ n	Sigara n
Kontrol	K: 74 E: 36	16-25: 9 26-35: 32 36-45: 35 46-55: 20 56-65: 14	<24,9: 30 25-29,9: 39 >30: 41	Yok: 69 Var: 33 Bırakmış: 8
HT	K: 79 E: 20	16-25: 9 26-35: 25 36-45: 29 46-55: 23 56-65: 14	<24,9: 28 25-29,9: 45 >30: 26	Yok: 70 Var: 24 Bırakmış: 5
BNG	K: 71 E: 21	16-25: 6 26-35: 20 36-45: 29 46-55: 23 56-65: 14	<24,9: 20 25-29,9: 37 >30: 35	Yok: 60 Var: 23 Bırakmış: 9
χ^2	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05

Not: K: kadın; E: Erkek; HT: Hashimoto tiroiditi; BNG: Basit noduler guatr; BKİ: Beden kütle indeksi

TSH ile antropometrik ve metabolik ölçümlerin korelasyonu:

Bütün hasta popülasyonu değerlendirilmeye alındığında TSH ile insulin düzeyi, AKŞ, HOMA IR ve BKİ arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,28$; $p<0,001$; $r=0,27$; $p<0,05$; $r=0,32$; $p<0,001$; $r=0,13$; $p<0,05$ sırası ile). TSH ile HDL, Trigliserid, yağ%, VYD, KY%, Bel çevresi manuel, bel çevresi AB-140, kalça çevresi, boyun çevresi, bel-kalça oranı arasında korelasyon saptanmadı. Sadece HT olan olgular değerlendirmeye alındığında TSH ile insulin, AKŞ ve HOMA IR arasında benzer düzeyde korelasyonlar elde edilmesine rağmen TSH ile BKİ arasında korelasyon saptanmadı.

Hastalık gruplarında metabolik sendrom prevalanslarının karşılaştırılması:

Toplam metabolik sendrom prevalansı %29,6 olarak saptanmış olup gruplar arasında metabolik sendrom prevalansları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Vaka gruplarında metabolik sendrom prevalansları.

		Grup			Total
		Kontrol	HT	BNG	
MetS	MetS yok	79 (%71,8)	72 (%72,7)	61 (%66,3)	212 (%70,4)
	MetS var	31 (%28,2)	27 (%27,3)	31 (%30,6)	89 (%29,6)
	Total	110 (%100)	99 (%100)	92 (%100)	301 (%100)

HT olan olgularla kontrol grubunun metabolik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması:

İki grupta manuel bel çevreleri, AB-140 cihazının ölçtüğü bel çevreleri, kalça çevreleri, boyun çevreleri, bel-kalça oranları, VYD düzeyleri, KY%, yağ%, insulin düzeyleri, HOMA-IR, AKŞ, trigliserid düzeyleri, ve TSH düzeyleri benzer saptandı ($p>0,05$ tüm parametreler için) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. HT ve kontrol gruplarının metabolik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol (ortalama ± ss)	HT (ortalama ± ss)	P değeri
Yaş	38,83 ± 10,42	41,56 ± 11,68	AD
Beden Kütle indeksi	28,91 ± 5,25	27,57 ± 5,20	AD
Bel Çevresi_{manuel}	97,46 ± 95,17	95,12 ± 13,47	AD
Bel Çevresi_{AB-140}	103,45 ± 13,06	102,29 ± 13,06	AD
Kalça Çevresi	107,75 ± 9,40	106,66 ± 10,43	AD
Bel/kalça	0,91 ± 0,07	0,89 ± 0,07	AD
Boyun Çevresi	36,16± 5,11	35,55 ± 2,62	AD
Yağ yüzdesi	33,78 ± 6,74	33,25 ± 7,89	AD
Visseral yağ düzeyi	12,56 ± 3,72	11,47 ± 3,72	AD
Karın yağ yüzdesi	42,25 ± 7,09	40,06 ± 7,34	AD
İnsulin	10,64 ± 4,51	9,22 ± 6,11	AD
HOMA-IR	2,48 ± 1,09	2,21 ± 1,64	AD
TSH	1,84 ± 0,82	2,13 ± 1,38	AD
Açlık Kan Şekeri	92,36 ± 11,31	93,48 ± 9,67	AD
Trigliserid	128,76 ± 72,27	121,11 ± 52,01	AD
Yüksek dansiteli lipoprotein	47,42 ± 12,67	51,01 ± 15,47	AD

AD: anlamlı değil; SS: standart sapma

Benign noduler guatr olgularıyla kontrol grubunun metabolik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması:

Yaş ve beden kütle indeksleri benzer olan iki grupta manuel bel çevreleri, AB-140 cihazının ölçtüğü bel çevreleri, kalça çevreleri, boyun çevreleri, bel-kalça oranları, VYD düzeyleri, KY%, yağ%, insulin düzeyleri, HOMA-IR, AKŞ, trigliserid düzeyleri, HDL düzeyleri ve TSH düzeyleri benzer saptandı (p>0,05 tüm parametreler için) (Tablo 4.4.)

Tablo 4.4. BNG ve kontrol gruplarının metabolik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol (ortalama ± ss)	BNG (ortalama ± ss)	P değeri
Yaş	38,83 ± 10,42	40,75 ± 11,02	AD
Beden kütle indeki	28,91 ± 5,25	28,69 ± 5,12	AD
Bel Çevresi_{manuel}	97,46 ± 95,17	99,19 ± 12,69	AD
Bel Çevresi_{AB-140}	103,45 ± 13,06	105,01 ± 11,94	AD
Kalça Çevresi	107,75 ± 9,40	108,68 ± 8,76	AD
Bel/kalça	0,91 ± 0,07	0,91 ± 0,08	AD
Boyun Çevresi	36,16± 5,11	36,70 ± 2,71	AD
Yağ Yüzdesi	33,78 ± 6,74	33,42 ± 7,59	AD
Visseral yağ düzeyi	12,56 ± 3,72	13,25 ± 3,69	AD
Karın yağ yüzdesi	42,25 ± 7,09	42,08 ± 6,69	AD
İnsulin	10,64 ± 4,51	11,87 ± 14,96	AD
HOMA-IR	2,48 ± 1,09	2,77 ± 3,62	AD
TSH	1,84 ± 0,82	1,61 ± 0,88	AD
Açlık kan şekeri	92,36 ± 11,31	93,40 ± 10,19	AD
Trigliserid	128,76 ± 72,27	125,78 ± 62,04	AD
Yüksek dansiteli lipoprotein	47,42 ± 12,67	49,25 ± 14,82	AD

AD: anlamlı değil; SS: standart sapma

BNG grubundaki uninodüler olgularla multinodüler olgular karşılaştırıldığında antropometrik ve metabolik parametreler benzer saptandı.

HT olgularında alt grup analizleri:

LT4 replasmanı almakta olan ve olmayanların metabolik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması:

Çalışmaya dahil edilen 99 HT olgusunun 45'i ilaçsız ötiroid olup 54'si ise LT4 replasmanı almaktaydılar. Replasman alanlarla almayanlar karşılaştırıldığında antropometrik ve metabolik parametreler benzer saptandı (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. HT olgularında LT4 replasmanı alan ve almayanların metabolik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

	LT4 almayan (ortalama ± ss)	LT4 alan (ortalama ± ss)	P değeri
Yaş	40,00 ± 13,31	42,80 ± 10,18	AD
Beden kütle indeksi	28,17 ± 5,58	27,10 ± 5,29	AD
Bel Çevresi_{manuel}	97,88 ± 14,26	92,95 ± 12,37	AD
Bel Çevresi_{AB-140}	103,54 ± 14,41	101,27 ± 12,12	AD
Kalça Çevresi	107,92 ± 10,72	105,70 ± 10,26	AD
Bel/kalça	0,89 ± 0,06	0,87 ± 0,07	AD
Boyun Çevresi	36,01 ± 2,76	35,20 ± 2,57	AD
Yağ Yüzdesi	33,50 ± 8,04	33,00 ± 7,83	AD
Visseral yağ düzeyi	12,34 ± 4,38	10,74 ± 3,16	AD
Karın yağı yüzdesi	40,58 ± 8,28	39,61 ± 6,59	AD
İnsulin	8,77 ± 5,74	9,56 ± 6,39	AD
HOMA-IR	1,98 ± 1,10	2,39 ± 1,92	AD
TSH	2,29 ± 0,94	1,99 ± 1,62	AD
Açlık kan şekeri	90,92 ± 9,32	95,48 ± 9,54	AD
Trigliserid	123,15 ± 34,30	120,42 ± 61,03	AD
Yüksek dansiteli lipoprotein	51,95 ± 18,77	50,27 ± 12,86	AD

AD: anlamlı değil; SS: standart sapma

HT olgularının 34'ünde nodül olup 65'inde yoktu. Nodüllü HT olgularıyla nodülsüz HT olguları karşılaştırıldığında antropometrik ve metabolik parametreler benzer saptandı.

TSH düzeyine göre HT olgularının karşılaştırılması:

99 HT olgusunun 71'inin TSH'sı <3 μ IU/ml olup 28 olgunun TSH düzeyi 3-5 μ IU/ml arasında idi. İki alt grup cinsiyet, sigara içme durumu, kadın olguların menopoz durumu açısından benzer idi.

Tablo 4.6. TSH düzeyine göre HT olgularının metabolik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

	3-5 μIU/ml (ortalama \pm ss)	3 μIU/ml < (ortalama \pm ss)	P değeri
Yaş	41,49 \pm 11,21	41,72 \pm 11,95	AD
Beden Kütle indeksi	29,91 \pm 5,10	27,23 \pm 4,86	AD
Bel Çevresi _{manuel}	96,88 \pm 10,29	92,36 \pm 13,09	AD
Bel Çevresi _{AB-140}	106,29 \pm 12,09	102,46 \pm 12,39	AD
Kalça Çevresi	107,82 \pm 12,38	105,50 \pm 9,44	AD
Bel/kalça	0,91 \pm 0,05	0,87 \pm 0,07	AD
Boyun Çevresi	36,65 \pm 2,43	35,27 \pm 2,61	AD
Yağ yüzdesi	33,64 \pm 5,97	33,10 \pm 7,80	AD
Visseral yağ düzeyi	14,08 \pm 3,51	8,86 \pm 3,59	P<0,05
Karın yağı yüzdesi	40,06 \pm 5,87	40,34 \pm 7,07	AD
İnsulin	11,10 \pm 8,18	7,34 \pm 5,07	P<0,05
HOMA-IR	2,76 \pm 2,62	1,66 \pm 1,13	P<0,05
Açlık kan şekeri	95,61 \pm 13,41	91,41 \pm 8,46	AD
Trigliserid	142,89 \pm 51,09	101,80 \pm 51,89	P<0,05
Yüksek dansiteli lipoprotein	45,91 \pm 11,08	54,97 \pm 16,14	P<0,05

AD: anlamlı değil; SS: standart sapma

HT grubunda METs saptanan 27 olgunun 14 tanesinin TSH düzeyi 3-5 mIU/ml olup 13 tanesinde < 3 mIU/ml idi. TSH>3 mIU/ml olan olgularda METs prevalansı %50 olup TSH<3 olanlarda %18,3'üdü. Aradaki fark anlamlı idi (p<0,05).

Tiroid otoimmunitesi olmayan olgularda da TSH düzeyine göre metabolik ve antropometrik özellikler karşılaştırıldı. TSH düzeyi 3 μ IU/ml ve üzerinde olan 14 olguda (8 tanesi tiroid patolojisi olmayan, 6 tanesi nodüler guatr grubunda) HOMA IR anlamlı

şekilde TSH düzeyi 3 µIU/ml altında olan olgulara kıyasla daha yüksek saptanmıştır. ($4,7 \pm 6,8$ vs $2,41 \pm 1,67$; $p<0,05$). Hashimoto tiroiditi grubundakine benzer şekilde visseral yağ düzeyi, trigliserid düzeyi TSH düzeyi 3 µIU/ml ve üzerinde olan bu 14 olguda daha yüksek, HDL düzeyi daha düşük saptanmıştır ancak istatistiksel anlam göstermemiştir. ($14,05 \pm 4,41$ vs $13,02 \pm 3,35$; $154,45 \pm 41,02$ vs $125,02 \pm 20,03$; $43,14 \pm 5,06$ vs $47,56 \pm 6,65$ sırası ile $p>0,05$). TSH düzeyi 3 µIU/ml ve üzerinde olan 14 olgunun 8'inde metabolik sendrom mevcut olup TSH düzeyi < 3 µIU/ml olan 162 olgunun 44'ünde metabolik sendrom vardı. Prevelans farkı anlamlı saptandı (%57,1 vs %27,2 $p<0,05$)

5. TARTIŞMA

Literatürde benign tiroid patolojilerinde yapılmış olan ve bizim çalışmadaki kadar geniş antropometrik, metabolik değerlendirmenin yapıldığı ayrıca visseral yağ düzeyinin direk olarak ölçülüp değerlendirmeye alındığı çalışma sayısı sınırlı sayıdadır. Bu kesitsel çalışmada HT, BNG ve yaş, cinsiyet, BKİ, sigara içme durumu ve menopoz durumuna göre eşleştirilmiş tiroid patolojisi saptanmayan bir kontrol grubunda metabolik sendrom prevelansları ile bel çevresi, kalça çevresi, boyun çevresi, bel-kalça oranı, visseral yağ düzeyi, karın yağı yüzdesi, yağ yüzdesi, trigliserid düzeyi, HDL düzeyi, insulin düzeyi, HOMA IR karşılaştırıldı.

Bu çalışmada METs prevelansları her üç grupta benzer olarak saptandı. TSH 3-5 μ IU/ml olan HT olgularda METs prevelansları TSH düzeyi <3 μ IU/ml olan HT olgularına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Yine TSH 3-5 μ IU/ml olan HT olgularında VYD, insulin, HOMA IR, trigliserid düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek saptanıp HDL düzeyi daha düşük saptandı. Tiroid otoimmünitesi olmayıp TSH düzeyi 3-5 μ IU/ml saptanan 14 olguda metabolik sendrom prevelansı HT olgularına benzer olarak TSH düzeyi <3 μ IU/ml olan olgulara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bunu yansıtır şekilde TSH 3-5 μ IU/ml olan tiroid otoimmünitesi olmayan grupta HOMA IR anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlarla göre metabolik değişikliklerin ortaya çıkması immuniteye bağlı değil, TSH düzeyine bağlı olduğu düşünülmüştür. Waring A ve arkadaşlarının yayınladığı yeni bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer bulgular elde edilmiştir. Bu çalışmada 2119 hasta değerlendirmeye alınmış. Levotiroksin replasmanı alan olgular dışlanmış. Bazalde 684 olguda metabolik sendrom var olup 6 yıllık takip sonucu 239 olguda daha saptanmış. TSH düzeyindeki her bir birim artış metabolik sendrom prevelansında %3'lik bir artışa neden olduğu görülmüştür. Bu ilişkinin normal TSH aralığındaki oynamalarda daha güçlü olduğu görülmüştür ve her bir birim artışta metabolik sendrom prevelansının %18 oranında arttığı görülmüştür (87).

El adsani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LT4 replasman dozlarında küçük oynamalar sonucu meydana gelen küçük değişikliklerin istirihatteki enerji harcanmasını anlamlı şekilde etkilediği öne sürülmüştür (3). Fox CS ve arkadaşları ise TSH'nın normal referans aralığındaki hafif oynamalarının kilo alma ve bizim çalışmamızdaki bulguları da destekler şekilde bölgesel obezite gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmiştir (5).

Amanda de Moura Souza ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yayınlanan bir derlemede 29 çalışmanın verileri irdelenmiş ve birçok çalışmada BKİ ile TSH'nın pozitif korelasyon gösterdiği ancak bu konuda yapılan korrelasyon çalışmalarının yaklaşık yarısında da korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir (12). Korelasyon hipotezleri olarak TSH'nın preadiposit differansiyasyonunda rol oynadığı ve adipogenezini indüklediği öne sürülmektedir. Bir diğer hipotez ise leptin hipotezidir. Bazı çalışmalarda leptin hormonu ile TSH arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (14). Bununla ilgili rotondi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obezlerde görülen TSH yüksekliği tiroid fonksiyonundan bağımsız olduğu şeklinde yorumlanmıştır (84).

Fazla kilolu ve obez olan bireylerde tiroid disfonksiyonu olmaksızın TSH düzeylerinin daha yüksek olmasından dolayı çalışmamızda olguları BKİ açısından vaka bazlı eşleştirme yaptık. Bu açıdan BKİ'ne bağlı oluşabilecek TSH değişiklikleri faktörü dışlanmış oldu. Beden kütle indeksi ile TSH arasında literatürde belirtilen pozitif korelasyon bizim çalışmamızda da ortaya konmuştur. Bu korelasyon HT olgularına gözlenmedi. Ancak TSH ile insulin düzeyi, AKŞ ve HOMA IR arasında bütün gruplarda pozitif korelasyon saptandı.

HT olgularında alt grup analizi yapıldı. Nodüllü ve nodülsüz HT olguları ayrıca LT4 kullanmakta olan ve kullanmayan olgular karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklar saptanmadı. Bütün bu veriler değerlendirildiğinde tiroid otoimmunitesi immunolojik mekanizmalarla METs gelişiminde bir rol oynamadığı, aksine TSH düzeyinin rol oynadığını düşündürmektedir.

Roos A ve arkadaşlarının yaptığı 2703 olgunun dahil edildiği bir araştırmada bizim bulgularımızı destekler şekilde ötiroid olgularda tiroid fonksiyonlarının METs komponentleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada LT4 alan olgular çalışmadan dışlanmış olup tiroid otoimmunitesi varlığı irdelenmemiş, bütün ötiroid olgular değerlendirmeye alınmıştır (15).

Aytürk ve arkadaşlarının kendi kliniğimizde yaptıkları bir araştırmada metabolik sendrom ve komponentlerinin tiroid nodülü prevalansı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (10). Bu çalışmada METs (+) ve METs (-) olgular yaş, cinsiyet ve sigara durumuna göre eşleştirilmiş. METs (+) grubunda nodül prevalansındaki artış ile beraber BKİ METs (-) grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmada ek olarak vakalar

BKİ'ne göre de eşleştirilmiştir. BNG ve kontrol grubu arasında METs prevalansının farklı çıkmamasının ana nedeninin bu olduğu düşünülmektedir.. Vakalar tek nodüllü ve çoklu nodüllü olarak alt grup analizi yapıldığında da herhangi bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın literatürde yapılan benzer çalışmalara üstünlüğü visseral yağ dokusunun direkt olarak ölçülüp değerlendirmeye alınmasıdır. Zayıflığı ise relatif hasta azlığıdır. HT olgularında TSH'nın 3-5 $\mu\text{IU/ml}$ arası olması artmış visseral yağ dokusu, insülin direnci, yüksek trigliserid düzeyi ve düşük HDL düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Çarpıcı olan sonuç iki grubun BKİ'leri ve yağ yüzdeleri benzer olmasına rağmen visseral yağ dokusunun TSH düzeyi 3-5 $\mu\text{IU/ml}$ olan grupta daha yüksek saptanmasıdır. Tiroid otoimmunitesi olmayıp TSH düzeyinin 3-5 $\mu\text{IU/ml}$ olan olgularda da metabolik sendrom prevalansı daha yüksek saptanmıştır. TSH'nın referans aralığının ne olması gerektiği konusunda uzun yıllardır devam eden bir görüş ayrılığı vardır. HT olgularında TSH düzeyinin hangi aralıkta tutulması gerektiği de bir tartışma konusudur. Bu çalışmada metabolik riskin TSH 3 $\mu\text{IU/ml}$ üzerinde olan olgularda daha fazla olmasından dolayı sınır bu düzeylerde kabul edilebilir. Ancak bu bulgu başka çalışmalarda da doğrulanmalıdır. Mevcut veriler ile metabolik risk faktörleri ile TSH düzeyleri arasında neden sonuç ilişkisi kurulamamakla birlikte, TSH düzeyi 3 $\mu\text{IU/ml}$ ve üzeri olan vakalarda TSH düzeyinin düşmesiyle metabolik riskin düzelişip düzelmeyeceği prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1-TSH ile insulin düzeyi, açlık kan şekeri, HOMA IR ve BKİ arasında pozitif korrelasyon saptanmış olup Hashimoto tiroiditi grubunda TSH ile BKİ arasında bir korrelasyon saptanmamıştır.

2-METs prevelansları kontrol grubunda, benign noduler guatr grubunda ve Hashimoto tiroiditi grubunda benzer olarak saptandı.

3-Hashimoto tiroiditi grubuyla yaş, cinsiyet, BKİ, sigara içme durumu ve menopoz durumuna göre eşleştirilmiş kontrol grubunun ortalama bel çevreleri, kalça çevreleri, boyun çevreleri, bel-kalça oranları, insulin düzeyleri, HOMA IR'ları, AKŞ'leri, trigliserid düzeyleri, HDL düzeyleri, Visseral Yağ Düzeyleri, karın yağı yüzdeleri ve yağ yüzdeleri benzer olarak saptandı.

4-Benign noduler guatr grubuyla yaş, cinsiyet, BKİ, sigara içme durumu ve menopoz durumuna göre eşleştirilmiş kontrol grubunun ortalama bel çevreleri, kalça çevreleri, boyun çevreleri, bel-kalça oranları, insulin düzeyleri, HOMA IR'ları, AKŞ'leri, trigliserid düzeyleri, HDL düzeyleri, Visseral Yağ Düzeyleri, Karın yağı yüzdeleri ve yağ yüzdeleri benzer olarak saptandı.

5-Alt grup analizlerinde LT4 kullanmakta olan ve kullanmayan HT olgularında, nodüllü ve nodülsüz HT olgularında, tek nodüllü ve çok nodüllü BNG olgularında metabolik ve antropometrik bulgular benzer olarak saptandı.

6-TSH 3-5 μ IU/ml arası olan Hashimoto Tiroiditi olgularının Visseral yağ düzeyi, insulin düzeyleri, trigliserid düzeyleri ve HOMA IR ları TSH düzeyi <3 μ IU/ml olan olgulara göre anlamlı şekilde daha yüksek, <3 μ IU/ml olan olgulara kıyasla HDL düzeyleri daha düşük saptandı. Yine TSH 3-5 μ IU/ml arası olan HT olgularda METs prevelansı <3 μ IU/ml olanlara kıyasla daha yüksek saptandı. Tiroid otoimmunitesi olmayan ve TSH düzeyi 3-5 μ IU/ml olan olgularda da metabolik sendrom prevelansı TSH düzeyi <3 μ IU/ml olan olgulara göre daha yüksek saptandı.

7-Çalışmamız tiroid patolojisi olan olgularda Visseral yağ düzeyinin ilk kez direk olarak incelemeye alınması bu TSH düzeyi üst sınıra yakın olan olgularda daha yüksek saptanması ilerdeki çalışmalar için ışık tutacaktır.

7-TSH düzeyinin LT4 replasmanı ile düşürülmesinin METs tablosunu geriye çevirip çevirmeyeceği prospektif çalışmalarla değerlendirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Biondi B. Thyroid and Obesity: An intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(8): 3614-17
2. Hoogwerf BJ, Nuttal FQ. Long term weight regulation in treated hyperthyroid and hypothyroid subjects. *Am J Med* 1984; 76: 963-970
3. Asvold BO, Bjoro T, Vatten LJ. Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and nonsmokers. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 5023-5027
4. Al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1118-1125
5. Fox CS, Pencine MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, Vasan RS. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *Arch Int Med* 2008; 168: 587-592
6. Prats-Puig A, Sitjar C, Ribot R, Calvo M, Clausell-Pomés N, Soler-Roca M, Soriano-Rodríguez P, Osiniri I, Ros-Miquel M, Bassols J, de Zegher F, Ibáñez L, López-Bermejo A. Relative Hypoadiponectinemia, Insulin Resistance, and Increased Visceral Fat in Euthyroid Prepubertal Girls With Low-Normal Serum Free Thyroxine. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Jul 7. doi: 10.1038/oby.2011.206. [Epub ahead of print]
7. Garnerone L, Iorio L, Zelaschi R, Delnevo A, Tufano A, Ambrosi B. Thyroid function and obesity *Minerva Med.* 2010 Oct;101(5):363-70
8. Reinehr T. Obesity and Thyroid Function. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 156-171
9. Ambrosi B, Masserini B, Iorio L, Delnevo A, Malavazos AE, Morricone L, Sburlati LF, Orsi E. Relationship of thyroid function with body mass index and insulin-resistance in euthyroid obese subjects. *J Endocrinol Invest.* 2010 Oct;33(9):640-3.

10. Ayturk S, Gursoy A, Kut A, Anil C, Nar A, Tutuncu NB. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161: 599-605
11. Tamer G, Mert M, Tamer I, Mesci B, Kılıc D, Arık S. Effects of thyroid autoimmunity on abdominal obesity and hyperlipidaemia. *Endokrynologia polska* 2011;62(5): 421-428
12. de Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jul;165(1):11-5
13. 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 Aug;67(2):265-9
14. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Apr;62(4):487-91.
15. Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):491-6
16. Bastemir M, Akin F, Alkis E, Kaptanoglu B. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss Med Wkly.* 2007 Jul 28;137(29-30):431-4.
17. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, Aimaretti G, Liuzza A. Investigations of thyroid hormones and autoantibodies in obesity: leptin levels are associated with autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal and weight related determinants. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3965-3972
18. Monfared A, Gorti G, Kim D. Microsurgical anatomy of the laryngeal nerves as related to thyroid surgery. *Laryngoscope.* 2002 Feb;112(2):386-92.

19. Baxter JD, Dillmann WH, West BL, Huber R, Furlow JD, Fletterick RJ, Webb P, Apriletti JW, Scanlan TS. Selective modulation of thyroid hormone receptor action. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001 Jan-Mar;76(1-5):31-42.
20. Chiamolera MI, Wondisford FE. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology.* 2009 Mar;150(3):1091-6. Epub 2009 Jan 29.
21. Glinoer D. Pregnancy and iodine. *Thyroid.* 2001 May;11(5):471-81.
22. Schussler GC. The thyroxine-binding proteins. *Thyroid.* 2000 Feb;10(2):141-9.
23. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001 Jul;81(3):1097-142.
24. Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol.* 2000; 62: 439-66.
25. Wrutniak-Cabello C, Casas F, Cabello GJ. Thyroid hormone action in mitochondria *J Mol Endocrinol.* 2001 Feb;26(1):67-77.
26. Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet.* 2001 Feb 4;357(9256):619-24
27. Klein I. Clinical, metabolic, and organ-specific indices of thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001 Jun;30(2):415-27, ix.
28. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001 Jun;30(2):245-64, vii.
29. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):489-99.
30. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2001 Jul 26;345(4):260-5.

31. McDermott MT In the clinic. Hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 2009 Dec 1;151(11):ITC61
32. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res.* 2001;56 Suppl 1: 74-81
33. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2438-44
34. Barbesino G, Chiovato L. The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000 Jun;29(2):357-74.
35. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev.* 2001 Oct;22(5):605-30.
36. Rapoport B, McLachlan SM Thyroid autoimmunity. *J Clin Invest.* 2001 Nov;108(9):1253-9.
37. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009 Nov;19(11):1167-214.
38. Weiss RE, Lado-Abeal J. Thyroid nodules: diagnosis and therapy. *Curr Opin Oncol.* 2002 Jan;14(1):46-52.
39. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
40. 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; 15(7): 539–553.

41. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(4): 548-553
42. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H, Kelley DE, Haggerty C, Harris TB, Schwartz AV, Kritchevsky S, Newman AB. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care* 2003; 26(2): 372–379.
43. Kay SJ, Fiatarone Singh MA. The influence of physical activity on abdominal fat: a systematic review of the literature. *Obes Rev* 2006,7(2): 183–200.
44. Mundi MS, Karpyak MV, Koutsari C, Votruba SB, O'Brien PC, Jensen MD. Body fat distribution, adipocyte size, and metabolic characteristics of nondiabetic adults. *Endocrine Care* 2010, 95(1): 67-73
45. Misra A, Vikram NK. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition* 2003; 19(5): 457–466.
46. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73(7): 460–468.
47. Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, Cockram CS, Lee ZS, Thomas GN, Tomlinson B.. Factor analysis of the metabolic syndrome: Obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes* 2001; 25(12): 1782.
48. Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity* 2006; 14(2): 336–341.
49. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116(1): 39–48.

50. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simonsick EM, Nevitt M, Holvoet P, Newman AB. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med* 2005; 165(7): 777–783.
51. Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2000; 23(4): 465–471
52. Wagenknecht LE, Langefeld CD, Scherzinger AL, Norris JM, Haffner SM, Saad MF, Bergman RN. Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes* 2003; 52(10): 2490–2496.
53. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: The paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2(4): 367–373.
54. 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;287:356-59.
55. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*, 2003;163:427.
56. De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrov MG, Bigioni M, Galvano F, Di Renzo L. Normal-weight obese syndrome: early inflammation? *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):40-5
57. Zhu S, Wang Z, Shen W, Heymsfield SB, Heshka S. Percentage body fat ranges associated with metabolic syndrome risk: results based on the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Am J Clin Nutr*. 2003;78(2):228-35
58. Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition*. 2001;17(7-8):534-41

59. Scaglione R, Di Chiara T, Argano C, Corrao S, Licata G. Hypoadiponectinemia: A link between visceral obesity and metabolic syndrome. *Journal of Diabetes and Endocrinology*, 2010;1(3):27-35
60. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 2006;444:881-886
61. WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157–63
62. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, Kahn R. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1197–202
63. Douketis JD, Paradis G, Keller H, Martineau C. Canadian guidelines for body weight classification in adults: application in clinical practice to screen for overweight and obesity and to assess disease risk. *CMAJ* 2005;172:995–8
64. Yang GR, Yuan SY, Fu HJ, Wan G, Zhu LX, Bu XL, Zhang JD, Du XP, Li YL, Ji Y, Gu XN, Li Y; Beijing Community Diabetes Study Group. Neck circumference positively related with central obesity, overweight, and metabolic syndrome in Chinese subjects with type 2 diabetes: Beijing Community Diabetes Study 4. *Diabetes Care*, 2010;33(11):2465-2467
65. WHO. Waist circumference and waist–hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva, 2008
66. Chumlea WM, Guo SS. Assessment and prevalence of obesity: application of new methods to a major problem. *Endocrine* 2000; 13(2): 135–142.
67. Lee SY, Gallagher D (2008). Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11(5): 566–572.
68. Clasey JL, Bouchard C, Teates CD, Riblett JE, Thorner MO, Hartman ML, Weltman A. The use of anthropometric and dual-energy X-ray absorptiometry

- (DXA) measures to estimate total abdominal and abdominal visceral fat in men and women. *Obes Res* 1999; 7(3): 256–264.
69. Thomas EL, Saeed N, Hajnal JV, Brynes A, Goldstone AP, Frost G, Bell JD. Magnetic resonance imaging of total body fat. *J Appl Physiol* 1998; 85(5): 1778–1785.
70. Thomas EL, Collins AL, McCarthy J, Fitzpatrick J, Durighel G, Goldstone AP, Bell JD. Estimation of abdominal fat compartments by bioelectrical impedance: the validity of the ViScan measurement system in comparison with MRI. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64(5):525-33
71. Zamrazilová H, Hlavatý P, Dusátková L, Sedlácková B, Hainerová IA, Kunesová M, Skoch A, Hájek M, Hainer V. A new simple method for estimating trunk and visceral fat by bioelectrical impedance: comparison with magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry in Czech adolescents *Cas Lek Cesk*. 2010; 149(9): 417-22
72. Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutrition Journal*, 2008; 7: 26-32
73. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C, Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis - part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*, 2004;23: 1226–1243
74. Ryo M, Maeda K, Onda T, Katashima M, Okumiya A, Nishida M, Yamaguchi T, Funahashi T, Matsuzawa Y, Nakamura T, Shimomura I. A New Simple Method for the Measurement of Visceral Fat Accumulation by Bioelectrical Impedance. *Diabetes Care*, 2005;28(2):451-3
75. D. Berker, S. Koparal, S. Işık, L. Paşaoğlu, Y. Aydın, K. Erol, T. Delibaşı, S. Güler. Compatibility of different methods for the measurement of visceral fat in different body mass index strata. *Diagn Interv Radiol* 2010; 16: 99–105
76. Lukaski HC. Methods for the assesment of human body composition: Traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 537-556

77. Ogle GD, Allen JR, Humphries JR, Lu PW, Briody JN, Morley K, Howman-Giles R, Cowell CT. Body-composition assessment by dual-energy x-ray absorptiometry in subjects aged 4-26 y. *Am J Clin Nutr*, 1995; 61: 746-53
78. Wong WW, Hergenroeder AC, Stuff JE, Butte NF, Smith EO, Ellis KJ. Evaluating body fat in girls and female adolescents: advantages and disadvantages of dual-energy X-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr*, 2002; 76: 384-9
79. Jensen MG, Kanaley JA, Reed JE, Sheedy PF. Measurement of abdominal and visceral fat with computed tomography and dual-energy x-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr*, 1995; 61: 274-8
80. Stolk RP, Wink O, Zelissen PM, Meijer R, van Gils AP, Grobbee DE. Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001;25: 1346-1351
81. Hirooka M, Kumagi T, Kurose K, Nakanishi S, Michitaka K, Matsuura B, Horiike B, Onji M. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography. *Int Med*, 2005;44(8):794-799
82. Stolk RP, Meijer R, Mali WPTM, Grobbee DE, van der Graaf Y. Ultrasound measurements of intraabdominal fat estimate the metabolic syndrome better than do measurements of waist circumference. *Am J Clin Nutr*, 2003; 77: 857-60
83. Guo SS, Chumlea WC, Cookram DB. Use of statical methods to estimate body composition. *Am J Clin Nutr*, 1996; 64: 428-435
84. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, Magri F, Chiovato L. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol*. 2009 Mar;160(3):403-8. Epub 2008 Dec 10.
85. Zimmermann-Belsing T, Brabant G, Holst JJ, Feldt-Rasmussen U. Circulating leptin and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 257-271

86. Mousa U, Kut A, Bozkus Y, Demir CC, Anil A, Tutuncu NB. How informative is visceral fat measurement by abdominal biyoelektric impedance? *Endocrine abstracts* 2012; 29: P1234
87. Waring CA, Rodonti N, Harrison S, Kanaya MA, Simonsick EM, Miljkovic I, Satterfield S, Newman AB, Bauer DC. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the health, ageing and body composition study. *Clinical Endocrinology* 2012; 76: 911-918