



KONYA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KONYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

HİPOTİROİDİ HASTALARINDA ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİN, HOMA İNDEKSİ VE LİPİD PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Emrah ÇİFTÇİ

KONYA-2020





KONYA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KONYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

HİPOTİROİDİ HASTALARINDA ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİN, HOMA İNDEKSİ VE LİPİD PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Emrah ÇİFTÇİ

Tez Danışmanları
Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ
Uzm. Dr. İbrahim SOLAK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA-2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii
KISALTMALAR iv
TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ vi
ÖZET viii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
3.GEREÇ VE YÖNTEM 28
BULGULAR 31
TARTIŞMA 35
SONUÇ 39
KAYNAKLAR 40
EKLER 46

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde her konuda desteğini esirgemeyen, Aile Hekimliği Eğitim Sorumlusu ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ'a ve tez sürecinin her aşamasında desteğini veren tez danışmanım Aile Hekimi Uzmanı Sayın Dr. İbrahim SOLAK'a,

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Aile Hekimliği Uzmanı Sayın Dr. Selma PEKGÖR'e ve Sayın Dr. Duygu İlke YILDIRIM'a,

Tez çalışma sürecinde yardımları için Endokrin Polikliniği ekibine, Uzm. Dr. Gülsüm GÖNÜLALAN'a

Birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum değerli aile hekimliği asistan arkadaşlarıma, bölüm sekreterlerimize ve hemşirelerimize,

Rotasyonlarım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerleri bölüm hocaları ve asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmeme büyük emeği olan, sevgi ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emrah ÇİFTÇİ

KONYA, 2020

KISALTMALAR

AACE: Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği

ABCA1: Atp Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABSI: A Body Shape Index / Vücut Şekil İndeksi

AİRİ: Açlık İmmünoreaktif İnsülin Ölçümleri

Anti-TPO: Tiroid Peroksidaz Antikor

APG: Açlık Plazma Glukozu

ATP: Adenozin Trifosfat

BÇ: Bel Çevresi

BRI: Body Roundness Index / Vücut Yuvarlaklık İndeksi

CIGMA: Sürekli Glukoz İnfüzyonu ile Model Belirleme

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GDR: Glukoz Kullanım Hızı

GIS: Gastrointestinal Sistem

GLUT-4: Glukoz Taşıyıcısı 4

HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

HOMA: Homeostatıc Model Assessment

IDL: Orta Dansiteli Lipoprotein

IRS: İnsülin Direnci Sendromu

IVGTT: Damar İçi Glukoz Tolerans Testi

İD: İnsülin Direnci

LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

LT4: Levotiroksin

NCEP-ATP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli

NEFA: Esterleşmemiş Yağ

NHANES: Ulusal Sağlık Ve Beslenme Değerlendirme Çalışması

NIDDM: İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetli

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

QUICKI: Kantitatif İzolasyon Duyarlılığı Kontrol İndeksi

SYA: Serbest Yağ Asidi

T3: Triiyodotironin

T4: Tetraiyodotironin

TG: Trigliserid

TK: Total Kolesterol

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSH: Tiroid Stimülan Hormon

UCP: Ayrılma Protein / Uncouplıng Protein

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1: Hipotiroidi belirti ve bulgular 8
Tablo 2: Subklinik Hipotiroidide LT4 Tedavisi önerilen durumlar 11
Tablo 3: İnsülin salınımın düzenlenmesinde etkili faktörler 13
Tablo 4: İnsülin direnci ölçüm yöntemleri 18
Tablo 5: İnsülin direnci ölçme yöntemleri ve özeti 18
Tablo 6: Kolesterol Düzeylerinin Sınıflandırılması 25
Tablo 7: Yaşam tarzı değişikliklerinin LDL-K üzerine etkisi 26
Tablo 8: Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı 31
Tablo 9: Sosyodemografik Özellikleri 31
Tablo 10: Çalışma gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması 32
Tablo 11: Çalışma gruplarının antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması 32
Tablo 12: Hipotiroidi hastalarının laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki 33
Tablo 13: Hipotiroidi hastalarında antropometrik indekslerle biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki 34
Tablo 14: Hipotiroidi hastalarında insülin direncini bağımsız olarak gösteren parametreler 34

Şekil 1: Bazal metabolizma hızı ile tiroid hormonlarının günlük üretimi arasındaki ilişki 5
Şekil 2: Hipotiroidinin değerlendirilmesi. 10
Şekil 3: Subklinik hipotiroidide tedavi algoritması 12

ÖZET

Amaç: Hipotiroidi hastalarında dislipidemi ve obezite görülmektedir. Hipotiroidi, insüline dirençli bir durum olarak kabul edilmiş ve dislipidemi riskinin artması ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada hipotiroidi hastalarında yeni antropometrik indeksler olan Vücut Şekil İndeksi (ABSI=A Body Shape Index), Vücut Yuvarlaklık İndeksi (BRI=Body Roundness Index) ile, Homeostatic Model Assessment (HOMA) indeksi ve dislipidemi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Gereç ve Yöntem: SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Aile Hekimliği polikliniğine başvuran, çalışma kriterlerini sağlayan 18 yaş üstü 176 hasta çalışmaya dahil edildi. Boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçüldü. Glukoz, insülin, tiroid stimülan hormon (TSH) ve lipid profili için kan alındı. İnsülin Direnci (İD) tanısı için HOMA indeksi kullanıldı. Verilerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Inc. , Armonk, NY, USA) yazılımı kullanıldı.

Bulgular: Bu çalışmaya TSH değerlerine göre; %28,40 (50)'ı kontrol, %31,80 (56)'i subklinik hipotiroidi ve %39,80 (70)'i aşikâr hipotiroidi olmak üzere toplam 176 katılımcı alındı. Katılımcıların %77,80 (137)'i kadın, %22,20 (39)'si erkekti. Katılımcıların yaşlarının ortanca değeri 40,00 (18,00-71,00) idi. Çalışma gruplarının BRI değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardır. Çalışmada hipotiroidi hastalarında HOMA indeksi ile BRI, VKİ arasında pozitif yönde anlamlı ilişki var. Yapılan binominal regresyon analizinde, hipotiroidi hastalarında İD'yi bağımsız olarak BRI değerinin gösterdiği bulunmuştur.

Sonuç: Çalışma grupları arasında VKİ ve ABSI değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark yok iken BRI değerleri arasında anlamlı fark vardır. Hipotiroidi hastalarında HOMA indeksi ile VKİ ve BRI değerleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki var iken ABSI değerleri arasında ilişki bulunamamıştır. Hipotiroidi hastalarında İD'yi bağımsız olarak BRI değerinin gösterdiği bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, BRI (Body Roundness Index) , ABSI (A Body Shape Index), HOMA indeksi

ABSTRACT

Objective: In patients with hypothyroidism; dyslipidemia and obesity are seen. Hypothyroidism has been accepted as an insulin resistant condition and has been found to be associated with an increased risk of dyslipidemia. In this study, we investigated the relationship between the new anthropometric indices Body Shape Index (ABSI) and Body Roundness Index (BRI); with Homeostatic Model Assessment (HOMA) index and dyslipidemia in patients with hypothyroidism.

Materials and Methods: 176 patients over the age of 18 who applied to the SBU Konya Training and Research Hospital Endocrinology and Family Medicine outpatient clinic and fulfilled the study criteria were included in the study. Height, weight, waist and hip circumference were measured. Blood was drawn for glucose, insulin, thyroid stimulating hormone (TSH) and lipid profile. HOMA index was used for the diagnosis of Insulin Resistance (ID). SPSS 22.0 (IBM Inc., Armonk, NY, USA) software was used for data analysis.

Results: According to TSH values in this study; A total of 176 participants were included, including %28.40 (50) control, %31.80 (56) subclinical hypothyroidism and %39.80 (70) obvious hypothyroidism. %77.80 (137) of the participants were female, %22.20 (39) were male. The median value of the ages of the participants was 40.00 (18.00-71.00). There is a statistically significant difference between the BRI values of the study groups. In the study, there is a positive correlation between HOMA index and BRI and BMI in patients with hypothyroidism. In binominal regression analysis, it was found that BRI value independently showed ID in patients with hypothyroidism.

Conclusion: While there was no statistically significant difference between the BMI and ABSI values between the study groups, there was a significant difference between the BRI values. While there was a positive correlation between HOMA index and BMI and BRI values in patients with hypothyroidism, no relation was found between ABSI values. It was found that BRI value independently showed ID in hypothyroid patients.

Keywords: Hypothyroid, BRI (Body Roundness Index) , ABSI (A Body Shape Index), HOMA index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonları birçok metabolik yolla ilişkili olduğundan tiroid bezine bağlı bozukluklarda önemli metabolik anormallikler ortaya çıkmaktadır. Hipotiroidi hastalarında dislipidemi ve obezite görülmektedir. Hipotiroidinin kliniği hormonal yetersizliğin boyutu ile doğru orantılı olarak değişir. Etkilenen metabolizmalardan biri de lipid metabolizmasıdır. Aşikâr hipotiroidinin dolaşımdaki LDL kolesterol (LDL-K) ve Total Kolesterol (TK) seviyeleriyle ilişkileri bilinmesine rağmen subklinik hipotiroidinin dislipidemi ile ilişkisi henüz net değildir. Birçok çalışmada subklinik hipotiroidi hastalarında serum lipid seviyelerinin ötiroid gruba göre farklılık gösterdiği belirtilse de subklinik hipotiroidinin serum lipid düzeylerine etkisi hala tartışmalıdır.

Tiroid hormonu, hemen hemen her yönüyle karbonhidrat metabolizmasını uyarır. Yapılan bir çalışmada İD için Homeostaz Modeli Değerlendirmesi yapılarak değerlendirilen İD ölçümleri, ötiroidizmli ve subklinik hipotiroidizmi olan kişiler arasında anlamlı olarak farklı çıkmış. Son zamanlarda tiroid hormonlarının insülin seviyelerine etkisi çokça araştırılmaktadır. İnsülin düzeylerinin tiroid hastalıklarından nasıl etkilendiği yolunda karışık sonuçlar vardır. Aşikâr hipertiroidinin ve aşikâr hipotiroidinin karbonhidrat metabolizmasını bozduğu gösterilmiştir ve bu bozulmanın düzeyi hastalığın şiddeti ile paraleldir.

Krakauer ve Krakauer 2012 yılında Body Shape Index (ABSI) olarak isimlendirdikleri yeni bir antropometrik indeks geliştirmişlerdir. ABSI; Bel Çevresi (BÇ), Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve boy parametreleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Krakauer ve Krakauer yüksek ABSI'nin abdominal yağ dokusunun daha büyük bir bölümüyle ilişkili olduğunu ve erken ölüm için belirgin bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.

Thomas ve arkadaşları 2013 yılında Body Roundness Index (BRI) olarak isimlendirdikleri vücut yağı ve visseral yağ dokusu yüzdesini tahmin etmek için yeni bir indeks geliştirmişlerdir. BRI; BÇ ve boy parametreleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Bu indeks insan vücut şeklinin elips veya oval olarak tahmin edilmesini sağlar. BRI değerleri 1 ile 16 arasında değişir. Yuvarlak bireyler (rounder individuals) daha büyük BRI değerlerine sahiptir.

Bu çalışmada hipotiroidi hastalarında BRI ile ABSI'nın HOMA indeksi ve lipid parametreleri arasındaki ilişki araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİ

Fransızca "thyroïde"; gırtlak üstü bezi sözcüğünden alıntıdır. Bu sözcük Eski Yunanca "thýra θύρα" kapı sözcüğünden türetilmiştir (1).

Tiroid bezi, tiroid hormonları olan Triiyodotironin (T3) ve Tetraiyodotironin (T4) hormonlarının sentezinde ve salınımında görev alır. Hipofiz bezinde bulunan tirotiropin tiroid hormonlarının sentezlenmesinde ve salınımın regülasyonunda önemli faktörtür. Tiroid Stimülan Hormon (TSH) salınımının regülasyonu hipotalamustan salınan Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH) tarafından olur (2).

Tiroid Hormonları

Tiroid bezi tarafından salgılanan aktif hormonların %93'ü T4'tür ve %7'si ise T3'tür. Bununla birlikte, T4'ün hemen hemen tamamı dokularda T3'e dönüştürülür. Bu nedenle her ikisi de işlevsel olarak önemlidir. Bu iki hormonun fonksiyonları aynıdır. Ancak etkileme hızı ve şiddeti bakımından farklılık gösterirler. T3, T4'ün yaklaşık dört katı kadar etkilidir; fakat kanda T4'den çok daha az miktarda bulunur ve dolaşımda kalış süresi çok daha kısadır (3).

Tiroid Hormonlarının Fizyolojisi

Kalorijenik etki: Tiroid hormonları termogenezde temel düzenleyicidir. Hipertiroidide termogenez artarken, hipotiroidide azalmaktadır (4).

Pulmoner etkiler: Hipertiroidide metabolizma hızının yükselmesi nedeniyle oksijen kullanımı artar dolayısıyla karbondioksit oluşumu da artar. Bu etkiler solunumun hızını ve derinliğini artıran mekanizmaları uyarır (5).

Gastrointestinal etkiler: Tiroid hormonları katekolaminler sayesinde dolaylı olarak Gastrointestinal sistem (GIS) motilitesini etkiler. Bunun sonucunda hipotiroidide bağırsak hareketlerinin azalmasına bağlı olarak dispepsi ve kabızlık sık olarak görülür. Hipertiroidi durumunda ise motilite artışına bağlı olarak diyare ve malabsorbsiyon görülür (6). Şiddetli bir hipotiroidide bağırsak motilitesinin belirgin azalmasına bağlı bağırsakda paralitik ileus gelişebilir (7).

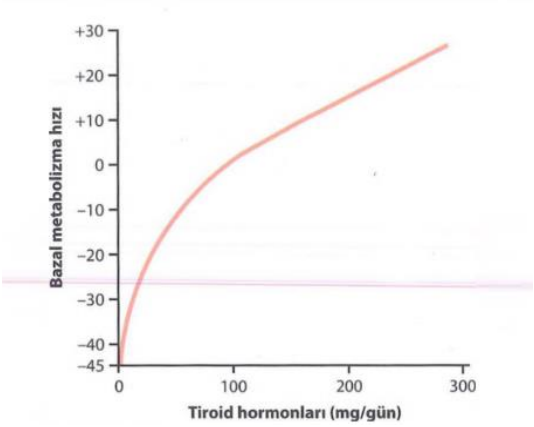
Kemik metabolizmasına etkiler: Pik kemik kütlesinin oluşturulması ve iskelet gelişimi için tiroid hormonları gereklidir. Çocuklarda hipotiroidi büyüme geriliği ile sonuçlanırken, tirotoksikoz durumunda ise kemik olgunlaşması hızlanır (8). Herhangi bir nedenden dolayı tirotoksikoz veya bastırılmış TSH durumu olan yetişkinlerde osteoporotik kırık riski artar (9).

Nöromusküler etkiler: Tiroid hormonu genel olarak beynin gelişimini hızlandırır. Hipertiroidili kişilerde kaygı, paranoya ve anksiyete gibi birçok psikonörotik eğilimler gelişebilir. Hipotiroidili kişilerde ise beyin fonksiyonlarında azalma görülebilir (5).

Karbonhidrat ve lipid metabolizmasına etkiler: Tiroid hormonu, hemen hemen her yönüyle karbonhidrat metabolizmasını uyarır. Tiroid hormonları; glukozun hücreler tarafından alınmasında, glikolizde, glikoneogenezde ve GIS'de emilim hızında artışa neden olur (5).

Tiroid hormonlarının kiloya ve bazal metabolizmaya etkileri: Tiroid hormonları oksijen tüketimi ve metabolik hız üzerinde büyük etkileri vardır (10). Çalışmalar tiroid hormonlarının kahverengi yağ dokusu üzerine etkilerine yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda ratlarda ve insanlarda ayrılma proteinlerinin (UCP=uncoupling protein) T3 ve ß3 adrenerjik reseptör üzerinden sempatik uyarıyla ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir (11, 12).

Tiroid hormonları hemen hemen tüm hücrelerde metabolizma hızını yükselttiği için aşırı miktarlardaki tiroid hormonları, vücudun bazal metabolizmasını normalin yüzde 60-100'ü kadar artırır. Diğer taraftan, tiroid hormonlarının üretimi azaldığı zaman, bazal metabolizma hızı yarıya kadar kadar düşer. Şekil 1, bazal metabolizma hızı ile tiroid hormonlarının günlük üretimi arasındaki ilişkiyi göstermektedir (13).



Şekil 1: Bazal metabolizma hızı ile tiroid hormonlarının günlük üretimi arasındaki ilişki

Tiroid fonksiyon bozukluğunda vücut ağırlığında, vücut ısısında ve bazal metabolizma hızında değişiklikler olur. Hipotiroidinin termogenezde ve bazal metabolik hızında azalma yapmasından dolayı kilo artışına neden olduğu iyi bilinmektedir (14).

Kardiyovasküler sistem üzerine etkiler: Tiroid hormonun, kalp fonksiyonu üzerinde önemli etkileri vardır. Tiroid hormonunun eksikliği yanı sıra fazlalığın, kardiyak fonksiyonunda ve kardiyovasküler hemodinamiğinde değişikliklere yol açması beklenmektedir. Genel olarak hipertiroidi; kan hacmi, istirahat kalp hızı, miyokardiyal kasılma ve ejeksiyon fraksiyonunda bir artış ile karakterizedir. Bunların sonucunda dolaylı olarak kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati gelişebilir. Öte yandan hipotiroidi, tiroid hormonu eksikliğinden dolayı daha düşük kalp hızına ve miyokardiyal kasılma ile gevşemenin zayıflamasına neden olur. Diyastolik fonksiyon bozukluğundan dolayı kardiyak afterload artar ve ön yük azalır (15).

TSH Salgısını Düzenleyici Etkiler

Diğer adı Tirotropin olan TSH'ın molekül ağırlığı 28 000'dir. TSH bir ön hipofiz hormonudur. TSH, tiroid bezinden T4 ve T3 salgısının artmasını sağlar. TSH'ın kontrolü ise hipotalamusda bulunan TRH tarafından kontrol edilir. TRH, hipotalamusda salgılanır ve sonra buradan hipotalamus-hipofiz portal sistemiyle ön hipofize taşınır. TRH, ön hipofizi etkileyerek TSH salgısının artmasına neden olur. Hipotalamus-hipofiz portal sistem sorun olduğu zaman TSH salgısı belirgin azalır; fakat sıfır olmaz (15).

TİROİD BEZİ HASTALIKLARI

Tirotoksikoz: Tirotoksikoz, tiroid hormon fazlalığı olduğu durumu tanımlar ve aşırı tiroid fonksiyonu sonucu olan hipertiroidi ile eş anlamlı değildir (16).

Hipertiroidi: Tiroid bezinin hiperfonksiyonu sonucu oluşan durum (17).

Hipotiroidi: Tiroid hormonlarının yeterli düzeyde üretilmesini önleyen bir işlevsel ya da yapısal bozukluk nedeniyle oluşur (17).

Subklinik Hipotiroidi

Tanım: Serum tiroksin değerinin normal olması; tiroid hastalarının semptomu olmaması ve TSH'ı yüksek olmasıdır (18).

Genel bilgiler: Subklinik hipotiroidinin genel populasyonda prevelansı %4-15 civarında bildirilmiştir. Yaş, cinsiyet, iyot eksikliği ya da fazlalığı ve ırk gibi faktörler görülme sıklığında rol oynamaktadır (19).

Etyoloji: Subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi aynı etiyolojileri paylaşır. Dünya çapında hipotiroidinin en yaygın nedeni iyot eksikliğidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise en yaygın neden otoimmün tiroiditttir. Diğer nedenler arasında santral hipotiroidi, ilaca bağlı hipotiroidi ve ameliyat sonrası hipotiroidi yer alır (20).

Tanı: Referans aralığının üst sınırını geçmiş TSH (≥4-5 mIU/L) ve T4'ün normal değerler arasında olması ile tanısı konur. Hafif yükselmiş TSH'ların bazıları kendiliğinden düzelebilir. Bu yüzden, 2-3 ay sonra tekrar TSH'a bakılmalı. Fertilite beklentisi olan ve gebelerde teyit süresi beklenmeden tedaviye başlanır (19).

Aşikâr Hipotiroidi

Tanım: Hipotiroidi, tiroid hormonunun yeterli olmaması veya etkisinin azalması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır.

Primer hipotiroidi: Tiroid bezinin yetersiz çalışmasından dolayı,

Sekonder hipotiroidi: TSH'ın yetersizliğinden dolayı,

Tersiyer hipotiroidi: TRH'ın yetersizliğinden dolayı ortaya çıkan hipotiroididir (19).

Epidemiyoloji: Hipotiroidi hastalığının görülme sıklığı toplumlara göre değişmektedir. ABD'de yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması (NHANES =National Health and Nutrition Examination Survey) III incelemesine göre; 12 yaş ve üzerindeki hipotiroidi hastaların prevalansı subklinik hipotiroidi için %4,3; aşikâr hipotiroidi için %0,3'tür. Hipotiroidinin yıllık insidansı; kadınlarda binde 3,5; erkeklerde ise binde 0,6. Hipotiroidi hastalığı, erkeklere oranla kadınlarda 5-8 kat daha fazla görülmektedir (19).

Etyoloji: Tüm dünya ölçeğinde hipotiroidinin en yaygın nedeni beslenmedeki iyot eksikliğidir. Gelişmiş ülkelerin çoğunda ise neden otoimmün hastalıklardır. Tiroidin gelişimini önleyen ya da tiroid hormon sentezini engelleyen genetik bozukluklar nadir görülmektedir (17).

Tanı: TSH'ın 10'un üzerinde ve serbest T4'ün hafif azalmasıyla karakterizedir (21).

Hipotiroidi Klinik

Subklinik hipotiroidi çoğu zaman asemptomatiktir. Bununla birlikte, bazen hipotiroidi belirtileri olabilir (20). Hipotiroidinin genel belirtileri ise;

Deri: Kuru cilt, saç dökülmesi, kaşların 1/3'ünün dış kaybı, yüz şişkinliği.

Gastrointestinal: Kabızlık, disfaji, iştahsızlık, kilo alımı, kolelitiazis

Kardiyovasküler: Diyastolik hipertansiyon, bradikardi, perikardiyal efüzyonlar.

Nörolojik: Azalmış dikkat süresi, mononöropatiler (en yaygın olarak karpal tünel sendromu)

Kas-iskelet sistemi: Kas zayıflığı, kramplar, sertlik, yorgunluk.

Üreme: Düzensiz adet dönemleri, libido azalması (21).

Hipotiroidi belirti ve bulguları tablo 1'de gösterilmiştir (22).

Tablo 1: Hipotiroidi belirti ve bulgular

Mekanizma	Belirti	Bulgu
Metabolik süreçlerde yavaşlama	Yorgunluk ve güçsüzlük Soğuk intoleransı Efor dispnesi Kilo alımı Kognitif disfonksiyon Mental retardasyon(infantil dönemde) Konstipasyon Büyüme-gelişme geriliği	Hareketlerde ve konuşmada yavaşlama Tendon refleksleri yavaşlar Bradikardi Hiperkarotenemi
Matriks maddelerinin birikimi	Kuru cilt Ses kısıklığı Ödem	Ciltte kabalaşma Yüzde kabalaşma ve kaş-kirpik kaybı Periorbital ödem Dilde büyüme
Diğer	İşitme kaybı Myalji ve parestezi Depresyon Menoraji Artalji Puberte gecikmesi	Diyastolik hipertansiyon Plevral ve perikardiyal effüzyon Asit Galaktore

Hipotiroidinin Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi

Hipoglisemi, tek başına hipotiroidi veya daha sık olarak otoimmün adrenal hastalık veya hipotalamik-hipofiz hastalığına bağlı eşzamanlı adrenal yetmezlikten kaynaklanabilir. Tahmin edilen mekanizma azalmış glukoneogenezdir, ancak açlık ve enfeksiyon da katkıda bulunabilir (23).

Hipotiroidinin Lipid Metabolizması Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları karaciğerdeki 3-hidroksi 3-metil glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazı indükleyerek kolesterol sentezini arttırır (24). Aynı zamanda lipoprotein lipaz aktivitesini arttırarak trigliserid (TG)'lerin hidrolizini hızlandırır (25). Aşikâr hipotiroidi, kolesterolde ve LDL-K'da belirgin bir artış olur, çünkü karaciğerde LDL-K'nın kısmi klerensi azalır. Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K)

seviyeleri, tiroid hormonları tarafından düzenlenen enzimlerin azalmış aktivitesi nedeniyle ciddi hipotiroidide normaldir veya yüksektir. Subklinik hipotiroidi ise artmış LDL-K, düşük HDL-K ve normal veya hafif yükselmiş toplam kolesterol seviyeleri ile karakterizedir (26). Hipotiroidi durumu sadece LDL partiküllerinin kantitatif bir artışı ile ilişkili değildir, aynı zamanda LDL oksidasyonunu artırarak kalitelerini de değiştirir (27). LDL-K'nın hem hipotiroid hem de hipertiroid durumlarında oksidasyona daha yatkın olduğu için tiroid hastalıkları kalp hastalıklarında rol oynayabilir (28).

Hiperlipidemi tanılı hastalarda hipotiroidi hastalığı %12–13 görülürken, normal populasyonda %2,2 görülmektedir (29). Aşikâr hipotiroidili hastaların %95'inde ise dislipidemi tespit edilmiştir (30).

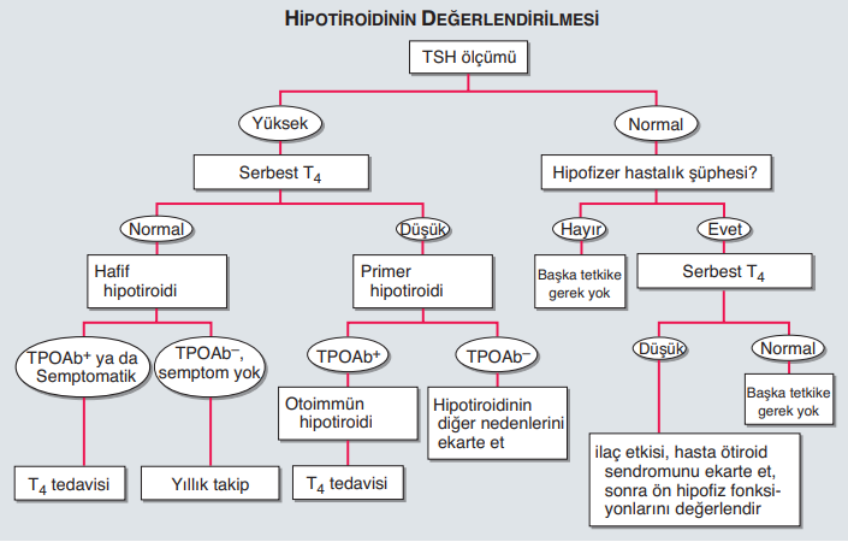
Tüm bu bilgiler göz önüne alındığında; tiroid bezi fonksiyon bozukluğu olan kişilerde lipid metabolizmasında çeşitli bozukluklar mevcuttur, hipotiroidili kişilerin LDL-K ve TG düzeyleri ötiroid olan kişilere göre daha yüksektir, HDL-K düzeyleri ise daha düşüktür (29).

Laboratuvar Bulguları

Hipotiroidinin varlığını ve nedenini saptamak için kullanılan incelemelerin bir özeti Şekil 2'de (31) verilmiştir. Normal TSH düzeyi primer hipotiroidiyi dışlar. Böylece TSH tarama testi olarak kullanılabilir. TSH yükselmiş ise klinik hipotiroidi varlığını kesinleştirmek için serbest T4 düzeyi ölçümü gereklidir. Primer hipotiroidide serbest T4 düşük çıkar.

Klinik veya subklinik hipotiroidi tanısı konduktan sonra, otoimmün hipotiroidili hastaların %90-95'inde pozitif olan tiroid peroksidaz antikorlarının (anti-TPO) gösterilmesi ile etiyoloji kolaylıkla ortaya çıkar. Hipotiroidi ile ilişkili guatrın nedeni hakkında herhangi bir şüphe varsa, otoimmün tiroidit varlığını kesinleştirmek için ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilir. Hipotiroididekı diğer anormal laboratuvar bulguları arasında artmış kreatin fosfokinaz, yükselmiş kolesterol - TG ve anemi (sıklıkla normositik veya makrositik) yer alabilir. Demir eksikliğinin eşlik ettiği durumlar dışında, anemi tiroksin replasmanı sonrası yavaş yavaş düzelir (31).

Hipotiroidi olguların %95'inde serum kolesterol düzeyleri artmış, karaciğer enzimlerinde ve kreatinin kinazda artış, prolaktin seviyesinde yükselme, hipoglisemi, tiroid otoantikorları, anemi görülür (32).



TPOAb+: tiroid peroksidaz antikor mevcut; TPOAb-: tiroid peroksidaz antikor mevcut değil; TSH: tiroid stimülan hormon.

Şekil 2: Hipotiroidinin değerlendirilmesi.

Tedavi

Şu ana kadar subklinik hipotiroid tedavisi konusunda bir fikir birliği yoktur. Kanıtlar, subklinik hipotiroidinin tiroid hormon eksikliğinin en hafif formunu temsil ettiğini ve olumsuz sonuçlarla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bazı yazarlar, subklinik hipotiroidili hastaları genel semptomatik iyileşme, lipoprotein fraksiyonlarının etkisini azaltma ve kalp hastalıklarının ilerlemesini engelleme amacıyla tedavi yaklaşımını benimsemişlerdir (33-38). Çoğu yazar, serum TSH'ı 10 mIU/L'den fazla olan hastaların tiroksin ile tedavi edilmesi gerektiği konusunda hemfikirdir. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE=American Association of Clinical Endocrinologists), guatr veya pozitif anti-TPO veya her ikisiyle birlikte TSH düzeyleri 5 ila 10 mIU/L arasında olan hastalarda ve ayrıca semptomların varlığında tedavi önermektedir. Hastaların anti-TPO'su negatifse ve TSH seviyeleri 5 ila 10 mIU/L arasındaysa yıllık serum TSH kontrolü önerilir.

Tiroid replasman tedavisinde Levotiroksin (LT4) kullanılır. Tiroksinin yarı ömrü 7 gündür. Periferik dokularda aktif form olan T3'e dönüştürülür. Tiroksin

tedavisinin optimal dozu erişkinde 1.8 mcg/kg; yaşlılarda ise tiroksin klirensindeki azalma nedeniyle 1.0 mcg/kg'dır (39).

Subklinik hipotiroidide ne zaman tedavi gerekir?

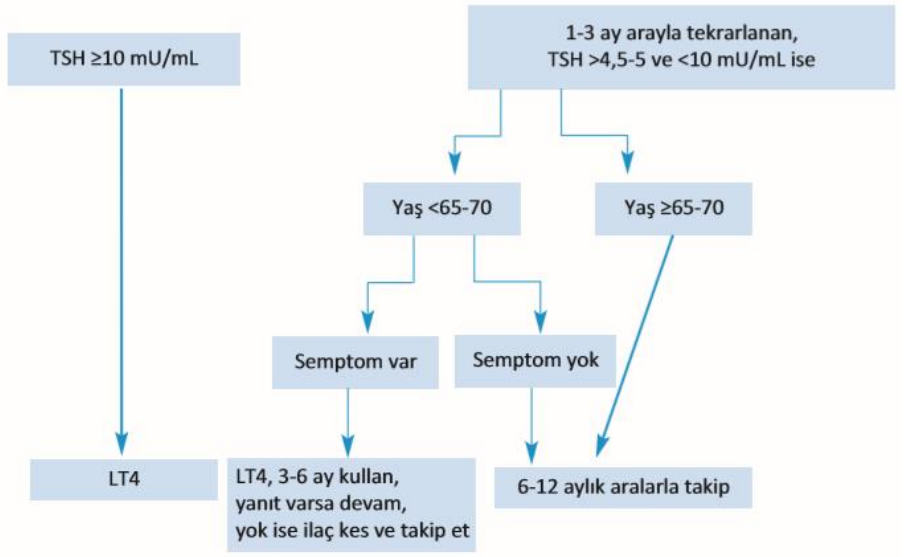
Tedavi TSH seviyesine göre yapılır. Genellikle TSH ≥10 mIU/L üzerinde ise tedavi gerekir yönünde fikir birliği vardır. TSH 4,5-10 mIU/L arasında olanlar ise hastanın durumuna göre tedavi gerekir veya gerekmez. Eğer hastanın semptomları (tablo 2) varsa tedavi olması tavsiye edilir.

Tedavide kullanılan LT4'ün dozu hastanın yaşına, TSH düzeyine ve komorbid hastalık varlığına göre belirlenir. Genel olarak 25-75 mcg/gün doz hastalar için yeterli olmaktadır. LT4 tedavisi başlandıktan sonra istenilen TSH seviyelerine (yetişkinlerde 0,5-2,5 mIU/L; yaşlılarda 3-6 mIU/L) ulaşılıncaya kadar 6-8 haftalık aralıklarla hastanın TSH'ına bakılmalı, istenilen TSH seviyelerine ulaşıldıktan sonra da 6-12 ayda bir TSH kontrolleri önerilmelidir (19).

Subklinik hipotiroidide tedavi önerilen durumlar ve tedavi algoritması tablo 2'de ve şekil 3'de verilmiştir (19).

Tablo 2: Subklinik Hipotiroidide LT4 Tedavisi önerilen durumlar

- TSH'ın değeri 2-3 ay arayla (2 kez > 8 mIU/L)
- Artış eğiliminde olan TSH seviyeleri
- Guatr varlığı
- Yüksek titrelerde Anti-TPO varlığı
- Hastanın şikayetleri olması
- Kardiyovasküler risk faktörlerinin olması
- Adölesanlarda ve Çocuklarda
- Depresyon
- Sigara
- Dislipidemi
- Gebelik veya gebelik planı
- İnfertilite, ovulatuvar disfonksiyon



Şekil 3: Subklinik hipotiroidide tedavi algoritması

İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülinin Tarihi: Alman bilim adamları Minkowski ve Von Mering 1889 yılında hayvanlarla yapılan deneysel çalışmalarında, total pankreatektominin diyabet hastalığına neden olduğunu belirtti. Pankreas tarafından salgılanan bir maddenin bu olaydan sorumlu olduğunu varsaydılar. Diğerleri daha sonra bu hipotezi geliştirdi ve diyabetin Langerhans adacıklarının tahrip edilmesiyle ilişkili olduğunu belirtti. Belçikalı araştırmacı Jean de Meyer ve İngiliz araştırmacı Edward Albert Sharpey-Schafer bu metabolik olaydan sorumlu maddeye "insülin" ismini önerdiler (40).

İnsülin Tanımı: İnsülin, pankreasın langerhans adacıklarındaki beta hücreleri tarafından sentezlenen polipeptid yapıda bir hormondur. Vücuttaki normal insülin salınımı pulsatildir ve her 10 dk'da belli oranda insülin sekresyonu olmaktadır. Ayrıca her 80-150 dk aralıklarla yüksek miktarda insülin sekresyonu olmaktadır. Dolaşıma çıkan insülinin, büyük bir kısmı karaciğerde, diğer kısmı ise böbreklerde yıkıma uğramaktadır. Ortalama yarı ömrü altı dk'dır (41). Glukoz insülin salgısının en güçlü uyaranıdır. İnsülin salınımını etkileyen nedenler Tablo 3'de verilmiştir. İnsülin vücutta birçok metabolik olaya katılmaktadır. Özellikle enerji metabolizmanın düzenlenmesinde anahtar role sahiptir. Bu etkisini karaciğer, kas ve yağ dokuda bulunan reseptörleri üzerinden gerçekleştirir (41, 42).

Tablo 3: İnsülin salınımın düzenlenmesinde etkili faktörler

Direkt uyaranlar	**Glukoz aracılı uyaranlar**	**İnhibitörler**
Glukoz, Mannoz, Lösin, Vagal uyarı Sülfanilüreler	Enterik hormonlar (GLP-1,GİP, CCK, Sekretin, gastrin) Beta adrenerjik uyarı, Arjinin, PG-E2	Alfa adrenerjik uyarı, Somatostatin, İlaçlar (diazoksit, fenitoin, kolşisin, vinblastin)
GLP-1: glukogan like peptid-1, GİP: gastrik inhibitör peptid, CCK: kolesistokinin, PG-E2: prostoglandin E2		

İnsülin salgılanmasını uyaran bazı önemli maddeler glukoz, aminoasitler (özellikle arginin), GIS hormonları (kolesistokinin, sekretin, gastrin), prolaktin, glukagon, büyüme hormonu, glukokortikoidler, cinsiyet hormonları, plasental laktojen ve parasempatomimetik ajanlardır. Hipertiroidi, β hücrelerinin glukoza duyarlılığını arttırır. Somatostatin ve adrenalin ise insülin salgılanmasını engeller (43).

İnsülin Direnci: İD, normal yoğunluktaki insülinin biyolojik yanıtta etkisinin azalması durumudur. Reaven 1988 yılında hiperinsülinemi, glukoz tolerans bozukluğu, azalmış HDL-K, hipertrigliseridemi ve obeziteden oluşan İnsülin Direnci Sendromunu (IRS) açıklamıştır (44). Sendromun bileşenleri arasında artmış adezyon molekülleri, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP) artmış lökosit düzeyleri ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1) sayılabilir. IRS ayrıca; renal sodyum retansiyonu ve sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, böbreklerden ürik asit atılımında azalma, testosteron sekresyonunda artma ve solunumsal nedenli uyku bozuklukları ile de ilişkilidir (45). Kompansatuar olarak artan insülin salgılanması döneminde açlığa tahammülsüzlük meydana gelir. Bu yüzden yeme atakları olur ve obezite belirginleşir. Ayrıca düz kas hücre proliferasyonu ve lipid plak oluşumunda artış olur (46).

Epidemiyoloji: İD; obezitede ve tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) da sık görülmekle birlikte obez olmayan sağlıklı kişilerin ve primer hipertansiyonlu hastaların %25'inde saptanmıştır (47).

İNSÜLİN DİRENCİ FİZYOPATOLOJİ

I-) İnsülin Direncinin Hücresel Sınıflaması:

A-Prereseptör düzeyde olan insülin direnci:

Anormal beta hücre salgı ürünleri: İnsülin geninde oluşan mutasyonlar sonucunda proinsülin-insülin dönüşümünde bozukluk olur ve böylece hatalı insülin molekülleri oluşur.

İnsülin antagonistleri: Serbest yağ asitleri (SYA), Kortizol, glukagon, büyüme hormonu, katekolamin ve insülin reseptör antikorları.

Kapiller endotel hücrelerinde ve İskelet kası kan akımındaki bozukluklar:

a) İnsülinin endotelyal hücrelere transportunda bozukluk

b) Hedef dokulara yetersiz kan akımının olması

c) Hedef dokularda fonksiyonel kan ihtiyacının sağlanamaması

B- Reseptör düzeyinde insülin direnci:

İnsülinin hücrelere bağlanmasında olan bozukluk:

a) Reseptör mutasyonları

b) Reseptör sayısında azalma

C- Postreseptör düzeyinde insülin direnci:

1) İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinde azalma: Tirozin kinaz insülinin, reseptöre bağlandığı zaman oluşan sinyallerin iletiminde rol oynar ve tip 2 diyabetiklerde tirozin kinaz aktivitesinde azalma görülür. Kandaki glukoz değerlerinin normal sınırlarda olmasıyla tirozin kinazın aktivitesi de normale döner (48).

2) İnsülin reseptör sinyal ileti sistemi bozuklukları: İnsülin reseptör sinyal iletiminde hücre içi maddeler görev alır. "İnsülin+Reseptör => Tirozin Kinazın etkinleşmesi => tirozin kalıntılarının fosforlanması => insülin sinyallerinin oluşması =>hedef hücrelere glukozun geçişi için uyarının verilmesi" şeklindeki reaksiyon tip 2 DM hastalarında bozulmuştur.

3) Glukoz taşınmasında azalma: Glukozun hücre içine taşınmasında görevli olan taşıyıcı proteinlerin azalmasına bağlıdır (49). En önemli taşıyıcı olan glukoz taşıyıcısı 4'tür (GLUT-4) ve azalması İD'ye yol açar. Hem obezlerde hem de Tip 2 diyabetiklerde GLUT-4'ün azaldığı gözlenmiştir.

4) Glukoz fosforilasyonunda azalma: Glukozun hücreye taşınmasından sonra fosforilasyon gerçekleşir. Tip 2 DM'de hücre içi glukoz fosforilasyonu bozulmuştur (49).

5) Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma: Glukoz hücre içine girdikten sonra glikojen sentezi ve oksidasyon için kullanılır. Hem tip 2 DM'de hem de obezite de insülin tarafından glukojen sentezlenmesi bozulmuştur. Sağlıklı bireylerde İD'den sorumlu en erken belirlenebilen metabolik bozukluğun bozulmuş glikojen sentezi olduğu gösterilmiştir (50, 51).

6) Glukolizis/glukoz oksidasyonunda bozuklar: İnsülin aracılığıyla olan glukolizis/glukoz oksidasyonu bozulmuştur fakat bu defektin İD'ye katkısı azdır.

İnsülin Direnci Mekanizmaları

İD; başlıca yağ dokusu, iskelet kası ve karaciğer olmak üzere 3 dokuda görülür. İnsülin, yağ ve kas dokusunda glukozun hücre içine alınmasını, kullanılmasını ve depolanmasını uyarır.

A-İskelet kasında insülin direnci

Yapılan çalışmalarda insüline bağımlı olmayan diyabetli (NIDDM=Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) kişilerde insülinle uyarılmış glukoz kullanım defektinin en fazla olduğu yer kas olarak gösterilmiştir (44, 52, 53). Bu nedenle kas gibi periferik dokular İD'nin primer yeridir. İskelet kasında insüline bağlı glukoz kullanımında bozukluk tip 2 DM dışında nondiyabetiklerde de gözlenmiştir (54). İskelet kasında görülen İD postreseptör düzeydedir.

B-Yağ dokusunda insülin direnci

Yağ dokusundaki lipaz TG'leri, esterleşmemiş yağ asidine (NEFA=Non Esterified Fatty Acids) ve gliserole parçalar. Bu enzimatik reaksiyon normalde insülin tarafından engellenir. Obezlerde ve NIDDM'lerde insülinin antilipolitik etkisine karşı direnç görülmektedir (55, 56).

Subkutan adipoz dokudan ziyade karın içi (visseral) adipoz dokunun İD, prokoagülan, proinflamatuar olaylarla daha çok ilişkili olduğu tespit edilmiştir (57). Yağ dokusundaki İD de postreseptör düzeydedir.

C- Karaciğerde insülin direnci

NIDDM'de karaciğer hücrelerin de insülinin etkisine dirençli olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerde glukojenolizis veya glukoneogenez yoluyla glukoz yapımı

olur. Yapılan çalışmalarda, diyabetiklerde karaciğerden glukoz çıkışı diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat fazla olduğu ve açlık kan şekeri konsantrasyonunu arttırdığı ileri sürülmüştür (58, 59). Karaciğer seviyesinde de İD postreseptör düzeydedir.

İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

I- Dolaylı ölçen metodlar

1.Açlık insülin düzeyi

2.Açlık glukoz/insülin oranı

3.Açlık insülin/C-peptid oranı: C-peptidin yarı ömrü 10-11 dakikadır. İnsülinin dolaşımdaki yarı ömrü ise 4-8 dakikadır. İnsülinle birlikte dolaşımda bulunan C-peptidin radyoimmunoassay yöntemi ile ölçülmesiyle değerlendirilir.

4. Oral Glukoz Tolerans Testinde (OGTT) birinci saat insülin düzeyi: Sağlıklı kişilerde glukoz verildikten 1 saat sonra insülin düzeyi 150 mU/ml altındadır. Eğer insülin düzeyi 150 mU/ml üzerinde ise İD'yi gösterir (60).

5. OGTT'de birinci saat insülin/glisemi oranı

II-Doğrudan ölçen metodlar

A) İnsülin sekresyonunu ve direncini birlikte ölçen metodlar

1) Homeostasis model assestment (HOMA): Bireyin kandaki açlık glukoz ve açlık insülin seviyelerinin değerlendirilmesiyle yapılır. Özellikle geniş hasta gruplarını pratik şekilde inceleme olanağı sağlar. Matthews ve arkadaşları tarafından bildirilen formüle dayanarak hesaplanmaktadır: HOMA-İD=[Açlık insülin (mU/l) x açlık glukoz (mg/dl)]/405. Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur (61). Rakam arttıkça direnç yüksektir. Genel olarak >2,7 olması direnç kabul edilir.

2) Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI): Kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi (QUICKI), Katz ve ark tarafından bildirilen formüle dayanarak açlık immünoreaktif insülin ölçümleri (AIRI) ve açlık kan şekerinden (APG) hesaplanır: QUICKI =1/ [log AIRI (mU/l) +log APG (mg/dl)]. Birçok araştırmacı QUICKI'nın İD'yi tanımlamada HOMA'dan daha üstün olduğunu düşünmesine rağmen her iki ölçüm metodu birbirleriyle koreledir (62). Rakam

küçüldükçe İD artar. Sağlıklı insanlarda 0,382 +/- 0,007, İD olan insanlarda ise 0,33 den daha düşüktür (63).

3) Continuous infusion of glucose with model assestment (CIGMA): Beta hücre fonksiyonları, glukoz intoleransı ve İD hakkında bilgi veren bir testtir. CIGMA ile hiperinülinemik klemp test (HECT) arasında güçlü bir korelasyon vardır.

4) Minimal model: Damar içi glukoz tolerans testi (IVGTT) yapılarak elde edilen insülin ve glukoz değerlerinden glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Minimal model testi daha az invaziv oluşu, özel eğitim görmüş kişi gerektirmemesi ve test sonuçlarının duyarlı olması nedeniyle özellikle bilimsel araştırmalarda yaygın kullanılır.

5) Hiperglisemik klemp: Rutin kullanımda yeri olmayan bir testtir.

B) Yalnızca insülin direncini ölçen metodlar

1. Öglisemik hiperinsülinemik klemp (HECT): Temel olarak periferik İD'yi gösteren ve araştırma amacıyla kullanılan değerli bir testtir (64, 65). Periferik İD'yi değerlendirmede altın standart olarak kabul edilir. Test hiperinsülinemik bir ortam yaratılarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızının hesaplanmasıyla yapılır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı (GDR) 4.7-8.8 mg/kg/dk olarak bulunmuştur. Periferik İD olan bireylerde GDR azalmış olarak bulunur.

2. İnsülin tolerans testi: İnsülinin damar içi verilirken doğrusal olarak azalan glukoz düzeyi insülin duyarlılığını yansıtır. 10-12 saatlik açlık sonrası kan örneği alınıp, 0,05-0,1 IU/kg dozunda insülin damar içi verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma zamanı (T1/2) Least Square Analysis yöntemi ile bulunur. İnsülin tolerans testi için hız sabiti (KITT)= 0.693 / t (1/2) olarak hesaplanır (60, 66).

İD tespit etmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Altın standart test hiperinsulinemik öglisemik klemp testi olup pahalı, invaziv ve zaman gerektiren bir test olması nedeniyle rutinde kullanılmamaktadır. Alternatif olarak klinik araştırmalarda sıkça kullanılan HOMA indeksin yanında açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık insülin/glukoz oranı, kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi

gibi yöntem kullanılmaktadır. HOMA modelinin diğer testlerle karşılaştırıldığında daha iyi performans gösterdiği bildirilmiştir (67).

İD ölçüm yöntemleri ve yapılan testler hakkında özet bilgiler tablo 4'de ve tablo 5'de (68) verilmiştir.

Tablo 4: İnsülin direnci ölçüm yöntemleri

İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri	
I-Dolaylı ölçen metodlar (Kalitatif değerlendirilmesi)	1. Açlık insülin düzeyi 2. Açlık glukoz/insülin oranı 3. Açlık insülin/C-peptid oranı 4. OGTT'de birinci saat insülin düzeyi 5. OGTT'de birinci saat insülin/glisemi oranı
II-Doğrudan ölçen metodlar (Kantitatif değerlendirilmesi)	**A) İnsülin sekresyonunu ve direncini birlikte ölçen metodlar:** 1) Homeostasis model assestment (HOMA) 2) Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) 3) Continuous infusion of glucose with model assestment (CIGMA) 4) Minimal model (Sık aralıklı IVGTT) 5) Hiperglisemik klemp
	B) Yalnızca insülin direncini ölçen metodlar: 1. Öglisemik hiperinsülinemik klemp (HECT) 2. İnsülin tolerans testi

Tablo 5: İnsülin direnci ölçme yöntemleri ve özeti

İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇME YÖNTEMLERİ					
METOD	**YÖNTEM**	**AVANTAJ**	**DEZAVANTAJ**	**KULLANMIM YERİ**	**YORUMU**
Glukoz/insülin	Açlıkta ölçüm	Basit - ucuz	Diyabetiklerde uygun değil.	Çok vakalı araştırmalar	Oran azaldıkça direnç yüksektir.
Bazal insülin	Sabah açlıkta ölçüm	Basit – ucuz	Genel kabul edilebilir bir rakam verilemez.	İnsülin direnci ölçümünün primer hedef olmadığı çalışmalarda	Rakam arttıkça direnç lehinedir.

HOMA	[Glukoz (mg/dl) x insülin (µU/ml)] / 405	Basit - ucuz	1. Diyabetik ve glukoz intoleransı olanlarda yanıltıcıdır. 2. Karaciğer ve kas insülin direncini eşit kabul eder.	Çok vakalı araştırmalar	Rakam arttıkça direnç yüksektir. Her toplum kendi normalini bulması gerekir ama >2,7 genel olarak direnç kabul edilir.
QUICKI	1/ [log açlık insülin (mU/l) +log açlık glukoz (mg/dl)]	Basit - ucuz	Diyabetik ve glukoz intoleransı olanlarda testin duyarlılığı azdır.	Çok vakalı araştırmalar	Rakam küçüldükçe insülin direnci artar.
Matsuda indeksi	10000/ √[(açlık glukoz x açlık insülin) x (ortalama glukoz x ortalama insülin)]	OGTT'den türetilir. İlave test gerektirmez. Kas ve Karaciğer insülin direncini bir arada değerlendirir.	Diyabetik hastalarda sonuçlar güvenilir değildir.	Çok vakalı araştırmalar	Rakam küçüldükçe insülin direnci artar.
OGTT	75 gram glukoz öncesi ve takiben 30-60-90-120 dk glukoz (bazen beraberinde insülin ölçümü)	Diyabet tanısında da kullanılır.	İnkretin etkisi, bağırsaklardan emilim gibi faktörler sonucu etkiler.	Klinik araştırmalar ve rutin insülin ölçümü yapmaksızın günlük pratikte	Pik insülin cevabı ne kadar yüksekse veya eğri altındaki alan ne kadar yüksekse direnç lehinedir.
Çok örneklemli intravenöz glukoz tolerans testi	Glukozun füzyonunu takiben belirli dakikalarda glukoz ve insülin ölçümü	Klemp tekniği gibi sabit glukoz aralığı periyodu gerektirmez (test daha basittir). Beraberinde beta hücre fonksiyonu da değerlendirilmiş olur.	Özel bilgisayar programı ve deneyimli personel gerektirir.	Vaka sayısı az klinik araştırmalarda	Komputerize sistem aracılığı ile yorumlanır.
İnsülin supresyon testi	Somatostatin infüzyonu ile endojen insülin ve glukoz sekresyonu baskılanır. 3 saat süre ile glukoz ve insülinin füzyonu. Testin son 30 dakikasında her 10 dakikada bir şeker ve insülin ölçümü.	Sabit bir infüzyon hızı vardır, klemp gibi ince ayar gerektirmez.	İnsülin düzeylerinin sabit değerlerde olduğu ve endojen üreimin baskılandığı farzediliyor. Kas insülin duyarlılığını gösterir. Glukozürinin varlığı sonuçları etkiler	Klemp yerine de kullanılabilir. Klempe göre kısmen daha pratik olduğundan vaka sayısı biraz daha fazla araştırmalarda kullanılabilir.	Plato (sabit) şeker düzeyi elde edildiğinde daha düşük şeker değerleri duyarlılığı gösterir.
Hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği	Aynı anda glukoz ve insülin infüzyonu ile sabit şeker düzeyini koruma. Dolayısı ile infüzyon edilen glukoz duyarlılığın bir göstergesi	Doku glukoz kullanımı doğrudan ölçülüyor.	Suprafizyolojik insülin dozu kullanılıyor. Farklı infüzyon oranlarında farklı sonuçlar verebiliyor. Zaman alıcı, özel ekipman ve maliyet ister.	Altın standart kabul edilir. Az vakalı araştırmalarda kullanılır.	M= mg glukoz/kg*dk duyarlılık arttıkça ''M değeri'' yüksek çıkacaktır

KLİNİK

İD birçok klinik tabloya neden olabilir. En yaygını olarak bilinense metabolik sendrom ve tip 2 DM'dir. Uzun süren İD durumunda bazı maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve tip 2 DM gelişebilir.

İnsülin direncine eşlik eden risk faktörler:

– HDL-K düzeyinde azalma
– Endotel disfonksiyonu
– Esansiyel hipertansiyon
– LDL-K partiküllerinde artış
– Apolipoprotein-B de artma
– TG düzeyinde artma
– Fibrinojen seviyelerinde artma
– Trombosit agregasyonunda artma
– İnflamatuvar sitokinlerde artma
– Sol ventrikül hipertrofisi
– Mikroalbüminüri
– Prematür ateroskleroz
– Ürik asitte artma (69).

İnsülin Direnci ve Obezite: BÇ, VKİ ve özellikle bel kalça oranının artmasıyla birlikte İD de artar (70). Bunlar artan adipoziteyi, özellikle artan visseral adipoz doku düzeylerini yansıtır. Visseral adipoz doku, bağırsak çevresindeki karın içi yağ anlamına gelir ve karaciğer yağı ile ilişkilidir. Visseral adipoz doku, subkutan yağdakinden farklı metabolik özelliklere sahiptir. Visseral adipoz doku SYA döngüsü ile ilgili olarak daha aktiftir; artan SYA, hücresel düzeyde İD'ni arttırır ve hepatik çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) üretimini arttırır (71). İD ölçümleri, insanlarda karın içi yağlanma derecesi ile önemli ölçüde ilişkilidir (72).

İnsülin Direnci ve Dislipidemi: İD geliştiğinde, özellikle visseral yağ dokuda lipolizin artmasıyla birlikte dolaşıma salınan SYA, karaciğere gelerek TG ve VLDL sentezinde artışa neden olur. Kolesterol ester taşıyıcı protein aktivitesi ile HDL-K ve LDL-K'nın yapısındaki kolesterol esterleri VLDL'ye aktırılırken, VLDL'deki TG molekülleri HDL-K ve LDL-K'ya aktarılmaktadır. TG içeriği artan HDL-K molekülü karaciğerde yıkılır ve serum düzeyleri azalır. LDL-K hem karaciğerde hem de periferik dokularda lipoprotein lipaz ile parçalanarak daha aterojenik, küçük ve yoğun LDL-K'ya dönüşür. Oluşan LDL molekülü oksidasyona duyarlı hale gelir, endotelden geçişi kolaylaşır ve makrofajlar tarafından yakalanarak inflamatuar ve aterojenik olayların

başlamasına yol açar. Sonuçta "aterojenik dislipidemi" olarak adlandırılan yüksek TG, düşük HDL-K ve yapısı değişmiş LDL-K'dan gelişir (73).

TEDAVİ

Düzenli egzersiz, sağlıklı beslenme ve kilo kaybı için yaşam şekli değişikliğinin sağlanması en uygun tedavi yöntemleridir (74). İD'nin ilaçla tedavisinde ise tiyazolidindion grubu ilaçlar ile metformin yer almaktadır. Metformin İD'yi azaltır ve bozulmuş glukoz toleransında düzelmeye yol açar. Diyabeti olmayan temelde İD olan hastalarda tip 2 DM'nin başlangıcını geciktirir. Tedavi kılavuzlarında diyabet gelişimini engellemek için önerilen farmokolojik ajan bugün için metformindir (75).

LİPİDLER

Aşikâr hipotiroidi, toplam kolesterol ve LDL-K düzeylerini artırarak kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesini hızlandırdığı genellikle kabul edilir. Ayrıca hipotiroidinin neden olduğu hiperkolesteroleminin, tiroid hormon tedavisine cevap verebilen geri dönüşümlü bir olay olduğu bilinmektedir (76, 77).

Lipid Metabolizması:

Membran bileşenleri (fosfolipidler) arasında yer alan lipidler, besin deposu (triaçilgliseroller), steroid, cinsiyet hormonları, safra asidleri öncülü (kolesterol), intrasellüler ve ekstrasellüler haberciler (prostaglandinler, fosfatidilinozitler) olarak görev yapmaktadırlar.

Diyetle alınan ve sentezlenen lipidler; çeşitli dokular arasında kullanılmak ve depolanmak üzere taşınmaktadırlar. Suda çözünmedikleri için lipidlerin sulu ortam olan kan plazmasında taşınmaları lipoproteinlerle olmaktadır. Apo kısımlar (triaçilgliserol ve kolesterol esterleri) ve amfipatik lipidler (fosfolipidler ve kolesterol) ile proteinlerin suda miçel şeklinde yapı oluşturmaları sonucu lipoproteinler ortaya çıkmaktadır.

Diyetle alınan yağlar (çoğunlukla triaçilgliserol şeklinde) ince barsaklarda sindirildikten sonra şilomikronlar şeklinde lenfatik sisteme geçmekte ve ekstrahepatik dokulara (adipoz doku, kas dokusu) taşınmaktadırlar. Ekstrahepatik dokularda bulunan lipoprotein lipazın lipoproteinlerdeki triaçilgliserolleri parçalamasıyla ortaya

çıkan yağ asidleri, bu dokularda tekrar sentezlenerek TG şeklinde depolanmakta veya kan plazmasında albumine bağlanarak karaciğere gönderilmektedirler. Karaciğerde triaçilgliserollerin yapısına katılan yağ asitleri dokunun enerji gereksiniminin karşılanmasında kullanılmakta veya keton cisimlerine dönüştürülmektedir. Karaciğerde endojen lipidlerden sentezlenen VLDL dolaşıma verilerek ilgili dokulara taşınmaktadır (78).

Lipidlerin Sindirimi

Günlük diyetle alınan yaklaşık 60-150 gr yağın sindirimi midede başlamaktadır. Henüz tam emülsifiye edilmediklerinden midede sindirim hızı düşük olan lipidler, mide pH değerinde dayanıklı olan lingual lipaz tarafından kısmen parçalanmaktadır. Erişkinlerde ince bağırsağa kadar hemen hemen parçalanmadan ulaşan ve duodenumda safra tuzları ve bağırsağın mekanik karıştırma etkisi ile emülsifiye edilen lipidler enzimler tarafından yıkıma uygun hale getirilmektedirler. Jejenum ve aşağı duodenum mukoza hücrelerinde (bağırsak endokrin hücreleri) sentez edilen kolesistokinin safra kesesine etki ederek bağırsak içine safra salgılanmasının artmasına ve pankreası etkileyerek sindirim enzimlerinin salgılanmasına neden olmaktadır. Mide motilitesini azaltan kolesistokinin besinlerin bağırsaklardan yavaş geçmesini sağlamaktadır. Bu hücrelerden salgılanan ikinci hormon olan sekretin, pankreastan bikarbonat salgılanmasını sağlamakta ve bağırsak pH düzeyinin düzenlenmesini gerçekleştirmektedir. Aktiflenen sindirim enzimlerinin yağlardan açığa çıkardığı SYA, 2-monoaçilgliserol ve serbest kolesterol; safra tuzları ile bağırsak mukoza hücrelerinden absorbe edilen miçelleri oluşturmaktadır. Bağırsak mukoza hücrelerinde yeniden sentezlenen triaçilgliseroller şilomikronlar halinde lenfatik dolaşıma katılmaktadırlar. Kısa ve orta zincirli yağ asitleri ise absorpsiyondan sonra vena porta yoluyla karaciğere taşınmaktadır (78).

Lipoproteinler

Lipoproteinler suda çözünürlüğü düşük olan lipid moleküllerinin ve protein komplekslerin kanda taşınmasını sağlar. Lipoproteinlerin yapısındaki lipidler TG, serbest kolesterol, kolesterol esterleri ve fosfolipidlerden meydana gelir. Genel olarak yapılarında lipoproteinlere özel on değişik apoprotein bulunmaktadır (79, 80).

Plazmada ölçümü yapılabilen ve klinik açıdan önemli olan beş ana lipoprotein grubu vardır. Bunlar; şilomikronlar, VLDL, orta dansiteli lipoproteinler (IDL), LDL-K ve HDL-K şeklinde sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma lipoproteinlerin yoğunluklarına göre isimlendirilmiştir. Ayrıca bu sınıflamaya ek olarak lipoproteinler elektroforetik alandaki göçlerine göre α-lipoproteinler (HDL-K), β-lipoproteinler (IDL ve LDL-K) ve pre-β lipoproteinler (VLDL) olarak gruplandırılabilirler (81-83).

Şilomikronlar: Diyetle alınan yağların sindirim ürünleri apo B-48 ile birleşerek şilomikron ismi verilen lipoproteinleri oluştururlar. Lenf dolaşımına geçen şilomikronlar duktus torasikus yoluyla kan dolaşımına katılırlar. Şilomikronlar, TG içeriği en yüksek ve yoğunluğu en az olan lipoproteinlerdir (84).

Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein: Karaciğerde sentez edilen ve TG'lerin yanı sıra kolesterol ve kolesteril esterlerini de bünyelerinde taşıyan lipoproteinlerdir. Yapılarında Apo C-II, Apo C-III Apo B-100 ve Apo E içerirler. Taşıdıkları Apo C-II aracılığıyla lipoprotein lipazı aktifleyerek içeriklerini hidroliz ederler ve serbest yağ asitlerini kas, meme ve adipoz dokulara taşımaktadırlar. VLDL içeriği hidroliz olduktan sonra, geri kalan VLDL kalıntılarının bir kısmı karaciğere dönerken bir kısmı da IDL ve LDL-K'ya dönüşür (84).

Orta Yoğunluklu Lipoprotein: Büyüklük ve içerik bakımından VLDL ve LDL arasında yer alırlar. Normal koşullarda plazmada çok düşük düzeylerde bulundukları gösterilmiştir. Plazmada kolesterol taşıyan lipoproteinler arasında yer almaktadır (84).

Düşük Yoğunluklu Lipoprotein: VLDL ve IDL'nin lipazlarla (hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz) etkileşiminin son ürünüdür. LDL-K'nın %75'i karaciğer hücreleri, diğer bölümü ise vücudun diğer dokuları tarafından alınır. Plazmadaki toplam kolesterolün %70'i LDL-K'da bulunmaktadır. Yapılarında Apo B-100 proteini taşırlar. LDL reseptörleri aracılığı ile endositozla hücre içine alınarak kolesterol içeriğini karaciğer dışı dokulara bırakırlar. LDL-K, VLDL ile birlikte aterojenik lipoprotein olarak tanımlanmaktadır (84).

Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein: HDL-K'lar, lipoproteinler içerisinde çapı en küçük olan ve yoğunluğu en fazla olan partiküllerdir. Apo A-II ve Apo A-I HDL-

K'daki ana apoproteinler olup, bir HDL-K partikülünün %50'sini oluştururlar. HDL-K kolesterolü periferal hücrelerden karaciğere taşır. HDL-K, dansitelerine HDL1 (1.050-1.063 g/ml), HDL2 (1,063-1.12 g/ml) ve HDL3 (1.12-1.21 g/ml) olmak üzere üç sınıfa ayrılır. HDL grupları içerisinde Apo E'yi yapısında bulunduran tek fraksiyon HDL1'dir (79).

Karaciğerde, bağırsaklarda de novo sentezlendiği gibi VLDL'nin ve şilomikronların yüzey maddesinden de üretilir. Apo AI-fosfolipid diskleri şeklinde bulunan olgunlaşmamış HDL hücrelerden, ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı (ABCA1=ATP-binding cassette transporter) ve Apo-A1 membran proteinleri aracılığıyla ve diğer lipoproteinlerden fizikokimyasal kolesterol gradyanıyla kolesterol toplar. LDL'nin oksidatif modifikasyonunu ve endotel hücrelerde sitokin aracılı hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da inhibe ederek kardiyovasküler hastalıkların oluşma riskini azaltır. Bu özelliklerinden dolayı HDL-K antiaterojenik bir lipoprotein olarak kabul edilmektedir (85).

Serum Lipidlerin Fizyopatolojik Değişmeleri

Serum HDL-K ve LDL-K düzeylerindeki değişmeler, aterosklerotik kalp hastalığı riski bakımından önemlidir. LDL-K düzeyinin 130 mg/dl'den düşük olması aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski, 130-160 mg/dl arasında olması orta riski, 160 mg/dl'den fazla olması yüksek riski ifade eder. HDL-K düzeyinin 45 mg/dl'den fazla olması ise aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski, 35-45 mg/dl arasında olması orta riski, 35 mg/dl'den düşük olması yüksek riski ifade eder. Aterosklerotik kalp hastalık riskinin tanımlanmasında bazı oranlar daha değerlidir. LDL-K/HDL-K oranının 4'ten büyük olması yüksek riski, 3-4 arasında olması orta riski, 3'ten küçük olması ise aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski ifade eder. TK/HDL-K oranının erkekte 3,8'den kadında 3,1'den küçük olması düşük riski, erkekte 3,8- 5,9 arasında kadında 3,1-4,6 arasında olması orta riski, erkekte 5,9'dan kadında 4,6'dan büyük olması aterosklerotik kalp hastalığı için yüksek riski ifade eder (86).

Kolesterol düzeylerinin sınıflandırılması tablo 6'da gösterilmiş (87).

Tablo 6: Kolesterol Düzeylerinin Sınıflandırılması

	TK (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)	TG (mg/dl)
Optimal		<100	<150
Normal	<200	100-129	150-199
Sınırda Yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	>240	160-180	200-500
Çok Yüksek		>190	>500

Serum Total Kolesterol Düzeyinin Fizyopatolojik Değişimi

Serum TK'nın düzeyi ise yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir. Diyetin ve hormonların TK seviyesine etkisi vardır. Sağlıklı kişilerde yemekten 8-10 saat sonra serum TK'sı %25'i serbest kolesterol, %75'i kolesterol esterleri şeklinde olmak üzere 140-200 mg kadardır. TK yemekten 1-2 saat sonra artmaya başlar. 4-5 saat sonra %10-20 oranında artarak en yüksek seviyeye ulaşır, 12-16 saat sonra açlık düzeyine iner. Bitki sterolleri ise kolesterol emilimini azaltırlar; yağlı diyet ise kolesterol emilimini artırır. Doymuş yağ asidleri plazma kolesterol düzeyini yükselterek ateroskleroza neden olabilirler. Doymamış yağ asidleri ise plazma kolesterolünü normal sınırlarda tutarlar (86).

Dislipidemi

TK, LDL-K ve TG seviyelerinin popülasyona göre 90. persentilin üzerinde ya da HDL-K seviyesinin popülasyona 10. persentilin altında olması şeklinde tanımlanmaktadır (88).

TEDAVİ

Beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri dislipidemi tedavisininde en başta yer alır. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP= National Cholesterol Education Program) Erişkin Tedavi Paneli (ATP= Adult Treatment Panel) III kılavuzu, doymuş yağların günlük kalorinin %7'sini geçmemesini ve yemekle alınan günlük kolesterol miktarının 200 mg'ın altında olmasını önermektedir. Trans yağ asitleri; unlu mamullerde, ticari kızartmalarda ve margarinlerde kullanılan yağlarda bulunur. Bu yağlar LDL-K düzeylerini artırır, HDL-K düzeylerini ise düşürürler. Alkol hem HDL-K hem de TG düzeylerini artırır. Bu noktada hipertrigliseridemi ve karaciğer hastalığı gibi durumların göz önünde tutulması uygun olur. Omega-3 yağ asitlerinin yararlı etkileri vardır, ancak bazı hayvan çalışmalarında kanser sıklığının artışına neden olduğu görülmüştür (89).

Tedavide fiziksel aktivite önemlidir. Haftada 4–6 kez 30–60 dakika tempolu yürüyüş, yüzme, koşu gibi aktivitelerin düzenli ve sürekli olarak yapılması önerilir. Bu şekildeki yaşam tarzı değişiklikleri ile LDL-K değerlerindeki azalma oranları Tablo 7'de görülmektedir (89).

Tablo 7: Yaşam tarzı değişikliklerinin LDL-K üzerine etkisi.

Yaşam tarzı bileşeni	Öneri	LDL-K azalması (%)
Doymuş yağ	Toplam enerjinin %7'sinden daha azı	8-10
Diyet kolesterolü	<200 mg/gün	3-5
Vücut ağırlığı (fazla kilolu ise)	4 kilogram azalması	5-8
Posa tüketimi	20-35 g/gün	3-5
Bitkisel sterol/stanol tüketmek	Ek olarak 2 g/gün	5-15
Fiziksel aktivite	Günde en az 40 dakika	5-10

Lipid düşürücü ilaçlar primer hiperlipidemilerin tedavisinde kullanılır. Sekonder hiperlipidemilerin tedavisinde ise altta yatan nedeninin düzeltilmesi esastır. Lipid düşürücü ilaçlar, aterosklerotik risk faktörlerinden sadece birini yok ettiğinden diğer risk faktörlerinin önlenmesinde antitrombotik ajanların eklenmesi gerekebilir. Kombine ilaç tedavisi VLDL ve LDL-K'nın birlikte yükseldiği veya LDL-K'nın tek ilaçla düşürülemediği durumlarda gerekli olabilir (9,10).

YENİ TANIMLANAN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Antropometrik ölçümler, obeziteyi teşhis etmek ve ilişkili hastalıkların morbidite ve mortalite riskini değerlendirmek için basit, ucuz, invaziv olmayan araçlardır (90, 91).

VKİ, yetişkinlerde aşırı kilo ve obeziteyi sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılan, boy-ağırlık için basit bir indekstir. Kilonun boyun karesine bölünmesiyle elde edilir (kg/m^2). VKİ, kas kütlesi, yağ oranı ve yağ dağılımı hakkında bilgi vermez (92, 93). Önceki bazı çalışmalar, VKİ'nin obeziteyi belirlemede güvenilirliğinin şüpheli olduğunu bildirmiştir (94, 95). VKİ'nin, kas ve yağ birikimi veya yağ dokusunun dağılımı arasında ayrım yapmadığı için hastalık öngörülebilirliği sınırlıdır (96, 97).

BÇ'nin abdominal yağ dokusu için iyi bir prediktör olduğu gösterilmiştir (98, 99). Bununla birlikte, BÇ aralığının vücut büyüklüğüne ne ölçüde bağlı olduğu açık değildir (100). Bu nedenle, vücut şeklini de dikkate alacak ve obezitenin gelişmiş göstergeleri olarak işlev görebilecek daha uygun vücut indekslerinin tasarlanması önerilmiştir (101-104).

2012'de Krakauer ve Krakauer (102), ABSI adında yeni bir antropometrik indeks geliştirdi. ABSI'nın amacı VKİ tarafından kolayca yakalanamayan hastalık risklerini önceden öngörmektir. ABSI; BÇ, VKİ ve yükseklik kullanılarak hesaplanır. Krakauer ve Krakauer (102) yüksek ABSI'nın abdominal yağ dokusunun daha büyük bir kısmıyla ilişkili olduğunu ve erken ölüm için önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir.

2013 yılında Thomas ve arkadaşları (105), vücut yağı ve visseral yağ dokusunun yüzdesini tahmin etmek için BRI adı verilen yeni bir antropometrik indeks geliştirdiler. BRI; BÇ ve yüksekliği kullanılarak hesaplanır. Bu indeks elips veya oval olarak insan vücudu figürünün şeklinin tahmin edilmesine izin verir. BRI değerleri 1 ila 16 arasındadır. Daha yuvarlak bireyler daha büyük BRI değerlerine sahip olma eğilimindedir (106).

Tiroid fonksiyonları ve obezite arasındaki ilişki karmaşık ve henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Biz bu çalışmamızda yeni tanımlanan antropometrik ölçümlerini hipotiroidi hastalarında ölçmeyi amaçladık.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA GRUPLARI

Bu çalışma analitik olarak tasarlanmıştır. Bu çalışma için KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 26.02.2019 tarihinde izin alınmıştır (Karar Sayısı: 2019/0012). Bu çalışmaya Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği ve Endokrinoloji Polikliniklerine 15.04.2019-31.12.2019 tarihleri arasında başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerini (sigara içmeyen, 18 yaş üzeri olan ve dışlama kriterlerini taşımayan) karşılayan ve katılmayı kabul eden kişiler alındı.

Dışlanma Kriterleri: Çalışmaya DM, kardiyovasküler hastalık, kanser, gastrointestinal, pulmoner, renal, nörolojik hastalık hikayesi olanlar, steroid, immünsüpresif ve antiretroviral tedavi alanlar dahil edilmemiştir.

Çalışmaya başlamadan önce hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı olarak onayları alındı. Çalışmaya TSH seviyelerine göre; kontrol için 50 ötiroid kişi, 56 subklinik hipotiroidi hastası ve 70 aşikâr hipotiroidisi olan hasta alındı.

Çalışma şartlarını sağlayan kişilerin kanlarında glukoz, insülin, TG, LDL-K, HDL-K ve TK çalışıldı. Serum örnekleri 10-12 saat açlıktan sonra sabah biyokimya ve hormon tüpüne alındı.

Çalışmaya katılanların boy, kilo, bel ve kalça çevreleri ölçülmüştür ve kişiler tarafından kişilerin sosyodemografik verilerini içeren anket formu dolduruldu. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubuna Tanita cihazı ile vücut analizi yapılıp kişilerin boyu ve kilosu kaydedildi. Kişilerin BÇ ölçümleri ise kollar iki yanda ve ayaklar birleşik iken, en alt kaburga kemiği ile krista iliak arasındaki bölgenin orta noktası belirlenerek esnemeyen mezura ile yapılmıştır. Kalça çevresi ise kişi düz zeminde dik poziyonda iken esnemeyen mezura kalçanın en geniş kısmından çok sıkmadan geçirilerek ölçüldü. Bu verilerden BRI, ABSI ve HOMA indeksleri hesaplandı.

Kan tahlilleri Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışılmıştır.

Glukoz, Beckman Coulter AU 5800 (Beckman Coulter, Inc., CA 92821, USA) cihazında firmanın orijinal kitleri ile enzimatik olarak çalışıldı.

TK, HDL-K ve TG, Beckman Coulter AU 5800 (Beckman Coulter, Inc., CA 92821, USA) cihazında firmanın orijinal kitleriyle enzimatik kolorimetrik yöntemle çalışıldı.

İnsülin, Siemens Immulite 2000 (ABD) cihazında direkt kemilüminesans yöntemiyle çalışıldı.

TSH düzeyleri, ADVIA Centaur Xp Analizör sistemi ile Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) yöntemiyle ölçüldü.

Aşikâr Hipotiroidi: TSH'ı >10 mIU/L olan bireyler

Subklinik Hipotiroidi: TSH'ı 5-10 mIU/L arası olan bireyler

Ötiroid: TSH'ı <5 mIU/L olan bireyler

VKİ ise kilonun boyun karesine bölünmesiyle elde edildi (VKİ=kg/m^2).

İnsülin Direnci: HOMA-İD=[Açlık insülin (mU/l) x açlık glukoz (mg/dl)]/405 (107) [HOMA-İD >2,7 insülin direnci vardır (68)]

ABSI; boy, VKİ ve BÇ'ye dayanıyordu ve formül kullanılarak hesaplandı. ABSI=$\frac{\text{BÇ}}{\text{VKİ}^{2/3}\ \text{X}\ \text{Boy}^{1/2}}$ (102).

BRI; boy ve BÇ'ye dayanıyordu. BRI=364.2-365.5x$\sqrt{1-[(WC/(2\pi)^2)/\ (0.5\ x\ Height)^2]}$ (103).

Çalışma verilerinin istatiksel analizleri

Çalışmada kategorik verilerin tanımlayıcı analizleri frekans ve yüzde değerleri ile; sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri ise medyan (Minimum-Maksimum) değerleri ile gösterilmiştir. Çalışmada bağımsız gruplar arasında yapılan sayısal veri karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ise Ki Kare Testi kullanılmıştır. Sayısal veriler arası ilişki analizlerinde ise Spearman non-parametrik korelasyon analizi uygulanmıştır. HOMA indeksinin bağımsız belirleyicilerinin tespiti için çok değişkenli doğrusal regresyon

modelleri kurulmuştur. Çalışmada istatistiksel anlamlılık sınırı olarak %5 kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 (IBM Inc., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya 50 (%28,40)'si kontrol, 56 (%31,80)'i subklinik hipotiroidi ve 70 (%39,80)'i aşikâr hipotiroidi olmak üzere toplam 176 katılımcı alındı.

Çalışmaya alınan katılımcıların yaşlarının ortanca değeri 40,00 (18,00-71,00) yıl idi. Hastaların %77,80 (137)'i kadın, %22,20 (39)'si ise erkekti. Çalışmadaki katılımcı gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 8'de verilmiştir. Çalışmaya alınan katılımcıların %17,00 (30)'si ilköğretim ve %83,00 (146)'ü lise ve üzeri okul mezunu idi. Çalışmaya alınan katılımcıların %43,80 (77)'i ev hanımı, %33,50 (59)'si serbest meslek, %13,60 (24)'ı memur, %6,30 (11)'u emekli ve %2,80 (5)'i işçi idi. Çalışmaya katılanların sosyodemografik özellikleri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 8: Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

		Kontrol n(50)	**Subklinik hipotiroidi n(56)**	**Aşikâr hipotiroidi n(70)**	p
Cinsiyet[1]	**Kadın**	34 (%68,0)	48 (%85,7)	55 (%78,6)	0,082
	Erkek	16 (%32,0)	8 (%14,3)	15 (%21,4)	
Yaş[2]		39,0 (21,0-68,0)	38,5 (19,0-69,0)	45,0 (18,0-71,0)	0,143

[1]Ki kare, [2]One-Way ANOVA

Tablo 9: Sosyodemografik Özellikleri

Yaş (yıl) ortanca (min-maks)	40,00 (18,00-71,00)
Meslek n (%)	
Ev hanımı	77 (%43,80)
İşçi	5 (%2,80)
Memur	24 (%13,60)
Emekli	11 (%6,30)
Serbest meslek	59 (%33,50)
Eğitim durumu n (%)	
İlköğretim	30 (%17,00)
Lise ve üzeri	146 (%83,00)

Çalışma gruplarında glukoz (p=0,070), insülin (p=0,787), TK (p=0,207), TG (p=0,595), HDL-K (p=0,521), LDL-K (p=0,294) ve HOMA (p=0,888) indeksi

arasında istatistiki olarak anlamlı fark yok idi. Çalışma gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Çalışma gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol n (50)	**Subklinik hipotiroidi n (56)**	**Aşikâr hipotiroidi n (70)**	**p**
Glukoz (mg/dl**)**	86,50 (65,00-120,00)	84,00 (65,00-121,00)	86,00 (58,00-177,00)	0,070
İnsülin (mIU/L)	6,50 (2,20-28,40)	6,25 (2,00-24,90)	6,85 (2,00-69,40)	0,787
TK (mg/dl**)**	185,50 (120,00-319,00)	187,00 (125,00-339,00)	200,50 (123,00-360,00)	0,207
TG (mg/dl**)**	111,50 (40,00-348,00)	95,00 (47,00-354,00)	112,00 (49,00-661,00)	0,595
HDL-K (mg/dl**)**	47,00 (29,00-73,00)	48,50 (28,00-79,00)	47,00 (29,00-114,00)	0,521
LDL-K (mg/dl**)**	115,50 (68,00-202,00)	118,00 (53,00-252,00)	128,00 (38,00-269,00)	0,294
HOMA İndeksi	1,55 (0,35-6,10)	1,30 (0,35-4,86)	1,45 (0,34-19,88)	0,888

*Kruskal-Wallis Testi

Çalışma gruplarının boy (p=0,080), kilo (p=0,655), BÇ (p=0,162), kalça çevresi (p=0,272), VKİ (p=0,488) ve ABSI (p=0,281) değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark yok iken, BRI (p=0,045) değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardır. Çalışma gruplarının antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 11'da verilmiştir.

Tablo 11: Çalışma gruplarının antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Kontrol n(50)	**Subklinik hipotiroidi n(56)**	**Aşikâr hipotiroidi n(70)**	**p**
Boy (cm)	165,00 (150,00-190,00)	161,50 (147,00-186,00)	160,00 (144,00-183,00)	0,080
Kilo (kg)	75,00 (47,00-93,00)	71,50 (38,00-110,00)	73,50 (45,00-114,00)	0,655
BÇ (cm)	90,00 (67,00-113,00)	86,50 (56,00-113,00)	92,00 (60,00-117,00)	0,162
Kalça Çevresi (cm)	103,50 (83,00-120,00)	103,00 (75,00-126,00)	105,00 (80,00-145,00)	0,272
VKİ (kg/m²)	27,30 (19,56-32,05)	27,53 (15,82-35,49)	28,16 (18,07-44,30)	0,488
ABSI	7,74 (6,15-8,58)	7,72 (6,35-8,77)	7,83 (6,80-9,47)	0,281
BRI	4,01 (2,14-6,66)	3,97 (1,12-7,38)	4,77 (1,22-9,04)	0,045

*Kruskal-Wallis Testi

Çalışma gruplarının BRI değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardır (p=0,045). Yapılan post hoc testinde subklinik hipotiroidi ve aşikâr hipotiroidisi olan gruplar arasında (p=0,040), kontrol grubu ve aşikâr hipotiroidisi olan gruplar arasında

(p=0,031) istatistiki olarak anlamlı fark var iken, kontrol grubu ve subklinik hipotiroidi grupları arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktur (p=0,866).

Çalışmada hipotiroidi hastalarında, TSH ile glukoz (r=0,101 p=0,258), insülin (r=0,028 p=0,757), TK (r=0,149 p=0,094), TG (r=0,143 p=0,108), HDL-K (r=-0,025 p=0,779), LDL-K (r=0,105 p=0,242) ve HOMA indeksi (r=0,042 p=0,635) arasında korelasyon bulunamamıştır. Hipotiroidi hastalarının laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki Tablo 12' de verilmiştir.

Tablo 12: Hipotiroidi hastalarının laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki

	TSH (mIU/L)		**Glukoz** (mg/dl)		**İnsülin (**mIU/L)		**TK** (mg/dl)		**TG** (mg/dl)		**HDL-K** (mg/dl)		**LDL-K** (mg/dl)		**HOMA indeksi**	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
TSH (mIU/L)			0,101	0,258	0,028	0,757	0,149	0,094	0,143	0,108	-0,025	0,779	0,105	0,242	0,042	0,635
Glukoz (mg/dl)	0,101	0,258			0,232	0,009	0,029	0,750	0,172	0,054	-0,145	0,105	0,033	0,709	0,360	<0,001
İnsülin (mIU/L)	0,028	0,757	0,232	0,009			-0,093	0,300	0,298	0,001	-0,233	0,008	-0,106	0,235	0,986	<0,001
TK (mg/dl)	0,149	0,094	0,029	0,750	-0,093	0,300			0,428	<0,001	0,332	<0,001	0,894	<0,001	-0,092	0,305
TG (mg/dl)	0,143	0,108	0,172	0,054	0,298	0,001	0,428	<0,001			0,305	0,004	0,235	0,008	0,304	0,001
HDL-K (mg/dl)	-0,025	0,779	-0,145	0,105	-0,233	0,008	0,332	<0,001	0,305	0,004			0,125	0,163	-0,246	0,005
LDL-K (mg/dl)	0,105	0,242	0,033	0,709	-0,106	0,235	0,894	<0,001	0,235	0,008	0,125	0,163			-0,102	0,254
HOMA indeksi	0,042	0,635	0,360	<0,001	0,986	<0,001	-0,092	0,305	0,304	0,001	-0,246	0,005	-0,102	0,254		

*Spearman korelasyon test

Çalışmada hipotiroidi hastalarında TSH ile BRI (r=0,237 p=0,008), ABSI (r =0,180 p=0,044) arsında pozitif yönde anlamlı ilişki var iken, VKİ (r=0,152 p=0,090) arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Çalışmada hipotiroidi hastalarında HOMA indeksi ile BRI (r=0,365 p<0,001), VKİ (r=0,331 p<0,001) arasında pozitif yönde anlamlı ilişki var iken, ABSI (r=0,149 p=0,095) arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Hipotiroidi hastalarında

antropometrik indekslerle biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13: Hipotiroidi hastalarında antropometrik indekslerle biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

	VKİ (kg/m²)		**ABSI**		**BRI**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
TSH (mIU/L)	0,152	0,090	0,180	0,044	0,237	0,008
HOMA indeksi	0,331	<0,001	0,149	0,095	0,365	<0,001
Glukoz (mg/dl)	0,063	0,487	0,229	0,010	0,162	0,070
İnsülin (mIU/L)	0,325	<0,001	0,130	0,147	0,347	<0,001
TK (mg/dl)	0,141	0,116	0,120	0,180	0,150	0,094
TG (mg/dl)	0,225	0,011	0,402	<0,001	0,343	<0,001
HDL-K (mg/dl	-0,166	0,063	-0,240	0,007	-0,227	0,011
LDL-K (mg/dl)	0,113	0,206	0,099	0,270	0,124	0,165

*Spearman korelasyon test

Hipotiroidi hastalarında İD'yi bağımsız olarak gösteren parametrelerin değerlendirilmesi için binominal lojistik regresyon analizi yapıldı. Univariate analizde hipotiroidi hastalarında İD ile ilişkili bulunan parametrelerden (p<0,100) TG, ABSI, BRI ve VKİ modele dahil edildi. BÇ, kilo ve kalça çevresi antropometrik ölçümlerin hesaplanmasında kullanıldığı için modele alınmadı. TG ve HDL-K klinik olarak ilişkili oldukları için modele sadece TG alındı. Lojistik regresyon analizinde backward stepwise metodu kullanıldı. Lojistik regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıydı, $\chi 2(4)$=-71,690 p=0,033 Nagelkerke R^2= 0,054 ve son model (Step4) Tablo 14'de gösterildi. Yapılan binominal regresyon analizinde, hipotiroidi hastalarında İD'yi bağımsız olarak BRI değerinin gösterdiği bulunmuştur.

Tablo 14: Hipotiroidi hastalarında insülin direncini bağımsız olarak gösteren parametreler

	OR	**%95 GA**	***p* değeri**
BRI	1,287	1,020-1,623	0,033
Constant	0,101		<0,001

$\chi 2(4)$ = -71,690 p=0,033 Nagelkerke R^2= 0,054 ve son model (Step4) tabloda gösterildi. Kısaltmalar: OR= Odds ratio; GA= Güven aralığı

TARTIŞMA

Subklinik ve aşikâr hipotiroidi birlikte ele alındığında toplumda oldukça sık görülen, morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Son yıllarda tiroid hormonlarının insülin ve lipid düzeyleri üzerindeki etkisi ön plana çıkmıştır. Aşikâr hipotiroidizmin, insüline dirençli bir durum olarak kabul edildiği ve dislipidemi riskinin artması ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (108, 109). İD ve dislipidemi, önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olan metabolik sendromun altında yatan merkezi patofizyolojik fenomendir (110). Bu çalışmada hipotiroidi hastalarında yeni antropometrik indeksler olan ABSI, BRI ile, HOMA indeksi ve dislipidemi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yaptığımız literatür taramasında, hipotiroidi hastalarında ABSI ve BRI'nın araştırıldığı bir çalışma bulamadık.

BRI yeni bir indeks olmasına rağmen, vücut yağı ve visseral yağ doku yüzdesini diğer antropometrik indekslerden daha iyi tahmin edebildiğinden son yıllarda araştırmacılar tarafından sıklıkla kullanılmaktadır.

Tiroid disfonksiyonu, popülasyonun %3 ila %21'ini etkileyen yaygın bir durumdur, yaygınlık kadınlarda ve yaşlı bireylerde daha fazladır (29). Bu çalışmada da çoğunlukla kadın katılımcılar var idi ancak çalışma grupları arasında cinsiyet ve yaş arasında istatistiki olarak anlamlı fark yok idi. Bu yüzden çalışmayı cinsiyet ve yaş değişkenlerinin etkilemediğini düşünüyoruz.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, obez hastalarda VKİ, ABSI ve BRI karşılaştırılmış, BRI ve TG değerlerinin HOMA indeksinin bağımsız belirleyicileri olduğu, Türk toplumunda aşırı kiloluluk ve obezite için BRI'nın prediktif değerinin olduğu, ABSI'nın ise prediktif değerinin olmadığı tespit edildiği bildirilmiştir (111).

Stefanescu A ve ark Perulu erişkinlerde BRI'yı metabolik sendromun klinik bir prediktörü olarak bildirmişlerdir (112). Zhao Q ve ark kuzeydoğu Çin'de yaşayanlarda BRI'nın diyabetin değerlendirilmesi için kullanılabileceğini bildirmişlerdir (113).

De Pergola G ve ark yaptıkları ötiroid obez kadınlarda yaptıkları çalışmada TSH ile yaş ve BÇ arasında korelasyon olduğunu, VKİ, HOMA-İD, TK, HDL-K ve TG arasında korelasyon bulunmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada çoklu regresyon analizi yapılarak TSH belirleyicilerinin BÇ ve yaş olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışma

sonucunda yazarlar ilerleyici santral yağ birikiminin, insülin duyarlılığından, metabolik parametrelerden ve kan basıncından bağımsız olarak hem serbest T3 hem de TSH serum düzeylerindeki artışla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (114).

Bu çalışma sonucunda, çalışma grupları arasında BRI değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı. TSH ile BRI arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardı. HOMA indeksi ve BRI arasında pozitif yönde anlamlı ilişki vardı. Yapılan logistik regresyon analizinde ise hipotiroidi hastalarında İD'yi gösteren bağımsız parametrenin BRI olduğu görüldü. BRI santral yağ birikimini gösterdiğinden çalışmamızın sonuçları De Pergola G ve arkadaşlarının (114) yaptıkları çalışma sonuçlarıyla benzerdir.

Bu çalışmada gruplar arasında VKİ'lerin anlamlı farkı olmayıp BRI'nın farklı olması hipotiroidi hastalarında santral yağ birikimini göstermektedir.

Sato Y. ve arkadaşları kendi yaptıkları çalışma ile ve ABSI ile daha önce yapılmış 17 epidemiyolojik çalışmalarını incelemesi sonrasında ABSI'nın mortalite ve morbidite öngörü gücünün ırklara göre değişiklik gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışma sonuca göre genel olarak ABSI Kafkaslılarda, Asyalılara göre mortalite ve morbidite için üstün prediktif güç göstermiştir (115). Türk toplumunda yapılan çalışmada ise yazarlar, ABSI'nın HOMA indeksi ve dislipidemiyi gösterme açısından VKİ ve BRI kadar değerli olmadığını bildirmişlerdir (111). Bu çalışmada ise çalışma gruplarının ABSI değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hipotiroidi hastalarında, ABSI ile TSH, glukoz ve TG ile artma yönünde anlamlı korelasyon bulunmuşken, HDL-K ile azalma yönünde korelasyon bulunmuştur.

Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde tiroid fonksiyonu ile obezite arasındaki ilişkiyi gösteren iki farklı teori vardır. 1- Tiroid hormonu eksikliği, açık obezite ile sonuçlanan kilo alımına yol açar ve bu da hastalara otoimmün hipotiroidizm geliştirmeye yatkındır. 2- Bazen obez hastalarda TSH'ın yükselmesi hipotiroidi olduğunu göstermez. Obezlerde TSH'ın yükselmesi kilo alımının sonucudur (116). Bunun nedeni olarak obez hastalarda anormal şekilde yükselen TSH seviyeleri, yaşam tarzı değişikliği veya cerrahi müdahale ile kilo kaybından sonra gerilemesi gösterilebilir (117). Araujo RL ve arkadaşları yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanların

normal serbest T_3 ve serbest T_4 seviyelerine rağmen TSH seviyelerinde bir artış olduğunu bildirmişlerdir (118). De Pergola G ve arkadaşları da, serbest tiroid hormonları tarafından TSH salgılanmasının kontrolünün obezitede muhtemelen bozulmuş olduğunu bildirmişlerdir (114).

Hipotiroidinin obeziteye neden olduğu yönünde genel bir kanı vardır. Aşırı hipotiroidizm, hafif kilo alımı ile ilişkilidir. Ancak subklinik hipotiroidizm ile kilo alımı arasındaki ilişki net değildir. Yeni görüş TSH'daki değişikliklerin obeziteye ikincil olabileceğini göstermektedir (119).

Knudsen N ve ark yaptıkları büyük katılımlı çalışmada TSH kategorileri (katılımcılar TSH'larına göre kategorize edilmiş) ile VKİ arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu, TSH kategori ile 5 yıl boyunca kilo artışı pozitif korelasyon göstermiş fakat ilk 6 ayda kilo artışı ile istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (120). Verma A ve ark subklinik ve klinik hipotiroidili hasta gruplarının VKİ'leri arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulamamışlardır (121). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında VKİ'lerde istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedeni, hastalarda hipotiroidi gelişmesinden sonra kilo alması için yeterince zaman geçmemesi olabilir.

Ahmed NU ve ark primer hipotiroidili hastalarda VKİ ile serum kolesterol, TG ve LDL-K arasında anlamlı korelasyon olduğunu, fakat HDL-K ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (122). Alamdari S ve arkadaşlarının yaptıkları toplum temelli çalışmada, aşikâr hipotiroidisi olan grupta subklinik hipotiroidi grubuna göre TK, TG ve LDL-K düzeylerinde anlamlı yükseklik vardı. Subklinik hipotiroidizm ile ötiroid denekler arasında lipid profillerinde herhangi bir farklılık yoktu (123).

Subklinik hipotiroidi hastalarında lipid profilinde değişimler halen tartışmalıdır (124). Yetmiş M ve ark çalışmalarında subklinik hipotiroidi hastalarının ortalama TK, LDL-K, HDL-K, VLDL Kolesterol ve TG düzeylerinin normal sınırlarda olduğunu bildirmişlerdir (125).

Sengupta S ve ark yaptıkları çalışma sonucunda subklinik hipotiroidi ve kontrol grupları arasında TG, HDL-K, LDL-K, TK arasında istatistiki olarak anlamlı

fark olmadığını bildirmişlerdir (126). İD'nin ise subklinik hipotiroidi hastalarında yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Walsh JP ve ark ise subklinik hipotiroidi hastalarında yaş ve cinsiyete göre ayarlanma yaptıktan sonra LDL-K'nın yüksek olduğunu bildirmişlerdir (127).

Bu çalışmada ise TG, LDL-K ve TK aşikâr hipotiroidisi olan grupta yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiki olarak anlamlı değildir. Çalışmalar arasında bu tutarsızlığın nedeni tam belli değildir. Bunun nedeni kısmen TSH ve TK arasındaki ilişkinin nispeten zayıf olması, çalışma popülasyonu veya etnik köken farklılıkları ve çalışmalardaki tiroid hormon referans aralıklarının farklı alınması olabilir (128). Hipotiroidi hastalarında dislipidemi görülen çalışmalarda hipotiroidi olan grupta VKİ'ler anlamlı yüksekti. Bizim çalışmamızda gruplarda lipidler arasında istatistiki olarak anlamlı fark çıkmamasının sebebi VKİ'ler arasında anlamlı fark olmadığı için olabilir.

Kar K ve ark hipotiroidi hastalarında HOMA indeksini yüksek bulmuşlar (129). Sengupta S ve arkadaşları da subklinik hipotiroidi hastalarında HOMA indeksini yüksek bulmuşlar (126). Al Sayed A ve ark ise subklinik hipotiroidi hastalarında İD'de artma değil sadece hiperinsülinemi olduğunu bildirmişlerdir (130). Bu son gözlem, subklinik hipotiroidi aşamasında görülen bozulmuş glukoz metabolizmasının erken belirtisi olarak yorumlanabilir. İD yüksek kan şekeri seviyelerine yol açabilir ve aşırı kilo ve obezite ile yakından bağlantılıdır. Bu çalışmada grupların HOMA indeksleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak çalışma gruplarının VKİ'leri arasında anlamlı fark olmaması gösterilebilir.

Bu çalışmada sonuç olarak, çalışma grupları arasında VKİ ve ABSI değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark yok iken, BRI değerleri arasında anlamlı fark vardır. Hipotiroidi hastalarında HOMA indeksi ile VKİ ve BRI değerleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon var iken ABSI değerleri arasında ilişki bulunamamıştır. Yapılan binominal regresyon analizinde, hipotiroidi hastalarında İD'yi bağımsız olarak BRI değerinin gösterdiği bulunmuştur.

SONUÇ

Bu araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 176 katılımcı ile yürütülmüştür. Çalışma grupları TSH seviyelerine göre kontrol, subklinik hipotiroidi ve aşikâr hipotiroidi olmak üzere üçe ayrılmıştır. Katılımcıların kan parametreleri ve antropometrik ölçümleri incelenerek hipotirodi hastalarında BRI ile ABSI'nın HOMA indeksi ve lipid parametreleri arasındaki ilişki tespit edilmeye çalışılmıştır ve elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

1. Çalışma gruplarında glukoz, insülin, TK, TG, HDL-K, LDL-K ve HOMA indeksi arasında anlamlı fark yok idi.

2. Çalışma gruplarında boy, kilo, BÇ, kalça çevresi, VKİ ve ABSI değerleri arasında anlamlı fark yok iken, BRI değerleri arasında anlamlı fark vardır.

3. Çalışma gruplarında BRI değerleri arasında anlamlı fark vardır. Subklinik hipotiroidi ve aşikâr hipotiroidisi olan gruplar arasında, kontrol grubu ve aşikâr hipotiroidisi olan gruplar arasında BRI değerleri arasında anlamlı fark var iken, kontrol grubu ve subklinik hipotiroidi grupları arasında anlamlı fark yoktur.

4. Çalışmada hipotiroidi hastalarında, TSH ile glukoz, insülin, TK, TG, HDL-K, LDL-K ve HOMA indeksi arasında ilişki bulunamamıştır.

5. Çalışmada hipotiroidi hastalarında TSH ile BRI, ABSI arasında pozitif yönde anlamlı ilişki var iken, VKİ arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

6. Çalışmada hipotiroidi hastalarında HOMA indeksi ile BRI, VKİ arasında pozitif yönde anlamlı ilişki var iken; ABSI arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

7. Hipotiroidi hastalarında İD'yi bağımsız olarak BRI değerinin gösterdiği bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. etimolojiturkce 2020 [updated 07.01.202007.01.2020]. Available from: https://www.etimolojiturkce.com/kelime/tiroid.
2. Gartner LP, Hiatt JL. Color textbook of histology e-book: Elsevier Health Sciences; 2006.
3. Hall JE. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 12 ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. 907 p.
4. Silvestri E, Schiavo L, Lombardi A, Goglia F. Thyroid hormones as molecular determinants of thermogenesis. Acta physiologica Scandinavica. 2005;184(4):265-83.
5. Hall JE. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 12 ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. 913 p.
6. Pustorino S, Foti M, Calipari G, Pustorino E, Ferraro R, Guerrisi O, et al. [Thyroid-intestinal motility interactions summary]. Minerva Gastroenterol Dietol. 2004;50(4):305-15.
7. Kukolja K, Dvorscak D, Beer Z, Dumicic J. [Intestinal pseudoobstruction in hypothyroidism]. Lijec Vjesn. 1990;112(5-6):165-7.
8. Williams GR. Actions of thyroid hormones in bone. Endokrynol Pol. 2009;60(5):380-8.
9. Galliford TM, Murphy E, Williams AJ, Bassett JH, Williams GR. Effects of thyroid status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? Minerva Endocrinol. 2005;30(4):237-46.
10. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Mariash CN, Kinlaw WB, Wong NC, Freake HC. Advances in our understanding of thyroid hormone action at the cellular level. Endocrine reviews. 1987;8(3):288-308.
11. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiological reviews. 2001;81(3):1097-142.
12. Gura T. Uncoupling proteins provide new clue to obesity's causes. Science (New York, NY). 1998;280(5368):1369-70.
13. Hall JE. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 12 ed: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. 911-3 p.
14. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? European journal of endocrinology. 2009;160(3):403-8.
15. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. Clin Investig Arterioscler. 2014;26(6):296-309.
16. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe, 17th Edition: 17th Edition 2013 Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2013. 2233 p.
17. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins SL. Robbins Temel Patoloji. Dokuzuncu baskı ed: Nobel Tıp Kitapevleri; 2013. 722-3 p.
18. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. Bmj. 1996;313(7056):539-44.
19. Derneği TEvM. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu: Türkiye Klinikleri; 2019. 36-8 p.
20. Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. The New England journal of medicine. 2017;376(26):2556-65.
21. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2012;18(6):988-1028.
22. Martin I Surks M. Clinical manifestations of hypothyroidism 2020 [updated 16/07/2019. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypothyroidism.
23. Ross DS. Miksödem Koma 2019 [updated 05.07.2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/myxedema-coma?search=hypothyroidism%20hypoglycemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H8.

24. Cachefo A, Boucher P, Vidon C, Dusserre E, Diraison F, Beylot M. Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid patients. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86(11):5353-7.
25. Zhu X, Cheng SY. New insights into regulation of lipid metabolism by thyroid hormone. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2010;17(5):408-13.
26. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2002;12(4):287-93.
27. Diekman T, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, Wiersinga WM. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1998;83(5):1752-5.
28. Sundaram V, Hanna AN, Koneru L, Newman HA, Falko JM. Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1997;82(10):3421-4.
29. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Archives of internal medicine. 2000;160(4):526-34.
30. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2000;10(8):665-79.
31. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe, 17th Edition: 17th Edition 2013 Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2013. 2231-2 p.
32. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. The American journal of medicine. 1992;92(6):631-42.
33. Arem R, Escalante D. Subclinical hypothyroidism: epidemiology, diagnosis, and significance. Advances in internal medicine. 1996;41:213-50.
34. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2003;88(8):3731-7.
35. Tng EL. The debate on treating subclinical hypothyroidism. Singapore medical journal. 2016;57(10):539-45.
36. Ayala AR, Wartofsky L. The case for more aggressive screening and treatment of mild thyroid failure. Cleveland Clinic journal of medicine. 2002;69(4):313-20.
37. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86(10):4585-90.
38. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2002;12(6):505-10.
39. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo PP, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia. 2013;57(4):265-91.
40. Bliss M. The history of insulin. Diabetes care. 1993;16 Suppl 3:4-7.
41. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. The Journal of cell biology. 2018;217(7):2273-89.
42. Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin resistance and skin diseases. TheScientificWorldJournal. 2015;2015:479354.
43. Pedersen O, Bak JF, Andersen PH, Lund S, Moller DE, Flier JS, et al. Evidence against altered expression of GLUT1 or GLUT4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. Diabetes. 1990;39(7):865-70.
44. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37(12):1595-607.
45. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. Journal of internal medicine. 2003;254(1):32-44.
46. Oğuz A. Metabolik Sendrom Yıllığı Güneş Tıp Kitapevi; 2009.
47. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. The New England journal of medicine. 1987;317(6):350-7.

48. Oppenheimer E, Linder B, DiMartino-Nardi J. Decreased insulin sensitivity in prepubertal girls with premature adrenarche and acanthosis nigricans. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1995;80(2):614-8.
49. Karşıdağ K. Diabetolojiye giriş. İntrasellüler glukoz transporterleri ölçüm metodolojisi ve klinik önemi: Fatih Ofset; 1996 1996. 79-86 p.
50. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. Diabetes. 1992;41(12):1575-86.
51. Yenigün M. Diabetes Mellitus Fizyopatolojisi, Kardiyovasküler Diabet: İ.Ü.Basımevi ve Film Merkezi; 1997. 38-52 p.
52. Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. Metabolism. 1978;27(12 Suppl 2):1893-902.
53. Yki-Järvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. Diabetologia. 1995;38(12):1378-88.
54. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1987;64(6):1169-73.
55. Groop LC, Bonadonna RC, Simonson DC, Petrides AS, Shank M, DeFronzo RA. Effect of insulin on oxidative and nonoxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. The American journal of physiology. 1992;263(1 Pt 1):E79-84.
56. Boden G. Fatty acids and insulin resistance. Diabetes care. 1996;19(4):394-5.
57. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. The Journal of clinical investigation. 2006;116(7):1793-801.
58. Williams G, Pickup JC, Hannele Y-J. Textbook of Diabetes; Insulin resistance in NIDDM: Blackwell Science; 1997. 21-4 p.
59. Firth RG, Bell PM, Marsh HM, Hansen I, Rizza RA. Postprandial hyperglycemia in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. Role of hepatic and extrahepatic tissues. The Journal of clinical investigation. 1986;77(5):1525-32.
60. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Burnett MA, Darling P, Bown EG, et al. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. Diabetologia. 1985;28(7):401-11.
61. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. The American journal of physiology. 1979;236(6):E667-77.
62. Kauffman RP, Castracane VD. Cover Story: Assessing insulin sensitivity. Contemporary Ob/Gyn. 2003:30-48.
63. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2015;19(1):160-4.
64. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. Diabetes care. 2000;23(1):57-63.
65. Rebrin K, Steil GM, Mittelman SD, Bergman RN. Causal linkage between insulin suppression of lipolysis and suppression of liver glucose output in dogs. The Journal of clinical investigation. 1996;98(3):741-9.
66. Caro JF. Clinical review 26: Insulin resistance in obese and nonobese man. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1991;73(4):691-5.
67. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2007;375(1-2):20-35.
68. Kaya A. İnsülin Direnci Çalıştayı Sonuç Raporu 2017: Elit Ofset Ambalaj Sanayi ve Tic. A.Ş.; 2017.
69. Altunoğlu EG. Insulin resistance. Istanbul Medical Journal. 2012;13(3).
70. Aronne LJ, Segal KR. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. Obesity research. 2002;10 Suppl 1:14s-21s.
71. Giorgino F, Laviola L, Eriksson JW. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies. Acta physiologica Scandinavica. 2005;183(1):13-30.

72. Faria AN, Ribeiro Filho FF, Gouveia Ferreira SR, Zanella MT. Impact of visceral fat on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive obese women. Obesity research. 2002;10(12):1203-6.
73. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet (London, England). 2005;365(9468):1415-28.
74. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005;112(17):2735-52.
75. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes care. 2006;29(8):1963-72.
76. Bastenie PA, Vanhaelst L, Bonnyns M, Neve P, Staquet M. Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart-disease. Lancet (London, England). 1971;1(7692):203-4.
77. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. Archives of internal medicine. 1995;155(14):1490-5.
78. Onat T, Emerk K, Sönmez EY. İnsan Biyokimyası Palme Yayıncılık; 2006. 327-93 p.
79. Mahley W, Weisgraber K, Farese R. Williams Textbook of Endocrinology, Lipid Metabolizması Bozuklukları, Bölüm 23. 9th ed: Elsevier Health Sciences; 1998.
80. Zubay G. Biochemistry: William C Brown Pub; 3 edition; 1993. 641-5 p.
81. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. Harper'in Biyokimyası: İstanbul, Barış Kitabevi; 1993. 292-303 p.
82. THOMPSON G. Hiperlipidemi: İstanbul, Uycan Yayınları; 1991. 1-81 p.
83. Laker M. Clinical Chemistry for Medical Students: İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi; 1997. 23-43 p.
84. David L Nelson, Cox MM. Lehminger Principles of Biochemistry. 3th ed: New York, Worth Publishers; 2000.
85. Brewer HB, Jr., Santamarina-Fojo S. Clinical significance of high-density lipoproteins and the development of atherosclerosis: focus on the role of the adenosine triphosphate-binding cassette protein A1 transporter. The American journal of cardiology. 2003;92(4b):10k-6k.
86. Williams RH, Wilson JD. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed: Saunders Company; 1998.
87. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Jama. 2001;285(19):2486-97.
88. ERSOY CÖ, ERSOY A. Dislipidemide Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2013;39 (3):205-9.
89. Kayaalp SO. Hipolipidemik ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Revize 12 baskı.: Pelikan Kitabevi Ankara; 2009.
90. Dmitruk A, Czeczelewski J, Czeczelewska E, Golach J, Parnicka U. Body composition and fatty tissue distribution in women with various menstrual status. Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny. 2018;69(1):95-101.
91. Klosek P, Grosicki S, Calyniuk B. Improving the effectiveness of obesity treatment by combining a diet and motivational techniques. Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny. 2018;69(3):299-305.
92. Heymsfield SB, Scherzer R, Pietrobelli A, Lewis CE, Grunfeld C. Body mass index as a phenotypic expression of adiposity: quantitative contribution of muscularity in a population-based sample. International journal of obesity (2005). 2009;33(12):1363-73.
93. Kang SM, Yoon JW, Ahn HY, Kim SY, Lee KH, Shin H, et al. Android fat depot is more closely associated with metabolic syndrome than abdominal visceral fat in elderly people. PloS one. 2011;6(11):e27694.
94. Heo M, Faith MS, Pietrobelli A, Heymsfield SB. Percentage of body fat cutoffs by sex, age, and race-ethnicity in the US adult population from NHANES 1999-2004. The American journal of clinical nutrition. 2012;95(3):594-602.
95. Shah NR, Braverman ER. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. PloS one. 2012;7(4):e33308.

96. Bray GA, Smith SR, de Jonge L, Xie H, Rood J, Martin CK, et al. Effect of dietary protein content on weight gain, energy expenditure, and body composition during overeating: a randomized controlled trial. Jama. 2012;307(1):47-55.
97. Gomez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC, Escalada J, Santos S, Millan D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. International journal of obesity (2005). 2012;36(2):286-94.
98. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. The American journal of cardiology. 1994;73(7):460-8.
99. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. The American journal of clinical nutrition. 2002;75(4):683-8.
100. Hsieh SD, Yoshinaga H. Do people with similar waist circumference share similar health risks irrespective of height? The Tohoku journal of experimental medicine. 1999;188(1):55-60.
101. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. Nutrition research reviews. 2010;23(2):247-69.
102. Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. PloS one. 2012;7(7):e39504.
103. Thomas DM, Bredlau C, Bosy-Westphal A, Mueller M, Shen W, Gallagher D, et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. Obesity (Silver Spring, Md). 2013;21(11):2264-71.
104. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2012;13(3):275-86.
105. Chang Y, Guo X, Chen Y, Guo L, Li Z, Yu S, et al. A body shape index and body roundness index: two new body indices to identify diabetes mellitus among rural populations in northeast China. BMC public health. 2015;15:794.
106. Zaid M, Ameer F, Munir R, Rashid R, Farooq N, Hasnain S, et al. Anthropometric and metabolic indices in assessment of type and severity of dyslipidemia. Journal of physiological anthropology. 2017;36(1):19.
107. Xenoulis PG, Levinski MD, Suchodolski JS, Steiner JM. Association of hypertriglyceridemia with insulin resistance in healthy Miniature Schnauzers. Journal of the American Veterinary Medical Association. 2011;238(8):1011-6.
108. Chubb SA, Davis WA, Davis TM. Interactions among thyroid function, insulin sensitivity, and serum lipid concentrations: the Fremantle diabetes study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(9):5317-20.
109. Peppa M, Betsi G, Dimitriadis G. Lipid abnormalities and cardiometabolic risk in patients with overt and subclinical thyroid disease. Journal of lipids. 2011;2011:575840.
110. Alshehri AM. Metabolic syndrome and cardiovascular risk. Journal of family & community medicine. 2010;17(2):73-8.
111. Solak I, Guney I, Cihan F, Mercan S, Eryılmaz M. Evaluation of A Body Shape Index and Body Roundness Index, two new anthropometric indices, in obese individuals2018.
112. Stefanescu A, Revilla L, Lopez T, Sanchez SE, Williams MA, Gelaye B. Using A Body Shape Index (ABSI) and Body Roundness Index (BRI) to predict risk of metabolic syndrome in Peruvian adults. J Int Med Res. 2020;48(1):300060519848854.
113. Zhao Q, Zhang K, Li Y, Zhen Q, Shi J, Yu Y, et al. Capacity of a body shape index and body roundness index to identify diabetes mellitus in Han Chinese people in Northeast China: a cross-sectional study. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2018;35(11):1580-7.
114. De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, Trerotoli P, Giorgino R 2007 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) 67:265-269
115. Sato Y, Fujimoto S, Konta T, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, et al. Body shape index: Sex-specific differences in predictive power for all-cause mortality in the Japanese population. PloS one. 2017;12(5):e0177779.

116. Sami A, Iftekhar MF, Rauf MA, Sher A. Subclinical Hypothyroidism among local adult obese population. Pakistan journal of medical sciences. 2018;34(4):980-3.
117. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(8):3088-91.
118. Araujo RL, Andrade BM, Padrón AS, Gaidhu MP, Perry RL, Carvalho DP, et al. High-fat diet increases thyrotropin and oxygen consumption without altering circulating 3,5,3'-triiodothyronine (T3) and thyroxine in rats: the role of iodothyronine deiodinases, reverse T3 production, and whole-body fat oxidation. Endocrinology. 2010;151(7):3460-9.
119. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2016;20(4):554-7.
120. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(7):4019-24.
121. Verma A, Jayaraman M, Kumar HK, Modi KD. Hypothyroidism and obesity. Cause or effect? Saudi medical journal. 2008;29(8):1135-8.
122. Ahmed, N., Kabir, M. A., Razzak, A., & Akter, S. (2019). Relation of Hypothyroidism on BMI and Dyslipidemia. Medicine Today, 31(2), 93-97.
123. Alamdari S, Amouzegar A, Tohidi M, Gharibzadeh S, Kheirkhah P, Kheirkhah P, et al. Hypothyroidism and Lipid Levels in a Community Based Study (TTS). International journal of endocrinology and metabolism. 2016;14(1):e22827.
124. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NRJTJoCE, Metabolism. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. 2000;85(9):2993-3001.
125. Yetmiş M, Kazancıoğlu R, Erkoç R, Tükek T, Peru C, Çıkrıkçıoğlu MA. SubklinikHipotiroidili Hastalarda Lipid Profilive Vücut Kitle İndeksinde Değişiklikler; L-TiroksinTedavisinin Değerlendirilmesi. Med Bull Haseki 2011;49:131-136.
126. Sengupta S, Jaseem T, Ambalavanan J, Hegde A. Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR 2) in Mild Subclinical Hypothyroid Subjects. Indian journal of clinical biochemistry : IJCB. 2018;33(2):214-7.
127. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. Clinical endocrinology. 2005;63(6):670-5.
128. Alamdari S, Amouzegar A, Tohidi M, Gharibzadeh S, Kheirkhah P, Kheirkhah P, et al. Hypothyroidism and lipid levels in a community based study (TTS). 2016;14(1).
129. Kar K, Sinha S. Variations of Adipokines and Insulin Resistance in Primary Hypothyroidism. Journal of clinical and diagnostic research : JCDR. 2017;11(8):Bc07-bc9.
130. Al Sayed A, Al Ali N, Bo Abbas Y, Alfadhli E. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. Endocrine journal. 2006;53(5):653-7.

EKLER

EK-1: ANKET FORMU

Tarih:		Protokol No:	
T.C. No:			
Adı Soyadı:			
Doğum Yeri ve Yılı:			
Cinsiyeti:			
Medeni Durumu:			
Eğitim Durumu:	1. Okur- yazar değil 2. Okur- yazar 3. İlkokul	4. Ortaokul 5. Lise 6. Üniversite	
Meslek:			
Yaptığı İş:			
Adres: e-posta:		Telefon No:	

Boy:
Kilo:
Bel Çevresi:
Kalça Çevresi:
TA:
Glukoz:
İnsulin:
Total kolesterol:
HDL:
Trigliserid:

Ek Hastalık:

EK-2: ETİK KURUL KARARI

T.C.
KTO KARATAY ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı: 2	Toplantı Tarihi: 21-02-2019

Karar Sayısı: 2019/0012: Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ' ın **"Hipotroidi Hastalarında A Body Shape Index ve Body Roundness Index"** başlıklı araştırma projesi çalışması ile ilgili 14.02.2019 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Görüşme sonucunda araştırma projesi çalışmasının Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ' ın sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verildi.

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ
Yardımcı Araştırmacılar: Ass. Dr. Emrah ÇİFTÇİ, Uzm. Dr. İbrahim SOLAK

ASLI GİBİDİR
26.02.2019

Prof. Dr. Taner ZİYLAN

İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

EK-3: ÖZGEÇMİŞ

ÖZGEÇMİŞ			
Adı, Soyadı	EMRAH		ÇİFTÇİ
Doğum Yeri ve Yılı	KONYA		1986
Bildiği Yabancı Diller	İNGİLİZCE (ORTA)		
Eğitim Durumu	**Başlama - Bitirme Yılı**		**Kurum Adı**
İlkokul	1992	1997	Mümtaz Koru İlkokulu
Ortaokul	1997	2001	Mareşal Mustafa Kemal İlköğretim Okulu
Lise	2001	2004	Meram Anadolu Lisesi
Üniversite	2005	2011	NEÜ Meram Tıp Fakültesi
Çalıştığı Kurum/lar	**Başlama - Ayrılma Yılı**		**Çalışılan Kurumun Adı**
1.	2012	2014	Konya Beyhekim Devlet Hastanesi
2.	2014	2015	OSGEM OSGB
3.	2016	2017	Konya Göz Hastanesi
İletişim (e-posta):	dremrahciftci@gmail.com		