

**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**HASHİMOTO TİROİDİTLİ KADIN HASTALARDA
METABOLİK SENDROM SIKLIĞI**

DR. MEHMET ALPTEKİN DEMİRCİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. HATİCE BEYAZAL POLAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RİZE 2022

Her Hakkı Saklıdır

**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**HASHİMOTO TİROİDİTLİ KADIN HASTALARDA METABOLİK
SENDROM SIKLIĞI**

DR. MEHMET ALPTEKİN DEMİRCİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. HATİCE BEYAZAL POLAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RİZE 2022

**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HASHİMOTO TİROİDİTLİ KADIN HASTALARDA METABOLİK SENDROM
SIKLIĞI**

Doç. Dr. Hatice BEYAZAL POLAT danışmanlığında, Arş. Gör. Dr. Mehmet Alptekin DEMİRCİ tarafından hazırlanan bu çalışma, Fakülte Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 15.03.2022 tarihinde E-40465587-050.01.04-362 sayılı kararı ve 2022/57 karar numarası ile İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09.06.2022

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hatice BEYAZAL POLAT (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Elif AKDOĞAN (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Doç Dr. Ekrem KARA (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Neslihan ÖZÇELİK (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Dr. Öğr. İrfan NUHOĞLU (Karadeniz Teknik Üniversitesi)

Prof. Dr. Ömer ŞATIROĞLU

Tıp Fakültesi Dekanı

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımca hazırlanan “Hashimoto Tiroiditli Kadın Hastalarda Metabolik Sendrom Sıklığı” başlıklı bu tezi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Mehmet Alptekin DEMİRCİ

Uyarı: Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki tecrübeleri, bilgi ve birikimleri ile bana yol gösteren ve tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Hatice BEYAZAL POLAT'a

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve klinik tecrübelerinden istifade ettiğim, manevi desteklerini her daim yanımda hissettiğim tüm hocalarıma,

Rotasyon yaptığım süre zarfında bilgilerinden faydalandığım Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji, Radyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü'ndeki hocalarıma,

Yoğun çalışma temposu içerisinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve dostluklarına çok değer verdiğim tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan, hayatımın her safhasında maddi ve manevi destekleri ile beni asla yalnız bırakmayan, varlıklarıyla kendimi oldukça bahtiyar hissettiğim aileme,

Tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Alptekin DEMİRCİ

Rize, 2022

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	iii
BEYAN.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT.....	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD BEZİ.....	3
2.1.1. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ.....	3
2.1.2. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	4
2.1.3. TİROİD SEKRESYONUNUN REGÜLASYONU	6
2.2. TİROİDİTLER.....	7
2.2.1. AKUT TİROİDİTLER	8
2.2.2. SUBAKUT GRANÜLOMATÖZ (DE QUERVAİN) TİROİDİT	8
2.2.3. SESSİZ (AĞRISIZ, POSTPARTUM) TİROİDİT	9
2.2.4. RİEDEL TİROİDİT	9
2.2.5. DİĞER TİROİDİTLER	10
2.2.6. HASHİMOTO TİROİDİTİ.....	10
2.2.6.1. TANIM	10
2.2.6.2. ETİYOLOJİ	11
2.2.6.2.1. PRİMER HASHİMOTO TİROİDİTİ	11

2.2.6.2.2. SEKONDER HASHİMOTO TİROİDİTİ.....	11
2.2.6.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	12
2.2.6.4. PATOGENEZ	13
2.2.6.5. TANI	14
2.2.6.5.1. KLİNİK BULGULAR.....	14
2.2.6.5.2. TİROİT ANTİKORLARI	17
2.2.6.5.3. ULTRASONOGRAFİK BULGULAR.....	17
2.2.6.6. TEDAVİ.....	17
2.3. METABOLİK SENDROM	18
2.3.1. TANI.....	18
2.3.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	19
2.3.3. ETİYOLOJİ	20
2.3.3.1. İNSÜLİN DİRENCİ	20
2.3.3.2. PANKREATİK B HÜCRE DİSFONKSİYONU	21
2.3.3.3. PROTEİN KİNAZLAR VE FOSFATAZLARIN YOL AÇTIĞI HÜCRESEL DİSFONKSİYON	22
2.3.3.4. IRS-1 VE IRS-2 GEN EKSPRESYONUNUN BASKILANMASI	24
2.3.3.5. OKSİDATİF STRES VE GLUKOZ TOKSİSİTESİ.....	24
2.3.3.6. OBEZİTE VE LİPİT TOKSİSİTESİ.....	25
2.3.3.7. KRONİK İNFLAMASYON	26
2.3.3.8. SİRKADİYEN RİTİM	27
2.3.3.9. BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI	27
2.3.3.10. GENETİK VE EPİGENETİK FAKTÖRLER.....	27
2.3.3.11. BESLENME ETKİLERİ	28
2.3.4. TEDAVİ	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. ETİK KURUL ONAYI	31

3.2. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	31
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	60
7. KAYNAKLAR	61
8. ÖZGEÇMİŞ	73



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hashimoto tiroiditinin klinik ve patolojik olarak sınıflandırılması.....	12
Tablo 2. NCEP-ATP III (The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III), Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	19
Tablo 3. Ötiroid hastaların sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar bulguları.....	34
Tablo 4. Subklinik hipotiroidi hastalarının sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar bulguları.....	35
Tablo 5. Açık hipotiroidi hastalarının sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar bulguları.....	36
Tablo 6. Kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar bulguları.....	37
Tablo 7. Hasta grubu ile kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	38
Tablo 8. Metabolik sendrom varlığına ve metabolik sendrom tanı kriterlerine göre grupların karşılaştırılması.....	40
Tablo 9. Metabolik sendrom varlığına ve metabolik sendrom tanı kriterlerine göre hasta gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	41
Tablo 10. Metabolik sendromu olan Hashimoto hastaları ile metabolik sendromu olmayan Hashimoto hastalarının sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar bulguları karşılaştırılması.....	46
Tablo 11. Kontrol grubunda metabolik sendromu olanlar ile metabolik sendromu olmayanların sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar bulguları karşılaştırılması...	47
Tablo 12. Hasta grubunda metabolik sendromu etkileyen faktörlerin lojistik regresyonu (Yaş, TSH ve Hashimoto varlığına göre)	49
Tablo 13. Hasta grubunda metabolik sendromu etkileyen faktörlerin lojistik regresyonu (TSH ve Hashimoto varlığına göre)	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid bezi anatomisi.....	4
Şekil 2. Tiroid hücre yapısı.....	5
Şekil 3. Tiroid hormonlarının kimyasal formülü.....	5
Şekil 4. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Aksı.....	7
Şekil 5. Pankreas β hücresinden glukozla uyarılan insülin salınımı.....	21
Şekil 6. İnsülin reseptörü sinyalleme modeli.....	22
Şekil 7. FoxO regülasyonu için insülin/IGF-1 sinyal yolu.....	23
Şekil 8. P300 tarafından IRS asetilasyonunun, insülin direnci etkisi.....	28
Şekil 9. Hasta grubunun dağılımı.....	33
Şekil 10. Hasta grupları ve kontrol grubuna göre metabolik sendrom prevalansı.....	42
Şekil 11. Hasta grupları ve kontrol grubuna göre hiperglisemi prevalansı.....	42
Şekil 12. Hasta grupları ve kontrol grubuna göre abdominal obezite prevalansı.....	43
Şekil 13. Hasta grupları ve kontrol grubuna göre hipertrigliseridemi prevalansı.....	43
Şekil 14. Hasta grupları ve kontrol grubuna göre düşük HDL-K prevalansı.....	44
Şekil 15. Hasta grupları ve kontrol grubuna göre hipertansiyon prevalansı.....	44
Şekil 16. Hasta grupları ve kontrol grubuna göre LDL-K prevalansı.....	45

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AACE: Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ANP: Atriyal Natriüretik Peptid

Anti-TPO: Tiroid Peroksidaz Antikor

Anti-TG: Tiroglobulin Antikoru

BBO: Bel Çevresinin Boya Oranı

BÇ: Bel Çevresi

BKİ: Beden Kitle İndeksi

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

CK: Kreatin Kinaz

CTLA-4: Sitotoksik Lenfosit Antijen-4

DIT: Diiyodotirozin

EGIR: Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu

ETC: Elektron Taşıma Zinciri

FMD: Oruç Taklit Diyeti (Fasting Mimicking Diet)

FOXO: Forkhead Box Other Protein

FSH: Follikül Uyarıcı Hormon

GLUT: Glukoz Taşıyıcı

hCG: Human Koryonik Gonadotropin

HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

HLA: Human Lökosit Antijen

HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi

HT: Hashimoto Tiroiditi

IRS: İnsülin Reseptör Substrat

KS: Kortikosteroid

LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

LH: Lüteinleştirici Hormon

LT4: Levotiroksin

MAPK: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz

MetS: Metabolik Sendrom

MCP: Monosit Kemotaktik Protein

MIT: Monoiyodotirozin

mTOR: Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi (Mammalian Target of Rapamycin)

MUFA: Tekli Doymamış Yağ Asitleri (Monounsaturated Fatty Acids)

NCEP-ATP III: The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III

NEFA: Esterleşmemiş Yağ Asitleri (Non-Esterified Fatty Acids)

NSAİ: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç

PI3K: Fosfatidilinositol 3 Kinaz

PIP2: Fosfatidilinositol 4,5-bifosfat

PIP3: Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat

PKA: Protein Kinaz A

PTP1B: Protein Tirozin Fosfataz 1B

PUFA: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri (Polyunsaturated Fatty Acids)

ROS: Serbest Oksijen Radikalleri

T3:Triiyodotironin

T4: Tetraiyodotironin, Tiroksin

TBab: Tiroid Blokan Antikor
TBG: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBPA: Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin
TCA: Trikarboksilik Asit
TCPTP: T Hücre Proteini Tirozin Fosfataz
TG: Trigliserid
TNF: Tümör Nekroz Faktör
TRAb: TSH reseptör bloke edici antikor
TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSab: Tiroid Stimülan Antikor
TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon
TSHR: Tiroid Stimüle Edici Hormon Reseptörü
VLDL-K: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ÖZET

HASHİMOTO TİROİDİTLİ KADIN HASTALARDA METABOLİK SENDROM SIKLIĞI

Mehmet Alptekin DEMİRCİ

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Danışmanı: Doç. Dr. Hatice BEYAZAL POLAT

2022, 93 sayfa

Giriş ve Amaç: Hashimoto tiroiditi, en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Tiroide özgü otoantikorların patogeneizde rol oynadığı bu hastalıkta tiroid bezinde parankimal hasar ve fibrozis gelişmektedir. Metabolik sendrom insülin direncinden aşikar diyabete kadar farklı glukoz metabolizma bozuklukları, obezite, dislipidemi ve hipertansiyonun eşlik ettiği bir metabolik bozukluktur.

Bu çalışmada Hashimoto tiroiditi olan kadın hastalarda metabolik sendrom sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Rize Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı İç Hastalıkları Poliklinikleri'nde yeni Hashimoto tiroiditi tanısı konan 94 kadın hasta ile bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan, rastgele seçilen 40 kadın kontrol grubu olmak üzere toplam 134 birey incelenmiştir. Hasta grubundaki bireylerde eşlik eden kronik hastalık öyküsü ve gebelik durumu yoktur. Hasta grubundaki 94 kişi, serum TSH düzeylerine göre ötiroid, subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidi olarak üç gruba ayrılmıştır. TSH düzeyi $\leq 4,5$ mU/L olan hastalar ötiroid grupta, TSH düzeyi 4,5-10 mU/L aralığında olan hastalar subklinik hipotiroidi grubunda ve TSH düzeyi ≥ 10 mU/L olan hastalar da aşikar hipotiroidi

grubunda yer almıştır. Araştırmamız kesitsel bir çalışmadır. Hastaların ve kontrol grubunun demografik verileri, muayene bulguları, laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Metabolik sendrom tanısı için NCEP-ATP III (The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III) tanı kriterleri referans alındı. Hasta alt gruplarında ve kontrol grubunda metabolik sendrom sıklığı araştırılarak gruplar arasında karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızdaki tüm hasta grubunun yaş ortalaması $34,03 \pm 7,68$ yıl olarak saptanmıştır. Bu değer ötiroid hasta grubunda $33,28 \pm 7,85$ yıl, subklinik hipotiroidi grubunda $34,97 \pm 8,01$ yıl ve aşikar hipotiroidi grubunda $34,08 \pm 7,19$ yıl olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $27,28 \pm 5,68$ yıldır. Vücut ağırlığı ortalaması tüm hasta grubunda $70,65 \pm 15,33$ kg iken kontrol grubunda $60,55 \pm 8,72$ kg'dır. Vücut kitle indeksi ortalaması tüm hasta grubunda $27,54 \pm 6,01$ iken kontrol grubunda $22,89 \pm 3,96$ 'dır. Bel çevresi ortalaması tüm hasta grubunda $89,47 \pm 14,68$ cm iken kontrol grubunda $76,0 \pm 9,73$ cm'dir. Serum total kolesterol düzeyi ortalaması ve trigliserid düzeyi ortalaması hasta grubunda sırasıyla $203,78 \pm 44,76$ mg/dL ve $104,87 \pm 56,21$ mg/dl iken kontrol grubunda $179,78 \pm 33,84$ mg/dL ve $92,58 \pm 57,45$ mg/dL'dir. Serum LDL düzeyi ortalaması tüm hasta grubunda $126,92 \pm 35,19$ mg/dL iken kontrol grubunda $104,68 \pm 31,20$ mg/dL'dir. Serum ALT düzeyi ortalaması tüm hasta grubunda $19,31 \pm 15,74$ U/L iken $14,18 \pm 8,12$ U/L'dir. Sistolik kan basıncı ortalaması ve diyastolik kan basıncı ortalaması tüm hasta gruplarında sırasıyla $119,15 \pm 14,14$ mmHg ve $75,43 \pm 8,94$ mmHg iken kontrol grubunda $112,25 \pm 11,71$ mmHg ve $69,38 \pm 7,53$ mmHg'dir. Metabolik sendrom sıklığı kontrol grubunda %5 iken hasta grubunda %22,3 bulunmuştur. Subklinik ve aşikar hipotiroidi gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek oranda metabolik sendrom varlığı saptanmıştır (sırasıyla $p=0,012$; $p=0,002$). Ötiroid grup ile kontrol grubu arasında metabolik sendrom sıklığı açısından önemli fark bulunmamıştır. ($p>0,432$). Aşikar hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda hiperglisemi sıklığı mevcuttur ($p=0,011$). Subklinik ve aşikar hipotiroidi gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek oranda hipertansiyon varlığı saptanmıştır (sırasıyla $p=0,007$; $p=0,036$).

Sonuç: Çalışmamızda hasta grubunda kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi, serum total kolesterol düzeyi, serum trigliserid düzeyi, serum LDL-K düzeyi, serum ALT düzeyi, sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak

önemli düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Metabolik sendrom açısından değerlendirildiğinde subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidi gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek oranda metabolik sendrom varlığı saptanmıştır. Diyabetes ve kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörü olan metabolik sendromun erken teşhisi önem arz eder. Bu çalışma Hashimoto tiroiditi olan hastaların takiplerinde MetS farkındalığının artması için bir ilham kaynağı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto Tiroiditi, Kadın Cinsiyet, Metabolik Sendrom



ABSTRACT

FREQUENCY OF METABOLIC SYNDROME IN FEMALE PATIENTS WITH HASHIMOTO THYROIDITIS

Mehmet Alptekin DEMİRCİ

Recep Tayyip Erdogan University

Faculty of Medicine

Department of Internal Medicine

Ph. D. Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Hatice BEYAZAL POLAT

2022, 93 pages

Introduction and Aim: Hashimoto's thyroiditis is the most common autoimmune thyroid disease. In this disease, in which thyroid-specific autoantibodies play a role in the pathogenesis, parenchymal damage and fibrosis develop in the thyroid gland. Metabolic syndrome is a metabolic disorder accompanied by different glucose metabolism disorders from insulin resistance to overt diabetes, obesity, dyslipidemia and hypertension.

In this study, it was aimed to investigate the frequency of metabolic syndrome in female patients with Hashimoto's thyroiditis.

Materials and Methods: A total of 134 individuals, including 94 female patients with newly diagnosed Hashimoto's thyroiditis and 40 randomly selected female control group without known chronic disease, were examined in the Internal Diseases Polyclinics of the Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine, Rize Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine. Individuals in the patient group have no history of concomitant chronic disease and no pregnancy status. 94 people in the patient group were divided into three groups according to their serum TSH levels as euthyroid, subclinical hypothyroidism and overt hypothyroidism. Patients with a TSH level of ≤ 4.5

mU/L were in the euthyroid group, patients with a TSH level between 4.5 and 10 mU/L were in the subclinical hypothyroidism group, and patients with a TSH level of ≥ 10 mU/L were in the overt hypothyroid group. Our research is a cross-sectional study. Demographic data, examination findings and laboratory parameters of the patients and control group were evaluated. For the diagnosis of metabolic syndrome, the diagnostic criteria of NCEP-ATP III (The US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) were taken as reference. The frequency of metabolic syndrome in the patient subgroups and the control group was investigated and a comparison was made between the groups.

Results: The mean age of the entire patient group in our study was found to be 34.03 ± 7.68 years. This value was found to be 33.28 ± 7.85 years in the euthyroid patient group, 34.97 ± 8.01 years in the subclinical hypothyroid group and 34.08 ± 7.19 years in the overt hypothyroid group. The mean age of the control group was 27.28 ± 5.68 years. While the mean body weight was 70.65 ± 15.33 kg in the whole patient group, it was 60.55 ± 8.72 kg in the control group. While the mean body mass index was 27.54 ± 6.01 in the whole patient group, it was 22.89 ± 3.96 in the control group. While the mean waist circumference was 89.47 ± 14.68 cm in the whole patient group, it was 76.0 ± 9.73 cm in the control group. While the mean serum total cholesterol level and triglyceride level were 203.78 ± 44.76 mg/dL and 104.87 ± 56.21 mg/dl in the patient group, respectively, they were 179.78 ± 33.84 mg/dL and 92.58 ± 57.45 mg/dl in the control group. While the mean serum LDL level was 126.92 ± 35.19 mg/dL in the whole patient group, it was 104.68 ± 31.20 mg/dL in the control group. While the mean serum ALT level was 19.31 ± 15.74 U/L in the whole patient group, it was 14.18 ± 8.12 U/L. While the mean systolic blood pressure and mean diastolic blood pressure were 119.15 ± 14.14 mmHg and 75.43 ± 8.94 mmHg in all patient groups, respectively, 112.25 ± 11.71 mmHg and 69.38 ± 7.53 mmHg in the control group. While the frequency of metabolic syndrome was 5% in the control group, it was 22.3% in the patient group. A statistically higher rate of metabolic syndrome was found in the subclinical and overt hypothyroid groups compared to the control group ($p=0.012$; $p=0.002$, respectively). There was no significant difference in the frequency of metabolic syndrome between the euthyroid group and the control group. ($p>0.432$). There is a higher frequency of hyperglycemia in the overt hypothyroid group than in the control group ($p=0.011$). A statistically higher rate of hypertension was

found in the subclinical and overt hypothyroid groups compared to the control group ($p=0.007$; $p=0.036$, respectively).

Conclusion: In our study, weight, body mass index, waist circumference, serum total cholesterol level, serum triglyceride level, serum LDL-C level, serum ALT level, systolic and diastolic blood pressure levels were found to be statistically significantly higher in the patient group compared to the control group ($p. <0.05$). When evaluated in terms of metabolic syndrome, the presence of metabolic syndrome was found to be statistically higher in subclinical hypothyroidism and overt hypothyroidism groups than in the control group. Early diagnosis of metabolic syndrome, which is a serious risk factor for diabetes and cardiovascular diseases, is important. This study may be an inspiration to increase awareness of MetS in the follow-up of patients with Hashimoto's thyroiditis.

Keywords: Metabolic Syndrome, Female Gender, Hashimoto's Thyroiditis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonları vücudun enerji dengesinin sağlanmasında ve metabolizmanın düzenlenmesinde görevlidir. Hashimoto tiroiditi (HT), tiroid bezinin inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu ve otoimmüniteye bağlı atrofiyle meydana gelmektedir. Tiroide özgü otoantikorlar ile karakterize olan HT, en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Sıklıkla 30-50 yaş arası kadınlarda görülmektedir. Etiyolojisi net olarak aydınlatılamamış olsa da genetik faktörler, çevresel faktörler ve epigenetik etkiler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hücrel ve humoral bağışıklık, hastalığın gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle T ve B hücrelerinin inflamatuvar infiltrasyonu yaygın olarak gözlenmektedir. Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde lenfoplazmositik infiltrasyon, germinal merkezlerle lenfoid folikül varlığı ve parankimal atrofi izlenir. HT, tiroid bezindeki hasara bağlı sistemik belirtiler ile klinik bulgu verir. Hipotiroidi varlığında yorgunluk, halsizlik, kilo alma, unutkanlık, saç dökülmesi, kabızlık, vücutta ödem, ciltte incelme, depresyon gibi hayat kalitesini etkileyen durumlar görülebilmektedir. HT tanısında tiroid antijenlerine (tiroid peroksidaz ve tiroglobulin) karşı oluşan serum antikorlarının pozitifliği önemli yere sahiptir. Serum TSH seviyesine göre hastalar ötiroid, subklinik hipotiroidi ve aşık hipotiroidi olabilir. Subklinik hipotiroidi hastalarının yıllık %4-5'inde hipotiroidi gelişmektedir. Hipotiroidizm gelişmesi durumunda levotiroksin (LT4) ile hormon replasman tedavisi uygulanmalıdır (1,2).

Metabolik sendrom (MetS), santral obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve aterojenik dislipidemiye içeren bir metabolik anormalliktir. MetS patogenezinde genetik ve kazanılmış faktörler rol oynamaktadır. Dünya çapında artmakta olan obezite ile ilişkili olarak metabolik sendrom sıklığı da artmaktadır. Diyabet ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Bu nedenle erken tanı önemlidir. MetS tanısı için en sık NCEP-ATP III (*The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III*) uzlaş kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler; bel çevresi (BÇ) ölçüsünde artış, kan basıncı yüksekliği, açlık kan şekeri (AKŞ) yüksekliği, trigliserid (TG) yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüklüğüdür. Bu beş kriterden en az üç tanesinin varlığı MetS tanısı koydurmaktadır. Obezite sınıflamasında kullanılan beden kitle indeksine (BKİ) kıyasla santral obezite değerlendirmelerinden bel çevresi (BÇ) ve bel çevresinin boya oranının (BBO) kardiyometabolik risk artışı ile daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden her ne kadar obezitenin tanı ve sınıflamasında BKİ yaygın kullanılıyor olsa da

olguların risk derecelendirmesinde BKİ yanında BÇ ve BBO kullanılması da önerilmektedir. MetS'te medikal tedavi; antihipertansifler, statinler ve metformin aracılığı ile sendromun bileşenlerinin ayrı ayrı tedavi edilmesini amaçlamaktadır (3,4).

Hashimoto tiroiditinin diyabet ve metabolik sendrom gelişmesinde risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmamızda hastanemiz İç Hastalıkları Polikliniklerinde Hashimoto tiroiditi tanısı konan kadın hastalarda metabolik sendrom sıklığını araştırmayı amaçladık. Hastaları TSH düzeylerine göre ötiroid, subklinik hipotiroidi ve aşık hipotiroidi olarak sınıflandırarak bu gruplarda ayrı ayrı metabolik sendrom sıklığının değerlendirilmesini planladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

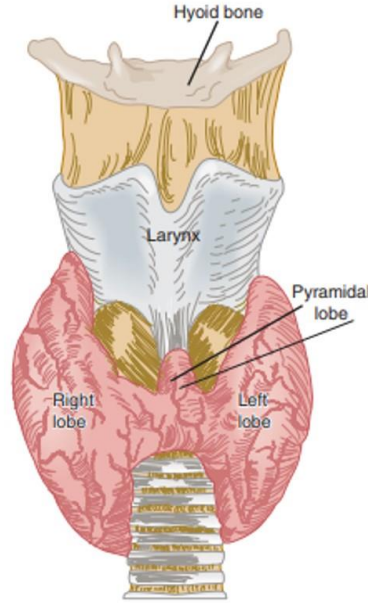
2.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi ve Histolojisi

Erişkin tiroid bezi, tiroid kıkırdağı ile suprasternal çentik arasında konumlanan, trakeayı anterolateral yönden saran bir endokrin bezdir. Ağırlığı yaklaşık 15-25 gramdır. Trakeanın her iki tarafında sağ ve sol olmak üzere iki ana lob ve bu iki lobu birleştiren isthmustan oluşmaktadır. Ana loblar genellikle eşit boyutlardadır. Her lob yaklaşık olarak 2-2.5 cm kalınlığında ve genişliğinde, 4-5 cm uzunluğundadır. Tiroid bezinde aksesuar tiroid lobları gözlenebilir, bunlar tiroglossal kanal kalıntılarından köken alırlar. Örneğin otoimmün tiroidit ya da Graves hastalığı varlığında tiroglossal kanalın normal ucu palpe edilebilecek şekilde genişleyerek piramidal lob şeklinde kendini gösterebilir. Tiroid bezi fibröz bir bağ dokusu ile sarılmıştır. Tiroid bezi parankimi, fibröz doku bantları ile düzensiz olarak lobüllere ayrılmıştır. Her lob 20-40 kadar folikülden meydana gelmektedir. Tiroid bezinin büyümesi ile, sternotiroid kasın trakeaya yapışması lobların yukarı doğru genişlemesine engel olur. Bezin daha çok lateral, posterior ve inferiora doğru büyümesi, bezin superior mediastene uzanmasına yol açar. Bu da trakeaya ve torasik çıkıştaki venlere baskı yapabilir. Paratiroid bezleri tiroid loblarının üst ve alt kutuplarının posteriorunda bulunur. Tiroid bezinin arteriyel kan akımı, eksternal karotid arterden köken alan superior tiroid arter ve trunkus tiroservikalis veya subklavian arterin dalı olan inferior tiroid arterden sağlanır. Venöz dönüşü ise internal juguler vene dökülen superior ve median tiroidal venler ile brakiosefalik vene dökülen inferior tiroidal ven aracılığı ile olur (5,6,7).

Tiroid bezinde folikül hücresi (tirosit), oksifili hücreler (onkosit hücreler, Hürthle hücresi, Askanazy hücresi) ve parafoliküler hücreler olmak üzere üç tip hücre bulunur. Tiroid hormon üretiminden sorumlu olan hücre folikül hücresidir ve bu hücre tiroid stimüle edici hormonun (TSH) etkisi altında bulunmaktadır. Oksifilik hücreler fazla miktarda serotonin depolamaktadır, tiroid hormonlarının prekürsörü olan tiroglobulini sentezleyebilmesine rağmen fonksiyonu net olarak bilinmemektedir. Parafoliküler hücreler ya da diğer adıyla C hücreleri ise esas olarak kalsitonin hormonunun üretiminden ve salınmasından sorumludur (8).

Tiroid foliküllerinin içerisinde, içeriğinin %75'inden çoğunu tiroglobülinin oluşturduğu proteinöz kolloid bulunmaktadır. Bu kolloidin etrafında tek katlı epitelyum

vardır. Tiroglobülin, hormonu sentezleyen ve depolayan epitelyum tarafından üretilmektedir (9).



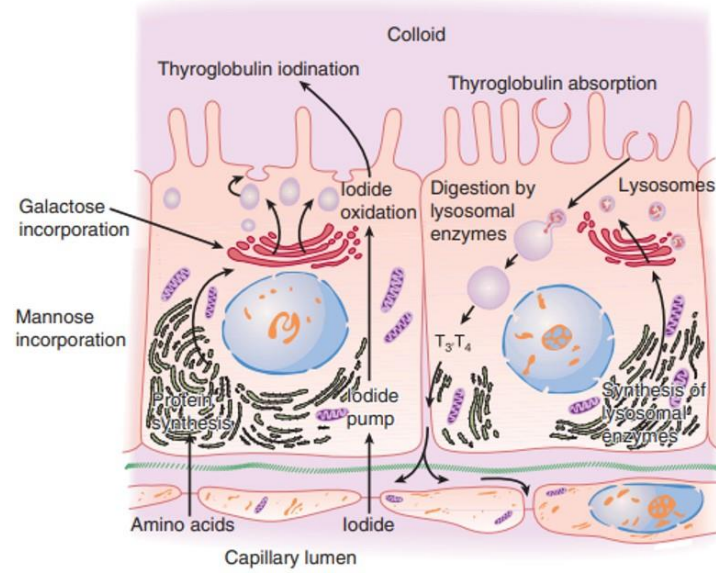
Şekil 1. Tiroid bezi anatomisi (10)

2.1.2. Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid foliküler hücrelerinin üç temel görevi vardır; plazmadan iyotu aktif transport yoluyla alarak kolloide taşımak, tiroglobulin sentezleyip bunu kolloide salgılamak ve tiroglobulinden tiroid hormonlarını serbestleştirip dolaşıma salgılamaktır. T3 ve T4, tiroglobulinde birbirine bağlı olarak bulunan tirozin moleküllerinin iyodinasyonu ve yoğunlaşması ile kolloidde sentezlenmektedir.

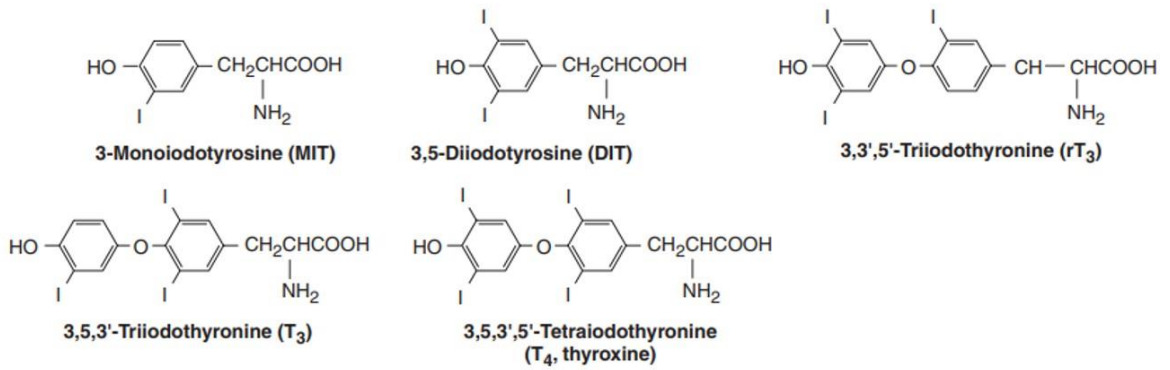
Tiroid hormon sentezi için, bir yetişkinin günlük minimum 150 µg iyot alması gerekmektedir. Yiyecekler ile alınan iyot, ilk olarak midede iyodüre dönüştürülerek gastrointestinal sistem aracılığıyla emilir ve plazmaya geçer. Plazmadaki iyodür, tiroid foliküler hücreleri tarafından iyodür pompası ile tiroid hücresine alınır. Bu pompa, ATPaz bağımlı Na-I simporter olarak da bilinen bir hücre zarı proteindir. İyodürün taşınması TSH tarafından uyarılmaktadır. Normal tiroid hormon sentezi seyrinde, yaklaşık olarak 120 µg/gün iyodür tiroide girer. Yaklaşık 80 µg/gün kadarı T3 ve T4 olarak salgılanır, geri kalanı hücre dışı sıvıya difüze olur ve idrar yoluyla atılır.

Tiroid hormon sentezi, foliküler hücrelerin apikal hücre zarına yakın kolloidde gerçekleşmektedir. Tiroid hücresinde tiroidal peroksidaz enzimi tarafından iyodür iyota oksitlenir.



Şekil 2. Tiroid hücre yapısı. Solda tiroglobulinin sentez ve iyodinasyonu, sağda geri emilimi ve sindirimi gösterilmiştir (11)

Oluşan iyot kolloide girer ve tiroglobuline bağlı bulunan tirozin moleküllerine 3. konumdan bağlanarak monoiyodotirozin (MIT) oluşturur. MIT daha sonra 5. konumdan iyotlanarak diiyodotirozin (DIT) oluşturur.



Şekil 3. Tiroid hormonlarının kimyasal formülü (12)

Oluşan monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) hormonal açıdan aktif değildir. İki DIT molekülü, tiroperoksidaz tarafından katalize edilen bir oksidatif süreçte yoğunlaşıp 3,5,3',5'-tetraiyodotironin ya da bilinen diğer adıyla tiroksin (T₄) molekülünü

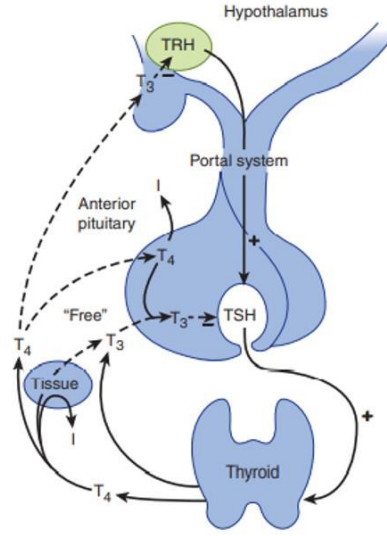
oluşturur. Benzer şekilde bir MIT ve bir DIT molekülünün yoğunlaşması ile de 3,5,3'-triiodotironin (T3) sentezlenir. Az miktarda revers T3 (rT3) de oluşur. Normal bir tiroide bu bileşiklerin dağılımı %23 MIT, %33 DIT, %35 T4, %7 T3 ve %2 revers T3 şeklindedir. Tiroid günde yaklaşık olarak 80 µg T4 ve 4 µg T3 salgılamaktadır.

Apikal hücre zarının kıvrımları kolloidi çevreler ve onları endositoz yoluyla sitoplazmaya getirip endozomlar oluşturur. Bu süreç TSH tarafından hızlandırılmaktadır. Endozomlar lizozomlar ile birleşir. Lizozom içerisinde bulunan proteazlar, iyotlu rezidüler ve tiroglobulin arasındaki peptit bağlarını kırarak sitoplazmaya T4, T3, DIT ve MIT bırakır. Serbest T4 ve T3 daha sonra hücre zarını geçerek kapiller damara girer.

T4'ün normal plazma seviyesi yaklaşık 8 µg/dL (aralık: 5–12 µg/dL) ve T3'ün normal plazma seviyesi ise yaklaşık olarak 0.15 µg/dL'dir (aralık: 0.08–0.22 µg/dL). Her iki hormon da albümin, transtiretin (eski tanımıyla tiroksin bağlayıcı prealbümin [TBPA]) ve tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) gibi plazma proteinlerine bağlanır. Fizyolojik açıdan aktif olan ve TSH'nin hipofiz salgılanmasını baskılayan form plazmadaki serbest T4 ve T3'tür. Serbest T4 ve T3, plazma ve dokudaki proteine bağlı hormonlarla denge halindedir ve plazmada çok daha düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Serbest hormonların doku tarafından alımı, plazma konsantrasyonları ile orantılıdır. Dolaşımda bulunan T4'ün neredeyse tamamı (%99,98) tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) başta olmak üzere diğer plazma proteinlerine bağlanır, bu nedenle serbest T4 seviyesi yaklaşık 2 ng/dL olur. T4'ün biyolojik yarı ömrü yaklaşık olarak 6-7 gündür. T3 ise ortalama %99.8 oranında proteine bağlıdır. Bu yüzden T3, T4'e kıyasla daha hızlı etki eder ve yarılanma ömrü yaklaşık 30 saattir. Ayrıca üç ila beş kat daha potent etkilidir (12).

2.1.3. Tiroid Sekresyonunun Regülasyonu

Tiroid hormonu sentezi ve salınımı, hipotalamustan sentezlenen tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofizden salınan tiroid uyarıcı hormonun (TSH) etkisi altında gerçekleşmektedir. TRH, hipotalamo-hipofizer portal sistemden, adenohipofizdeki tirotrop hücrelere doğru taşınır ve burada TSH sentez ve salınımını uyarır. TSH, tiroid hücrelerinin plazmadan iyot alımını ve tiroglobulin iyodinasyonunu artırır. Yine, tiroid bezinde TG'nin hidrolizini arttırıp T3 ve T4'ün dolaşıma salınmasını sağlar. TRH ve TSH, plazmadaki T3 ve T4'ün feedback etkisiyle pulsatil olarak salınmaktadır.



Şekil 4. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Aksı (13)

Tiroid hücreleri, TSH reseptörlerini (TSHR) eksprese eder. Bu reseptörlere ayrıca tiroid blokan antikorlar (TBAb), tiroid stimulan antikorlar (TSAb) ve nötral antikorlar da bağlanabilir. Yapı benzerliği nedeniyle de lüteinleştirici hormon (LH), folliküler uyarıcı hormon (FSH) ve koryonik gonadotropin (hCG) bu reseptörleri aktive edebilir. Ayrıca fibroblastlarda, osteoklastlarda, retroorbital adipositlerde de TSHR bulunmaktadır. Plazmada bulunan T3, TRH ve TSH üzerinde negatif feedback etkiye sahiptir (14).

2.2. Tiroiditler

Tiroidit, tiroid bezinin inflamasyonunu ifade eden ve çeşitli klinik bozuklukları içeren genel bir terimdir (15). Tiroid folikül hücrelerinde, daha çok immün aracılıklı olduğu düşünülen etyolojilerle hasar meydana gelir ve sonuçta tiroid folikül yıkımı gözlenir. Tiroiditler klinik özelliklerine göre 6 grupta değerlendirilebilir (16):

1. Akut tiroidit
2. Subakut granülomatöz tiroidit (De Quervain tiroidit)
3. Sessiz (ağrısız, postpartum) tiroidit
4. Riedel tiroiditi
5. Diğer tiroiditler
6. Kronik (Hashimoto) tiroidit

2.2.1. Akut Tiroidit

Etiyolojisinde sıklıkla *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* gibi gram pozitif mikroorganizmalarının rol oynadığı tiroid inflamasyonudur. Tiroid bezi yoğun iyot içeriği, kanlanması, lenfatik akımın iyi olması ve kapsül ile çevrenmesi nedeniyle enfeksiyonlara karşı dirençlidir. Fakat immün yetersizlik, komşu dokularda abse ya da fistül varlığı ya da metastaz gibi sebepler akut süpüratif tiroidite zemin hazırlayabilir.

Akut enfeksiyöz tiroidit, tiroid lojunda aniden başlayan, tek taraflı boyun ağrısı ve ısı artışı ile karakterizedir. Ateş, üşüme, titreme gibi diğer enfeksiyon semptomları da eşlik edebilir. Bölgesel lenfadenopati görülebilir. Akut enfeksiyöz tiroiditi tanılı vakalarda tiroid fonksiyonları genellikle etkilenmemiştir. Bazen tiroid dokusundaki yıkıma bağlı olarak tirotoksikoz gelişebilir. Sedimentasyon hızı yüksektir. Ultrasonografik incelemede abse görülür. Absenin drene edilmesi hem tanı koydurucu hem de tedavi edicidir. Mikrobiyolojik incelemeye göre uygun antibiyoterapi verilir (17).

2.2.2. Subakut Granülomatöz Tiroidit (De Quervain Tiroidit)

Bilinen diğer adıyla De Quervain tiroiditi, tiroid bezi ağrısının en sık sebebi olup daha çok viral üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra ortaya çıkar. Orta yaş kadınlarda daha sık görülmektedir. Çoğunlukla HLA-B35 pozitif bulunur.

Makroskobik incelemede tiroid bezinde asimetric büyüme gözlenir. Tiroid bezi palpasyonda sert olarak ele gelir. Kulağa vuran ağrı, yutkunurken ağrı görülebilir. Viral enfeksiyon semptomları olarak artralji, myalji, halsizlik, subfebril ateş eşlik edebilir. Mikroskobik incelemede ise hastalığın erken evrelerinde folikül epitelinde hasar ve kayıp söz konusudur. Kolloid deplesyonu sonucu depo edilen tiroid hormonları kana geçerek hafif-orta tirotoksikozu yol açabilir. Histopatolojik değerlendirmede belirgin inflamasyon bulguları, dev hücreler içeren granülom oluşumları görülür (18).

Laboratuvar incelemede ılımlı lökositozun eşlik ettiği yüksek sedimentasyon ve yüksek CRP gözlenir. Tiroid antikorları negatif beklenmektedir. Hastalığın evresine göre tiroid hormon düzeylerinde farklılık izlenebilir. Hastalık genellikle tirotoksikoz evresinden sonra hipotiroidik evre ile seyredip birkaç ayda komplikasyonsuz iyileşir. Hastalığın evresine göre antitiroid ilaçlar, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ), beta blokerler, kortikosteroidler (KS) tedavide kullanılır (19).

2.2.3. Sessiz (Ağrısız, Postpartum) Tiroidit

Doğum, düşük veya tıbbi düşükten sonraki bir yıl içerisinde ortaya çıkan geçici veya kalıcı tiroid fonksiyon bozukluğudur (20). Postpartum tiroidit, altta yatan kronik tiroid otoimmün hastalığın aktifleşmesi ya da akut olarak ortaya çıkması olarak kabul edilir. Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi, postpartum tiroiditte de yüksek anti-TPO (tiroid peroksidaz antikoru) seviyeleri gözlenir. Burada, immün aracılı tiroid yıkımı, tiroid bezinde depo edilen tiroid hormonlarının dolaşıma geçmesine neden olur ve hipertiroidizme yol açar. Takiben, tiroid hormon depolarının tükenmesi ve tiroid hormonu üreten hücrelerin yıkımı sonucunda geçici veya kalıcı hipotiroidizm gelişir. Genellikle, hipertiroidi evresi doğumdan bir ila altı ay sonra ortaya çıkar ve bir ila iki ay kadar sürer (21).

Hastalarda çarpıntı, sinirlilik ve sıcak intoleransı gözlenir. Ekzoftalmi bulgusunun olmaması, TSH reseptör antikorunun olmaması, radyoaktif iyot tutulumunun düşük olması ile Graves hastalığından ayırt edilir. Postpartum hipertiroidizm ve Graves hastalığı, yüksek serbest tiroid hormonları ve düşük TSH ile karakterizedir. Ancak postpartum tiroiditte serbest T3/serbest T4 oranı daha düşüktür. Çünkü yıkıma bağlı olarak dolaşıma geçen T4 düzeyi görece olarak daha fazla artmıştır. Bu yüzden, antitiroid ilaçlar postpartum tiroidit için etkisizdir. Semptomatik hastalarda beta blokerler kullanılabilir (22).

2.2.4. Riedel Tiroiditi

Nadir görülen bir tiroidit formudur. Multifokal fibrosklerozisin tiroid tutulumu olarak kabul edilip Riedel struma, fibröz tiroidit ve invaziv tiroidit olarak da bilinmektedir. Etyolojisi net olarak bilinmemekle beraber otoimmün bir sürecin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Tiroid bezinin kronik inflamasyon ve fibrozu olarak seyretmektedir. Sıklıkla ileri yaş erişkinlerde görülür. Tiroid bezi asimetrik olarak büyümüştür, palpasyonda taş kıvamında sertlik fark edilir. Mikroskopik incelemede tiroid bezinde yoğun skleroz vardır. Lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan, yama şeklinde dağılmış olarak bulunan mononükleer hücre grupları ve parankimal atrofi görülür. Fibroz ilerledikçe hava yoluna bası yapıp nefes darlığı, yutma güçlüğü ve ses kısıklığı gibi semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir. Ayırıcı tanıda, sert kıvamından dolayı klinikte anaplastik tiroid karsinomu ile karışır. Kesin tanı biyopsidir. Biyopside eozinofilik infiltratlı yoğun fibröz doku dikkati çeker. Tedavi semptomatiktir; kortikosteroidler ve tamoksifen farmakoterapide en çok kullanılan ajanlardır (23, 24).

2.2.5. Diğer Tiroiditler

Radyasyon tiroiditi: radyoaktif iyot tedavisi uygulandıktan sonra 5 ila 10 gün sonra tiroid bezinde ağrı ve hassasiyet ile ortaya çıkar. Birkaç hafta içerisinde spontan düzelir. Semptom şiddetine göre NSAİ ve KS'ler tedavide kullanılabilir.

Travmaya bağlı tiroidit: boyun cerrahisi ya da travma sonrası tiroid bezinin sert palpasyonu, ağrı ve geçici tirotoksikoz ile karakterizedir.

İlaça bağlı tiroidit: interferon alfa, interlökin-2, amiodaron, lityum ve tirozin kinaz inhibitörü gibi ajanlar ağrısız tiroidite yol açabilir (25).

2.2.6. Hashimoto Tiroiditi

2.2.6.1. Tanım

Kronik otoimmün tiroidit ve kronik lenfositik tiroidit olarak da bilinen Hashimoto tiroiditi (HT), tiroid hücrelerinin hücre ve antikor aracılı immün süreçler yoluyla harabiyete uğradığı otoimmün bir hastalıktır. Dünya çapında hipotiroidizmin en yaygın nedeni yetersiz iyot alımı olmasına rağmen gelişmiş ülkelerde hipotiroidizmin en sık sebebi HT'dir. Hastalığın patolojisinde tiroid dokusuna saldırarak ilerleyici fibrozise neden olan antitiroid antikorlar rol oynamaktadır. En yaygın laboratuvar bulguları, artmış tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO) ile birlikte yüksek tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi ve düşük serbest tiroksin (sT4) düzeyidir (26).

Hashimoto tiroiditinde başlangıçta hastalar genellikle asemptomatiktir. Ancak hastalığın erken dönemlerinde tiroid folikül hasarı sonucunda dolaşıma karışan tiroid hormonları geçici tirotoksikozu yol açabilir; bu duruma hashitoksikoz denmektedir.

Hashimoto tiroiditi, histopatolojik bir tanıdır. Tiroid parankiminin lenfosit ve plazma hücreleri tarafından diffüz infiltrasyonu ile birlikte fibrotik reaksiyon başlar. Lenfoid germinal foliküller oluşur. Foliküller zaman içerisinde hücre membranında hasara neden olarak tiroid parankiminde atrofiye yol açar. Hipotiroidi yavaş gelişir ve aşikar hipotiroidi geliştikten sonra hipotiroidi kalıcı olur.

HT; kronik otoimmün gastrit, vitiligo, romatoid artrit, çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte sıklıkla görülebilir (2).

2.2.6.2. Etiyoloji

Hashimoto tiroiditinin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte tiroid antijenlerine karşı oluşan antikorlar suçlanmaktadır. Bunlardan en yaygın görüleni anti-TPO'dur. Ayrıca anti-tiroglobulin (anti-Tg) ve TSH reseptör bloke edici antikorlar da etiyoloji de rol oynayabilir. Tiroid dokusunda harabiyet oluşturan bu antikorlar neticede tiroid hormon üretiminde yetersizliğe neden olur.

Hashimoto tiroiditli popülasyonun yaklaşık %10-15 kadarında serum antikorları negatif bulunabilir (27,28).

HT, etiyolojiye göre primer ve sekonder formlar olarak sınıflandırılabilir.

2.2.6.2.1. Primer Hashimoto Tiroiditi

Primer HT, tiroiditin en yaygın şeklidir ve tanımlanabilir bir nedeni olmayan vakaları içermektedir. Primer HT, altı ana başlık altında toplanabilen bir klinikopatolojik spektrumu kapsamaktadır; klasik form (29), fibröz varyant, IgG4 ile ilişkili varyant (30), juvenil form (31), Haşitoksikoz ve ağrısız (veya sessiz) tiroidit. Sessiz tiroidit, sporadik veya doğum sonrasında gelişebilir (32) (Tablo 1).

Klinik olarak en yaygın bulgu, hipotiroidizm olsun ya da olmasın tiroid bezinin büyümesidir (guatr).

Patolojik olarak, tüm varyantların ortak paydası, tiroidin belirgin lenfositik infiltrasyonudur. Primer HT, tek başına veya diğer otoimmün hastalıklarla (tip 1 diabetes mellitus ve Sjögren sendromu gibi) veya diğer tiroid hastalıkları ile birlikte ortaya çıkabilir.

2.2.6.2.2. Sekonder Hashimoto Tiroiditi

Sekonder HT daha güncel bir tanımdır. Bir etiyolojik nedenin net olarak ortaya konduğu formları içerir. Sıklıkla iyatrojeniktir ve immünomodülatör ilaçların uygulanmasıyla tetiklenmektedir. Örneğin, hepatit C viral enfeksiyonunun tedavisi için kullanılan interferon-alfa, tiroidit gelişimine neden olur ve tiroiditi alevlendirdiği bilinmektedir (33). Son yıllarda immünoterapi alanındaki gelişmeler çeşitli ajanların onkolojik tedaviye girmesine vesile olmuştur. Kullanılan bazı ajanlar tiroidite yol açabilir. Örneğin CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4)'ü bloke eden monoklonal antikorların (34) veya kanser aşısının (35) uygulanması sonrasında tiroidit gelişebilir (Tablo 1).

Tablo 1: Hashimoto Tiroiditinin Klinik ve Patolojik Olarak Sınıflandırılması

Primer Hashimoto Tiroiditi
İzole
Klasik Form
Fibröz Varyant
Ig-G4 İle İlişkili Varyant
Jüvenil Form
Haşitoksikoz Varyant
Ağrısız (Sessiz) Tiroidit
Sporadik
Postpartum
Diğer Hastalıklarla İlişkili
Diğer Tiroid Hastalıkları (Papiller Tiroid Kanseri)
Diğer Otoimmün Hastalıklar
Sekonder Hashimoto Tiroiditi
Hepatit C Enfeksiyonu Tedavisinde Kullanılan Interferon-alfa Kullanımı Sonrasında
Solid Tümörlerin Tedavisinde Kullanılan Anti-CTLA-4 Antikor Kullanımı Sonrasında
Kanser Aşıları Sonrasında

HT, organa özgü otoimmün hastalıkların tipik bir örneğidir ve sıklıkla aynı hastada veya ailede diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir. Bu da ortak bir genetik temeli akla getirmektedir (36).

2.2.6.3. Epidemiyoloji

Hashimoto tiroiditi en sık görülen otoimmün tiroid hastalığı olup insidansı 1000 kişide 0,3 – 1,5 vakadır. Kadınlarda daha sık (5-20 kat) görülmektedir. En sık 30-50 yaş arası kadınlarda görülmektedir ve kadınlarda erkeklere kıyasla 10 kat daha fazla görülmektedir.

İkiz bireylerde yapılan çalışmalarda, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere kıyasla otoimmün tiroidit sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur. Danimarka merkezli bir çalışmada, dizigotik ikizlerde bu oran %3, monozigotik ikizlerde ise %55 olarak

saptanmıştır. Bu veriler, tiroidit gelişimine yatkınlığın %79'unun genetik faktörlerden kaynaklandığını, %21'inin ise çevresel ve cinsiyet hormonu etkileri ile ortaya çıktığını göstermektedir. Genel olarak tiroid hastalığının prevalansı yaşla birlikte artar (37).

2.2.6.4. Patogenez

Otoimmün tiroid hastalıklarında patogenez, vücudun kendi lenfositlerinin çeşitli tiroid antijenlerine karşı duyarlı hale gelmesiyle başlayan bir süreci içermektedir. Tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO) ve TSH reseptörü, üç majör tiroid antijenidir ve bu antijenlere karşı gelişen otoantikorlar tiroid hastalıklarının patogenezinde rol oynarlar. Ayrıca çevresel faktörler ve genetik faktörler de bu süreçte etkilidir.

Hipotiroidizm serum T4 ve T3 düzeylerinde anormal düşüklük ile karakterizedir. Serbest T4 düzeyi her zaman düşük bulunur. Hipotiroidide, serum TSH düzeyi hipofizer ya da hipotalamik hastalıklar haricinde yüksektir.

Hashimoto tiroiditin ilk evrelerinde tiroid bezi diffüz olarak genişler, sert ve nodüler görünümündedir. Hastalık ilerledikçe bez küçülür. İleri evrelerde ise bez atrofik ve fibrotiktir, ağırlığı 10-20 g azalır. Mikroskopik değerlendirmede tiroid foliküllerinde yıkım ve lenfositik infiltrasyon görülür.

Hashimoto tiroiditinin patogenezini net olarak aydınlatılamamıştır. Sitotoksik T lenfositlerdeki bir kusurun, yardımcı T lenfositlerin tiroid foliküler hücre zarı üzerindeki spesifik antijenlerle etkileşime girmesine yol açtığı düşünülmektedir. Bu lenfositler tiroid antijenlerine karşı duyarlı hale geldiklerinde, bu antijenlerle reaksiyona giren otoantikorlar oluşur. Sitokin salınımı ve inflamasyon, glandüler yıkıma neden olur. Hashimoto tiroiditindeki en önemli tiroid otoantikorları, tiroglobulin antikor (anti-Tg), tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) ve TSH reseptör bloke edici antikor (TRAb)'dur.

Erken aşamalarda anti-Tg belirgin bir şekilde yükselirken anti-TPO ılımlı yüksektir. Daha sonra anti-Tg kaybolabilir ancak anti-TPO yüksekliği uzun yıllar devam eder. TRAb, atrofik tiroiditli ve miksödemli hastalarda; tespit edilebilir tiroid dokusu olmayan bebek doğuran annelerde bulunur. Bu antikorların serum seviyeleri ile hipotiroidizm şiddeti arasında korelasyon bulunmamaktadır ancak varlıkları tanıda yardımcıdır.

Hashimoto tiroiditi olan hastalarda HLA-DR5 doku uyumluluk antijeninin sıklığı artmıştır ve hastalık bir dizi başka otoimmün hastalıkla da ilişkilidir (38).

2.2.6.5. Tanı

Hashimoto tiroiditi tanısı klinik bulgular, tiroid antijenlerine karşı oluşan serum antikorlarının varlığı ve tiroid ultrasonografisi birlikte değerlendirilerek konur. Hipotiroidi araştırması için serum TSH ve tiroid hormonları ölçümü gereklidir. Tiroid radyoaktif iyot alımı ve tiroid aspiratının sitolojik olarak incelenmesi ise daha nadir olarak kullanılmaktadır.

2.2.6.5.1. Klinik Bulgular

Hastalarda hipotermi yaygındır ve hastalar soğuğa karşı tahammülsüzlükten şikayet ederler. Azalan bazal metabolizma hızı, gıda alımında azalma olmasına rağmen kilo alımına sebep olur.

Tiroid hormonları sinir sisteminin gelişimi için gereklidir. Hipotiroidili bebeklerde sinapslar anormal gelişir, miyelinasyon bozulmuştur ve neticede zeka geriliği oluşur. Hipotiroidili yetişkinlerde fiziksel hareketlerde yavaşlama, unutkanlık, işitmede azalma ve ataksi dahil olmak üzere geri dönüşümlü nörolojik anormallikler gözlenebilir. Bazı hastalarda geri dönüşümlü demans ve aşikar psikoz (miksödem psikozu) dahil olmak üzere ciddi mental semptomlar vardır.

Beyin omurilik sıvısının protein düzeyi yüksektir. Ancak toplam serebral kan akımı ve oksijen tüketimi normaldir. Derin tendon reflekslerinde yavaşlama görülür. Karpal tünel sendromu ya da tarsal tünel sendromu gibi miksödem birikiminden kaynaklanan kompresyon nöropatilerinin neden olduğu pareteziler yaygın görülür.

Hipotiroidizm kaslarda zayıflık, katılık ve kramplar ile ilişkilidir. Serum kreatin kinaz (CK) seviyesi yükselebilir. Hipotiroidizmdeki kas hastalığının patofizyoloji net olarak anlaşılmamış olsa da kas hücrelerinde geri dönüşümlü mitokondriyal bir bozulma olduğu düşünülmektedir.

Total tiroidektomi sonrası akut olarak hipotiroidi gelişen hastalarda kalp debisinde azalma, atım hacminde azalma, istirahatte diyastolik hacminde azalma ve periferik dirençte artış görülür. Bununla birlikte, pulmoner kapiller kama basıncı, sağ atriyal basınç, kalp hızı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül sistolik basınç-hacim ilişkisi ötiroid duruma göre anlamlı farklılık içermez. Bu nedenle, hipotiroidinin erken evrelerinde kardiyak performanstaki değişiklikler miyokardiyal kontraktilitedeki değişikliklerden ziyade, kardiyak yükteki değişiklikler ve egzersize bağlı kalp hızı ile ilişkilidir.

Kronik hipotiroidizmde ekokardiyografi; bradikardi ile intraventriküler septum ve ventriküler duvarda kalınlaşma, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonunda azalma gibi kardiyomyopati düşündüren özellikler gösterir. Bu değişiklikler, miyokardiyal lifler arasındaki interstisyumda aşırı mukopolisakkaritler birikmesinden dolayı oluşan lif dejenerasyonuna bağlıdır. Sonuç olarak kontraktilitede azalma, kalp debisinde düşüş ve kalp yetmezliği meydana gelir. Yüksek protein içerikli perikardiyal effüzyon görülebilir; elektrokardiyografide voltaj azalması ve T dalgalarında düzleşme bulgusu verir. Ancak kardiyak tamponad nadirdir.

Hipotiroidili hastalar, hiperkapni ve hipoksiye karşı azalmış ventilasyon yanıtı oluşturur. Tedavi edilmeyen hipotiroidizmde uyku apnesi sık görülür; bu tür hastalarda bazen üst solunum yolu kaslarında miyopati görülür. Diafram zayıflığı da sıklıkla meydana gelir ve şiddetli olduğu durumda alveolar hipoventilasyona ve karbondioksit retansiyonuna neden olabilir. Yüksek protein içerikli plevral effüzyonlar oluşabilir.

Hipotiroidizmde, azalmış lipoprotein lipaz aktivitesine ve hepatik LDL-K reseptörlerinin oluşumunun azalmasına bağlı olarak plazma kolesterol ve trigliserit seviyeleri yükselir.

Hipotiroidili çocuklarda kemik büyümesi yavaşlar ve epifiz kapanması nedeniyle iskelet olgunlaşması gecikir.

Büyüme hormonu sentezi için tiroid hormonuna ihtiyaç vardır. Bu nedenle hipotiroidi varlığında büyüme hormonunun hipofiz salgısı baskılanabilir. Sonuç olarak epifizyal büyüme plağı ve eklem kıkırdağı genişliğinde azalma olur, epifizyal ve metafizyal trabeküler kemik hacmi azalır. Bu değişiklikler sadece hipofiz büyüme hormonu eksikliğinden kaynaklanmaz, çünkü ekzojen yolla büyüme hormonu uygulanması normal kıkırdak morfolojisini veya kemik yeniden şekillenmesini geri getiremez ancak T4 desteği ile bu gerçekleşebilir. Aksi takdirde kalıcı boy kısalığı ile karakterize uzun süreli juvenil hipotiroidiye neden olur.

Eritropoezde azalmaya bağlı olarak normokromik normositer anemi oluşabilir. Sialokobalaminin (vitamin B12) bağırsaktan emiliminin azalması ve kemik iliği metabolizmasının yavaşlamasının bir sonucu olarak orta derecede bir makrositik anemi oluşabilir.

Hipotiroidili hastalarda azalmış gastrointestinal motiliteye bağı olarak kabızlık yaygın görülür.

Hipotiroidizmde cilt kuru ve soğuktur. Normalde cilt, polisakkaritler, kondroitin sülfat ve hyalüronik asit ile kompleks oluşturan çeşitli proteinler içerir. Hipotiroidizmde bu kompleksler birikir. Beraberinde sodyum ve su tutulması meydana gelir. Sonuç olarak ciltte karakteristik olarak gode bırakmayan ödem (miksödem) oluşur. Hastaların yüzü kabarık ve yüz hatları kabalaşmıştır. Benzer şekilde larinkste mukopolisakkarit birikimi ses kısıklığına yol açabilir.

Saçlar kırılgan ve mat görünümündedir. Saçlar ve kaşlar başta olmak üzere vücut kıllarında dökülme görülür.

Tiroid hormon replasmanı ile birlikte protein kompleksleri harekete geçer ve diürez oluşur. Böylelikle miksödem tablosu düzelir.

Hipotiroidizmde karotenemi (cildin sarı-turuncu renk değişimi) oluşabilir. Çünkü karotenin hepatositlerde A vitaminine dönüşümü için tiroid hormonlarına ihtiyaç vardır. Yeterli hormon yokluğunda karoten kan dolaşımında ve ciltte birikir.

Kadınlarda hipotiroidizm, anovulatuvar döngülere ve menorajiye neden olabilir. Ayrıca azalmış gonadotropin sekresyonuna bağı olarak oligomenore ya da amenore görülebilir. Tiroid hormonu prolaktin sekresyonu üzerinde inhibitör etkiye sahiptir; bu yüzden hipotiroidili hastalarda hiperprolaktinemi sonucunda galaktore ve amonere görülebilir.

Erkeklerde hiperprolaktinemi sonucunda jinekomasti ve intertilite oluşabilir.

Hipotiroidili hastalarda renal kan akışının azalmasına bağı olarak glomerüler filtrasyon hızı azalmıştır. Plazma atrial natriüretik peptid (ANP) konsantrasyonunda azalma sonucunda da vazokonstriksiyon gelişir. Sonuç olarak su tutulumu ve hiponatremi meydana gelir. Bununla birlikte serum kreatinin seviyesi genellikle normaldir.

Uzun süredir devam eden ve tedavi edilmemiş hipotiroidizm miksödem komasına neden olur. Etkilenen hastalarda tipik olarak miksödem yüzü ve cildi vardır. Bradikardi, hipotermi, alveolar hipoventilasyon, bilinçte bozulma ve koma görülür. Bu durum genellikle enfeksiyon, serebrovasküler hastalık gibi araya giren bir hastalık varlığı ya da sedatif-hipnotik ajan kullanımı ile alevlenir. Miksödem komasında hızlı tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Aksi takdirde mortalite oranı %100'e yakındır. (38)

2.2.6.5.2. Tiroid Antikorları

Tiroid peroksidaza karşı üretilen antikorlar, Hashimoto tiroiditi tanısı koymak için en iyi serolojik belirteç olarak kabul edilir. Hashimoto tiroiditi hastalarının yaklaşık %95'inde anti-TPO bulunur. Sağlıklı bireylerde bu antikor nadir görülür. Anti-TPO titresi, tiroidi infiltre eden otoreaktif lenfositlerin sayısı ve sonografik hipoekojenite derecesi ile ilişkilidir.

Tiroglobuline karşı üretilen antikorlar (anti-Tg), anti-TPO'dan daha az duyarlıdır. Hashimoto tiroiditi olan hastaların %60-80'inde pozitifdir. Sağlıklı bireylerin büyük bir kısmında da pozitif bulunabilir.

Anti-Tg ve anti-TPO, tiroid bezine karşı otoimmün yanıtın iki farklı yönünü oluşturur. Anti-Tg'nin doğuştan gelen immün yanıtı; anti-TPO'nun ise adaptif immün yanıtı temsil ettiği düşünülmektedir. Anti-Tg'nin hastalık başlangıcında var olduğu ve anti-TPO'nun zaman içerisinde oluştuğu düşünülürse, çoğu hasta klinik olarak Hashimoto tiroiditi teşhisi aldığı anda hastalığın yıllardır zaten var olduğu söylenebilir. Bu nedenle, anti-TPO'nun anti-TG'den daha yaygın ve daha yüksek titrede olması beklenir. (39)

2.2.6.5.3. Ultrasonografik Bulgular

Ultrasonografi (USG) Hashimoto tiroiditinin tanısı için sık kullanılan önemli bir invaziv olmayan görüntüleme aracıdır. İnvaziv bir işlem olmaması önemli avantaj sağlamaktadır. Hashimoto tiroiditinde karakteristik olarak azalmış ekojenite görülür; bu hipoekojenite tanıyı netleştirmek için değerlidir. Çeşitli boyutlarda tiroid foliküllerinden oluşan normal tiroid bezi, ultrason dalgalarını dağıtarak lobların parlak görünmesini sağlar. Hashimoto tiroiditinde ise tiroid foliküllerinde harabiyet olduğundan parankim ekojenitesi belirgin şekilde azalır ve çevre kas dokusuna benzer bir ekojenite gösterir. Ek olarak, fibroblastik proliferasyonun neden olduğu psödonodüller ve homojen olmayan parankim görülebilir. Hastaların çoğunda ultrasonografik olarak artmış vaskülariteyle birlikte heterojen bir tiroid görünümü vardır (39,40).

2.2.6.6. Tedavi

Kalıcı hastalığı olanlar bireylerde tiroid hormon replasman tedavisine ömür boyu ihtiyaç vardır. Tedavide levotiroksin kullanılır ve ortalama doz yaklaşık 1,6 µg/kg'dır. Ancak doz, kişiden kişiye göre değişmektedir. Tedaviye başlarken, hastanın yaşı, hastalık süresi, eşlik eden diğer hastalıklar birlikte değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler hastalığı

olan bireylerde daha düşük dozdan tedaviye başlanmalı ve kademeli olarak doz artımı yapılarak uygun TSH hedefine ulaşılmalıdır.

Serum TSH düzeyinin ≥ 10 mU/L olduğu hastalar tedavi edilmelidir. TSH düzeyinin 4,5 – 10 mU/L olduğu hastalarda tedavi uygulanması tartışmalıdır. TSH düzeyi 2,5 – 5 mU/L olan gebelerde spontan düşük ve ölü doğum riski artmıştır. Bu yüzden gebeler ve gebelik planı olan kadınlar, gebelik öncesinde mutlaka tedavi edilmelidir (41).

2.3. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, tip 2 diyabet mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörü olan bir metabolik anormallikler kompleksidir. Metabolik sendrom bileşen olarak hiperglisemi, yüksek kan basıncı, yüksek trigliserid düzeyi, düşük HDL-K düzeyi ve özellikle merkezi yağlanma şeklinde kendini gösteren obeziteyi içerir (42).

İlk kez 1988 yılında Amerikalı endokrinolog Gerald Reaven tarafından “Sendrom X” olarak tanımlanmış ve sonrasında tanım ve tanı kriterleri farklı halk sağlığı kuruluşları tarafından defalarca yeniden gözden geçirilerek revize edilmiştir. Metabolik sendrom, 1999 yılında Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) ve 2003 yılında Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) tarafından “İnsülin Direnci Sendromu” olarak yeniden adlandırılmıştır.

2.3.1. Tanı

MetS tanısı için en sık NCEP-ATP III (*The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III*) uzlaşi kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2).

Bu kriterler;

- Bel çevresi (BÇ) ölçüsünde artış
- Kan basıncı yüksekliği ya da antihipertansif tedavi almak
- Açlık kan şekeri (AKŞ) yüksekliği ya da diyabet tedavisi almak
- Trigliserid (TG) yüksekliği ya da hipertrigliseridemi tedavisi almak
- Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüklüğü ya da düşük HDL-K için tedavi almaktır.

Bu beş kriterden en az üç tanesinin varlığı MetS tanısı koydurmaktadır (4).

Tablo 2: NCEP-ATP III (The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III), Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Kriter	Aşağıda sayılan kriterlerin üç ya da daha fazlası
1. Obezite	Bel çevresi Erkeklerde ≥ 102 cm Kadınlarda ≥ 88 cm
2. Açlık Kan Glukozu	≥ 100 mg/dL ya da diyabet tedavisi alıyor olmak
3. Serum Trigliserid Düzeyi	TG ≥ 150 mg/dL ya da hipertrigliseridemi tedavisi alıyor olmak
4. Serum HDL-K Düzeyi	Erkeklerde < 40 mg/dL Kadınlarda < 50 mg/dL ya da düşük HDL-K için tedavi alıyor olmak
5. Kan Basıncı	$\geq 130/85$ mmHg Ya da antihipertansif tedavi alıyor olmak

2.3.2. Epidemiyoloji

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) verilerine göre 2011'den 2014'e kadar Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinlerin üçte birinden fazlasında ve gençlerin yaklaşık %17'sinde obezite saptanmıştır (43). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre ise dünya çapında obezite 1975'ten bu yana neredeyse üç katına çıkmıştır (44). Obezite eğilimlerine uygun olarak, yetişkinlerin yaklaşık %34'ünde metabolik sendrom vardır (45,46). Metabolik sendrom prevalansı, dünya çapında artan obezite oranlarıyla birlikte artmaya devam etmektedir.

2015 CDC verilerine göre ABD'de kalp hastalığı ve diyabet, ölüm nedenleri arasında halen 1. ve 7. sırada yer almaktadır (47). Metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür. Birlikte ortaya çıktığında, kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet prevalansı artmaktadır.

Türkiye’de metabolik sendrom araştırmasına yönelik TEKHARF ve METSAR çalışmaları mevcuttur. TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) verilerine göre, ülkemizde 30 yaş ve üzeri popülasyonda metabolik sendrom sıklığı %32,8 (erkeklerde %27, kadınlarda %38,6) bulunmuştur (48). METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) çalışmasında ise NCEP kriterlerine göre 20 yaş ve üzeri popülasyonda metabolik sendrom sıklığı %33,9 (erkeklerde %28, kadınlarda %39,6) olarak saptanmıştır. Kırsal ve kentsel kesimler arasında metabolik sendrom sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (49).

2.3.3. Etiyoloji

Metabolik sendrom, üzerinde son yıllarda araştırmalar yapılmasına rağmen altta yatan etioloji hala tam olarak anlaşılamamıştır.

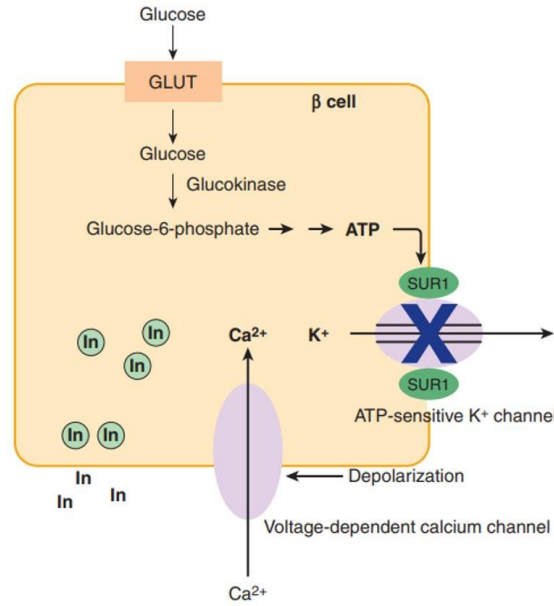
İnsülin direnci, yağ dokusu disfonksiyonu, kronik inflamasyon, oksidatif stres, sirkadiyen ritimde bozulma, bağırsak mikrobiyotası, genetik faktörler gibi birçok etken etiyojiden sorumlu tutulmuştur.

2.3.3.1. İnsülin Direnci

MetS, insülin direncinin sendromda nedensel rol oynamasından ötürü insülin direnci sendromu olarak da bilinmektedir (50, 51).

İnsülin direncini anlamak için, insülin etkisinin temelini ve sinyal yollarını anlamak gerekir. Normalde, beslenme sonrasında kan glukozu artar ve pankreas β hücrelerinden insülin salınımı uyarılır (Şekil 5). İnsülin, glukoz ile birlikte, glikoliz için dolaşımdan hücrelere glukoz alımını sağlar. Ayrıca karaciğer, kas veya yağ dokusunda glikojen oluşumunu hızlandırır. Bu, hepatik glukoneogenezin baskılanması ile sonuçlanır. Tüm bu fizyolojik süreçler, kan glukozunu normal bazal düzeye düşürmek içindir.

GLUT-4 (Glukoz taşıyıcı tip 4) esas olarak kas ve yağ dokusunda bulunan önemli bir glukoz taşıyıcısıdır. İnsülin salınımının uyarılması ile birlikte GLUT-4, glukozu hücre dışından hücre içine taşımak için sitozolden hücre zarına mobilize edilir. Bu, glukoz alımında ve kas glikojen sentezinde hız sınırlayıcı basamaktır (52,53).



Şekil 5. Pankreas β hücresinden glukozla uyarılan insülin salınımı (54)

İnsülin sadece glukoz metabolizmasını düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda lipid metabolizmasını da düzenler. İnsüline yanıt olarak lipogenez artarken, lipoliz inhibe edilir. Anormal bir durumda ya da insüline direnç varlığında, kan glukozundaki artışa yanıt olarak başlangıçta olması gereken insülin sekresyonunda kayıp olur (birinci faz) ve bu da yemek sonrası hiperglisemi ile sonuçlanır. Daha sonra, aşırı bir insülin yanıtı (ikinci faz), kronik hiperinsülinemiye neden olur. İnsüline yanıt veren dokular, insüline etkili bir şekilde duyarlı olamaz veya yanıt veremez. İnsülin aracılı glukoz alımı, glikoliz ve glikojen sentezi bozulmuştur. Zamanla, insülin direnci kötüleşir ve pankreas β hücreleri, yavaş yavaş apoptotik hale gelerek işlevlerini kaybederler (55,56). İnsülin olmayınca hiperglisemi devam eder. Bu nedenle, ileri evre tip 2 diyabet hastaları, kan şekerini normal seviyeye düşürebilmek için eksojen insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar. Hastalık ilerledikçe, geç dönemde şiddetli insülin direnci nedeniyle insülin enjeksiyonu dahi kan şekeri kontrolüne yardımcı olmayabilir. Diyet ve fiziksel aktivite gibi insülin duyarlılığını arttıran stratejiler veya β hücre fonksiyonunu iyileştirmek için alternatif tedavi stratejileri geliştirilmelidir.

2.3.3.2. Pankreatik β Hücre Disfonksiyonu

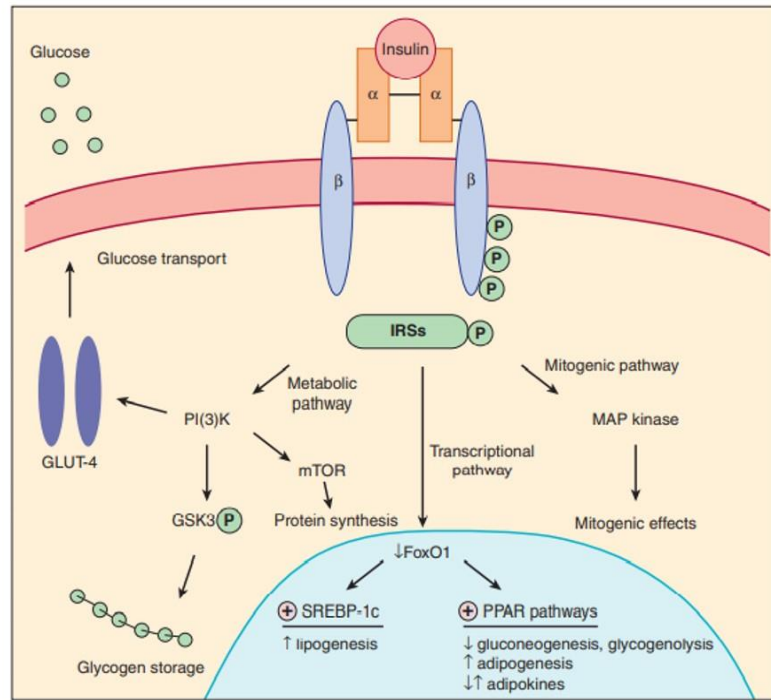
β hücre fonksiyonu metabolik sendrom ile yakından ilişkilidir. Cleveland kliniğinde yapılan bir araştırma, β hücre disfonksiyonunun cinsiyet, vücut yağ oranı, kan lipidleri, kan basıncı, insülin direnci ve glukoz metabolizmasından bağımsız olarak metabolik sendrom şiddeti ile yüksek oranda ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (57). Bu nedenle, β hücre

fonksiyonunu iyileştirmek metabolik sendromu iyileştirmek için önemli bir yaklaşım olabilir.

2.3.3.3. Protein Kinazlar Ve Fosfatazların Yol Açtığı Hücresel Disfonksiyon

İnsülin, hücre zarında bulunan insülin reseptörüne bağlanır; insülin reseptörü de tirozin kinazın uyarılmasını sağlar. Sonra, insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) ve IRS-2; fosfatidilinositol 3-kinazlar (PI3K) veya bir küçük GTPaz sınıfı (RAS) olan sinyal proteinlerini fosforile etmek için tirozin bölgelerinde toplanır ve fosforillenir. Bu, insülin aracılı aktivitelerde iki majör yoldur.

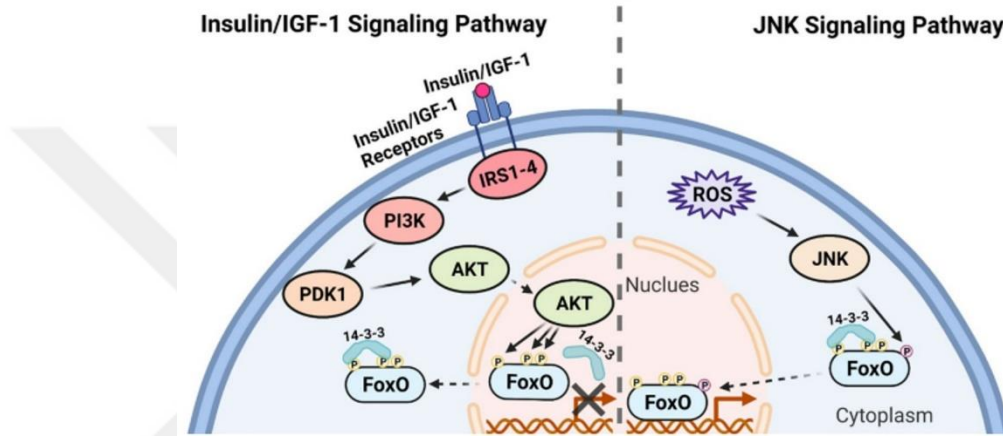
PI3K, AKT (kas protein sentezini tetiklemek üzere aktive olan proteinlerdir) yolağı, insülinin metabolik etkilerinin ana yolağıdır. Fosforillenmiş PI3K, fosfatidilinositol 4,5-bifosfattan (PIP2) fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat (PIP3) üretimini katalize eder. Süreç, fosfoinositide bağımlı protein kinaz (PDK1/PDK2) ve AKT'nin PIP3'e bağlanmasıyla sonuçlanır (58,59).



Şekil 6. İnsülin reseptörü sinyalleme modeli (60)

PDK1/PDK2 daha sonra AKT'yi fosforile eder. Böylece, insülinin GLUT4 translokasyonu, glikojen sentezi, protein sentezi ve lipogenez indüklenir. Apoptoz ve

hepatik glukoneogenez ise inhibe edilir. Bu metabolik etkilerin bazıları, FoxO1'in AKT fosforilasyonu yoluyla çalışır. FoxO1, bazı glukoneojenik ve lipojenik genlerin transkripsiyonundan sorumlu olan çekirdekteki bir proteindir. AKT tarafından fosforilasyon sonrasında, FoxO1 çekirdekten sitozole yer değiştirir; karaciğerde glukoz üretimini baskılar (61) (Şekil 7). Bu fosforilasyon olaylarının çoğu, insülin duyarlılığının göstergesi olarak değerlendirilir. RAS'tan mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolu, esas olarak insülinin mitogenez ve hücre büyümesi üzerindeki etkisine aracılık eder.



Şekil 7. FoxO regülasyonu için insülin/IGF-1 sinyal yolu (62).

İnsülin direnci varlığında, fosforilasyon sinyal yolu bozulur; bu da GLUT4 ekspresyonunun azalmasına veya translokasyon disfonksiyonuna yol açar. Sonuç olarak bozulmuş glukoz taşınması, glikojen depolanmasının baskılanması ve protein sentezinin inhibe edilmesi meydana gelir.

İnsülin direnci durumunda, hem GLUT4 translokasyonu hem de aktivasyonu etkilenir (63). İnsülin sinyal yolundaki bu eksiklikler, FoxO1'i çekirdeğe geri bırakır. Böylelikle glukoneojenik genlerin ekspresyonu ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL-K) salgısı artar (64).

İnsülin direnci farklı dokularda farklı sonuçlara yol açar. Merkezi sinir sistemindeki insülin direncinin, iştah üzerindeki etkisiyle obezitenin ana nedeni olduğu ortaya konmuştur. Yağ dokusundaki insülin direnci hiperlipidemi ve inflamasyona; karaciğer dokusundaki insülin direnci hiperglisemiye; kardiyak dokudaki insülin direnci kalp yetmezliğine; pankreas dokusundaki insülin direnci bozulmuş β hücre rejenerasyonuna yol açar. Ayrıca vasküler endoteldeki insülin direnci, hipertansiyona yatkınlık oluşturur ve glukoz

homeostazını bozar; iskelet kasındaki insülin direnci yaşam süresini kısaltır ve kemikteki insülin direnci de glukoz homeostozunu bozar (65).

İnsülin sinyalizasyonu fosfatazlar tarafından yönetilir. IRS-1 ve IRS-2'de fosforillenmiş tirozin kalıntıları, protein tirozin fosfataz 1B (PTP1B) ve T hücre proteini tirozin fosfataz (TCPTP) tarafından defosforile edilir; bu da insülin sinyalinin sona ermesi ile sonuçlanır. Bu iki fosfatazın, insülin sinyali üzerindeki inhibitör etkileri nedeniyle potansiyel terapötik hedef olabileceği düşünülmektedir (66).

Pankreasta bulunan FoxO1 proteini, β hücre farklılaşmasını ve insülin salgılanmasını teşvik eder (67). Tip 2 diyabetteki hiperinsülinemiye katkıda bulunur. Fosforillenmiş FoxO1-S253; protein fosfataz 2A (PP2A), MAPK fosfataz-3 (MKP3) veya nükleer fosfataz SCP4 ile defosforile edilebilir. Bu protein fosfatazların aktivitelerinin baskılanması, FoxO1-S253 fosforilasyonunu, FoxO1'in baskılanmasını ve hepatik glukoz üretimini artırabilir (68).

2.3.3.4. IRS-1 Ve IRS-2 Gen Ekspresyonunun Baskılanması

IRS-1 ve IRS-2 insülin sinyal yolağında önemli rollere sahiptir. Hem IRS-1 hem de IRS-2'nin sistemik olarak silinmesi farelerde embriyonik ölüme neden olmuştur (69). IRS-1 ve IRS2'nin farklı dokulardaki işlev bozukluğu, lokal ve sistemik insülin direncine yol açar. Bu da metabolik hastalıkların patogenezinde rol oynar. Örneğin, kalpteki IRS-1 ve IRS-2 kaybı, bozulmuş insülin sinyal yolağına ve kalp yetmezliğine neden olur.

Kronik hiperinsülineminin, p38'i (p38 α MAPK mitojenle aktive olan protein kinazı) aktive ederek IRS-1 ve IRS-2 proteinlerini azalttığı ve sonuç olarak insülin direncine yol açtığı öne sürülmüştür (70). İnsülin direnci, IRS-1'in aracılık ettiği glukoz alımını bozar. Ancak IRS-2'nin aracılık ettiği böbrek proksimal tübüllerinden tuz Emilimi korunmuştur. Artmış sodyum yükü hipertansiyona yatkınlık oluşturur (71).

2.3.3.5. Oksidatif Stres Ve Glukoz Toksisitesi

Serbest oksijen radikallerinin (ROS) üretimi ve yıkımı arasındaki dengesizlik olarak tanımlanan oksidatif stres, metabolik sendrom ile yakından ilişkilidir ve kanserojen, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalığa yol açar (72).

Artmış düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K) ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K) seviyeleri, oksidatif stres ortamında sıklıkla gözlenmektedir.

Oksijenli solunum mitokondride meydana gelir; trikarboksilik asit (TCA) döngüsünden üretilen indirgenmiş moleküller, adenosin trifosfat (ATP) üretmek için oksijeni ve elektron taşıma zinciri (ETC) yoluyla da suyu kullanır. Tüketilen oksijenin %2 kadarının, mitokondri tarafından normal bir durumda anti-oksidatif sistem tarafından kullanılabilen reaktif oksijen radikallerine (ROS) dönüştürüldüğü tahmin edilmektedir (73). Yüksek enerjili bir diyet, yan ürün olarak aşırı ROS oluşturur ve aktif bir ETC ile sonuçlanan mitokondrinin metabolik yükünü artırır. ROS, normal hücresel sinyalleşmeyi ve metabolik süreçleri etkileyen mitokondriyal hasara yol açar.

Metabolik sendromda artan oksidatif stres ile NADPH oksidaz alt birimlerinin aşırı üretimi arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Anormal ROS oluşumu, pre-adiposit proliferasyon ve farklılaşma yoluyla adipogenezi indüklemektedir. Bu da obezite ve metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunmaktadır. ROS sadece tetikleyici olarak değil, aynı zamanda obezitenin sonucu olarak da işlev görmektedir. Obezite, NADPH oksidaz aktivasyonu yoluyla sistemik oksidatif strese, adipositlerde endoplazmik retikulum (ER) stresine ve yüksek yağlı, yüksek karbonhidratlı diyet ve baskılanmış anti-oksidatif sistemin ardından aşırı ROS üretimine neden olmaktadır (74,75).

Metabolik hastalıktaki oksidatif stres, diyabet ve kardiyovasküler hastalığa yol açar.

Yüksek glukoz seviyeleri, ROS üretiminde artış ve insülin direnci gibi mitokondriyal işlev bozukluğuna neden olur. ROS ayrıca β hücre disfonksiyonuna, proliferasyon ve büyümede defekte yol açar.

2.3.3.6. Obezite ve Lipid Toksisitesi

Obezite; kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve kanser gibi çeşitli kronik hastalıklarla yakından ilişkilidir. Aşırı beslenme ve fiziksel aktivite azlığı, enerji alımlarının enerji harcamalarını aştığı bir enerji dengesizliğine neden olur. Bu da bireylerde yağ depolanması ile sonuçlanır. Sık rastlanılan esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA), insülin direncine ve inflamasyona yol açar. Palmitat gibi doymuş yağ asitleri; IRS1, IRS2 tirozin fosforilasyonunu azaltır, FoxO1 aktivitesini artırır ve protein kinaz C (PKC) ve c-Jun N-terminal kinaz (JNK) gibi hücre içi protein kinazların aktivasyonu ile serin/treonin fosforilasyonunu indükler (76).

Adipoz doku; beyin, bağışıklık hücreleri gibi diğer farklı dokularla iletişim kurabilen bazı adipokinler salgılayabilir. Örneğin, leptin adipositler tarafından salgılanır ve beyne

tokluk sinyali verir. Normalde, yağ hücreleri genişledikçe, yeme davranışının sona erdiğini belirtmek için beyne daha fazla leptin salgılanır. Ancak obez bireylerde insülin direncine benzer şekilde leptin direnci gelişebilir. Bu kişilerde yüksek leptin seviyeleri bile tokluk oluşturamaz (77).

Obezite gelişimi sırasında yağ dokusunun büyümesiyle, sempatik sinir sistemini uyaran ve kan basıncını artıran anjiyotensinojen (anjiyotensin II'nin öncülü) salınımı artar (78,79). Anjiotensinojenin karaciğerde FoxO1 hedef geni olduğu ileri sürülmektedir (80). Bu nedenle, insülin baskılı FoxO1'in inaktivasyonu, sempatik sinir sistemini uyaran ve kan basıncını artıran anjiotensin II üretimine neden olur.

2.3.3.7. Kronik İnflamasyon

Obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve diğer metabolik sendrom ile ilişkili kronik hastalıklarda, kronik düşük dereceli inflamasyon gözlenmiştir. İmmün hücrelerin bu patogeneizde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.

Metabolik bozukluklar immün sistemi uyarır; yağ, karaciğer, pankreas ve vasküler dokularda immün hücreler aktive olur. TNF- α , IL-6, IL-1b gibi plazma inflamatuvar belirteçler artar. İmmün hücreler arasında makrofajların aktivasyonunun lokal ve sistemik kronik inflamasyonda önemli rol oynadığı görülmektedir (81,82,83).

Adipoz doku makrofajlarının adipoz inflamasyon ve sistemik inflamasyona önemli bir katkıda bulundukları gösterilmiştir. Adipoz sadece yağ depolamakla görevli değildir, aynı zamanda güçlü bir otokrin ve endokrin organdır. Yağ depolama durumunda, yağ hücreleri sadece adipokinleri değil, aynı zamanda TNF- α ve MCP1 (Monosit kemoatraktan protein 1) gibi sitokinleri de salgılar. Bu sinyaller dolaşımdaki monositleri çekerek onları yağ dokusuna alır. Burada monositler, adipoz dokuya geçerek burada makrofajlara farklılaşırlar. Farklı makrofaj alt grupları, hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar fonksiyon gösterir. Makrofajlar tarafından üretilen TNF- α pro-inflamatuvar süreci başlatırken IL-14 ve IL-10 salınımıyla da anti-inflamatuvar devam eder. TNF- α insülin duyarlılığını azaltır.

Adipoz dokudaki lokal inflamatuvar yanıtın önce lokal insülin direncine yol açtığı, sonrasında sistemik inflamasyona ve sistemik insülin direncine katkıda bulunduğunu gösterilmiştir. Makrofajlar tarafından yönetilen pro-inflamatuvar süreç, anti-inflamatuvar sürece değiştirilirse inflamasyon tersine çevrilebilir ve insülin direnci iyileştirilebilir (84).

2.3.3.8. Sirkadiyen Ritim

İnsan vücudu, birçok fizyolojik sürecin ritmini 24 saatlik bir döngü ile kontrol altına almaya çalışır. Bu biyolojik saat; güneş, sıcaklık gibi dış faktörlerden etkilenmektedir.

Uykusuzluk çeken bireylerde obeziteye yatkınlık daha fazla bulunmuştur. Obez farelerde sirkadiyen ritmin bozulduğu gösterilmiştir. Yine sirkadiyen ritmi bozulan farelerin aşırı yağlı diyetle beslendikleri ve daha fazla kilo aldıkları saptanmıştır. Bu da insülin direncinde artış ile sonuçlanmıştır (84).

2.3.3.9. Bağırsak Mikrobiyotası

Obez kişilerde bağırsak mikrobiyotasında dengesizlik gözlenmiştir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, metabolik ve inflamatuvar homeostaz ile ilişkili çeşitli epigenetik gen ekspresyonunu etkilemektedir (85).

Aşırı yağlı beslenme bağırsak mikrobiyotasını bozar ve inflamasyona neden olur (86). Ayrıca, aşırı yağlı beslenme inülin eksikliğine yol açmaktadır. İnülin, fruktan olarak doğal bir polisakkarittir ve çözünür bir lif türüdür. İnülin, mikrobiyota aracılı bağırsak dokusunun homeostazını destekleyen ayrıca inflamasyonu ve metabolik sendrom gelişmesini önleyen önemli bir bileşendir (87). İnülin ile beslenmenin, yağlı diyetin mikrobiyota üzerindeki olumsuz etkilerini önemli ölçüde sınırladığı ve daha çeşitli mikrobiyal popülasyonlara yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca yağ asidi oksidasyonunda artışa ve yağ asidi sentezinde baskılanmaya neden olduğu ortaya konmuştur (88).

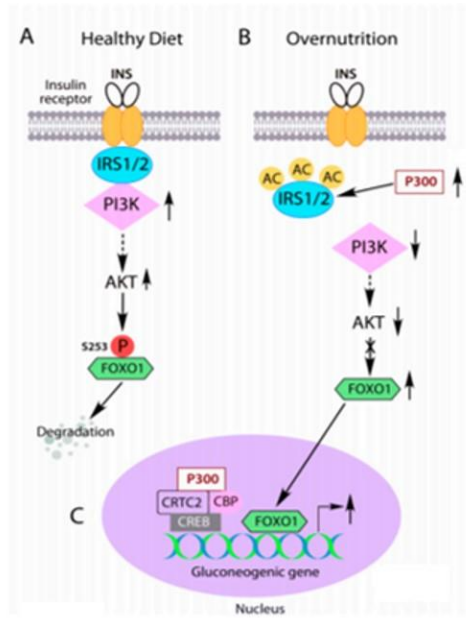
Probiyotik takviyesinin, diyetle ilişkili metabolik sendromu önlemede etkili olduğu düşünülmektedir. Aşırı yağlı diyetle beslenen farelerde probiyotik takviyesinin metabolik sendromu geriletmediği gösterilmiş. Ayrıca aşırı yağlı diyet ile bozulan bağırsak mikrobiyotasının normal diyetle beslenen farelerinkine benzer olarak yeniden oluştuğu gözlenmiştir (89). Probiyotik takviyesi, lipid düzeylerinde iyileşme ve insülin duyarlılığının artırılması yoluyla hipertansiyona da fayda sağlamaktadır (90).

2.3.3.10. Genetik Ve Epigenetik Faktörler

Gen yapısı ve fonksiyonu çevresel faktörlerden etkilenebilir. Gen dizileme ve düzenleme teknikleri gelişmeye devam ettikçe, gen teşhisi, düzenlemesi ve tedavisinde daha fazla araştırma ve uygulama mümkün olacaktır. Son yıllarda gen-beslenme ilişkisi (nutrigenomik) oldukça ilgi görmüştür. IRS1-rs2943641 TT genotipine sahip kadınlarda,

dolaşımdaki 25-hidroksi vitamin-D düzeyi daha yüksek olduğunda insülin direncinde ve tip 2 diyabet riskinde azalma gösterilmiştir (91).

IRS proteini tirozin ve treonin/serin fosforilasyonu, insülin duyarlılığını belirleyebilir. Aşırı yağlı diyetle beslenme, biri p300 olan bir dizi proteinin asetilasyonunu artırabilir. Bu, FoxO1 aracılı gen ekspresyonunu artıran, IRS1 ve IRS2'yi asetilleyen ve ardından insülin reseptörleri ile IRS etkileşimini bozarak insülin direncine neden olan global bir transkripsiyonel kofaktördür. Özetle vücuda alınan besinler, proteinleri değiştirebilir; metabolizma kontrolünde bu proteinlerin işlevlerini düzenleyebilir (92,93).



Şekil 8. P300 tarafından IRS asetilasyonunun, insülin direnci etkisi (94)

2.3.3.11. Beslenme Etkileri

Beslenme, metabolik sendrom için önemli bir çevresel faktördür.

Sağlıklı erkeklerde yapılan bir çalışmada, aşırı beslenmenin yol açtığı ilk olayın oksidatif stres olabileceği, ancak inflamatuvar veya endoplazmik retikulum stresi olmadığı, bunun da kısmen GLUT4'ün karbonilasyonunu ve inaktivasyonunu teşvik ederek insülin direncine yol açtığı ileri sürülmüştür (95).

Yapılan bir diğer çalışmada, düşük kalorili, düşük proteinli, düşük karbonhidratlı ancak yüksek yağlı bir diyet olan 4 günlük oruç taklit diyetinin (FMD: fasting mimicking diet), hem tip 1 hem de 2 diyabetik fare modellerinde ve ayrıca tip 1 diyabet hastalarında β

hücre rejenerasyonunu desteklediği, insülin sekresyonunu ve glukoz homeostazını düzelttiğini ortaya konmuştur. Altta yatan mekanizma muhtemelen açlık koşullarının PKA (Protein Kinaz A) ve mTOR (mammalian target of rapamycin kinase: rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) aktivitesinin azalması, Sox2 ve Ngn3 ekspresyonunu indüklenmesi ve pankreas adacık hücrelerinde insülin üretiminin artması ile ilgilidir (96).

Doymuş veya doymamış yağlar, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık komplikasyonları üzerinde farklı sonuçlara yol açabilir. Frank Hu'nun ekibi, doymuş yağ asidinden alınan enerjinin %5'inin, eşdeğer enerji olacak şekilde çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA: Polyunsaturated Fatty Acid), tekli doymamış yağ asitleri (MUFA: Monounsaturated Fatty Acid) ve yüksek kaliteli karbonhidrat (tam tahıllar, ancak rafine nişastalar ya da ilave şekerler değil) ile değiştirmenin kardiyovasküler hastalık riski azaltabileceğini ortaya koymuştur (kardiyovasküler riskte azalma sırasıyla %25, %15 ve %9 olarak bulunmuştur) (97). Ayrıca, çoklu doymamış yağların, kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyondan koruyucu faydalarının olduğu bulunmuştur (98).

Polifenol gibi diyet takviyelerinin uzun süreli kullanılması, metabolik hastalıklar için ek yarar sağlayabilir. Polifenoller, insülin direnci durumundaki bozulmuş glukoz homeostazını iyileştirebilir ve hipolipidemik etkiler gösterebilir (99). Bununla birlikte, aşırı dozda kullanımları ciddi probleme yol açabilir. Fazla tüketilen makro besinlerin hücresel düzeyde olumsuz etkileri vardır. Ayrıca mikro besinler, birçok metabolik süreçte ve enzimatik aktivitede görev almaktadır. Örneğin selenyum (Se), diyabet ve insülin direnci de dahil olmak üzere selenyum eksikliği olan patolojik durumları önlemek için takviye olarak önerilmektedir. Ancak bu mikrobesein doz aşımının ROS'u arttırdığı ve hepatik insülin duyarlılığını bozduğu ortaya konmuştur (100).

2.3.4. Tedavi

MetS tedavisinde öncelikle yaşam tarzı değişikliği, kilo kontrolünün sağlanması ve fiziksel egzersiz önerilmektedir. Fiziksel egzersiz ile birlikte kaslarda yapısal değişiklikler meydana gelir, liflerdeki mitokondri sayısı artar, kas dokudaki insülin direncinin tersine çevrilmesiyle beraber irisin gibi metabolik olarak faydalı hormon salgısı artar ve postprandiyal hepatik lipogenezde azalma olur (101). Uygun diyet ve fiziksel egzersiz ile birlikte kilo kontrolünün sağlanması, metabolik sendromdaki bozuklukların düzeltilmesi açısından önemlidir. Bu sayede diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski de azaltılmış olur. Yaşam tarzı değişikliğinin yetersiz olduğu durumlarda ise medikal tedavi düşünülmelidir.

Yüksek LDL-K düzeyini kontrol altına almak için statinler, hipertrigliseridemi kontrolü için fibratlar ve hiperglisemik bireylerde metformin tedavisi kullanılabilir. Hipertansif bireylerde tansiyon regülasyonunun sağlanması önemlidir. Riskli hastalarda, ateroembolik komplikasyonları önlemek amacıyla düşük doz asetilsalisilat önerilir (102,103).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

“Hashimoto Tiroiditli Kadın Hastalarda Metabolik Sendrom Sıklığı” isimli tez konusu Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.03.2022 tarihinde E-40465587-050.01.04-362 sayılı kararı ile çalışmaya uygun görülmüştür ve 2022/57 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı ve onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

3.2. Hasta Seçimi ve Çalışma Protokolü

Araştırmamıza Ocak 2021- Ocak 2022 yılları arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Poliklinikleri’nde Hashimoto tiroiditi tanısı konan 18-45 yaş aralığında, Hashimoto tiroiditi dışında ek hastalığı olmayan 94 kadın hasta ve bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan 40 sağlıklı kadın kontrol grubu olmak üzere toplam 134 kişi dahil edildi. Hashimoto grubundaki 94 hasta TSH düzeylerine göre ötiroid, subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidi olarak üç gruba ayrıldı. TSH düzeyi $\leq 4,5$ mU/L olan hastalar ötiroid grupta, TSH düzeyi 4,5-10 mU/L aralığında olan hastalar subklinik hipotiroidi ve TSH düzeyi ≥ 10 mU/L olan hastalar da aşikar hipotiroidi grubunda yer aldı. Hasta grubundaki 94 hastanın 39’u ötiroid grupta, 30’u subklinik hipotiroidi grubunda ve 25’i aşikar hipotiroidi grubundaydı.

Çalışmaya bahsedilen yaş grubu dışındaki hastalar, gebeler, kronik hastalığı olanlar dahil edilmedi. Hasta grubunun ve kontrol grubunun boy, kilo, bel çevresi ve kan basıncı ölçülerek kaydedildi; tiroid fonksiyon testleri, tiroid antikorları, açlık kan şekeri, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve total kolesterol kan düzeyleri, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri çalışıldı.

Kan basıncı ölçümleri vizit sırasında hasta otururken, en az 5 dakika istirahat ettikten sonra kol bir yere dayanmış ve rahat bir şekilde iken (Omron M6 Comfort, 22x42 cuff) yapıldı. Bel çevresi ölçümü ise, kişi ayakta dururken, alt kaburga sınırından sonraki belin en ince yerinden mezura ile ölçüldü. Beden kitle indeksi kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünerek hesaplandı. BKİ değeri 18-25 kg/m² arasında

normal kilolu, 25,1-29,9 kg/m² arasında fazla kilolu ve >30kg/m² üzerindeyse obez olarak değerlendirildi (104).

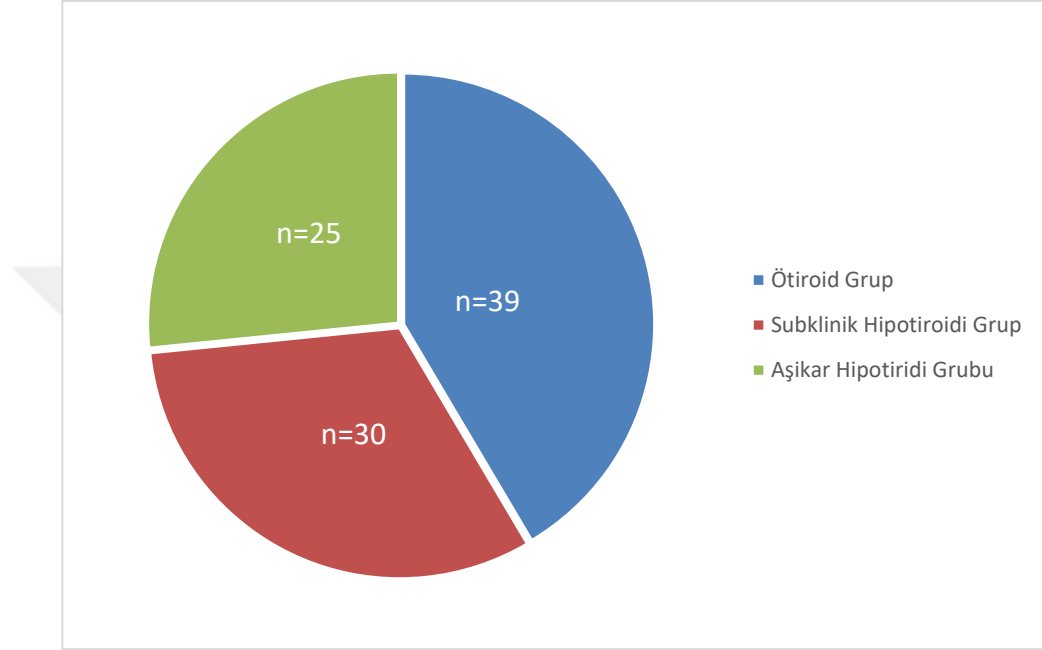
Hastalarda MetS tanısı için NCEP/ATP III kriterleri referans alındı.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analiz aşamasında SPSS 22,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Grupların normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov – Smirnov testi ile belirlenmiştir. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t Test, sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testinden yararlanılmıştır. Metabolik sendromu etkileyen faktörleri öngörmede lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Backward (geriye doğru eleme) yöntemiyle model kurulmuştur. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hasta grubuna toplam 94 hasta dahil edilmiş olup yaş ortalaması $34,03 \pm 7,68$ 'dir. Hasta grubunun 39'u ötiroid, 30'u subklinik hipotiroidi ve 25'i aşikar hipotiroididir. Kontrol grubunda ise 40 kişi seçilmiş olup yaş ortalaması $27,28 \pm 5,68$ 'dir.



Şekil 9. Hasta grubunun dağılımı

Ötiroid gruptaki hastaların sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Ötiroid Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları (n=39)

Değişkenler	Ort±SS	Medyan (Min-Max)
Yaş (yıl)	33,28±7,85	35 (18-45)
Boy (cm)	159,74±5,74	160 (147-170)
Kilo (kg)	68,74±15,37	64 (43-109)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	26,89±5,68	25,55 (19,56-42,05)
Bel Çevresi (cm)	88,26±13,40	87 (67-116)
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	91,80±7,79	93 (72-108)
Kolesterol (mg/dL)	199,46±43,69	202 (122-296)
Trigliserid (mg/dL)	91,54±36,74	83 (40-209)
LDL-K (mg/dL)	126,57±36,87	130 (63-211)
HDL-K (mg/dL)	54,33±11,14	52,1 (36-85)
TSH (mU/L)	2,61±1,11	2,78 (0,84-4,45)
ALT (U/L)	15,56±6,31	14 (8-35)
AST (U/L)	18,21±5,53	17 (10-36)
Üre (mg/dL)	21,54±4,58	21 (12-31)
Kreatinin (mg/dL)	0,65±0,09	0,65 (0,42-0,89)
Sistolik Tansiyon (mmHg)	117,18±12,55	120 (90-150)
Diyastolik Tansiyon (mmHg)	75,77±9,77	75 (50-95)
	n	%
Aile Öyküsü		
Var	15	38,5
Yok	24	61,5
Sigara Kullanımı		
Var	7	17,9
Yok	32	82,1
Alkol Kullanımı		
Var	1	2,6
Yok	38	97,4

Subklinik hipotiroidi grubundaki hastaların sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Subklinik Hipotiroidi Hastalarının Sosyodemografik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları (n=30)

Değişkenler	Ort±SS	Medyan (Min-Max)
Yaş (yıl)	34,97±8,01	35 (21-45)
Boy (cm)	161,33±5,52	161,5 (151-172)
Kilo (kg)	72,93±17,06	71 (43-105)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	28,05±6,75	27,73 (17,44-43,85)
Bel Çevresi (cm)	89,97±15,69	92 (60-117)
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	94,03±6,22	93 (81-108)
Kolesterol (mg/dL)	202,97±45,17	192 (116-328)
Trigliserid (mg/dL)	112,3±64,96	83 (41-312)
LDL-K (mg/dL)	123,47±33,65	118,5 (70-195)
HDL-K (mg/dL)	53,92±8,99	54,35 (37,8-72,2)
TSH (mU/L)	6,22±0,84	6,1 (4,61-8,1)
ALT (U/L)	17,5±10,5	14,5 (5-50)
AST (U/L)	18,23±6,31	17,5 (11-38)
Üre (mg/dL)	23,33±4,65	23 (13-34)
Kreatinin (mg/dL)	0,69±0,10	0,70 (0,51-0,94)
Sistolik Tansiyon (mmHg)	123,0±14,60	122,5 (100-160)
Diastolik Tansiyon (mmHg)	75,0±7,54	75 (60-90)
	n	%
Aile Öyküsü		
Var	9	30,0
Yok	21	70,0
Sigara Kullanımı		
Var	6	20,0
Yok	24	80,0
Alkol Kullanımı		
Var	1	3,3
Yok	29	96,7

Aşık ar hipotiroidi grubundaki hastaların sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 5. Aşık ar Hipotiroidi Hastalarının Sosyodemografik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları (n=25)

Değişkenler	Ort±SS	Medyan (Min-Max)
Yaş (yıl)	34,08±7,19	35 (19-45)
Boy (cm)	159,64±6,78	159 (145-171)
Kilo (kg)	70,88±13,16	71 (42-103)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27,96±5,74	27,94 (18,68-39,24)
Bel Çevresi (cm)	90,76±15,78	91 (61-119)
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	92,56±10,20	92 (71-122)
Kolesterol (mg/dL)	211,48±46,74	196 (90-309)
Trigliserid (mg/dL)	116,70±67,10	99 (25-282)
LDL-K (mg/dL)	131,62±35,21	123 (39-207)
HDL-K (mg/dL)	53,29±13,69	50 (21,9-80,9)
TSH (mU/L)	25,78±38,52	11,36 (10,37-150)
ALT (U/L)	27,32±25,89	17 (8-97)
AST (U/L)	26,36±18,54	18 (13-77)
Üre (mg/dL)	23,84±5,40	23 (15-35)
Kreatinin (mg/dL)	0,67±0,09	0,66 (0,53-0,83)
Sistolik Tansiyon (mmHg)	117,6±15,49	115 (90-150)
Diyastolik Tansiyon (mmHg)	75,4±9,46	70 (60-100)
	n	%
Aile Öyküsü		
Var	8	32,0
Yok	17	68,0
Sigara Kullanımı		
Var	3	12,0
Yok	22	88,0
Alkol Kullanımı		
Var	1	4,0
Yok	24	96,0

Kontrol grubundaki katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları (n=40)

Değişkenler	Ort±SS	Medyan (Min-Max)
Yaş (yıl)	27,28±5,68	27 (19-43)
Boy (cm)	163,03±6,08	163,5 (150-176)
Kilo (kg)	60,55±8,72	58,5 (47-85)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	22,89±3,96	22,12 (17,5-34,62)
Bel Çevresi (cm)	76,0±9,73	74,5 (58-105)
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	90,98±5,92	92 (75-101)
Kolesterol (mg/dL)	179,78±33,84	176,5 (108-267)
Trigliserid (mg/dL)	92,58±57,45	67 (41-266)
LDL-K (mg/dL)	104,68±31,20	102 (49-194)
HDL-K (mg/dL)	56,64±9,57	55,2 (32,5-78,0)
TSH (mU/L)	2,20±0,81	2,18 (0,7-4,5)
ALT (U/L)	14,18±8,12	12 (6-39)
AST (U/L)	17,18±4,03	16,5 (9-28)
Üre (mg/dL)	22,0±5,23	22 (13,35)
Kreatinin (mg/dL)	0,65±0,09	0,64 (0,51-0,86)
Sistolik Tansiyon (mmHg)	112,25±11,71	110 (90-135)
Diyastolik Tansiyon (mmHg)	69,38±7,53	70 (55-80)
	n	%
Aile Öyküsü		
Var	9	22,5
Yok	31	77,5
Sigara Kullanımı		
Var	2	5,0
Yok	38	95,0
Alkol Kullanımı		
Var	-	-
Yok	40	100,0

Hasta grubu ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar bulguları karşılaştırılması Tablo 7’de özetlenmiştir. Hasta grubunda yaş, kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kolesterol, trigliserid, LDL-K, TSH, ALT, sistolik ve diyastolik tansiyon kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$). Boy ise istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşüktür ($p=0,014$). Açlık kan şekeri, HDL-K, AST, üre, kreatinin, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanımı açısından önemli bir fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 7. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları Karşılaştırılması

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
Değişkenler	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	
Yaş (yıl)	34,03±7,68	35 (18-45)	27,28±5,68	27 (19-43)	<0,001*
Boy (cm)	160,22±5,95	160 (145-172)	163,03±6,08	163,5 (150-176)	0,014**
Kilo (kg)	70,65±15,33	69,5 (42-109)	60,55±8,72	58,5 (47-85)	<0,001*
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27,54±6,01	27,44 (17,44-43,85)	22,89±3,96	22,12 (17,5-34,62)	<0,001*
Bel Çevresi (cm)	89,47±14,68	90 (60-119)	76,0±9,73	74,5 (58-105)	<0,001*
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	92,71±8,04	93 (71-122)	90,98±5,92	92 (75-101)	0,220**
Kolesterol (mg/dL)	203,78±44,76	196 (90-328)	179,78±33,84	176,5 (108-267)	0,002*
Trigliserid (mg/dL)	104,87±56,21	84 (25-312)	92,58±57,45	67 (41-266)	0,029*
LDL-K (mg/dL)	126,92±35,19	123 (39-211)	104,68±31,20	102 (49-194)	0,001**
HDL-K (mg/dL)	53,92±11,16	52,55 (21,9-85,0)	56,64±9,57	55,2 (32,5-78,0)	0,182**
TSH (mU/L)	9,92±21,86	5,7 (0,84-150)	2,20±0,81	2,18 (0,7-4,5)	<0,001*
ALT (U/L)	19,31±15,74	15 (5-97)	14,18±8,12	12 (6-39)	0,008*
AST (U/L)	20,38±11,25	18 (10-77)	17,18±4,03	16,5 (9-28)	0,305*
Üre (mg/dL)	22,72±4,89	22 (12-35)	22,0±5,23	22 (13,35)	0,357*

Kreatinin (mg/dL)	0,67±0,10	0,64 (0,42-0,94)	0,65±0,09	0,64 (0,51-0,86)	0,161*
Sistolik Tansiyon (mmHg)	119,15±14,14	120 (90-160)	112,25±11,71	110 (90-135)	0,014*
Diastolik Tansiyon (mmHg)	75,43±8,94	75 (50-100)	69,38±7,53	70 (55-80)	<0,001*
	n	%	n	%	
Aile Öyküsü					
Var	32	34,0	9	22,5	0,262***
Yok	62	66,0	31	77,5	
Sigara Kullanımı					
Var	16	17,0	2	5,0	0,112***
Yok	78	83,0	38	95,0	
Alkol Kullanımı					
Var	3	3,2	-	-	0,554***
Yok	91	96,8	40	100,0	

*Mann-Whitney U testi, **Student-t testi, ***Ki-kare testi

Metabolik sendrom sıklığı hasta grubunda %22,3 (n=21) olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise %5(n=2) olarak saptanmıştır. Metabolik sendrom varlığına ve metabolik sendrom tanı kriterlerine göre grupların karşılaştırılması Tablo 8’de gösterilmiştir. Aşikar hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda metabolik sendrom varlığı ve açlık kan şekeri yüksekliği tespit edilmiştir (sırasıyla p=0,003; p=0,045). Bütün hasta gruplarında bel çevresi ≥88 cm olanların oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksektir (p<0,001). Subklinik hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda daha yüksek hipertansiyon sıklığı mevcuttur (p=0,029). Trigliserid yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü açısından gruplar arasında önemli bir fark yoktur (p>0,05).

Tablo 8. Metabolik Sendrom Varlığına ve Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine Göre Grupların Karşılaştırılması

	Ötiroid Grup	Subklinik Hipotiroidi Grup	Aşıkarpotiridi Grubu	Kontrol Grubu	p
Metabolik Sendrom Var	4 (10,3) ^{a,b}	8 (26,7) ^{a,b}	9 (36,0) ^b	2 (5,0) ^a	0,003
Metabolik Sendrom Yok	35 (89,7) ^{a,b}	22 (73,3) ^{a,b}	16 (64,0) ^b	38 (95,0) ^a	
AKŞ<100 (mg/dL)	33 (84,6) ^{a,b}	25 (83,3) ^{a,b}	19 (76,0) ^b	39 (97,5) ^a	0,045
AKŞ≥100 (mg/dL)	6 (15,4) ^{a,b}	5 (16,7) ^{a,b}	6 (24,0) ^b	1 (2,5) ^a	
Bel Çevresi <88 (cm)	21 (53,8) ^a	13 (43,3) ^a	10 (40,0) ^a	36 (90,0) ^b	<0,001
Bel Çevresi ≥88 (cm)	18 (46,2) ^a	17 (56,7) ^a	15 (60,0) ^a	4 (10,0) ^b	
Trigliserid <150 (mg/dL)	36 (92,3)	25 (83,3)	19 (76,0)	34 (85,0)	0,335
Trigliserid ≥150 (mg/dL)	3 (7,7)	5 (16,7)	6 (24,0)	6 (15,0)	
HDL-K<50 (mg/dL)	16 (41,0)	9 (30,0)	11 (44,0)	8 (20,0)	0,127
HDL-K≥50 (mg/dL)	23 (59,0)	21 (70,0)	14 (56,0)	32 (80,0)	
HT var	10 (25,6) ^{a,b}	11 (36,7) ^b	7 (28,0) ^{a,b}	3 (7,5) ^a	0,029
HT yok	29 (74,4) ^{a,b}	19 (63,3) ^b	18 (72,0) ^{a,b}	37 (92,5) ^a	

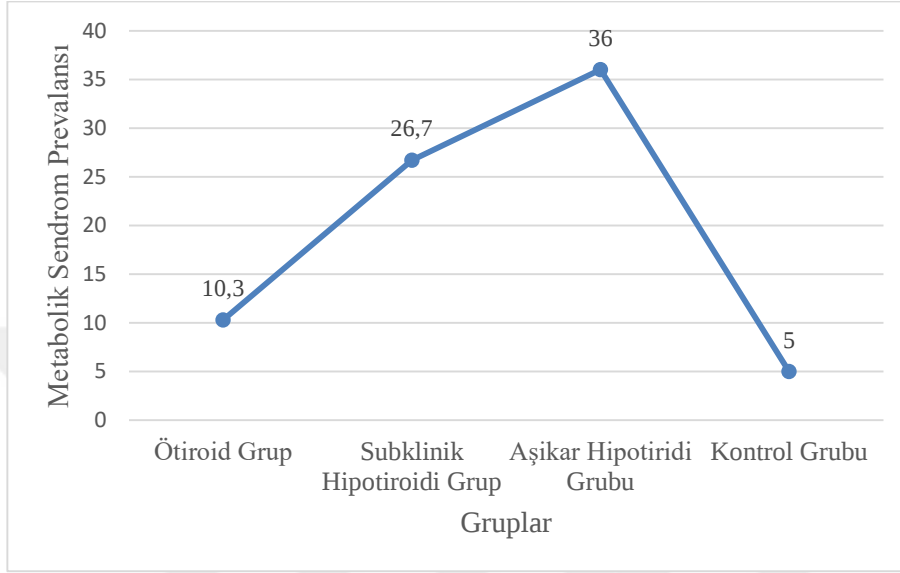
Metabolik sendrom varlığına ve metabolik sendrom tanı kriterlerine göre hasta grupların kontrol grupları ile karşılaştırılması Tablo 9’da gösterilmiştir. Subklinik ve aşıkarpotiridi gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek oranda metabolik sendrom varlığı saptanmıştır (sırasıyla p=0,012; p=0,002). Ötiroid grup ile kontrol grubu arasında metabolik sendrom sıklığı açısından önemli fark yoktur (p>0,432). Aşıkarpotiridi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda hiperglisemi sıklığı mevcuttur (p=0,011). Bel çevresi ≥88 cm olanların yüzdesi hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksektir (p<0,001). Hasta grupları ile kontrol grubu arasında hipertrigliseridemi ve HDL-K düşüklüğü açısından istatistiksel olarak önemli fark yoktur (p>0,05). Subklinik ve

aşık ar hipotiroidi gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek oranda hipertansiyon varlığı saptanmıştır (sırasıyla $p=0,007$; $p=0,036$).

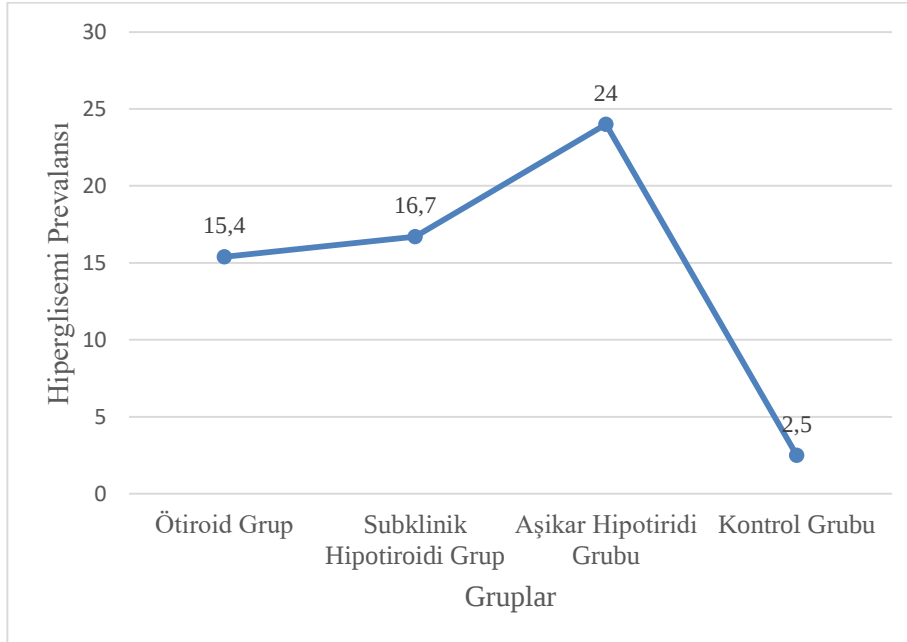
Tablo 9. Metabolik Sendrom Varlığına ve Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine Göre Hasta Gruplarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

	Ötiroid Grup	Subklinik Hipotiroidi Grup	Aşık ar Hipotiridi Grubu	Kontrol Grubu
Metabolik Sendrom Var	4 (10,3)	8 (26,7)	9 (36,0)	2 (5,0)
Metabolik Sendrom Yok	35 (89,7)	22 (73,3)	16 (64,0)	38 (95,0)
p (vs. kontrol)	0,432	0,012	0,002	-
AKŞ<100 (mg/dL)	33 (84,6)	25 (83,3)	19 (76,0)	39 (97,5)
AKŞ≥100 (mg/dL)	6 (15,4)	5 (16,7)	6 (24,0)	1 (2,5)
p (vs. kontrol)	0,057	0,077	0,011	-
Bel Çevresi <88 (cm)	21 (53,8)	13 (43,3)	10 (40,0)	36 (90,0)
Bel Çevresi ≥88 (cm)	18 (46,2)	17 (56,7)	15 (60,0)	4 (10,0)
p (vs. kontrol)	<0,001	<0,001	<0,001	-
Trigliserid <150 (mg/dL)	36 (92,3)	25 (83,3)	19 (76,0)	34 (85,0)
Trigliserid ≥150 (mg/dL)	3 (7,7)	5 (16,7)	6 (24,0)	6 (15,0)
p (vs. kontrol)	0,481	1,000	0,513	-
HDL-K<50 (mg/dL)	16 (41,0)	9 (30,0)	11 (44,0)	8 (20,0)
HDL-K≥50 (mg/dL)	23 (59,0)	21 (70,0)	14 (56,0)	32 (80,0)
p (vs. kontrol)	0,074	0,494	0,074	-
HT var	10 (25,6)	11 (36,7)	7 (28,0)	3 (7,5)
HT yok	29 (74,4)	19 (63,3)	18 (72,0)	37 (92,5)
p (vs. kontrol)	0,061	0,007	0,036	-

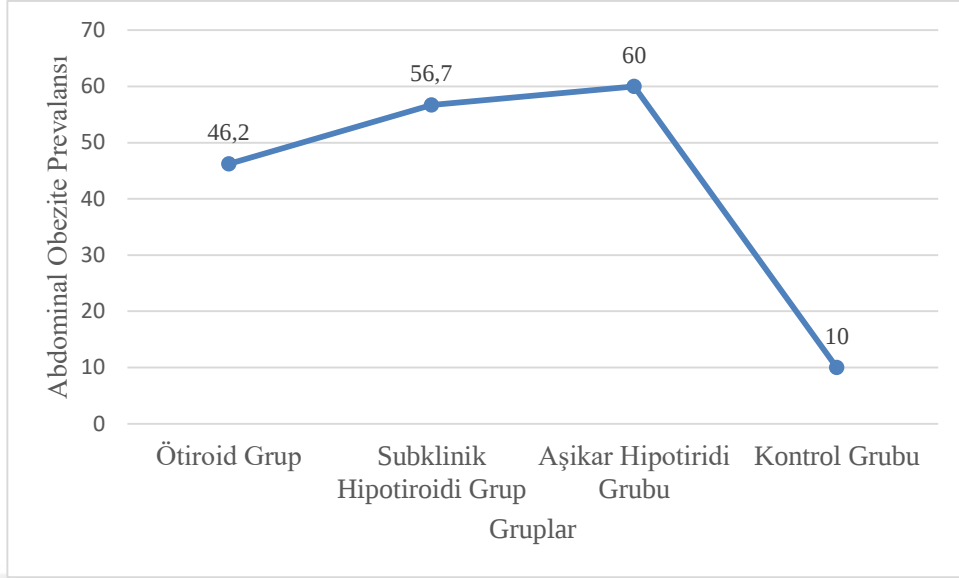
Hasta grupları ve kontrol grubuna göre metabolik sendrom, hiperglisemi, abdominal obezite, hipertgliseridemi, düşük HDL-K ve hipertansiyon prevalansları Şekil 10-15'te gösterilmiştir. Ek olarak LDL-K yüksekliğinin hasta grupları ve kontrol grubuna göre prevalansı Şekil 12'de gösterilmiştir.



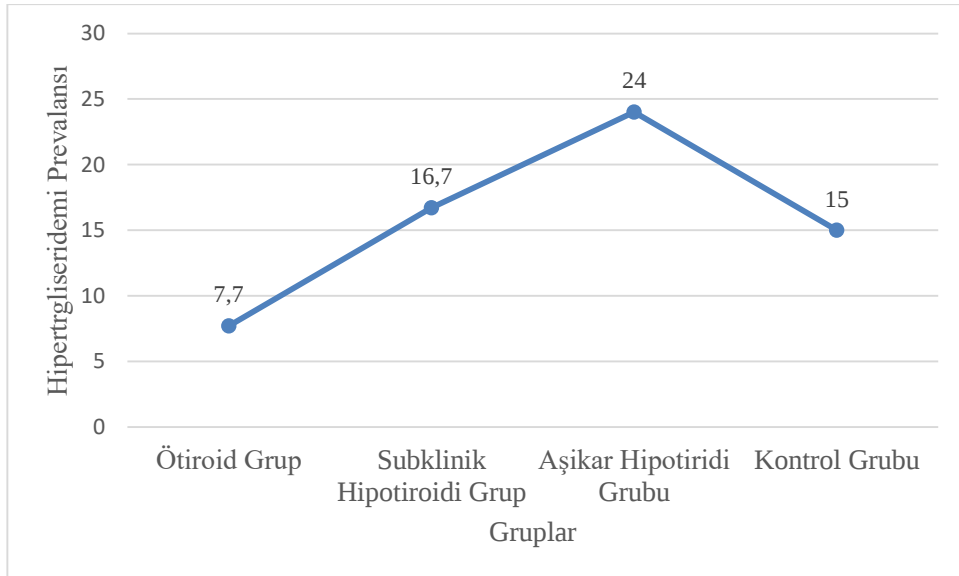
Şekil 10. Hasta grupları ve kontrol grubuna göre metabolik sendrom prevalansı



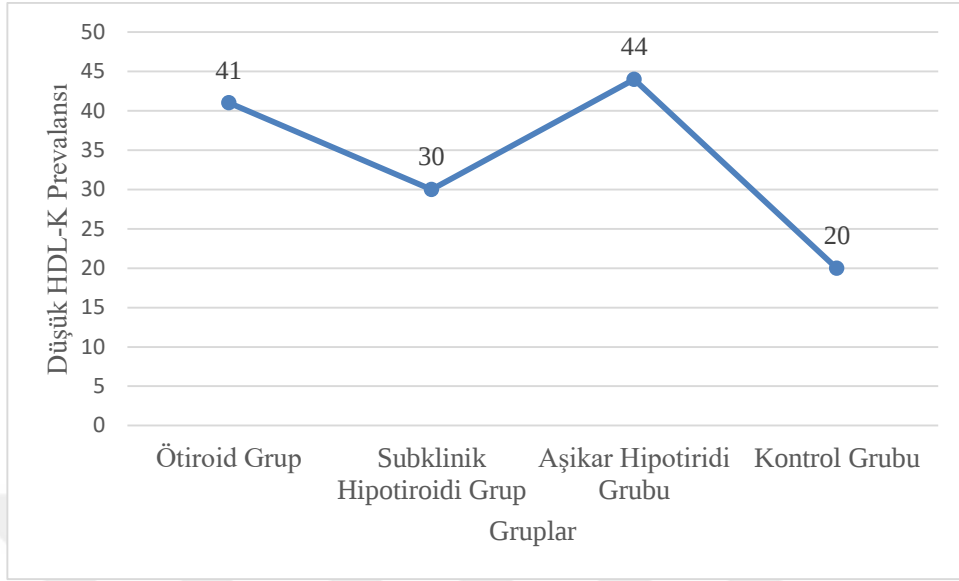
Şekil 11. Hasta grupları ve kontrol grubuna göre hiperglisemi prevalansı



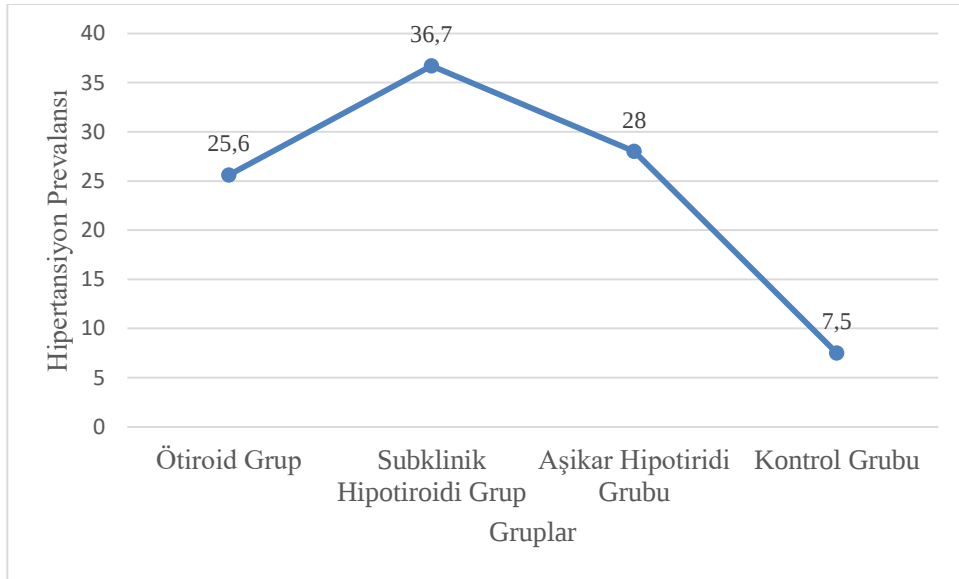
Şekil 12. Hasta grupları ve kontrol grubuna göre abdominal obezite prevalansı



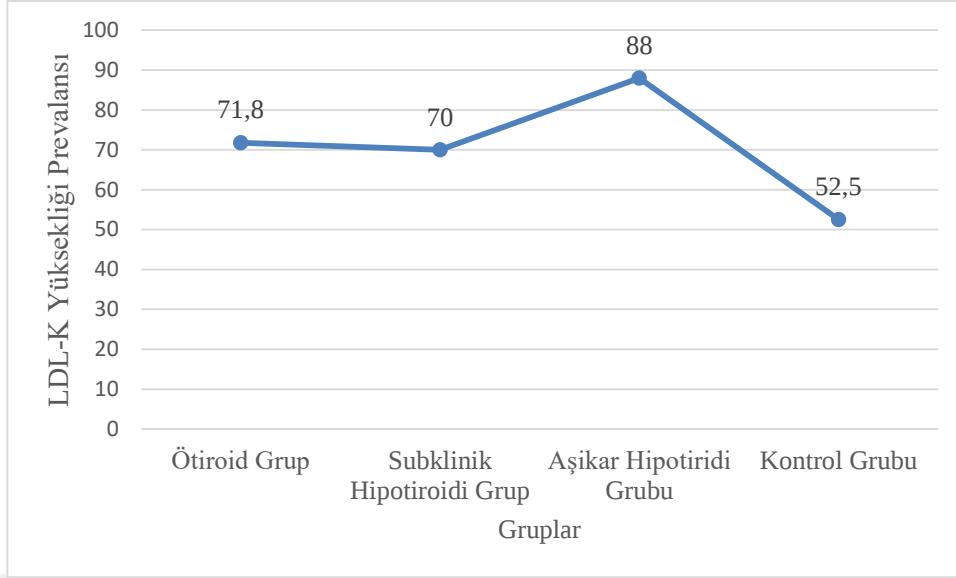
Şekil 13. Hasta grupları ve kontrol grubuna göre hipertrigliseridemi prevalansı



Şekil 14. Hasta grupları ve kontrol grubuna göre düşük HDL-K prevalansı



Şekil 15. Hasta grupları ve kontrol grubuna göre hipertansiyon prevalansı



Şekil 16. Hasta grupları ve kontrol grubuna göre LDL-K yüksekliği prevalansı

Metabolik sendromu olan hastalar ile metabolik sendromu olmayanların sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar bulguları karşılaştırılması Tablo10'da gösterilmiştir. Metabolik sendromu olanlarda yaş, kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi, açlık kan şekeri, trigliserid, TSH, ALT, sistolik ve diyastolik tansiyon metabolik sendromu olmayanlara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$). HDL-K ise istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşüktür ($p<0,001$). Boy, LDL-K, kolesterol, AST, üre, kreatinin, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanımı açısından önemli bir fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 10. Metabolik sendromu olan Hashimo hastaları ile metabolik sendromu olmayan Hashimoto hastalarının sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar bulguları karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom Var		Metabolik Sendrom Yok		p
Değişkenler	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	
Yaş (yıl)	37,86±7,75	40 (18-45)	32,93±7,35	34 (18-45)	0,006*
Boy (cm)	159,67±4,76	160 (151-170)	160,38±6,27	161 (145-172)	0,629**
Kilo (kg)	80,48±10,64	77 (68-104)	67,82±15,36	65 (42-109)	<0,001*
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	31,62±4,50	30,46 (25,97-43,85)	26,37±5,90	25,1 (17,44-42,05)	<0,001*
Bel Çevresi (cm)	99,76±10,18	97 (80-117)	86,51±14,48	86 (60-119)	<0,001**
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	97,91±10,68	100 (71-122)	91,22±6,46	92 (72-103)	0,012**
Kolesterol (mg/dL)	211,91±53,06	214 (90-309)	201,44±42,21	192 (116-328)	0,217*
Trigliserid (mg/dL)	154,91±70,37	138 (25-282)	90,48±42,02	80 (40-312)	<0,001*
LDL-K (mg/dL)	132,67±41,85	127 (39-207)	125,27±33,17	123 (65,2-211)	0,399**
HDL-K (mg/dL)	46,27±6,29	46 (36-60)	56,12±11,30	56,5 (21,9-85)	<0,001**
TSH (mU/L)	14,52±31,29	7,25 (0,93-150)	8,6±18,37	4,9 (0,84-150)	0,015*
ALT (U/L)	28,62±22,95	28 (9-96)	16,63±11,89	14 (5-97)	0,005*
AST (U/L)	24,43±15,64	18 (11-72)	19,22±9,46	18 (10-77)	0,160*
Üre (mg/dL)	23,19±5,43	22 (15-35)	22,59±4,75	22 (12-35)	0,622**
Kreatinin (mg/dL)	0,67±0,1	0,7 (0,51-0,85)	0,67±0,1	0,67 (0,42-0,94)	0,861**
Sistolik Tansiyon (mmHg)	125,71±17,98	125 (90-160)	117,26±12,33	120 (90-150)	0,014*
Diyastolik Tansiyon (mmHg)	80,0±10,0	80 (60-100)	74,11±8,22	75 (50-90)	0,019*

	n	%	n	%	
Aile Öyküsü					
Var	5	23,8	27	37,0	0,389***
Yok	16	76,2	46	63,0	
Sigara Kullanımı					
Var	6	28,6	10	13,7	0,183***
Yok	15	71,4	63	86,3	
Alkol Kullanımı					
Var	-	-	3	4,1	1,000***
Yok	21	100,0	70	95,9	

*Mann-Whitney U testi, **Student-t testi, ***Ki-kare testi

Kontrol grubunda metabolik sendromu olan ile metabolik sendromu olmayanların sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar bulguları karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir. Metabolik sendromu olanlarda yaş, kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi, trigliserid, LDL-K, TSH, ALT, sistolik ve diyastolik tansiyon metabolik sendromu olmayanlara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$). Boy ve HDL-K ve boy ise istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşüktür (sırasıyla $p=0,010$; $p=0,003$). Açlık kan şekeri, LDL-K, TSH, kolesterol, ALT, AST, üre, kreatinin, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanımı açısından önemli bir fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 11. Kontrol grubunda metabolik sendromu olanlar ile metabolik sendromu olmayanların sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar bulguları karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom Var		Metabolik Sendrom Yok		p
Değişkenler	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	
Yaş (yıl)	37,5±7,78	37,5 (32-43)	26,74±5,14	27 (19-43)	0,023*
Boy (cm)	151,0±1,41	151 (150-152)	163,66±5,54	164 (150-176)	0,010*
Kilo (kg)	78,0±2,83	78 (76-80)	59,63±7,91	58 (47-85)	0,010*
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	34,20±0,60	34,20 (33,77-34,62)	22,30±3,04	21,93 (17,50-30,11)	0,003*
Bel Çevresi (cm)	96,5±2,12	96,5 (95-98)	74,92±8,70	74 (58-105)	0,010*
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	95,0±5,66	95 (91-99)	90,76±5,93	92 (75-101)	0,369*

Kolesterol (mg/dL)	194,5±36,06	194,5 (169-220)	179,0±34,05	176,5 (108-267)	0,538*
Trigliserid (mg/dL)	238,5±38,89	238,5 (211-266)	84,90±47,18	66 (41-238)	0,005*
LDL-K (mg/dL)	109,5±37,48	109,5 (83-136)	104,43±31,42	102 (49-194)	0,877*
HDL-K (mg/dL)	37,4±6,93	37,4 (32,5-42,3)	57,65±8,62	55,4 (42,8-78)	0,003*
TSH (mU/L)	2,92±0,7	2,92 (2,42-3,41)	2,16±0,80	2,17 (0,7-4,5)	0,208*
ALT (U/L)	21,5±2,12	21,5 (20-23)	13,79±8,15	12 (6-39)	0,092*
AST (U/L)	18,5±0,71	18,5 (18-19)	17,11±4,13	16 (9-28)	0,538*
Üre (mg/dL)	24,5±7,78	24,5 (19-30)	21,87±5,18	22 (13-35)	0,656*
Kreatinin (mg/dL)	0,62±0,13	0,62 (0,51-0,71)	0,65±0,09	0,64 (0,51-0,86)	0,656*
Sistolik Tansiyon (mmHg)	120,0±14,14	120 (110-130)	111,84±11,65	110 (90-135)	0,369*
Diyastolik Tansiyon (mmHg)	75,0±7,07	75 (70-80)	69,08±7,52	70 (55-80)	0,338*
Aile Öyküsü					
Var	1	50,0	8	21,1	0,404**
Yok	1	50,0	30	78,9	
Sigara Kullanımı					
Var					0,099**
Yok	1	50,0	1	2,6	
	1	50,0	37	97,4	
Alkol Kullanımı					
Var					--
Yok	-	-	-	-	
	2	100,0	38	100,0	

*Mann-Whitney U testi, **Ki-kare testi

Metabolik sendromu etkileyen faktörlerin lojistik regresyonu Tablo 12’de gösterilmiştir. Hasta grubu için yapılan modele yaş, TSH ve Hashimato varlığı değişkenleri alınmış. Yaş değişkeni, metabolik sendromu etkileyen faktör olarak saptanmıştır (p=0,002; OR:1,048; GA: 1,048-1,220).

Tablo 12. Metabolik Sendromu Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyonu (Hasta Grubu)

Değişkenler	β	OR	%95 GA	p
Yaş	0,123	1,130	1,048-1,220	0,002
TSH	0,017	1,017	0,996-1,038	0,106
Hashimato Varlığı	0,750	2,117	0,412-10,863	0,369

Metabolik sendromu etkileyen faktörlerin lojistik regresyonu Tablo 13’te gösterilmiştir. Yapılan modele TSH ve Hashimato varlığı değişkenleri alınmıştır. Hashimatosu bulunan kişilerde metabolik sendrom görülme riskinin 5 kat fazla olduğu saptanmıştır (p=0,037; OR:5,004; GA: 1,101-22,742).

Tablo 13. Metabolik Sendromu Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyonu (Hasta Grubu)

Değişkenler	β	OR	%95 GA	p
TSH	0,010	1,010	0,991-1,029	0,299
Hashimato Varlığı	1,610	5,004	1,101-22,742	0,037

5. TARTIŞMA

Hashimoto tiroiditi (HT), en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Sıklıkla 30-50 yaş arası kadınlarda görülmektedir. Etiyolojisi net olarak aydınlatılamamış olsa da genetik faktörler, çevresel faktörler ve epigenetik etkiler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tiroid hücrelerinin hücre ve antikor aracılı immün süreçler yoluyla harabiyete uğradığı bu hastalığın patogenezinde tiroide özgü antikorlar önemli rol oynamaktadır. Tiroid bezinin inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu zaman içerisinde fibrozis gelişmesine ve tiroid bezinde atrofiye neden olur. Sonuç olarak tiroid hormon sentezinde aksaklık meydana gelir. Hastalarda hipotiroidizm gelişir. Tiroid hormonları vücudun enerji dengesinin sağlanmasında ve metabolizmanın düzenlenmesinde görevli bir hormondur. Hipotiroidide bazal metabolizma hızı azalmıştır ve hastalarda gıda alımında azalma olsa bile kilo artışı gözlenir (1,2). Metabolik sendrom, tip 2 diyabet mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörü olan bir metabolik anormallikler kompleksidir. Bileşen olarak hiperglisemi, yüksek kan basıncı, yüksek trigliserid düzeyi, düşük HDL-K düzeyi ve özellikle merkezi yağlanma şeklinde kendini gösteren obeziteyi içerir (3).

Metabolik sendrom global bir halk sağlığı sorunu olup prevalansı her geçen yıl artmaktadır. 2011-2014 yıllarını kapsayan bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinlerin üçte birinden fazlasında ve gençlerin yaklaşık %17'sinde obezite saptanmıştır (43). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre ise dünya çapında obezite 1975'ten bu yana neredeyse üç katına çıkmıştır (44). Obezite eğilimlerine uygun olarak, yetişkinlerin yaklaşık %34'ünde metabolik sendrom vardır (45,46). Ülkemizde ise metabolik sendrom araştırmasına yönelik TEKHARF ve METSAR çalışmaları mevcuttur. TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) verilerine göre, ülkemizde 30 yaş ve üzeri popülasyonda metabolik sendrom sıklığı %32,8 (erkeklerde %27, kadınlarda %38,6) bulunmuştur (48). METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) çalışmasında ise 20 yaş ve üzeri popülasyonda metabolik sendrom sıklığı %33,9 (erkeklerde %28, kadınlarda %39,6) olarak saptanmıştır (49).

Hashimoto tiroiditi olan olgularda metabolik sendrom sıklığı araştırmayı amaçladığımız bu çalışmada, 94 Hashimoto tiroiditli kadın hastayı ve 40 kadın kontrol grubunu değerlendirdik. Hasta grupta HT haricinde eşlik eden kronik hastalık öyküsü yoktu, gebelik durumu yoktu. Hastaların tamamında anti-TPO belirteç pozitifliği. Ultrasonografik bulguları HT ile uyumlu idi. Hasta grubundaki 94 hasta TSH düzeylerine göre ötiroid,

subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidi olarak üç gruba ayrıldı. TSH düzeyi $\leq 4,5$ mU/L olan hastalar ötiroid grupta, TSH düzeyi 4,5-10 mU/L aralığında olan hastalar subklinik hipotiroidi ve TSH düzeyi ≥ 10 mU/L olan hastalar da aşikar hipotiroidi grubunda yer aldı. Hasta grubundaki 94 hastanın 39'u ötiroid grupta, 30'u subklinik hipotiroidi grubunda ve 25'i aşikar hipotiroidi grubundaydı.

Çalışmamızdaki tüm hasta grubunun yaş ortalaması $34,03 \pm 7,68$ yıl olarak saptanmıştır. Bu değer ötiroid hasta grubunda $33,28 \pm 7,85$ yıl, subklinik hipotiroidi grubunda $34,97 \pm 8,01$ yıl ve aşikar hipotiroidi grubunda $34,08 \pm 7,19$ yıl olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $27,28 \pm 5,68$ yıldır. Hasta grubunda yaş, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Yaşla birlikte metabolizma hızı azalmakta ve metabolik sendrom sıklığı artmaktadır. Jennifer L. Kuk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada < 65 yaş bireylerde metabolik sendrom sıklığı %26 olarak saptanırken daha yaşlı (> 65 yaş) grupta bu oran %55 olarak bulunmuştur (105). Çalışmamızda kontrol grubunun yaş ortalaması $27,28 \pm 5,68$ iken hasta grubunun yaş ortalaması $34,03 \pm 7,68$ idi. Bu açıdan bakıldığında yaş ortalamasının kontrol grubunda daha az olması çalışmamızda kısıtlılık oluşturmaktadır.

Büyüme hormonu sentezi için tiroid hormonuna ihtiyaç vardır. Bu nedenle hipotiroidi varlığında büyüme hormonunun hipofiz salgısı baskılanır. Sonuç olarak epifizyal büyüme plağı ve eklem kıkırdağı genişliğinde azalma olur, epifizyal ve metafizyal trabeküler kemik hacmi azalır. İskelet gelişimi için tiroid hormonları gereklidir ve yetişkinlerde kemik metabolizmasını düzenlenmesinde önemli rol oynar. Çocukluk çağı hipotiroidizmi, iskelet gelişiminde gecikme, lineer büyümede gecikme, kemik mineral düzeyinin bozulması ve boy kısalığına yol açar (106).

Çalışmamızdaki tüm hasta grubu boy ortalaması $160,22 \pm 5,95$ cm'dir. Ötiroid Hashimoto grubunda bu ortalama $159,74 \pm 5,74$ cm, subklinik hipotiroidi grubunda $161,33 \pm 5,52$ cm ve aşikar hipotiroidi grubunda $159,64 \pm 6,78$ cm'dir. Kontrol grubunda ise boy ortalaması $163,03 \pm 6,08$ cm olarak saptanmıştır. Hasta grubunda boy, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşüktür ($p = 0,014$).

Tüm hasta grubunda vücut ağırlığı ortalaması $70,65 \pm 15,33$ kg'dır. Ötiroid hasta grubunda bu değer $68,74 \pm 15,37$ kg, subklinik hipotiroidi grubunda $72,93 \pm 17,06$ kg ve aşikar hipotiroidi grubunda $70,88 \pm 13,16$ kg olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun vücut ağırlığı

ortalaması ise $60,55 \pm 8,72$ kg'dır. Hasta grubunda vücut ağırlığı, istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p < 0,05$).

Tüm hasta grubunun vücut kitle indeksi ortalaması $27,54 \pm 6,01$ olarak saptandı. Bu değer ötiroid Hashimoto grubunda $26,89 \pm 5,68$, subklinik hipotiroidi grubunda $28,05 \pm 6,75$ ve aşikar hipotiroidi grubunda $27,96 \pm 5,74$ olarak bulundu. Kontrol grubunun vücut kitle indeksi ortalaması ise $22,89 \pm 3,96$ idi. Hasta grubunda vücut kitle indeksi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Obezite sınıflamasında (BKİ) sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak santral obezite değerlendirmesinde kullanılan bel çevresi (BÇ) ve bel çevresinin boya oranının (BBO) kardiyometabolik risk ile daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle obezitenin tanı ve sınıflamasında BKİ yaygın kullanılıyor olsa da olguların risk derecelendirmesinde BKİ yanında BÇ ve BBO kullanılması da önerilmektedir.

Çalışmamızdaki tüm hasta grubunda BÇ ortalaması $89,47 \pm 14,68$ cm'dir. Ötiroid Hashimoto grubunda bu değer $88,26 \pm 13,40$ cm, subklinik hipotiroidi grubunda $89,97 \pm 15,69$ cm ve aşikar hipotiroidi grubunda $90,76 \pm 15,78$ cm olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun BÇ ortalaması ise $76,0 \pm 9,73$ cm'dir. Hasta grubunda bel çevresi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Hipotiroidizmde, glukoz taşıyıcı tip 2 (GLUT 2) gen translokasyonunun bozulmuş ekspresyonundan kaynaklanan insülin ile uyarılan glukoz transportunun azalması sonucu insülin direnci gelişir (107). Bu da açlık kan glukozu düzeyinde bozulmalara yol açar.

Çalışmamızda kontrol grubunun açlık kan glukozu ortalaması $90,98 \pm 5,92$ mg/dl iken tüm hasta gruplarında açlık kan şekeri ortalaması $92,71 \pm 8,04$ mg/dl'dir. Bu değer ötiroid Hashimoto grubunda $91,80 \pm 7,79$ mg/dl, subklinik hipotiroidi grubunda $94,03 \pm 6,22$ mg/dl ve aşikar hipotiroidi grubunda $92,56 \pm 10,20$ mg/dl olarak saptanmıştır. Açlık kan glukozu ortalaması, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Hipotiroidizmde azalmış lipoprotein lipaz aktivitesine ve hepatik LDL-K reseptörlerinin oluşumunun azalmasına bağlı olarak plazma kolesterol ve trigliserid seviyeleri yükselir.

Çalışmamızda tüm hasta grubunda total kolesterol düzeyi ortalaması $203,78 \pm 44,76$ mg/dL ve trigliserid düzeyi ortalaması $104,87 \pm 56,21$ mg/dL'dir. Ötiroid Hashimoto tiroiditi

grubunda total kolesterol düzeyi ortalaması $199,46 \pm 43,69$ mg/dL ve serum trigliserid düzeyi ortalaması $91,54 \pm 36,74$ mg/dl saptanmıştır. Subklinik hipotiroidi grubunun total kolesterol düzeyi ortalaması $202,97 \pm 45,17$ mg/dL ve trigliserid düzeyi ortalaması $112,3 \pm 64,96$ mg/dl bulunmuştur. Aşık hipotiroidi grubunda ise total kolesterol düzeyi ortalaması $211,48 \pm 46,74$ mg/dl ve serum trigliserid düzeyi ortalaması $116,70 \pm 67,10$ mg/dl'dir. Kontrol grubunun total kolesterol düzeyi ortalaması $179,78 \pm 33,84$ mg/dL ve serum trigliserid düzeyi ortalaması $92,58 \pm 57,45$ mg/dL olarak bulunmuştur. Hasta grubunda kolesterol ve trigliserid, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p < 0,05$).

LDL-K düzeyi ortalaması ise hasta grubunda $126,92 \pm 35,19$ mg/dl olarak saptanmış. Hasta alt grupları incelendiğinde ise ötiroid grupta bu değer $126,57 \pm 36,87$ mg/dl, subklinik hipotiroidi grubunda $123,47 \pm 33,65$ mg/dl ve aşık hipotiroidi grubunda $131,62 \pm 35,21$ mg/dl olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun LDL-K düzeyi ortalaması ise $104,68 \pm 31,20$ mg/dl olarak hasta grubuna kıyasla daha düşük düzeydedir. Hasta grubunda LDL-K, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$).

HDL-K seviyeleri ateroskleroz gelişme riski ile ters orantılıdır. HDL-K'nin oklüziv vasküler hastalığın başlamasını ve ilerlemesini engelleyici fonksiyonu vardır. HDL-K'nin anti-aterosklerotik etkisinin, ters kolesterol taşınması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. HDL-K'nin karaciğere taşınarak periferik dolaşımdan kolesterolü temizlediği gösterilmiştir. HDL-K'nin ayrıca trombosit işlevi, endotelial işlev, pıhtılaşma parametreleri, inflamasyon ve trigliseritten zengin lipoproteinlerle etkileşimler üzerinde yararlı etkiler gösterdiği saptanmıştır (108)

Çalışmamızda hasta gruplarında serum HDL-K düzeyi ortalaması $53,92 \pm 11,16$ mg/dl'dir. Ötiroid hasta grubunda bu değer $54,33 \pm 11,14$ mg/dl, subklinik hipotiroidi grubunda $53,92 \pm 8,99$ mg/dl ve aşık hipotiroidi grubunda $53,29 \pm 13,69$ mg/dl olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun HDL-K düzeyi ortalaması ise $56,64 \pm 9,57$ mg/dl'dir. Kontrol grubunda HDL-K düzeyi ortalaması hasta grubunun HDL-K düzeyi ortalamasından fazla bulunmuştur ancak istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Karaciğer, tiroid hormonunun aktivasyonu ve inaktivasyonu, taşınması ve metabolizmasında önemli bir fizyolojik rol oynamaktadır. Tiroid hormonları da hepatositlerin aktivitelerini ve hepatik metabolizmayı etkilemektedir. Hipotiroidizmde gözlenen serum karaciğer enzim anormallikleri, bozulmuş lipid metabolizması, hepatik steatoz veya hipotiroidizme bağlı miyopati ile ilişkili olabilir. Şiddetli hipotiroidizm,

karaciğer yetmezliğini taklit eden hiperamonyemi ve assit gibi biyokimyasal ve klinik bulgular verebilir (109).

Çalışmamızda tüm hasta grubunun serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi ortalaması $19,31 \pm 15,74$ U/L'dir. Ötiroid hasta grubunda bu değer $15,56 \pm 6,31$ U/L, subklinik hipotiroidi grubunda $17,5 \pm 10,5$ U/L ve aşikar hipotiroidi grubunda ise $27,32 \pm 25,89$ U/L olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun serum ALT düzeyi ortalaması ise $14,18 \pm 8,12$ U/L'dir. Hasta grubunda serum ALT, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Serum aspartat aminotransferaz düzeyi (AST) ortalaması ise tüm hasta grubunda $20,38 \pm 11,25$ U/L'dir. Bu değer ötiroid hasta grubunda $18,21 \pm 5,53$ U/L, subklinik hipotiroidi grubunda $18,23 \pm 6,31$ U/L ve aşikar hipotiroidi grubunda $26,36 \pm 18,54$ U/L olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun serum AST düzeyi ortalaması ise $17,18 \pm 4,03$ U/L'dir. Hasta grubunda serum AST düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre yüksek olsa da hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum AST düzeyi açısından istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Aşikar hipotiroidi hastalarında serum kreatinin düzeyi yükselir ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerleri geri dönüşümlü olarak azalır. Patil V.P., Shilpasree A.S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidi hastalarında ötiroid gruba göre serum kreatinin düzeyleri daha yüksek ve eGFR anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (110).

Çalışmamızda tüm hastaların serum üre düzeyi ortalaması $22,72 \pm 4,89$ mg/dl'dir. Bu değer ötiroid hasta grubunda $21,54 \pm 4,58$ mg/dl, subklinik hipotiroidi grubunda $23,33 \pm 4,65$ mg/dl ve aşikar hipotiroidi grubunda $23,84 \pm 5,40$ mg/dl olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun serum üre düzeyi ortalaması ise $22,0 \pm 5,23$ mg/dl'dir. Kontrol grubuna göre subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidi grubunda serum üre düzeyi ortalaması daha yüksek bulunmuş olsa da istatistiksel açıdan hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum üre düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tüm hasta grubunun serum kreatinin düzeyi ortalaması $0,67 \pm 0,10$ mg/dl'dir. Bu oran ötiroid hasta grubunda $0,65 \pm 0,09$ mg/dl, subklinik hipotiroidi grubunda $0,69 \pm 0,10$ mg/dl ve aşikar hipotiroidi grubunda $0,67 \pm 0,09$ mg/dl olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun serum kreatinin düzeyi ortalaması ise $0,65 \pm 0,09$ mg/dl'dir. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum kreatinin düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Hem hipertiroidi hem de hipotiroidi kardiyovasküler hastalık için risk faktörüdür. Hipotiroidizmin ateroskleroz ve iskemik kalp hastalıkları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hipotiroidizm durumundaki hızlanmış ateroskleroz, aterojenik lipid profiline, diyastolik hipertansiyona ve bozulmuş endotelial fonksiyonla ilişkilendirilmiştir (111) .

Hipotiroidizm sekonder hipertansiyonun bir nedeni olarak kabul edilmiştir. Hipotiroidili hastalarda hipertansiyon prevalansının yüksek olduğu saptanmıştır. Artmış periferik vasküler direncin ve düşük kalp debisinin hipotiroidizm ve diyastolik hipertansiyon arasındaki ilişkiden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (112).

Çalışmamızda tüm hasta grubunun sistolik kan basıncı ortalaması $119,15 \pm 14,14$ mmHg ve diyastolik kan basıncı ortalaması $75,43 \pm 8,94$ mmHg'dir. Ötiroid hasta grubunda sistolik kan basıncı ortalaması $117,18 \pm 12,55$ mmHg ve diyastolik kan basıncı ortalaması $75,77 \pm 9,77$ mmHg; subklinik hipotiroidi grubunda sistolik kan basıncı ortalaması $123,0 \pm 14,60$ mmHg ve diyastolik kan basıncı ortalaması $75,0 \pm 7,54$ mmHg, aşikar hipotiroidi grubunda ise sistolik kan basıncı ortalaması $117,6 \pm 15,49$ mmHg ve diyastolik kan basıncı ortalaması $75,4 \pm 9,46$ mmHg olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun sistolik kan basıncı ortalaması $112,25 \pm 11,71$ mmHg ve diyastolik kan basıncı ortalaması ise $69,38 \pm 7,53$ mmHg'dir. Hasta grubunda sistolik ve diyastolik tansiyon kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). .

Hashimoto tiroiditinin patogeneğinde genetik faktörler de rol oynamaktadır. Hasta grubuna ve kontrol grubuna birinci derece akrabalarında tiroid hastalığı öyküsü olup olmadığı sorulmuştur. 94 Hashimoto hastasının 32'sinde (%34) birinci derece akrabada tiroid hastalığı öyküsü mevcuttur. Kontrol grubundaki 40 bireyin 9 (%22,5)'unda ailede tiroid hastalığı öyküsü bildirilmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında aile öyküsü açısından önemli bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Sigara kullanımının tiroid bezi üzerinde birçok etkisi vardır. Sigara kullanımının, serum TSH düzeyinde azalma ve tiroid hormonlarında artış gibi tiroid fonksiyon testlerinde değişikliklere neden olduğu, ayrıca tiroid otoimmünitesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan birçok çalışma, sigara içmenin Graves hipertiroidizmi ve özellikle Graves orbitopatisi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu doğrulamıştır. Hashimoto tiroiditinde sigara içmenin rolü Graves hastalığında olduğu kadar iyi belirlenmemiştir. Sigara kullanımı ve tiroid hastalığı ilişkisi açısından farklı sonuçlar elde edilen çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda sigara içenlerde tiroglobulin antikorları, tiroperoksidaz antikorları ve

hipotiroidizm prevalansı daha düşük bulunmuştur (113). Pedersen ve ark. orta ve hafif iyot eksikliği olan popülasyonda yapılan bir ankette sigara içimi ile anti-Tg varlığı arasında negatif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, sigara ve anti-TPO arasında zayıf bir ilişki de bulunmuştur. Tiroid antikoru sahip olma, orta ve ağır sigara içicilerinde benzer saptanmış ve daha önce sigara içmeyen ve hiç sigara içmeyen arasındaki karşılaştırma da tiroid antikoru sahip olmada herhangi bir fark ortaya gözlenmemiştir (114). Ancak Cho ve ark. sigara kullanımı ile anti-TPO düzeyi arasında bir ilişki kuramamıştır (115). Ayrıca, sigara kullanımı özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde multinodüler guatr insidansını artırmaktadır. Bazı çalışmalarda sigara kullanımının tiroid kanseri riskini artırdığını ortaya koymuştur (116).

Bizim çalışmamızda hasta grubundaki 94 kişinin 16'sı sigara kullanmaktaydı, hasta grubunda sigara kullanma sıklığı %17 olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki 40 kişinin 2'si sigara kullanmaktaydı, kontrol grubunda sigara kullanma sıklığı %5 olarak bulunmuştur. Sigara kullanma sıklığı ötiroid hasta grubunda %17,9, subklinik hipotiroidi grubunda %20 ve aşikar hipotiroidi grubunda ise %12'dir. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Danimarka merkezli Dr. Allan Carlé ve arkadaşları, yapmış oldukları bir çalışmada otoimmün hipotiroidizmi önlemede alkolün koruyucu rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir. 140 otoimmün hipotiroidili hastanın dahil edildiği çalışmada alkol tüketimi ile aşikar hipotiroidizm insidansı arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Haftada 1-20 ünite orta ila yüksek alkol tüketiminin otoimmün aşikar hipotiroidizm gelişiminden koruma sağlamasına rağmen, ≥ 21 ünite/hafta gibi daha yüksek alkol tüketiminin koruyucu etki göstermediği öne sürülmüştür (117).

Bizim çalışmamızda hasta grubundaki 94 kişinin 3'ü sosyal alkol içicisi olduğunu ifade etmiştir. Hasta grubunda alkol tüketim sıklığı %3,2 saptanmıştır. Kontrol grubundaki 40 kişinin ise alkol alışkanlığı bulunmamaktadır. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında alkol kullanımı açısından önemli bir fark yoktur ($p>0,05$).

Hasta grupları ve kontrol grubu metabolik sendrom tanı kriterlerine göre değerlendirilmiş olup hasta grubunda metabolik sendrom sıklığı %22,3 olarak bulunurken kontrol grubunda metabolik sendrom sıklığı %5 olarak bulunmuştur.

Ötiroid gruptaki 39 hastanın 4'ü metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılamaktaydı, bu grupta metabolik sendrom sıklığı %10,3 saptanmıştır. Subklinik gruptaki 30 hastanın 8'i

metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılamaktaydı ve bu grupta metabolik sendrom sıklığı %26,7 bulunmuştur. Aşkar hipotiroidi grubundaki 25 hastanın 9'unda metabolik sendrom saptanmış olup bu grupta metabolik sendrom sıklığı %36'dır. Kontrol grubundaki 40 bireyin ise yalnız 2'sinde metabolik sendrom gözlenmiş ve kontrol grubunda metabolik sendrom %5 olarak bulunmuştur. Subklinik ve aşkar hipotiroidi gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek oranda metabolik sendrom varlığı saptanmıştır (sırasıyla $p=0,012$; $p=0,002$). Ötiroid grup ile kontrol grubu arasında metabolik sendrom sıklığı açısından önemli fark bulunmamıştır. ($p>0,432$). Ancak ötiroid grupta kontrol gruba göre daha yüksek metabolik sendrom sıklığı saptanmıştır. Bu yükseklik, metabolik sendrom gelişiminde altta yatan otoimmün mekanizmaların rolü olabileceğini düşündürmektedir. Hasta sayısının az olması bu anlamlı olmayan sonuçtan sorumlu olabilir.

Siemińska L. ve ark. Polonya'da yaptığı bir çalışmada (118) postmenapozal kadınlarda tiroid antikorları, serum tirotropin düzeyi ile metabolik sendrom arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmaya 372 postmenapozal kadın dahil edilmiştir. Bunların 114'ü subklinik hipotiroidi grubundayken 258 kadın ötiroidi gruptadır. Metabolik sendrom prevalansı subklinik hipotiroidili kadınlarda %49.12, ötiroid kadınlarda ise %46.89 saptanmıştır. MetS olan ve olmayan subklinik hipotiroidi kadınlar karşılaştırıldığında, MetS olan grupta daha yüksek BKİ, BÇ, bel kalça oranı ve HOMA-IR saptanmıştır. MetS grubunda daha yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı gözlenmiş; kolesterol, trigliserid, açlık plazma glukozu, IL-6 seviyesi, TSH, tiroid antikor düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada hem ötiroid hem de subklinik hipotiroid kadınlarda metabolik sendromun obezite, visceral yağ birikimi ve daha yüksek TSH ve IL-6 konsantrasyonları ile bağlantılı olduğu; tiroid otoimmünitesinin daha yüksek TSH ve IL-6 seviyeleri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Hashimoto tiroiditi olan obez subklinik hipotiroidili kadınlarda, tiroid otoimmünitesi olmayan subklinik hipotiroidili kadınlara kıyasla daha yüksek metabolik sendrom prevalansı saptanmıştır. İmmünolojik tiroidit sırasında artan proinflatuar sitokin salınımının, subklinik hipotiroidi ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiden sorumlu olduğu düşünülmüştür.

Yüksek serum TSH düzeyinin adipoz dokudan IL6 ve MCP-1 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırdığı bilinmektedir (119)

Lei ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada (120) otoimmün tiroid hastalığı olan bireylerde glukoz-lipid metabolizması, insülin direnci ve inflamatuvar faktörlerdeki

değişiklikler araştırılmıştır. 42 Hashimoto hipotiroidili hasta, 49 ötiroid Hashimoto hastası ve 50 sağlıklı kontrol grubu değerlendirilmiştir. Serum IL-6, IL-2, IL-10, IL-12, TNF- α düzeylerinin ve HOMA-IR'nin hipotiroidi grubu, ötiroid grup ve kontrol grubunda sırasıyla azaldığı tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Metabolik sendromu olan hasta grubunda yaş, kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi, açlık kan şekeri, trigliserid, TSH, ALT, sistolik ve diyastolik tansiyon metabolik sendromu olmayan Hashimoto tiroiditli hastalara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha yüksektir ($p < 0,05$). HDL-K ise istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşüktür ($p < 0,001$). Boy, LDL-K, kolesterol, AST, T4, üre, kreatinin, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanımı açısından önemli bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmamızda hasta grubu için yapılan lojistik regresyon modelinde açlık kan şekeri, trigliserid, HDL-K ve diyastolik tansiyon metabolik sendromu etkileyen faktörler olarak saptanmıştır.

Sevil Özkan ve Kadir Kayataş'ın yapmış olduğu çalışmada da Hashimoto tiroiditli hastalarda metabolik sendrom parametreleri değerlendirilmiştir (121). Bu çalışmaya yaşları 19-67 arasında olan 100 hasta dahil edilmiştir, bunların 90'ı kadın ve 10'u da erkek hastalardır. NCEP-ATP III kriterlerinin referans alındığı çalışmada, 30 hastada (%30) metabolik sendrom saptanmıştır. MetS tanısı olan hastaların %73,3'ünde ($n=22$) abdominal obezite, %73,3'ünde ($n=22$) hiperglisemi, %60'ında ($n=18$) hipertrigliseridemi, %46,7'sinde ($n=14$) hipertansiyon, %86,7'sinde ($n=26$) düşük HDL-K tespit edilmiştir. MetS varlığına göre hastaların TSH ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,01$). MetS tanısı konan hastalarda TSH düzeyi normalden yüksek saptanmıştır (TSH medyan değeri $9,29 \pm 4,18$ mU/mL). MetS olmayan grupta ise ortalama TSH düzeyi $4,65 \pm 2,96$ mU/mL olarak bulunmuştur ($p < 0.01$). MetS varlığına göre hastaların sT4 ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). MetS tanısı konan 30 hastanın 14'ünde hipertansiyon tespit edilmiştir.

Uzunlulu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (122) 220 metabolik sendromlu hasta (167 kadın, 53 erkek) ile 190 kontrol grubu (142 kadın, 48 erkek) değerlendirilmiş ve sublinik hipotiroidi ile MetS arasındaki ilişki araştırılmıştır. MetS grubundaki 36 hastada (%16.4) sublinik hipotiroidi saptanırken kontrol grubunda 11 kişide (%5,8) sublinik hipotiroidi saptanmıştır. Sublinik hipotiroidi pevalansı, MetS olmayan kadınlarla

kıyaslandığında MetS olan kadınlarda daha fazla bulunmuştur. Ancak erkek hastalarda, MetS olan ve olmayan grup arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Erdoğan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (123) 100 aşikar hipotiroidili, 100 subklinik hipotiroidili hasta grubu ile 200 sağlıklı kontrol grubu değerlendirilmiş ve gruplar arasında metabolik sendrom prevalansı araştırılmıştır. Mets prevalansı aşikar hipotiroidi grubunda %44, subklinik hipotiroidi grubunda %35 ve kontrol grubunda %33 saptanmıştır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Hashimoto tiroiditi metabolik sendrom ve obezite ile ilişkilidir. Hashimoto tiroiditi olan hastalarda hipotiroidi gelişmesi durumunda metabolik sendrom prevalansı ötiroid duruma göre artmıştır.

Hashimoto tiroiditi hipertansiyon için risk faktörüdür. Hashimoto hipotiroidi durumunda hipertansiyon prevalansı artmaktadır.

Metabolik sendrom etiyolojisinde insülin direnci önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızdaki aşık hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda metabolik sendrom varlığı ve açlık kan şekeri yüksekliği tespit edilmiştir. Prediyabet tanısında kullanılan ve insülin direnci hakkında fikir veren parametrelerden açlık insülini, glikolize hemoglobin (Hba1c) ve tokluk kan şekeri gibi parametreleri çalışmamızda kullanılmamıştır. Hashimoto tiroiditli hastalarda bu parametrelerin değerlendirilmesi prediyabet ve insülin direnci hakkında faydalı bilgiler sunabilir.

Ayrıca tiroid otoimmünitesi TSH bağımsız metabolik sendrom için bir risk faktörü olabilir.

Diyabetes ve kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörü olan metabolik sendromun erken teşhisi önem arz eder. Bu çalışma Hashimoto tiroiditi olan hastaların takiplerinde MetS farkındalığının artması için bir ilham kaynağı olabilir. Yine de daha geniş hasta katılımlı çalışmalar yapılmalıdır.

7. KAYNAKÇA

1. Massimo Ralli, Diletta Angeletti, Marco Fiore, Vittorio D'Aguanno w-et al. (2020). Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. Elsevier Autoimmunity Reviews, Volume 19, Issue 10, October 2020, 102649.
2. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020, sayfa 99.
3. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr, et al.; American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24(2): e19–e24.
4. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019, sayfa 27.
5. Çetin M. 2000. Tiroid hastalıklarında ultrasonografik tanı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.; 7(2):25-9.
6. Chapter 226 “Thyroid” in: Matthew Kim And Paul W. Ladenson (2016). Goldman-Cecil Medicine 25th Edition. Elsevier/Saunders.
7. Werner and Ingbar's The Thyroid:a fundamental and clinical text.8th ed/edited by Lewis E.Braverman,Robert D.Utiger 2000;52-80,579-586,1044-1048
8. Burtis CA, A.E., Fundamentals of Clinical Chemistry. Vol. 5. 2005.
9. LaFranchi SH, Hanna CE, Kappy MS et al. The thyroid gland and its disorders. Principles and Practice of Pediatric Endocrinology, Charles C. Thomas, Springfield, IL, 2005; p.343
10. Barrett KE et al, eds. Ganong's Review of Medical Physiology, 24th ed. McGraw-Hill, 2012
11. Junqueira LC et al, eds. Basic Histology, 9th ed. Originally published by Appleton & Lange. 1998 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
12. Chapter 20 “Thyroid Disease” in: Hammer, D.G., McPhee, S.J. (2014). Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine. Lange/Mc Graw Hill Education; p:571-574

13. Gardner DG et al, eds. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 9th ed. McGraw-Hill, 2011.
14. Van Sande J, Parma J, Tonacchera M, et al. Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2577-2585.
15. Sweeney L.B., Stewart C., Gaitonde D.Y. Thyroiditis: An Integrated Approach. *Am Fam Physician*. 2014 Sep 15;90(6):389-396
16. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020, sayfa 89
17. Paes JE, Burman KD, Cohen J, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid* 2010; 20: 247-8
18. Baloch ZW, Livolsi VA. Mills SE.(ed.) Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5th. ed. Lippincot Williams&Wilkins. 2010: 493-527
19. Intenzo CM, et al. Scintigraphic features of autoimmune thyroiditis. *Radiographics* 2001; 21: 957-964
20. Roti E, Uberti Ed. Post-partum thyroiditis—a clinical update. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(3):275-279
21. Stagnaro-Green A. Clinical review 152: postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4042-4047
22. Azizi F, Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):871-876.
23. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. New York: Mosby Edinburg, 2004: 515-594
24. Hennessey JV. Clinical review: Riedel's thyroiditis: a clinical review. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011 Oct;96(10):3031-41.
25. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020, Bölüm 12 Tiroiditler, sayfa 102.
26. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. [Updated 2021 Sep 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/>
27. Leung AKC, Leung AAC. Evaluation and management of the child with hypothyroidism. *World J Pediatr*. 2019 Apr;15(2):124-134.

28. Yuan J, Sun C, Jiang S, Lu Y, Zhang Y, Gao XH, Wu Y, Chen HD. The Prevalence of Thyroid Disorders in Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:803.
29. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, Dembele M, Iwama A, Iwama S. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid* 2013;23:142–50.
30. Li Y, Bai Y, Liu Z, Ozaki T, Taniguchi E, Mori I, et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol Int* 2009;59:636–41.
31. De Luca F, Santucci S, Corica D, Pitrolo E, Romeo M, Aversa T. Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. *Ital J Pediatr* 2013;39:8
32. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:334–42.
33. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology* 2006;43:661–72.
34. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1361–75.
35. Vita R, Guarneri F, Agah R, Benvenga S. Autoimmune thyroid disease elicited by NYESO-1 vaccination. *Thyroid* 2013.
36. Cardenas-Roldan J, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2013;11:73.
37. Brix TH, Hegedüs L, Gardas A, Banga JP, Nielsen CH. Monozygotic twin pairs discordant for Hashimoto's thyroiditis share a high proportion of thyroid peroxidase autoantibodies to the immunodominant region A. Further evidence for genetic transmission of epitopic "fingerprints". *Autoimmunity*. 2011 May;44(3):188-94.
38. Gary D. Hammer, Stephen J. McPhee (2014). *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. Seventh Edition. McGraw-Hill Education. USA: 581-585
39. P. Caturegli, A. De Remigis, N.R. Rose (2014). Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews*, Volume 13: 397-397

40. Guihua Wu , Dazhong Zou , Haiyun Cai , Yajun Liu (2016). Ultrasonography in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Frontiers in Bioscience, Landmark*, 21: 1006-1012
41. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020, sayfa 44.
42. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640–1645
43. Ogden, C.L.; Carroll, M.D.; Fryar, C.D.; Flegal, K.M. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief* 2015, 219, 1–8.
44. Obesity and Overweight, Fact Sheet. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (accessed on 1 August 2018).
45. Ervin, R.B. Prevalence of Metabolic Syndrome among Adults 20 Years of Age and Over, by Sex, Age, Race and Ethnicity, and Body Mass Index: United States, 2003–2006; *National Health Statistics Reports*; U.S. Department of Health and Human Services: Washington, DC, USA, 2009; pp. 1–7.
46. Aguilar, M.; Bhuket, T.; Torres, S.; Liu, B.; Wong, R.J. Prevalence of the Metabolic Syndrome in the United States, 2003–2012. *JAMA* 2015, 313, 1973–1974.
47. Wang, S.; Soni, K.G.; Semache, M.; Casavant, S.; Fortier, M.; Pan, L.; Mitchell, G.A. Lipolysis and the integrated physiology of lipid energy metabolism. *Mol. Genet. Metab.* 2008, 95, 117–126.
48. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.* 2002;30:8-15

49. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol Ç, Öngen Z, Temizhan A, Çelik Ş. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutrition* 2007;61:548–553
50. Einhorn, D.; Reaven, G.M.; Cobin, R.H.; Ford, E.; Ganda, O.P.; Handelsman, Y.; Hellman, R.; Jellinger, P.S.; Kendall, D.; Krauss, R.M. American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr. Pract.* 2003, 9, 237–252.
51. Albert, V.; Svensson, K.; Shimobayashi, M.; Colombi, M.; Munoz, S.; Jimenez, V.; Handschin, C.; Bosch, F.; Hall, M.N. mTORC2 sustains thermogenesis via Akt-induced glucose uptake and glycolysis in brown adipose tissue. *EMBO Mol. Med.* 2016, 8, 232–246.
52. Karnieli, E.; Armoni, M. Transcriptional regulation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 gene: From physiology to pathology. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008, 295, E38–E45.
53. Armoni, M.; Harel, C.; Karnieli, E. Transcriptional regulation of the GLUT4 gene: From PPAR-gamma and FOXO1 to FFA and inflammation. *Trends Endocrinol. Metab.* 2007, 18, 100–107.
54. Chapter 18 " Disorders of the Endocrine Pancreas" in: Hammer, D.G., McPhee, S.J. (2014). *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. Lange/Mc Graw Hill Education; p:518
55. LeRoith, D. Beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes—Role of metabolic and genetic abnormalities. *Am. J. Med.* 2002, 113, 3S–11S.
56. Weir, G.C.; Laybutt, D.R.; Kaneto, H.; Bonner-Weir, S.; Sharma, A. Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes* 2001, 50, S154–S159.
57. Malin, S.K.; Finnegan, S.; Fealy, C.E.; Filion, J.; Rocco, M.B.; Kirwan, J.P. beta-Cell dysfunction is associated with metabolic syndrome severity in adults. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2014, 12, 79–85.
58. Kim, B.; Feldman, E.L. Insulin resistance in the nervous system. *Trends Endocrinol. Metab.* 2012, 23, 133–141.
59. Fayard, E.; Xue, G.; Parcellier, A.; Bozulic, L.; Hemmings, B.A. Protein kinase B (PKB/Akt), a key mediator of the PI3K signaling pathway. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2010, 346, 31–56.

60. Chapter 18 " Disorders of the Endocrine Pancreas" in: Hammer, D.G., McPhee, S.J. (2014). *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. Lange/Mc Graw Hill Education; p:520
61. Guo, C.A.; Guo, S. Insulin receptor substrate signaling controls cardiac energy metabolism and heart failure. *J. Endocrinol.* 2017, 233, R131–R143.
62. Hay N. Interplay between FOXO, TOR, and Akt. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(11):1965–70.
63. Michelle Furtado, L.; Poon, V.; Klip, A. GLUT4 activation: Thoughts on possible mechanisms. *Acta Physiol. Scand.* 2003, 178, 287–296.
64. Houde, V.P.; Brûlé, S.; Festuccia, W.T.; Blanchard, P.-G.; Bellmann, K.; Deshaies, Y.; Marette, A. Chronic Rapamycin Treatment Causes Glucose Intolerance and Hyperlipidemia by Upregulating Hepatic Gluconeogenesis and Impairing Lipid Deposition in Adipose Tissue. *Diabetes* 2010, 59, 1338–1348.
65. Guo, S.D. Insulin signaling, resistance, and metabolic syndrome: Insights from mouse models into disease mechanisms. *J. Endocrinol.* 2014, 220, T1–T23.
66. Zhang, Z.Y.; Dodd, G.T.; Tiganis, T. Protein Tyrosine Phosphatases in Hypothalamic Insulin and Leptin Signaling. *Trends Pharm. Sci.* 2015, 36, 661–674.
67. Talchai, C.; Xuan, S.; Lin, H.V.; Sussel, L.; Accili, D. Pancreatic beta cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic beta cell failure. *Cell* 2012, 150, 1223–1234.
68. Cao, J.; Yu, Y.; Zhang, Z.; Chen, X.; Hu, Z.; Tong, Q.; Chang, J.; Feng, X.H.; Lin, X. SCP4 Promotes Gluconeogenesis through FoxO1/3a Dephosphorylation. *Diabetes* 2017.
69. Withers, D.J.; Burks, D.J.; Towery, H.H.; Altamuro, S.L.; Flint, C.L.; White, M.F. Irs-2 coordinates Igf-1 receptor-mediated beta-cell development and peripheral insulin signalling. *Nat. Genet.* 1999, 23, 32–40.
70. Everard, A.; Lazarevic, V.; Derrien, M.; Girard, M.; Muccioli, G.G.; Neyrinck, A.M.; Possemiers, S.; Van Holle, A.; François, P.; de Vos, W.M.; et al. Responses of Gut Microbiota and Glucose and Lipid Metabolism to Prebiotics in Genetic Obese and Diet-Induced Leptin-Resistant Mice. *Diabetes* 2011, 60, 2775–2786.
71. Soleimani, M. Insulin resistance and hypertension: New insights. *Kidney Int.* 2015, 87, 497–499.

72. Rani, V.; Deep, G.; Singh, R.K.; Palle, K.; Yadav, U.C. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci.* 2016, 148, 183–193.
73. Murphy, M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem. J.* 2009, 417, 1–13.
74. Yecies, J.L.; Zhang, H.H.; Menon, S.; Liu, S.; Yecies, D.; Lipovsky, A.I.; Gorgun, C.; Kwiatkowski, D.J.; Hotamisligil, G.S.; Lee, C.-H.; et al. Akt Stimulates Hepatic SREBP1c and Lipogenesis through Parallel mTORC1-Dependent and Independent Pathways. *Cell Metab.* 2011, 14, 280.
75. Jiang, F.; Lim, H.K.; Morris, M.J.; Prior, L.; Velkoska, E.; Wu, X.; Dusting, G.J. Systemic upregulation of NADPH oxidase in diet-induced obesity in rats. *Redox Rep.* 2011, 16, 223–229.
76. Guo, S. Molecular Basis of Insulin Resistance: The Role of IRS and Foxo1 in the Control of Diabetes Mellitus and Its Complications. *Drug Discov. Today Dis. Mech.* 2013, 10, e27–e33.
77. Allison, M.B.; Myers, M.G., Jr. 20 years of leptin: Connecting leptin signaling to biological function. *J. Endocrinol.* 2014, 223, T25–T35.
78. Yiannikouris, F.; Karounos, M.; Charnigo, R.; English, V.L.; Rateri, D.L.; Daugherty, A.; Cassis, L.A. Adipocyte-specific deficiency of angiotensinogen decreases plasma angiotensinogen concentration and systolic blood pressure in mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012, 302, R244–R251.
79. Su, W.; Guo, Z.; Randall, D.C.; Cassis, L.; Brown, D.R.; Gong, M.C. Hypertension and disrupted blood pressure circadian rhythm in type 2 diabetic db/db mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008, 295, H1634–H1641.
80. Qi, Y.; Zhang, K.; Wu, Y.; Xu, Z.; Yong, Q.C.; Kumar, R.; Baker, K.M.; Zhu, Q.; Chen, S.; Guo, S. Novel mechanism of blood pressure regulation by forkhead box class O1-mediated transcriptional control of hepatic angiotensinogen. *Hypertension* 2014, 64, 1131–1140.
81. Guilherme, A.; Virbasius, J.V.; Puri, V.; Czech, M.P. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008, 9, 367–377.

82. Winer, S.; Chan, Y.; Paltser, G.; Truong, D.; Tsui, H.; Bahrami, J.; Dorfman, R.; Wang, Y.; Zielenski, J.; Mastronardi, F.; et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat. Med.* 2009, 15, 921–929.
83. Bremer, A.A.; Devaraj, S.; Afify, A.; Jialal, I. Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, E1782–E1788.
84. Xu, H.; Li, H.; Woo, S.L.; Kim, S.M.; Shende, V.R.; Neuendorff, N.; Guo, X.; Guo, T.; Qi, T.; Pei, Y.; et al. Myeloid cell-specific disruption of *Period1* and *Period2* exacerbates diet-induced inflammation and insulin resistance. *J. Biol. Chem.* 2014, 289, 16374–16388.
85. Remely, M.; Haslberger, A.G. The microbial epigenome in metabolic syndrome. *Mol. Asp. Med.* 2017, 54, 71–77.
86. Marques, F.Z.; Nelson, E.; Chu, P.Y.; Horlock, D.; Fiedler, A.; Ziemann, M.; Tan, J.K.; Kuruppu, S.; Rajapakse, N.W.; El-Osta, A.; et al. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation* 2017, 135, 964–977.
87. Chassaing, B.; Miles-Brown, J.; Pellizzon, M.; Ulman, E.; Ricci, M.; Zhang, L.; Patterson, A.D.; Vijay-Kumar, M.; Gewirtz, A.T. Lack of soluble fiber drives diet-induced adiposity in mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2015, 309, G528–G541.
88. Yan, H.; Potu, R.; Lu, H.; Vezzoni de Almeida, V.; Stewart, T.; Ragland, D.; Armstrong, A.; Adeola, O.; Nakatsu, C.H.; Ajuwon, K.M. Dietary fat content and fiber type modulate hind gut microbial community and metabolic markers in the pig. *PLoS ONE* 2013, 8, e59581.
89. Wang, J.; Tang, H.; Zhang, C.; Zhao, Y.; Derrien, M.; Rocher, E.; van-Hylckama Vlieg, J.E.; Strissel, K.; Zhao, L.; Obin, M.; et al. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME J* 2015, 9, 1–15.
90. Lye, H.S.; Kuan, C.Y.; Ewe, J.A.; Fung, W.Y.; Liong, M.T. The Improvement of Hypertension by Probiotics: Effects on Cholesterol, Diabetes, Renin, and Phytoestrogens. *Int. J. Mol. Sci.* 2009, 10, 3755–3775.

91. Zheng, J.S.; Parnell, L.D.; Smith, C.E.; Lee, Y.C.; Jamal-Allial, A.; Ma, Y.; Li, D.; Tucker, K.L.; Ordovas, J.M.; Lai, C.Q. Circulating 25-hydroxyvitamin D, IRS1 variant rs2943641, and insulin resistance: Replication of a gene-nutrient interaction in 4 populations of different ancestries. *Clin. Chem.* 2014, 60, 186–196.
92. Guo, S.; Cichy, S.B.; He, X.; Yang, Q.; Ragland, M.; Ghosh, A.K.; Johnson, P.F.; Unterman, T.G. Insulin suppresses transactivation by CAAT/enhancer-binding proteins beta (C/EBPbeta). Signaling to p300/CREB-binding protein by protein kinase B disrupts interaction with the major activation domain of C/EBPbeta. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 8516–8523.
93. Cao, J.; Peng, J.; An, H.; He, Q.; Boronina, T.; Guo, S.; White, M.F.; Cole, P.A.; He, L. Endotoxemia-mediated activation of acetyltransferase P300 impairs insulin signaling in obesity. *Nat. Commun.* 2017, 8, 131.
94. He, L. Alterations of Gut Microbiota by Overnutrition Impact Gluconeogenic Gene Expression and Insulin Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 2121.
95. Guenther Boden, C.H.; Barrero, C.A.; Stein, T.P.; Chen, X.; Cheung, P.; Fecchio, C.; Koller, S.; Merali, S. Excessive caloric intake acutely causes oxidative stress, GLUT4 carbonylation, and insulin resistance in healthy men. *Sci. Transl. Med.* 2015, 7, 304re307
96. Cheng, C.W.; Villani, V.; Buono, R.; Wei, M.; Kumar, S.; Yilmaz, O.H.; Cohen, P.; Sneddon, J.B.; Perin, L.; Longo, V.D. Fasting-Mimicking Diet Promotes Ngn3-Driven beta-Cell Regeneration to Reverse Diabetes. *Cell* 2017, 168, 775–788.
97. Li, Y.; Hruby, A.; Bernstein, A.M.; Ley, S.H.; Wang, D.D.; Chiuve, S.E.; Sampson, L.; Rexrode, K.M.; Rimm, E.B.; Willett, W.C.; et al. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015, 66, 1538–1548.
98. Sacks, F.M.; Lichtenstein, A.H.; Wu, J.H.Y.; Appel, L.J.; Creager, M.A.; Kris-Etherton, P.M.; Miller, M.; Rimm, E.B.; Rudel, L.L.; Robinson, J.G.; et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2017, 136, e1–e23.
99. Hanhineva, K.; Törrönen, R.; Bondia-Pons, I.; Pekkinen, J.; Kolehmainen, M.; Mykkänen, H.; Poutanen, K. Impact of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2010, 11, 1365–1402.

100. Wang, X.; Zhang, W.; Chen, H.; Liao, N.; Wang, Z.; Zhang, X.; Hai, C. High selenium impairs hepatic insulin sensitivity through opposite regulation of ROS. *Toxicol. Lett.* 2014, 224, 16–23.
101. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulates thermogenesis-a critical update. *Peptide.* 2014;54: 89–100.
102. Gregg EW, Cauley JA, Stone K, Thompson TJ, Bauer DC, Cummings SR, Et Al., For The Study Of Osteoporotic Fractures Research Group. Relationship Of Changes In Physical Activity And Mortality Among Older Women. *JAMA*;289:2379-86,2003
103. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Et Al. Gemfibrozil For The Secondary Prevention Of Coronary Heart Disease In Men With Low Levels Of Highdensity Lipoprotein Cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.*;341:410–418, 1999
104. Consultation, W.E., The International Classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI. 2002.
105. Kuk JL, Ardern CI. Age and Sex Differences in the Clustering of Metabolic Syndrome Factors. *Diabetes Care*, Volume 33, Number 11, November 2010
106. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest* 2018 Jan;41(1):99-109
107. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. Hindawi Publishing Corporation *Journal of Diabetes Research* Volume 2013, Article ID 390534
108. Bandeali S, Farmer J. High-density lipoprotein and atherosclerosis: the role of antioxidant activity. *Curr Atheroscler Rep* 2012 Apr;14(2):101-7
109. Piantanida E, Ippolito S, Gallo D et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest.* 2020 Jul;43(7):885-899
110. Patil VP, Shilpasree AS et al. Evaluation of renal function in subclinical hypothyroidism. *J Lab Physicians.* Jan-Mar 2018;10(1):50-55
111. Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascul Pharmacol* Mar-Apr 2010;52(3-4):151-6. doi: 10.1016/j.vph.2009.09.004.
112. Stabouli S, Papakatsika S, Kotsis V. Hypothyroidism and hypertension *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010 Nov;8(11):1559-65.

113. Effraimidis G, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Discontinuation of smoking increases the risk for developing thyroid peroxidase antibodies and/or thyroglobulin antibodies: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1324-1328.
114. Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N et al. Smoking is negatively associated with the presence of thyroglobulin autoantibody and to a lesser degree with thyroid peroxidase autoantibody in serum: a population study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 367-373.
115. Cho NH, Choi HS, Kim KW et al. Interaction between cigarette smoking and iodine intake and their impact on thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:264-270.
116. Sawicka-Gutaj N., Gutaj P. Et al. Influence of cigarette smoking on thyroid gland. *Endokrynol Pol.* 2014;65(1):54-62.
117. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, Jørgensen T, Laurberg P. Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population-based case-control study. *Eur J Endocrinol.* 2012 Oct;167(4):483-90
118. Siemińska L, Wojciechowska C, Walczak K, Borowski A, Marek B, Nowak M, et al. Associations between metabolic syndrome, serum thyrotropin, and thyroid antibodies status in postmenopausal women, and the role of interleukin-6. *Endokrynol Pol* 2015; 66: 394-403.
119. Gagnon A, Langille M, Chaker S, Antunes TT, Durand J, Sorisky A. TSH signaling pathways that regulate MCP-1 in human differentiated adipocytes. *Metabolism* 2014; 63: 812-21.
120. Lei Y, Yang J, Li H, Zhong H, Wan Q. Changes in glucose-lipid metabolism, insulin resistance, and inflammatory factors in patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Lab Anal* 2019; 33: e22929.
121. Özkan S, Kayataş K. Hashimoto Tiroiditli Hastalarda Metabolik Sendrom Parametlerinin İncelenmesi (The Evaluation of Metabolic Syndrome Parameters of Patients with Hashimoto's Thyroiditis) *Istanbul Med J* 2015; 16: 141-4
122. Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocr J* 2007; 54: 71-6
123. Erdogan M, Canataroglu A, Ganidagli S, Kulaksızoglu M. Metabolic syndrome prevalence in subclinic and overt hypothyroid patients and the relation among

metabolic syndrome parameters. J Endocrinol Invest 2011; 34: 488-92.

